



Original Article / 원저

## 시스템 분석을 통한 지질대사에서 울금의 약리작용

조한별<sup>†</sup>, 김지영<sup>†</sup>, 김민성, 안원근\*, 이장천\*

부산대학교 한의학전문대학원

## Pharmacological Systemic Analysis of Curcumae Radix in Lipid Metabolism

Han Byeol Jo<sup>†</sup>, Ji Young Kim<sup>†</sup>, Min Sung Kim, Won Gun An\*, Jang-Cheon Lee\*

School of Korean Medicine, Pusan National University

### ABSTRACT

**Objectives** : This study is a pharmacological network approach, aimed to identify the potential active compounds contained in Curcumae Radix, and their associated targets, to predict the various bio-reactions involved, and finally to establish the cornerstone for the deep-depth study of the representative mechanisms.

**Methods** : The active compounds of Curcumae Radix have been identified using Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Database and Analysis Platform. The UniProt database was used to collect each of information of all target proteins associated with the active compounds. To find the bio-metabolic processes associated with each target, the DAVID6.8 Gene Functional classifier tool was used. Compound-Target and Target-Pathway networks were analyzed via Cytoscape 3.40.

**Results** : The target information from 32 potential active compounds of Curcumae Radix was collected through TCMSp analysis. The active compounds interact with 133 target genes engaging in total of 885 biological pathways. The most relevant pathway was the lipid-related metabolism, in which 3 representative active compounds were naringenin, oleic acid, and  $\beta$ -sitosterol. The mostly targeted proteins in the lipid pathway were ApoB, AKT1 and PPAR.

**Conclusions** : The pharmacological network analysis is convenient approach to predict the overall metabolic mechanisms in medicinal herb research, which can reduce the processes of various experimental trial and error and provide key clues that can be used to validate and experimentally verify the core compounds.

**Key words** : TCMSP analysis, Curcumae Radix, pharmacological network analysis.

## I. 서론

서구화된 식생활을 비롯한 생활습관과 교통수단의 발달과 같은 현대인이 처한 환경적인 요인은 편리한 이면에 건강에 유해한 영향을 미치는 경우도 많다. 과도한 지방의 축적이 혈중 지질 대사의 이상을 초래하여 이상지질혈증(dyslipidemia), 특히 고지혈증(hyperlipidemia)을 유발한다<sup>1)</sup>. 이는 대사증후군 구성요소의 하나이며, 혈중지질농도를 저하시키기 위해 약물 복용 환자의 수가 증가함에 따라 건강보험공단의 재정악화의 주된 원인이 되고 있다. 국민건강보험공단에 의하면 이상지질혈증으로 투약하는 환자의 수가 10년 동안 꾸준히 상승하여 2003년에 비해 5배가 증가하였다<sup>2)</sup>. 이상지질혈증의 유병률이 30세 이상 성인의 절반(1600만 명)에 해당하며, 전 연령대에서 절반 이상이 남성 환자이고 여성의 경우는 50세 이상에서 급증하는 추세이다. 현재까지 스타틴 계열의 약물이 혈중지질강화제로 가장 광범위하게 사용되어 왔다. 스타틴제는 효과적으로 혈중 지질 농도를 낮추는 반면 다양한 부작용 및 내성의 문제를 동반 하는데 대표적인 부작용으로는 근육병증 및 횡문근 용해와 같은 이상반응이 보고되었고<sup>3,4)</sup>, 가족성 고지혈증과 같은 유전변이에 의한 이상지질혈증에는 효과가 미미한 것으로 보고되었다<sup>5)</sup>. 천연물을 원료로 하는 한약은 대부분 독성이 없거나 약하며, 서양의학의 화학 합성 약품의 독성에 비해 비교적 약하여 장기적으로 복용환자에게는 더욱 효율적이다.

지금까지 새로운 약물 개발에 있어서 단일 성분에 의한 단일 타겟이라는 접근이 주로 이루어져 왔지만, 다성분으로 구성된 한약제에 대한 약리 기전 규명에는 한계점이 있다. 즉, 한 처방에도 여러가지 약재가 포함되며, 개별 약재에도 다양한 성분이 있고 약제

준비 과정에 의한 소실 등 여러가지 변수를 포함한 한약의 효능 분석에 많은 어려움이 따른다. 더욱이 최근 연구에 의하면 한약의 복합 성분에 의한 시너지 효과는 놀라운 결과를 보여 준다. 예를 들어 berberine의 항균효과가 5'-methoxyhydnocarpin에 의해 100배 이상 효능이 상승한다고 보고되었다<sup>6)</sup>. 최근 한약 처방과 한약재의 약리 효능 예측을 위한 대량의 성분과 관련된 다수의 유전자 분석을 동시에 할 수 있는 새로운 접근법으로 네트워크 약리학(network pharmacology)의 발전이 대두되었다<sup>8)</sup>.

울금(*Curcumae aromatica*, Salisb, 생약명; *Curcumae Radix*)은 薑科(생강과; Zingiberaceae)에 속한 다년생 宿根草本인 溫鬱金(黑鬱金) *Curcuma wenyujin* Y.H.Chenet C.Ling, 薑黃(黃絲鬱金) *C. longa* L., 廣西莪朮(桂鬱金) *C. kwangsiensis* S.G.Lee et C.F.Liang 또는 蓬莪朮 *C. phaeocaulis* Val. 등의 塊根을 건조한 것으로 活血止痛, 行氣解鬱, 清心涼血, 疏肝利膽 등 모든 氣血 鬱滯病에 활용되어 왔다. 즉 胸腹脇肋諸痛, 婦女通經, 經閉, 癥瘕結塊, 熱病神昏, 癲狂, 驚癇, 吐血, 衄血, 血淋, 沙淋, 黃疸을 치료한다<sup>9)</sup>. 또 울금은 고지혈증과 위암 등에 효과적이고<sup>10,22)</sup>, 항암, 항산화, 항염, 항바이러스 작용이 우수하다<sup>12-15)</sup>. 울금의 대표적인 성분인 커큐민(curcumin)은 고지질 식이에 의한 비만과 저하된 인슐린 감수성을 회복시키는 기능을 하며<sup>18,19)</sup>, 항암, 항산화, 면역조절에도 관여하는 것으로 보고되었다<sup>20-23)</sup>. 커큐민에 대한 연구가 여전히 활발한 가운데 긍정적인 평가와 회의적인 평가<sup>16,17)</sup>가 동시에 이루어지고 있다.

