

## ABC 수송단백과 약물수송

연세대학교 의과대학 약리학교실

최지하, 이민구

=Abstract=

### ABC Transporters and Drug Transport

Ji Ha Choi, Min Goo Lee

*Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine*

The ATP-binding cassette (ABC) transporters are involved in a variety of biologic processes in human and other organisms. Currently, 49 ABC transporter genes were identified in human genome and classified into 7 subfamilies according to their sequence homologies. The ABC proteins provide nutrients to the cells, protect them from a wide range of toxic compounds, and regulate basic biologic processes of essential organs such as alimentary tract, liver, lung and immune systems. Consequently, mutations affecting ABC-transporters have been found to be the underlying causes for a large number of human inherited diseases and individual diversity of drug responses. For example, aberrant membrane transport caused by mutations in CFTR gene is associated with a wide spectrum of respiratory and digestive diseases as well as cystic fibrosis. A group of ABC genes code the multi-drug resistance (MDR) and multidrug resistance-related proteins (MRPs), which function as xenobiotic transporters. MDR1 was originally identified as a gene that confers multi-drug resistance to cancer cells. The MRPs were discovered as a second type of drug pump in cancer cells exhibiting multi-drug resistance not caused by MDR1. However, recently it was found that they are the native exporters having physiological role of protecting organism from various toxic substances including commonly prescribed medications. Thus, identifying the individual genetic variations of these transporters carries significant meaning in pharmacotherapy of post-genomic era, since such genetic variants are likely to be an important source for the inter-individual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of many drugs. Future investigations in large scale analysis of ABC transporter genes will provide the basis for understanding the pathogenesis of many genetic disorders and for elucidating the molecular mechanisms related to individual diversity of drug responses.

---

**Key Words** : ATP-binding cassette, Drug transport, Multi-drug resistance, Pharmacogenomics

교신저자 : 이민구

소 속 : 연세대학교 의과대학 약리학교실

주 소 : 서울시 서대문구 신촌동 134 (우편번호 120-752)

전 화 : 02) 361-5221 Fax: 02) 313-1894

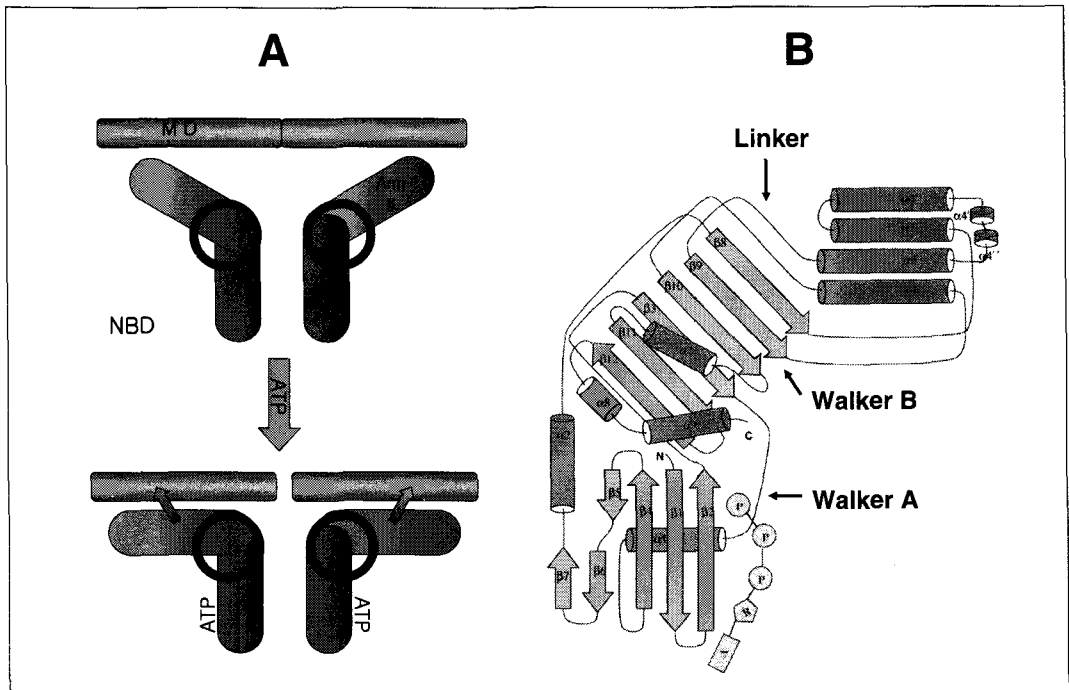
## 서론

ATP-binding cassette (ABC) 수송단백은 단순한 세균 세포로부터 잘 발달된 사람의 肝세포에 이르기까지 모든 생명체에 존재하며 다양한 물질을 수송한다. 이 수송단백들은 1) 필수 영양물질의 흡수, 2) 독성물질의 제거, 3) 면역반응의 매개 및 4) 개체의 성장 조절 등 생명체의 여러 작용에 중요한 역할을 한다<sup>1-3)</sup>. ABC 수송단백이 처음 알려졌을 때 사람들은 이런 단백질은 주로 미생물에 존재하는 원시적인 수송단백이라고 생각했었으나 곧이어 포유류에도 ABC 수송단백이 존재함이 밝혀졌고 최근에는 의학적으로 중요한 ABC 수송단백에 관한 지식이 폭발적으로 증가하고 있다<sup>2)</sup>. 특히 human genome

project 연구결과 인체에는 7개의 subfamily와 49개의 ABC 수송단백 유전자가 존재함이 알려졌고 (<http://nutrigene.4t.com/humanabc.htm>), 이들 단백질이 인체에서 약물과 독성물질을 수송하는 주된 기전임이 밝혀지면서 소위 ‘맞춤약’ 개발의 주된 연구대상으로 부각되고 있다<sup>4,5)</sup>. 본 글에서는 ABC 수송단백의 기본적인 특성을 간단히 살펴본 다음, 인체 내 특히 간장과 중추신경계에서 ABC 수송단백의 약물 역동과 관련된 역할에 대하여 알아보고자 한다.

