



Original Article / 원저

人蔘과 紅蔘의 네트워크 약리학적 분석 결과 비교

박소현¹, 이병호², 진명호^{3*}, 조수인^{1**}

¹부산대학교 한의학전문대학원, ²인주한방병원, ³동의대학교 한의과대학

Comparison of network pharmacology based analysis on White Ginseng and Red Ginseng

Park Sohyun¹, Lee Byoungho², Jin Myungho^{3*}, Cho Suin^{1**}

¹School of Korean Medicine, Pusan National University

²Inju Hospital of Korean Medicine

³College of Korean Medicine, Dong-Eui University

ABSTRACT

Objectives : Network pharmacology analysis is commonly used to investigate the synergies and potential mechanisms of multiple compounds by analyzing complex, multi-layered networks. We used TCMSP and BATMAN-TCM databases to compare results of network pharmacological analysis between White Ginseng(WG) and Red Ginseng(RG).

Methods : WG and RG were compared with components and their target molecules using TCMSP database, and compound-target-pathway/disease networks were compared using BATMAN-TCM database.

Results : Through TCMSP, 104 kinds of target molecules were derived from WG and 38 kinds were derived from RG. Using the BATMAN-TCM database, target pathways and diseases were screened, and more target pathways and diseases were screened compared to RG due to the high composition of WG ingredients. Analysis of component-target-pathway/disease network using network analysis tools provided by BATMAN-TCM showed that WG formed more networks than RG.

Conclusions : Network pharmacology analysis can be effectively performed using various databases used in system biology research, and although the materials that have been reported in the past can be used efficiently for research on diseases related to targets, the results are unreliable if prior studies are focused on limited or narrow research areas.

Key words : Network pharmacology, White Ginseng, Red Ginseng, target disease.

I. 서론

인삼(*Panax ginseng* C.A. Meyer)은 두릅나무과(Araliaceae)에 속한 다년생 초본으로, 한의학에서는 이 식물의 뿌리를 한약재로 人蔘(Ginseng Radix)이라 칭하여 인삼의 가공 방법 중 원형이 그대로 유지되는 1차 가공 과정에서 白蔘 즉 人蔘(Ginseng Radix, White Ginseng, WG)과 紅蔘(Ginseng Radix Rubra, Red Ginseng, RG)이라는 한약재로 각기 의약품으로 유통되고 있으며, 기타 가공 과정을 거쳐 다양한 분말 제품과 음료의 형태로 많은 제품들이 개발 및 시판되고 있다¹⁻³⁾.

대한민국약전에 의하면⁴⁾ 人蔘과 紅蔘은 별개의 약재로 구분되어 있으나, 규격기준에 관한 내용을 살펴보면 人蔘과 紅蔘 모두 지표 물질들을 정량할 때 환산한 건조물에 대하여 진세노사이드 Rg1(C₄₂H₇₂O₁₄:801.01) 0.10% 이상 및 진세노사이드 Rb1(C₅₄H₉₂O₂₃:1109.29) 0.20% 이상을 함유하는 것으로 기술되어 별개의 약재에 대한 동일한 규격기준을 적용하고 있다. 紅蔘이 人蔘을 가공한 제품인 것을 감안하면 유사한 규격 기준이 설정될 수도 있겠으나 개별 약재로 구분되어 있는 상태에서 규격 기준의 차이가 전혀 없이 동일한 내용으로 기술되어 있는 것은 받아들이기 어렵다. 한의학연구원의 한약자원연구센터 웹사이트에서 제공하고 있는 중화인민공화국약전에서 人蔘과 紅蔘의 규격기준을 보면⁵⁾, 우리나라와 마찬가지로 人蔘과 紅蔘을 별도의 약재로 규정하고 있으며 대한민국약전에서 설정하고 있는 人蔘과 紅蔘의 지표 물질인 진세노사이드 Rg1과 Rb1 이외에 Re1도 포함하고 있기는 하나 人蔘과 紅蔘의 기준 차이는 거의 유사한 것으로 확인되었다.

人蔘은 白蔘으로도 불리는데 제조 과정이 세척, 박피, 건조 등의 공정을 거치는 도중 약재의 색이 흰색

을 많이 띠게 되므로 白蔘으로 불리며, 人蔘 또는 水蔘을 세척, 훈증, 1차 건조, 숙성, 2차 건조, 성형 등의 과정을 거치는 동안 붉은 색을 띠게 되므로 紅蔘이라 일컬어진다^{1,6)}. 이와 같이 紅蔘은 열처리와 건조 과정을 거쳐 제조된 제품으로 가공 과정을 거치는 동안 여러 효소들의 불활성화에 의한 품질의 안정성과 저장성이 좋아진다는 점 이외에도 일부 성분들의 화학적으로 변화하게 되어 水蔘과 人蔘에는 존재하지 않았던 새로운 성분들이 생성되고 이러한 성분들 중 일부는 생리 및 약리 활성을 가지는 것으로 지속적으로 보고되고 있다⁶⁾. 紅蔘에 특이적으로 존재하는 성분들로는 진세노사이드 Rg3, Rg5, Rh1, Rh2 등이 있는데 이러한 성분들의 활성에 대한 연구들도 꾸준히 발표되고 있다⁷⁻⁹⁾.

따라서 人蔘과 紅蔘에는 각각 특이 성분들이 존재하며 이러한 성분의 차이로 인해 개별 약재로 구분되어 의약품으로서뿐만 아니라 각종 건강 제품에 이용되고 있다^{10,11)}. 본 연구에서는 人蔘과 紅蔘을 대상으로 각각 네트워크 약리학적 분석을 통해 의약품으로서의 차별성과 紅蔘의 특이 성분으로 인한 응용 가능성 여부를 확인하고자 하였다.

최근 시스템 생물학 연구 방법 중 하나인 네트워크 약리학 분석법을 활용한 한약 자원의 타겟 유전자 또는 질환에 대한 연구가 다수 발표되고 있다^{12,13)}. 특히 중국의 여러 기관에서 제공하고 있는 데이터베이스를 기반으로 개별 한약재, 복합 처방 뿐만 아니라 한약재에 함유되어 있는 단일 성분을 활용한 질병 관련 표적 유전자의 예측과 임상응용 가능성 등이 연구되고 있으며, 우리나라의 한의학연구원에서 제공하고 있는 전통의학정보포털과 특허청에서 제공하고 있는 한국전통지식포털을 활용하여 연구하고자 하는 처방 및 구성 약재와 각 약재의 구성 성분을 확인하여 네트워크 약리학 연구에 활용할 수 있다.

