

총 설

## 플라보노이드 세포 수송 기전

한유리 · 이소영 · 이지혜 · 이성준\*  
고려대학교 생명과학대학 식품공학과

## Cellular Flavonoid Transport Mechanisms in Animal and Plant Cells

Yoo-Li Han, So-Young Lee, Ji Hae Lee, and Sung-Joon Lee\*

Department of Food Bioscience and Technology, College of Life Sciences and Biotechnology, Korea University

**Abstract** Flavonoids have various biological activities; however, their cellular uptake mechanism is beginning to be understood only recently. This review focuses on cellular flavonoids transport mechanisms in both plants and animals. In plants, flavonoids exist in various cellular compartments, providing a specialized transport system. Newly synthesized flavonoids can be transported from the endoplasmic reticulum to the vacuoles or extracellular space via cellular trafficking pathway. Among membrane transporters, ATP binding cassette, multidrug and toxic extrusion, bilitranslocase homologue transporters play roles in both the influx and efflux of cellular flavonoids across the cell membrane. In recent years, extensive researches have provided a better understanding on the cellular flavonoid transport in mammalian cells. Bilitranslocase transports flavonoids in various tissues, including the liver, intestine and kidneys. However, other transport mechanisms are largely unknown and thus, further investigation should provide detailed mechanisms, which can potentially lead to an improved bioavailability and cellular function of flavonoids in humans.

**Keywords:** flavonoid, transport, animal cell, plant cell, transporter

### 서 론

플라보노이드(flavonoid)는 식물 특이 2차 대사산물로서 현재까지 8,000종 이상이 보고되어 있다(1). 식물체에서 광합성을 통한 탄소 고정 반응 후, 복잡한 생화학 합성경로를 거쳐 생성된 플라보노이드는 식물체에서 자외선 차단, 병원체 방어 등 다양한 식물체 보호 기능을 한다(2). 한편, 여러 연구 결과에 의하면 사람에서 플라보노이드는 강력한 항산화 효과가 있어 건강 기능 식품 소재로 이용되어 오고 있는데 사람은 플라보노이드를 합성할 수 없기 때문에 식이를 통해 플라보노이드를 섭취해야 한다(3).

이러한 플라보노이드의 건강 효능은 인체에 섭취된 후, 조직 세포의 표적 단백질과의 특이적 상호작용을 통해 유용한 생리 활성을 보이기 때문인데, 예를 들면, 플라보노이드가 세포신호전달 과정에 관여하는 인산화효소들의 활성을 저해함으로써 뉴런의 기능 조절, 암세포 확산 억제, 염증 반응 억제 등의 다양한 효과를 갖는 것으로 보고 되고 있다(4,5). 또한 녹차의 폴리페놀(polyphenol), 퀘세틴(quercetin), 루틴(rutin)은 세포 내 리폭시게나아제(lipoxygenases) 활성에 의한 산화 생성물과 자유라디칼 생성 속도를 저해하여 염증 반응 저해 활성을 갖는다(6). 한편, 제니스타인(genistein)과 다이드자인(daidzein) 대사물들은 에스트로겐 수용

체  $\alpha$ ,  $\beta$ 와의 상호작용을 하는 것으로 보고되었는데, 이러한 결과는 플라보노이드가 전립선암이나 유방암 같은 에스트로겐 관련 질환 예방에도 도움을 주는 것으로 보이는 등 플라보노이드는 매우 다양한 생물학적 효능을 갖는 것으로 알려지고 있다(7).

플라보노이드를 식품의 형태로 섭취하면 소화과정을 거쳐 내장 상피 세포를 통해 체내로 흡수되며, 상피세포가 모세혈관에 접촉되어 있는 기저 세포막을 통과해서 혈액으로 공급된다(Fig. 1). 그러나 식이 플라보노이드의 분자량은 보통 500 이상이며 물 분자와 수소 결합하는 특성 때문에 내장 상피 세포에서 수동적 기전을 통해 흡수되기는 어려우며 따라서, 대부분의 연구 결과에서 플라보노이드의 생체 이용률은 섭취량의 1% 내외에 불과한 것으로 보고되어 있다(8). 또한 혈액에 공급된 후에도 위장관 이외 조직 세포막을 통과해야 하는데 기존에 보고된 식품 성분 및 영양분을 특이적으로 수송하는 막 수송체들이 플라보노이드 수송에는 관여하지 않는 것으로 알려져 있다. 만약, 조직 세포막에 플라보노이드 특이적 막 단백질 수송체가 존재하면 혈중 농도가 낮아도 조직 내 플라보노이드 축적을 통해 생리 활성을 보일 수 있으므로 플라보노이드 특이적 세포 수송체를 동정하고 흡수 기전을 연구하는 것이 중요하다.

