

한국인에 있어서 *MDR1* 유전자(exon 12, 21 및 26)의 일배체형 분석

김세미 · 박선애¹ · 조혜영² · 이용복[†]

전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험연구소, ¹대웅제약 임상팀, ²국립독성과학원
(2008년 8월 3일 접수 · 2008년 10월 13일 수정 · 2008년 10월 27일 승인)

Haplotype Analysis of *MDR1* Gene (Exon 12, 21 and 26) in Korean

Se-Mi Kim, Sun-Ae Park¹, Hea-Young Cho² and Yong-Bok Lee[†]

College of Pharmacy, Institute of Bioequivalence and Bridging Study, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

¹Clinical Research Team, Daewoong Pharmaceutical Co. Ltd., Seoul 135-715, Korea

²General Pharmacology Team, Pharmacological Research Department, NITR, KFDA, Seoul 122-704, Korea

(Received August 3, 2008 · Revised October 13, 2008 · Accepted October 27, 2008)

ABSTRACT – The aim of this study was to investigate the frequency of the SNPs on *MDR1* exon 12, 21 and 26 in Korean population and to analyze haplotype frequency on *MDR1* exon 12, 21 and 26 in Korean population. A total of 426 healthy subjects was genotyped for *MDR1*, using polymerase chain reaction-based diagnostic tests. Haplotype was statistically inferred using an algorithm based on the expectation-maximization (EM). *MDR1* C1236T genotyping revealed that the frequency for homozygous wild-type (C/C), heterozygous (C/T) and for homozygous mutant-type (T/T) was 20.19%, 46.48% and 33.33%, respectively. *MDR1* G2677T/A genotyping revealed that the frequency for homozygous G/G, heterozygous G/T, homozygous T/T, heterozygous G/A, heterozygous T/A and for homozygous A/A type was 30.75%, 42.26%, 9.86%, 7.51%, 7.04% and 2.58%, respectively. *MDR1* C3435T genotyping revealed that the frequency for homozygous wild-type (C/C), heterozygous (C/T) and for homozygous mutant-type (T/T) was 38.73%, 50.24% and 11.03%, respectively. Twelve haplotypes were observed. Of the three major haplotypes identified (CGC, TTT and TGC), the CGC haplotype were mainly predominant in the Korean populations and accounted for 29.96% of total haplotype in Korean.

Key words – *MDR1*, genetic polymorphisms, Korean, haplotype

같은 성분의 동일한 용량의 약물을 투여하더라도 사람마다 약물의 효능 또는 부작용이 다르게 나타나는 경우가 많다. 개인마다 서로 다른 반응이 나타나는 원인으로서는 약물을 복용하는 사람의 나이, 체중, 영양상태, 간 또는 신장의 상태, 질병의 진행상태, 약물 상호작용 등이 있다. 이 외에도 개인간의 유전적 차이가 약물의 생체이용률에 영향을 줄 수 있다.¹⁾

약물은 복용 후 생체 내에서 흡수, 분포, 대사, 배설의 단계를 거치게 되는데 이때 약물의 고유 특성(분자 크기, 지용성, 물리·화학적 안정성 등)뿐 아니라 약물과 생체 인자(수송체, 대사 효소, 수용체 등)와의 상호작용이 약물의 생체이용률을 결정하게 된다. 따라서 개개인의 생체 인자의 차이는 약물 반응의 차이를 불러 올 수 있으며, 이중에서도 특히 수송체는 약물이 흡수되어 표적장기까지 도달하는 과정에서 체외로 배출되기까지 광범위하게 관여하는 중요한 인자이다.

이러한 수송체 중의 하나인 P-당단백질은 광범위하고 특이한 기능으로 주목받고 있다. P-당단백질은 약 170 kDa 정도의 넓은 범위의 기질 특이성을 지니는 수송체로 주로 중성 또는 양이온을 띠는 물질의 수송에 관여한다.²⁾ 또 P-당단백질은 ATP와 결합 할 수 있는 부분을 지니고 있어 능동적으로 세포 내로 유입되는 물질을 다시 세포 밖으로 퍼내는 특징을 지니며 암세포에서 처음 발견되어 항암제의 다제내성(multi-drug resistance, MDR)의 원인으로 알려졌다. 이후 P-당단백질은 암세포뿐만 아니라 장의 상피세포, 신장, 간, 뇌의 혈액-뇌관문(blood-brain barrier, BBB), 자궁, 태반 등 거의 모든 생체내의 정상세포에서도 발견되어 생체 이물(xenobiotic)에 대한 방어기전으로서 작용함이 알려졌다.³⁾

따라서 이러한 정상세포에 존재하는 P-당단백질의 발현이 곧 P-당단백질의 기질이 되는 많은 약물의 생체이용률 및 치료 효능에 영향을 미친다. 예를 들면, 장의 상피세포에서 P-당단백질의 발현이 감소된 사람의 경우에는 상대적으로 약물의 흡수가 증가할 뿐 아니라 BBB에서 P-당단백질의 발현이 증가한 경우에는 기대하는 만큼의 약물이 뇌에 유입되는