한약제 울금은 전체 추출물 또는 대표적인 성분 물질에 대한 연구 위주로 수행되어 왔고 울금에 존재하는 다양한 잠재 활성 성분과 그에 관련된 타겟 유전자에 대한 대규모 상관관계에 대한 연구는 거의 없

†First authors : Han Byeol Jo, Ji Young Kim, School of Korean Medicine, Pusan National University, 49, Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea.

\*Corresponding author : Won Gun An, School of Korean Medicine, Pusan National University, 49, Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea.

Tel : +82-51-510-8455, Fax : +82-51-510-8420, E-mail : wgan@pusan.ac.kr

\*Corresponding author : Jang Cheon Lee, School of Korean Medicine, Pusan National University, 49, Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea.

Tel : +82-51-510-8459, Fax : +82-51-510-8420, E-mail : jcl7788@pusan.ac.kr

• Received : July 5, 2018 / Revised : August 13, 2018 / Accepted : August 30, 2018



다. 본 연구는 네트워크 약리학적 접근으로 울금에 포함된 다양한 잠재적 약리 성분 및 관련 타겟을 규명하여 연관된 생체 반응들을 예측하며, 그 중 대표적인 작용 기전에 대한 심도 깊은 연구를 진행하기 위한 초석을 마련하고자 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 활성 성분의 동정

Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Database and Analysis Platform(TCMSP, <http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>)을 이용하여 울금의 활성 성분을 분석하였다<sup>24,25</sup>. 전체적인 분석 흐름도는 Fig. 1에서 보여 준다. 약물의 흡수와 분포, 대사, 배설(ADME, absorption, distribution, metabolism, extraction)을 고려한 약리화(Drug-Likeness, DL), 생리활성도(Oral Bioactivity, OB), 장내 흡수도(Caco-2 permeability, Caco-2) 값을 척도로 설정하여 스크리닝을 진행 하였다. DL 값은 생체 내에서 예측되는 약리 활성에 대한 값으로 높은 DL수치는 약리 효과가 높다<sup>26</sup>. 본 연구에서는 DL 값 0.10 미만은 제외하였다. OB 값은 구강으로 투여된 물질이 생체 내에서 활성성분으로 흡수되는 수치로, 위장관, 간, 소장 내에서 약물이 용해 되어 흡수되며, 약동학에서 가장 중요한 척도이다<sup>27</sup>. 본 연구에서는 OB 값을 30% 이상으로 설정하였다. 구강 투여되는 약물은 주로 소장에서 가장 많이 흡수되므로 Caco-2 수치는 약물의 체내 흡수력을 가장 잘 예측 할 수 있는 척도가 된다<sup>28</sup>. 본 연구에서는 Caco-2 값으로 -0.4 미만은 제외하였다. 이와 같이 3가지 척도로 분석된 활성 성분 외에, 기존의 논문<sup>31</sup>에서 대표성분으로 언급된 curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin도 포함하여 필터링을 진행하였다.

### 타겟 단백질 수집 및 관련 생체대사 분석

활성성분과 연관된 모든 타겟 단백질은 UniProt database(<http://www.uniprot.org>)를 이용하여 각각의 정보를 확보하였다. 각 단백질에 연관된 생체대사 과정을 찾기 위하여 DAVID 6.8 Gene Functional Classification Tool을 사용하였고 P값은 0.01 미만으로 설정하였으며, Benjamini-Hochberg 방법으로 P 값을 보정하였다<sup>24,29</sup>.

### 수집된 타겟에 대한 네트워크 분석

울금의 다양한 활성성분과 타겟 단백질들과의 관련성을 알아보기 위해 생체대사에 관한 네트워크(Target-Pathway network, T-P network)를 분석하였다. 가장 많은 타겟이 포함된 생물학적 대사과정을 선별하여 분석된 성분과 수집된 타겟에 대한 네트워크(Compound-Target network, C-T network)을 분석하였다. 본 네트워크 분석은 Cytoscape 3.4.0 (<http://www.cytoscape.org>)를 이용하였다<sup>24,30</sup>.

## III. 결과

### 활성성분의 동정

TCMSP 분석에서 OB는 30% 이상, caco-2는 -0.4 이상 DL은 0.10 이상으로 설정하여 66개의 활성성분이 확보되었고 추가된 세가지 대표성분을 더하여 총 69개의 활성성분으로 타겟정보를 수집하였다 (Table 1).

### 타겟 단백질 수집 및 관련된 생체대사 분석

전체 69개의 잠재적 활성성분 중 32개의 활성성분에서 중복된 것을 제외하여 133개의 타겟이 수집되었고 (table 2), 이러한 타겟 유전자들은 David 6.8 (Gene Functional Classification Tool)을 이용하여 885개의 생물학적 과정에 관여하는 것으로 분석되었다. 이 중에서 상대적으로 유전자가 많은 생물학적 과정을 그룹화하여 보면, 지질대사 (n=72), 증식/성장 (n=66), 세포사멸 (n=52), 분화 (n=49), 면역/염증 (n=43), 산화 (n=37) 관련 과정으로 분류되었다 (Fig. 2). 이는 울금에 대한 기존의 연구 결과를 뒷받침해 주는 의미있는 결과이다. 가장 높은 관련성을 보인 과정은 지질 관련 대사였고, 그 중 3개 이상의 과정에 관여하는 유전자가 72개 중 41개로 나타났다. 가장 많이 관여된 타겟은 아포단백 B (Apo B)로 21번, 그 다음으로 AKT1이 18번으로 두번째, 세번째로는 peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ )가 15번으로 분석되었다 (Fig. 3A).