최근 들어 약물과 기타 화합물을 세포 밖으로 내보내는 다중-특이 유출 수송체(multi-specific efflux transporter)들이 대사에너지를 이용해 플라보노이드를 선택적으로 배출한다는 것이 알려지면서 관련 수송체들에 대한 연구가 진전되고 있다(9). 플라보노이드 수송체에 대한 이해는 생체이용률이 낮은 플라보노이드의 체내 건강효능을 설명하고 생체흡수율의 개선 및 조직 세포 내 플라보노이드 축적을 유도하는데 도움이 될 것으로 사료된다. 이번 총설에서는 비교적 많은 연구가 이루어진 식물체에서의 플라보노이드 수송 및 축적 경로에 관여하는 수송체들에 대한 연구

\*Corresponding author: Sung-Joon Lee, Department of Food Bioscience and Technology, College of Life Sciences and Biotechnology, Korea University, Seoul 136-713, Korea  
Tel: 82-2-3290-3029  
Fax: 82-2-3290-3653  
E-mail: junelee@korea.ac.kr  
Received September 11, 2012; revised November 7, 2012;  
accepted November 10, 2012

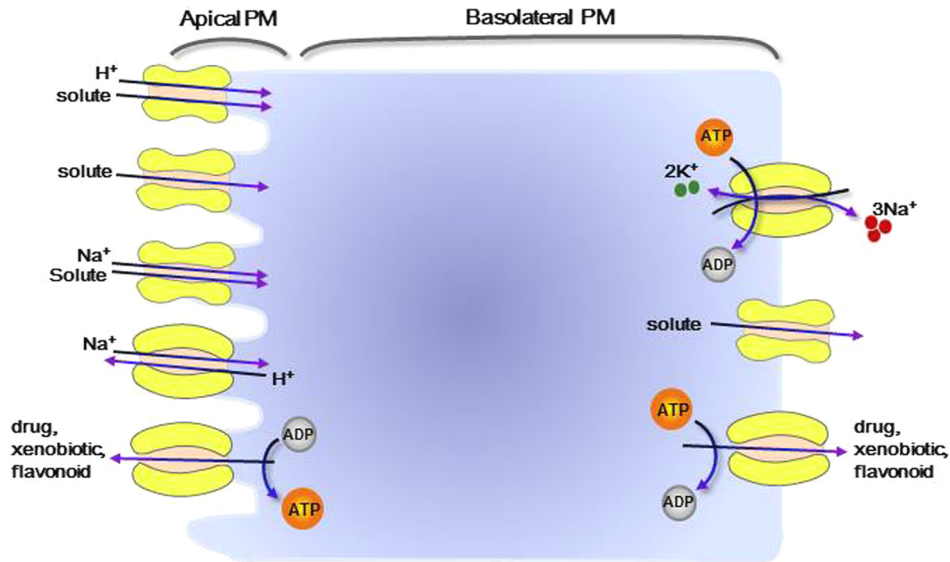


Fig. 1. Inflow and outflow of various chemicals occurred by pump and transporters. They are embedded in epithelial cell plasma membrane (PM) composed of both apical PM and basolateral PM (9).

와 최근에 연구가 이루어지고 있는 동물체 내에서의 플라보노이드 수송 기전에 대한 연구결과를 요약하고, 이들의 연관성에 대해 고찰해 보고자 한다.

### 식물체에서의 플라보노이드 수송

플라보노이드는 식물의 잎·꽃·뿌리·열매·줄기 등에 존재하는데 조직 세포 내의 세포질 쪽 소포체 표면에서 생합성이 되어 다른 부위로 수송되는 것으로 알려져 있다. 생성된 플라보노이드는 조직간 수송을 통해 주로 식물 기관의 외피나 피하 조직과 같은 말초 조직의 가장 바깥쪽 층 세포로 이동된 후 일부는 세포벽에 포함되고, 대부분의 플라보노이드들은 식물 조직 세포 내 액포에 축적된다. 이와 같이 플라보노이드가 식물체 조직간 혹은 조직 내 이동되는 것으로 보아, 식물체의 경우 다양한 소기관 간에 혹은 다른 조직들 사이에서 플라보노이드 흡수 및 수송을 가능하게 하는 효율적인 플라보노이드 수송 체계를 가지고 있다는 것을 생각해 볼 수 있으며 이에 관한 연구가 진행되어 왔다. 즉, 플라보노이드 수송 메커니즘은 막 소포체 매개 수송과 막 수송체 매개 수송의 두 가지 기전이 있다.

