

네트워크 약리학을 통한 황기의 항비만 효능 및 작용기전 예측 연구

김미혜^{#*}

우석대학교 한의과대학 의생명과학교실

Prediction of functional molecular mechanism of *Astragalus membranaceus* on obesity via network pharmacology analysis

Mi Hye Kim^{#*}

Department of Biomedical Science, College of Korean Medicine, Woosuk University, Wangju 55338, Republic of Korea

ABSTRACT

Objectives : Network pharmacology-based research is one of useful tool to predict the possible efficacy and molecular mechanisms of natural materials with multi compounds-multi targeting effects. In this study, we investigated the functional underlying mechanisms of *Astragalus membranaceus* Bunge (AM) on its anti-obesity effects using a network pharmacology analysis.

Methods : The constituents of AM were collected from public databases and its target genes were gathered from PubChem database. The target genes of AM were compared with the gene set of obesity to find the correlation. Then, the network was constructed by Cytoscape 3.9.1, and functional enrichment analysis was conducted to predict the most relevant pathway of AM.

Results : The result showed that AM network contained the 707 nodes and 6867 edges, and 525 intersecting genes were exhibited between AM and obesity gene set, indicating that high correlation with the effects of AM on obesity. Based on GO biological process and KEGG Pathway, 'Response to lipid', 'Cellular response to lipid', 'Lipid metabolic process', 'Regulation of chemokine production', 'Regulation of lipase activity', 'Chemokine signaling pathway', 'Regulation of lipolysis in adipocytes' and 'PPAR signaling pathway' were predicted as functional pathways of AM on obesity.

Conclusions : AM showed high relevance with the lipid metabolism related with the chemokine production and lipolysis pathways. This study could be a basis that AM has promising effects on obesity via network pharmacology analysis.

Key words : *Astragalus membranaceus* Bunge, obesity, network pharmacology, potential efficacy, lipid metabolism

I. 서 론

지난 수십 년 동안, 신약 개발 단계는 후보 물질 선정, 작용 기전 연구, 세포 및 동물 실험, 그리고 임상 연구까지 포함하여 상당한 시간과 비용을 소요하였다¹⁾. 약물 후보 물질 발굴을

위하여 최소 5년에서 10년 이상 시험관 내 또는 생체 내 실험과 같은 전임상 연구를 수행해야만 하였다²⁾. 이러한 연구는 one compound-one target 방식으로 접근하였기 때문에, 여러 성분을 포함하고 있는 물질의 경우 효능을 규명하기에 어려움이 있었다³⁾. 특히, 한약을 포함한 천연물은 임상에서 수천년간

*#Corresponding and first author : Mi Hye Kim, Department of Biomedical Science, College of Korean Medicine, Woosuk University, Wangju 55338, Republic of Korea.

· Tel : +82-63-290-1555

· Received : 09 December 2022

· Fax : +82-63-290-9312

· Revised : 16 January 2023

· E-mail : kimmh526@woosuk.ac.kr

· Accepted : 25 January 2023

효능을 나타낸 것으로 확인되었음에도 불구하고 구성 성분의 다양성, 메커니즘 연구의 한계점 등을 이유로 기존의 실험 방법으로는 유효성을 검증하기는 제한적이었다. 수많은 연구에서 한약의 효능과 작용기전을 자세히 밝히려고 시도했지만, 한약의 전체적인 체계적인 기능과 역할을 이해하는 것은 여전히 난제의 영역이었다⁴⁾.

이러한 이유로 최근 데이터베이스를 활용하여 구성성분-타깃 유전자들 간 네트워크 구성을 통하여 약물의 효능을 예측하는 방법이 떠오르고 있다⁵⁾. 한약은 multi compound-multi target로서, 한약이 가진 다성분이 복합적으로 타깃 유전자 혹은 단백질에 작용하여 활성을 나타낸다⁶⁾. 네트워크 약리학(Network pharmacology)은 시스템 생물학(system biology)에 기반하여 약물의 활성성분-타깃 유전자 혹은 단백질-타깃 유전자와 관련된 질환/병증을 연결하고 네트워크를 구성하여 약물의 효능을 탐색하는 방식이다^{7,8)}. 기존에 축적된 연구 결과와 인공지능 분석을 활용하여 한약의 작용기전을 빠른 시간에 효과적으로 분석할 수 있는 장점이 있어, 최근 한약 연구 분야에서 새로운 연구 패러다임을 제시하고 있다⁹⁾.