## IV. 고찰

성분 분석 결과에서 보면 지질대사에 관여하는 대표 활성성분은 나린제닌 (C53, naringenin), 올레인산

(C55, oleic acid),  $\beta$ -시토스테롤 (C28,  $\beta$ -sitosterol) 이었다 (Fig. 3B). 나린제닌과 올레인산은 각각 37개, 48개의 타겟에 관여하며, 두 활성성분은 22% 이상의 타겟을 공유함으로써 서로 약리적으로 상호보완 효과를 가질 수 있을 것으로 예측된다.  $\beta$ -시토스테롤은 38개의 타겟에 관여하는 것으로 분석되었다. 앞의 두 성분과  $\beta$ -시토스테롤은 타겟의 연관성이 비교적 적지만, 시토스테롤은 DBP (C41) 성분과 다양한 타겟을 공유하는 것으로 분석되어 이들 간의 약리적 상호보완 효과의 가능성을 보인다. 나린제닌은 고지혈증과 아포단백 B의 과발현을 막는 작용이 있으며, 이는 PPAR의 조절에 의한 것으로 알려져 있다<sup>32,33</sup>). 올레인산은 올리브오일에 가장 많은 성분으로 단일불포화지방산의 하나이며, 식이 올리브오일은 간에서 지방의 양을 감소시킨다<sup>34</sup>). 또한 비알콜성 지방간의 경우에는 식이에 의해 15%의 지방산이 간에 저장되는데, 자유지방산과 지질 신생합성이 감소하면 간에서의 지방 축적을 줄일 수 있다<sup>35</sup>). 시토스테롤과 같은 식물성 스테롤은 혈중 콜레스테롤 농도를 낮추고 장내 콜레스테롤 흡수를 억제해서 콜레스테롤 대사를 조절한다<sup>36</sup>). 기존 문헌에서 보여 준 바와 같이 본 TCMSP 분석을 통해 밝혀진 한약재 울금의 활성 성분 중 특히 지질 대사에 관여하는 것으로 분석된 나린제닌과 올레인산,  $\beta$ -시토스테롤이 지질의 대사, 신생 합성, 흡수 등 다양한 기전에 작용하여 이상지질혈증과 같은 대사 증후군을 개선시키고, 더 나아가 동맥경화증, 심혈관계 질환의 유발률을 낮추는 효과를 기대 할 수 있다.

울금의 활성성분과 관련성이 가장 높은 타겟인 아포단백 B는 저밀도 지단백 콜레스테롤 (LDL-C) 생합성에 관여하는 주요한 단백질로서 발현이 억제 되면 직접적으로 지질저하 효과를 가져와 고지혈증 등 이상지질혈증을 개선시킨다<sup>37,38</sup>). AKT1은 지질과 단백질 간의 상호작용에서 필수적인 단백질로 최근에 보고되었으며<sup>39</sup>), 또한 curcumin에 의한 항암효과에 관여한다<sup>40</sup>). 그러므로 본 연구에서는 울금의 활성성분에 의한 ApoB와 AKT1 발현 억제효과 및 지질 관련 대사 조절의 가능성을 보여 준다. PPAR은 핵호르몬 수용체로서 지방산의 산화와 포도당 대사 등에 관여하는 다양한 유전자들의 발현을 조절하며, 염증반응과 동맥경화증을 완화시키는 역할을 한다. PPAR을 활성화 시키는 약제는 이상지질혈증의 치유 효과를

나타내므로, 울금의 타겟의 하나인 PPAR은 울금의 지질 저하 약리효과를 예측하게 해 주는 중요한 표적이 될 수 있다.

본 연구와 같이 TCMSP 분석을 이용해서 약재의 약리작용에 대한 분석을 하는 경우, 다량의 타겟에 대한 전반적인 대사 작용 기전을 대량적으로 예측해 보고, 핵심 작용 과정과 활성성분 및 반응하는 타겟의 선정에 상당히 용이 하다. 기존의 한약재 추출물 또는 특정 대표 성분을 이용한 세포나 동물 실험, 더 나아가 임상연구는 다양한 타겟에 대한 접근에 시공간적 부분만 아니라 윤리적 한계를 가지고 있는 반면, 대량의 database를 이용한 TCMSP 분석은 다양한 활성성분과 그에 대한 타겟을 일괄적으로 확인할 수 있다는 장점이 있다. 이와 같이 본 연구 분석을 통해 신속히 핵심 성분을 선정하고, 관련된 유전자들을 선별해 낼 수 있다. 물론 최종적으로 선별된 성분들과 선정 유전자간의 약리 효능은 세포와 동물을 이용한 실험적 연구가 필요하다. 다시 말해서 네트워크 약리학적 분석은 특정 약재에 존재하는 활성물질의 핵심 작용 기전을 보다 용이하게 찾아내고, 주요 타겟을 선정해 냄으로써 기존의 단일 성분에 대한 단일 타겟과 같은 접근보다 더 효율적으로 성분 간 상호보완 효과 및 유전자간 상호작용 효과 등을 예측해 봄으로써 다양한 실험적 시행착오의 과정을 줄이고 핵심 요소를 선별하여 실험적으로 검증 할 수 있는 주요 단서를 제공 할 수 있다.

