

시스템생물학의 한의학적 응용

박영철¹⁾ · 이선동^{2)*}

¹⁾ 대구가톨릭대학교 GLP센터, ²⁾ 상지대학교 한의과대학 예방의학교실

Application of Systems Biology to Traditional Korean Medicine

Yeongchul Park¹⁾ & Sundong Lee^{2)*}

¹⁾ GLP Center, Catholic University of Daegu

²⁾ Dept. of Preventive Korean Medicine, School of Korean Medicine, Sangji University

Abstract

In Korea and China, traditional medicine's holistic approaches, based on the views of whole-body and whole-person, have been applied to make the solution of health problem. However, these holistic approaches of traditional korea or chinese medicine have been limited in interpreting their theories in a view of modern scientific aspects of medicine. This limitation seems to be mainly due to the reductionism approaches of modern scientific medicine. Traditionally, science has taken a reductionism approach; dissecting biological systems into their constituent parts and studying them in isolation. However, systems biology based on omics technologies is providing a new thought and method for traditional medicine's research and interpretation. Systems biology uses integrity study as the characteristic and bioinformatic technology as the key method for connecting reductionism and holism. Therefore, it has much in common with the theory of traditional medicine. It was reviewed that how systems biology is applied to traditional medicine in Korea and China. Also it was suggested that more future researches on interpretation between traditional medicine and systems biology must be focused on personalized medicine since systems biology will have a major impact on future personalized therapeutic approaches.

Key words : Korean traditional medicines, Systems biology, Holism, Omics

I. 서론

지난 수십 년 동안 한의학(韓醫學, Traditional Korean Medicine; TKM) 및 중의학(中醫學, Traditional chinese medicine; TCM)은 과학적인 방법을 통해 그 효능의 기전을 규명하고 새로운 치료법을 개발

하여 왔다. 과학적인 접근은 주로 화학물질-초점 연구(chemistry-focused study)와 약물-표적 연구(target-directed study) 모델로 이루어졌다고 할 수 있다.¹⁾ 화학물질-초점 연구모델 및 약물-표적 연구모델은 한약의 성분 및 유도체 등의 약리효능의 확인과 개발 모델이라고 할 수 있다. 화학물질-초점 연구모델을 통한 가장 성공적인 개발 약물은 개뽕쑥(*Artemisia annua*)

• 접수 : 2016년 3월 3일 • 수정접수 : 2016년 4월 18일 • 채택 : 2016년 4월 19일

*교신저자 : 이선동(Sundong Lee), 상지대학교 한의과대학 예방의학교실

전화 : +82-33-730-0665, 팩스 : +82-33-738-7825, 전자우편 : sdlee@sangji.ac.kr

으로부터 분리된 artemisinin으로 항 말라리아에 탁월한 효능이 확인되었다³⁾. 그리고 약물-표적 연구모델에 있어서 중요한 원리는 약물 개발을 위해 약물-수용체 상호작용의 특정 표적분자에 대한 이해이다. 즉, 이 모델은 약물이 어느 조직, 세포의 세포막 또는 세포 내의 거대분자의 수용체와 결합에 대한 확인을 통해 약리적 작용 및 표적기관을 이해하는 것으로 “one-target, one-drug(하나의 표적에 하나의 약물)”의 연구모델이다. 약물-표적 연구모델을 응용하여 개발된 대표적인 한약재는 심혈관질환에 처방된 단삼(*Salvia miltiorrhiza*)이다.⁴⁻⁵⁾

이러한 화학물질-초점 연구에 의한 약물-표적 연구 모델에 의해 유지되어 왔던 전통 한약재료에 대한 약리효능의 확인과 개발하는데 2000년 초반 인간게놈프로젝트(Human Genome Project, HGP)를 통해 인간유전체지도가 발표된 후 시스템생물학-기반 연구(systems biology-based study) 모델이 새롭게 응용하고 있다.⁶⁾ 특히 한의학의 진단 및 치료에 핵심이론인 오행, 사상체질론을 비롯하여 증(syndrome)의 이론이 시스템생물학을 통해 새롭게 이해되고 있다.^{1,7)} 이는 한의학과 시스템생물학의 생물현상에 이해에 있어서 어느 정도 일치하기 때문에 더욱 관심을 받고 있다. 따라서 본 연구에서는 시스템생물학에 대한 이해를 바탕으로 한의학에 어떻게 응용되고 있는가에 대한 흐름과 향후 방향에 대해 논의하였다.

II. 본 론

1. 시스템생물학과 한의학의 기본원리의 비교

한의학은 오늘날 서양의학적 측면의 이해 및 접근에 있어서 시스템생물학의 중요성은 생명체를 이해하는 기본 원리인 전체론(holistic theory, 또는 정체관)에 있다고 할 수 있다. 한의학에서 전체론은 치료를 위해 질환의 발생부위만 보는 것이 아니라 정신, 신체, 환경 등 전체적인 조화와 균형 상태를 증시하는 전체 또는 총체의 개념이다.^{8,9)} 그러나 20세기 들어 효능의 기전을 규명하고 새로운 치료법을 개발화학물질-초점 연구와 약물-표적 연구 모델을 통한 한의학의 과학적인 접근은 이러한 한의학의 고유 전체론보다 환원주의 방식을 통해 이루어졌다.¹⁾ 환원주의 방식은 전체론과 다르게 생명체의 구성 요소를 하나 하나 분리하여 개별적인 기능을 확인하는 생명관이라고 할 수 있다. 예를 들어 특정 특정유전자의 기능을 확인하기 위해 유전자를 생명체에서 제거한 후 나타나는 생명체의 변화된 반응을 통해 유전자의 기능을 유추해 왔다. 이러한 환원주의적 접근은 한약 재료의 개별 성분에 대한 약리적 이해 및 양약으로의 개발에는 도움이 되지만 전체론의 한의학 이론을 과학적으로 설명하기는 한계와 어려움이 있다.¹⁰⁾ 그러나 한의학에 대한 이러한 환원주의적 접근의 한계는 통합적으로 생명현상을 해석하는 시스템생물학을 통해 극복이 가능한 새로운 시도가 21세기 들어 이루어지고 있다. 물론 시스템생물학과 한의학의 이론이 전체론을 기초로 하여 완벽하게 일치하는 것은 아니다. Denis Noble에 의하면¹¹⁾ 시스템생물학은 어떤 측면에서는 전체론적인 접근방식이라고 하지만 전체론적이라

Table 1. Study models for understanding traditional Korean and Chinese medicines in a view of western-medicinal pharmacology

연구 모델	주요 연구대상	기술	목표
화학물질-초점 연구모델	한약 및 중의약의 화학적 성분과 약리적 활성	물질분리 및 추출기술과 약력학적 기술	한약 및 중의약 성분 및 유도체의 서양의약으로 개발과 약리적 효능 확인
약물-표적 연구모델	한약 및 중의약 성분의 표적	분자생물학 기술과 컴퓨터 기술	한약 및 중의약 성분에 대한 약리적 기전에 대한 이해를 통해 기존 약물 및 처방의 새로운 효능 확인
시스템생물학-기반 연구모델	변증(syndrome differentiation) 또는 유형분류(pattern classification) 등으로 표현되는 증	시스템생물학적 기술인 체학과 생물정보학	질병 유형분류와 복합처방에 대한 한약 및 중의약 이론을 시스템생물학적 접근과 이해

(Adapted and modified from Ref. 1)

는 단어보다는 ‘통합적’이라는 단어가 적합한 것으로 설명되고 있다. 즉, 하향식 접근방식의 전체론은 환원주의의 상향식 접근방식과 확연히 구분되지만 시스템생물학은 2개의 접근방식을 함께 아우르기 때문에 중도주의적인 접근방식이라는 것이다.