黃芪는 콩과(Leguminosae) 황기속(Astragalus)에 속하는 황기(*Astragalus membranaceus* Bunge)의 말린 뿌리이다¹⁰⁾. 황기는 한약 뿐 아니라 식품 등 예로부터 다양한 분야에서 널리 쓰인 약재로, 性味が甘溫하며 生用할 경우 益衛固表, 利水消腫, 托毒生肌하며 炙用할 경우 補中益氣 효능을 통하여 內傷勞倦을 치료하는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 한의학에서는 비만을 濕, 痰, 氣虛 등에서 기인한다고 하였고, 補氣建脾, 化濕利水去痰, 通腑消導, 活血通絡 등의 治法을 통하여 비만을 치료한다고 알려져 있다¹²⁾. 이를 통하여, 황기의 補氣, 益衛固表, 利水消腫 효능을 통하여 비만을 효과적으로 예방 또는 치료할 것으로 예상되었다. 또한, 최근 황기의 항비만 효능에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 황기로부터 유래된 polysaccharides가 비만 쥐를 개선시키고 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α 로 유도된 지방 독성(lipotoxicity)을 효과적으로 개선시키는 것이 보고되었다¹³⁾. 황기의 주성분인 formononetin은 PPAR- γ 활성을 조절하여 지방세포의 열발생(thermogenesis)을 증가시켜 체중을 감소시키는 것을 확인하였다¹⁴⁾. 황기, 반하, 포공영으로 구성된 신규 복합 약물인 리포사 LIPOSA 약침은 지방 대사 조절을 통하여 국소 지방을 분해시키는 효능을 나타내었다¹⁵⁾.

한의학에서의 치료법과 최근 연구를 기반으로 비만 치료 효과를 기대할 수 있는 황기의 활용을 고려해볼 수 있으며, 본 연구에서는 황기를 구성하고 있는 다성분(multi-compound)의 상호작용 및 복합 활성(Multi-target) 연구를 위하여 네트워크 약리학을 이용하였다. 네트워크 약리학을 활용하여 황기의 구성성분-타깃 유전자 네트워크를 형성하고, 황기의 항비만 효능과 잠재적인 작용기전을 예측하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 황기 성분 및 타깃 유전자 수집

황기 네트워크를 구성하기 위하여, 황기의 구성성분을 공

공 데이터베이스를 통하여 수집하였다. 황기 성분은 TM-MC 데이터베이스에서 수집되었다. TM-MC 데이터베이스는 MEDLINE 및 PubMed Central의 크로마토그래피 성분분석 연구를 기반으로 의약품 및 그 화합물에 대한 정보를 제공하는 신뢰도 높은 데이터베이스이다¹⁶⁾. 수집된 황기 성분 631개 중, 중복을 제거하고 PubChem ID가 연동되어 있지 않아 타깃 유전자가 밝혀지지 않은 성분을 제거한 후 54개의 성분이 선택되었다. 54개의 황기 성분은 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)에서 “Chemical-Gene Co-Occurrences in Literature”로 제공하는 성분별 타깃 유전자를 수집하였다 (Supplementary Table 1). 총 수집된 타깃 유전자는 3294개로, 중복을 제거하고 최종적으로 707개의 유전자를 정리하였다.

2. 황기 네트워크 구성

황기 네트워크는 54개의 황기 성분으로부터 유래되어 최종적으로 수집된 707개의 타깃 유전자를 기반으로 구성되었다. Cytoscape 프로그램의 STRING 데이터베이스 (<http://www.string-db.org/>)를 통하여 1개의 단백질 당 20개 이내로 상호작용을 제한하고, combination score는 0.7 이상의 score (high confidence)로 네트워크를 생성하였다.

3. 비만 관련 유전자 네트워크 구축 및 황기 네트워크와의 비교 분석

비만 관련 유전자는 GeneCards (<http://www.genecards.org/>) 데이터베이스로부터 수집하였다. 최종적으로 수집된 비만 관련 유전자는 9696개였다(Supplementary Table 2). 황기와 비만과의 연관성을 확인하기 위하여 황기 네트워크 내 타깃 유전자와 비만 관련 유전자를 비교하여 중복되는 유전자를 확인하고 일치율을 계산하였다.

4. Functional enrichment 분석

황기 유래 구성성분과 그와 관련된 타깃 유전자들의 기능 확인 및 작용기전을 예측하기 위하여 functional enrichment analysis를 수행하였다. Cytoscape 프로그램을 이용하여 ‘Homo sapiens’, ‘Highest confidence score > 0.7’로 설정하여 분석하였다. 사용된 데이터베이스는 the Gene Ontology (GO) biological process와 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG, <https://www.genome.jp/kegg/Release95.2>)였다. 2가지 데이터베이스를 활용한 분석은 p-value가 0.05 이하인 값들 중 False Discovery Rate (FDR) 값을 기준으로 유효 pathway를 설정하였다.

III. 결 과

1. 황기 활성성분-타깃 유전자 네트워크 구축

TM-MC 데이터베이스로부터 수집한 결과, formononetin을 포함하여 631개의 황기 성분을 수집하였다. 중복된 성분과

PubChem ID가 없고 타깃 유전자가 밝혀지지 않은 성분을 제거하여 총 54개의 황기 활성성분을 얻었다 (Table 1). 54개의 황기 활성성분으로 유래된 타깃 유전자는 3294개로, 최종적

으로 707개였다. 54개의 황기 활성성분과 각 성분별 타깃 유전자 707개를 통하여 네트워크를 생성하였다. 생성된 네트워크는 707 nodes와 6867 edges를 포함하였다 (Fig. 1A).