소포체 매개 플라보노이드 수송은 안토시아닌(anthocyanins)을 모델 화합물로 연구가 되었는데(Fig. 1) 안토시아닌을 함유하는 막구조물을 안토시아노플라스트(anthocyanoplast)라 하며 이 소기관이 세포 내 안토시아닌 수송에 관여한다(10). 먼저 세포질 쪽 소포체 표면에서 안토시아닌이 생성되면 안토시아노플라스트를 형성하여 안토시아닌을 일시적으로 저장하게 되고 이후에 세포 내 작은 vesicle들과 연쇄적인 막융합 과정을 거치게 된다. 즉 안토시아노플라스트는 pre-vacuolar compartment (PVC), 단백질 저장 액포(protein storage vacuoles, PSV)와 융합되며(11) 안토시아닌을 가지는 단백질 저장 액포는 액포와 융합된 후 안토시아닌 액포 내에서 액포 함유물(anthocyanic vacuolar inclusions, AVI)을 형성하여 저장되는 과정을 거친다(12). 이러한 과정은 애기장대(*Arabidopsis thaliana*) 세포에서 소포체 유래 플라보노이드가 방출되는 과정에서 비교적 상세히 연구되었다(13). 그러나, 이러한 막융합에 의한 물질수송 과정은 매우 복잡하여 아직까지는 소포

체-매개 플라보노이드 수송에 대한 유전적, 분자적, 생화학적 증거들은 충분하지 않은 상황이며 동물세포에서 소포체-매개 플라보노이드 수송에 관한 연구는 전무하다. 향후에는 식물 세포에서 알려진 수송 기전을 바탕으로 동물 세포에서도 세포 소기관 및 소포체에 플라보노이드가 축적되는 현상을 연구할 수 있을 것으로 기대된다.

두 번째로 막 수송체 매개 수송의 경우이다. 이는 채널, 펌프, 수송체와 같은 수송 단백질의 활성화에 의해 세포막을 통해 흡수되는 플라보노이드 총량이 조절되는 방법이다(Fig. 1). 전기화학적 기울기에 의해 이온을 흡수하는 막 단백질을 채널이라 하며, 능동 수송체로서 ATP 가수분해와 같은 에너지를 이용하여 전기화학적 기울기를 거슬러 분자들을 수송하는 막단백질을 펌프로 분류한다. 수송체란 ATP 가수분해 에너지를 이용하지 않고 막을 통해 분자의 이동을 촉진하는 용질 운반자(solute carrier, SLC)들을 뜻하는데, 여러 연구들에서 플라보노이드 세포 흡수에는 몇 가지 막 수송체 단백질이 관여한다는 것이 알려지고 있다. 즉, ABC (ATP-binding cassette) 수송체와 MATE (multidrug and toxic compound extrusion, 다중 약물 독성 화합물 분비) 수송체, 빌리트랜스로케이즈(bilitranslocase) 상동단백질이 식물체에서 플라보노이드의 수송과정에 관여한다는 사실이 유전적, 생화학적, 분자생물학적 증거를 바탕으로 제시되고 있다(Fig. 2) (2,9). 지금까지 알려진 플라보노이드의 세포 유입과 유출에 관련된 ABC, MATE, 빌리트랜스로케이즈 상동유전자 수송체의 기능에 대한 연구 내용 결과를 요약하면 다음과 같다.

### ABC 수송체

ABC 수송체(ATP binding cassette transporters)는 미생물에서부터 동식물체까지 거의 모든 종에서 발견되는 수송체로서 매우 다양한 종류가 알려져 있다. 예를 들면, 효모(*Saccharomyces*)에는 28개, *Arabidopsis* 식물체에는 129개(14), 인간에서는 48개(15)의 ABC 수송체 유전자 및 단백질이 확인되었다. ABC 수송체는 소장 상피 세포의 내강측 막과 기저측 막에 모두 존재하며 ATP를 가수분해하여 얻은 에너지를 이용해 기질이 막을 통과하는 능동

수송을 매개한다(16). ABC 수송체들은 금속이온에서 유기산, 그리고 생체의외물질(xenobiotic) 등에 걸쳐 매우 다양한 기질 특이성을 가지고 있다(17). 특정 ABC 수송체의 경우, 항암치료약물을 세포 밖으로 제거하는 역할을 하므로, 약물 내성의 원인으로 생각되고 있는데, 이에 따라 ABC 수송체와 상호작용하여 항암제의 세포유출을 저해하는 플라보노이드를 암 치료 보조제로 사용할 수도 있을 것으로 제안되고 있다. 그러나 현재까지 알려진 결과는 ABC 수송체에 공통적으로 작용하는 일반적인 저해제를 이용한 실험 결과를 바탕으로 한 것이어서 다양한 ABC 수송체 가운데 어느 특정 ABC 수송체 단백질이 플라보노이드 수송에 관여하는지는 아직 밝혀지지 않고 있다.

