

진세노사이드 Rb1과 Rg1에 의한 HaCaT 피부각질세포의 전사체 분석

김정민¹, 조원준², 윤희승², 방인석^{*}

¹(주)엔에이알센터 DNA칩 분석팀, ²호서대학교 생명과학과

Transcriptome Analysis of Human HaCaT Keratinocytes by Ginsenosides Rb1 and Rg1

Jung Min Kim¹, Won June Cho², Hee Seung Yoon², and In Seok Bang^{2*}

¹NAR Center, Inc., Daejeon Oriental Hospital of Daejeon University

²Dept. of Biological Science and the Research Institute for Basic Sciences, Hoseo University

요약 인삼(*Panax ginseng* C. A. Meyer)의 주요 생리활성물질인 진세노사이드(ginsenoside) Rb1과 Rg1의 효능검증 및 작용점을 규명하고자 HaCaT 피부각질세포에서 유전체 분석(gene expression profiles)을 실시하였다. 진세노사이드 Rb1과 Rg1 각각의 처리 농도 및 시간에 따른 HaCaT 세포에 대한 세포독성은 나타나지 않았으며, 10 µg/mL의 진세노사이드 Rb1과 Rg1 각각을 6 및 24 시간 처리하여 유전체 분석 결과, 진세노사이드 Rb1과 Rg1의 24 시간 처리군에서 항노화 및 피부탄력 관련 유전자인 fibroblast growth factor (FGF2)의 활성이 증가된 것으로 나타났다. 또한 진세노사이드 Rb1의 24 시간 처리군에서는 항산화 작용점에 있는 일련의 유전자군, FANCD2, FGF2, LEPR, FAS 등의 활성을 확인하였다. 향후 확인된 항노화 및 피부탄력 관련 주요인자들의 작용 및 상관관계를 구체적으로 확인하고, 특히 진세노사이드 Rb1의 신호전달을 완성하고자 한다.

Abstract This study examined the efficacy and the mechanism of action of biological response modifiers, ginsenosides Rb1 and Rg1 isolated from *Panax ginseng* C.A. Meyer on human keratinocytes HaCaT cell lines. A non-significant cytotoxic response was obtained in the HaCaT cell lines on treatment with various concentrations of ginsenosides Rb1 and Rg1 for different time durations. Furthermore, the global changes in the mRNA profile of HaCaT cells were investigated using DNA microarrays after stimulation with the ginsenosides Rb1 and Rg1. Ginsenosides Rb1 and Rg1 strongly increased FGF2 in HaCaT cells, and were found to be a candidate gene for antioxidant activity and elasticity. Other key candidate genes for antioxidant activity, such as FANCD2, LEPR, and FAS, also show enhanced regulation in HaCaT cells treated with ginsenoside Rb1. This study will be useful for understanding the regulatory genes involved in skin elasticity and signal transduction pathway stimulated by the ginsenoside Rb1. This paper currently focuses on the key factors regulating the interaction of anti-aging principles and skin elasticity.

Key Words : Ginsenoside Rb1, Rg1, Human keratinocyte HaCaT cell line, Microarray analysis

1. 서론

사포닌(saponin)은 배당체(glycoside) 화합물의 일종

이다. 배당체는 당(glycone)과 비당(aglycone)으로 구성되며, 비당부분을 사포게닌(sapogenin) 이라고도 하는데, 사포닌은 비당부분에 포함된다[1]. 사포닌은 구조에 따라

본 결과물은 교육과학기술부의 재원으로 지원을 받아 수행된 호서대학교 산학협력 선도대학(LINC) 육성사업의 연구결과입니다 (2013-0162).

*Corresponding Author : In Seok Bang (Hoseo Univ.)