Table 1. List of the compounds from *Astragalus membranaceus* with the PubChem ID.

Compound	PubChem ID
formononetin	5280378
ononin	442813
astragaloside IV	24720993
astragaloside III	441905
astragalinal	5282102
astragaloside I	51346122
isoastragaloside II	60148655
calycosin	5280448
isoastragaloside I	60148697
rutin	5280805
afromosin	5281704
odoratin	13965473
(6aR,11aR)-3-hydroxy-9,10-dimethoxypterocarpan	14077830
soyasaponin I	122097
isorhamnetin	5281654
wogonin	5281703
4'-7-dihydroxyisoflavone	5281708
5,7-dihydroxy-4'-methoxy-isoflavone	5280373
9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-[1]benzofuro[3,2-c]chromen-3-ol	5319733
astragaloside VII	14241100
mangiferin	5281647
medicarpin	336327
carotene	6419725
pratensein	5281803
isoquercitrin	5280804
7,2'-dihydroxy-3',4'-dimethoxyisoflavan	602152
9Z,12Z-octadecadienoic acid	5280450
isomucronulatol 7-O-glucoside	15689656
rhamnocitrin	5320946
α -patchoulene	521710
β -elemene	9859094
β -patchoulene	101731
δ -guaiene	6432384
transcaryophyllene	5281515
seychellene	519743
apigenin	5280443

Compound	PubChem ID
α -guaiene	107152
pogostone	54695756
patchouli alcohol	10955174
vanillic acid	8468
isoliquritigenin	638278
cyclocephaloside II	100927166
astragaloside	45006101
pendulone	5320464
astragaloside VI	71448940
cellulase	440950
adenosine	60961
saccharose	5988
daucoesterol	5742590
cycloastragenol	44144539
5,7,4'-trihydroxy-3'-methoxyisoflavone	5319744
sissotrin	5280781
β -sitosterol	6432744
soyasaponin II	443614

2. 황기 네트워크와 비만 타깃 유전자와의 연관성

GeneCards 데이터베이스로부터 비만 관련 유전자 총 9696개를 수집하였다. 황기 네트워크를 구성하는 황기 활성 성분별 타깃 유전자 707개와 비교 분석을 통하여 연관성을 확인하였다. 분석 결과, 황기 타깃 유전자 707개 중, 비만 관련

유전자와 교차 유전자는 525개였다(Table 2). 결과적으로 황기 네트워크와 비만 네트워크는 79.35%의 일치율을 나타내었다(Fig. 1B). 일치하는 교차 유전자 525개를 기반으로 네트워크를 재구축하였다(Fig. 1C).

Table 2. List of common genes of *Astragalus membranaceus* and obesity gene sets.

525 Common Genes of AM and Obesity
ABCA1, ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCG5, ABCG8, ACAN, ACAT1, ACE, ACE2, ACLY, ACOT8, ACP5, ACTB, ADA, ADAM17, ADAR, ADARB1, ADORA1, ADORA2A, ADORA2B, ADORA3, ADRB2, ADRB3, AFP, AGT, AHCY, AHR, AIF1, AKR1B1, AKT1, ALB, ALDH2, ALOX15, ALOX5, AMY2A, ANPEP, ANXA5, APOA1, APOB, APOE, APRT, AR, ARG1, ARR3, ASS1, ATF4, ATG5, ATP2B1, ATRN, AXIN2, BACE1, BATF2, BCHE, BCL2, BCL2L1, BCO1, BCO2, BDNF, BECN1, BGLAP, BIRC5, BMP2, BMP3, BMP7, BRCA1, C5AR1, CA1, CA2, CA3, CA9, CACNA1E, CACNA1I, CASP1, CASP3, CASP7, CASP8, CASP9, CAT, CAV1, CBL, CCK, CCL2, CCL27, CCL5, CCL7, CCNB1, CCND1, CD14, CD2, CD274, CD34, CD36, CD38, CD4, CD40LG, CD44, CD68, CD69, CD79A, CD80, CD86, CD8A, CDC25C, CDC42, CDH1, CDH2, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, CDK9, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2A, CEBPA, CETP, CFLAR, CHAT, CHEK2, CHIA, CHKA, CNR1, CNR2, COL18A1, COMP, COMT, CP, CPT1A, CREBBP, CRP, CSF3, CSNK2A1, CSNK2A2, CTGF, CTNNA1, CTSB, CXCL10, CXCL12, CXCL8, CXCR4, CYGB, CYP19A1, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP27A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP7A1, CYSLTR2, DCX, DDIT3, DIABLO, DKK1, DLG4, DNAH9, DNMT1, DNMT3, DPP4, DRD1, DRD2, DSC2, EDN1, EGF, EGFR, EIF2AK3, ELANE, ELN, ELOVL5, ENSP00000459962, ENSP00000485396, ENTPD1, EP300, EPHX2, EPO, ERBB2, ESR1, ESR2, ESRRA, ESRRB, FAAH, FABP4, FADD, FADS1, FADS2, FASLG, FASN, FBLN5, FDFT1, FFAR1, FFAR2, FFAR3, FFAR4, FGF2, FGF23, FGFR1, FLOT1, FN1, FOS, FOXO1, FOXP3, FSHR, G6PD, GAD1, GANC, GAP43, GAPDH, GCG, GCK, GCLC, GFAP, GGPS1, GHRL, GJA1, GLA, GNRH1, GP2, GPER1, GPNMB, GPT, GPX3, GRB2, GSDMD, GSK3B, GSR, GSTA4, GSTM1, HAS2, HCAR2, HCN4, HDAC1, HIF1A, HK2, HMGA2, HMGB1, HMGCR, HMOX1, HOXB3, HRAS, HSP90AA1, HSP90B1, HTT, HYAL1, ICAM1, IFI27, IFNG, IGF1, IGF1R, IL10, IL11, IL13, IL17A, IL18, IL1B, IL2, IL23A, IL33, IL4, IL5,

