



한의학 연구에서 네트워크 약리학의 핵심 연구기법인 "in silico" 연구 방법론의 도입 필요성

김홍만^{1,2}, 고동균^{3,4}, 박선동^{1*}

¹ 동국대학교 한의과대학, ² 네이처요양병원, ³ 자연생한의원, ⁴ 자연생탕전실

The initial for herbalomics; using "in silico" experiment.

Hong-Man Kim^{1,2}, Dong-Gun Ko^{3,4}, Sun Dong Park^{1*}

¹Department of Korean Medicine, Dongguk University

²Nature Hospital

³Jayeonsaeng Korean Medical Clinic

⁴Jayeonsaeng Herbal Dispensary

ABSTRACT

Conventional pharmacology has followed the notion of the reductionist 'single target selective drug paradigm'. Network pharmacology has made conventional pharmacology newer while meeting the challenges of this era. Conventional pharmacological methods have not solved the problems of Korean Medicine. For this reason, Network pharmacology needs urgently and desperately for Korean medicine research. However, the information on drug interactions in herbal medicines is complex and less known. There are still some hurdles before network pharmacology emerges, one factor which constitutes Korean medicine research. There is a need to look for solutions other than inheriting the network pharmacology to solve problems that Korean medicine has before. The way of 'in silico' research should be the best to meet this challenge. With the help of 'in silico' research, there might have been emerged new findings of experimental data in Korean Medicine. If 'herbalomics' has been close to foundation through the 'in silico' method, it will contribute to the formation of modern Korean medicine and, simultaneously, come to a foundation for revitalizing exchanges with orthodox Western medicine. Eventually, it ends with a significant profitable and healthy result for the patients.

Key words : network pharmacology, in silico, -omics, herbalomics.

© 2022 The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study

This paper is available at <http://www.formulastudy.com> which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1. 한약의 안정성 유효성 연구의 필요성

1). 필요성 논란

한약은 효과적인가? 그리고, 한약은 안전한가? 에 대하여 많은 논란이 있었다. 오랜 임상 경험의 축적으로 이루어진 경험의학이기 때문에 안전성과 유효성은 이미 확보되어 있으며¹, 이러한 까닭으로 오랜 역사를 지닌 전통 한약은 이미 지속해서 전 세계인들의 건강 유지에 중요한 역할을 하고 있다고 주장한다². 또한, 한약은 구조가 다양하고 생물 활성이 높고 독성이 적기 때문에 그 자체로도 효과적인 약물로 인체에 작용하여 질병을 치료하고 예방할 뿐만 아니라, 신약 개발에 있어서는 새로운 활성 화합물의 귀중한 발상지로 간주하여, 신약 개발과 관련하여 세계적인 주목을 받는 중이라고 주장한다². 이에 반하여, 대단위 임상 실험을 통하여 유효성과 안전성을 확보한 이후에야 의약품으로 진입이 허용되고 그 이후에 실제 임상 현장에서 쓰이면서, 동시에 현대 의료시스템의 규제를 받는 서양 의약품과 달리, 전통 한약은 여전히 안전성, 유효성을 인정받지 않은 상태로 실제 임상 현장에서 쓰이고 있기 때문에, 안전성과 유효성 입증의 필요하다는 주장이 지속해서 제기되기도 한다².

필요성 논란이 생산적이고 발전적인 방향이 아니라 다소 소모적으로 진행되는 까닭은 상호 간의 입장에서 이해 충돌의 문제가 있어서, 객관적이고 협조적으로 일을 진행하지 못하고 있기 때문이다. 또한, 이러한 논란이 해결되기 위해서는 서로 가진 견해를 명백하고 구체적으로 밝히고, 각자의 언어로 일방적인 주장을 펼치지 말고, 서로의 언어로 이해하면서 구체적인 사안들에 대해서 하나씩 접근하여 풀어나가려는 노력을 펼쳐야 한다. 이와 같은 노력의 일환으로, 기존 약리학의 주장과 새롭게 펼쳐지고 있는 새로운 약리학, 그리고 이에 대한 한의계의 노력을 살펴보고 그 차이점과 공통점을 비교 분석해 보고자 한다.