현재까지는, 다양한 저해제 실험을 통해 ABC 수송체 가운데 MRP (multidrug resistance-associated protein) type만이 플라보노이드의 수송과 관련이 있는 것으로 추측되고 있다. 콩 뿌리에서 세포막 ABC 수송체를 매개로 한 제니스타인(genistein)의 분비가 보고된 바 있으나 이 경우에는 아직 관련 유전자와 단백질이 아직 밝혀지지 않았다(18). 즉, ABC 수송체 중 어느 것이 이소플라본을 수송하는지는 알려지지 않은 상황이다. 옥수수의 경우에는 MRP type ABC 수송체인 ZmMRP3 (*Zea mays* multidrug resistance-associated protein 3) 발현이 억제되었을 때 세포 내 안토시아닌의 축적이 감소되어 이 수송체가 세포 내 안토시아닌 축적에 관여하는 것으로 생각되고 있고(19), 저해제 연구를 기반으로 MRP type ABC 수송체들이 뿌리와 새싹 간의 플라보노이드 장거리 수송에 관여한다는 사실도 보고된 바 있다(20). 이와 같이 ABC 수송체들이 식물세포에서 플라보노이드를 수송한다는 증거가 발견되고 있으나 정확한 유전자가 규명된 경우는 극히 드물어, 이 분야에 대한 보다 깊이 있는 연구가 필요한 상태이다.

## MATE 수송체

MATE 수송체는 세균의 세포막에 존재하는 약물 수송체로 처음 발견되었으며 거의 모든 원핵생물과 진핵생물에 광범위하게 존재한다(21). MATE 수송체는 막에 형성되는 H<sup>+</sup>나 Na<sup>+</sup>같은 양이온의 전기 화학적 기울기를 이용하여 물질을 수송하는 2차 수송체이다. 특히 식물에 존재하는 MATE 수송체는 다양한 기질 특이성을 보이며 독성 물질, 양이온, 유기산, 2차 대사산물 등 여러 대사 물질들의 세포막 수송에 관여한다. 아미노산 서열에 근거한 계통발생학적 분석 결과에 의하면 MATE 수송체는 3가지의 과(family)로 분류되며 그 중 식물의 MATE 수송체는 2번째 과의 소그룹 B(class 2B)으로 분류된다.

애기장대(*Arabidopsis*)에서도 AtALF5 (*A. thaliana* Aberrant lateral root formation 5), AtDTX1 (*A. thaliana* Detoxification 1), TT12 (testa12) 등 MATE 수송체 유전자 및 단백질 발현이 확인되었는데 이 중 TT12는 발아하는 종자와 배주(ovules)에서 발현되어 종피의 내피 세포(seed coat endothelium)안에 있는 안토시아닌을 액포 내부에 축적시키는데 매우 중요한 역할을 한다(22). 최근에는, 포도덩굴(*Vitis vinifera*)에서 AM1 (anthoMATE1)과 AM3 (anthoMATE3)라는 MATE 수송체 유전자가 클로닝되었는데 이들은 액포에 존재하는 수송체를 코딩하는 유전자로서 아실화된(acylated) 안토시아닌을 수송하여 액포 내 안토시아닌 축적을 유도하며(23), 토마토(*Solanum lycopersicon*)에서도 비슷한 기능을 나타내는 MATE 수송체가 발견되었다(24). 이렇게 식물의 MATE 수송체들은 액포 및 세포막에 위치하여 2차 대사산물들과 생체 이물들을 세포 내로 흡수하고 이를 액포 내에 격리 및 축적할 수 있다는 사실이 연구되고 있다.

## 식물 세포에서의 빌리트랜스로케이즈 상동유전자

세 번째로, 동물 세포에서 플라보노이드 수송체로 알려지고 있는 빌리트랜스로케이즈의 상동유전자가 다양한 식물세포에도 존재하는 것으로 확인 되었다. 카네이션(*Dianthus caryophyllus* L.) 꽃잎의 상피세포 주변부에 37 kDa의 빌리트랜스로케이즈 상동 단백질이 위치함을 확인했는데 이들은 카네이션 꽃잎의 마이크로솜 소포체에서 안토시아닌의 흡수에 관여하는 것으로 보고되고 있다(25). 또한 플라보노이드가 풍부한 것으로 알려져 있는 백포도, 적포도(*V. vinifera*) 열매의 외피 세포에서도 빌리트랜스로케이즈 상동유전자를 확인하였으며 이들은 적포도 과육의 관다발 있는 무색의 플라보노이드의 수송에도 관여하는 것으로 보고되었다(26).