*Corresponding author: Myungho Jin, Department of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Dong-Eui University, 52-57, Yangjeong-ro, Busanjin-gu, Busan, 47227, Republic of Korea.

Tel : +82-51-867-5101, E-mail : prudnjin@nate.com

**Corresponding author: Cho Suin, Department of Korean Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University, 49, Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea.

Tel : +82-51-510-8457, E-mail : sicho@pusan.ac.kr

•Received : May 20, 2020 / Accepted : August 18, 2020



최근 저자들은 人蔘과 紅蔘을 특정 동물 질환 모델에 사용하여 그 효능의 차이를 탐색하고 있으며, 네트워크 약리학 분석 결과가 저자들이 사용하고자 하는 동물 모델에서 의미있는 결과들을 보일 수 있을 것인지 예측하는 도구로 본 연구를 수행하였다. 이러한 분석을 진행하는 과정에서 네트워크 약리학 분석법이 가지는 장점과 단점을 확인할 수 있었으며, 그 결과를 보고하는 바이다.

II. 연구 방법

1. TCMSP 데이터베이스를 활용한 人蔘 및 紅蔘의 성분-타겟 분석

여러 연구논문에서 사용하고 있는 중의학과 관련된 연구용 데이터베이스인 Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology(TCMSP)¹⁴⁾에서 人蔘과 紅蔘 각각의 구성 화합물을 확인하였으며, 각 화합물의 흡수, 분포, 대사 및 배설의(ADME) 특성을 고려하여 oral bioavailability(OB), drug likeness(DL), Caco-2 투과성의 3종 매개 변수를 사용하여 잠재적 활성 화합물을 선별하였다.

위 매개 변수들이 가지는 의미를 간략히 설명하자면, OB는 약물의 경구 투여로 인해 체내로 전달되는 능력을 나타내며, DL은 이미 잘 알려진 약물들과의 유사도를 분석하여 의약품으로 활용할 수 있는 화합물 선정에 사용되며, Caco-2 세포 투과성은 위장관에서의 약물 흡수 정도를 평가하는데 활용되고 있으며, 위 3종의 매개 변수들이 일정 수치 이상 되어야 잠재적 활성을 가지는 화합물인 것으로 간주된다¹⁴⁾. TCMSP에서는 위 매개 변수들의 임계값으로 각각 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$, $Caco-2 \geq 0$ 을 권장하고 있으며, 저자들 역시 위 수치에 근거하여 이 조건을 모두 충족하는 성분들을 활성 화합물로 선정하였으며¹⁴⁾, 선별된 잠재적 활성 화합물과 타겟 사이의 네트워크는 연구용 공개 프로그램인 Cytoscape(version 3.8.0)를 사용하여 도식화 하였다.

2. BATMAN-TCM 데이터베이스를 활용한 人蔘 및 紅蔘의 성분, 타겟 pathway 및 질환 분석

BATMAN-TCM(Bioinformatics Analysis Tool for Molecular mechANism of Traditional Chinese Medicine)¹⁵⁾은 TCMSP와 마찬가지로 중의학에 바탕

한 한약 자원들의 분자 기전을 연구하는데 활용되는 시스템 생물학 데이터베이스 중 하나로, 유전자 온톨로지 등에 대한 실시간 분석도 가능하다는 장점이 있다. 다만 ADME 등을 고려한 매개 변수의 적용은 불가능해 TCMSP와는 다른 분석 결과가 도출될 수도 있다.

BATMAN-TCM에서는 人蔘과 紅蔘을 키워드로 이들의 구성 성분들을 확인하고 이러한 성분들이 작용하는 여러 질환들의 pathway를 도출하고 통계적으로 의미있는 pathway를 선별하였다. 이러한 pathway의 선별 과정에 BATMAN-TCM 데이터베이스에서 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG)와 연동하여 제공하고 있는 자료들을 활용하여 pathway 순위를 결정하여 도식화 하였다. 타겟 질환에 대해서도 마찬가지로 의미있는 질환을 대상으로 순위를 결정하였다.

3. BATMAN-TCM 데이터베이스를 활용한 人蔘 및 紅蔘의 성분-타겟-pathway/질환 네트워크 확인

연구 결과를 도식화 하여 전체적인 분석 결과를 쉽게 이해할 수 있도록 성분-타겟-질환 등의 네트워크를 도출하고 이들 중 人蔘과 紅蔘의 구성 성분과 많은 네트워크를 형성하여 향후 연구에 적용할 수 있는 후보 질환군을 선정할 수 있도록 하였다. 여기에서는 BATMAN-TCM에서 자체적으로 제공하고 있는 네트워크 생성 도구를 이용하였으며, 타겟들의 상호작용 임계수치들을 조절하여 人蔘과 紅蔘의 네트워크 형성에 차이가 있는지 여부를 쉽게 알 수 있도록 하였고, 이러한 기능을 이용하여 人蔘과 紅蔘의 타겟 질환에 차이가 있는지 여부도 확인하였다.

III. 결과 및 고찰

1. TCMSP 데이터베이스를 활용한 人蔘 및 紅蔘의 활성 화합물의 선별

TCMSP 데이터베이스를 통해 人蔘의 190종의 성분이 확인되었으며, 여기에 ADME 파라미터를 적용하여 추출한 성분은 20종이었다. 이 중 타겟 정보가 없는 성분이 5종이었으므로 최종적으로 성분-타겟 네트워크 분석에 사용될 수 있는 성분은 15종이었다(Table 1). 이에 비해 紅蔘의 구성 성분은 모두 74종, 여기서 ADME 파라미터를 적용하여 추출한 성분은 3종이었으며, 이 중 타겟 정보가 없는 성분이 1종

이었으므로 최종적으로 성분-타겟 네트워크 분석에 사용될 수 있는 성분은 2종이었다(Table 2).