2). 기존 약리학 이론_한약 연구의 한계

기존의 약리학 이론은 "1유전자, 1약물, 1질환 _ 사고체계"를 기반으로 하여 그 이론적 바탕을 쌓아 왔으며, 에리히의 "마법 탄환" 철학은 유전자 환원주의에 기반하여 개별 "질환을 유발하는" 유전자를 분리하고 그 특

성 평가를 가능하게 만든 새로운 분자 생물학 기술의 발달로 더욱더 공고해졌다. 기존 약리학 이론을 바탕으로 한 신약개발은, 개별 화학 수용체를 표적으로 삼는 단일 표적 선택 약물을 개발하기 위한 화학 물질을 디자인하고 그 결과를 확인하는 환원주의적 시각으로, 그 이론적 철학을 구성하고 있다³.

의약품으로서의 한약에 대하여 안전성, 유효성에 대한 입증은 해야 할 필요가 있다고 하더라도, 기존 약리학 이론으로는 다중 약물, 다중 표적인 한약의 효능을 제대로 입증할 수가 없었다¹. 한약은 단 하나의 한약제라고 하더라도 실제로 다양한 물질들로 구성되어 있으며, 여러 표적에 동시다발적으로 작용하기 때문에 앞서 이야기한 이론으로는 한약의 효능을 입증하기도 어렵고, 극복해야 할 많은 장벽을 넘을 수가 없다¹. 그 한계 극복을 위한 방법의 하나로 시도된 것이 천연물 화학적인 접근법으로, 우선 한약제의 성분을 분리하는 것을 그 연구의 출발점으로 삼아, 그 분리한 성분들에 대한 연구를 진행하는 것이다. 하지만, 기존의 천연물 화학적인 방법으로 한약제의 성분을 분리하여 연구하더라도 한약을 구성하는 복합 성분들의 시너지 효과와 전체 작용을 밝혀내기는 어렵다¹. 결국, 서양 의학과 과학의 환원주의적 방법론은 한약의 효능과 안전성에 대한 제대로 된 접근법이 되기에는 어려움이 많으며, 한약에 대한 연구 조사 방법이 되기에는 많이 부족하다^{1,2}.

기존 서양 의학의 약리학도 단일 이론 보다는 다양하고 복잡한 이론들의 결합으로 볼 수 있다. 그럼에도 불구하고, 그 역사적 흐름 속에서 주류가 된 약리학 이론이 존재하고 새롭게 생성된 이론들이 변방에 머물러 있다가 주류로 편입되기도 한다. 최근 주류 약리학 이론에 편입될 가능성이 높은 네트워크 약리학과 그 이론의 기반이 되는 "-오믹스(omics;-체학)", 그리고 그 실질적인 방법론으로 작동하는 "in silico" 연구 기법에 대해서 살펴보고 그 연구 결과들이 향후 어떻게 한의학 연구에 응용될 수 있는지를 탐구해보고자 한다.

2. 네트워크 약리학

1). 네트워크 약리학

기존의 "단일 표적 선택 약물 사고체계"를 벗어나지 않으면서, 더욱 전일적인 시스템 기반으로 사고를 확대

*Corresponding author: Sun Dong Park, Department of Korean Medicine, Dongguk University, 32 Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do, 10326, Republic of Korea

Tel : +82-31-961-5825, Fax : +82-31-961-5835, E-mail : sundong2371@gmail.com

•Received : August 9, 2022 / Revised : August 17, 2022 / Accepted : August 19, 2022