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 062)530-2931, E-mail : leeyb@chonnam.chonnam.ac.kr

것이 억제되고, 감소된 경우에는 비정상적으로 뇌 안으로 많은 약물의 축적을 가져와 부작용을 나타낼 수도 있다.⁴⁾

이처럼 P-당단백질의 발현 및 기능에 영향을 미치는 인자를 알면 보다 정확히 P-당단백질의 기질이 되는 약물의 활성 및 생체이용률에 대한 예측과 그 조절이 가능하다. 이에 P-당단백질을 암호화하는 유전자인 *MDR1*에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. P-당단백질의 발현과 기능에 차이를 보이는 이유를 *MDR1*의 유전적 변이로 설명하려는 노력과 함께 지금까지 30여종 이상의 *MDR1* 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)이 밝혀졌다.

단일염기다형성은 인간 유전체를 구성하는 30억 개의 DNA 염기 서열 가운데 사람에게 따라 같은 위치에서 하나의 염기의 차이를 보이는 부분으로 집단에서 1% 이상 나타나면 단일염기다형성, 1% 이하일 경우에는 돌연변이로서 구분된다. 단일염기다형성은 가장 흔히 나타나는 변이로서 인간 유전체의 염기서열의 다양성이 생기는 일반적인 경우이며, 100~300개의 염기마다 한 개 정도의 빈도로 매우 빈번하게 관찰된다.⁵⁾

단일염기다형성은 대부분의 경우 intron 부분에 존재(random SNP: rSNP)하여 유전자의 발현에 직접적인 영향을 미치지 않지만 exon에 존재(coding SNP: cSNP)할 경우 아미노산의 종류를 변화시키거나 변화시키지 않을 수도 있다. 또 exon부분은 아니지만 유전자의 발현에 영향을 줄 수 있는 promotor, enhancer 부분이나 pre-mRNA의 splicing 과정에 영향을 주는 부분, mRNA의 안정성에 영향을 미치는 곳 등에 나타나는 단일염기다형성은 유전자의 최종 산물인 단백질의 발현 및 기능에 영향을 미칠 수 있으므로 중요하다.⁶⁾

그러나 단일염기다형성을 이용하여 유전자와 약물효능사이의 상관관계를 연구하는 데는 고비용, 저효율의 문제점이 있어 몇 개의 단일염기변이군의 일배체형(haplotype)을 분석하는 방법이 선호되고 있다.⁵⁾ 일배체형이란 하나의 염색체 상에서 근접하게 위치해 있고, 강한 연관 비평형(linkage disequilibrium)으로 존재하는 각각의 다형성들이 하나의 단위로서 함께 유전되는 것으로 단일염기다형성들의 상호 기능적 관련성에 근거한 질병 연관성 분석 등에 활용되고 있다. 또 일배체형을 분석함으로써 단백질의 발현에 직접적인 영향을 미치는 원인 변이를 알지 못하더라도 유전자와 약물 반응사이의 관련성을 추정하는 것이 가능하다.⁷⁾

또한, 일배체형의 빈도가 인종간 차이가 있으므로⁶⁾ 본 실험에서는 *MDR1* 유전자에서 큰 빈도로 나타나는 *MDR1* exon 12 C1236T, *MDR1* exon 21 G2677T/A 및 *MDR1* exon 26 C3435T의 세 가지 단일염기다형성을 한국인에서

조사하고 이를 바탕으로 세 단일염기다형성의 일배체형을 분석하였다. 이 중에서 exon 12 및 26의 단일염기다형성은 아미노산의 변화가 나타나지 않는 synonymous SNP이고 exon 21 G2677T는 893번 아미노산이 Ala에서 Ser으로, G2677A는 아미노산이 Ala에서 Thr으로 변화하는 non-synonymous SNP이다. Exon 26의 T allele는 P-당단백질의 낮은 발현률과 관계가 있음이 밝혀지면서 비록 exon 26이 아미노산의 변화를 일으키지 않는 silent polymorphism이나 아직 밝혀지지 않은 다른 다형성과 연관 비평형 관계가 있을 것이라 추측이 되고 있다.⁶⁾ *MDR1* exon 12, 21은 exon 26과 연관되어 있음이 실험적으로 증명되고 있으며⁶⁾ 이에 exon 12, 21 및 26의 일배체형을 P-당단백질의 발현을 추측할 수 있는 지표로서 이용할 수 있다.

