

고려 인삼의 효능은 생체막 이온 채널 조절과 연관되어 있다는 증거들에 대하여

나 승 열

건국대학교 수의과대 생리학교실, 인삼 신호전달 연구실

Abstract

최근 20여년 동안 *Panax ginseng*의 다양한 효과가 연구 되어져 왔다. *Panax ginseng*의 주요 활성 성분인 ginsenosides는 오직 인삼에서만 발견되어지는 saponin이다. 최근 들어 신경, 非신경 또는 복합적으로 분포된 세포에서 ginsenoside가 Ca^{2+} , K^+ , Na^+ , Cl^- channel이나 ligand gated ion channel (5-HT₃, nicotinic acetylcholine, NMDA receptor)과 같은 다양한 ion channel을 조절하는 증거들이 발표되고 있다. Ginsenoside는 voltage-dependent Ca^{2+} , K^+ , Na^+ channel의 활성을 억제하는 반면 Ca^{2+} -activated Cl^- channel이나 Ca^{2+} -activated K^+ channel의 활성은 증가 시키는 것으로 나타났다. 또한 흥분성 ligand-gated ion channel인 5-HT₃, nicotinic acetylcholine, NMDA receptor의 활성은 억제한다. 본 총설에서는 현재까지 알려진 ion channel 활성화에 대한 ginsenoside의 조절 작용과 이것으로 인해 어떻게 생물학적 효능과 연결이 되어있는지에 대하여 이야기하고자 한다.

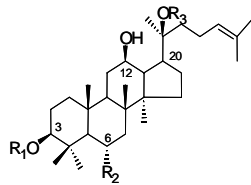
Keywords: *Panax ginseng* ginsenoside; ion channel; ligand-gated ion channel; differential regulation

I. 서론

인삼 (*Panax ginseng* C.A. Meyer의 뿌리)은 약 2천여 년 전부터 한국, 중국, 일본과 같은 극동아시아 국가들에서 대표적인 강장제로 사용되어져 왔다. 현재는 전 세계적으로 가장 많이 소비되어지는 약용식물중 하나로 자리 잡게 됐다 (1). 인삼은 항스트레스, 항고혈압, 노화방지, 신경 보호 등에 효과를 나타내고 있지만, 이들의 다양한 여러

가지 효과에 대한 기작은 거의 알려지지 않았다. 현재까지 알려진 연구들에 의하면 ginsenoside가 인삼의 주요 활성성분이고 (Fig. 1) 이들은 30개 탄소원자로 구성된 triterpenoid dammarane의 유도체중 하나로 구성된 4개의 ring을 가지고 있는 스테로이드와 유사한 구조를 가지고 있다. 현재 *Panax ginseng*의 뿌리로부터 약 30여종의 ginsenoside가 분리되었다. 그들은 C-3와 C-6에 붙는 당에 따라서 크게

protopanaxadiol(PD)와 protopanaxolid(PT)로 분류한다 (2). Ginsenoside는 각 type 별로 C-3, C-6, C-20에 각각 최소 3개의 side chain을 가지고 있고 이들은 free form이거나 monomer 또는 dimer, trimer를 포함한 당과 결합되어있다. 이러한 당은 각각 ginsenoside가 서로 다른 cellular 효과를 나타내는 특이성을 나타낸다 (3-5).



Ginsenosides	R ₁	R ₂	R ₃	PD or PT
Rb ₁	-Glc ₂ -Glc	-H	-Glc ₆ -Glc	PD
Rb ₂	-Glc ₂ -Glc	-H	-Glc ₆ -Ara(pyr)	PD
Rc	-Glc ₂ -Glc	-H	-Glc ₆ -Ara(fur)	PD
Rd	-Glc ₂ -Glc	-H	-Glc	PD
Re	-H	-O-Glc ₂ -Rha	-Glc	PT
Rf	-H	-O-Glc ₂ -Glc	-H	PT
Rg ₁	-H	-O-Glc	-Glc	PT
Rg ₂	-H	-O-Glc ₂ -Rha	-H	PT
Rg ₃	-Glc ₂ -Glc	-H	-H	PD

Fig. 1. Structures of the nine representative ginsenosides. They differ at three side chains attached to the common steroid-like ring. Abbreviations for carbohydrates are as follows: Glc, glucopyranoside; Ara (pyr), arabinopyranoside; Rha, rhamnopyranoside, Superscripts indicate the carbon in the glucose ring that links the two carbohydrates.