## V. 결론

1. 본 연구에서는 울금의 잠재적인 66개의 활성성분과 추가한 3개의 활성성분 중 타겟정보가 있는 32개의 활성성분과 연관된 133개의 타겟을 확보하였다.
2. 이 중에서 가장 많은 72개의 타겟이 포함된 지질과 관련된 추가 네트워크 분석을 진행하였다.
3. 주요 활성성분으로 나린제닌과 올레인산, 시토스테롤을 확보하였고 주요 타겟으로 아포단백B와 AKT1, PPAR을 선별 할 수 있었다.
4. 이와 같은 결과들을 조합해 보면, 한약재 울금의 주요 활성성분을 통해 고지혈증과 같은 이상지질혈증의 개선 효과를 예측 할 수 있고, 주요 타겟을 선정하여 실험적 검증을 진행 할 수 있는 기반



을 마련하였다.

### 감사의 글

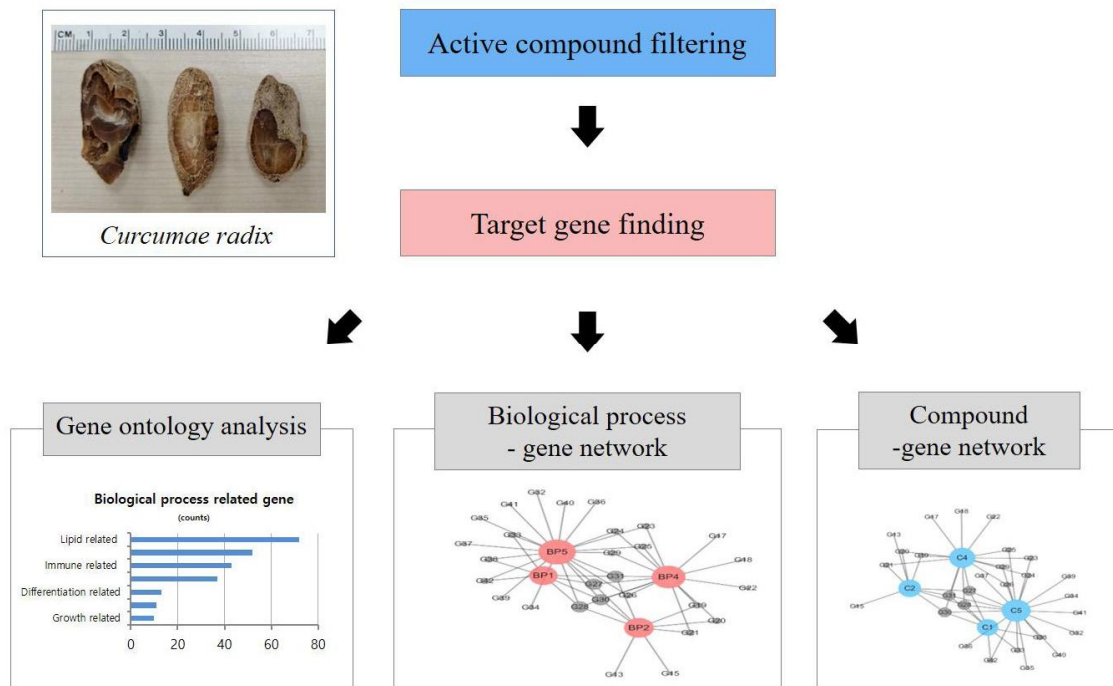
이 논문은 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음.