### 1. ABC 수송단백의 개요 및 특징

ABC 수송단백의 가장 큰 특징은 모든 생명체



**그림 1.** ABC 수송단백의 구조. (A) ABC 수송단백은 두 개의 세포막 부위(MD)와 두 개의 ATP 결합부위 (NBD)로 구성되어 있다. NBD에서 ATP를 분해하여 에너지가 발생되면 이를 세포막 부위에 전달하여 물질수송이 일어나게 된다. (B) NBD에는 세 개의 중요한 motif가 있다. Walker A와 B는 ATP 결합 및 분해에 중요 부분이고 Linker는 세포막 부위와의 상호작용에 중요한 부분이다<sup>1,6)</sup>.

에서 ATP 결합부위의 아미노산 서열 homology가 잘 유지되어 있고 그 구조가 유사한 데에 있다. 즉 세균의 단백질이나 사람의 단백질 모두 2개의 세포막 부위(MD, membrane domain)와 2개의 ATP 결합 부위(ABC 혹은 NBD, nucleotide-binding domain)로 구성되어 있다 (그림 1A). 세균의 경우는 이 4 부위가 각각 다른 유전자에 의하여 합성된 다음 결합되어 작용하지만, 진핵세포의 경우에는 대부분 하나의 polypeptide chain에 4 부위가 모두 존재하는 형태로 합성된다<sup>23)</sup>. 세포막 부위는 각 수송단백마다 다양한 차이를 보이고 있으며 이에 따라 수송되는 물질의 선택성이 나타나게 된다. ATP 결합부위에는 여러 중요 motif가 있으며 이들은 미생물부터 고등동물에 이르기까지 놀라운 유사성을 보여주고 있다. 근래에는 쥐 장티푸스 균의 ABC 수송단백인 Histidine Permease의 ABC부위(HisP) 구조가 규명되었는데, 두 개의 ABC부위가 ‘ $\gamma$ ’자 모양으로 등을 대고 존재하며 이는 고등동물의 ABC 수송단백도 유사할 것으로 생각되고 있다(그림 1B)<sup>6)</sup>.

ABC부위 중 Walker A, Linker, Walker B의 세 부분이 가장 중요한데, Walker A는 ATP가 결합하는 부분이고 Walker B는 ATP가 ADP로 분해되는 과정에서 두 번째( $\beta$ ) 인산기와 세 번째( $\gamma$ ) 인산기 사이에 존재하는 마그네슘의 결합부분으로 알

려져 있다. Linker는 ATP 분해에 의하여 발생된 에너지를 위쪽의 세포막 부위에 전달하여 물질수송이 일어나도록 하는 부분이며 흔히 LSGGQ의 특징적인 아미노산 서열을 갖기 때문에 signature motif라고도 한다.

ABC 수송단백이 왜 두 개의 엔진(ATP결합부위)을 갖는지에 관하여는 아직도 확실치 않으나 현재까지 가장 많은 사람의 지지를 받는 가설은 structural amplification이다<sup>1)</sup>. 이는 한 쪽 엔진의 ATP 분해가 단백질 각 부분간에 혹은 수송물질과 단백질간에 새로운 구조를 형성하며 이 후 두 번째 엔진의 에너지 소모에 의하여 최종적으로 물질이 수송된다는 것이다. 한편 수송단백에 따라서는 재미있는 가설이 제기되기도 하는데 CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)의 경우 NBD1의 ATP분해는  $Cl^-$  통로를 열고 NBD2의 분해는 통로를 다시 닫게 만든다는 sequential conformational change 가설이 제안된 바 있으나 이에 대하여는 추가 검증이 필요할 것으로 판단된다<sup>1)</sup>.

세균으로부터 사람에 이르기까지 ABC 수송단백은 다양한 물질을 수송한다(표 1). 세균의 ABC 수송단백은 주변환경으로부터 영양물질을 받아들이는 importer와 세포에 해로운 물질을 배출하는 exporter 기능을 모두 갖고 있으며 전체 유전자의

표 1. ABC 수송단백의 종류

세균 exporter		세균 importer		진핵세포		
ABC	수송물질	ABC	수송물질	ABC	개체	수송물질
HlyB	HlyA toxin	HisP	Histidine	MDR1	사람	약물, 담즙산
Prt	Protease	MalK	Maltose	MDR3	사람	약물, 인지질
LipB	S-capsule	RsbA	Ribose	MRP	사람	약물, 담즙산
PilH	Pilin	Aap	아미노산	Spgp	사람	포함담즙산
LmrA	각종약물	OppF	펩타이드	CFTR	사람	$Cl^-$ , $HCO_3^-$
DrrAB	항생제	PstB	phosphate	SUR	사람	$K^+$ 통로조절
CcmA	haem	CysA	sulphate	TAP	사람	펩타이드
TagH	teichoic acid	BtuB	B12	Mrp-like	식물	제조제
KpsT	sialic acid	SfuC	B1	Ste6	yeast	페르몬