실험 방법

시약 및 기기

Genomic DNA extraction kit는 Promega사(Medison, WI, USA)에서 구입하였고 AccuPower™ PCR PreMix, primers, 100 bp DNA ladder, 25/100 bp DNA ladder, 50X TAE buffer, 5X TBE buffer 및 ethidium bromide (EtBr)는 Bioneer사(Cheongwon-Kun, Chungbuk, Korea)에서 구입하였다. 제한효소 *Hae*, *Ban*, *Sau3AI* 및 *Rsa* 은 New England Biolabs사(Beverly, MA, USA), agarose는 USB™사(Cleveland, Ohio, USA)에서 구입하여 사용하였다.

PCR기로 Mastercycler Gradient(Eppendorf AG Hamburg, Germany)를, 전기영동기로 horizontal gel electrophoresis system(Toylab, Seoul, Korea)을, DNA의 크기를 확인하기 위해 SL-20 DNA image visualizer(Seolin Scientific Co., Seoul, Korea)를, 원심분리기는 UNION 55R (Hanil Science Industrial Co., Ltd., Incheon, Korea)을, deep-freezer는 DF9014(II-Shin Lab., Seoul, Korea)를, vortex mixer는 G560(Sciectific Co., Bohemia, NY, USA) 등을 사용하였다.

연구대상

*MDR1*의 유전형 분석을 위한 피험자는 426명의 건강한 한국인 남자 성인 자원자를 대상으로 하였다. 본 연구는 전남대학교 약학대학 부속 생물학적동등성 및 가교시험 연구소 임상시험심사위원회(IRB)의 임상시험 계획서 심의 및 승인을 득한 후 시행하였으며, 피험자에게는 연구내용 및 불편 사항 등에 대한 충분한 설명을 하고 난 후, 서면 동의를 얻어 본 연구에 참여하도록 하였다.

Table I—Primers Used for Amplifying the Template

Name	Sequence
(1) <i>MDR1</i> exon 12 Forward	5'-TATCCTGTGTCTGTGAATTGCC-3'
(2) <i>MDR1</i> exon 12 Reverse	5'-CCTGACTCACCACACCAATG-3'
(3) <i>MDR1</i> exon 21 Forward	5'-TGCAGGCTATAGGTTCCAGG-3'
(4) <i>MDR1</i> exon 21 Reverse	5'-TTTAGTTTGACTCACCTTCCCG-3'
(5) <i>MDR1</i> exon 26 Forward	5'-TGTTTTTCAGCTGCTTGATGG-3'
(6) <i>MDR1</i> exon 26 Reverse	5'-AAGGCATGTATGTTGGCCTC-3'

연구방법

피험자들로부터 혈액 3 mL를 EDTA 튜브에 채혈한 후, 이를 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 백혈구층으로부터 Wizard Genomic DNA purification kit를 이용하여 DNA를 추출하였다. DNA hydration solution 100 μ L에 추출된 DNA를 용해시켜 분석전까지 -70°C 에서 냉동 보관하였다.

추출한 DNA로부터 PCR-RFLP를 이용하여 동정하고자 하는 단일염기다형성이 포함된 유전자 일부분을 증폭시키기 위해 allele의 변이에 따라 각각 primer를 제작하였다(Table I). PCR PreMix에 DNA 추출액 1 μ L, 10 pmol primer (forward, reverse) 각각 1 μ L씩, autoclave한 증류수 17 μ L를 넣어 반응액을 20 μ L로 하였다. 이 반응액은 94°C 에서 2분간 denaturation 되고, 30초간 94°C 에서 denaturation, 30초간 59.8°C 에서 annealing, 30초간 72°C 에서 extension을 35회 반복한 후, 5분간 72°C 에서 extension 되는 과정을 통해 *MDR1* C1236T, G2677T/A 및 C3435T의 원하는 부분이 증폭되며 반응 조건은 동일하였다.

PCR 결과는 2% agarose gel에서 전기영동하여 EtBr로 약 30분간 염색한 후에 UV 하에서 증폭된 DNA 조각의 크기를 관찰함으로써 확인하였다.

증폭된 DNA 조각을 특정한 염기서열을 절단할 수 있는 제한효소인 *HaeIII*, *BanI*, *Sau3AI* 및 *RsaI*을 넣어 37°C 에서 16시간 동안 반응시켰다. 잘라진 DNA 조각은 2.5% agarose gel에서 전기영동하여 EtBr로 약 30분간 염색한 후에 UV 하에서 절단 위치를 관찰함으로써 wild, hetero 및 mutant형을 확인하였다.

자료분석 및 통계적 검정

일배체형은 통계 프로그램인 HapAnalyzer⁸⁾ 및 PL-EM⁹⁾을 이용하여 총 426명의 *MDR1* exon 12 C1236T, *MDR1* exon 21 G2677T/A 및 *MDR1* exon 26 C3435T의 일배체형을 분석하였다. Genotyping을 시행한 전체 시료 가운데 중복되는 사람과 genotyping과정 중 *MDR1* exon 12, 21 및 26의 세가지 단일염기다형성의 유전형을 모두 확인하기

어려웠던 시료를 제외하고 *MDR1* exon 12, 21 및 26의 세가지 단일염기다형성의 유전형을 모두 확인할 수 있었던 시료만을 프로그램 처리하여 일배체형을 분석하였다.

