차 례

인삼을 분자의 언어로 다시 읽는다 …… 2

구성과 표기 원칙 …… 4

여덟 물음으로 인삼에 다가가기 …… 5

하나의 물음을 여덟 조각으로 나누다 …… 5

1부 — 몸이라는 무대: 다섯 조절계 …… 6

2부 — 자물쇠: 핵수용체의 구조와 기능 …… 7

3부 — 배선: 조절계와 수용체를 잇다 …… 8

4부 — 열쇠: 인삼의 물질 …… 9

5부 — 결합: 열쇠를 자물쇠에 넣다 …… 10

6·7·8부 — 결과, 우회, 종합 …… 10

부를 잇는 네 개의 실 …… 11

장과 장의 상호 참조 …… 11

심리신경내분비대사면역과 영양 …… 13

항상성에서 통합 네트워크로 …… 15

1.1 내부 환경이라는 개념 …… 15

1.2 캐넌의 항상성과 되먹임 …… 17

1.3 온도조절기 모형의 한계 …… 18

1.4 다섯 조절계 …… 19

1.5 조절계가 공유하는 신호분자 …… 20

1.6 입력으로서의 영양소 …… 21

1.7 조절의 두 시간 층위 …… 23

1.8 통합 관점이 요구하는 방법론 …… 24

1.9 이 책의 논증 구조 …… 25

조절계의 진화적 기원 …… 28

2.1 두 종류의 물음 — 근접 원인과 궁극 원인 …… 28

2.2 공통 조상에서 갈라진 신호 언어 …… 29

2.3 세포내 공생 — 대사와 신호의 뿌리 …… 31

2.4 핵수용체의 진화적 기원 …… 32

2.5 신호 분자의 재사용과 겸직 …… 34

2.6 진화적 관점의 실용적 이점 …… 35

2.7 요약과 예고 …… 36

심리와 뇌 …… 40

3.1 정서를 매개하는 신경 회로: 파페즈 회로에서 편도체까지 …… 40

3.2 스트레스의 심리적 조절 변수: 통제감과 예측 가능성 ····· 43
3.3 스트레스 반응의 최종 분자 경로: HPA 축과 코르티코스테로이드 이중 수용체(MR/GR) ····· 44
3.4 교차 개념: 유전자 중복과 분화로 확장된 핵수용체 가족 ····· 46
3.5 세포 내 신호전달: 이차전령과 정서 기억의 공고화 ····· 48
3.6 후성유전적 프로그래밍: 초기 경험이 GR 발현을 새기다 ····· 49
3.7 심리신경면역 상호작용: 학습·염증·미주신경 반사 ····· 51
3.8 뇌 에너지 대사와 정서: 젖산 셔틀과 알로스타시스 부하 ····· 53
3.9 진화적 기원: 신경내분비 스트레스 축의 심층 보존 ····· 54
3.10 진세노사이드의 식물학적 기원과 다표적성 ····· 56
3.11 장–뇌 축: 진세노사이드의 세균 대사와 미생물 매개 조절 ····· 57
3.12 병리로의 이행: 만성 스트레스와 정서 질환 ····· 59
3.13 인삼과 핵수용체: 진세노사이드의 CNS·기분·스트레스 임상·전임상 근거 ····· 60