위에서 언급한 바와 같이 ginsenoside는 *in vivo*, *in vitro*에서 다양한 약리학적 효과를 나타낸다. 현재까지 여러 보고서들은 신경계 또는 비신경계 세포에서 ginsenoside가 channel type에 따라 다른 효과를 나타냈다. 따라서 본 총론에서는 ginsenoside가 유도하는 ion channel 조절작용에 대한 견해들을 종합해보고 이로 인해 발생하는 가능한 생물학적 효과를 추측해 볼 수 있을 것이다.

II. 본론

1. Voltage-dependent Ca²⁺ channel에 대한 ginsenoside의 효과

Ca²⁺ ion은 신경세포의 신경활성에 주요 조절 인자이다. Voltage-dependent Ca²⁺ channel은 세포내 free Ca²⁺ ion 농도 조절에 중요한 역할을 한다. Neuron은 세포의 종류에 따라서 여러 type의 voltage dependent Ca²⁺ channel (L-, N-, P/Q-, R-, T-type)을 가지고 있다. 그러나 과도하게 세포내에 Ca²⁺ ion이 존재하게 되면 이는 cell damage를 유발하게 되고 결국에는 세포가 죽게 된다 (6). Ginsenoside는 sensory neuron에서 PTX-sensitive G protein에 연결된 high-threshold Ca²⁺ channel과 N-type Ca²⁺ channel를 가역적으로 억제하는 것으로 최근 보고 되어졌고 여러 단일 ginsenoside중에서도 Rf가 가장 억제 작용이 큰 것으로 나타났다 (3, 7). 반면 스트레스 하에서 catecholamine을 분비하는 대표적인 신경분배세포 중 하나인 rat chromaffin cell에서도 Ca²⁺ channel을 억제하는 것으로 보고 되어졌고 단일 ginsenoside의 억제정도는 Rc > Re > Rf > Rg₁ > Rb₁ 으로 나타났다 (8). 또한 bovine chromaffin cell에서 ginsenoside는 L-type Ca²⁺ channel을 제외한 N-, P/Q-, R-type을 억제하는 선택성을 나타낸다 (9). Rat sensory neuron의 L-, N-, P-type Ca²⁺ channel에서는 다른 ginsenoside보다 Rg₃가 가장 큰 억제효과를 보였다 (5). 또한 rat chromaffin cell에서는 흥분된 membrane capacitance (ΔCm)를 감소시킨다. ΔCm의 inhibitory potency는 단일 ginsenoside Rf > Rc > Re > Rg₁ > Rb₁ 순이다. 따라서 이러한 ginsenoside에 의한 Ca²⁺ channel과 ΔCm의 억제 효과는 신경말단으로부터 신경전달물질 분비를 조절하는 것에 관여한 것을 시사한다.