표 2. ABC 수송단백의 변이와 인체질환

ABC protein	Human disease
MOAT (MRP2)	Congenital hyperbilirubinemia (Dublin Johnson syndrome)
CFTR	Cystic fibrosis
SUR1	Hyperinsulinemia, hypoglycemia
RIM/ABCR	Stangardt's disease (defective vision in children)
MRP1	Reduced biliary excretion of leukotriene C4; drug sensitive
MDR3	Progressive familial intrahepatic cholestasis (liver disease)
SPGP	Progressive familial cholestasis (defect in bile secretion)
ALDP	Adrenoleukodystrophy (X-linked peroxysome disorder)
Pgp (MRD1)	Greater accumulation of drugs in brain

2%가 ABC 수송단백 유전자로 되어있다<sup>2)</sup>. 그러나 고등생명체의 경우 importer 기능은 좀 더 에너지 효율이 좋은 수송단백으로 대체되고 주로 exporter 기능을 담당하고 있다. 진화과정에서 특이한 것은 고등생명체의 경우 전체 유전자에 비하여 ABC 수송단백 유전자의 수가 비교적 적다는 점이다. 파리는 56개의 ABC 수송단백 유전자를 갖고 있는데 비하여 쥐와 사람은 전체 유전자는 훨씬 크지만 갖고 있는 ABC 수송단백 유전자는 파리와 비슷하여 각각 51개와 49개의 ABC 수송단백 유전자를 갖고 있다<sup>7)</sup>. 그러나 사람에게 남아있는 ABC 수송단백은 고유의 중요 기능을 수행하고 있어서 이 수송단백의 기능은 의학적으로 커다란 의미를 갖고 있다. 특히 ABC 수송단백 유전자의 변이는 여러 유전질환을 유발하고 또 약물반응의 개인차를 일으키는 한 원인으로 밝혀지고 있다(표 2). 대표적인 예로  $Cl^-$  및 중탄산염( $HCO_3^-$ ) 수송을 하는 CFTR의 유전적 변이는 낭포성 섬유증을 유발하며 이외에도 기관지확장증, 만성 췌장염 등의 여러 다른 질환들과도 관련이 있는 것으로 밝혀졌다<sup>8-10)</sup>. 다른 예로, 간장에서의 담즙산 및 약물 대사산물 배출에 중요한 역할을 하는 MRP(multidrug resistance-associated protein) 2의 몇몇 유전적 결함은 포함 빌리루빈 혈증을 보이는 Dubin-Johnson syndrome 발병과 관련 있는 것으로 알려졌다<sup>11)</sup>. 또한 외부유래물질(xenobiotic)의 수송을 하는 MDR(mul-

tidrug resistance protein) 및 MRP는 주요 임상약물의 약물역동에 중요역할을 하고 있다.

## 2. 인체 약물역동에서의 ABC 수송단백의 역할

사람의 ABC 수송단백은 아미노산 서열의 유사성에 따라 A부터 G까지 7개의 subfamily로 나뉘는데 그 중 MDR이 속한 ABCB subfamily, MRP가 속한 ABCC subfamily, 그리고 BCRP(breast cancer resistance protein)이 속한 ABCG subfamily가 약물을 수송하는 xenobiotic transporter로 인식되고 있다 (<http://nutrigene.4t.com/humanabc.htm>). MDR(다른 이름으로 P-gp; P-glycoprotein)은 원래 항암 치료에 있어 다약제 내성과 관련되어 발견되었다<sup>12)</sup>. 즉, 항암제 사용시 초기에는 치료에 반응하여 암세포가 소실되지만 많은 경우 곧 암세포가 내성을 갖게 되어 치료에 반응하지 않게 된다. 이 때 암세포는 처음 사용한 약뿐만 아니라 약물 구조와 작용 기전이 다른 새로운 항암제에 대하여도 내성을 갖는 경우가 생기는데 이의 원인은 항암제를 세포 밖으로 배출하는 수송단백의 발현이 증가되기 때문이다. 그 후 관련단백으로 MRP 및 BCRP 계열의 수송단백이 규명되었으며, 이런 수송단백은 비단 암세포뿐 아니라 인체 여러 세포에 존재하며 많은 임상약물의 약물역동에 관여함이 알려졌다<sup>4,7)</sup>. ABC 약물 수송단백 중 비교적 일찍 cloning된

표 3. MDR1, MRP1 및 MRP2가 수송하는 대표적 물질

Transporter	Substrate (Drugs)	
MDR1	Antibiotics	Cefotetan, Cefazolin
	Ca <sup>++</sup> Bloker	Diltiazem, Verapamil
	Anti-neoplastic	Topotecan, Tamoxifen, Mitoxantrone
	Analgesics	Morphine
	Immunosuppressants	Cyclosporin A, Tacrolimus
	Cardiac stimulants	Digoxin, Nicardipine
	Antiarrhythmics	Amiodarone, Quinidine
	CNS treatment	Cis-flupenthixol, Trifluoperazine, Phenytoin
MRP1	Anti-emetics	Ondansetron
	Anti-neoplastic	Methotrexate, Daunorubicin+GSH, Aflatoxin B <sub>1</sub> -SG, AflatoxinB <sub>1</sub> +GSH, Chlorambucil, Chlorambucil-SG, Melphalan-SG, Vincristine+GSH
	Other	2,4-Dinitro-benzene-SG, Ethacrynic acid-SG
	Natural substrates	Leukotriene C <sub>4</sub> , -D <sub>4</sub> , -E <sub>4</sub> , Bilirubin glucuronosides, 17β-gulcuronosyl estradiol, Glutathione disulfide
MRP2	Anti-neoplastic	Methotrexate
	Other	2,4-Dinitro-benzene-SG, Ethacrynic acid-SG
	Natural substrates	Leukotriene C <sub>4</sub> , Bilirubin glucuronosides, 17β-gulcuronosyl estradiol, Glutathione disulfide