Table 1. List of compounds selected as potential bioactive compound from White Ginseng(WG) through the TCMSP database.

Mol ID	Molecule Name	MW	OB(%)	Caco-2	DL
MOL002879	DIOP	390.62	43.59	0.79	0.39
MOL000449	Stigmasterol	412.77	43.83	1.44	0.76
MOL000358	Beta-sitosterol	414.79	36.91	1.32	0.75
MOL003648	Inermin	284.28	65.83	0.91	0.54
MOL000422	Kaempferol	286.25	41.88	0.26	0.24
MOL004492	Chrysanthemaxanthin	584.96	38.72	0.51	0.58
MOL005308	Aposiopolamine	271.34	66.65	0.66	0.22
MOL005314	Celabenzine	379.55	101.88	0.77	0.49
MOL005317	Deoxyharringtonine	515.66	39.27	0.19	0.81
MOL005320	Arachidonate	304.52	45.57	1.27	0.2
MOL005321	Frutinone A	264.24	65.9	0.89	0.34
MOL005348	Ginsenoside-Rh4_qt	458.8	31.11	0.5	0.78
MOL005356	Girinimbin	263.36	61.22	1.72	0.31
MOL005357	Gomisin B	514.62	31.99	0.6	0.83
MOL005360	Malkangunin	432.56	57.71	0.22	0.63
MOL005376	Panaxadiol	460.82	33.09	0.82	0.79
MOL005384	Suchilactone	368.41	57.52	0.82	0.56
MOL005399	Alexandrin_qt	414.79	36.91	1.3	0.75
MOL005401	Ginsenoside Rg5_qt	442.8	39.56	0.88	0.79
MOL000787	Fumarine	353.4	59.26	0.56	0.83

Molecular weight(MW), oral bioavailability(OB), transport rates in Caco-2 monolayers(Caco-2), and drug-likeness(DL) of the selected compounds were presented in the table above.

Table 2. List of compounds selected as potential bioactive compound from Red Ginseng(RG) through the TCMSP database.

Mol ID	Molecule Name	MW	OB(%)	Caco-2	DL
MOL002032	DNOP	390.62	40.59	0.95	0.4
MOL002372	(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracos-2,6,10,14,18,22-hexaene	410.8	33.55	2.07	0.42
MOL000358	Beta-sitosterol	414.79	36.91	1.32	0.75

Molecular weight(MW), oral bioavailability(OB), transport rates in Caco-2 monolayers(Caco-2), and drug-likeness(DL) of the selected compounds were presented in the table above.

人蔘과 紅蔘에서 공통으로 선별된 활성 물질은 beta-sitosterol 하나였으며 나머지 성분들은 人蔘과 紅蔘에서 각기 달리 선별되었다. 人蔘에서 선별된 성분 중 타겟 정보가 없는 물질들은 chrysanthemaxanthin, celabenzine, gomisin B, malkangunin, ginsenoside Rg5_qt 등으로 확인되었으며, 紅蔘에서 선별된 성분 중 타겟 정보가 없는 물질은 (6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracos-2,6,10,14,18,22-hexaene이었다.

최근 紅蔘에 특이적으로 존재하는 물질들에 대한 여러 연구가 있음에도 불구하고^{1-3,6,11)} TCMSMP 데이터베이스를 통해 선별된 紅蔘의 후보 물질들은 의외로 적게 나타났는데, 이러한 결과는 ADME를 고려한 매개 변수의 적용에 의한 것으로 추측된다. 즉 人蔘 및 紅蔘에 존재하는 대표적인 물질들은 진세노시드 종류들로 알려져 있는데, 人蔘에 존재하는 대표적 지용물질 중 하나인 진세노시드 Rb1은 분자량 1,109.46, OB는 6.24%, CaCo-2는 -3.99. DL은 0.04로 선별 조건을 만족하지 못하였으며, 紅蔘에 특이적으로 존재하는 물질 중 하나인 진세노시드 Rg2의 경우 분자량은 785.14, OB는 8.32%, CaCo-2는 -1.84, DL은 0.25로 역시 선별 조건을 충족하지 못한 것으로 나타났다.

人蔘에 포함되어 있는 진세노시드 종류들은 40종이 넘는데, 이러한 진세노시드들이 人蔘 고유의 약리활성을 나타내고 있으며, 紅蔘은 人蔘보다 다양한 진세노시드들을 함유하기 때문에 이렇게 새로이 생성된 진세노시드들로 인해 紅蔘이 건강에 더 좋을 것으로 기대함으로 인해 紅蔘을 원료로 한 다양한 건강 제품들이 개발되어 왔다¹⁻³⁾. 하지만 네트워크 약리학 분석 결과를 보면 紅蔘의 활성 물질들이 人蔘보다 적은 것으로 나타나는데 이는 아직 紅蔘의 성분들에 대한 다양한 투여 경로와 활성에 대한 연구가 부족한데 기인한 것으로 추측된다. 즉 ADME를 고려한 잠재적 활성 물질의 선별에 참고할만한 기초연구 결과들이 아직은 제한적이므로 紅蔘 특유의 물질들에 대한 연구결과들이 다양하게 보고된 이후에 네트워크 약리학

분석을 시행한다면 그 결과는 다르게 나타날 수도 있을 것이다.

2. TCMSMP 데이터베이스를 통해 선별된 후보 물질들과 타겟 단백질의 네트워크 분석

TCMSMP 데이터베이스를 활용하여 선별된 人蔘의 잠재적 활성 성분은 모두 20종이었으나 타겟 단백질이 없는 5개 물질을 제외하면 15개 성분이 최종 선별되었으며, 紅蔘으로부터는 2개 성분만이 선별되었다. 각기 선별된 물질과 이 물질이 작용하는 타겟 사이의 네트워크를 구성한 결과 人蔘 15개의 구성 성분들은 모두 104종의 타겟에 작용하였으며 이 중 kaempferol이 63개의 타겟에 작용하여 가장 많은 타겟을 가지는 것으로 분석되었다(Fig. 1A). 紅蔘 2종의 성분들은 모두 38종의 타겟에 작용하였으며 이 중 beta-sitosterol이 38개로 가장 많은 타겟을 가지고 있었다(Fig. 1B). 人蔘과 紅蔘이 공통으로 가지는 타겟은 38개로 분석되었는데 이는 beta-sitosterol을 두 약제가 공통으로 함유하고 있는데서 기인한 것이다.