시상하부 — 항상성의 지휘소 ····· 69

4.1 위치와 경계 — 왜 시상하부인가 ····· 69
4.2 핵군 지도 — 실방핵·시삭상핵·궁상핵·시각교차상핵·시삭전구역·복내측핵 ····· 72
4.3 네 갈래의 입력 — 혈액·신경·뇌척수액·호르몬 되먹임 ····· 76
4.4 뇌실주위기관 — 장벽의 창과 사적 문맥혈관 ····· 80
4.5 두 갈래의 출력 — 신경분비와 자율신경 ····· 83
4.6 삼투압 조절 — 가장 깨끗한 항상성 사례 ····· 87
4.7 체온과 발열 — 설정점이 움직일 때 ····· 90
4.8 혈당을 지키는 반대조절 ····· 93
4.9 렙틴과 궁상핵 — 에너지의 장부와 멜라노코르틴 회로 ····· 97
4.10 수면·각성 스위치 ····· 100
4.11 시각교차상핵 — 몸의 시계 ····· 103
4.12 박동으로 말하는 생식 축 — GnRH ····· 107
4.13 옥시토신과 바소프레신 — 아홉 아미노산의 두 형제 ····· 111
4.14 변연계와의 접속 — 심리와 뇌의 회수 ····· 114
4.15 통합의 실패가 가르쳐 주는 것 — 병리 ····· 116
4.16 진세노사이드와 시상하부 — 핵수용체 관점의 종합 ····· 120

뇌하수체 축과 자율신경 ····· 134

5.1 화학 전령 사냥 ····· 134
5.2 세 개의 축 ····· 138
5.3 여섯 종류의 세포 — 뇌하수체 전엽 ····· 143
5.4 되먹임의 문법 ····· 147
5.5 대사율의 다이얼 — 갑상선 축 ····· 152

5.6 주기라는 문법 — 생식 축 ····· 155
5.7 스트레스라는 개념의 탄생 ····· 159
5.8 코르티솔은 무엇을 하는 호르몬인가 ····· 163
5.9 적응의 비용 — 알로스타시스 부하 ····· 167
5.10 축들 사이의 간섭 ····· 172
5.11 자율신경계 — 두 갈래 전선 ····· 177
5.12 심장 박동에 새겨진 균형 — 심박변이도 ····· 182
5.13 신경이 염증을 끄는 회로 ····· 186
5.14 요약과 예고 ····· 192
주요 호르몬 각론 ····· 205
6.1 두 세계를 가르는 선 ····· 205
6.2 코르티솔 — 두 개의 자물쇠를 여는 열쇠 ····· 208
6.3 알도스테론과 문지기 효소 ····· 212
6.4 에스트로겐 — 하나인 줄 알았던 수용체 ····· 215
6.5 프로게스테론, 안드로겐, 그리고 세포 안의 공장 ····· 219
6.6 혈액 속의 완충 — 운반 단백질 ····· 224
6.7 갑상선호르몬 — 가장 느린 다이얼 ····· 228
6.8 인슐린 — 막수용체 세계의 대표 ····· 232
6.9 동원의 팀 — 글루카곤, 카테콜아민, 성장호르몬 ····· 236
6.10 장에서 오는 전령 — 인크레틴 ····· 240
6.11 호르몬이 된 영양소 — 비타민 D ····· 244
6.12 지방조직이 내는 호르몬들 ····· 248
6.13 호르몬을 잰다는 것 ····· 252
6.14 요약과 예고 ····· 256
면역계의 원리 ····· 272
7.1 두 층의 방어 — 선천면역 vs 적응면역 ····· 272
7.2 자기냐 비자기냐, 그리고 패턴 — Janeway의 PAMP 가설 ····· 275
7.3 톨의 길 — TLR 발견사 ····· 279
7.4 선천면역의 일꾼들 — 세포 구성과 기능 ····· 282
7.5 면역의 지리 — 기관과 순환 ····· 287
7.6 염증 — 정형화된 초동 대응 ····· 292
7.7 적응면역 — 발명하는 방어 ····· 297
7.8 도움T세포의 갈래 — 반응의 방향타 ····· 303
7.9 기억의 두 형태 — 훈련된 면역 ····· 306
7.10 면역과 대사의 접점 — 저등급 염증 ····· 310
7.11 면역의 성차와 폐경 ····· 314
7.12 측정의 창 — 염증 지표 읽기 ····· 319
7.13 뇌와 면역의 왕복 회로 — 정리 ····· 323