하여 통합하려는 움직임이 있었다. 질병을 네트워크 섭동으로 여겨서 네트워크 중심의 접근법을 사용하여 수행한 연구들이 이에 해당한다⁴. 이러한 접근 방식들은 의약품 표적 네트워크, 시스템 생물학, 시스템 약리학, 화학 공간 네트워크 등 여러 가지로 다양하게 불리던 중, 최근에 이르러서는 "네트워크 약리학"이라는 용어로 통합되기 시작했다. "네트워크 약리학"을 "시스템 전체의 행태를 이해하기 위한 약물과 생체시스템 사이의 동적 상호작용의 정량분석"으로 정의하기도 한다¹. 네트워크 약리학 연구로, (A) 많은 종류의 약물에 대한 정보와 단백질 간 상호작용 데이터와 같은 생물학적 데이터 세트를 통합한 글로벌 약물 네트워크 연구를 통해 약물 표적의 네트워크 특성을 생성할 수 있고, (B) 질병별 네트워크 연구를 통해 특정 질환에 관한 정보를 이용하여 잠재적인 신약의 표적 및 치료 전략을 확인할 수 있으며, (C) 특정 질환과 약물에 대한 정보를 통합하는 연구를 통해 약물의 새로운 적응증, 약물의 알려지지 않은 표적, 새로운 가능성을 보여줄 수 있는 흥미로운 약물 특성을 확인할 수 있다⁵. 또한, 네트워크 약리학은 원인 유발 메커니즘에 따른 질병 정의를 하고, 적합한 시너지를 낼 수 있는 공동 표적을 찾으며, 질환의 정의를 메커니즘에 두지 않고, 대부분 증상에 두고, 네트워크 내의 단일 구성 조합뿐만 아니라, 시너지 효과 및 용량 감소를 해결하기 위해, 이들 네트워크 내의 약물을 조합하는 방법을 시도하고 있다².

2). "-오믹스(omics;-체학)"

네트워크 약리학을 구성하는 요소 중의 하나인, "-오믹스(-omics;-체학)"기술에는 여러 장·단점들이 있다. 최근 암, 심혈관 질환, 정신질환과 같은 많은 질환은 단일한 문제들로 발생한 결과가 아니라 여러 유전체 및 분자들의 이상으로 인한 경우가 많다는 사실이 밝혀지기 시작했으며, 과거의 예상보다 훨씬 복잡한 질환으로 이해되고 있다⁴. 가령, 암은 개별 유전자에 의한 제한적 발현이 아니라, 여러 유전적 요소들과 주변 환경 인자들, 그리고 암 감수성과 같은 여러 복잡하고 다양한 상호작용의 결과로 발생한다⁷. 우울증, 양극성 질환, 정신분열증과 같은 중추신경계 질환 또한, 단일 유전자가 아니라 여러 유전자들의 상호 작용 때문에 발생하는 것으로 여겨진다⁸. 그러므로, 질병의 유전자형과 표현형의 복잡하고 포괄적인 작용으로 발생하는 질환들은 "-오믹스(-omics;-체학)" 기술의 도움을 받을 필요가 있다^{2,4}.

"-오믹스(-omics;-체학)"기술로¹ 대량의 유전자/ 단백질/ 분자를 동시에 한 번의 실험으로 살펴보고, 기존에 이미 알려진 신호 전달 경로와 전체 생물학적 네트워크를 확인할 수 있다². 유전학과 유전체학의 최근 진보는 사실상 모든 질환에서 유전자 변이의 영향을 인식하고, 인간의 질병을 연구할 기회를 제공한다⁹. 이 특별한 접근법은 개별 질환 연구에서 쉽게 드러나지 않는 인간 질병의 일반적인 패턴과 원리를 식별할 수 있는 가능성을 제공한다⁹. 생물학적 네트워크로 서로 연결된 경로를 가진 약물들과 그 표적들을 탐색하고, 이를 통해 약물 작용 내성이나 부작용 뒤에 숨어 있는 작용기전을 더욱 포괄적으로 이해할 수 있기 때문에⁷, 기존 의약품의 효과를 더 잘 이해할 수 있고, 단일 표적 또는 단일 경로 모델에서 이해할 수 없는 복잡한 질환을 이해할 수 있으며, 약물의 예기치 않은 효과를 예측하고 설명할 수 있다. 또한, 이전까지 알려지지 않았던 기존 약물의 새로운 표적과 새로운 효과 경로 및 새로운 유전자 효과도 확인할 수 있다. 새롭게 추가되는 적응증상 및 새로운 금기 사항에 대한 정보도 얻을 수 있다⁵. 그래서, 암, 심혈관 질환, 중추 신경계 질환들에 매우 효과적이고 새로운 치료법이 될 수 있는 핵심 물질들의 발견 가능성도 높일 수 있다⁷. 또한, 네트워크 약리학은 표적과 표적들의 조합을 연구하고 검증하는 것 못지않게, 약물의 생물학적 및 약력학적, 약동역학적 과정을 이해하는 것도 매우 중요하다는 오래된 생각이 되새기도록 만들었다³.