Beta-sitosterol은 거의 모든 식물에서 발견되는 식물성 스테롤로 콜레스테롤과 유사한 화학적 구조를 가지며 암세포의 증식을 억제하고 혈당을 조절하는 활성 등이 있는 것으로 보고되어 있다^{16,17)}. 人蔘에서 가장 많은 타겟을 가진 kaempferol 역시 항암 및 항염 등의 활성을 가진 것으로 보고되어 있는데 여러 식물에서 분리될 수 있는 대표적인 플라보노이드 중 하나이다^{18,19)}.

Beta-sitosterol과 kaempferol은 16종의 타겟을 공유하는데 apoptosis regulator들인 BAX, Bcl-2 및 caspase-3 뿐만 아니라 prostaglandin G/H synthase 1과 prostaglandin G/H synthase 2와 같은 타겟을 공유한다(Fig. 1A, 1B). 이러한 타겟들은 종양, 면역 및 염증 반응에 관여하는 분자들로 위 두 물질이 가지는 여러 타겟에서 이러한 병리 기전에 관여되어 있는 분자들이 많이 포함되어 있는데, 이는 기존 연구 결과들이 종양과 염증에 관한 연구가 대다수였는데 따른 것으로 추측된다.

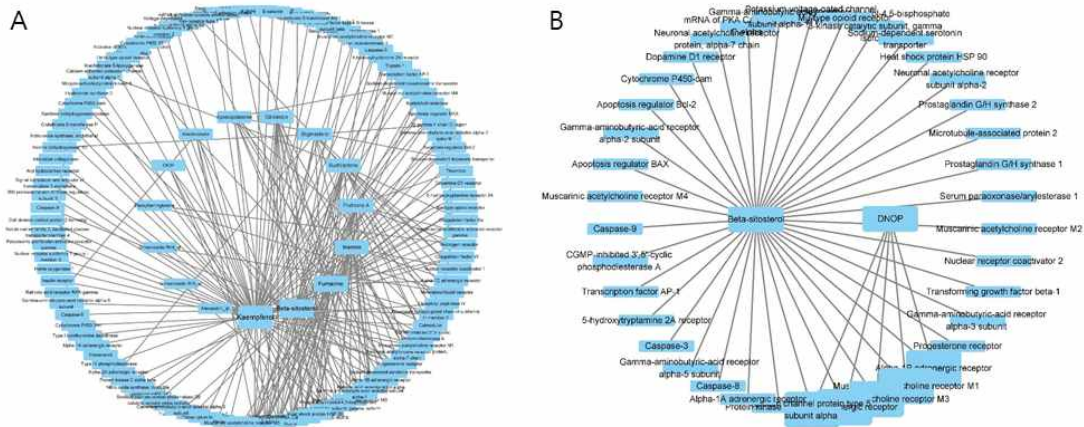


Fig. 1. Comparison of compound-target networks of WG(A) and RG(B). The nodes of outer circles represent the target proteins of each of the ginsengs and the nodes of inner circles represent its compounds. The gray colored lines represent the interaction of each compound and its targets.

3. BATMAN-TCM 데이터베이스를 활용한 人蔘과 紅蔘 화합물의 선별, 타겟 pathway 및 질환 분석

TCMSP 데이터베이스와는 달리 BATMAN-TCM 데이터베이스는 ADME를 고려하지 않고 각 약물에 존재하는 구성 성분들에 관해 어떠한 연구결과들이 보고된 바 있는가에 바탕하여 KEGG 등의 외부 데이터베이스와 연동하여 연구자들이 찾는 연구 결과들을 보여주고 있다.

본 연구에 나타내지는 않았지만 BATMAN-TCM에서 확인된 人蔘 성분은 293종, 紅蔘 성분은 9종이었는데, 이 중 紅蔘의 성분으로 선별된 9종은 진세노사이드 Rb2, Rf, Rb1, Rg1, Re, Rd, Rh2, Rc, beta-elemene 등이었다. 이러한 성분들을 이용하여 통계적으로 유의한($P < 0.05$) 값을 보이는 타겟 pathway

들을 확인하여 보았다. 그 결과 人蔘 성분들로부터는 47종의 기전이(Fig. 2A), 紅蔘 성분들로부터는 14종의 기전이 선별되었다(Fig. 2B). 이러한 양적 차이는 최초로 선별된 人蔘과 紅蔘의 성분의 차이에 기인한 것으로 데이터베이스에서 어떠한 형태로 자료를 제공하느냐에 따라 다양한 결과들이 나타난다는 것을 알 수 있다. 즉 人蔘과 紅蔘의 규격 기준이 동일하거나 유사한 상태에서는 구성 성분도 유사한 것으로 보고 분석 결과도 마찬가지로 유사하게 나타나는 것이 일반적이겠지만, BATMAN-TCM에서는 人蔘의 경우 함유하고 있는 성분들을 대체적으로 확인할 수 있지만 紅蔘에 관해서는 대표적인 특이 성분들 위주로 선별할 수 있기 때문에 이러한 결과가 나타난 것으로 볼 수 있다.