## 빌리트랜스로케이즈

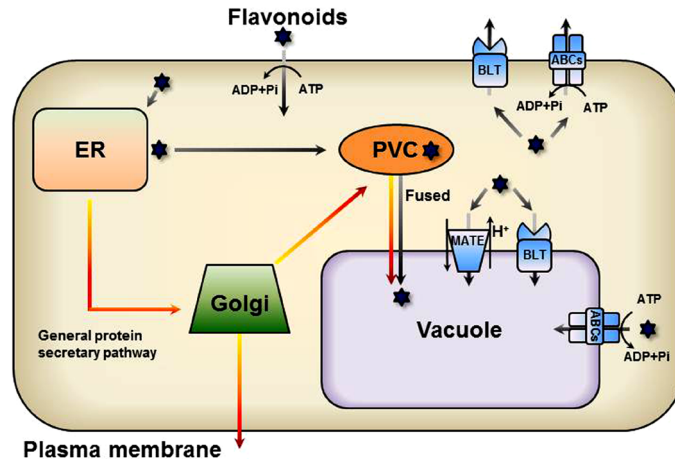
지금까지 식물세포에서 플라보노이드의 수송에 연관된 ABC 수송체, MATE 수송체, 빌리트랜스로케이즈 상동 유전자에 대해 살펴보았다. 다음에서는 포유류의 간 조직에 존재하는 빌리루빈 수송체인 빌리트랜스로케이즈에 의한 플라보노이드 수송에 대해 고찰해보도록 한다.

## Bromosulphophthalein(BSP)를 기질로 한 빌리트랜스로케이즈 활성 분석

빌리트랜스로케이즈는 포유류의 간 조직 원형질막에 발현되는 빌리루빈 수송체로 알려져 왔으나 빌리루빈 이외에 여러가지 유기 음이온 화합물들의 흡수에도 관여하는 것이 보고되어 왔다(27). 흥미롭게도 빌리트랜스로케이즈는 다양한 식이 플라보노이드에도 높은 친화력을 갖는 것으로 확인되어 왔는데(28) 합성 색소인 BSP를 수송 기질로 하여 수송활성을 분석하면 빌리트랜스로케이즈의 기질 특이성을 확인할 수 있다. BSP는 세포막 소포체 내부로 이동함에 따라 수소 첨가 반응에 의해 보라색의(580 nm) 퀴논형 구조에서 무색의 페놀 구조로 변화하는 합성 색소로서 이때 감소한 보라색(580 nm) 파장의 흡광도를 측정하면 세포막 소포 내부로 수송된 BSP의 농도를 확인할 수 있다. 실험시 칼륨특이 이온운반체인(ionophore) 발리노마이신(valinomycin)을 분석 배지에 첨가하면 이런 BSP 수송을 유도할 수 있다. 발리노마이신은 첨가 즉시 소포체 외부의 칼륨과 소수성 복합체를 만들어 칼륨이온이 세포막을 투과할 수 있도록 해준다. 이것은 세포막 전위(내부 양전하)를 생성하여 BSP가 소포로 이동할 수 있는 동력을 제공해준다. 이렇게 발리노마이신으로 유도된 BSP의 이동을 전기생성 BSP 수송(electrogenic BSP transport)이라 한다.

## 빌리트랜스로케이즈에 의한 플라보노이드의 세포 내 흡수

플라보노이드 중 안토시아닌 및 플라보놀(flavonols)을 대표 기질로 사용하여 BSP 수송 활성 저해를 평가하는 방법을 통해 빌리트랜스로케이즈가 플라보노이드를 기질로 사용한다는 연구한 결과가 보고되었다(9). 안토시아닌이 빌리트랜스로케이즈의 기질로 작용할 수 있는지 알아보기 위해 앞서 설명한 전기생성 BSP 수송의 저해 활성을 확인한 결과 안토시아닌 성분 20종 가운데 17종이 BSP의 경쟁적 저해제로 작용했으며 효소저해상