MDR1, MRP1 및 MRP2에 대하여 약물 수송에 관한 여러 사실들이 밝혀졌다<sup>4)</sup>. MDR과 MRP는 다양한 물질을 수송하며 현재까지 알려진 대표적인 수송 약물은 표 3과 같다. MDR과 MRP의 각 아형마다 수송하는 유기물/약물의 종류가 약간씩 다른 데, 일반적으로 MDR은 비극성이 크거나 유기 양이온 계 물질을, MRP는 유기 음이온 계 물질을 수송하는 경향이 있다.

최근 사람 MDR과 비교적 단백 서열이 유사한 대장균 MsbA의 단백질구조가 알려졌으며 이에 의한 유기물 배출 기전에 대하여도 많은 것이 밝혀졌다<sup>13)</sup>. MsbA는 각각 하나의 세포막 부위와 ABC부위로 구성된 부분이 한 단위를 형성하며 두 개의 단위가 서로 A자 형태로 마주보는 원추형 구조를 이루고 있다. 전체 단백질의 길이는 약 120 Å이며 세포막 부위는 약 52 Å 정도이다. 두 개의 세포막 부위는 약 30°정도 기울어져 마주보고 있으며 측면으로 약 25 Å 정도의 입구를 갖고 있다. 또한 원

추형 chamber의 내측에는 양전하를 띤 arginine 및 lysine이 많이 위치하며 친수성 환경을 이루고 있다. MsbA가 수송하는 물질인 lipid A는 극성부분과 비극성부분을 모두 갖고 있는 양극성(amphiphilic) 물질로 세포막의 내측면(inner leaflet)에 붙어 있다가 A자형의 열린 틈 사이로 수송단백 안으로 들어가게 된다. 수송단백의 특정 부위에 lipid A가 결합하면 ATP 분해에 의한 에너지에 의하여 열린 틈이 닫히고 수송단백 내측의 친수성 환경에 의하여 lipid A가 세포막의 외측면(outer leaflet)으로 이동하게 된다. 이후 세포막에서 물질은 떨어져 나와 결국 세포 내부로부터 외부로 이동하게 된다. 우리 몸에서 대부분의 약물은 처음에는 비극성이 커서 세포막을 비교적 자유롭게 통과하지만 간장세포에서 대사된 이후는 극성기를 갖게 되어 양극성 물질로 변하게 되며 수송단백의 도움을 받아야만 세포 밖으로 나갈 수 있게 된다. 따라서 MDR에 의한 약물 수송과 정도 MsbA의 lipid A 수송과정과 많은 유사성이

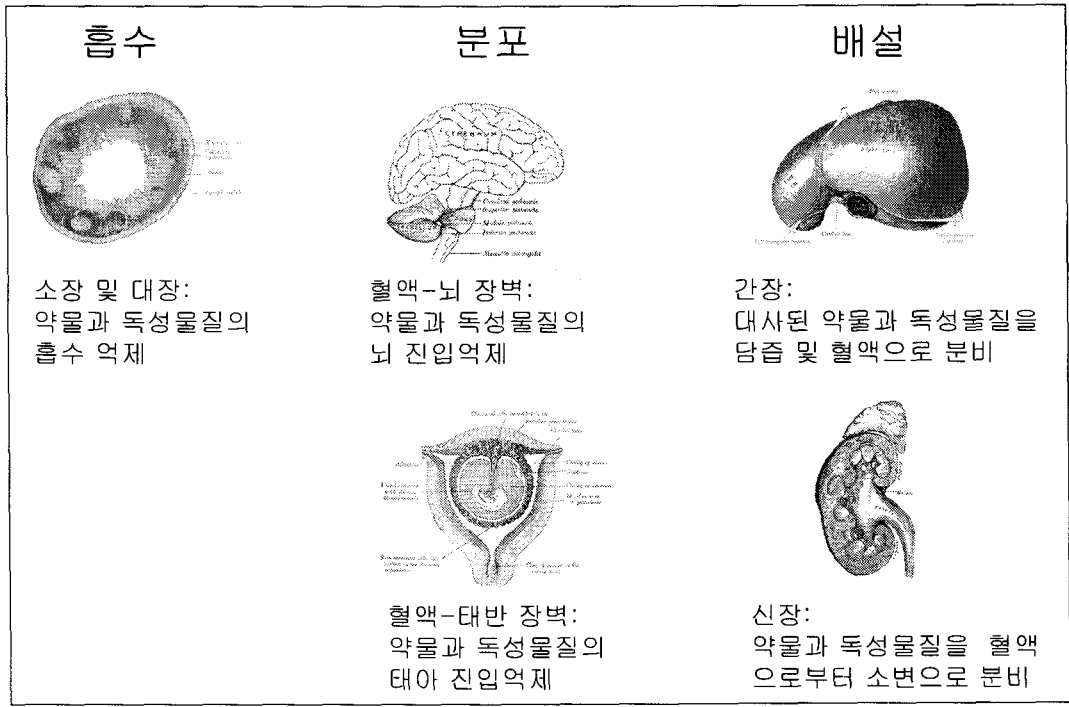


그림 2. 약물 수송단백의 주요 작용 부위

있으며 비슷한 기전으로 물질을 수송할 것으로 추정하고 있다<sup>13)</sup>.