2. K⁺ channel에 대한 ginsenoside의 효과

모든 세포에는 다양한 종류에 K⁺ channel이 존

재한다. 대표적으로 voltage-dependent, Ca^{2+} -activated, ATP-sensitive K^+ channel, G protein coupled inwardly rectifying K^+ (GIRK) 등이 있다 (10). 대부분의 K^+ channel은 흥분된 세포에서 탈분극, 재분극 조절과 세포질에서 K^+ ion을 유출시킴으로써 평활근을 이완시킨다. 기작은 정확히 밝혀져 있지 않지만 ginsenoside는 혈관을 확장시키고 다른 평활근을 이완시키는 것으로 알려져 있다 (11). 토끼 관상동맥 평활근세포에서 total saponin과 Rg₃는 Ca^{2+} -activated, ATP-sensitive K^+ channel의 활성을 증가시키는 것으로 보고 되고 있다 (12, 13). 이러한 평활근세포의 Ca^{2+} -activated K^+ channel의 활성 증가는 ginsenoside에 의해서 증가된 세포내 Ca^{2+} ion 로 인해서 발생하는 것으로 설명되어진다 (14). 이러한 결과들은 다음과 같은 결론을 유추할 수 있게 한다. ginsenoside를 처리하면 이는 세포막 성분을 자극하게 하여 세포내 Ca^{2+} ion를 증가시키고 이렇게 동원된 Ca^{2+} ion은 Ca^{2+} -activated K^+ channel의 활성을 증가시킴에 따라 내인성 또는 외인성 자극에 의해서 유도된 탈분극으로부터 평활근을 재분극시킨다.

반면, GIRK channel은 firing rate, membrane potential, 신경전달물질 반응을 조절함으로써 신경 전달 말단부의 과분극을 발생하게 한다. 이들은 주로 뇌의 olfactory bulb, hippocampus, dentate gyrus, cortex에 분포되어있다. 심장에서는 미주신경으로 분비된 acetylcholine이 m2 muscarinic receptor에 결합하고 GIRK channel을 활성화 시켜 결과적으로 심장 박동수를 느리게 한다. *Xenopus* oocyte에 GIRK channel과 Rat brain mRNA를 같이 발현시켰을 경우 ginsenoside Rf는 GIRK channel을 활성화 시키고 일부 다른 ginsenoside (Rb₁, Rg₁)도 약간 활성화 시키는 것으로 보고되어지고 있다. Ginsenoside Rf에 의한 발생된 GIRK current는 Ba^{2+} 으로 억제되어지고 GDPbS를 세포내에 주입했을 경우에도 감소가 되는 것을 알 수가 있었다(16). 이러한 결과는 ginsenoside Rf가 뇌의 알려지

지 않은 특정단백질과 결합하고 이는 GIRK channel과 연결이 됐을 것이라 추측하게 할 수 있다. 따라서 결론적으로 ginsenoside는 세포내 Ca^{2+} ion을 증가시킴으로써 Ca^{2+} -activated K^+ channel 또는 GIRK channel을 활성화시킴으로써 흥분성세포를 조절하는 역할을 할 것이다. 대조적으로 *Xenopus* oocyte에 발현 시킨 voltage-dependent K^+ channel (Kv_{1.4})는 ginsenoside Rg₃에 의해서 억제되어진다 (17).

3. Voltage-dependent Na^+ channel에 대한 ginsenoside의 효과

Voltage-dependent Na^+ channel을 활성화 시키는 것은 신경세포의 axonal, somatic portion의 활동전위를 발생시키는 것이다. 그것은 신경세포의 일정 부분에서 다른 부분으로 정보를 전달하는 것과 같다. 현재 ginsenoside는 *Xenopus* oocyte와 tsA201 세포에 발현시킨 neuronal Na^+ channel 활성을 억제한다고 보고 되어졌다 (17, 18). 여러 ginsenoside가 억제효과를 나타내고 있지만 그중에서도 Rg₃가 가장 큰 억제작용을 나타낸다 (17).