### References

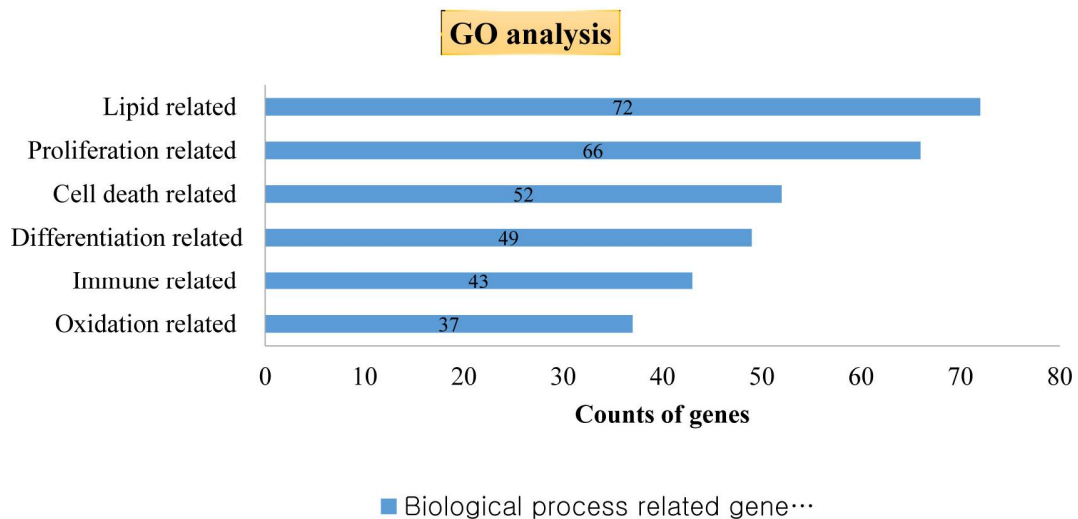
1. Navar-Boggan AM, Peterson ED, D'Agostino RB, Neely B, Sniderman AD, Pencina MJ. Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2015;131:451-8.
2. Kweon S, Kim Y, Jang MJ, Kim Y, Kim K, Choi S, *et al*. Data resource profile: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Int J Epidemiol*. 2014;43:69-77.
3. Kiortsis DN, Filippatos TD, Mikhailidis DP, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Statin-associated adverse effects beyond muscle and liver toxicity. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):7-16.
4. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataroni GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2006;28:26-35.
5. Hartgers ML, Ray KK, Hovingh GK. New Approaches in Detection and Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17:109.
6. Stermitz FR, Lorenz P, Tawara JN, Zenewicz LA, Lewis K. Synergy in a medicinal plant: antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydrnocarpin, a multidrug pump inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:1433-37.
7. Ong ES, binte Apandi SN. Determination of berberine and strychnine in medicinal plants and herbal preparations by pressurized liquid extraction with capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis*. 2001;22:2723-29
8. Van Der Graaf PH, Gabrielsson J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic reasoning in drug discovery and early development. *Future Med Chem*. 2009;1:1371-74.
9. Herbology Textbook Committee for Nationwide School of Korean Medicine Complilation. *Herbology 2nd*. Seoul: Yeongrimsa. 2017:452-3.
10. Han JM, Lee JS, Kim HG, Seol IC, Im HJ, Cho JH, *et al*. Synergistic effects of *Artemisia iwayomogi* and *Curcuma longa radix* on high-fat diet-induced hyperlipidemia in a mouse model. *J Ethnopharmacol*. 2015;173:217-24.
11. Lu B, Xu L, Yu L, Zhang L. Extract of radix curcumae prevents gastric cancer in rats. *Digestion*. 2008;77:87-91.
12. Dong JY, Ma XY, Cai XQ, Yan PC, Yue L, Lin C, *et al*. Sesquiterpenoids from *Curcuma wenyujin* with anti-influenza viral activities. *Phytochemistry*. 2013;85:122-8.
13. Huang X, Ly B, Zhang S, Dai Q, Chen BB, Meng LN. Effects of radix curcumae-derived diterpenoid C on *Helicobacter pylori*-induced inflammation and nuclear factor kappa B signal pathways. *World J Gastroenterol*. 2013;19:5085-93.
14. Lim CB, Ky N, Ng HM, Hamza MS, Zhao Y. *Curcuma wenyujin* extract induces apoptosis and inhibits proliferation of human cervical cancer cells in vitro and in vivo. *Integr Cancer Ther*. 2010;9:36-49.
15. Oh H, Park H, Ju MS, Jung S, Oh MS. Comparative study of anti-oxidant and anti-inflammatory activities between *Curcumae longae Radix* and *Curcumae longae Rhizoma*. *Korean Journal of Herbology*. 2010;25:83-91.
16. Nelson KM, Jahlin JL, Bisson J, Gramh J, Pauli GF, Walters MA. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J Med Chem*. 2017;60(5):1620-37.
17. Heger M. Drug Screening : Don't discount all curcumin trial data. *Nature*. 2017;543:47.
18. Ding L, Li J, Song B, Xiao X, Zhang B, Qi M, *et al*. Curcumin rescues high fat diet-induced

- obesity and insulin sensitivity in mice through regulating SREBP pathway. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016;304:99-109.
19. Jang EM, Choi MS, Jung UJ, Kim MJ, Kim HJ, Jeon SM, et al. Beneficial effects of curcumin on hyperlipidemia and insulin resistance in high-fat-fed hamsters. *Metabolism.* 2008;57:1576-83.
  20. Adiwidjaja J, McLachlan AJ, Boddy AV. Curcumin as a clinically-promising anti-cancer agent: pharmacokinetics and drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13:953-72.
  21. Fazal Y, Fatima SN, Shahid SM, Mahboob T. Effects of curcumin on angiotensin-converting enzyme gene expression, oxidative stress and anti-oxidant status in thioacetamide-induced hepatotoxicity. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16:1046-51.
  22. Srivastava RM, Singh S, Dubey SK, Misra K, Khar A. Immunomodulatory and therapeutic activity of curcumin. *Int Immunopharmacol.* 2011;11:331-41.
  23. Weber WM, Hunsaker LA, Abcouwer SF, Deck LM, Vander Jagt DL. Anti-oxidant activities of curcumin and related enones. *Bioorg Med Chem.* 2005;13:3811-20.
  24. Suh SY, An WG. Systems Pharmacological Approach of Pulsatillae Radix on Treating Crohn's Disease. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017:4198035.
  25. Yu H, Chen J, Xu X, Li Y, Zhao H, Fang Y, et al. A systematic prediction of multiple drug-target interactions from chemical, genomic, and pharmacological data. *PLoS One.* 2012;7:e37608.
  26. Shen M, Tian S, Li Y, Li Q, Xu X, Wang J, Hou T. Drug-likeness analysis of traditional Chinese medicines: 1. Property distributions of drug-like compounds, non-drug-like compounds and natural compounds from traditional Chinese medicines. *J Cheminform.* 2012;4:31.
  27. Xu X, Zhang W, Huang C, Li Y, Yu H, Wang Y, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability. *Int J Mol Sci.* 2012; 13(6): 6964-82.
  28. Hubatsch I, Ragnarsson EG, Artursson P. Determination of drug permeability and prediction of drug absorption in Caco-2 monolayers. *Nat Protoc.* 2007;2:2111-19.
  29. Wu CH, Apweiler R, Bairoch A, Natale DA, Barker WC, Boeckmann B, et al. The Universal Protein Resource (UniProt): an expanding universe of protein information. *Nucleic Acids Res.* 2006;34:D187-91.
  30. Smoot ME, Ono K, Ruscheinski J, Wang PL, Ideker T. Cytoscape 2.8: new features for data integration and network visualization. *Bioinformatics.* 2011;27:431-2.
  31. Liu F, Bai X, Yang FQ, Zhang XJ, Hu Y, Li P, Wan JB. Discriminating from species of *Curcumae Radix* (Yujin) by a UHPLC/Q-TOFMS-based metabolomics approach. *Chin Med.* 2016;11:21.
  32. Goldwasser J, Cohen PY, Yang E, Balaguer P, Yarmush ML, Nahmias Y. Transcriptional regulation of human and rat hepatic lipid metabolism by the grapefruit flavonoid naringenin: role of PPARalpha, PPARgamma and LXRalpha. *PLoS One.* 2010;5:e12399.
  33. Mulvihill EE, Alister EM, Sutherland BG, Telford DE, Sawyez CG, Edwards JY, et al. Naringenin prevents dyslipidemia, apolipoprotein B overproduction, and hyperinsulinemia in LDL receptor-null mice with diet-induced insulin resistance. *Diabetes.* 2009;58:2198-210.
  34. Hussein O, Grosovski M, Lasri E, Svalb S, Ravid U, Assy N. Monounsaturated fat decreases hepatic lipid content in non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol.* 2007;13:361-8.
  35. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic

- fatty liver disease. *J Clin. Invest.* 2005;115:1343–51.
36. Heinemann T, Kullak-Ublick GA, Pietruck B, von Bergmann K. Mechanisms of action of plant sterols on inhibition of cholesterol absorption. Comparison of sitosterol and sitostanol. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;40: S59–63.
37. Crooke RM, Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, Koo S, Perera RJ. An apolipoprotein B antisense oligonucleotide lowers LDL cholesterol in hyperlipidemic mice without causing hepatic steatosis. *J Lipid Res.* 2005;46:872–84.
38. Soh J, Iqbal J, Queiroz J, Fernandez-Hernando C, Hussain MM. MicroRNA-30c reduces hyperlipidemia and atherosclerosis in mice by decreasing lipid synthesis and lipoprotein secretion. *Nat Med.* 2013;19:892–900.
39. Rai S, Bhatnagar S. Hyperlipidemia, Disease Associations, and Top 10 Potential Drug Target: A Network View. *OMICS.* 2016;20:152–68.
40. Chaudhary LR, Hruska KA. Inhibition of cell survival signal protein kinase B/Akt by curcumin in human prostate cancer cells. *J Cell Biochem.* 2003; 89:1–5.



**Figure 1.** Workflow: network analysis by screening active compounds in Curcuma Radix and relevant targets, gene ontology analysis, biological process–gene network, compound–gene network were performed.



**Figure 2.** GO analysis: eight representative biological processes (BP) of gene ontology (GO) terms are shown. GO terms were sorted by p values <0.01. The y-axis represents BP terms for the target genes, and the x-axis shows counts of genes.





**Table 1.** Potential active compounds of Curcumae Radix

ID	Active compound	OB (%)	Caco-2	DL	Counts of targets
C1	Curcumin	4.37	0.32	0.41	5
C2	Bisdemethoxy-curcumin	3.55	0.35	0.26	N/A
C3	Demethoxy-curcumin	4.37	0.34	0.33	4
C4	()-Aromadendrene	55.74	1.81	0.1	6
C5	()-Ledene	51.84	1.86	0.1	3
C6	(1S,3aR,4R,8aS)-7-isopropyl-1,4-dimethyl-2,3,3a,5,6,8a-hexahydroazulene-1,4-diol	59.68	0.62	0.1	5
C7	(1S,6R,7R)-4-isopropylidene-1-methyl-7-(3-oxobutyl)norcaran-3-one	34.17	0.91	0.11	N/A
C8	(1S,6R,7R)-7-[(3S)-3-hydroxybutyl]-4-isopropylidene-1-methyl-3-norcaranone	64.35	0.76	0.11	N/A
C9	(3S,3aR,8aR)-3,8a-dihydroxy-5-isopropylidene-3,8-dimethyl-1,2,3a,4-tetrahydroazulen-6-one	38.7	0.1	0.12	3
C10	(3S,3aS,8aR)-3-hydroxy-5-isopropylidene-3,8-dimethyl-2,3a,4,8a-tetrahydro-1H-azulen-6-one	34.4	0.67	0.1	7
C11	(3S,3aS,8aR)-3-hydroxy-5-isopropylidene-3-methyl-8-methylene-2,3a,4,8a-tetrahydro-1H-azulen-6-one	46.11	0.6	0.1	11
C12	(3S,3aS,8R,8aR)-3,8-dihydroxy-5-isopropylidene-3,8-dimethyl-1,2,3a,4,7,8a-hexahydroazulen-6-one	64.04	-0.01	0.12	N/A
C13	(4aR,5R,8R,8aR)-5,8-dihydroxy-3,5,8a-trimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-4aH-benzo[f]benzofuran-4-one	59.52	0.15	0.2	N/A
C14	(5R,6R)-5-isopropenyl-3,6-dimethyl-6-vinyl-5,7-dihydrobenzofuran-4-one	57.05	1.28	0.11	16
C15	(6S)-6-[(1S,2R,4S,5R,6S)-4,5-dihydroxy-5-methyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl]-2-methylhept-2-en-4-one	47.59	-0.02	0.14	N/A
C16	(E)-1,7-Diphenyl-3-hydroxy-1-hepten-5-one	64.66	0.93	0.18	N/A
C17	(E)-5-Hydroxy-7-(4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1-heptene	46.9	1.04	0.19	N/A
C18	1,7-Diphenyl-3-acetoxy-6(E)-heptene	48.47	1.42	0.22	N/A
C19	1,7-Diphenyl-6(E)-hepten-3-one	67.38	1.61	0.16	6
C20	136458-42-9	80.86	1.42	0.12	4
C21	1-Phenyl-naphthalene	34.64	1.93	0.11	3
C22	24268-41-5	44.67	1.18	0.11	10
C23	3-octadecenoic acid	33	1.17	0.14	N/A
C24	4-Epi-curcumenol	89.38	1.06	0.13	N/A
C25	58870_FLUKA	49.01	1.82	0.1	2
C26	Alnusone	63.12	1.62	0.17	7