525 Common Genes of AM and Obesity

IL6, INS, INSR, IRAK1, IRAK4, IRF3, IRS1, ISG20, ITGAL, ITGAM, ITLN1, ITPR3, JAK1, JAK2, JUN, KCNC3, KDR, KEAP1, KHK, KITLG, KL, KLB, KLK3, KNG1, KRAS, KRT19, LCAT, LCT, LDHA, LEP, LIG1, LPL, MAOA, MAOB, MAP2, MAPK1, MAPK14, MAPK3, MAPK8, MAPK9, MARVELD1, MATK, MATN1, MB, MC4R, MGAM, MGLL, MGST1, MKI67, MME, MMP1, MMP2, MMP3, MMP7, MMP9, MPO, MRC1, MSTN, MT-CYB, MTOR, MVK, MYC, MYCL, MYD88, MYL2, MYL9, NCOR2, NES, NEUROG3, NFATC1, NFATC3, NFKB1, NFKBIA, NGF, NIN, NKX6-2, NLRP3, NOS1, NOS2, NOS3, NOTCH1, NOX4, NPHP3, NPPA, NPY, NQO1, NR1H2, NR1H3, NR1H4, NR1I2, NR1I3, NR3C1, NT5E, NTF3, NTRK2, NUCB2, OBP2A, OGG1, OPRM1, OSM, P2RX7, P2RY1, P2RY12, P2RY2, PAK1IP1, PARP1, PCNA, PDCD1, PDGFRB, PDK1, PER2, PGP, PGR, PHB, PIK3C3, PIK3CA, PIK3R1, PLA2G1B, PLAUR, PLCG1, PNLIP, PNP, POMC, PPARA, PPARG, PPARGC1A, PPY, PRDX1, PRDX3, PRKCA, PRKCQ, PRL, PROM1, PRPF31, PTEN, PTGIS, PTGS1, PTGS2, PTH, PTK2B, PTPN1, PTPN11, PTPRC, PTPRF, PYCARD, PYY, RAC1, RAC2, RB1, RBFOX3, RBL2, RBP4, RELA, REN, RHOA, RIT2, RPS6KB1, RPSA, RUNX2, S100A9, SCD, SCN9A, SELE, SELP, SERPINB1, SFTPB, SGCB, SGK1, SHBG, SHC1, SI, SIRT1, SIRT3, SLC17A7, SLC22A12, SLC22A6, SLC2A1, SLC2A2, SLC2A4, SLC2A6, SLC45A2, SLC5A1, SLC6A3, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD7, SNCA, SOD1, SOD2, SOX9, SP7, SPHK1, SPP1, SPTAN1, SQSTM1, SRC, SST, STAT1, STAT3, STAT6, STIM1, STX8, SYK, SYP, SYT1, TAC1, TAS1R3, TBX21, TERF1, TERT, TF, TFDP3, TGFB1, TGFB1, TH, THY1, TIRAP, TJP1, TKT, TLR2, TLR4, TNF, TNFRSF10B, TNFRSF11A, TNFRSF11B, TNFRSF1A, TNFSF11, TOP1, TP53, TRAF6, TRIM33, TRPM8, TRPV3, TRPV4, TSLP, TTR, TXNIP, TXNRD1, TYR, UCP1, UGT1A8, UGT2B7, ULK1, UMODL1, VAV1, VCAM1, VEGFA, VIM, VIP, WARS, WISP2, WNT3A, XDH, XIAP, XRCC1, YARS, YBX1, ZEB1