4. Excitatory ligand-gated ion channel에 대한 ginsenoside의 효과

nicotinic acetylcholine receptor는 여러 ligand-gated ion channel(LGIC) 가운데 가장 광범위하게 연구되어지는 것들 중 하나다. acetylcholine에 의해서 이 channel이 활성화 되면 cation, 특히 Na^+ ion이 세포내로 유입된다. muscular nicotinic receptor channel은 $\alpha 1$ (embryonic form)과 $\alpha 2$ (adult form)으로 구성되어있다 (19). 신경계에서 nicotinic receptor는 a (a2-a9)와 b (b2-b4) subunits으로 구성되어있고, 이들은 a subunit가 단독으로 functional homomeric receptor을 형성하거나 a와 b subunit가 함께

functional heteromeric receptor를 형성한다. 이들의 분포는 신경계의 위치나 기관의 type에 따라 다르다 (20). 홍미톱게도 최근 연구결과에 주로 $\alpha 3\beta 4$ nicotinic acetylcholine receptor를 포함한 bovine chromaffin cell을 acetylcholine으로 활성화시켰을 경우 ginsenoside는 Na^+ 유입을 억제하여 catecholamine의 방출을 감소하게 한다 (21, 22). 또한 ginsenoside는 *Xenopus* oocyte에 발현시킨 nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 1\beta 1$ de, $\alpha 3\beta 4$ subunit의 활성을 억제하지만 $\alpha 7$ subunit의 활성화에는 영향을 주지 않는다. 이는 ginsenoside가 nicotinic acetylcholine receptor channel의 활성화에 서로 다른 방식으로 작용한다는 가능성을 보여주고 있다 (23). 이러한 ginsenoside의 억제효과는 basal current에는 영향을 주지 않고 가역적, 비경쟁적, voltage-independent manner로 나타난다. 홍미톱게도 PT계 ginsenoside(Re, Rf, Rg₁, Rg₂등)가 PD계 ginsenoside(Rb₁, Rb₂, Rc, Rd 등)보다 억제효과가 더 큰 것으로 나타났다 (23). 또한 human neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 3\beta 4$, $\alpha 3\beta 2$, $\alpha 4\beta 4$, $\alpha 4\beta 2$ subunit을 발현시킨 oocyte에서 Rg₂는 peak current를 감소시키고 또한 acetylcholine에 의해 유도된 inward current의 탈감작을 증가시키는 것으로 나타났다 (24).

5-HT₃ receptor 역시 LGIC superfamily중 하나이고 nicotinic acetylcholine receptor과 여러 면에서 유사하다. 이 channel이 활성화되면 Na^+ 과 K^+ ion이 세포내로 유입된다. 5-HT₃ receptor는 primary sensory nerve ending에는 드물게 분포하고 있고, mammalian central nervous system에 두루 분포하고 있다. 5-HT₃ receptor는 antagonist가 진통제, 구토 억제제, 안정제, 항정신병약으로 적용되기 때문에 매우 의학적으로 매우 중요하다. Ginsenoside Rg₂와 ginsenoside metabolite는 *Xenopus* oocyte에 발현시킨 5-HT₃ receptor의 활성을 억제하는 것으로 보고 되어졌다 (26, 27). 이러한 ginsenoside Rg₂의 억제 효과는 nicotinic

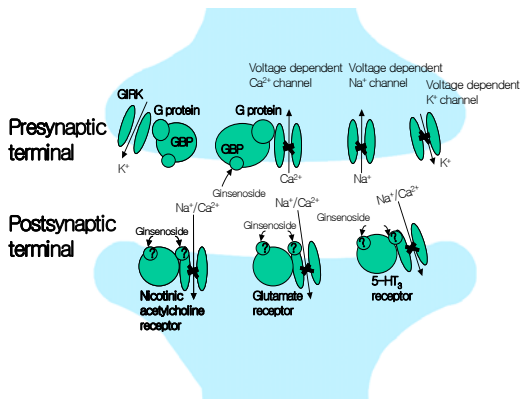
acetylcholine receptor의 경우와 유사하게 가역적, 비경쟁적, voltage-independent manner로 나타났다 (26, 27).