결과 및 고찰

MDR1 C1236T

PCR 결과 primer가 각각 *MDR1*의 1174~1195 bp(F: 5'-TAT CCT GTG TCT GTG AAT TGC C-3')와 1519~1538 bp(R: 5'-CCT GAC TCA CCA CAC CAA TG-3') 위치의 염기에 결합하여 366 bp 크기의 PCR product가 증폭되었다.

제한효소 *HaeIII*를 PCR product에 반응시켜 유전형(C/C, C/T 및 T/T형)을 분석하였다. C1236T의 단일염기다형성이 존재하는 부분의 염기서열은 5'...gaagggC(T)ctgaacctgaagg

...3'로 *HaeIII*의 절단 부위(5'...GG[∇]CC...3' / 3'...CC^ΔGG...5')

에만 존재한다. 따라서 C allele만이 *HaeIII*에 반응하여 잘리고, T allele에는 *HaeIII*의 절단 부위가 존재하지 않아 절단되지 않는다. 한편, 단일염기다형성이 존재하는 *MDR1*의 1236 bp 위치 이외의 부분(1270 bp)에서 *HaeIII*의 절단부위가 존재하여 C allele과 T allele 모두 효소에 의해 잘려서 269 bp 크기의 절편을 생성되었다. 그러므로 C/C형에서는 269, 62 및 35 bp 크기의 DAN 절편이 생기고, T/T형에서는 269와 97 bp 크기의 절편이 생겼다. 또, C/T형에서는 C allele과 T allele이 모두 존재하므로 269, 97, 62 및 35 bp 크기의 절편이 모두 관찰되었다(Figure 1).

전기영동으로 잘라진 DNA 절편의 크기를 확인한 결과 C/C형은 전체 426명 중 86명으로 20.19%를, C/T형은 전체 426명 중 198명으로 46.48%를, 그리고 T/T형은 전체 426명 중 142명으로 33.33%를 차지하였다(Table II). C allele는 전체의 약 43.43%를 차지하였고, T allele는 전체의 약 56.57%를 차지하여 C allele보다 더 큰 빈도를 보였다(Table III).

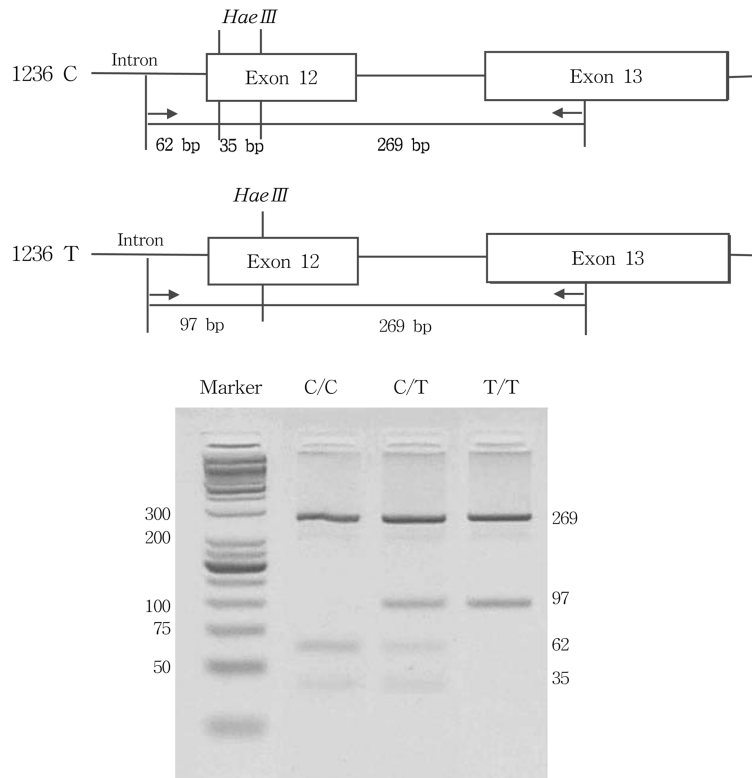


Figure 1-PCR-based diagnostic test for *MDR1* C1236T mutation.

MDR1 G2677T/A

PCR 결과 primer가 각각 *MDR1*의 2477~2496 bp(F: 5'-TGC AGG CTA TAG GTT CCA GG-3')와 2679~2700 bp(R: 5'-TTT AGT TTG ACT CAC CTT CCC G-3') 위치의 염기에 결합하여 224 bp 크기의 PCR product가 증폭되었다.