이들 단백질은 암세포뿐만 아니라 여러 정상세포에도 존재하고 있으며, 상피세포의 경우 MDR1과 MRP2는 내강막에 존재하여 담즙이나 소변을 통하여 우리 몸 밖으로 약물을 배출하고 있다<sup>14)</sup>. MDR은 약물의 배설뿐만 아니라 흡수 및 분포 단계에도 작용하는데 이의 주된 작용부위를 그림 2에 나타내었다. MDR은 공장(jejunum) 이 후의 하부장관 상피세포에 다량 존재하고 이 곳에서 약물을 포함한 외부유래물질의 체내 흡수를 억제하게 된다. 따라서 MDR은 경구 투여 시의 약물 생체이용률(oral bioavailability) 결정에 중요한 인자로 작용하게 되며 유전자 결함에 의하여 장관의 MDR1 발현이 감소하면 체내로의 약물 흡수가 증가하게 된다. 실제로 이 사실은 MDR1 유전자 손상 생쥐나<sup>15)</sup> MDR1 유전적 변형이 있는 사람에서 입증된 바 있다<sup>16)</sup>.

약물 수송단백은 약물의 체내 분포에서도 중요한 역할을 하는데, 특히 뇌-혈액 장벽과 뇌-태반 장벽에 다량 존재하면서 뇌 조직이나 태아로의 약물 유입을 억제하고 있다(그림 2). 따라서 MDR1 유전자에 결함이 있을 경우 비정상적으로 뇌 내 약물 농도가 높아져 중추 부작용이 나타날 수 있으며 이 사실 역시 MDR1 유전자 손상 생쥐에서 입증되었다<sup>15)</sup>. MDR1과 MRP2는 간장과 콩팥 상피내강막에서 최종적으로 약물을 우리 몸 밖으로 수송하는 단백질로서, 약물의 배설에도 중요한 역할을 한다. MDR1이 손상될 경우 정맥 주사로 투여한 약물에 대해서도 체내 생체이용률이 증가하게 된다<sup>5,14)</sup>.

### 3. 간장에서의 약물수송

약물의 주 대사기관인 간장세포에는 여러 종류

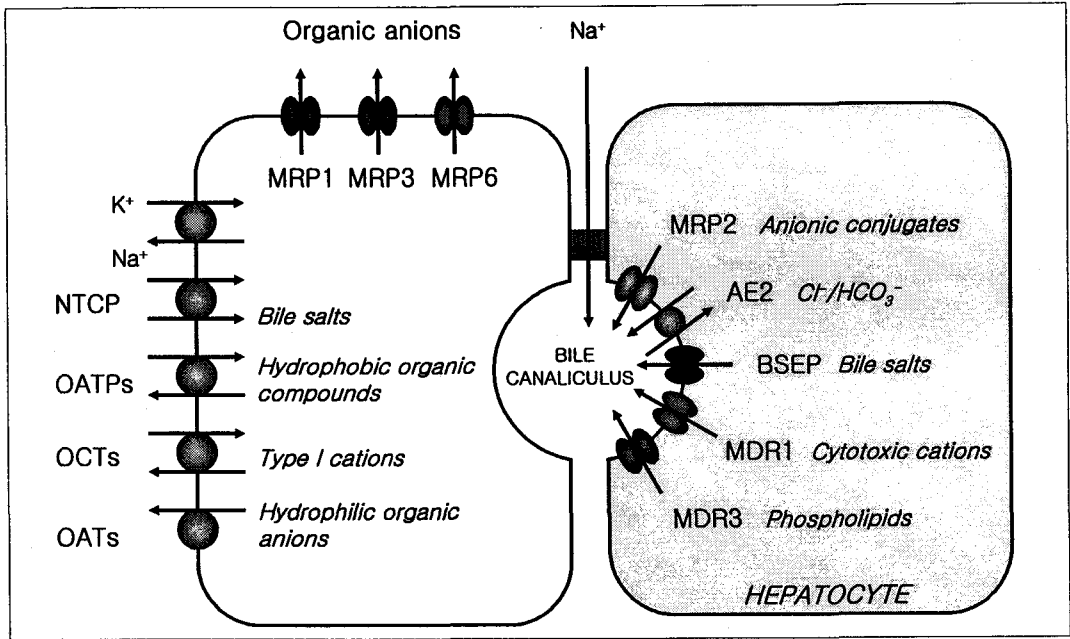


그림 3. 간장세포에 존재하는 유기물 수송단백. MDR과 MRP 계열의 단백질은 ATP를 소모하며 유기물을 세포 밖으로 수송하는데 이 중 MDR1과 MRP2는 담즙으로, MRP1은 혈액으로 약물을 배출시킨다.

의 유기물 수송단백이 존재하고 있다(그림 3)<sup>17-20)</sup>. 간장세포는 상피세포로서 그 세포막이 tight junction에 의하여 혈액과 접하는 측저막(basolateral membrane)과 외부세상과 접해있는 내강막(apical membrane)으로 나뉘게 된다. 간장세포의 경우에는 특별히 측저막이 sinusoid 구조와 접하여 있으므로 sinusoidal membrane이라고도 부르며, 내강막은 canalicular 구조와 연결되어 있으므로 canalicular membrane이라고 부르기도 한다. 간장세포 측저막에는 유기물질을 전기화학적 농도 차에 순응하여 수송하는 유기 음이온 교환장치(OAT; organic anion transporter), 유기 양이온 교환장치(OCT; organic cation transporter), OATP (organic anion transporting polypeptide) 등이 존재하며 이들은 주로 혈액으로부터 간장 상피 내로 약물을 수송하는 역할을 하게 된다<sup>18)</sup>. 또한 간장에서 대사되기 전의 약물은 지질 용해도가 높아 단순 확산을 통

하여 혈액으로부터 세포 안으로 들어오기도 한다.