중추신경계 (central nervous system)의 대표적인 흥분성 신경전달물질인 glutamate는 neuronal plasticity와 neurotoxicity로 중요한 역할을 한다. Glutamate 역시 LGIC 이고 NMDA또는 non-NMDA receptor와 반응할 수 있다. 이 channel들이 활성화함에 따라 Ca^{2+} , Na^+ , K^+ 와 같은 cation이 세포내로 유입되게 되는데 receptor의 subtype에 따라서 이 cation의 선택성은 달라진다 (28). 신경세포에서는 증가된 세포내 Ca^{2+} 은 long-term potentiation (LTP)와 같은 neuronal plasticity와 neurotoxicity에 관여한다 (28). Rat cortical culture에서는 ginsenoside Rb₁과 Rg₃가 nitric oxide의 과잉생산, malondialdehyde의 형성, Ca^{2+} ion의 유입을 억제함으로써 glutamate와 NMDA에 의해서 유도된 neurotoxicity를 감소시킨다 (29). 또한 rat hippocampal culture에서도 ginsenoside Rg₃가 high K^+ , glutamate, NMDA에 의해 유도된 Ca^{2+} 유입을 억제시키고 rat astrocyte의 glutamate로 유도된 swelling도 감소시킨다 (30). 반면 마취된 rat의 *in vivo* test에서 대뇌로 투여된 ginsenoside Rb₁는 dentate gyrus에 강력한 경련에 의해 야기된 long term potentiation (LTP)의 정도를 억제하였고 low-frequency test에 의해 생긴 basal synaptic 반응에는 영향을 주지 않았다 (31). Intrathecal route를 통한 ginsenoside투여는 glutamate에 의한 것이 아니라 NMDA 또는 substance P로 야기된 nociceptive behavior를 억제한다 (32, 33). 또한 복강내로 ginsenoside를 처리하였 경우에는 kainate로 인해 생긴 hippocampal neuron의 cell death를 막아준다 (34). 이러한 결과들은 ginsenoside가 여러 가지 흥분성 신경전달물질 수용체에 영향을 미치고 그들과 상호작용 함으로써 신경계에 excitotoxin에 대항한 neuroprotection에 연결되어있다는 것을 암시하고 있다.

5. Ginsenoside로 인한 ion channel 조절 기작

Ginsenoside가 LGIC를 조절하는 것 이외에 알려지지 않은 세포막 성분과 직접 상호작용 함으로써 voltage-dependent Ca^{2+} channel을 억제하거나 Ca^{2+} -activated Cl^- , GIRK channel을 활성화 시키는 것을 언급했다 (4, 38, 40). Ginsenoside가 세포 내부가 아닌 외부에서 작용하여 이러한 channel을 활성화 시킨다는 것과 PTX-sensitive G protein (Ca^{2+} channel)을 또는 PTX-insensitive G protein (GIRK, Ca^{2+} -activated Cl^- channel)을 이용한다는 증거들이 세포막에 존재하는 어떤 무연가와 상호작용을 한다는 것이 그 증거이다. 게다가 PLC inhibitor, PLC β_3 antibody, BAPTA (free Ca^{2+} chelator), haparin (IP $_3$ receptor antagonist)를 주입함으로써 Cl^- channel에 대한 ginsenoside의 효과가 억제되어진다. 이러한 결과들은 *Xenopus* oocyte내 PLC β_3 -IP $_3$ pathway와 연결된 PTX-insensitive G α_q protein를 통해서 ginsenoside가 작용한다는 것을 의미한다. 따라서 ginsenoside가 G protein과 연결된 effector를 억제 또는 자극한다는 것은 G protein coupled receptor (GPCR)처럼 직접 세포막 성분에 작용한다는 것을 의미한다 (그림 2, 3 참조). 그러나 ginsenoside와 직접 상호작용 하는 새로운 세포막성분에 대해서는 앞으로 많은 연구가 요구된다.