7.14 요약과 예고 ····· 328
대사의 원리 ····· 345
8.1 세 연료의 경제학 ····· 345
8.2 공통 화로 — 미토콘드리아 ····· 350
8.3 두 국면의 스위치 — 섭식과 공복 ····· 356
8.4 창고의 해부 — 지방조직의 두 색 ····· 361
8.5 물류의 배 — 지단백 ····· 367
8.6 최대 소비처 — 근육 ····· 372
8.7 기아의 실험 — 뇌는 케톤을 배운다 ····· 377
8.8 연료들끼리의 경쟁 — 포도당–지방산 순환 ····· 382
8.9 인슐린 저항성 — 정의를 측정으로 ····· 388
8.10 저항성은 어떻게 자라나는가 ····· 393
8.11 대사증후군 — 묶음의 발견 ····· 399
8.12 리듬 위의 대사 ····· 403
8.13 요약과 예고 ····· 407
영양소, 네트워크의 입력 ····· 427
9.1 네 가지 참여 방식 ····· 427
9.2 전구체로서 — 뇌로 가는 원료 ····· 431
9.3 재료로서 — 막의 조성이 신호의 환경 ····· 435
9.4 조효소와 구조 성분 — 아연 손가락의 발견 ····· 438
9.5 리간드로서 I — 비타민이 호르몬이 될 때 ····· 442
9.6 리간드로서 II — 몸 안의 대사체가 신호가 될 때 ····· 447
9.7 미생물이 만드는 입력 — 단쇄지방산과 그 너머 ····· 451
9.8 식물이 보낸 신호 — 파이토케미컬 ····· 457
9.9 발달의 창 — 영양이 설정점을 새길 때 ····· 462
9.10 식욕 회로 — 입력이 입력을 조절한다 ····· 466
9.11 성분이 아니라 식탁 — 매트릭스의 문제 ····· 471
9.12 영양을 연구한다는 것 — 방법론의 늪 ····· 476
9.13 결핍과 과잉 사이 — 비선형의 문법 ····· 480
9.14 요약과 예고 ····· 486
폐경 — 네트워크의 재편 ····· 507
10.1 사건이 아니라 이행 ····· 507
10.2 호르몬 지형의 재편 ····· 511
10.3 대사의 재편 — 창고가 이사한다 ····· 514
10.4 체온의 재편 — 홍조의 회로 ····· 518
10.5 뼈의 재편 — 가장 빠른 손실 ····· 522
10.6 수면의 재편 ····· 526
10.7 기분의 재편 ····· 530
10.8 개입의 교훈 — WHI와 시기 가설 ····· 536

10.9 왜 이 시기가 이 책의 실험장인가 ····· 544
10.10 1부의 결산과 2부 예고 ····· 548

핵수용체의 구조와 기능 ····· 572

핵수용체의 진화 ····· 574
11.1 가족의 발견 ····· 574
11.2 가장 오래된 구성원들 ····· 577
11.3 스물다섯에서 마흔여덟으로 ····· 581
11.4 스테로이드 가지의 정밀사 ····· 585
11.5 원자 수준의 역사 읽기 ····· 589
11.6 낯선 것을 읽는 가지 — 이종물질 센서 ····· 593
11.7 식물 쪽의 사정 — 같은 화학, 다른 수용체 ····· 597
11.8 잃어버린 가지와 남은 가지 ····· 601
11.9 진화가 주머니에 남긴 것 ····· 606
11.10 요약과 예고 ····· 611
핵수용체 48종의 지도 ····· 628
12.1 왜 마흔여덟인가 ····· 628
12.2 이름의 규칙 ····· 633
12.3 작동 방식의 세 부류 ····· 639
12.4 고아 입양의 연대기 — 거꾸로 선 내분비학 ····· 646
12.5 남은 고아들과 회색 지대 ····· 653
12.6 발현의 지도 — 어디에 사는가 ····· 659
12.7 사람과 생쥐 — 두 장의 지도 ····· 665
12.8 지도 읽기의 연습 — GR의 좌표 ····· 669
12.9 약장 속의 가족 ····· 673
12.10 이 책의 주연들 ····· 679
12.11 요약과 예고 ····· 687
구조 해부 — 도메인·H12·보조인자 ····· 712
13.1 다섯 구역의 설계도 ····· 712
13.2 주소를 읽는 손 — DBD ····· 717
13.3 무질서의 구역 — N말단과 경첩 ····· 721
13.4 대기실의 관리인 — 샤페론 복합체 ····· 725
13.5 리간드의 방 — LBD의 샌드위치 ····· 728
13.6 스위치의 물리학 — H12의 자세 ····· 733
13.7 스위치가 부르는 손님 — 보조활성인자 ····· 736
13.8 침묵을 관리하는 손님 — 보조억제인자 ····· 740
13.9 둘이 하는 일 — 이량체의 문법 ····· 744
13.10 스위치 위의 스위치 — 번역 후 변형 ····· 747
13.11 스위치의 수명 — 분해와 재장전 ····· 751