ID	Active compound	OB (%)	Caco-2	DL	Counts of targets
C27	Aromadendrene oxide 2	65.1	1.56	0.14	4
C28	Beta-sitosterol	36.91	1.32	0.75	38
C29	BRN 3094585	87.82	1.14	0.13	13
C30	Calarene	52.16	1.82	0.11	1
C31	Calarenepoxide	70.64	1.6	0.16	1
C32	Caryophyllene oxide	33.24	1.55	0.13	11
C33	Curcolactone	51.51	-0.02	0.2	N/A
C34	Curcolone	38.18	0.7	0.17	N/A
C35	Curcumadiol	60.27	0.77	0.1	N/A
C36	Curcumenol	91.78	1.12	0.13	N/A
C37	Curcumenolactone A	33.83	0.74	0.17	N/A
C38	Curcumenolactone C	39.7	0.16	0.19	N/A
C39	Curcumol	109.64	1.09	0.13	N/A
C40	Curzeone	34.11	1.36	0.15	N/A
C41	DBP	64.54	0.8	0.13	22
C42	EIC	41.9	1.16	0.14	15
C43	Epicurzerenone	65.12	1.19	0.11	N/A
C44	Furanodienone	50.54	1.17	0.11	N/A
C45	Furanogermenone	51.59	1.29	0.11	N/A
C46	Germacrone-4,5-epoxide	36.48	0.94	0.11	N/A
C47	Gweicurculactone	42.92	1.37	0.14	4
C48	Isoaromadendrene epoxide	64.93	1.64	0.15	N/A
C49	Isocurcumenol	97.67	1.11	0.13	10
C50	Isospathulenol	81.87	1.3	0.12	N/A
C51	Junipene	44.07	1.82	0.11	6
C52	Ledenoxide	80.23	1.69	0.16	N/A
C53	Naringenin	59.29	0.28	0.21	37
C54	Neocurcumenol	87.75	1.11	0.13	N/A
C55	Oleic acid	33.13	1.17	0.14	48
C56	Oxycurcumenol	67.06	0.83	0.18	N/A
C57	Patchoulene	52.27	1.81	0.11	7
C58	Procurcumadiol	69.82	0.43	0.13	14
C59	Sitosterol	36.91	1.32	0.75	3
C60	Trans,trans-1,7-diphenyl-1,3-heptadien-5-ol	47.75	1.37	0.16	N/A
C60	Trans,trans-1,7-diphenyl-1,3-heptadien-5-ol	47.75	1.37	0.16	N/A
C61	Trans-1,7-diphenyl-1-hepten-5-ol	46.73	1.38	0.16	6
C62	Zederone	40.6	0.85	0.17	N/A
C63	Zedoalactone A	111.43	-0.01	0.19	N/A
C64	Zedoalactone B	103.59	-0.08	0.22	N/A
C65	Zedoalactone C	72.82	-0.21	0.17	N/A
C66	Zedoalactone E	85.16	0.16	0.19	N/A
C67	Zedoarol	106.24	0.86	0.16	N/A
C68	Zedoarondiol	59.37	0.23	0.12	N/A
C69	α-gurjunene	52.57	1.83	0.1	N/A

**Table 2.** Related targets of Curcumae Radix

UniProt ID	Related target	Gene name
P04035	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase	HMGCR
P80404	4-aminobutyrate aminotransferase, mitochondrial	ABAT
P28223	5-hydroxytryptamine 2A receptor	HTR2A
P22303	Acetylcholinesterase	ACHE
O00767	Acyl-CoA desaturase	SCD
Q15848	Adiponectin	ADIPOQ
P07327	Alcohol dehydrogenase 1A	ADH1A
P00325	Alcohol dehydrogenase 1B	ADH1B
P00326	Alcohol dehydrogenase 1C	ADH1C
Q04828	Aldo-keto reductase family 1 member C1	AKR1C1
P15121	Aldose reductase	AKR1B1
P35348	Alpha-1A adrenergic receptor	ADRA1A
P35368	Alpha-1B adrenergic receptor	ADRA1B
P08913	Alpha-2A adrenergic receptor	ADRA2A
P18825	Alpha-2C adrenergic receptor	ADRA2C
P21397	Amine oxidase [flavin-containing] A	MAOA
P27338	Amine oxidase [flavin-containing] B	MAOB
P10275	Androgen receptor	AR
P04114	Apolipoprotein B-100	APOB
Q07812	Apoptosis regulator BAX	BAX
P10415	Apoptosis regulator Bcl-2	BCL2
P17174	Aspartate aminotransferase, cytoplasmic	GOT1
Q9ULA0	Aspartyl aminopeptidase	DNPEP
Q92934	Bcl2 antagonist of cell death	BAD
Q16620	BDNF/NT-3 growth factors receptor	NTRK2
P08588	Beta-1 adrenergic receptor	ADRB1
P07550	Beta-2 adrenergic receptor	ADRB2
Q53H82	Beta-lactamase	LACTB2
P23560	Brain-derived neurotrophic factor	BDNF
P61925	cAMP-dependent protein kinase inhibitor alpha	PKIA
P00915	Carbonic anhydrase I	CA1
P42574	Caspase-3	CASP3
Q14790	Caspase-8	CASP8
P55211	Caspase-9	CASP9
P04040	Catalase	CAT
P07339	Cathepsin D	CTSD
Q99966	Cbp/p300-interacting transactivator 1	CITED1
Q14432	CGMP-inhibited 3',5'-cyclic phosphodiesterase A	PDE3A
P06307	Cholecystokinin	CCK
P11597	Cholesteryl ester transfer protein	CETP
P06276	Cholinesterase	BCHE
P00742	Coagulation factor Xa	F10
P02741	C-reactive protein	CRP
P11511	Cytochrome P450 19A1	CYP19A1