Tel: +82-41-540-9595 email: isbang@hoseo.edu

Received October 27, 2014

Revised November 5, 2014

Accepted November 6, 2014

스테로이드(steroid)계와 트리테르페노이드(triterpenoid)계 사포닌으로 구분하며, 트리테르페노이드계는 다시 담마란(dammarane)계와 올레아난(oleanane)계 사포닌으로 구분한다[2]. 특히 인삼(*Panax ginseng* C. A. Meyer)에 함유된 사포닌은 트리테르페노이드계의 담마란계 화합물로, 인삼 배당체란 의미로 진세노사이드(ginsenoside)라 명명한다[3, 4]. 진세노사이드는 인삼의 대표적인 생리활성물질로 66종이 밝혀졌으며 38종의 진세노사이드 화학구조가 고려인삼(홍삼 31종, 백삼 25종)에서 발견되었으며, 미국삼(*Panax quinquefolius* L.)에는 19종의 진세노사이드가, 삼칠삼(*Panax notoginseng* Burkill)에는 29종의 진세노사이드가 발견되었다[5-7]. 진세노사이드는 항암, 면역증강, 혈압강화, 혈당강화, 항염증 및 항산화 효과 등 매우 다양한 약리 효능을 가지는 것으로 알려져 있다[8-11].

진세노사이드의 주된 약리활성 성분으로 알려져 있는 Rb1과 Rg1은 특히 항염증 및 항산화 효능이 우수한 것으로 알려져 있으며, 피부노화 억제 기능을 예상하고 있다[12]. 또한 진세노사이드 Rb1은 중추신경 억제, 최면, 진통, 정신 안정, 해열, 혈청단백질 합성촉진, 중성지방 분해억제, 합성촉진(인슐린 유사), 콜레스테롤 생합성촉진, 플라스민 활성화, RNA 합성촉진, 호르몬 분비촉진 작용 등의 다양한 작용이 보고된 바 있다[4]. 진세노사이드 Rg1은 중추신경 흥분, 피로회복, 기억·학습기능 개선, DNA 및 RNA 합성촉진, 플라스민 활성화 작용 등이 보고되었다[13, 14].

사람유래 피부각질세포 HaCaT은 항노화, 항산화, 피부탄력, 미백 등의 연구를 위하여 많은 연구자들이 흔히 사용하고 있는 세포주이다[15,16]. 본 연구는 피부노화 억제 기능이 있을 것으로 예상되는 진세노사이드 Rb1과 Rg1의 작용점을 검증하기 위하여 피부각질세포 HaCaT에서 유전체 분석(gene expression profiles)에 의한 효능 분석을 실시하였다. 특히 분자유전학적 분석기법을 적용하기 위하여 마이크로어레이(microarray) 분석을 실시하여 유전체(genome) 수준에서 작용양상을 확인하고 작용기전을 규명하고자 한다.

2. 재료 및 방법

2.1 세포주 및 진세노사이드

본 연구에 사용된 세포주는 사람유래 피부각질세포

(keratinocyte; HaCaT cell)로 한국생명공학연구원 바이오의약연구소(이수의 박사)로부터 분양 받았으며, 진세노사이드 Rb1과 Rg1은 (주)비티진(대전, 한국)으로부터 구입하여 사용하였다.

2.2 세포배양

HaCaT 세포 배양을 위해 10% fetal bovine serum (FBS)와 100 units/ml penicillin, 100 µg/ml streptomycin이 포함된 Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) 배지를 사용하여 37°C로 유지되는 5% CO₂ 배양기에서 배양하였다. 배양 시 주 2~3회 동일 배지로 갈아준 다음, 배양 6~7일 경과 후 PBS로 세척 및 0.05% trypsin-0.02% EDTA로 부착된 세포를 분리 및 원심분리하여 실험에 사용하였다.

2.3 세포증식 및 세포독성 평가

HaCaT 세포를 96 well plate에 well 당 1×10^4 cells/ml가 되도록 100 µl씩 분주하고 24 시간 부착시킨 후, 시료를 농도별로 첨가하여 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 24, 48 시간 배양하였다. 배양된 세포에 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) (TREVIGEN, USA) 용액 10 µl를 첨가하여 동일한 배양 조건에서 4 시간 동안 더 배양하였다. 이때 생성된 formazan 결정체에 제공된 detergent reagent를 100 µl 첨가하여 동일한 배양조건에서 4 시간 동안 반응시킨 후 ELISA reader로 570 nm에서 흡광도를 측정하였다. 세포 생존율은 대조군의 흡광도에 대한 백분율로 나타내었다.