시스템생물학의 접근방식이 중도적이라는 의미의 이해를 위해서는 아래의 Fig. 1처럼 분자생물학의 “센트럴 도그마(Central dogma)”을 통한 이해가 필요하다. 분자생물학은 DNA 또는 유전자의 복사, 전사 및 번역 과정에서 분자적 기반을 연구하는 학문이며 주된 연구는 센트럴 도그마의 흐름에 따른다.¹²⁾ 인간게놈프로젝트 이후 개별 유전자 단위가 아닌 유전자 전체를 의미하는 유전체의 반응을 예측하는 유전체학(genomics)을 비롯하여 기능유전체학(functional genomics)이라고 불리는 전사체학(transcriptomics), 단백질체학(proteomics), 대사체학(metabolomics)의 오믹스 생물학(omics biology, 체학생물학)이 시스템생물학의 구성 도구가 되었다.¹³⁾ 오믹스 생물학은 특정 대상과 관련된 유전체, 전사체, 단백질체, 대사체 등의 모든 요소를 확인하는 연구과정이라면 시스템생물학은 그림 1처럼 이들 요소들의 상호작용 즉 유전체와 전사체의 상호작용, 전사체와 단백질체의 상호작용 그리고 단백질체와 대사체의 상호작용 등을 규명하는 것이다. 따라서 시스템생물학의 이해를 위해서는 분자생물학의 센트럴 도그마를 기초로 오믹스 생물학을 통해 얻은 대량 데이터(big data)가 절대적으로 필요하다고 할 수 있다.¹⁴⁻¹⁶⁾

이러한 오믹스 데이터를 바탕으로 시스템생물학은

하위 수준인 유전자에서부터 전체 생물에 이르기까지 개체를 구성하는 어떤 수준에 상관없이 접근이 가능하며 중도주의적 접근방식이라고 할 수 있다. 반면에 한의학에서는 사람의 전체적인 조화와 균형 상태를 개체 수준에서 하향적으로 접근하는 전체론과는 차이가 있다고 할 수 있다. 즉 시스템생물학은 상향적 및 하향적 접근이 가능한 통합적 또는 중도적이지만 한의학의 전체론과 공통되는 부분은 생명현상 및 질병의 이해를 위해 하향식 접근방식이다.

2. 한의학의 시스템생물학적 연구 현황

시스템생물학의 접근방식인 통합적 접근은 과학의 환원주의의 상향식 접근방식이 부분적으로 포함되지만 한의학의 전체론과 좀 더 유사한 방식이라고 할 수 있다. 예를 들어 환원주의적 분자생물학이 단순히 특정 유전자만 대상으로 단백질 발현까지 분석하여 그 기능을 확인한다면 시스템생물학은 오믹스 생물학에서 얻는 전체 유전자의 데이터를 바탕으로 특정 유전자와 다른 유전자들의 상호 연관성을 통해 유전자의 발현 특성을 분석하는 것이라고 할 수 있다. 시스템생물학의 이러한 관점은 한의학에서 치료를 위해 단순히 질환의 발생부위만 보는 것이 아니라 신체의 전체적인 조화와 균형 상태를 중시하는 전체론과 유사한 접근방식이라고 할 수 있다. 이러한 유사성은 인간유전체프로젝트 발표 시기와 맞물려 2012년까지 시스템생물학-기반 중의학에 대한 다양한 연구가 급속도로 증가되는 것이 확인이 된다(그림 2)¹⁷⁾.

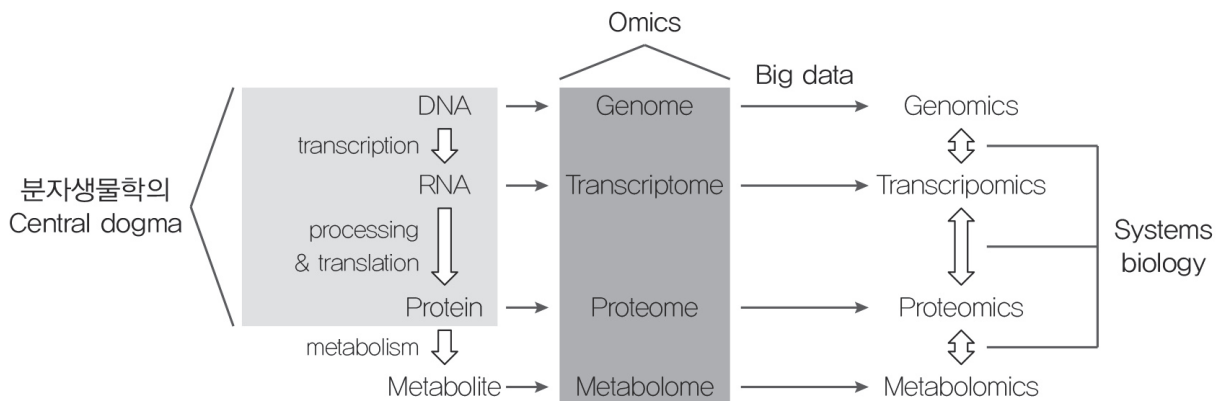


Fig. 1. Basic area and components for systems biology

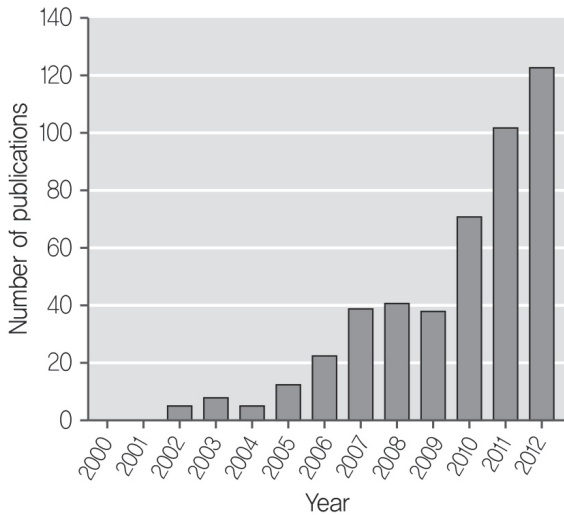


Fig. 2. Publications related to TCM and systems biology (Adapted from Ref. 17)