3). "in silico" 연구

약물의 흡수와 분포, 대사, 배설(ADME: absorption, distribution, metabolism, extraction) 지표에 근거를 둔 약리화(Drug-Likeness, DL), 생리활성도(Oral bioavailability, OB), 장내 흡수도(Caco-2 permeability, Caco-2), 화학물 표적 네트워크(Compound-Target network, CTN), 진행과정표적 네트워크(Process-Target network, PTN)¹⁰ 등의 지표를 산출하고, 서포트 벡터 머신과 의사 결정 트리 방법¹¹ 등이 "in silico" 방법론으로 활용되고 있다. 약물 흡수를 파악하기 위한 "in silico" 모형으로, 수용성(logS), 옥탄올-수분배계수(logD)의 로그, 산해리상수(pKa) 등 여러 물리화학적 특성 평가를 위한 필터 접근법이 제안되어, 생물학적으로 이용 가능한 약물의 확인이 쉬워졌다¹¹.

또한, 컴퓨터를 이용한 "in silico" 연구를 통하여 인

간 질환 네트워크(HDN), 질환 유전자 네트워크(DGN), 및 의약품 표적 네트워크 (DTN) 가 만들어졌다. 의약품 표적 네트워크는 FDA 승인 약물과 그 표적 단백질 사이의 알려진 연관성을 이용하였다. 네트워크상의 노드(node)와 링크를 통해 많은 정보를 얻을 수 있다. 노드의 크기와 링크의 두께는 서로의 상관성이 높을수록 비례하여 커지는 경향을 나타낸다^{9,12}. 위의 세 네트워크에서 결실된 유전자는 네트워크 노드의 모든 상호작용 및 기능에서 온전히 제거되지만, 약물은 일부 상호작용만 부분적으로 제거된다는 특성이 있다³.

일반적인 질환에 기여하는 유전자는 (A) 단백질 간 상호작용하는 경향이 높고, (B) 특정 조직에서 함께 발현되는 경향이 있고, (C) 높은 공통 발현을 나타내고, (D) 그룹 동기 형태로 발현하고 (E) 유전자 온톨로지 (Gene Ontology) 용어를 공유하는 경향이 있다. 이와 같은 연구 결과로 질병 유전자와 단백질이 가지는 보편 기능 관련성을 알 수 있으며, 질병의 네트워크 기반 모델을 만들 수 있다⁹. 인체에 필수적이지 않은 유전자로 질병을 유발하는 대부분(78%)의 경우는 허브로 코딩되지 않는다. 내부 필수 유전자가 아닌 질병 유전자는 허브와 아주 약한 상관관계를 보여준다⁹. 다중 약물학을 예측하고 단백질 표적의 "신약 개발 가능성"을 평가하기 위한 확률 모델 개발이 이루어졌으며, 의약품 표적 단백질은 필수 허브와 중복 주변 노드 사이에 있는 생물학적 네트워크의 "골드 잠금" 영역에 위치한 노드일 가능성이 높다는 사실도 밝혀냈다¹³.

네트워크 약리학은 유전체학의 발달을 필두로, 여러 "-오믹스(-omics; -체학)"분야가 더불어 성장하고, 그 과정에서 컴퓨터를 활용한 "in silico"연구가 뒷받침되면서 한층 더 활발한 연구가 가능하게 되었다. 최근 네트워크 약리학 발달의 영향으로 한의계에서도 비슷한 접근법을 통한 새로운 연구 방법론 도입을 시도하고 있으며, 이에 따른 성과들도 나오고 있다. 그렇지만, 네트워크 약리학에서와 같은 방식으로 데이터베이스를 만들고 상호 연관성을 추적 규명하는 방식이 천연물인 한약 연구에 적합한지에 대해서는 본격적인 토론과 집단 성찰이 시작되었다고 보기 어렵다. 그 토론과 성찰을 시작하는 계기가 되었으면 하는 바람이 크다.