간장에서 대사된 약물은 친수성으로 변하기 때문에 수송단백의 도움이 있어야만 세포막을 통과하여 세포 밖으로 나갈 수 있으며 이 과정은 주로 에너지를 소모하며 약물을 수송하는 ABC수송단백이 담당한다. 간장 상피의 약물 배출단백 중 일부는 측저막에 존재하여 혈액으로 대사된 약물을 내보내기도 하지만 내강막에도 배출단백이 존재하며 이 경우 담도로 약물이 배출된다. 담도로 배출된 약물 및 대사산물은 enterohepatic recirculation을 통하여 인체로 다시 흡수되거나 대변을 통하여 최종적으로 체외로 배설되게 된다<sup>18)</sup>. 한편 측저막 수송단백을 통하여 혈액으로 수송된 약물 및 대사산물은 신장에서 소변으로 배설된다. 신장의 세뇨관 상피에도 다수의 MDR 및 MRP 단백질이 존재하여 약물을 능동적으로 수송하게 된다.

약물 수송단백은 체내 여러 조건에 의하여 발현

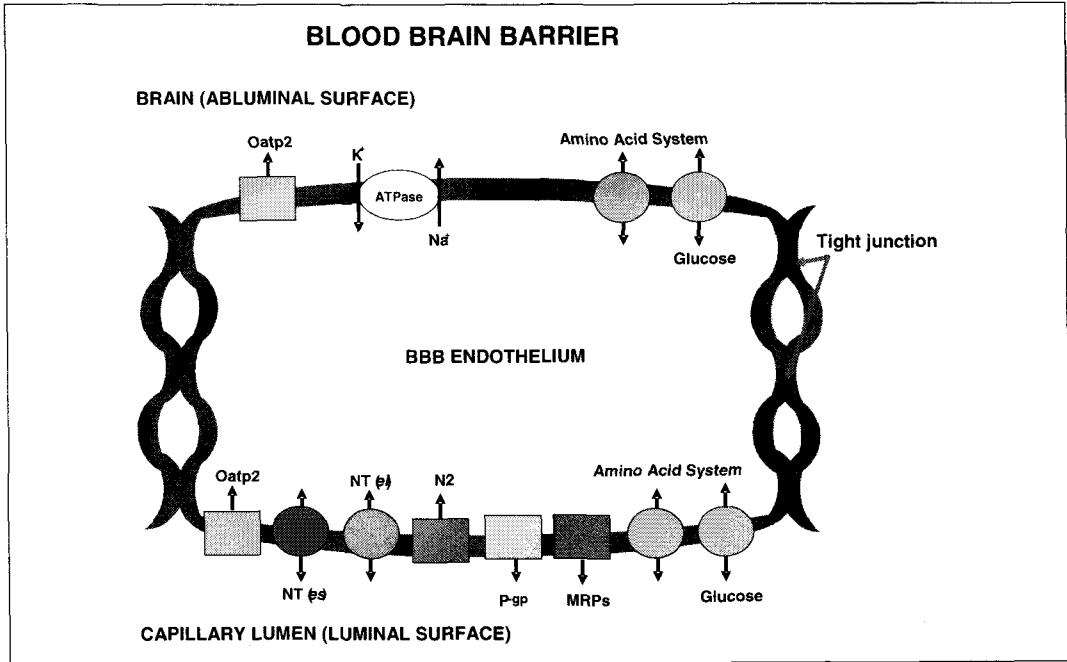


그림 4. 혈액-뇌 장벽(Blood-Brain Barrier)의 유기물 수송단백

과 기능이 조절되고 있다<sup>20)</sup>. 약물 사용에 있어서는 특히 1) 반복 사용시 단백 발현이 증가하는 유도 (induction)현상과 2) 수송단백 억제기능이 있는 약물과의 병용 시 발생하는 약동 변동이 임상적으로 중요한 의의를 갖게 된다. 발현 유도의 분자 기전으로 가장 잘 알려진 것은 pregnane-X-receptor (PXR)을 통한 조절이다<sup>21)</sup>. 약물을 포함한 여러 종류의 외부유래 물질은 전사조절인자인 PXR과 결합할 수 있으며 이 경우 MDR1등의 upstream promoter에 작용하여 수송단백의 발현을 증가시키게 된다. 또한 MDR1 및 MRP는 인체의 내인성 물질인 담즙산을 수송하는데, 후천적으로 담즙 울체성 질환을 보이는 생쥐의 경우 보상적인 기전으로 MDR1의 발현이 증가하며<sup>17,19)</sup> 이 경우도 약물 역동에 영향을 주게 된다. Rifampin, cyclosporine, verapamil 등 임상에서 사용하는 많은 약제는 MDR 및 MRP 계 단백질의 기능을 억제하는 작용을 갖고 있으며, 따라서 이 약물을 사용할 경우 병용

하는 다른 약제의 혈중농도를 증가시키거나 담즙 정체형 간염을 악화시킬 수 있으므로 주의하여야 한다<sup>20,22)</sup>.