3. 한의학의 대표적 이론에 대한 시스템생물학적 해석

1) 오행(五行)

시스템생물학이 한의학의 전체론과의 유사성은 생물체의 역동적인 생명현상 또는 질병 원인을 단순히 표적만 아니라 생물체 전체의 네트워크를 통한 균형이라고 할 수 있다. 이러한 유사성을 기반으로 하여 한의학의 대표적인 이론인 오행과 시스템생물학의 도구인의 오믹스 네트워크의 상호작용 측면에서 균형과 질병발생 그리고 치료의 접근방식을 통해 예로 제시되었다.^{17,18)} Fig. 3은 한의학의 핵심 원리인 오행과 시스템생물학

의 유사성을 건강과 질병 모델을 통해 나타낸 것이다. 한의학에서 건강은 신체를 지배하는 오행의 요소가 기와 혈이라는 네트워크를 통해 상호 균형적인 기능을 통하여 유지된다.^{8,17)} 반면에 한의학에서 질병은 이들 5가지 요소의 불균형적 영향으로 발생하는 것으로 오행의 불균형이 곧 질병이다. 이렇게 발생한 질병은 한의학에서 핵심 처방인 한약 및 침구치료에 의해 치유된다.^{8,17)} 즉, 불균형에 의한 오행의 병리적 관계가 한약 및 침구치료에 의한 생리적 관계로 전환이 된다는 것이다. 따라서 한의학에서 오행은 생체의 생명현상을 유지하는 5가지 상호작용의 네트워크라고 할 수 있다. 이는 생명현상을 부분이 모여 합이 되기 때문에 부분을 중요시 여기는 기계론이 아니고 전체적 입장에서 바라보는 전체주의적 관점을 의미한다. 인체의 기본 단위는 세포이며 약 60조 개의 세포들은 끊임없이 생성과 소멸을 반복하며 이웃한 세포 또는 단백질 등의 분자들과의 상호작용 긴밀한 상호작용의 거대한 네트워크를 형성함으로써 정교한 생명현상의 균형이 유지되는 것이 시스템생물학의 전체론적 시각이다.¹⁹⁾ 특히 대사 네트워크 (metabolic network), 신호전달 네트워크(signal transduction network), 단백질-단백질간의 네트워크(protein-protein interaction network), 그리고 유전자 조절 네트워크(gene regulation network) 등의 생체 네트워크 모델링 등이 시스템생물학적 생명현상의 연구에 많이 분석되고 있다.¹⁹⁻²¹⁾ 이는 생명현상에 대한 이해를 위해 분자수준의 생체물질(단백질, 핵산, 대사물질)이나 특정 유전자의 효율적인 기능 연구에 중점을 둔 전통적인 접근 방식이 아니라 생명현상을 시스템적 또는 전체론적으로 분석하는 모델이 된다.²²⁾ 모델

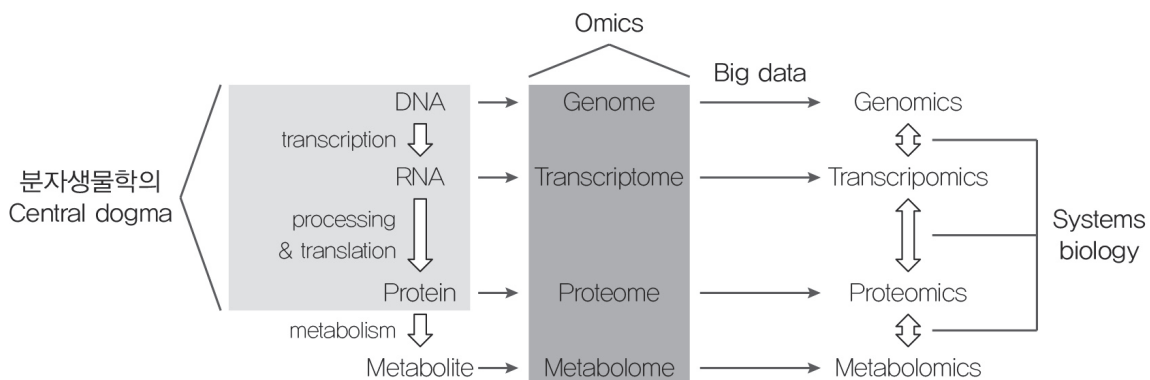


Fig. 3 Similarity of health and disease process between the five element theory and systems biology (Modified from Ref. 17)

을 통해 이들 네트워크의 상작용에 있어서 균형이 깨지면 개체는 질병상태가 되지만 약물은 다시 균형을 찾도록 생체를 구성하는 네트워크를 조율하게 된다. 마찬가지로 한의학에서 오행의 균형이 깨진 불균형을 한약 및 침구치료를 통해 재균형 상태로 회복하여 질병치료를 한다는 것은 시스템생물학에서 신호전달의 불균형 네트워크를 약물로 정상적인 상태로 재균형을 유도한다는 것과 유사한 개념으로 이해할 수 있다.

2) 사상체질

사상체질론(Sasang Constitution theory)은 사람의 체질을 기질과 성격에 따라 태음인(Taeum, TE), 소음인(Soem, SE), 소양인(Soyang, SY), 태양인(Taeyang, TY) 등의 4부류로 구별하여 생리와 병리, 진단, 치료 및 약리를 설명하는 대표적인 체질의학 이론이다.²³⁾ 4부류는 생물학적 및 생리학적 특징에 따라 이루어지는데 각기 체질에 따라 성격, 심리상태, 내장의 기능과 이에 따른 병리, 생리, 약리, 양생법과 음식의 성분까지 분류가 가능하다. 그러나 사상체질의 4부류에 있어서 폐, 비장, 간 그리고 신장 등의 대표적인 4대 내장기관의 생리적 기능들 사이의 균형이 사상체질을 분류하는데 대한 가장 중요한 요소이다. 특히 체질적 차이를 감안하여 동일한 병이라도 치료방법을 다르게 적용하는 맞춤형학적 특성을 가지고 있다고 할 수 있다.²⁴⁾ 사상체질론에서 4가지 체질의 분류에 대한 시스템생물학적 이해는 오믹스 생물학의 유전체학을 통해 얻은 대량 자료(big data)에 대한 분석으로 가능하다. 유전체학적 접근의 기술은 유전체의 지도작성, 염기서열분석과 유전자의 기능분석 등이 기초가 된다.²⁵⁾ 그러나 인간 유전체 내에 존재하는 여러 종류의 유전적 변이 가운데 90%이상으로 가장 빈번하게 관찰되며 질환과 관련된 유전체 연구에 널리 이용되는 것이 SNP (single nucleotide polymorphism, 단일염기다형성)이다.²⁶⁾ SNP가 질병 유전체연구에 있어 많은 관심을 끌고 있는 것은 발생빈도가 높은 만성질환의 발생이나 기전에서 개개인의 차이를 결정짓는 유전적 요인은 인간 유전체에서 비교적 흔한 빈도로 나타나는 이들 SNP에 의해 결정 될 것이라는 가설이 받아들여지기 때문이다.²⁷⁾ 결국 사상체질론의 유전적 특성은 개인에 따라 다르게 나타나는 유전자 변이의 확인을 통한 유전적 다형성(gene polymorphism)을 의미한다. 일반적