2.4 Total RNA 추출

진세노사이드 Rb1과 Rg1 및 메탄올(control) 처리된 HaCaT 세포를 회수하고, TRIzol® REAGENT (Invitrogen, USA)를 이용하여 total RNA를 추출하였다. Total RNA 정량 및 정성 분석은 RNA nano kit (2100 Bioanalyzer System, Agilent Technologies, USA)를 사용하였으며, migration 및 peak pattern, 28s/18s ribosomal RNA의 비율 등을 고려한 RIN (RNA Integrity Number) 값은 9.5 이상 이었다.

2.5 Microarray analysis

각 total RNA로부터 target cRNA의 합성 (amplification and labeling) 및 혼성화 반응(nucleic acid

hybridization)은 Agilent's Low RNA Input Linear Amplification Kit PLUS (Agilent Technology, USA)를 이용하여 수행하였다. 대조군으로 에탄올 처리된 시료는 cyanine 3, 실험군 진세노사이드 Rb1 혹은 Rg1 처리된 시료는 cyanine 5로 각 증폭 및 라벨시켰다. 증폭 및 라벨된 cRNA는 RNase Mini Spin Columns (Qiagen, Hilden, Germany)를 이용하여 정제하고, ND-1000 spectrophotometer (NanoDrop Technologies, Wilmington, DE, USA)를 이용하여 정량하였다. 750 ng cRNA를 이용하여 hybridization buffer를 만들고 Agilent Whole Human Genome Oligo Microarray (44 K)에서 혼성화 반응을 실시하였다.

Hybridization image는 Agilent DNA Microarray Scanner를 이용하여 스캔하였으며, data quantification은 Agilent Feature Extraction Software를 이용하였다. 모든 data의 normalization (LOWESS)과 fold-changed gene의 선택은 GeneSpring GX 7.3 (Agilent Technology)으로 수행하였다. 각 실험군에서 flag-out gene들은 제거하였으며, normalized ratio는 signal channel intensity 중간값을 control channel intensity 중간값으로 나누어 산출하였다. Gene selection을 위한 functional annotation은 Gene Ontology/TCConsortium (<http://www.geneontology.org/index.shtml>) DB정보를 따랐으며, BioCarta (<http://www.biocarta.com/>), DAVID (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/>), 그리고 Medline databases (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)를 이용하여 기능 연구를 위한 data mining을 수행하였다.

2.6 통계처리

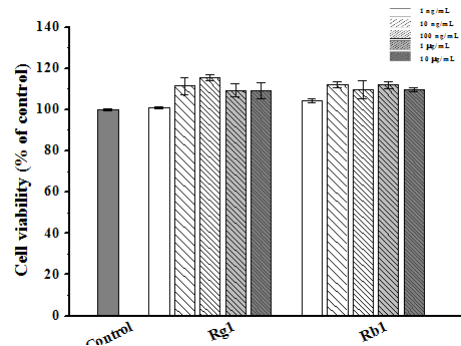
실험결과는 SPSS program (ver. 12.0.01)을 이용하여 실험군당 평균±표준편차로 표시하였고 통계적 유의성 검정은 분산분석(ANOVA test)을 한 후 $p < 0.05$ 수준에서 Tukey's test를 이용하여 상호검정하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1 진세노사이드의 세포독성 평가

진세노사이드 Rb1과 Rg1의 각 농도(1, 10, 100 ng/ml 및 1, 10 µg/ml)를 1×10^4 cells/ml의 HaCaT 세포에 처리하여 24(not shown), 48 시간 동안 배양하여 세포 생존율

을 MTT assay로 확인한 결과, 세포독성 및 세포증식에 영향을 미치지 않았다.



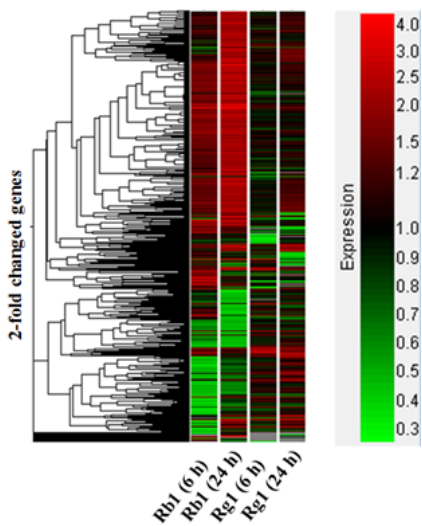
[Fig. 1] Results of ginsenoside Rb1 and Rg1 on cell proliferation assay in HaCaT cells. Cells were treated with different concentration of ginsenoside Rb1 and Rb1 as indicated in material and methods. Cell viability was analyzed using the MTT assay. The date indicated the mean±SD for triplicate experiments.