**Fig. 2. The two proposed mechanisms for flavonoids transport: Endoplasmic reticulum (ER) mediated transport and membrane transporters mediated transport. In ER mediated transport, it is assumed that anthocyanoplast is related to flavonoids synthesis and transport. Anthocyanoplast may transport flavonoids into central vacuole by fusion with pre-vacuole compartment (PVC). For membrane transporter mediated flavonoids transport, ATP-binding cassette proteins (ABCs), the multidrug and toxic compound extrusion (MATE) proteins, and bilitranslocase (BTL) homologue exist in plasma membrane and vacuole membrane (2,9).**

수  $K_t$ 가 1.4-22  $\mu\text{M}$ 의 범위로 낮은 농도에서도 효과적으로 흡수될 수 있음을 시사하였다(29). 특히 안토시아닌의 모노글루코시드(monoglucoside)와 디글루코시드(diglucoside) 유도체들은 높은 저해효과를 나타냈는데 이 결과는 빌리트랜스로케이즈가 인체의 안토시아닌의 생체이용률에 관여할 가능성을 의미하며 빌리트랜스로케이즈의 결합자리가 당을 인식할 수 있는 기전이 있음을 암시한다.

다양한 플라보놀 중에는 아글리콘(aglycones)만이 BSP 수송의 저해활성을 나타내는 것으로 관찰이 되었는데 갈란진(galangin), 캄페롤(kaempferol), 퀘세틴이 빌리트랜스로케이즈에 의해 세포내로 흡수될 수 있음을 시사한다(9).

이와 같은 연구 결과는 다양한 플라보노이드들이 빌리트랜스로케이즈를 통해 세포 내로 흡수됨을 보여주며 플라보노이드들의 빌리트랜스로케이즈의 흡수 기전과 발현조절 기전 및 이를 증진시킬 수 있는 천연물과 식품연구를 통해 생체이용률을 높이는 방법을 도출하는데 기여할 수 있을 것으로 보인다.

## 동물조직에서 빌리트랜스로케이즈의 발현

빌리트랜스로케이즈는 간조직 세포막 이외에 위장관과 신장의 흡수성 상피 세포막에서도 발현된다(30,31). 빌리트랜스로케이즈는 위 샘의 점막 내벽의 점액 분비 세포와 산 분비 벽세포에도 특이적으로 발현되며(30) 위 상피 세포막의 물질 흡수특성을 결정한다. 마취된 실험용 쥐(rat)의 위에 안토시아닌이 포함된 포도 용액을 투여하면 혈액에서 안토시아닌이 검출되는데 이는 위에서 상당량의 플라보노이드 흡수가 일어남을 시사하며 위세포에 발현된 빌리트랜스로케이즈가 흡수에 관여할 가능성을 제시한다(32).

최근의 연구에서는 빌리트랜스로케이즈가 실험용 쥐(rat)의 공장(jejunum)에서도 발현되는 것으로 나타났다(33). 인간의 결장암 세포에서 유래된 Caco-2세포에서도 빌리트랜스로케이즈가 발현되며 빌리트랜스로케이즈 항체에 의해 Caco-2세포들의 BSP 흡수가 강하게 저해되었다(9). 이러한 결과로 빌리트랜스로케이즈가 소장 상피세포막에서 물질수송에 관여하는 것이 예측된다. 세포

내로 이동한 퀘세틴은 림프계로 수송됨으로써 장 조직 상피세포에서 혈중으로 이동한다(34).

이와 같이 빌리트랜스로케이즈는 간, 위장관, 신장 등 포유류의 다양한 조직에 분포하며 각 조직에서 플라보노이드 수송에 관여하는 것으로 알려져 있다. 그러나 여전히 각각의 빌리트랜스로케이즈 발현 조직에서 빌리트랜스로케이즈가 플라보노이드의 수송체로 역할을 하는 정확한 기전에 대한 연구가 더 필요하다.