#### 4. 중추신경계에서의 약물수송

중추신경계에는 혈액-뇌 장벽(blood brain barrier; BBB)과 혈액-뇌척수액 장벽 (blood-CSF barrier; BCSFB)이 존재하여 약물을 비롯한 외부 유래물질의 유입이 현저히 제한되고 있다<sup>23-26)</sup>. 그 이유는 BBB와 BCSFB는 1) 세포간 연결이 tight junction으로 이루어져서 전기화학적인 장벽이 존재하며, 2) BBB의 내피세포와 BCSFB의 상피세포에는 MDR, MRP를 포함한 다양한 약물 수송단백이 존재하여 세포막을 통과하여 유입된 약물을 빠르게 혈액으로 다시 내보내기 때문이다(그림 4). 따라서 중추신경계 약물과 관련된 수송단백 연구는 크게 약물 수송단백의 작용을 억제하여 중추신



경계 약물의 작용을 증가시키려는 연구와<sup>27)</sup> 수송 기능의 유전적 차이를 인식하여 부작용 없는 개인별 맞춤형 요법을 시도하려는 연구<sup>5)</sup> 두 방향으로 전개되고 있다.

MDR의 기능을 억제하여 항암제와 중추작용 약물의 기능을 향상시키는 방법(chemosensitizer)을 개발하는 연구는 MDR의 존재가 알려진 초기부터 진행되어 왔다<sup>22,27)</sup>. 초기에 사용되었던 1세대 약물은 verapamil, nifedipine, cyclosporin A, amiodarone 등과 같이 주로 substrate binding site에서 길항 작용을 하는 약물들이다. 하지만 이 약물들은 원래 다른 고유작용을 갖고 있는, 부작용의 위험이 큰 물질들이기 때문에 지금은 MDR의 작용만을 선택적으로 억제하는 물질들이 개발되고 있으며 여러 다국적 제약회사가 후보 물질을 시험하고 있다. 현재까지 PSC833(Novartis, Switzerland), GF120918 (GlaxoSmithKlein, UK) 및 XR9576(Xenova, UK) 등이 유망한 후보 약물들이며, 이들은 임상시험 2-3 단계에 있다<sup>27)</sup>.

약물 유전체학의 중요 target으로 가장 활발하게 연구가 진행되고 있는 MDR1의 경우 현재까지 사람에서 100 여개가 넘는 유전적 변이가 알려져 있으며 이 중 C3435T 변이와 G2677T/A 변이에 대하여 가장 많은 임상적 연구가 진행되었다<sup>3)</sup>. C3435T의 경우 아미노산의 변이는 유발하지 않는 wobble mutation 임에도 불구하고 단백 발현을 감소시켜 약물의 흡수를 증가시키는 것으로 알려졌다<sup>16)</sup>. 중추신경계 약물의 사용과 관련하여 최근 이와 관련된 임상연구 결과들이 속속 보고되고 있는데 T형 유전자를 갖고 있을 경우 1) 농약 노출에 의한 파킨슨병의 위험이 증가하고<sup>28)</sup>, 2) 항 간질약 치료의 효과가 높아지고<sup>29)</sup>, 3) 항 우울제 nortriptyline 사용 시 저혈압 위험이 증가하였다<sup>30)</sup> 결과들이 알려진 바 있다. 이 외에도 여러 ABC 수송단백 유전자 변이에 대하여 중추약물 반응을 평가하는 연구들이 진행되고 있으며, 이 결과는 유전

형에 알맞은 개인별 약물 치료요법을 실현하는데 많은 기여를 할 것으로 기대되고 있다.

## 맺 음 말

진화의 초기단계에서 ABC(혹은 NBD)라고 불리는 엔진이 생성되었으며, 진화가 진행되면서 ABC 수송단백은 생태계 전반에 걸쳐서 놀라울 정도의 적응성을 갖고 다양한 기능을 수행하게 되었다. 사실 열역학적 측면에 있어서 ATP 수송단백은 그렇게 효율적이지는 못하다. 예를 들어 MDR1은 평소 수송을 하지 않을 때도 ATP를 소모하고 있기 때문에 한 분자의 약물을 세포밖으로 수송하는데 평균 50개의 ATP를 소비하는 것으로 추산되고 있으며 CFTR은 단순한 Cl<sup>-</sup> 통로 기능에도 ATP를 소모하고 있다. 그러나 진화의 측면에서는 엄청난 효율을 보여주고 있는데 두 개의 동일한 ABC엔진에다 세포막 부위만 변형시킨 유전자를 반복 생산하면서 다른 종류의 물질을 수송할 수 있도록 진화하였다<sup>1)</sup>. 이런 시스템을 이용하여 생명체는 주위 환경변화에 빠르게 적응하여 필요한 물질을 흡수하고 해로운 물질을 배출할 수 있었으며, 특히 고등생명체에서는 다양한 독성물질을 배출하는 기전으로 발전하였다.