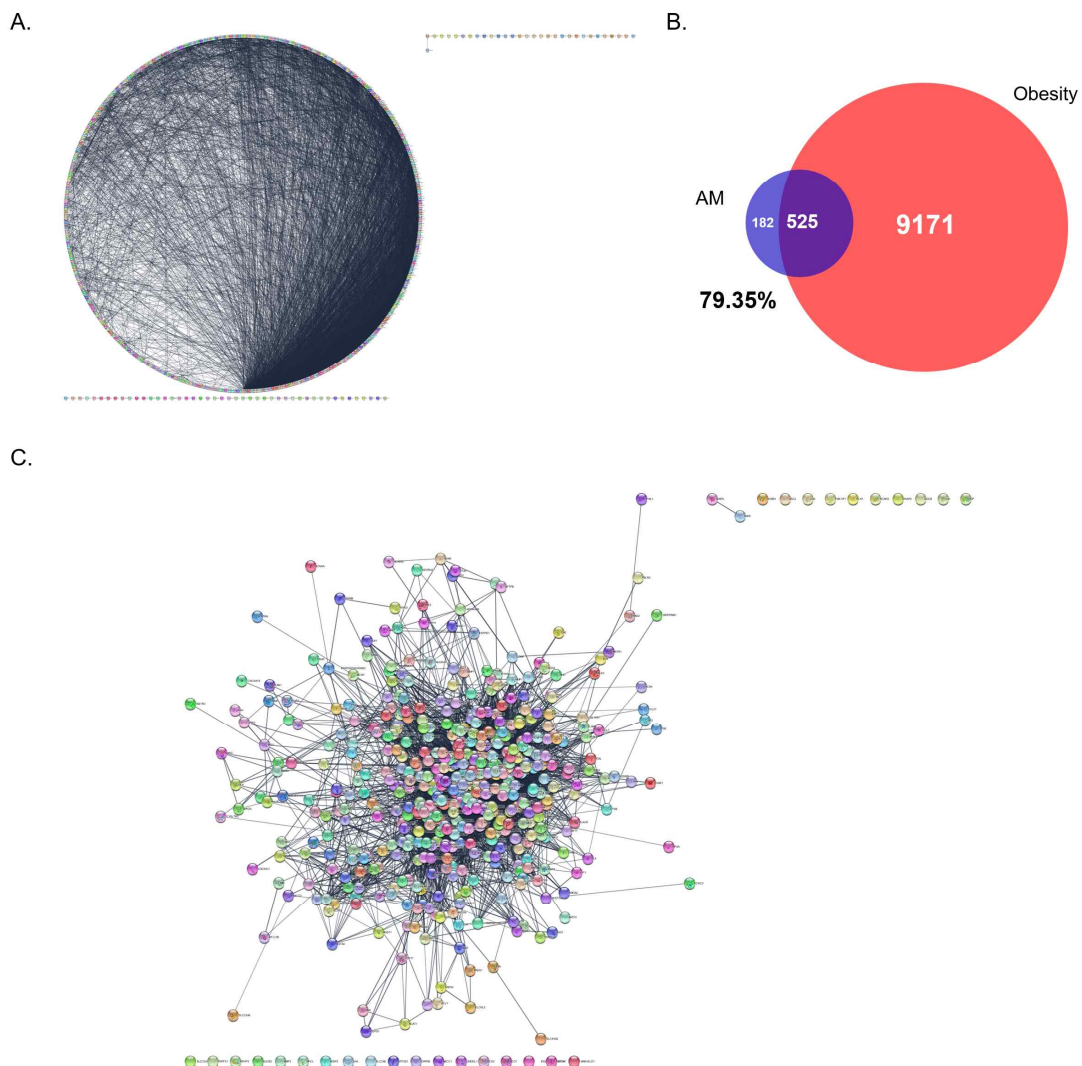


Fig. 1. (A) Network of AM with 707 nodes and 6867 edges. (B) Venn diagram of intersection targets between AM network and the gene sets of obesity disease. (C) Network of common genes of AM and obesity.

3. GO Biological Process 데이터베이스를 통한 황기 작용기전 분석

STRING을 이용하여 황기 타깃 유전자의 단백질-단백질 상호작용 분석으로 GO Biological Process 데이터베이스를 분석 수행하였다. 황기의 항비만 타깃과 연관되어 있는 기전은 FDR value가 유효한 것을 기준으로 'Response to lipid',

'Cellular response to lipid', 'Lipid metabolic process', 'Regulation of chemokine production', 'Regulation of lipase activity'로 정리되었다. 각 기전은 19.11%, 17.80%, 8.66%, 30.95%, 26.26%의 일치율을 나타내었다(Fig. 2).

Category	FDR value	Description	Matched Genes	Background Genes
GO Biological Process	2.58×10^{-82}	Response to lipid	164	858
	6.72×10^{-43}	Cellular response to lipid	94	528
	3.08×10^{-23}	Lipid metabolic process	103	1190
	3.85×10^{-16}	Regulation of chemokine production	26	84
	4.30×10^{-15}	Regulation of lipase activity	26	99