으로 집단의 유전적 변이가 1%보다 낮은 빈도로 발견되는 유전자 변이는 돌연변이로 통칭되는데 유전적 다형성은 유전자 변이가 인구집단에서 적어도 1% 이상의 빈도가 나타날 경우이다.²⁸⁾

국내적으로 질병과 관련하여 사상체질론의 유전적 특성을 확인하는 연구가 유전체학적 SNP방식을 이용한 접근이 다소 이루어졌다. 약물 및 음식의 소화, 흡수와 관련된 cholecystokinin의 CCK유전자의 다형성과 사상체질과의 관계,²⁹⁾ 뇌혈관과 심장혈관의 동맥경화현상과 관련성이 있는 MTHFR 유전자의 다형성과 사상체질과의 관계³⁰⁾ 등을 비롯하여 비만과 관련된 FTO 유전자의 다형성과 사상체질과의 관계³¹⁾ 등이 SNP분석을 통해 확인되었다. 특히 비만과 관련된 FTO유전자의 SNP분석을 통해 태음인, 소음인, 소양인의 유전적 특성이 태음인의 것과 확연히 다르다는 것이 증명되었다.³¹⁾

3) 증(證, syndrome)

한의학에서는 질병을 다루는 데 있어 기(氣), 혈(血), 수(水)로 나누어 증상을 진단하는데 이것을 증이라고 한다.³²⁾ 자각증상 및 타각적인 증상 조건에서 서로 관련이 있는 증상을 종합하여 얻은 상태를 진단하는 것으로 처방 이름으로 표시된 치료 지침으로 연결된다. 이러한 증이 곧 치료를 결정한다. 즉, 질환자체보다 증을 판별하여 치료가 이루어지므로 한의학에서 증은 맞춤형 진단의 기본이 된다. 이와 같이 환자의 진단과 치료의 기본인 증은 환자 개개인에 대한 특징적인 표현형(characteristic phenotype)으로 정의되는데 대표적인 표현적인 증상은 팔강변증(八綱辨證)으로 표현된다.³²⁻³⁵⁾ 팔강변증이란 여덟 가지 강령이란 뜻이며 한의학의 진단과 임상원칙으로 음(陰), 양(陽), 표(表), 이(裏), 한(寒), 열(熱), 허(虛), 실(實)을 의미한다. 특히 한열변증은 “열이 많다”의 “열증(Heat Syndrome)”과 “차다”의 “한증(cold syndrome)”로 환자를 구분하여 진단하여 치료법을 달리하는 증의 예이다. 일반적으로 한증은 인체의 신진대사가 활발하지 못하여 조직이나 장기에서 신진대사의 결과물인 열이 부수적으로 발생하지 못하고 있는 상태를 의미한다. 반대로 열증은 특정 기관이나 조직의 신진대사가 지나치게 왕성하여 과잉의 대사열이 발생한 상태를 의미한다. 이와 같은 증에 대한 한의학적 이론이 문헌고찰을 통한 시스템생물학의 유

전체학적 접근을 통해 설명되었다.³⁶⁾ 이러한 유전체학적 접근은 한염변증이 사양의학적 측면에서 신경내분비-면역체계와 밀접한 관련이 있기 때문에 신경내분비-면역체계와 관련된 유전자 분석을 통해 이루어졌다. ONIM 데이터베이스³⁷⁾로부터 한증-관련 질환과 관련된 유전자 201개와 열증-관련 질환과 관련된 유전자 603개가 확인되었으며 이들 유전자 중 60개는 한증 및 열증-관련 질환에 동시에 연관된 유전자로 확인되었다. 이와 같이 한의학의 한염변증 분류와 신경내분비-면역체계의 유전자 지식을 바탕으로 한의학의 “증 이론”을 시스템생물학의 유전체학적 응용으로 설명이 가능하다고 할 수 있다.

4. 한약의 약리효능을 위한 시스템생물학의 응용

1) 대사성 질환에 대한 한약의 전사체학적 접근

시스템생물학이 유전자를 포함하여 다양한 생체분자들의 네트워크에 대한 분석이라면 한의학에서 이에 해당하는 부분은 조화와 균형 상태를 분석을 할 수 있는 전체 또는 총체의 개념을 가진 전체론 또는 정체관이다. 특히 한의학에서 조화와 균형은 사양의학적 측면에서 유전자 전사의 촉진과 억제와 밀접한 관계가 있다. 이러한 측면에서 유전체에서 복사되는 전사체 생성에 핵심적인 역할을 하는 수많은 핵수용체와 한약성분의 영향을 네트워크로 이해할 필요성이 있으며 이는 곧 한의학 효능에 대한 시스템생물학의 전사체학적 접근(transcriptomic approach)이다. 전사체(transcriptome 또는 transcript)란 전사를 의미하는 transcription과 전체를 의미하는 접미어 -ome이 결합하여 만들어진 합성어이다. 전사체는 어떤 종류의 세포 또는 조직에서 특정 순간에 발현 중인 단백질 코딩 RNA들을 모두 포함한 RNA의 총합을 말한다. 따라서 전사체학(transcriptomics)은 다양한 종류의 세포 또는 체조직의 총합 RNA를 회수하여 분석하는 연구이다.³⁸⁾ 특히 mRNA는 유전자와 단백질의 매개체이기 때문에 전사체는 다른 어떤 RNA보다 게놈으로부터 전사되는 mRNA의 총체를 의미한다. 이와 같이 단백질의 매개체인 mRNA의 양은 단백질의 양을 결정하는 중요한 지표이다. 정상적인 경우에는 mRNA가 발현이 많이 되면 단백질의 양도 증가한다. 그러나 특정 상황에서 mRNA의 양이