3.2 유전체 분석

진세노사이드 Rb1과 Rg1 각 10 µg/ml 농도를 HaCaT 세포에 6 및 24 시간 처리하고 항노화 등의 작용점을 규명하기 위하여 유전체 분석(gene expression profiles)을 실시하였다. 진세노사이드 Rb1과 Rg1에 의한 HaCaT 세포의 유전체 발현의 패턴은 상이한 것으로 나타났으며, Rb1에 의한 발현 차이가 더 현저한 것으로 나타났[Fig. 2]. 특히 Rb1의 경우는 시간 경과별(time-dependent manner) 유의한 발현 패턴(2-fold changed genes의 일관성 있는 패턴)이 있는 것으로 나타났다. 이들 유전자들을 이용하여 gene ontology 분석을 수행한 결과(Table 1), 71 개 유전자는 nucleoside, nucleotide and nucleic acid metabolism 시그널링에 작용하는 것으로 나타났다. RNA 합성촉진 작용이 있는 것으로 이전 보고된바 있는데, pre-mRNA processing에 관여하는 일련의 유전자군도 확인되었다(10 개 유전자). 또한 apoptosis 및 oncogenesis에 관여하는 유전자 역시 각 16 및 10 개가 확인되었다. 한편, 진세노사이드 Rb1은 iNOS에 의한 NO의 생성을 야기하고 caspase-3가 중간 매개체로 작용하여 C6 glioma 세포의 세포사멸을 유도한다는 이전 연구 결과[17]를 토대로, 추가적인 항암 작용에 대하여 분석할 필요가 있다.

[Table 1] Effects of ginsenoside Rb1 on gene ontology analysis in HaCaT cells.

>2-fold in Rb1_24h			
GO Term	Count	p-value	Gene ID
BP00125:Intracellular protein traffic	35	0.0005	23256, 1434, 139818, 22931, 1315, 84100, 3842, 3841, 255928, 9218, 221079, 58533, 53371, 6643, 6745, 8898, 55737, 56992, 26953, 55916, 10254, 23161, 23471, 373, 57122, 5903, 51128, 1657, 1121, 9765, 8723, 51762, 729540, 8411, 51412
BP00138:Protein targeting	9	0.0011	6643, 729540, 23471, 3842, 6745, 9655, 3841, 65065, 5903
BP00133:Nuclear transport	9	0.0017	1434, 26953, 55916, 53371, 729540, 3842, 57122, 3841, 5903
BP00137:Protein targeting and localization	11	0.0104	56992, 6643, 729540, 23471, 3842, 390535, 6745, 9655, 3841, 65065, 5903
BP00276:General vesicle transport	10	0.0564	51128, 22931, 9218, 221079, 1121, 84100, 51762, 373, 6745, 8898
BP00224:Cell proliferation and differentiation	27	0.0695	3627, 64151, 54556, 2252, 54510, 80310, 147923, 51276, 29915, 2247, 1069, 284406, 56992, 57547, 5321, 125893, 83744, 4291, 23683, 3344, 7443, 79692, 9134, 284370, 121441, 6670, 6671
BP00047:Pre-mRNA processing	10	0.0732	51340, 25879, 10914, 6635, 7072, 10286, 5500, 51068, 85437, 8559
BP00179:Apoptosis	16	0.0766	11235, 8883, 9984, 3574, 23683, 54556, 330, 9263, 8087, 355, 400242, 9774, 7341, 5500, 4818, 23586
BP00031:Nucleoside, nucleotide and nucleic acid metabolism	71	0.0873	55781, 8886, 55133, 10403, 27067, 254251, 51276, 29915, 10923, 81627, 9652, 55854, 6258, 56852, 7978, 3344, 56165, 25788, 57122, 79692, 1653, 25879, 10914, 6938, 166968, 7072, 5500, 10622, 85437, 29883, 79723, 6635, 9984, 51068, 65986, 8654, 8204, 83594, 51616, 51340, 147923, 9774, 284406, 11179, 26108, 4801, 55667, 5137, 23586, 2551, 26953, 57547, 125893, 83744, 147837, 51118, 51382, 8087, 5393, 5000, 284370, 466, 6670, 80110, 10286, 6671, 6917, 29922, 528, 23595, 8559
<2-fold in Rb1_24h			
GO Term	Count	p-value	Gene ID
BP00166:Neuronal activities	8	0.0121	9201, 221178, 8148, 2905, 1443, 728806, 6853, 6586
BP00275:Extracellular matrix protein-mediated signaling	3	0.0316	3339, 3911, 7148
BP00281:Oncogenesis	6	0.0411	8148, 84898, 29998, 391104, 339488, 51513