## 요 약

플라보노이드는 식물의 주요 2차 대사산물 중 하나로 자외선 차단, 식물의 수분을 위한 곤충 유인 등 외부환경에 적응하는데 이로운 역할을 한다. 특히 플라보노이드는 항산화 효과가 우수한 것으로 알려져 노화방지와 생활습관 질병예방에 유용한 건강기능식품소재로 각광받고 있다. 하지만 플라보노이드의 생체이용률은 매우 낮으며 이러한 플라보노이드 흡수과정에 관한 생물학적 기전은 최근에 조금씩 밝혀지기 시작하고 있다. 플라보노이드의 수송기전에는 세포 내에서 일어나는 소포체 매개 수송과 세포막 및 소기관 표면 단백질에 의한 막 수송체 매개 수송이 있다. 소포체 매개 수송의 경우 cellular trafficking에 의한 일련의 소포체 유래 vesicle의 융합 반응을 거쳐 식물 세포의 경우 액포 내에 플라보노이드가 축적되거나 세포 외부로 배출된다. 표면 단백질에 의해 플라보노이드의 세포막 흡수가 일어나게 되는데 ATP를 사용한 능동수송, 막 전위를 이용한 2차 수송에 관여하는 다수의 수송체들이 관여하는 것으로 보인다. 다양한 종류의 플라보노이드가 존재하는 만큼 플라보노이드 수송체도 다양하며 어쩌면 모든 플라보노이드의 특이적 수송체를 규명하는 것은 불가능 할 지도 모른다. 하지만 식품에 다량 존재하는 주요 플라보노이드를 모델 화합물로 이용한 연구를 수행하면 이에 관련된 주요 수송체 단백질과 관련 메커니즘에 대해 깊이 이해할 수 있고 이를 통해 생체 이용률을 향상시키는 방법을 생각해 볼 수 있으며 특히 낮은 혈중 농도 조건에서도 조직 세포 내에 플라보노이드 축적을 통해 건강 기능성을 최적화하는 노력을 기울이는데 적절한 과학적 방법을 제시해 줄 수 있을 것으로 기대한다.

## 감사의 글

This research was supported by the project of Global Ph.D. Fellowship which National Research Foundation of Korea conducts from 2011 and the Cooperative Research Program for Agriculture Science & Technology Development (No. 201203013026150010400) Rural Development Administration, Republic of Korea.