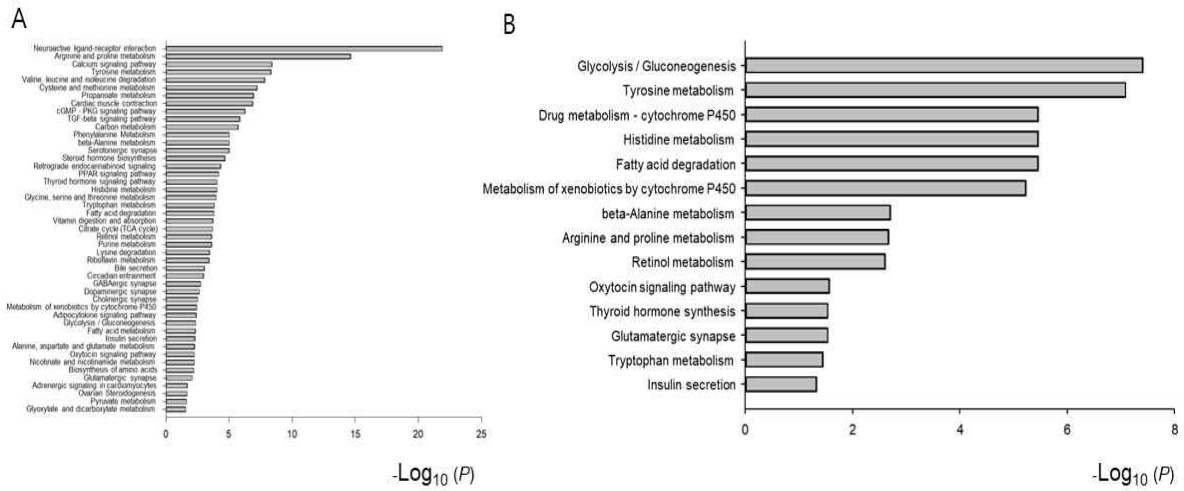


Fig. 2. KEGG pathway enrichment analyses. These enrichment analyses are based on predicted candidate targets from BATMAN-TCM with scores ≥ 20 of WG(A) and RG(B) ingredients. The significantly enriched KEGG terms are listed in Y-axis whose adjusted P -values are smaller than 0.05.

BATMAN-TCM 데이터베이스로부터 人蔘 및 紅蔘이 작용할 것으로 기대되는 타겟 질환들을 선별하여 보았다. 통계적으로 유의한 타겟 질환들만을 선별한 결과, 人蔘으로부터는 21종의 질환이(Fig. 3A), 紅蔘 성분들로부터는 15종의 질환이 선별되었으며(Fig. 3B), 이 중 통증과 관련있는 2개의 질환이 동일한 타겟으로 선별되었다. 특이한 점은 人蔘의 대상 타겟

질환들은 통계적으로 유의한 차이들이 확인되지만 紅蔘으로부터 선별된 질환들은 동일한 유의확율을 나타내고 있다. 해당 데이터베이스에서 그 이유에 대한 설명을 확인할 수는 없었지만 紅蔘과 관련된 타겟 질환들에 대한 연구 결과들이 아직 각 질환별로 유의한 차이가 있을 정도로 충분하지 못해서인 것으로 추측된다.

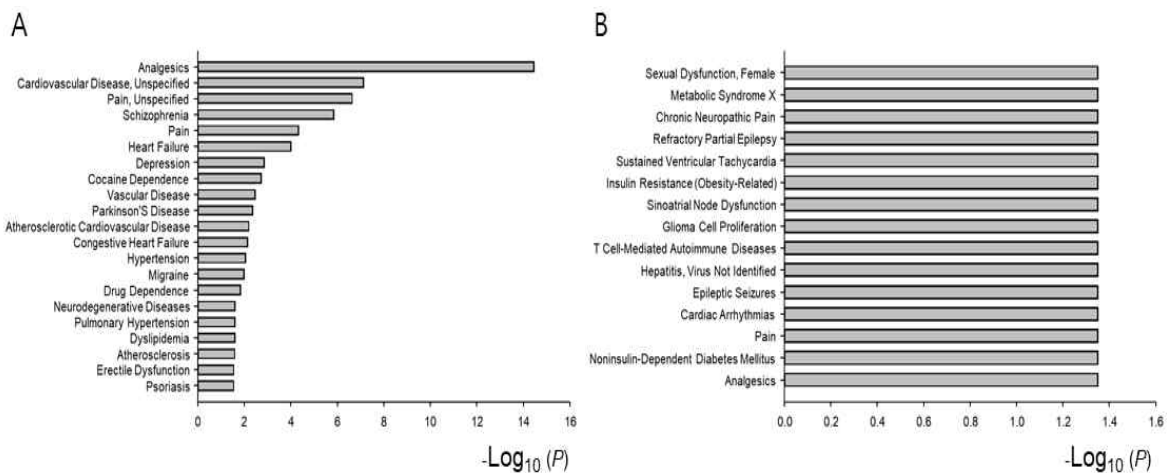


Fig. 3. Therapeutic target disease(TTD) enrichment analyses. These enrichment analyses are based on predicted candidate targets from BATMAN-TCM with scores ≥ 20 of WG(A) and RG(B) ingredients. The significantly enriched TTD are listed in Y-axis whose adjusted P -values are smaller than 0.05.

4. BATMAN-TCM 데이터베이스를 활용한 성분-타겟-작용기전/질환 네트워크 분석

앞에서 얻어진 人蔘과 紅蔘의 구성 성분, 타겟 분자, pathway, 질환 등을 종합적으로 관찰하기 위하여 구성성분-타겟 분자 네트워크, 타겟 분자-pathway 네트워크, 타겟 분자-타겟 질환 네트워크를 각각 구성

하고 이를 하나의 네트워크로 나타내어 보았다(Fig. 4). 구성 성분-타겟 분자의 연결이 4개 이상 되는 것들을 대상으로 표현하였는데 人蔘의 경우 여전히 많은 네트워크가 형성된데 비해(Fig. 4A) 紅蔘은 비교적 느슨한 형태의 네트워크를 보여주고 있다(Fig. 4B).