증가하더라도 단백질의 양이 증가하지 않는 경우가 있다. 이와 같이 다양한 원인이 있지만 단백질의 양이 정상이하의 농도와 활성일 경우에 대체적으로 질환과 관련이 있다.³⁹⁾ 또한 전사되는 mRNA의 양뿐 아니라 mRNA가 유전자로부터 전사를 조절하는 전사조절인자의 역할도 중요하다. 핵수용체는 호르몬에 의해 활성화되어 세포의 증식, 분화 및 동물 생리작용을 조절하는 주요 전사 조절자(transcription factor: TF)이다. 따라서 전사체학 이해를 이들 핵수용체에 대한 역할에 대한 이해가 필요하며 오늘날 한약의 약리적 표적으로 핵수용체 활성의 조절이 응용되고 있다. 전사인자인 핵수용체는 매개하는 내인성 물질에 따라 호르몬 핵수용체와 대사체 핵수용체(metabolic NR)로 크게 분류된다.^{40,41)} Table 1은 호르몬에 의해 매개되는 핵수용체를 “hormone”, 대사체에 의해 매개되는 핵수용체를 “metabolic”으로 구분하여 핵수용체에 영향을 주는 한약의 성분에 의한 핵수용체 영향을 활성화와 저해에 연구를 인용한 것이다.⁴²⁾ 핵수용체의 활성화는 유전자 발현을 유도하며, 핵수용체의 저해는 유전자 발현을 억제하는 개념이다. 즉 모든 리간드가 핵수용체 활성을 통해 유전자의 발현 증가(up-regulation)만 유도하는 것이 아니라 리간드가 핵수용체에 결합하여 활성 저해를 통한 유전자 발현의 억제(down-regulation)를 유도할 수 있다. 따라서 한약재의 성분도 다양한 핵수용체에 대한 영향을 통해 유전자의 발현을 조절할 수 있다. 특히 단일한 한약재에서의 여러 성분이 핵수용체의 활성화 또는 저해를 유도할 수 있다는 것을 알 수 있는데 이는 한약의 약리기전이나 새로운 질환의 처방전 개발에도 응용할 수 있다. 대사성 핵수용체에 대한 한약 성분의 활성화 조절을 통해 대사성 질환의 치료제 개발이 가능하다. 대사성 수용체는 대사적 항상성을 비롯하여 약물과 같은 외인성물질(xenobiotics)을 조절하는 영양성 감지자(nutritional sensor) 역할을 한다.⁴³⁾ 예를 들어 일상적인 식이의 대사로부터 생산된 지방산이나 콜레스테롤 또는 약물 대사체 등이 리간드로 역할하여 대사성 핵수용체와 결합을 통해 대사와 관련된 유전자의 발현을 조절하게 된다. 한약의 성분도 이들 대사성 핵수용체와 상호작용을 통해 대사성 질환에 대한 치료 기전으로 응용할 수 있다.^{44,45)} 대사성 핵수용체는 지방산, 담즙산 같이 생체대사에 의해 생성되는 중간대사체에 의해 매개되는 핵수용체이다. 대사성 핵수용체로는 FXR(farnesoid X receptor), LXR(liver X receptor)와

Table 2. Effects of Various herbal medicines and Tang on nuclear receptors

핵수용체	핵수용체 분류	핵수용체에 대한 영향	한약	한약의 성분
RAR	Hormone / Metabolic	저해	보중익기탕	n-Hexaecaonic acid
PPAR	Metabolic	활성	칠엽담(덩굴차)	Gypenoside XLIX
		활성	진피	Naringenin
		저해	단삼	Tanshinone IIA
LXR	Metabolic	저해	대황	Rhein
FXR	Metabolic	활성	영지	Ianostanes triterpenes
		저해	다양한 한약재	oleanolic acid
VDR	Hormone / Metabolic	활성	섬소(두꺼비독)	Bufalin
PXR	Metabolic	활성	단삼	Tanshinone IIA
CAR	Metabolic	활성	인진쑈	6,7-dimethylesculetin
HNF4	Metabolic	저해	소시호탕	HD-1S 분획
RXR	Metabolic	저해	대황	Danthron
ER	Hormone	활성	골쇄보	Naringenin
		활성	인삼	Ginsenoside Rg1
		저해	뇌공등	Triptolide
ERR	Metabolic	활성	황금	Baicalin
GR	Hormone	활성	인삼	Ginsenoside Rg1
		저해	작약	PGG,NPF
AR	Hormone	저해	뇌공등	Celastrol, Triptolide
NGFIB	Orphan	활성	견혈봉후	Toxicarioside D
NURR1	Orphan	활성	보신탈혈탕	탕 자체

- 호르몬에 의해 매개되는 핵수용체를 “hormone”, 대사체에 의해 매개되는 핵수용체 “metabolic”, 호르몬 또는 대사체 등에 대한 매개가 확인 되지 않은 핵수용체를 “Orphan”
- RAR: retinoic acid receptor, ER: estrogen receptor, AR: androgen receptor, GR: glucocorticoid receptor, FXR: farnesoid X receptor, LXR: liver X receptor, PPAR: peroxisome proliferators-actived receptor, CAR: constitutive androstane receptor, PXR: pregnane X receptor, HNF4: Hepatocyte nuclear factor-4, NGFIB: Nerve Growth factor IB receptor, NURR1: Nuclear receptor related 1 receptor. (Modified from Ref. 42)

PPAR(peroxisome proliferators-actived receptor) 등이다. 대표적인 대사체 핵수용체로는 FXR(farnesoid X receptor), LXR(liver X receptor)가 있는데 이들 핵수용체는 코레스테롤, 담즙산, 지방산과 포도당 등의 대사를 위해 여러 유전자의 발현을 유도한다.^{46,47)} 이러한 조절은 고지혈증 및 비만 등의 대사성 질병치료를 위해 응용되는 한약의 핵심기전이 될 수 있다.

2) 간보호 효능에 대한 한약의 단백질체학적 접근

단백질체는 세포 내의 한 유전체에서 생성될 수 있는 단백질 전체를 의미한다. 단백질체학은 단백질체의 기능과 단백질 사이의 상호 연관성, 즉 단백질 네트워크를 연구하는 학문이다. 단백질체학(proteomics)이란

용어는 1994년에 “유전체에 의해 발현되는 단백질”(protein in expressed by genome)의 합성어로 처음 사용되었다. 궁극적으로 인간 생체 활동의 기본 단위는 단백질인데 하나의 기능단위에 대한 모든 가능한 단백질 집합을 단백질체(proteome)라고 한다.⁴⁸⁾ 단백질체학은 단백질체의 기능과 단백질 사이의 상호 연관성, 즉 단백질 네트워크뿐만 아니라 단백질 복합체의 동정(Identification) 및 정량분석, 생물학적 외란(perturbation)에 의한 단백질의 발현양상(expression profiling) 변화 등의 측면에서 단백질체학에 대한 연구가 이루어졌다. 이를 위해 주요 연구방법은 단백질체의 성질 발현, 기능, 구조, 번역 후 변형, 다른 단백질과의 연관성 등에 초점을 둔다. 결국 이러한 연구들은 수많은 단백질의 정상적인 네트워크에서 질환의 원인이 되는 단백

질 변이체를 규명하는데 기여한다.⁴⁹⁾

인진호, 대황과 치자로 구성된 인진호탕은 전통적으로 황달 치료에 응용되어 왔지만 오늘날 담즙분비증, 간염, 간염유증, C형간염, 담관경화증과 담즙정체간염 등의 치료에 응용되고 있다.⁵⁰⁾ 인진호탕의 간보호 효능에 대한 시스템생물학의 단백질체학적 접근이 간독성 물질인 사염화탄소(CCL₄)에 의한 간손상이 유발된 랫드에 9일 동안 인지호탕 투여를 통해 확인되었다.⁵¹⁾ 단백질체학적 접근은 여러 단백질 발현의 양적 비교를 통해 이루어진다. 혈청에서 획득한 15종류의 단백질을 분석한 결과, 간보호와 관련된 단백질인 zinc finger protein 407, haptoglobin, macroglobulin, alpha-1-antitrypsin, transthyretin, vitamin D-binding protein과 prothrombin 등의 7종류 단백질이 인진호탕의 투여에 의해 크게 증가되는 것이 확인되었다. 이와 같이 대조군, 간 손상군과 인진호탕투여군 등에서 여러 단백질의 다른 발현 양상이 확인되었는데 이는 결과적으로 단백질-단백질 상호작용 네트워크에 대한 인지호탕의 영향에 기인하는 것으로 추정된다. 단백질체학이 생체 내의 기능 및 약물의 효능을 여러 단백질 사이의 상호 연관성인 단백질 네트워크를 연구하는 학문이기 때문에 이러한 결과는 한약의 효능과 약리기전을 위해 시스템생물학의 모델이 될 수 있다.