3. 네트워크 약리학과 한의학

네트워크 약리학은 복합성분으로 구성되어 다중표적에 작용하는 것으로 알려진 한약의 효능을 탐색하기에

적합한 방식이다¹⁴. 네트워크 약리학의 새로운 방법론은 한약에 대한 전일적인 접근을 통한 새로운 해결책을 제시하는 것처럼 보인다². "네트워크 한의 약리학"은 특히 복잡한 생물학적 시스템에서 한약 처방과 질병 사이의 다양한 관계를 수학적 계산을 통해 표현하는 방식이다¹⁵. 그 연구 분야는 연구 사고체계, 데이터베이스 활용, 컴퓨터 도구 접근법, 한약 유효 성분들의 표적 규명, 리간드-단백질 네트워크의 적용, 신약 연구 개발 등으로 세분될 수 있다¹. 이러한 접근 방법이 가지는 장점들을 활용하여, 다양한 물질들의 복합체인 한약으로 인한 인체의 변화를 세포 수준에서 측정하는 것도 가능할 수 있다². 이는 한약 처방을 구성하는 여러 성분이 어떻게 작용하는지, 어떤 시너지 효과를 내는지, 그리고 질병의 여러 표적에 어떤 영향을 미칠 수 있는지에 대한 이해를 더 깊게 하여, 현대 한의학을 생물학적으로, 그리고, 임상적으로 새롭게 해석할 수 있도록 할 것이다¹⁵.

네트워크 한의 약리학은 (A) 단백질-단백질 상호작용 네트워크, 유전자 조절 네트워크, 유전자 상호작용 네트워크, 대사 네트워크 및 신호전달 네트워크를 포함하는 생체분자 네트워크 내의 유전자, 유전자 산물, 또는 임의의 생물학적 실체. (B) 한약, 한약 성분 또는 한약 네트워크 내의 약물. (C) 표현형 네트워크에서 질병의 임상 표현형 등으로 활용될 수 있다¹⁵.

현재까지 진행된 네트워크 한의 약리학의 연구 성과들을 살펴보면, 人蔘, 紅蔘¹⁶, 대회향¹⁷, 그리고 생강¹⁸ 등의 한약재와 마황탕, 사군자탕 등의 처방에 대한 네트워크 분석을 시도하였고^{19,20}, 대승기탕의 유효성분들의 조합과 대승기탕 추출물의 생물학적 활성을 비교하였다¹⁴. 기미론의 四氣에 대한 접근과 해석을 시도하였고, 또한 한약재를 寒性·熱性·平性으로 분류하고 그 대상 한약 성분을 분석하여 그에 따른 물리화학적 특성 (physicochemical property), 성분구조, 단백질 표적, 관련 기능, 그리고 관련 질환과의 차이를 규명하였다¹⁴.

하지만, 이와 같은 연구들에 대한 한계를 지적하는 목소리도 존재한다. "한의학 네트워크 약리학"으로 한약 처방을 분석할 경우, 한약재 구성 원리인 군진좌사 개념과의 상관성은 전혀 고려되지 않고, 개별 약재 중 어느 약재에 대한 성분 및 활성 연구가 기존에 더욱 많이 수행되었는지에 의한 영향이 클 수밖에 없다²⁰. 그러므로, 제한된 기존 정보를 바탕으로 분석하게 되면, 이미 정보가 편향되었을 가능성이 높으며, 그 결과도 편향될 수밖에 없다²⁰.



이는 분석의 방법론 보다 정보의 누락에 더 큰 원인이 있다고 보아야 할 것이다. 그러므로, 약물 내 성분 간의 상호작용과 처방 약물 간의 상호 작용을 나타낼 수 있는 데이터베이스의 구축이 필요하다. 이를 위한 선행 작업으로 필요한 것이 "herbalomics(한약재체학)"과 같은 연구 분야를 새롭게 만들어야 하고, 그 성과에 따른 데이터베이스 구축과 이를 기반으로 한 네트워크 한약 약리학이 필요하다. 그리고, 그 연구의 출발점으로 "in silico" 연구 방법론을 도입해야 한다.