13.12 구조를 보는 눈들 — 방법의 층위 ····· 754
13.13 전체를 보다 — 복합체의 시대 ····· 758
13.14 주머니의 기하학 — 크기라는 변수 ····· 762
13.15 요약과 예고 ····· 767
스테로이드 수용체 가족 (ER·GR·MR·AR·PR) ····· 782
14.1 다섯 형제의 가족 사진 ····· 782
14.2 수용체라는 개념의 탄생 ····· 787
14.3 에스트로겐 수용체 — 둘이 나눠 맡은 광역시 ····· 791
14.4 수용체가 표적이 된 역사 — ER와 유방암 ····· 795
14.5 조직 선택성의 실전 — SERM ····· 799
14.6 당질코르티코이드 수용체 — 편재하는 관리자 ····· 804
14.7 감수성의 병리학 — GR가 어긋날 때 ····· 809
14.8 광물코르티코이드 수용체 — 이름보다 넓은 관할 ····· 813
14.9 시소의 원형 — 해마의 GR와 MR ····· 818
14.10 형제들 사이의 리간드 월경(越境) ····· 824
14.11 막에서의 형제들 — 빠른 신호 ····· 828
14.12 뇌가 만드는 스테로이드 — 신경스테로이드 ····· 832
14.13 프로게스테론과 안드로겐 수용체 — 간략 각론 ····· 837
14.14 폐경 — 리간드가 떠난 수용체들 ····· 842
14.15 요약과 예고 ····· 847
대사 센서 수용체 (PPAR·LXR·FXR·VDR·RAR·RXR) ····· 863
15.1 ····· 863
15.2 ····· 867
15.3 ····· 872
15.4 ····· 877
15.5 LXR — 콜레스테롤의 수위 밸브 ····· 881
15.6 FXR — 되먹임의 교과서, 장과 간의 전화선 ····· 885
15.7 HNF4 — 간의 상근 주인 ····· 889
15.8 시계를 겸직하는 센서 — Rev-erb와 ROR ····· 892
15.9 겸직의 세 번째 얼굴 — 센서와 염증 ····· 896
15.10 간이라는 무대 — 센서들의 하루 ····· 900
15.11 VDR — 칼슘 너머의 관할 ····· 903
15.12 RAR와 RXR — 분화의 축과 공용 어댑터 ····· 907
15.13 PXR와 CAR — 국경의 세관 ····· 910
15.14 센서를 잰다는 것 — 리간드 활성 실험의 위계 ····· 915
15.15 표적으로서의 성적표 — 왜 어려운가 ····· 919
15.16 왜 이 영토가 인삼의 무대인가 — 도달의 지리 ····· 922
15.17 센서 영토의 공통 문법 ····· 925
15.18 요약과 예고 ····· 928