GO Biological Process

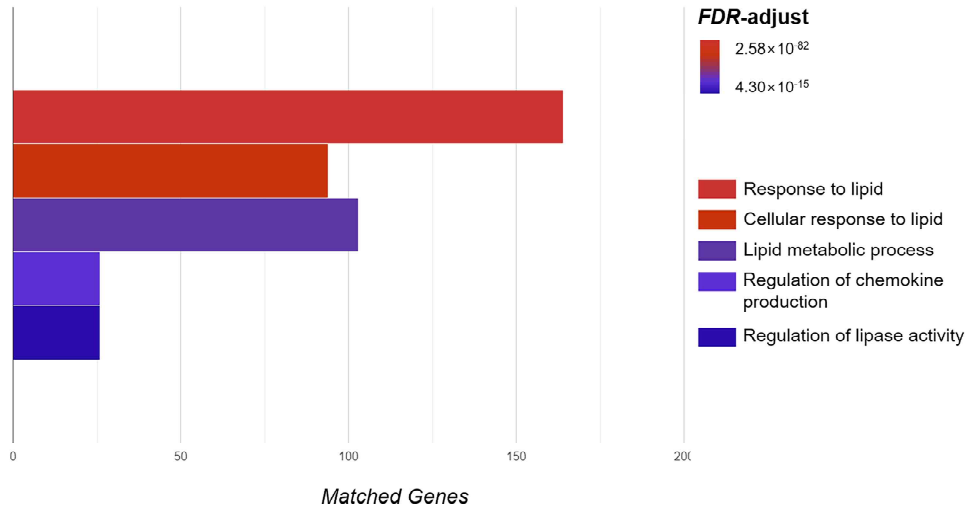


Fig. 2. Biological processes related to targets of AM using GO Process database.

4. KEGG Pathways 데이터베이스를 통한 황기 작용기전 분석

STRING을 이용하여 황기 타깃 유전자의 단백질-단백질 상호작용 분석으로 KEGG Pathways 데이터베이스를 분석 수행하였다. 황기의 항비만 타깃과 연관되어 있는 기전은 FDR value가 유효한 것을 기준으로 'Chemokine signaling

pathway', 'Regulation of lipolysis in adipocytes', 'PPAR signaling pathway'로 정리되었다. 각 기전은 16.67%, 27.78%, 18.67%의 일치율을 나타내었다(Fig. 3).

Category	FDR value	Description	Matched Genes	Background Genes
KEGG Pathways	5.30×10^{-14}	Chemokine signaling pathway	31	186
	6.59×10^{-10}	Regulation of lipolysis in adipocytes	15	54
	1.76×10^{-7}	PPAR signaling pathway	14	75

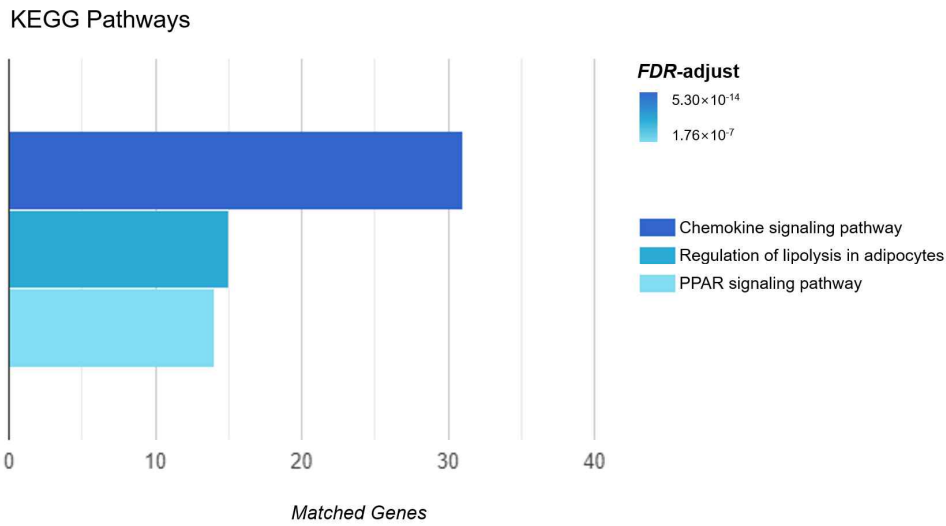


Fig. 3. Biological processes related to targets of AM using KEGG Pathways database.

IV. 고찰

비만은 지방세포가 과다하게 축적되어 합병증과 사망률을 증가시키는 만성질환으로, 식이요법, 운동요법, 약물요법 등 다양한 치료법이 사용되고 있다¹⁷⁾. 그러나 생활습관 교정만으로는 비만을 치료하기 어려우며, 대부분의 경우에 약물 치료를 동반하게 된다. 비만 약물 치료제는 중추 신경계에 작용하는 식욕억제제, 위장관계에 작용하는 영양소 흡수 억제제, 에너지 대사 촉진제 등 다양하게 나눌 수 있지만, 많은 개발 약들이 효과가 없거나 부작용으로 인하여 임상에서 사용하지 않는 경우가 많다¹⁸⁾. 이러한 이유로 효과면에서 만족스럽고 부작용이 적은 치료제를 개발하는 것이 중요하게 여겨졌다¹⁹⁾. 한의학 분야에서는 예전부터 한약을 활용한 비만 치료에 대한 연구가 꾸준히 이루어지는 추세이다. 특히, 한약을 활용한 다양한 임상 시험과 실험 연구가 진행되고 있다²⁰⁾. 다만, 후보 약물을 선정하고 전임상 및 임상 효능을 확인하기 위한 연구 개발 단계에 많은 시간과 비용이 들어간다는 단점으로 인하여 새로운 연구 방법에 대하여 수요가 증가하였다²¹⁾. 본 연구에서는 최신 연구 기법인 네트워크 약리학을 이용하여 황기의 효능 및 작용기전에 대한 다중성분-다중표적 연구를 수행하였다.