[Fig. 2] Effect of ginsenoside Rb1 and Rg1 on gene expression profiles in HaCaT cells. Total RNA was

extracted from untreated and Rb1 (10 µg/mL) or Rg1 (10 µg/mL)-treated HaCaT cells after 6 and 24 h of treatment. The untreated samples were labeled with Cy3 and treated samples with Cy5. Data normalization (LOWESS) was performed using GeneSpring GX 7.3 (see Agilent's GeneSpring GX software; <http://www.genomics.agilent.com/>). A gene set representing > 2-fold changes in at least one sample is presented by hierarchical clustering analysis (red, > 2-fold change; green, < 2-fold change).

진세노사이드 Rb1과 Rg1의 작용 중, 항산화 효과 (antioxidant activity) 여부를 확인하였다. 항산화 효과 관련 유전자를 NCBI 데이터베이스에서 추출하고, Rb1과 Rg1에서 영향을 받은 유전자(2-fold changed genes)로부터 재추출 하였다[Fig. 3A]. 11 개 유전자는 2 배 이상 발현 차이가 있으면서 항산화 효과에 관여하는 유전자 군이다[Table 2]. 특히 Rb1(24 시간 처리구)의 경우, 항산

[Table 2] The lists of altered genes involved in antioxidant activity by ginsenoside Rb1 and Rg1 in HaCaT cells.

Rb1_06		Rb1_24		Rg1_06		Rg1_24		Gene Symbol	Gene Name
Ratio ^a	p-value	Ratio	p-value	Ratio	p-value	Ratio	p-value		
2.63	0.2253	3.43	0.2387	0.88	0.5559	1.32	0.3201	LEPR	leptin receptor
1.47	0.2275	2.18	0.1266	1.19	0.4310	1.12	0.5597	FAS	Fas (TNF receptor superfamily, member 6)
1.45	0.2469	2.16	0.1351	1.23	0.3826	2.21	0.1257	FGF2	fibroblast growth factor 2 (basic)
1.38	0.0000	2.12	0.0000	1.02	0.6640	1.07	0.3854	FAS	Fas (TNF receptor superfamily, member 6)
1.83	0.2438	2.05	0.2182	2.92	0.2203	3.77	0.1869	FANCD2	Fanconi anemia, complementation group D2
0.55	0.4895	1.23	0.8357	0.68	0.3642	0.40	0.1807	KL	klotho
1.09	0.6009	0.87	0.6071	1.31	0.2695	2.11	0.1563	GHRL	ghrelin/obestatin prepropeptide
0.42	0.1186	0.86	0.4690	0.61	0.1855	0.82	0.3902	APP	amyloid beta (A4) precursor protein
0.48	0.2089	0.68	0.4172	0.61	0.2923	0.65	0.3040	RPS6KB1	ribosomal protein S6 kinase, 70kDa, polypeptide 1
ND		0.45	0.4866	1.26	0.4635	1.11	0.7138	LIPC	lipase, hepatic
ND		0.19	0.2313	ND		ND		ALB	albumin

^a The normalized ratio was calculated by dividing the test channel intensity by the control channel intensity. ND, no detected.