4. 네트워크 한의 약리학 기반을 위한 "in silico" 연구

1). "in silico" 연구 도입의 필요성

"in silico" 연구는 일종의 가상 실험실을 갖게 되는 것과 같다. 연구에 대한 아이디어를 가상 공간에서 실험하고 특성을 예측할 수 있다. 컴퓨팅은 반복을 통한 규모 확장이 가장 쉬운 분야로 코딩을 제대로 한번 하기 만 하면, 컴퓨터의 연산 능력에 따라 수천 번, 수만 , 번도 계산이 가능하다²¹. 오늘날 컴퓨팅의 힘으로 원하는 건 거의 뭐든지 가상으로 진행할 수 있다. 하지만, 실험 연구(experimental research) 분야는 그 변화의 혜택을 누리지 못하고 있다. 연구가 어려운 이유는 유연성이 필요하기 때문이다. 결과를 지속해서 판단하고 거기에 대응해야 한다²¹. 컴퓨터 연산은 아주 쉽게 자동화를 할 수 있기 때문에 필요한 알고리즘을 개발하면 가상 공간에서 수만 가지 분석을 시행하고 며칠 후에 와서 그 결과를 볼 수 있다. 재료 공학의 배터리 연구에서도 금속 하나를 20% 사용하는 것과 20가지 금속을 1%씩 사용하는 것은 굉장히 다르다는 사실을 알고 있다. 여러 가지 금속을 조금씩 섞는 것이 무질서도가 더 높고 더 좋은 성능을 발휘한다²².

재료 공학의 배터리 연구에서 활용되고 있는 컴퓨팅을 활용한 연구는, 한의학 연구에서도 당연히 보다 적극적으로 도입되어야 하는 방법론이다. 한의학에서 "네트워크 약리학" 연구 모델들을 쫓아 연구를 진행하는 의미가 있을 것이다. 다만, "네트워크 약리학"은 유전체학을 기반으로 하여, 1대 1로 맺어지는 정보 조합을 기본으로 하고 있는데, 반하여 한의학 정보들은 어느 곳을 어떻게 연결하여야 1대 1로 맺을 수 있을 것인가? 라는 질문에 대답하는 것이 상당히 어렵다. 그러므로, 지금 "네트워크 약리학"의 흐름을 쫓는 방법과 모색함과 동시에, 그 기반을 형성할 수 있는 컴퓨팅을 활용한 "in silico" 모델 만들기에 집중해야 한다고 생각한다.

2). "in silico" 연구 도입에서 유의점

"in silico" 연구 방식이 가진 한계점은, 더욱 높은 위양성 예측 가능성, 훈련에 사용된 데이터 세트 혹은 가설에 따른 비풀림, 정량적인 정보 등이 소실될 위험성이 있다. 한약 중의 성분을 탐색할 경우 그 성분 농도 자료가, 성분과 표적에 대한 정보를 탐색할 경우 표적과 결합 강도의 자료가 소실되어 제대로 반영되지 않을 가능성이 높다. 이와 같은 한계를 극복하기 위하여, in silico로 접근할 때는 반드시 실험적으로 축적된 결과 자료와 통합하여 접근해야 하며, 실험적으로 축적된 자료가 부족할 때는 반드시 실험을 동반하여 접근할 필요가 있다.

3). 미래 연구를 어떻게

멀더라도 도달해야만 하는 길은 다소 장기적으로, 현실 생존에 급급한 문제는 단기 계획으로 바로 해결을 모색해야 할 것이다. "in silico" 기법을 한의학에 어떻게 적용할 것인가? 는 다양한 의견이 있을 수밖에 없겠지만, 이른 시일 이내에 진행해야 할 작업으로 천연물과 그 구성 성분인 화학 물질들의 효능을 비교하는 연구를 진행하고자 한다. 가령, 후박의 구성 성분인 마그놀롤과 호노키올이 특정 암세포의 세포 주기에 끼치는 영향과 후박 자체의 영향을 비교 평가할 수 있다면, 천연물과 특정 화학 성분들이 인체나 인체 세포 내지는 질환에 어떻게 작용하는지를 알 수 있고, 이를 통해서 천연물과 화학물질의 특성을 공통점과 차이점으로 접근할 수 있을 것이다.