먼저, 제한효소 *BanI*을 PCR product에 반응시켜 유전형(wild, hetero 및 mutant형)을 분석하였다. G2677T/A의 단일염

기다형성이 존재하는 부분의 염기서열은 5'...agaaggtG(T/A)ctgggaagatgag...3'으로 *BanI*의 절단 부위(5'...G^vGPyPuCC...3')가 G allele과 T allele 모두에서 존재하지 않는다. 그러나 primer중 하나의 염기를 exon 21의 염기 중 하나와 다르게 제작하여 PCR product의 염기서열을 실제 exon 21의 염기서열과 다르게 하여 *BanI*의 절단 부위가 생성되도록 하였다. 이 PCR product의 염기서열은 5'...agaaggtG(T/A)ccgggaagatgag...3'으로 t→c(2679 bp)로 바뀌어 생성되어, G allele나 A allele에는 *BanI*의 절단 부위가 생성되고 T allele에는 절단 부위가 존재하지 않는다. 이를 통해 잘리지 않아 PCR pro-

Table II-A Number(Frequencies) of Genotyping Subjects in *MDR1* exon 12, 21 and 26 in Korean

SNP	Genotype	Number	Frequency (%)
C1236T	C/C	86	20.19
	C/T	198	46.48
	T/T	142	33.33
G2677T/A	G/G	131	30.75
	G/T	180	42.26
	T/T	42	9.86
	G/A	32	7.51
	T/A	30	7.04
C3435T	C/C	165	38.73
	C/T	214	50.24
	T/T	47	11.03

Table III-Allele Frequencies of *MDR1* Exon 12, 21 and 26 in Korean

SNP 위치	Allele	Allele frequency (%)
C1236T	C allele	43.43
	T allele	56.57
G2677T/A	G allele	55.63
	T allele A allele	34.51 9.86
C3435T	C allele	63.85
	T allele	36.15

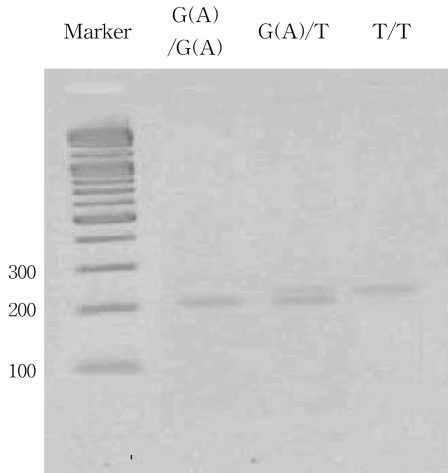
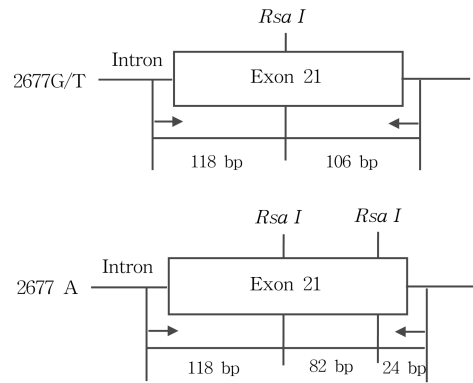
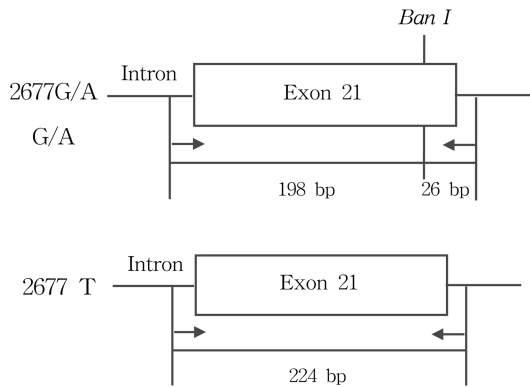


Figure 2-PCR-based diagnostic test for *MDR1* G2677T/A mutation (1).

duct 크기인 224 bp 크기의 절편으로 관찰된 T/T형만 먼저 구분할 수 있었다. 두 개의 allele 모두 제한효소에 의해 잘려 198과 26 bp 크기의 DNA 절편이 생긴 것은 G/G, G/A 및 A/A형의 3가지 경우 중 하나로 추측할 수 있고, 한 개의 allele 만이 잘려서 224, 198 및 26 bp 크기의 DNA 절편이 생긴 것은 G/T와 T/A형의 2가지 경우 중 하나가 된다(Figure 2). 그 다음으로, G allele와 A allele를 구분하기 위해 T/T형으로 확인된 것을 제외한 시료의 PCR product를 *RsaI*와 반응시켰다. *RsaI*의 절단 부위는 (5'...GT[∇]AC...3') (3'...CA^ΔTG...5') 로 A allele에서만 잘린다. Exon 21의 2677 bp 위치 이외의 부분(2595 bp)에서 이 효소의 절단 부위가 존재하여 어느 allele에서든지 118 bp의 DNA 절편이 생성되었다. 이렇게 하여 A allele가 하나인 G/A와 T/A형 이면 118, 106, 82 및 24 bp 크기의 DNA 절편이 생성되었고, A/A형 이면 118, 82 및 24 bp 크기의 DNA 절편이 생성되었다. 그리고 단일 염기다형성이 존재하는 부위에 A allele가 없다면 그 부분은