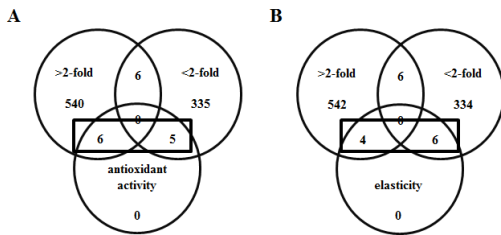
[Table 3] The lists of altered genes involved in elasticity by ginsenoside Rb1 and Rg1 in HaCaT cells.

Rb1_06		Rb1_24		Rg1_06		Rg1_24		Gene Symbol	Gene Name
Ratio ^a	p-value	Ratio	p-value	Ratio	p-value	Ratio	p-value		
1.45	0.2469	2.16	0.1351	1.23	0.3826	2.21	0.1257	FGF2	fibroblast growth factor 2 (basic)
1.38	0.4259	2.06	0.3408	1.05	0.8842	1.14	0.7687	KLK3	kallikrein-related peptidase 3
4.06	0.1669	1.81	0.3911	2.02	0.2055	5.58	0.1110	CTSG	cathepsin G
2.04	0.1559	1.17	0.6568	1.06	0.7895	0.79	0.3985	ABCC6	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 6
ND		0.90	0.6653	0.29	0.1930	ND		FGA	fibrinogen alpha chain
0.43	0.1205	0.87	0.5043	1.03	0.8700	1.01	0.9440	MYO5A	myosin VA (heavy chain 12, myoxin)
0.48	0.1332	0.69	0.2354	0.89	0.5466	0.98	0.9005	FBN1	fibrillin 1
0.49	0.1371	0.68	0.2268	0.94	0.7236	1.05	0.7955	VCAN	versican
0.66	0.2139	0.31	0.0971	0.81	0.3838	0.61	0.1854	TNXB	tenascin XB
0.71	0.2500	0.31	0.0958	0.84	0.4255	0.77	0.3132	TNXB	tenascin XB

^a The normalized ratio was calculated by dividing the test channel intensity by the control channel intensity. ND, no detected.

화 작용점에 있는 FANCD2 (Fanconi anemia, complementation group D2), FGF2(fibroblast growth factor-2), LEPR (leptin receptor), FAS (TNF receptor superfamily, member 6) 유전자의 발현을 2 배 이상 증가시키는 것으로 나타났다. 이들 유전자 중, FGF2는 진세 노사이드 Rb1과 Rg1의 24 시간 처리군 모두에서 발현이

증가되었다(각 2.16 및 2.21 배). FGF2는 항노화 및 피부 탄력에 관여한다고 보고된 바 있는 유전자 중의 하나이 기도 하다[18-20].



[Fig. 3] A venn diagram for antioxidant activity and elasticity on altered expression by ginsenoside Rb1 and Rg1 in HaCaT cells. These gene lists (antioxidant activity-(A) or elasticity-related genes (B); more than 2-fold changes in at least one sample) were then individually intersected with venn diagrams. The results of these intersections are presented in Tables 2 and 3 for detailed lists.

추가로 피부탄력 관련 유전자를 NCBI 데이터베이스에서 추출하고, 진세노사이드 Rb1과 Rg1에서 영향을 받은 유전자로부터 재 추출하였다[Fig. 3B]. 10 개 유전자는 2 배 이상 발현 차이가 있으면서 피부탄력에 관여하는 유전자 군이다(Table 3). 이들 유전자 중, cathepsin G (CTSG)는 피부탄력 핵심 단백질인 엘라스틴(elastin)의 분해작용(elastolytic activity)에 관여하는 것으로 알려져 있다. CTSG는 진세노사이드 Rb1과 Rg1에 의해 오히려 발현이 증가한 것으로 나타났으나, 항상성과의 관련성과 더불어 그 이유를 좀 더 확인할 필요가 있다. 향후 추가적인 분자생물학적 연구로 진세노사이드 Rb1과 Rg1에 의한 항노화 및 피부탄력 작용점을 검증하고, 작용기전을 규명하고자 한다.