UniProt ID	Related target	Gene name
P27487	Dipeptidyl peptidase IV	DPP4
P21728	Dopamine D1 receptor	DRD1
P05305	Endothelin-1	EDN1
P03372	Estrogen receptor	ESR1
P49327	Fatty acid synthase	FASN
P07148	Fatty acid-binding protein, liver	FABP1
P14867	Gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-1	GABRA1
P47869	Gamma-aminobutyric-acid receptor alpha-2 subunit	GABRA2
P34903	Gamma-aminobutyric-acid receptor alpha-3 subunit	GABRA3
P31644	Gamma-aminobutyric-acid receptor alpha-5 subunit	GABRA5
Q16445	Gamma-aminobutyric-acid receptor subunit alpha-6	GABRA6
P01275	Glucagon	GCG
P04150	Glucocorticoid receptor	NR3C1
P42262	Glutamate receptor 2	GRIA2
Q13002	Glutamate receptor, ionotropic kainate 2	GRIK2
Q07075	Glutamyl aminopeptidase	ENPEP
P00390	Glutathione reductase, mitochondrial	GSR
P09211	Glutathione S-transferase P	GSTP1
P49841	Glycogen synthase kinase-3 beta	GSK3B
P07900	Heat shock protein HSP 90-alpha	HSP90AA1
P08238	Heat shock protein HSP 90-beta	HSP90AB1
P01857	Ig gamma-1 chain C region	IGHG1
P01859	Ig gamma-2 chain C region	IGHG2
P01308	Insulin	INS
P09960	Leukotriene A-4 hydrolase	LTA4H
P06858	Lipoprotein lipase	LPL
P23141	Liver carboxylesterase 1	CES1
P01130	Low-density lipoprotein receptor	LDLR
P61626	Lysozyme	LYZ
P55157	Microsomal triglyceride transfer protein large subunit	MTTP
P11137	Microtubule-associated protein 2	MAP2
P08235	Mineralocorticoid receptor	NR3C2
P55851	Mitochondrial uncoupling protein 2	UCP2
P55916	Mitochondrial uncoupling protein 3	UCP3
P28482	Mitogen-activated protein kinase 1	MAPK1
P27361	Mitogen-activated protein kinase 3	MAPK3
P17612	mRNA of PKA Catalytic Subunit C-alpha	PRKACA
P18031	mRNA of Protein-tyrosine phosphatase, non-receptor type 1	PTPN1
P33527	Multidrug resistance-associated protein 1	ABCC1
P11229	Muscarinic acetylcholine receptor M1	CHRM1
P08172	Muscarinic acetylcholine receptor M2	CHRM2
P20309	Muscarinic acetylcholine receptor M3	CHRM3
P08173	Muscarinic acetylcholine receptor M4	CHRM4
P35372	Mu-type opioid receptor	OPRM1
P05164	Myeloperoxidase	MPO

UniProt ID	Related target	Gene name
P17677	Neuromodulin	GAP43
Q15822	Neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-2	CHRNA2
P36544	Neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-7	CHRNA7
P29475	Nitric-oxide synthase, brain	NOS1
P29474	Nitric-oxide synthase, endothelial	NOS3
P16083	NRH dehydrogenase [quinone] 2	NQO2
Q15596	Nuclear receptor coactivator 2	NCOA2
P52945	Pancreas/duodenum homeobox protein 1	PDX1
P10082	Peptide YY	PYY
P19021	Peptidyl-glycine alpha-amidating monooxygenase	PAM
Q07869	Peroxisome proliferator-activated receptor alpha	PPARA
Q03181	Peroxisome proliferator-activated receptor delta	PPARD
P37231	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	PPARG
P48736	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit, gamma isoform	PIK3CG
Q6P1J6	Phospholipase B1, membrane-associated	PLB1
P00747	Plasminogen	PLG
P05121	Plasminogen activator inhibitor 1	SERPINE1
Q12809	Potassium voltage-gated channel subfamily H member 2	KCNH2
P06401	Progesterone receptor	PGR
P23219	Prostaglandin G/H synthase 1	PTGS1
P35354	Prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2
P17252	Protein kinase C alpha type	PRKCA
P31749	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	AKT1
P04626	Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2	ERBB2
P19793	Retinoic acid receptor RXR-alpha	RXRA
P50120	Retinol-binding protein 2	RBP2
P27169	Serum paraoxonase/arylesterase 1	PON1
Q14524	Sodium channel protein type 5 subunit alpha	SCN5A
Q01959	Sodium-dependent dopamine transporter	SLC6A3
P23975	Sodium-dependent noradrenaline transporter	SLC6A2
P31645	Sodium-dependent serotonin transporter	SLC6A4
P11168	Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 2	SLC2A2
P35610	Sterol O-acyltransferase 1	SOAT1
O75908	Sterol O-acyltransferase 2	SOAT2
P36956	Sterol regulatory element-binding protein 1	SREBF1
P00441	Superoxide dismutase [Cu-Zn]	SOD1
Q99973	Telomerase protein component 1	TEP1
P00734	Thrombin	F2
P05412	Transcription factor AP-1	JUN
Q04206	Transcription factor p65	RELA
P01137	Transforming growth factor beta-1	TGFB1
P35030	Trypsin-3	PRSS3
P22309	UDP-glucuronosyltransferase 1-1	UGT1A1
P00749	Urokinase-type plasminogen activator	PLAU