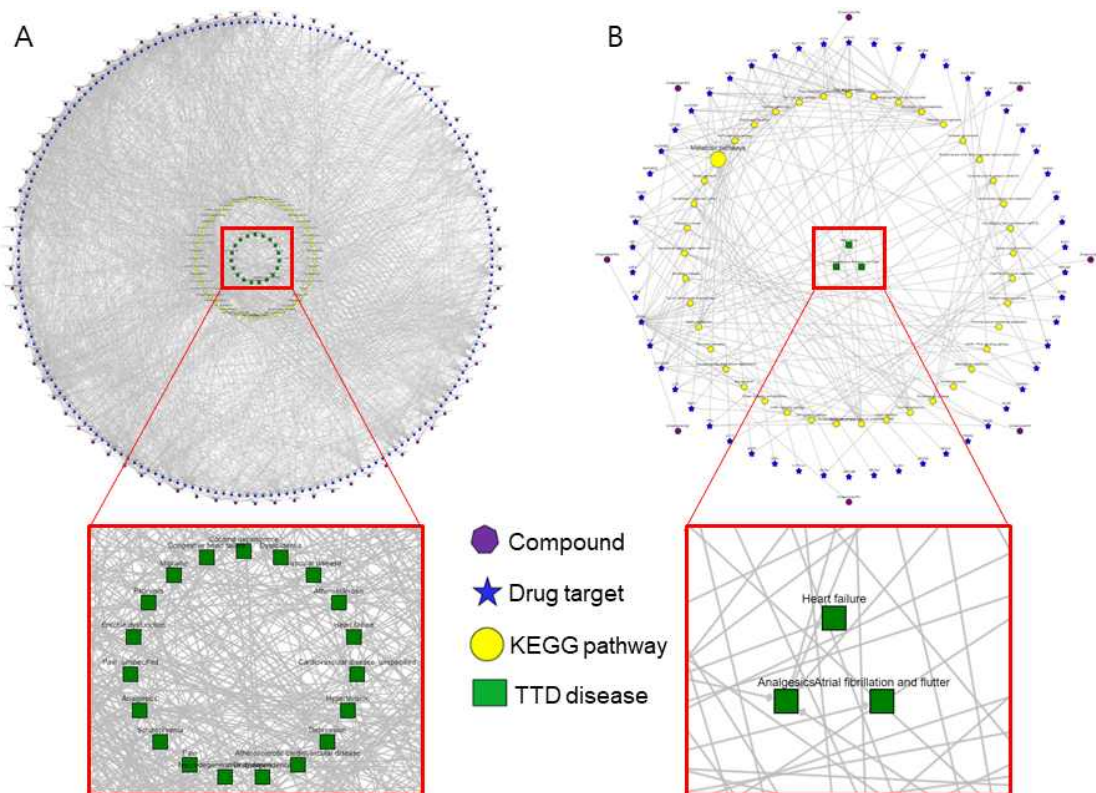


Fig. 4. Comparison of compound-target-pathway/disease networks of WG(A) and RG(B). To emphasize the important elements, the size of the target node, pathway node and disease node is proportional to their degree in the network, which is respectively defined as the number of compounds acting on the target, the number of targets involved in the pathway and the number of targets being known the disease-related genes. Red square, enlarged area which represents TTD.

위의 Figure 4에서 알 수 있듯이 人蔘은 紅蔘에 비해 최초로 선별된 구성 성분도 많았으며 이로 인해 타겟 분자 및 질환도 많이 분석된 것을 알 수 있다. 복합 성분으로 구성된 한약 자원들이 어떤 질환에 효과적으로 사용될 수 있을 것인지를 이와 같은 분석법을 통해 미리 예측할 수 있다는 것이 네트워크 약리학 연구 방법의 강점이라 할 수 있다. 그런데 상호작용을 하는 타겟 분자를 임계수치를 더 높여 타겟 질환을 줄여가면서 최종적으로 확인할 수 있는 하나의 질환을 분석하면 人蔘과 紅蔘 모두 심부전인 것으로

확인되었다. 이러한 결과는 人蔘에서 가장 많은 타겟을 가지는 두 성분 중 하나를 紅蔘과 공유하고 있으며, 이 두 성분인 kaempferol과 beta-sitosterol이 많은 타겟을 공유함으로써 인해 나타난 결과인 것으로 추측된다.

人蔘의 성분-타겟-pathway/질환 네트워크를 조금 더 단순하게 구현하기 위하여 타겟 분자의 상호작용 개수를 20개 이상으로 제한하였을 때는 통증과 관련되는 2개의 질환과 심부전 외에 혈관질환이 상위에 랭크되는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 5).

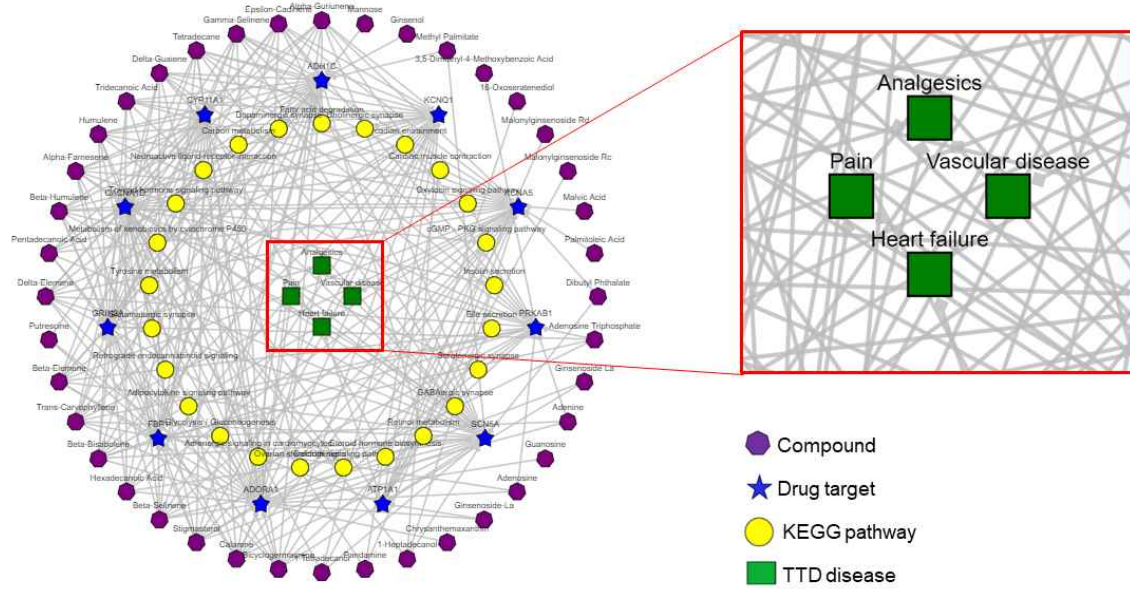


Fig. 5. Simplified compound-target-pathway/disease networks of WG. To emphasize the important elements, the size of the target node, pathway node and disease node is proportional to their degree in the network, which is respectively defined as the number of compounds acting on the target, the number of targets involved in the pathway and the number of targets being known the disease-related genes. Red square, enlarged area which represents TTD.