3) 건선의 지방대사에 대한 한약의 대사체학적 접근

유전질환이란 유전자의 돌연변이 등으로 인하여 이에 유전자의 최종산물인 단백질 즉 효소에 문제가 있어 대사적 기능 상실이 주요 원인이다. 여기서 대사적 기능 상실이란 정상적인 대사체가 생성되지 않는다는 것을 의미한다. 지금까지 논하였던 유전체학, 전사체학 그리고 단백질체학 등의 시스템생물학의 핵심은 치료 및 진단이 “하나의 표적”이 아니라 표적과 연관된 “네트워크”를 통한 총체적 분석이다. 이는 표적의 개별적 분석이 아니라 총체적 분석을 통한 질병 및 치료이라는 점에서 한의학의 전체주의적 관점과 일치한다는 것이다. 마찬가지로 대사체학(metabolomics)도 생체 내 단백질 기능에 의해 나타나는 대사물질들의 생성 및 전환을 분석하는 학문으로 세포내의 대사물질과 대사회로를 총체적으로 분석이 이루어진다. 즉 다양한 유전적, 생리적 또는 환경적 조건하에서 변화되어 나타나는

전체 대사체의 집합체인 대사체군(metabolome)의 구성과 농도를 분석하고 해석함으로써 생명현상의 변화 원인을 시스템적으로 규명하는 분야이다.^{52,53)} 따라서 대사체학에서는 대사체 집단의 분포 양상(metabolome profiling)의 분석을 통해 진단 및 치료 이론을 개발하게 된다. 이와 같이 대사체학 연구분야에서 대사물질의 변화를 관찰하기 위하여 대사체의 수집 및 조사 방법을 “대사체 프로파일링”이라고 하는데 비표적 프로파일링(non-targeted or global profiling)과 표적 프로파일링(targeted metabolic profiling) 방법이 있다.⁵⁴⁻⁵⁶⁾ 대사체 프로파일링 연구는 크게 비표적 프로파일링(non-targeted or global profiling)과 표적 프로파일링(targeted metabolic profiling) 방법으로 나누어 진행된다. 표적 프로파일링은 세포나 생체내 전체 대사산물 중에서 lipid, 당류 같은 특정 대사산물의 종류 및 정량적 변화, 반면에 비표적 프로파일링은 모든 대사산물에 대한 전반적인 패턴 변화를 조사하는 방법으로 대사체 지문분석이라고도 한다.

울혈증을 가진 건선환자의 소변에서의 총체적으로 생물학적 특성을 파악하기 위해 대사체학적 접근이 이루어졌다. 울혈증은 혈류장애에 의해서 정맥내에 혈액이 멎는 병적 상태이며 건선은 피부가 건조하고 가려우며 은백색 비듬이 일어나는 질환이다. 울혈증을 가진 건선환자군 41명과 건강한 정상대조군의 19명에 대해 소변에서 지방에 대한 대사체 프로파일링이 분석되었다. 울혈증은 지방대사의 변화로 기인하는데 이는 건선의 발생 또는 환자에 영향을 주어 지방대사 장애를 유도하기 때문에 지방에 대한 대사체 프로파일링이 분석이 이루어졌다.^{57,58)} 또한 건선환자에게 작약, 울금, 죽절초, 감초, 오매, 자초와 반지련 등의 한약재로 구성된 은설령 탕제가 투여되어 투여 전 환자군과 정상대조군의 대사체 프로파일링이 비교되었다. 탄소사슬 체인 구조의 지방산이 은설령 투여 전의 건선환자에서 고농도로 확인되었는데 이러한 고농도의 지방산 대사체 프로파일링은 대사의 잠재적 기능장애를 의미한다. 은설령 투여 후 건선환자에서 이러한 비정상적인 대사체 프로파일링이 정상적인 대사체 프로파일링으로 전환되는 것이 확인되었다. 특히 변화된 대사체 프로파일링에서 확인된 바이오마크 대사체를 이용하여 건선의 주요한 원인으로 확인된 MAP kinase p38과 Purine nucleoside phosphorylase 활성과 높은 결합력을 나타냈다. 따라서 은설령의 성분이 이들 효소 활성 저해

제로 작용한다면 은설령의 건선에 대한 효능 기전으로 설명이 가능하다. 이와 같이 단백질체학을 통해 상호연관이 있는 질환에 대한 공통점을 대사체학적 측면에서 접근하여 질환의 원인과 효능의 기전 확인이 가능하고 한의학적인 약리기전의 규명이 가능하다. 이러한 접근은 약물 대사체학(Pharmaco-metabolomics)으로 분류할 수 있는 새로운 접근이라고 할 수 있다. 약물 대사체학이란 개개인의 약물반응표현형(drug response phenotype)을 예측하는 것으로 컴퓨터 모델링을 통해 프로파일링부터 진단 및 한약복용 후의 치료에 도움을 줄 수 있다.

III. 요약 및 결론

시스템생물학이 21세기 이후 한의학분야에 급속도로 응용되고 있는데 이는 생명현상에 대한 과학적 해석을 위한 접근에 있어서 두 학문의 일치성에 기인하는 것으로 이해된다. 시스템생물학 이전에는 생명현상에 대한 서양의학적 또는 현대화학적 접근의 대부분이 생명체의 구성 요소를 하나 하나 분리하여 개별적인 기능을 확인하는 상향식의 환원주의적이었다. 이는 생명현상에 대한 이해를 위해 전체론적 하향식 접근을 하는 한의학과는 상반적인 접근으로 한의학의 과학적 설명에 있어서 주요한 한계점으로 작용하여 왔다. 오믹스의 대량 데이터를 바탕으로 시스템생물학은 하위 수준인 유전자에서부터 전체 생물에 이르기까지 개체를 구성하는 어떤 수준에 상관없이 접근이 가능하여 기존 과학적 접근과는 다른 측면이다. 특히 한의학에서는 오행이론과 같이 다양한 요소들의 전체론적 상호작용을 통한 균형과 불균형이 건강과 질병을 이해하는 측면은 시스템생물학에서 추구하는 다양한 네트워크 즉, 대사 네트워크, 신호전달 네트워크, 단백질-단백질간의 네트워크 그리고 유전자 조절 네트워크의 균형과 불균형을 통해 건강과 질병을 이해하는 측면과 유사하다고 할 수 있다. 이러한 생명현상 이해에 대한 유사성은 시스템생물학의 도구인 유전체학, 전사체학, 단백질체학 그리고 대사체학 등의 각론적 접근을 통해 진단과 치료 측면의 연구를 통해 비교되어 실험적 증명이 이루어지고 있다.