네트워크에서 Edge는 node를 연결하는 선으로, edge 수를 계산하여 네트워크 내 다른 nodes들과 얼마나 근접 연결되어 있는 지 정량화할 수 있다²²⁾. TM-MC 데이터베이스를 이용하여 수집된 황기의 구성성분으로 네트워크를 구성한 결과, 707 nodes와 6867 edges를 발견하였다. 이를 기반으로, 비만 관련 유전자 9696개와 교차 검증하여 비만 질환과 황기 구성성분의 타깃 유전자가 얼마나 밀접하게 관련있는 지 확인하였다. 결과적으로, 벤다이어그램을 통해 황기의 구성성분 타깃 유전자 707개 중 525개가 비만 관련 유전자와 교차되어 79.35%의 일치율을 보였다. 이 결과를 통하여 황기가 비만과 밀접하게 관련있는 것을 확인할 수 있었고, 비만 질환에 황기가 효과적으로 사용될 수 있음을 알 수 있었다. 실제로 최근 연구에서 황기가 동물 모델에서 항비만 효과를 나타낸다고 보고되

었다. 본 결과를 토대로 황기의 항비만 효능에 관여할 것으로 예측되는 주요 기전을 Functional enrichment analysis를 수행하여 예측하고자 하였다. GO Biological Process 데이터베이스에서는 ‘Response to lipid’, ‘Cellular response to lipid’, ‘Lipid metabolic process’, ‘Regulation of chemokine production’, ‘Regulation of lipase activity’가 도출되었고, KEGG Pathways 데이터베이스에서는 ‘Chemokine signaling pathway’, ‘Regulation of lipolysis in adipocytes’, ‘PPAR signaling pathway’가 도출되었다. 실제로 황기 구성성분이 표적하는 유전자와 비만 관련 유전자가 겹치는 교차 유전자가 본 작용기전에 포함되어 있는 것을 확인하여 이러한 작용기전을 통하여 황기가 비만에 효과있을 것으로 예측되었다. 앞선 연구를 살펴보자면, 황기를 함유하는 지방분해 약침제제인 리포사 LIPOSA 연구에서 adipose triglyceride lipase, hormone-sensitive lipase 등 lipase activity를 조절하여 lipolysis 과정에 관여한다고 보고되었다¹⁴⁾. 2018년 수행된 Nie et al. 연구에서는 황기 성분인 formononetin이 PPAR- γ 를 조절하여 체중 감소 효능을 나타내었다고 보고하였다¹³⁾. 본 연구에서 황기의 항비만 효능에 관여하는 작용기전을 예측한 결과와 실제 전임상 효능 연구가 연관된 것을 확인할 수 있었다. 이와 같이 황기는 구성성분과 밀접하게 연관된 비만 관련 주요 타깃 유전자들의 조절을 통하여 지방 대사에 관여하여 비만에 영향을 줄 것으로 예측되었다.

본 결과는 기존에 밝혀진 약재의 구성 성분과 성분별 타깃 유전자 정보 데이터베이스를 기반으로 성분-타깃 유전자 네트워크를 구성하였으며, 네트워크 약리학적 방법론을 활용하여 황기의 항비만 작용기전을 예측하였다. 본 연구결과를 통하여 한약의 다중 성분-다중 표적(Multi compound-Multi targeting) 작용을 이용하여 기존의 실험 연구에 더하여 새로운 연구 방법을 제시할 수 있다는 것을 확인할 수 있다는데 의의가 있으며, 황기의 항비만 효능 연구를 위한 기초자료로 활용될 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 연구는 네트워크 약리학을 통하여 황기의 항비만 효능 및 작용기전을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 54개의 황기 활성성분과 각 성분별 타깃 유전자 707개를 통하여 황기 네트워크를 구성한 결과, 707 nodes와 6867 edges를 포함하였다.
2. 황기의 구성성분 타깃 유전자 707개 중 525개가 비만 관련 유전자와 교차되어 79.35%의 일치율을 나타내어 황기가 비만 질환에 효과적으로 활용할 수 있음을 확인하였다.
3. 황기의 항비만 효과에 관련된 작용기전은 GO Biological Process 데이터베이스에서는 'Response to lipid', 'Cellular response to lipid', 'Lipid metabolic process', 'Regulation of chemokine production', 'Regulation of lipase activity'일 것으로 예측되었고, KEGG Pathways 데이터베이스에서는 'Chemokine signaling pathway', 'Regulation of lipolysis in adipocytes', 'PPAR signaling pathway'이 도출되었다.