Marker G/G G/A A/A G/T T/A

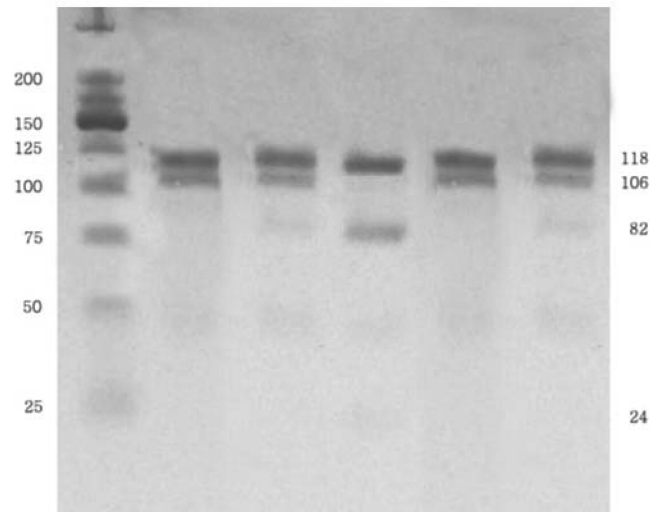


Figure 3-PCR-based diagnostic test for *MDR1* G2677T/A mutation (2).

효소에 의해 잘리지 않아 118와 106 bp 크기의 DNA 절편이 생성되었다(Figure 3).

PCR-RFLP를 통한 G2677T/A의 유전형 분석 결과, G/G형은 전체 426명 중 131명으로 30.75%를, G/T형은 전체 426명 중 180명으로 42.26%를, T/T형은 전체 426명 중 42명으로 9.86%를, G/A형은 전체 426명 중 32명으로 7.51%를, T/A형은 전체 426명 중 30명으로 7.04%를, A/A형은 전체 426명 중 11명으로 2.58%를 차지하였다(Table II). G allele는 전체의 약 55.63%를, T allele는 전체의 약 34.51%를, A allele는 전체의 9.86%를 차지하여 G allele가 가장 큰 빈도를 보였다(Table III).

MDR1 C3435T

PCR 결과 primer가 각각 *MDR1*의 3274~3293 bp(F: 5'-TGT TTT CAG CTG CTT GAT GG -3')와 3451~3470 bp (R: 5'-AAG GCA TGT ATG TTG GCC TC -3')가 되는

Table IV–Haplotype Frequencies of *MDR1* Exon 12, 21 and 26 in Korean

Exon 12	Exon 21	Exon 26	Haplotype frequency (%)
C	A	C	8.03
C	A	T	0.83
C	G	C	29.96
C	G	T	3.36
C	T	C	1.22
C	T	T	0.03
T	A	C	0.82
T	A	T	0.30
T	G	C	20.06
T	G	T	2.14
T	T	C	3.76
T	T	T	29.49

위치의 염기에 결합하여 197 bp 크기의 PCR product가 증폭되었다.

제한효소 *Sau3AI*를 PCR product에 반응시켜 유전형(C/C, C/T 및 T/T형)을 분석하였다. C3435T의 단일염기다형성이 존재하는 부분의 염기서열은 5'...acaggaagagatC(T)gtgagggcagc...3'로 *Sau3AI*의 절단 부위(5'...[▽]GATC...3')는 C allele

에만 존재한다. 따라서 C allele만이 *Sau3AI*에 반응하여 잘리고, T allele에는 *Sau3AI*의 절단 부위가 존재하지 않아 잘리지 않는다. 그 결과, C/C형에서는 158과 39 bp 크기의 DNA 절편이 생겼고, T/T형에서는 원래의 PCR product 크기인 197 bp 크기의 절편만이 관찰되었다. 또 C/T형에서는 C allele과 T allele이 모두 존재하므로 197, 158 및 39 bp 크기의 절편이 모두 관찰되었다(Figure 4).

PCR-RFLP를 통한 C3435T의 유전형 분석 결과, C/C형은 전체 426명 중 165명으로 38.73%를, C/T형은 전체 426명 중 214명으로 50.24%를 그리고 T/T형은 전체 426명 중 47명으로 11.03%를 차지하였다(Table II). C allele는 전체의 약 63.85%를 차지하였고, T allele는 전체의 약 36.15%를 차지하여 C allele가 더 큰 빈도를 보였다(Table III).