4. 결론

HaCaT 피부각질세포에서 진세노사이드 Rb1과 Rg1의 효능검증 및 작용점을 유전체 분석으로 규명하였다. 진세노사이드 Rb1과 Rg1에 의한 HaCaT 세포의 유전체 발현 패턴은 상이한 것으로 나타났으며, Rb1에 의한 발현 차이가 더 현저한 것으로 나타났다. 발현 차이가 있는 유전자들을 대상으로 gene ontology 분석을 수행하여, apoptosis 및 oncogenesis에 작용할 가능성을 확인하였다. 진세노사이드 Rb1과 Rg1의 처리군에서 항노화 및 피부탄력 관련 유전자인 FGF2의 활성이 증가된 것으로 나타났다. 또한 진세노사이드 Rb1의 처리군에서 항산화 작용점에 있는 일련의 유전자군, FANCD2, FGF2, LEPR,

FAS 등의 활성과 피부탄력에 작용하는 유전자군, FGF2, KLK3, CTSG, VCAN, TNXB 등의 발현 차이를 확인하였다.

References

- [1] I. K. Joo, H. Y. Kim, J. H. Kim, O. Shehzad, Y. S. Kim, Y. M. Han, "Effects of Ginsenosides Rd and Rg1 on Proliferation of B Cells and Antibody Induction", *Pharmaceutical Soc Korea*, 57(1), pp.1-7, 2013.
- [2] M. Karikura, T. Miyase, H. Tanizawa, T. Taniyama, Y. Takino, "Studies on absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. VII. Comparison of the decomposition mode:s of ginsenoside-Rb1 and Rb2 in the digestive tract of rats", *Chem Pharm Bull*, 39(9), pp.2357-2361, 1991.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1248/cpb.39.2357>
- [3] K. T. Choi, "Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean Panax ginseng C A Meyer", *Acta Pharmacol Sin*, 29(9), pp.1109-1118, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00869.x>
- [4] J. M. Lü, Q. Yao, C. Chen, "Ginseng compounds: an update on their molecular mechanisms and medical applications", *Curr Vasc Pharmacol*, 7(3), pp.293-302, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/157016109788340767>
- [5] S. D. Lee, W. I. Hwang, H. Okuda, "Effect of Acidic Polysaccharide Components of Korean Ginseng on Lipolytic Action of Toxohormone-L and on Activity of Angiotensin Converting Enzyme", *Korean J Ginseng Sci*, 20(3), pp.248-255, 1996.
- [6] J. D. Park, "Recent studies on the chemical constituents of Korean ginseng (Panax ginseng C. A. Meyer)", *Korean J Ginseng Sci*, 20(4), pp.32-45, 1996.
- [7] K. T. Choi, D. C. Yang, "Pharmacological effects and medicinal components of korea ginseng(Panax ginseng C. A. Meyer)", *The Korean Research and Industry*, 6(2), pp.2-21, 2012.
- [8] J. W. Lee, H. O. Sohn, J. H. Do, "Function of the water soluble browning reaction products isolated from Korean red ginseng 2. Linoleic acid, Ox-brain autoxidant and Fe²⁺-ADP/NADsystem", *J Ginseng Res*, 24(1), pp.35-40, 2000.
- [9] T. K. Lee, R. M. Johnke, R. R. Allison, K. F. O'Brien, L. J. Jr. Dobbs, "Radioprotective potential of ginseng",

Mutagenesis, 20(4), pp.237-243, 2005.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/mutage/gei041>

[10] J. G. Shin, J. W. Park, J. K. Pyo, M. H. Chung, "Protective effects of a ginseng component, maltol(2-methyl-3-hydroxyl-4-pyrone) against tissue damages induced by oxygen radicals", *Korean J Ginseng Sci*, 14(2), pp.187-190, 1990.

[11] J. J. Wee, J. D. Park, M. W. Kim, H. J. Lee, "Identification of phenolic antioxidant components isolated from Panax ginseng", *J Korean Agric Chem Soc*, 32(1), pp.50-56, 1989.