ABC 수송단백은 두 가지 측면에서 최근 많은 연구가 집중되고 있는데, 첫째는 많은 인체질환과 이들 유전자의 변이가 관련되어 있다는 점이다. 그 이유는 이들 단백질의 크기가 보통 150 kD 이상으로 매우 커서 변이의 기회가 많으며, 선택적인 수송기능을 수행하므로 대체기능을 갖는 유사 단백질이 없기 때문인 것으로 추정된다. 두 번째는 전술한 바와 같이 이들 단백질이 다양한 유기물질을 수송하므로 '맞춤약' 개발의 표적유전자로 연구되고 있다. ABC 수송단백의 기능적 이해와 더불어 유전학적 지식 증가는 궁극적으로 우리의 건강과 삶의 질을 높이는 데에 커다란 기여를 할 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Welsh MJ, Robertson AD, Ostedgaard LS. *The ABC of a versatile engine. Nature. 1998; 396:623-4.*
2. Holland IB, Blight MA. *ABC-ATPases, adaptable energy generators fuelling transmembrane movement of a variety of molecules in organisms from bacteria to humans. J Mol Biol 1999;293:381-99.*
3. Saier MH Jr. *A functional-phylogenetic classification system for transmembrane solute transporters. Microbiol Mol Biol Rev 2000; 64:354-411.*
4. Kerb R, Hoffmeyer S, Brinkmann U. *ABC drug transporters: hereditary polymorphisms and pharmacological impact in MDR1, MRP1 and MRP2. Pharmacogenomics 2001;2:51-64.*
5. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. *Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther 2004;75:13-33.*
6. Hung LW, Wang IX, Nikaido K, Liu PQ, Ames GF, Kim SH. *Crystal structure of the ATP-binding subunit of an ABC transporter. Nature. 1998;396:703-7.*
7. Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. *The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. Genome Res 2001;11: 1156-66.*
8. Lee MG, Choi JY, Luo X, Strickland E, Thomas PJ, Muallem S. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator regulates luminal Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchange in mouse submandibular and pancreatic ducts. J Biol Chem 1999;274:14670-14677.*
9. Choi JY, Muallem D, Kiselyov K, Lee MG, Thomas PJ, Muallem S. *Aberrant CFTR-dependent HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transport in mutations associated with cystic fibrosis. Nature 2001; 410:94-7.*
10. Lee JH, Choi JH, Namkung W, Hanrahan JW, Chang J, Song SY, Park SW, Kim DS, Yoon JH, Suh Y, Jang IJ, Nam JH, Kim SJ, Cho MO, Lee JE, Kim KH, Lee MG. *A haplotype-based molecular analysis of CFTR mutations associated with respiratory and pancreatic diseases. Hum Mol Genet 2003;12: 2321-32.*
11. Paulusma CC, Kool M, Bosma PJ, et al. *A mutation in the human canalicular multi-specific organic anion transporter gene causes the Dubin-Johnson syndrome. Hepatology. 1997;25:1539-42*
12. Ueda K, Cardarelli C, Gottesman MM, Pastan I. *Expression of a full-length cDNA for the human "MDR1" gene confers resistance to colchicine, doxorubicin, and vinblastine. Proc Natl Acad Sci U S A 1987;84:3004-8.*
13. Chang G, Roth CB. *Structure of MsbA from E. coli: a homolog of the multidrug resistance ATP binding cassette (ABC) transporters. Science 2001;293:1793-800.*
14. Brinkmann U, Roots I, Eichelbaum M. *Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy. Drug Discov Today. 2001;6:835-9.*
15. Schinkel AH, Mayer U, Wagenaar E, Mol CA, van Deemter L, Smit JJ, van der Valk MA, Voordouw AC, Spits H, van Tellingen O, Zijlmans JM, Fibbe WE, Borst P. *Normal*

- viability and altered pharmacokinetics in mice lacking *mdr1*-type (drug-transporting) *P*-glycoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:4028-33.
16. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with *P*-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:3473-8.
17. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998;339:1217-27.
18. Kullak-Ublick GA, Beuers U, Paumgartner G. Hepatobiliary transport. *J Hepatol* 2000;32(1 Suppl):3-18.
19. Lecureur V, Courtois A, Payen L. Expression and regulation of hepatic drug and bile acid transporters. *Toxicology* 2000;153:203-19.
20. Bohan A, Boyer JL. Mechanisms of hepatic transport of drugs: implications for cholestatic drug reactions. *Semin Liver Dis* 2002;22:123-36.
21. Synold TW, Dussault I, Forman BM. The orphan nuclear receptor *SXR* coordinately regulates drug metabolism and efflux. *Nat Med* 2001;7:584-590.
22. Kuwano M, Toh S, Uchiumi T, Takano H, Kohno K, Wada M. Multidrug resistance-associated protein subfamily transporters and drug resistance. *Anticancer Drug Des* 1999;14:123-31.
23. Lee G, Dallas S, Hong M, Bendayan R. Drug transporters in the central nervous system: brain barriers and brain parenchyma considerations. *Pharmacol Rev* 2001;53:569-96.
24. Sun H, Dai H, Shaik N, Elmquist WF. Drug efflux transporters in the CNS. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:83-105.
25. Kusuhara H, Sugiyama Y. Efflux transport systems for drugs at the blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier (Part 1). *Drug Discov Today* 2001;6:150-6.
26. Kusuhara H, Sugiyama Y. Efflux transport systems for drugs at the blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier (Part 2). *Drug Discov Today* 2001;6:206-12.
27. Taylor EM. The impact of efflux transporters in the brain on the development of drugs for CNS disorders. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:81-92.
28. Drozdik M, Bialecka M, Mysliwiec K, Honczarenko K, Stankiewicz J, Sych Z. Polymorphism in the *P*-glycoprotein drug transporter *MDR1* gene: a possible link between environmental and genetic factors in Parkinson's disease. *Pharmacogenetics* 2003;13:259-63.
29. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, Wood NW, Sisodiya SM. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene *ABCB1*. *N Engl J Med* 2003;348:1442-8.
30. Roberts RL, Joyce PR, Mulder RT, Begg EJ, Kennedy MA. A common *P*-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics J* 2002;2:191-6.