## 문헌

- Harborne JB, Williams CA. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry* 55: 481-504 (2000)
- Zhao J, Dixon RA. The 'ins' and 'outs' of flavonoid transport. *Trends Plant Sci.* 15: 72-80 (2010)
- Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Bio. Med.* 20: 933-956 (1996)
- Teillet F, Boumendjel A, Boutonnat J, Ronot X. Flavonoids as RTK inhibitors and potential anticancer agents. *Med. Res. Rev.* 28: 715-745 (2008)
- Moutsatsou P. The spectrum of phytoestrogens in nature: our knowledge is expanding. *Hormones (Athens)* 6: 173-193 (2007)
- Hu JN, Huang Y, Xiong MR, Luo SF, Chen Y. The effects of natural flavonoids on lipoxygenase-mediated oxidation of compounds with a benzene ring structure - A new possible mechanism of flavonoid anti-chemical carcinogenesis and other toxicities. *Int. J. Toxicol.* 25: 295-301 (2006)
- Kinjo J, Tsuchihashi R, Morito K, Hirose T, Aomori T, Nagao T, Okabe H, Nohara T, Masamune Y. Interactions of phytoestrogens with estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  (III). Estrogenic activities of soy isoflavone aglycones and their metabolites isolated from human urine. *Biol. Pharm. Bull.* 27: 185-188 (2004)
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: Food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 79: 727-747 (2004)
- Passamonti S, Terdoslavich M, Franca R, Vanzo A, Tramer F, Braidot E, Petrusa E, Vianello A. Bioavailability of flavonoids: A review of their membrane transport and the function of bilitranslocase in animal and plant organisms. *Curr. Drug. Metab.* 10: 369-394 (2009)
- Grotewold E. The challenges of moving chemicals within and out of cells: Insights into the transport of plant natural products. *Planta* 219: 906-909 (2004)
- Poustka F, Irani NG, Feller A, Lu Y, Pourcel L, Frame K, Grotewold E. A trafficking pathway for anthocyanins overlaps with the endoplasmic reticulum-to-vacuole protein-sorting route in arabidopsis and contributes to the formation of vacuolar inclusions. *Plant Physiol.* 145: 1323-1335 (2007)
- Zhang HB, Wang L, Deroles S, Bennett R, Davies K. New insight into the structures and formation of anthocyanic vacuolar inclusions in flower petals. *BMC Plant Biol.* 6: 29 (2006)
- Hsieh K, Huang AHC. Tapetosomes in *Brassica tapetum* accumulate endoplasmic reticulum-derived flavonoids and alkanes for delivery to the pollen surface. *Plant Cell.* 19: 582-596 (2007)
- Linton KJ, Higgins CF. The *Escherichia coli* ATP-binding cassette (ABC) proteins. *Mol. Microbiol.* 28: 5-13 (1998)
- Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res.* 11: 1156-1166 (2001)
- Sanchez-Fernandez R, Davies TGE, Coleman JOD, Rea PA. The Arabidopsis thaliana ABC protein superfamily, a complete inventory. *J. Biol. Chem.* 276: 30231-30244 (2001)
- Rea PA. Plant ATP-Binding cassette transporters. *Annu. Rev. Plant Biol.* 58: 347-375 (2007)
- Sugiyama A, Shitan N, Yazaki K. Involvement of a soybean ATP-binding cassette-type transporter in the secretion of genistein, a signal flavonoid in legume-Rhizobium symbiosis (1). *Plant Physiol.* 144: 2000-2008 (2007)
- Goodman CD, Casati P, Walbot V. A multidrug resistance-associated protein involved in anthocyanin transport in *Zea mays*. *Plant Cell.* 16: 1812-1826 (2004)
- Buer CS, Muday GK, Djordjevic MA. Flavonoids are differentially taken up and transported long distances in arabidopsis. *Plant Physiol.* 145: 478-490 (2007)
- Moriyama Y, Hiasa M, Matsumoto T, Omote H. Multidrug and toxic compound extrusion (MATE)-type proteins as anchor transporters for the excretion of metabolic waste products and xenobiotics. *Xenobiotica* 38: 1107-1118 (2008)
- Frangne N, Eggmann T, Koblichke C, Weissenböck G, Martinoia E, Klein M. Flavone glucoside uptake into barley mesophyll and arabidopsis cell culture vacuoles. Energization occurs by  $H^+$ -antiport and ATP-binding cassette-type mechanisms. *Plant Physiol.* 128: 726-733 (2002)
- Gomez C, Terrier N, Torregrosa L, Violet S, Fournier-Level A, Verries C, Souquet JM, Mazauric JP, Klein M, Cheynier V, Ageorges A. Grapevine MATE-type proteins act as vacuolar  $H^+$ -dependent acylated anthocyanin transporters. *Plant Physiol.* 150: 402-415 (2009)
- Mathews H, Clendennen SK, Caldwell CG, Liu XL, Connors K, Matheis N, Schuster DK, Menasco DJ, Wagoner W, Lightner J, Wagner DR. Activation tagging in tomato identifies a transcriptional regulator of anthocyanin biosynthesis, modification, and transport. *Plant Cell* 15: 1689-1703 (2003)
- Passamonti S, Cocolo A, Braidot E, Petrusa E, Peresson C, Medic N, Macri F, Vianello A. Characterization of electrogenic bromosulfophthalein transport in carnation petal microsomes and its inhibition by antibodies against bilitranslocase. *FEBS J.* 272: 3282-3296 (2005)
- Braidot E, Petrusa E, Bertolini A, Peresson C, Ermacora P, Loi N, Terdoslavich M, Passamonti S, Macri F, Vianello A. Evidence for a putative flavonoid translocator similar to mammalian bilitranslocase in grape berries (*Vitis vinifera* L.) during ripening. *Planta* 228: 203-213 (2008)
- Lunazzi G, Tiribelli C, Gazzin B, Sottocasa G. Further-studies on bilitranslocase, a plasma-membrane protein involved in hepatic organic anion uptake. *Biochim. Biophys. Acta* 685: 117-122 (1982)
- Karawajczyk A, Dran V, Medic N, Oboh G, Passamonti S, Novic M. Properties of flavonoids influencing the binding to bilitranslocase investigated by neural network modelling. *Biochem. Pharmacol.* 73: 308-320 (2007)
- Passamonti S, Vrhovsek U, Mattivi F. The interaction of anthocyanins with bilitranslocase. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 296: 631-636 (2002)
- Battiston L, Macagno A, Passamonti S, Micali F, Sottocasa GL. Specific sequence-directed anti-bilitranslocase antibodies as a tool to detect potentially bilirubin-binding proteins in different tissues of the rat. *FEBS Lett.* 453: 351-355 (1999)
- Elias MM, Lunazzi GC, Passamonti S, Gazzin B, Miccio M, Stanta G, Sottocasa GL, Tiribelli C. Bilitranslocase localization and function in basolateral plasma-membrane of renal proximal tubule in rat. *Am. J. Physiol.* 259: F559-F564 (1990)
- Vanzo A, Terdoslavich M, Brandoni A, Torres AM, Vrhovsek U, Passamonti S. Uptake of grape anthocyanins into the rat kidney and the involvement of bilitranslocase. *Mol. Nutr. Food Res.* 52: 1106-1116 (2008)
- Yen TH, Wright NA. The gastrointestinal tract stem cell niche. *Stem Cell Rev.* 2: 203-212 (2006)
- Murota K, Terao J. Quercetin appears in the lymph of unanesthetized rats as its phase II metabolites after administered into the stomach. *FEBS Lett.* 579: 5343-5346 (2005)