[12] X. Y. Wang, Y. G. Wang, Y. F. Wang, "Ginsenoside Rb1, Rg1 and three extracts of traditional Chinese medicine attenuate ultraviolet B-induced G1 growth arrest in HaCaT cells and dermal fibroblasts involve down-regulating the expression of p16, p21 and p53", *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 27(4), pp.203-212, 2011.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0781.2011.00601.x>

[13] Y. Cheng, L. H. Shen, J. T. Zhang, "Anti-amnestic and anti-aging effects of ginsenoside Rg1 and Rb1 and its mechanism of action", *Acta Pharmacol Sin*, 26(2) pp.143-149, 2005.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00034.x>

[14] C. F. Chen, W. F. Chiou, J. T. Zhang, "Comparison of the pharmacological effects of Panax ginseng and Panax quinquefolium", *Acta Pharmacol Sin*, 29(9), pp.1103-1108, 2008.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00868.x>

[15] C. Simmler, C. Antheaume, A. Lobstein, "Antioxidant biomarkers from Vanda coerulea stems reduce irradiated HaCaT PGE-2 production as a result of COX-2 inhibition", *PLoS One*, 5(10), e13713, 2010.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0013713>

[16] C. K. Fung, N. Xi, R. Yang, K. Seiffert-Sinha, K. W. Lai, A. A. Sinha, "Quantitative analysis of human keratinocyte cell elasticity using atomic force microscopy (AFM)", *IEEE Trans Nanobioscience*, 10(1), pp.9-15, 2011.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/TNB.2011.2113397>

[17] J. H. Park, Y. H. Lee, K. S. Kang, S. K. Lee, S. Z. Kim, J. Y. Park, E. K. Kwak, Y. K. Sohn, "The effects of ginsenoside Rb1 on the apoptosis and the production of nitric oxide in Rat C6 glioma cells", *Korean J Pathol*, 38(1), pp.1-7, 2004.

[18] A. Yokoyama, T. Muneta, A. Nimura, H. Koga, T. Mochizuki, Y. Hata, I. Sekiya, "FGF2 and dexamethasone increase the production of hyaluronan in

two-dimensional culture of elastic cartilage-derived cells: in vitro analyses and in vivo cartilage formation", *Cell Tissue Res*, 329(3), pp.469-478, 2007.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00441-007-0438-y>

[19] D. L. Coutu, J. Galipeau, "Roles of FGF signaling in stem cell self-renewal, senescence and aging", *Aging*, 3(10), pp.920-933, 2011.

[20] R. Hamuy, N. Kinoshita, H. Yoshimoto, K. Hayashida, S. Houbara, M. Nakashima, K. Suzuki, N. Mitsutake, Z. Mussazhanova, K. Kashiya, A. Hirano, S. Akita, "One-stage, simultaneous skin grafting with artificial dermis and basic fibroblast growth factor successfully improves elasticity with maturation of scar formation", *Wound Repair Regen*, 21(1), pp.141-154, 2013.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-475X.2012.00864.x>

방 인 석(In Seok Bang)

[정회원]



- 1990년 2월 : 단국대학교 대학원 생명과학과 (이학석사)
- 1997년 8월 : 단국대학교 대학원 생명과학과 (이학박사)
- 1999년 3월 ~ 2001년 5월 : Univ. of Utah, Research associate
- 2007년 3월 ~ 현재 : 호서대학교 생명과학과 교수

<관심분야>

생리활성물질, 유전자 재조합, 바이오시밀러

김 정 민(Jung Min Kim)

[준회원]



- 1996년 2월 : 단국대학교 대학원 생명과학과 (이학석사)
- 2001년 2월 : 단국대학교 대학원 생명과학과 (이학박사)
- 2001년 3월 ~ 2006년 3월 : 한국생명공학연구원 연구원
- 2012년 5월 ~ 현재 : (주)엔에이알센터 대표/책임연구원

<관심분야>

분자유전체 분석, 독성유전체학 기반 약물효능 분석

조 원 준(Won June Cho)

[준회원]



- 2012년 2월 : 호서대학교 생명과학과 (이학사)
- 2014년 2월 : 호서대학교 대학원 생화학과 (이학석사)
- 2014년 3월 ~ 현재 : (주) 신성 생명환경연구원 연구원

<관심분야>

생리활성물질, 유전자 재조합, 바이오시밀러

윤 희 승(Hee Seung Yoon)

[준회원]



- 2013년 2월 : 호서대학교 생명과학과 (이학사)
- 2014년 3월 ~ 현재 : 호서대학교 대학원 생화학과 석사과정

<관심분야>

생리활성물질, 유전자 재조합, 바이오시밀러