이와 같이 시스템생물학은 이전과는 다르게 한의학의 과학적 설명에 있어서 다른 어떤 연구모델보다 전체론적 접근이라는 측면에서 상당히 도움이 된다고 할 수

있다. 그러나 한의학에서 시스템생물학의 응용이 임상현장과 병행한 현실적 접근이 필요하다. 오늘날 서구에서의 임상에서의 경향은 하나의 질환에 하나의 표적을 대상으로 하는 획일적 치료(one disease-one target-one-size-fits-all)의 개념에서 복합적인 약물치료와 함께 영양, 심리, 생활습관을 고려하여 최적의 치료방법을 결정하는 맞춤의료의 개념으로 옮겨가고 있다.^{58,59)} 이는 환자의 복합적 요인을 고려하지 않고 획일적 치료(one disease-one target-one-size-fits-all)에 기인하여 환자치료에 있어서 난관에 봉착했기 때문이다.⁶⁰⁾ 특히 인간유전체프로젝트 후 DNA 염기서열의 차이가 질병에 결정적인 영향을 미치는 것으로 확인되었다.⁶¹⁻⁶⁴⁾ 결국 시스템생물학의 유전체적 접근을 통해 확인된 DNA 차이를 나타내는 유전자의 확인 및 교체 또는 기능 억제 등을 통해 질병 예방 및 치료가 가능하다는 이론이 맞춤의료의 핵심 접근 방식이다.

오늘날 이러한 유전체학적 접근을 바탕으로 맞춤의료가 더욱 가능하게 한 것은 분석의 저비용 즉, 1990년에 시작된 ‘인간유전체프로젝트 비용’ 당시엔 총 30억 달러가 투입됐지만 2012년에는 1,000달러에 개인의 전체 유전체 분석이 가능한 점이다.^{65,66)} 따라서 사상체질 같은 이론이 한의학에서는 오래 전에 이러한 맞춤의료가 임상에서 응용되어 왔듯이 임상에서 응용이 가능한 시스템생물학 기반-연구모델의 개발이 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Liu X, Wu WY, Jiang BH, Yang M, De-An Guo DA. Pharmacological tools for the development of traditional Chinese medicine. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2013; 34(11):620-628.
2. Li Q, Weina P. Artesunate: The Best Drug in the Treatment of Severe and Complicated Malaria. *Pharmaceuticals*. 2010;3(7):2322-2332.
3. Tu YY, Ni MY, Zhong YR, Li LN, Cui SL, Zhang MQ, Wang XZ, Liang XT. Studies on the constituents of *Artemisia annua* L. *Acta Pharm. Sin.* 1981;16:366-370.

4. Anon, Marketing of new drug from Tianjing TASLY Pharma. Monthly Information on Traditional Chinese Medicine. 2003;15:0304-1502.
5. Li YG, Song L, Liu M, Hu ZB, Wang ZT. Advancement in analysis of *Salviae miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (Danshen). *J. Chromatogr. A* 2009;1216(11):1941-1953.
6. Zhang A, Sun H, Wang P, Han Y, Wang X. Future perspectives of personalized medicine in traditional Chinese medicine: A systems biology approach. *Complementary Therapies in Medicine*. 2012;20:93-99
7. Cheng F, Wang X, Song W, Lu Y, Li X, Zhang H, Wang Q. Biologic basis of TCM syndromes and the standardization of syndrome classification. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*. 2014;1:92-97.
8. 손인철. 한의학에서의 생명관. *원불교사상과 종교 문화*. 2010;45(특집):119-161.
9. 백유상. 한의학 정체성 논의에 대한 연구-원전학을 중심으로. *J. Oriental Medical Classics*. 2010;23(5):123-132.
10. 정지연, 황금숙, 손인철. 한의학의 과학적 연구를 위한 대사체학(Metabolomics)에 대한 고찰. *경락 경혈학회지* 2008;4:147~166.
11. Science Times. “한의학, 증거에 기반하는 학문 돼야” 2009.04.30
12. Crick F. Central dogma of molecular biology. *Nature*. 1970;227(5258): 561-563.
13. Kandal R, Saviola B, Felton J, The era of 'omics unlimited. *Biotechniques*. 2009;46:351-355.
14. Snoep JL, Westerhoff HV, Alberghina L. *Systems Biology: Definitions and Perspectives*. Topics in Current Genetics(Berlin: Springer-Verlag). 2004;13:13-30.
15. Chen L, Wang R, Zhang XS. *Biomolecular Networks: Methods and Applications in Systems Biology*. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey. 2009.
16. Guest Editor's Introduction. *Systems biology with omics data*. *Methods*. 2014;67: 267-268.
17. Liu X, Wu WY, Jiang BH, Yang M, and Guo DA. Pharmacological tools for the development of traditional Chinese medicine. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2013;34(11):620-628.
18. Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2013;11(2):0110-0120.
19. 조광현. 시스템생물학: 생체네트워크의 동역학에 대한 새로운 고찰. *전기의 세계*. 2010;59(3):27-31.
20. Information theory in systems biology. Part II: protein-proteininteraction and signaling networks. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. In Press, Corrected Proof, Available online. 2015.
21. Iglesias RA. Systems biology: the role of engineering in the reverse engineeringof biological signaling. *Cells*. 2013;2(2):393-413.
22. 이민영, 유창규, 이인범. 생물시스템의 네트워크 모델링과 시스템즈 생물학. *제어 · 자동화 · 시스템 공학회지*. 2005;11(3):34-37.
23. WHO. “WHO International Standard Terminologieson Traditional Medicine in The Western Pacific Region”. 2007. Available from : URL : <http://www.who.int>.
24. Lee TG, Lee SK, Choe BK, Song IB. A Study on the Prevalences of Chronic Diseases according to Sasang Constitution at a Health Examination Center. *J Sasang Constitute Med*. 2005;17(2):32-45.
25. Robinson SW, Fernandes M, Husi H. Current advances in systems and integrative biology. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2014;11:35-46.
26. Wei S, Ye T, Tong R, Zhiqiang G. Genotyping and quantification techniques for single-nucleotide polymorphisms. *Trends in Analytical Chemistry*. 2015;69:1-13.
27. Giacomini KM, Krauss RM, Roden DM,