일배체형 분석

426명의 *MDR1* exon 12 C1236T, *MDR1* exon 21 G2677T/A 및 *MDR1* exon 26 C3436T의 세 가지 단일염기다형성에서의 유전형을 분석한 결과를 토대로 하여 일배체형을 분석하였다. 나타날 수 있는 일배체형은 모두 12가지(2×3×2=12)이며 이중에서 CTT형을 제외한 나머지 일배

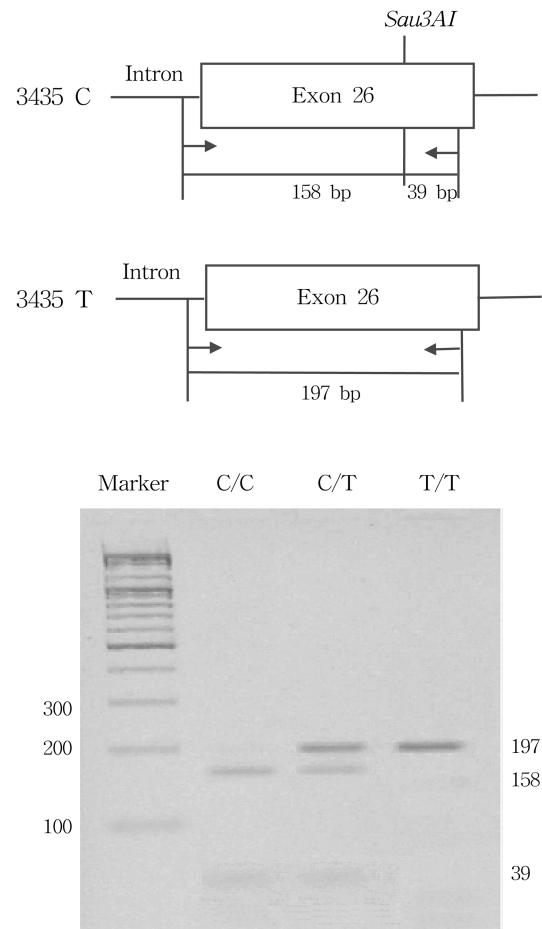


Figure 4–PCR-based diagnostic test for *MDR1* C3435T mutation.

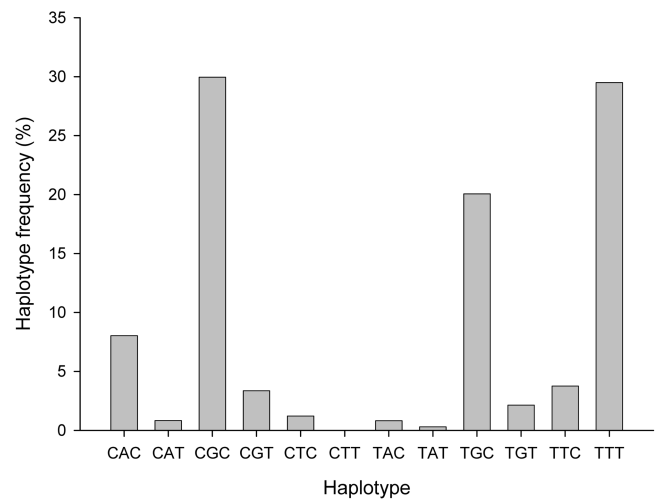


Figure 5–Haplotype frequencies of *MDR1* exon 12, 21 and 26 in Korean.

체형을 모두 관찰할 수 있었다. 관찰된 일배체형 중에서 CGC, TGC 및 TTT의 세 일배체형이 각각 29.96, 20.06

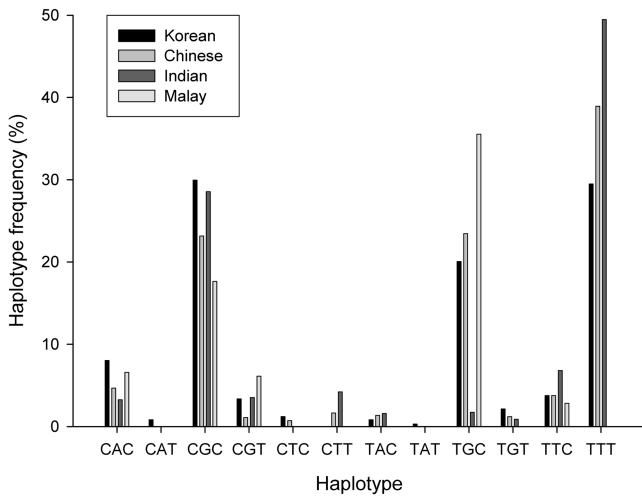


Figure 6-Comparison of haplotype between Korean and other ethnic groups.⁶⁾

및 29.49%로 특히 높은 비율을 차지하였다(Table IV 및 Figure 5).