위에서와 같이 人蔘과 紅蔘을 2개의 네트워크 약리학 데이터베이스를 활용하여 타겟 등을 확인하여 보았고 효과를 나타낼 수 있을 것으로 예측되는 질환도 선별하여 보았다. 전체적으로는 구성 성분에 관한 연구가 많이 진행되었고 또 데이터베이스에 많은 자료들이 입력되어 있는 人蔘이 그렇지 못한 紅蔘에 비해 많은 활성 물질들이 있을 것으로 추측되었으며 이로 인해 타겟 분자도 훨씬 다양하고 많은 것으로 나타났다. 또한 타겟 질환의 종류 역시 훨씬 많이 도출되었는데 최상위에 랭크되는 질환은 비슷한 것으로 분석되었다.

우리나라의 의약품 공정서와는 달리 중국의 공정서에서는 한약재의 효능에 대한 내용도 기술되어 있는데, 중화인민공화국약전⁵⁾에 人蔘에 대해서는 甘微苦, 微溫한 성미를 가지고 있으며 脾肺心腎經으로 歸經하며, 大補元氣, 復脈固脫, 補脾益肺, 生津養血, 安神益智의 효능이 있어 體虛欲脫, 肢冷脈微, 脾虛食少, 肺虛喘咳, 津傷口渴, 內熱消渴, 氣血虧虛, 久病虛羸, 驚悸失眠, 陽萎宮冷 등과 같은 병증을 주치하는 것으로

되어있다. 이에 비해 紅蔘에 대해서는 甘微苦, 溫한 성미와 脾肺心腎經에 귀경하며 大補元氣, 復脈固脫, 益氣攝血의 효능을 가져 體虛欲脫, 肢冷脈微, 氣不攝血, 崩漏下血 등을 주치하는 것으로 기술하고 있다. 이처럼 人蔘과 紅蔘의 성미와 귀경은 대체적으로 비슷하게 기록하였고 효능과 주치증도 약간의 차이는 있으나 전체적으로는 비슷한 효능과 주치증을 가지는 것으로 볼 수 있다.

최근 다양한 가공 방법의 개발에 의한 紅蔘 성분의 다양화와 특히 성분들의 효과적인 획득을 위한 연구들이 진행되고 있는데^{1,6)}, 다양한 진세노사이드들을 더욱 많이 함유한 제품과 의약품들이 개발된다 하더라도 현재와 같은 복용법으로 활성을 나타내기는 쉽지 않을 것으로 생각된다. 구강 복용에 의한 흡수율을 높이기 위해 人蔘 및 紅蔘의 발효 제품들도 속속 개발되고 있는데 이러한 노력들도 지속되어야 할 것이다.

TCMSP 또는 BATMAN-TCM 등과 같은 시스템 생물학 연구 데이터베이스들의 효용성에 대해서는 본

연구를 통해서도 알 수 있었지만 다양한 성분들이 함유되어 있는 한약 자원들을 연구하는데 이용할 수 있는 아주 유용한 도구들이다. 주요 성분들을 쉽게 확인할 수 있고 이러한 성분들 중 관심있는 성분들이 어느 유전자 또는 단백질을 타겟하여 이용될 수 있을지를 짐작할 수 있게 하며 이러한 타겟들과 관련 있는 질환들을 예측할 수 있도록 하여 연구 모델의 선정에도 많은 도움을 줄 수 있다.

그러나 본 연구에서와 같이 약리 활성이 기대되는 특이 성분들이 존재하는 紅蓼의 경우 아직 관련 연구가 부족한 경우에 있어서는 네트워크 약리학 분석에 활용할 수 있는 기본 자료의 부족으로 타겟 및 질환을 효율적으로 예측하기는 어려울 것으로 생각된다. 또한 기존에 많은 연구 결과들이 데이터베이스에 입력되어 있다 하더라도 시험관내 실험 또는 효소 반응만을 활용한 활성 연구들이 주를 이룬다면 실제 생체에서 나타날 수 있는 반응들을 정확히 예측하는 것을 불가능할 것으로 보인다. 따라서 향후 네트워크 약리학 분석법을 활용하여 한약 자원의 타겟 및 질환을 예측할 경우에 단순한 시스템 생물학 데이터베이스뿐만 아니라 실제 동물 실험 또는 임상 연구를 통해 도출된 결과들을 참고하여 네트워크 약리학 분석 결과를 해석하는 것이 합리적인 것으로 판단된다.

이상과 같이 비록 제한적이기는 하지만 TCMSP와 BATMAN-TCM 데이터베이스를 활용하여 人蔘과 紅蓼의 네트워크 약리학 분석을 수행하였으며, 그 결과 기존 데이터베이스에는 人蔘이 紅蓼보다 다양한 성분의 활성 연구가 많이 수행된 이유로 인해 타겟 분자 및 질환들이 다양하게 나타났음을 확인할 수 있었다.

IV. 결론

人蔘과 紅蓼을 TCMSP 및 BATMAN-TCM 데이터베이스를 활용하여 구성 성분, 타겟 분자, pathway, 타겟 질환 등을 네트워크 약리학 분석법을 활용하여 비교하여 아래와 같은 결론을 얻었다.

1. 중의학과 관련된 시스템 생물학 데이터베이스인 TCMSP를 통해 타겟을 가지는 물질들을 선별하여 人蔘에서는 15종, 紅蓼에서는 2종의 후보 물질을 선별하였으며, 이 중 beta-sitosterol을 공통으로 포함하고 있었다.
2. TCMSP를 활용하여 선별된 물질이 작용할 것으로

예측되는 타겟 분자들과의 네트워크를 분석한 결과 人蔘에서는 104종의 타겟 분자를, 紅蓼에서는 38종의 타겟 분자를 도출하였으며, 人蔘과 紅蓼이 공통으로 가지는 타겟 분자는 모두 38종이었는데 이 중 종양 및 염증에 관여하는 분자들이 다수 포함되어 있었다.