- Eichelbaum M, Hayden MR, Nakamura Y. When good drugs go bad. [J] *Nature*. 2007; 446(7139):975-977.
28. Hedrick P. *Genetics of Populations*, Jones & Bartlett Learning. 2011;104. ISBN 978-0-7637-5737-3.
29. 이수경, 이성진. 사상체질의 Cholecystokinin 유전자 단일염기다형성 연구. *대한한의학회지*. 2004; 25(3):105-110.
30. 송일병, 이수경. 사상체질의 유전적 다형성 연구 - MTHFR의 단일염기다형성을 중심으로 - 사상체질의학회지. 2001;13(2):177-181.
31. Cha SW, Koo I, Park BL, Jeong SK, Choi SM, Kim KS, Shin HD, and Kim JY. Genetic Effects of FTO and MC4R Polymorphisms on Body Mass in Constitutional Types. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011;1-7.
32. <http://ko.wikipedia.org/>; 위키백과-한증 및 열증
33. 금진호. 팔강변증에 대한 비교 연구 -장개빈, 정국평, 강함돈을 중심으로- *대한한의학원전학회*. 2013; 26(2):47-59.
34. 김성훈, 박종오. 상한 온병의 팔강변증(八綱辨證) 분류체계에 관한 연구. *대전대학교 한의학연구소 논문집*. 1998;6(2):351-381.
35. Kim Jin-ho. A Comparative Research of Eight Principle Pattern Identification - based on Zhang Jie-Bin, Cheng Guo-Peng, and Jiang Han-Tun. - *J. Oriental medical Classics*. 2013;25(2):47-59.
36. Li S, Zhang ZQ, Wu LJ, Zhang XG, Li YD, Wang YY. Understanding ZHENG in traditional Chinese medicine in the context of neuroendocrine-immune network. *IET Systems Biology*. 2007;1(1):51-60.
37. ONIM 데이터베이스(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>)
38. McGettigan PA. Transcriptomics in the RNA-seq era Paul A McGettigan. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2013;17:4-11.
39. Yan SK, Liu RH, Jin HZ, Liu XR, Ye J, Shan L, Zhang WD. "Omics" in pharmaceutical research: overview, applications, challenges, and future perspectives. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2015;13(1):3-21.
40. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science*. 2001;294:1866-1870.
41. Benoit G, Cooney A, Giguere V, Ingraham H, Lazar M, Muscat G, Perlmann T, Renaud JP, Schwabe J, Sladek F, Tsai MJ, Laudet V. International Union of Pharmacology. LXVI. Orphan nuclear receptors. *Pharmacol. Rev.* 2006;58:798-836.
42. Li L, Bonneton F, Chen YX, Laudet V. Botanical compounds and their regulation of nuclear receptor action: The case of traditional Chinese medicine. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015;401:221-237.
43. Sladek FM. What are nuclear receptor ligands? *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010;334:3-13.
44. Gao J, Xie W. Targeting xenobiotic receptors PXR and CAR for metabolic diseases. *Trends Pharmacol. Sci.* 2012;33:552-558.
45. Pearen MA, Muscat GE. Minireview: nuclear hormone receptor 4A signaling: implications for metabolic disease. *Mol. Endocrinol.* 2010; 24:1891-1903.
46. Calkin AC, Tontonoz P. Transcriptional integration of metabolism by the nuclear sterol-activated receptors LXR and FXR. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2012;13:213-224.
47. Urizar NL, Liverman AB, Dodds DT, Silva FV, Ordentlich P, Yan Y, Frank J, Gonzalez FJ, Heyman RA, Mangelsdorf DJ, Moore DD. A natural product that lowers cholesterol as an antagonist ligand for FXR. *Science*. 2002; 296:1703-1706.
48. James P. "Protein identification in the post-genome era: the rapid rise of proteomics". *Quarterly reviews of biophysics*. 1997;30(4): 279-331.

49. 주현, 한진. 프로테오믹스 : 단백질에 대한 이해 및 기능 해석의 새로운 접근과 응용. 범문사. 2004.
50. Zhang A, Sun H, Yuan Y, Sun W, Jiao G, Wang X. An in vivo analysis of the therapeutic and synergistic properties of Chinese medicinal formula Yin-Chen-Hao-Tang based on its active constituents, *Fitoterapia*, 2011;82:1160-1168.
51. Sun H, Zhang A, Yan G, Han Y, Sun W, Ye Y, Wang X. Proteomics study on the hepatoprotective effects of traditional Chinese medicine formulae Yin-Chen-Hao-Tang by a combination of two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis and matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2013;75:173-179.
52. Nicholson JK. Global systems biology, personalized medicine and molecular epidemiology. *Mol. Syst. Biol.* 2006;2(1):52.
53. Jordan KW, Nordenstam J, Lauwers GY, Rothenberger DA, Alavi K, Garwood M, Cheng LL. Metabolomic Characterization of Human Rectal Adenocarcinoma with Intact Tissue Magnetic Resonance Spectroscopy. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2009;52(3):520-525.
54. Kraly JR, Holcomb RE, Guan Q, Henry CS. Review: Microfluidic applications in metabolomics and metabolic profiling. *Analytica Chimica Acta*. 2009;653:23-35.
55. Naz S, Vallejo M, Garcia A, Barbas C. Method validation strategies involved in non-targeted metabolomics. *Journal of Chromatography A*. 2014;1353:99-105.
56. 김소현, 양승욱, 김경현, 김영석, 유광현, 윤영란, 이동호, 이충환, 황금숙, 정면우, 최기환, 최형균. 대사체학의 연구 동향, 응용 및 국내 연구 활성화 방안. *KSBB Journal*. 2009;24(2):113-121.
57. Gerdes S, Mrowietz U. Comorbidities and psoriasis. Impact on clinical practice. *Hautarzt*. 2012;63(3):202-213.
58. Lu C, Deng J, Li L, Wang D, Li G. Application of metabolomics on diagnosis and treatment of patients with psoriasis in traditional Chinese medicine. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014;1844:280-288.
59. Marr K. A Glimpse Into Personalized Medicine of the Future. *The Washington Post*. Archived URL: <http://www.webcitation.org/5lBDFAE7>. November 10, 2009.
60. Owen K, Davis, Zev Rosenwaks. Personalized medicine or "one size fits all?" *Fertility and Sterility*. 2013;101(4):922-923.
61. 1000 Genomes. A deep catalog of human genetic variation. Available at: <http://www.1000genomes.org/about>. Accessed November 30, 2012.
62. Genomes Project Committee. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2010;467:1061-1073.
63. Genomes Project Committee; Abecasis GR, Auton A, Brooks LD et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature*. 2012;491:56-65.
64. Bartfai T, Lees GL. Chapter 09 – Personalized medicine. *The Future of Drug Discovery*. 2013;231-248.
65. 권순일. 맞춤의학시대를 열어갈 질환관련 SNP 연구의 최근 동향. *한국전문대학교육연구학회논문집*. 2009;10(1):59~67.
66. 식품의약품안전평가원. 의약품의 글로벌 개발·평가 동향. 2012:행정간행물번호: 11-1470550-000286-01.