이상의 결과를 통하여 황기가 지방 생성 및 분해 과정에 관여하는 유전자를 조절하여 비만 질환에 유의미하게 활용될 수 있을 것으로 예측하였다. 향후 *in vitro* 및 *in vivo* 연구를 통하여 보다 자세한 연구가 이루어져야 할 것이다.

감사의 글

이 논문은 우석대학교 교내학술연구비 지원에 의하여 연구됨.

References

1. Venkataramanan R, Komoroski B, Strom S. In vitro and in vivo assessment of herb drug interactions. *Life Sci*. 2006;78(18):2105–15.
2. Duxin S, Wei G, Hongxiang H, Simon Z. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(7):3049–62.
3. Abd-Algaleel SA, Metwally AA, Abdel-Bar HM, Kassem DH, Hathout RM. Synchronizing In Silico, In Vitro, and In Vivo Studies for the Successful Nose to Brain Delivery of an Anticancer Molecule. *Mol Pharm*. 2021;18(10):3763–76.
4. Yuan HJ, Xue YT. To Explore the Key Active Compounds and Therapeutic Mechanism of Guizhi Ganciao Decoction in Coronary Heart Disease by Network Pharmacology and Molecular Docking. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:2566407.
5. Park M, Park SY, Lee HJ, Kim CE. A Systems-Level Analysis of Mechanisms of *Platycodon grandiflorum* Based on A Network Pharmacological Approach. *Molecules*. 2018;23(11):2841.
6. Noor F, Tahir Ul Qamar M, Ashfaq UA, Albutti A, Alwashmi ASS, Aljasir MA. Network Pharmacology Approach for Medicinal Plants: Review and Assessment. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 ; 15 : 572.
7. Han SY, Kim YK. New Approach for Herbal Formula Research: Network Pharmacology. *J Physiol & Pathol Korean Med*. 2016;30(6):385–96.
8. Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. *Nat Chem Biol*. 2008;4: 682–90.
9. Moncrieff J. Research on a “drug-centred” approach to psychiatric drug treatment: Assessing the impact of mental and behavioural alterations produced by psychiatric drugs. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018;27(2): 133–40.
10. Kwon HJ, Kim MH, Yang WM. Effects of Topical application of *Astragalus membranaceus* in Spontaneous Alopecia Mice Model. *J Korean Med*. 2018;39(1):1–12.
11. Kim SH, Jun YM, Lim JJ, Kim SH, Chung IM, Kim EH. Variation of Astragalosides Contents in Cultivated *Astragalus membranaceus*. *Korean J Medicinal Crop Sci*. 2012;20(5):372–80.
12. Chen W, Xia Y, Zhao X, Wang H, Chen W, Yu M, Li Y, Ye H, Zhang Y. The critical role of *Astragalus polysaccharides* for the improvement of PPAR α [correction of PPAR α]-mediated lipotoxicity in diabetic cardiomyopathy. *PLoS One*. 2012;7(10): e45541.
13. Jung SM, Kwon SE, Kang SY, Kim SJ, Jung HW, Park YK. Anti-Obesity and Anti-Diabetic Effects of a Polyherbal Extract Consisting of *Coptidis Rhizoma*, *Salviae Miltiorrhizae Radix*, and *Cinnamomi Cortex* in High Fat Diet-Induced Obesity Mice. *J Korean Med Obes Res*. 2021;21:59–68.
14. Nie T, Zhao S, Mao L, Yang Y, Sun W, Lin X, Liu S, Li K, Sun Y, Li P, Zhou Z, Lin S, Hui X, Xu A, Ma CW, Xu Y, Wang C, Dunbar PR, Wu D. The natural compound, formononetin, extracted from *Astragalus membranaceus* increases adipocyte thermogenesis by modulating PPAR γ activity. *Br J Pharmacol*. 2018;175(9):1439–50.
15. Lee H, Kim MH, Jin SC, Choi Y, Nam YK, Yang

- WM. LIPOSA pharmacopuncture, a new herbal formula, affects localized adiposity by regulating lipid metabolism in vivo. *Exp Ther Med*. 2021;22(5):1290.
16. Kim SK, Nam S, Jang H, Kim A, Lee JJ. TM-MC: a database of medicinal materials and chemical compounds in Northeast Asian traditional medicine. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:218.
 17. Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(3):205-12.
 18. Timo D. Müller, Matthias Blüher, Matthias H. Tschöp & Richard D. DiMarchi. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):201-23.
 19. Chung HR. Prevalence of Abdominal Obesity and Associated Factors among Korean Adults:The 2001 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Nutr Health*. 2006;39(7):684-91.
 20. Kim SJ, Seo YH, Lee HS, Chang HK, Cho JH, Kim KW, Song MY. Research Trends of Herbal Medicines for Obesity: Mainly since 2015 to 2019. *J Korean Med Rehabi*. 2020;30(4):89-103.
 21. 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.
 22. Szklarczyk D, Santos A, Mering C, Jensen LJ, Bork P, Kuhn M. STITCH5: augmenting protein-chemical interaction networks with tissue and affinity data. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(D1):D380-4.