이러한 유전형의 변이는 각 개인마다 차이를 보일 뿐 아니라 인종 간에도 어느 정도 차이를 나타낸다. 본 실험에서 얻은 한국인에서의 *MDR1* exon 12, 21 및 26의 일배체형 분석 결과와 다른 논문⁶⁾에서 보고된 중국, 말레이시아, 인도인에서의 일배체형 분석 결과를 비교해보았다. 중국인과 인도인에서는 TTT의 비율이 가장 높게 나타났으며 말레이시아인에서는 TGC의 비율이, 한국인에 있어서는 CGC의 비율이 가장 높게 나타났다. 그러나 네 인종 모두에서 CGC, TGC, TTT의 비율이 다른 일배체형 보다 상대적으로 매우 크게 나타났으며 전체적으로 비슷한 양상을 나타내는 것을 확인 할 수 있었다.

일본인의 경우는 일배체형 분석 결과 대신 *MDR1* exon 12, 21 및 26의 allele frequency를 비교하였다.⁶⁾ 한국인에서의 *MDR1* exon 12의 C와 T allele은 각각 43.43와 56.57%였고 일본인에서는 38.5와 61.5%였으며 한국인에서의 *MDR1* exon 21의 G, T 및 A allele은 각각 55.63, 34.51 및 9.86%였고 일본인에서는 43.0, 39.0 및 18.0%였다. 한국인에서의 *MDR1* exon 26의 C와 T allele은 각각 63.85와 36.15%였고 일본인에서는 61.4와 38.6%였다. 일본인에서 *MDR1* exon 12의 T allele이 한국인에서 보다 약 5% 정도 크게 나타났고, exon 21 또한 A allele이 약 9% 정도 한국인보다 크게 나타났으나, exon 26에서는 일본인과 비슷한 수치를 보였다(Figure 6).

결 론

P-당단백질은 ATP 의존성 efflux pump로서 많은 약물을

그 기질로 하여 약물의 흡수, 분포 및 배설에 영향을 미치는 중요한 수송체이다. P-당단백질의 발현 및 기능을 조절하는 *MDR1* 유전자의 다형성(polymorphism)은 P-당단백질의 발현의 차이와 함께 P-당단백질의 기질이 되는 약물의 생체 이용률에 차이를 가져온다. 본 실험에서는 P-당단백질의 발현과 상관성을 지닌다고 알려진 *MDR1* exon 12, 21 및 26에서 발생하는 단일염기다형성의 빈도를 PCR-RFLP를 이용하여 조사하였다.

그 결과 exon 12 C1236T의 T allele frequency는 56.57%, exon 21 G2677T의 T 및 A allele frequency는 34.51% 및 9.86%, 그리고 exon 26 C3435T의 T allele frequency는 36.15%를 각각 나타내었다. 조사된 유전형을 바탕으로 EM 알고리즘을 이용하여 일배체형을 분석하였다. 그 결과 나타날 수 있는 12개의 일배체형이 모두 관찰되었으며, CGC, TTT 및 TGC의 일배체형이 특히 높은 빈도로 관찰되었다.

감사의 말씀

본 연구는 2007년도 광주 테크노파크의 신기술개발사업에 의해서 지원되어 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) W.E. Evans and M.V. Relling, Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics, *Science*, **286**, 487 (1999).
- 2) B. Chowbay, S. Cumaraswamy, Y.B. Cheung, Q. Zhou and E.J.D. Lee, Genetic polymorphisms in *MDR1* and *CYP3A4* genes in Asians and the influence of *MDR1* haplotypes in cyclosporin disposition in heart transplant recipients, *Pharmacogenetics*, **13**, 89-95 (2003).
- 3) W. Siegmund, K. Ludwig, T. Giessmann, P. Dazert, E. Schroeder, B. Sperker, F. Warzok, H.K. Kroemer and I. Cascorbi, The effects of the human *MDR1* genotype on the expression of duodenal P-glycoprotein and disposition of the probe drug talinolo, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**, 572-583 (2002).
- 4) S. Hoffmeyer, O. Burk, O. von Richter, Arnold, J. Brockmoller, A. Johne, I. Cascorbi, T. Gerloff, I. Roots, M. Eichelbaum and U. Brinkmann, 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. USA*, **97**, 3473-3478 (2000).
- 5) S.W. Kim, J.W. Kim, K.A. Lee, EM 알고리즘을 이용한 단일 염기변이(SNP ; single nucleotide polymorphism)군의 일배체형(haplotype) 비율 추정. *응용통계연구*, **16**(2), 195-202

- (2003).
- 6) K. Tang, S.M. Ngoi, P.C. Gwee, J.M.Z. Chua, E.J.D. Lee, S.S. Chong and C.G.L. Lee, Distinct haplotype profiles and strong linkage disequilibrium at the MDR1 multidrug transporter gene locus in three ethnic Asian populations, *Pharmacogenetics*, **12**, 437-450 (2002).
- 7) J. Licinio, M-L. Wong., 약물유전체학-SNP에서 맞춤약까지-, 35-56 (2004).
- 8) <http://www.ngri.re.kr/HapAnalyzer/right.html>
- 9) <http://www.people.fas.harvard.edu/~junliu/plem/click.html>