Fig. 2. The hypothetical scheme on site(s) of ginsenoside action in neuronal cells. Ginsenosides might interact with ginsenoside-binding protein (GBP), other receptors, or various ion channels in both presynaptic and postsynaptic terminals. In presynaptic terminals, ginsenosides inhibit voltage-dependent Ca^{2+} channel via PTX-sensitive G proteins, suggesting that ginsenosides might inhibit Ca^{2+} channels following activation of a novel GBP coupled PTX-sensitive G protein (3). Ginsenosides also inhibit voltage-dependent K^+ (K $_v$ 1.4) and Na^+ channels (brain type) but it is not yet known whether or not G protein is also involved in the regulatory mode of Na^+ by ginsenosides (17, 18). In presynaptic terminals, ginsenosides activate GIRK channels via PTX-insensitive G proteins (16). However, the evidences that GBP exists in both presynaptic and postsynaptic sites were not yet obtained. Ginsenosides also inhibit stimulatory ligand-gated receptor channel activities such as nicotinic acetylcholine receptor, glutamate receptor, and 5-HT $_3$ receptor in postsynaptic terminals. There is direct evidences that ginsenosides inhibited NMDA-induced ionic currents and recent reports also showed that ginsenosides attenuate glutamate-induced cell damages in neuronal and glia cells (29, 30). However, the exact binding site(s) or regulatory mode of ginsenosides in voltage-dependent ion channels and stimulatory ligand-gated ion channels requires more investigations. For an easy explanation, the possible ginsenoside interaction site(s) with ligand-gated ion channels, ginsenoside binding site(s), and voltage-dependent ion channels are drawn separately.



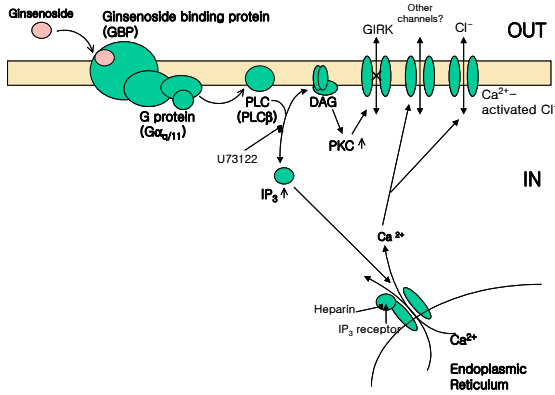


Fig. 3. The hypothetical scheme on site(s) of ginsenoside action in *Xenopus* oocytes. The signal transduction pathway of ginsenosides in *Xenopus* oocytes has been investigated in detail. This figure shows that the extracellular treatment of ginsenosides but not intracellular injection elicited Ca^{2+} -activated Cl^- channel activation. Ginsenosides activated Ca^{2+} -activated Cl^- channel in voltage-dependent manner and Niflumic acid (a Cl^- channel blocker) blocked the ginsenoside effect on Cl^- channel. The effect of ginsenoside on Cl^- channel was mediated via PTX-insensitive G proteins, blocked by PLC inhibitor (U73122), IP_3 receptor antagonist (heparin) (4, 38). The mobilization of intracellular Ca^{2+} by ginsenosides might activate other many intracellular events that are dependent on Ca^{2+} (40). The mobilization of intracellular Ca^{2+} might also activate Ca^{2+} -activated K^+ in blood vessels. In blood vessel smooth muscle, ginsenosides activate Ca^{2+} -activated K^+ following the mobilization of intracellular Ca^{2+} (13).

6. Ginsenoside는 신경세포와 비신경세포에서 세포내 Ca^{2+} ion 수준에 대한 차별적으로 영향

먼저 언급했던 것과 같이 ginsenoside는 voltage-dependent Ca^{2+} , Na^+ channel을 억제하거나 nicotinic