3. BATMAN-TCM 데이터베이스를 활용하여 타겟 pathway 및 질환들을 선별하여 보았는데, 人蔘의 구성 성분이 많은 이유로 인해 紅蓼에 비해 많은 타겟 pathway와 질환들이 선별되었다.
4. BATMAN-TCM에서 제공하는 네트워크 분석 도구를 이용하여 성분-타겟-pathway/질환 네트워크를 분석한 결과 人蔘이 紅蓼보다 많은 네트워크를 형성하였으며, 타겟 질환도 더 다양한 것으로 나타났다.
5. 시스템 생물학 연구에 사용되는 여러 데이터베이스들을 활용하여 네트워크 약리학 분석을 효과적으로 할 수는 있으며 기존에 다양한 연구 결과들이 보고된 재료들에 대해서는 타겟들과 관련된 질환 연구에 효율적으로 이용할 수 있지만, 선행 연구가 제한적이거나 편협한 연구 분야에 집중되어 있다면 그 결과들은 신뢰하기 어렵다는 단점도 있다.
6. 따라서 동물 실험 또는 임상 연구를 통해 도출된 다양한 결과들을 참고하여 네트워크 약리학 연구 결과들을 분석할 필요가 있다.

References

1. Jung MY, Jeon BS, Bock JY. Free, esterified, and insoluble-bound phenolic acids in white and red Korean ginsengs (*Panax ginseng* C.A. Meyer). Food Chem. 2002;79(1):105-11.
2. Lee MR, Yun BS, In OH, Sung CK. Comparative study of Korean white, red, and black ginseng extract on cholinesterase inhibitory activity and cholinergic function. J Ginseng Res. 2011;35(4):421-8.
3. Xiao D, Xiu Y, Yue H, Sun X, Zhao H, Liu S. A comparative study on chemical composition of total saponins extracted from fermented and white ginseng under the effect of macrophage phagocytotic function. J Ginseng Res.

- 2017;41(3):379–85.
4. Ministry of Food and Drug Safety. The Korean Pharmacopoeia. Accessed April 22, 2020, available from:URL: <https://nedrug.mfds.go.kr/ekphome>.
 5. Herbal Medicine Resources Research Center, Korea Institute of Oriental Medicine. Accessed April 22, 2020, available from:URL: <https://oasis.kiom.re.kr/herbplib/hminfo>.
 6. Han JS, Lee GS, Tak HS, Kim JS, Ra WJ, Choi JE. Change of neutral ginsenoside contents in red and fresh ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer) by hydrolysis. *Kor J Med Crop Sci.* 2014;22(1):23–31.
 7. Geng J, Fu W, Yu X, Lu Z, Liu Y, Sun M, Yu P, Li X, Fu L, Xu H, Sui D. Ginsenoside Rg3 alleviates ox-LDL induced endothelial dysfunction and prevents atherosclerosis in ApoE(–/–) mice by regulating PPAR- γ /FAK signaling pathway. *Front Pharmacol.* 2020;11:500.
 8. Zhu Y, Zhu C, Yang H, Deng J, Fan D. Protective effect of ginsenoside Rg5 against kidney injury via inhibition of NLRP3 inflammasome activation and the MAPK signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice. *Pharmacol Res.* 2020;155:104746.
 9. Mathiyalagan R, Wang C, Kim YJ, Castro-Aceituno V, Ahn S, Subramaniam S, Simu SY, Jimenez-Parez ZE, Yang DC, Jung SK. Preparation of polyethylene glycol-ginsenoside Rh1 and Rh2 conjugates and their efficacy against lung cancer and inflammation. *Molecules.* 2019; 24(23):4367. doi: 10.3390/molecules24234367.
 10. Ramesh T, Kim S, Hwang S, Sohn S, Yoo S, Kim S. *Panax ginseng* reduces oxidative stress and restores antioxidant capacity in aged rats. *Nutr Res.* 2012;32(9):718–26.
 11. Gui Y, Ryu G. Effects of extrusion cooking on physicochemical properties of white and red ginseng (powder). *J Ginseng Res.* 2014; 38(2):146–53.
 12. Lee AY, Chun JM. Prediction of efficacy of the compounds and atherosclerosis target gene in Yijin-tang based on network pharmacology. *Korean Herb Med Inf.* 2017;5(3):31–42.
 13. Yang L, Liu W, Hu Z, Yang M, Li J, Fan X, Pan H. A systems pharmacology approach for identifying the multiple mechanisms of action of the Wei Pi Xiao decoction for the treatment of gastric precancerous lesions. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:1562707.
 14. Lab of Systems Pharmacology. TCMSp: Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform. Accessed April 22, 2020, available from:URL:<http://lsp.nwsuaf.edu.cn/tcmsp.php>.
 15. Beijing Proteome Research Center. BATMAN-TCM: Bioinformatics Analysis Tool for Molecular mechANism of Traditional Chinese Medicine. Accessed April 22, 2020, available from:URL: <http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/index.php/Home/Index/index>.
 16. Cheng Y, Chen Y, Li J, Qu H, Zhao Y, Wen C, Zhou Y. Dietary beta-sitosterol improves growth performance, meat quality, antioxidant status, and mitochondrial biogenesis of breast muscle in broilers. *Animals.* 2019; 9(3):71. doi: 10.3390/ani9030071.
 17. Yin Y, Liu X, Liu J, Cai E, Zhu H, Li H, Zhang L, Li P, Zhao Y. Beta-sitosterol and its derivatives repress lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute hepatic injury by inhibiting the oxidation and inflammation in mice. *Bioorg Med Chem Lett.* 2018;28(9): 1525–33.
 18. Zhao Y, Xu Y, Li Y, Jin Q, Sun J, E Z, Gao Q. Supplementation of kaempferol to in vitro maturation medium regulates oxidative stress and enhances subsequent embryonic development in vitro. *Zygote.* 2020;28(1):59–64.
 19. Hofer S, Geisler S, Lisandrelli R, Nguyen Ngoc H, Ganzera M, Schennach H, Fuchs D, Fuchs JE, Gostner JM, Kurz K. Pharmacological

targets of kaempferol within inflammatory pathways—A hint towards the central role of tryptophan metabolism. *Antioxidants*. 2020; 9(2):180. doi: 10.3390/antiox9020180.