"in silico" 기법이 확립되고, 이후로 자료가 누적되어 네트워크 한의 약리학 데이터베이스가 만들어질 수 있게 되면, 한의학 이론 및 임상 발전에 작은 발걸음을 하나 더해질 수 있을 것으로 생각된다.

References

1. Han SY, Kim YK. New Approach for Herbal Formual Research: Network Pharmacology. J Physiol & Pathol Korean Med. 2016;30(6):385-96.
2. Poornima P, Kumar JD, Zhao Q, Blunder M, Efferth T. Network pharmacology of cancer: from understanding of complex interactomes to the design of multi-target specific therapeutics from nature. Pharmacological Research. 2016;111:290-302.

3. Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. *Nature chemical biology*. 2008;4(11):682-90.
4. Boezio B, Audouze K, Ducrot P, Taboureau O. Network-based approaches in pharmacology. *Molecular informatics*. 2017;36(10):1700048.
5. Berger SI, Iyengar R. Network analyses in systems pharmacology. *Bioinformatics*. 2009;25(19):2466-72.
6. Casas AI, Hassan AA, Larsen SJ, Gomez-Rangel V, Elbatreek M, Kleikers PW, et al. From single drug targets to synergistic network pharmacology in ischemic stroke. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116(14):7129-36.
7. Tang J, Aittokallio T. Network pharmacology strategies toward multi-target anticancer therapies: from computational models to experimental design principles. *Current pharmaceutical design*. 2014; 20(1):23-36.
8. Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nature reviews Drug discovery*. 2004;3(4):353-9.
9. Goh K-I, Cusick ME, Valle D, Childs B, Vidal M, Barabási A-L. The human disease network. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(21):8685-90.
10. Kim HJ, Bak SR, Ha HJ, Kim YS, Lee BK, An WG. Systemic Analysis of Antibacterial and Pharmacological Functions of *Scutellariae Radix*. *J Physiol & Pathol Korean Med* 2020;34(4):184-90.
11. Zhou W, Wang Y, Lu A, Zhang G. Systems pharmacology in small molecular drug discovery. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(2):246.
12. AY M, Goh K-I, Cusick ME, Barabasi A-L, Vidal M. Drug--target network. *Nature biotechnology*. 2007;25(10):1119-27.
13. Hopkins AL. Network pharmacology. *Nature biotechnology*. 2007;25(10):1110-1.
14. Lee WY, Kim CE, Lee CY. A Novel Method to Investigating Korean Medicine Theory: Drug-centered Approach Employing Network Pharmacology. *J Physiol & Pathol Korean Med*. 2021;35(5):125-31.
15. Shao L, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application. *Chinese journal of natural medicines*. 2013;11(2):110-20.
16. Park S, Lee B, Jin M, Cho S. Comparison of network pharmacology based analysis on White Ginseng and Red Ginseng. *Herbal Formula Science*. 2020;28(3):243-54.
17. Han JA, Choo JE, Shon JW, Kim YS, Suh SY, An WG. Systemic analysis of antibacterial and pharmacological functions of *Anisi stellati fructus*. *Journal of Life Science*. 2019;29(2):181-90.
18. Lee AY, Lee J, Chun JM. Prediction of potential targets efficacy derived from ginger active ingredients using network pharmacology. *Korean Herb Med Inf*. 2020.
19. Beck JM, Seo HK, Kwon YK. Review of Network Pharmacological Approaches on Korean Medicine *J Physiol & Pathol Korean Med*. 2016;30(6):419-25.
20. Lee B, Cho S. Comparison of network pharmacology based analysis results according to changes in principal herb in *Sagunja-tang*. *Herbal Formula Science*. 2019;27(3):189-97.
21. Gerbrand C. Progress in Li-ion Energy Storage and Alternative Technologies: *Eum*; 2021. 41-65 p.
22. Gerbrand C. Disorderd Rocksalt(DRX): Resource-friendly Cathode Materials: *Eum*; 2021. 69-86 p.