acetylcholine 또는 NMDA receptors와 같은 ligand-gated ion channel의 Ca^{2+} 투과성을 억제함으로써 Ca^{2+} ion 유입을 억제시킨다 (9, 23, 35). Ginsenoside와 이러한 channel의 negative coupling은 신경세포에서는 세포내 free Ca^{2+} ion 농도 증가를 유도하기 어렵게 할 것이다. 반대로 macrophage나 NIH3T3세포같은 비신경 세포에서 ginsenoside는 세포내로 Ca^{2+} 를 동원시킨다 (36, 37). *Xenopus* oocyte에서는 ginsenoside의 세포내 free Ca^{2+} 동원은 ER의 IP_3 receptor를 통해서 이루어진다 (4, 38). 또한 store-operated Ca^{2+} entry (SOCE) pathway로 세포내 Ca^{2+} 고갈시키는 반면 hippocampal neuron에서는 ACh-mediated SOCE를 억제한다 (39). 따라서, ginsenoside는 외부에서 Ca^{2+} 가 유입이 되서 세포내 free Ca^{2+} 과 ER로부터의 Ca^{2+} 방출을 신경세포와 비신경세포에서 서로 다르게 조절함으로써 매우 다른 세포내 반응을 유도해 낸다. 예를 들어 신경계에서는 ginsenoside는 외부로부터 Ca^{2+} 의 유입을 억제하거나 agonist에 의한 세포내 Ca^{2+} 방출을 억제함으로써 결과적으로 exocytosis를 감소시키거나 depolarization, ion channel 활성화에 의한 신경계 흥분성 (excitability)를 감소시킨다. 신경계에서 나타나는 이러한 ginsenoside의 효과는 excitotoxin이나 과도한 자극에 의한 손상 (damage)으로부터 보호하는 좋은 효능을 나타낼 것으로 사료된다 (34). 대조적으로 비신경세포에서 SOCE pathway 또는 ER로부터 Ca^{2+} 를 동원해 주로 Ca^{2+} 의존적인 여러 가지 세포기능을 자극시킨다. 이러한 ginsenoside의 여러 가지 다른 활성화는 세포의 종류나 기관에 따라 생물학적 반응이 다르게 나타날 것이다 (40).

III. 결론

앞으로 좀더 많은 다음과 같은 연구들이 이루어져야 할 것이다. 첫째, ligand-gated 또는 voltage-dependent ion channel과 ginsenoside 간에 상호작용

용하는 위치를 밝혀내서 그들이 어떻게 ion channel의 활성을 조절하고 영향을 주는지를 알아 내야 할 것이다. 둘째, 비신경계 세포에서 Gαq/11-PLC pathway를 통해 Ca^{2+} 를 방출하게 하는 세포막 성분을 밝혀내야 할 것이다. 셋째, agonist 또는 antagonist 로써 다른 부작용이 없는 선택적인 ginsenoside 유도체를 개발해야 할 것이다.

비록 인삼은 2000년 넘게 이용해왔지만 앞으로 도 인삼의 다양한 기능을 밝혀내고 약물로써 발전 시키야 할 것이고 과학적으로 독립된 연구 분야로 발전시켜야 할 것이다. 독립된 연구 분야로 “Ginsentology (인삼학, 人蔘學)”란 용어 사용을 제안한다. 이는 ginseng + tonic + -logy를 합친 것으로 인삼연구의 모든 분야를 지칭하는 것이고 인삼을 특성화한 것이다. 예를 들어 botanical

ginsentology는 인삼 식물 자체를 연구하는 모든 분야이고 pharmacological ginsentolgy는 사람을 포함한 동물에 인삼의 약리학적 효과를 연구하는 분야를 의미한다. 더 나아가 인삼 연구에 관련한 모든 분야의 과학자, 전문가를 ginsentologist로 지칭하면 될 것이다.

요약하자면 그림 2는 신경계의 pre- 및 post-synaptic site에 존재하는 다양한 receptor 또는 ion channel에 ginsenoside가 어떻게 작용하는지 가설적인 모식도이다. 그림 3은 *Xenopus* oocyte에서 내인성 Ca^{2+} -activated Cl^- channel을 활성화시키는 ginsenoside의 신호전달과정을 설명해 놓았다. 그러나 다양한 ion channel 활성의 정확한 조절 패턴은 아직도 명확하게 설명되어지지 않았고 앞으로의 숙제로 남아있다.