중복성과 시소효과 …… 953
16.1 왜 이론이 필요한가 …… 953
16.2 중복성인가 축중성인가 …… 956
16.3 핵수용체 가족에 새겨진 중복성 …… 959
16.4 중복성의 값 — 왜 개입이 어려운가 …… 963
16.5 시소효과 — 정의와 세 기전 …… 967
16.6 시소의 임상 실례 …… 973
16.7 시소의 정량 — 부호와 크기 …… 977
16.8 중복성과 시소는 한 뿌리다 …… 982
16.9 항상성·알로스타시스와의 재회 …… 985
16.10 반론과 응답 …… 988
16.11 네트워크의 언어로 — 측정과 모형 …… 991
16.12 시간이라는 축 — 시소는 언제 기우는가 …… 993
16.13 중복성과 시소의 사례집 …… 997
16.14 다른 분야는 이 문제를 어떻게 다뤘나 …… 1002
16.15 이 안경으로 인삼을 보면 …… 1006
16.16 2부의 결산과 3부 예고 …… 1009

핵수용체와 조절계들의 배선 …… 1025

에너지 배분의 진화 — 트레이드오프 …… 1027
17.1 생명은 예산을 짠다 …… 1027
17.2 저장하느냐 쓰느냐 — 대사 배분의 원형 …… 1032
17.3 절약 유전자와 그 유산 …… 1037
17.4 번식이냐 유지냐 — 노화의 트레이드오프 …… 1042
17.5 지금이냐 나중이냐 — 시간 할인의 생리 …… 1047
17.6 방어냐 성장이냐 — 면역의 값 …… 1053
17.7 트레이드오프를 중재하는 것이 조절계다 …… 1057
17.8 스트레스 반응은 왜 몸에 해로운가 — 적응의 역설 …… 1062
17.9 진화의학이라는 틀 …… 1068
17.10 불일치라는 현대의 조건 …… 1073
17.11 인삼을 트레이드오프의 관점에서 보면 …… 1080
17.12 예고된 회수의 목록 …… 1085
17.13 요약과 예고 …… 1089
신경내분비계와 핵수용체 — 되먹임 회로 …… 1109
18.1 되먹임이라는 설계 …… 1109
18.2 스트레스 축의 시동 — CRH와 그 위 …… 1114
18.3 되먹임의 유전자 발현 층 …… 1118
18.4 빠른 되먹임과 느린 되먹임 …… 1124
18.5 코르티솔은 무엇을 하도록 축을 켜는가 …… 1128

18.6 설정점을 옮기는 것들 ····· 1132
18.7 리듬을 만드는 되먹임 — 코르티솔의 하루 ····· 1137
18.8 다른 두 축 — 갑상선과 생식 ····· 1140
18.9 자율신경이라는 빠른 출력 ····· 1144
18.10 축들 사이의 되먹임 간섭 ····· 1148
18.11 뇌가 대사를 되먹이다 — 인슐린과 렙틴의 중추 작용 ····· 1154
18.12 되먹임을 재는 검사들 — 회로의 탐침 ····· 1158
18.13 폐경이 스트레스 축을 바꾼다 — 두 축의 교차 ····· 1163
18.14 되먹임 회로의 병리 ····· 1168
18.15 회로 관점이 바꾸는 질문 ····· 1172
18.16 인삼과 신경내분비 되먹임 ····· 1177
18.17 요약과 예고 ····· 1181
면역계와 핵수용체 — 트랜스리프레션 ····· 1211
19.1 두 언어의 만남 ····· 1211
19.2 간접 길 — 제동 단백질을 만들다 ····· 1213
19.3 직접 길 — 전사인자를 붙들다 ····· 1216
19.4 염증의 사령탑 — NF-κB와 AP-1 ····· 1218
19.5 두 팔은 왜 갈라지지 않는가 ····· 1221
19.6 해리형 리간드의 오랜 추구 ····· 1225
19.7 GR만이 아니다 — 센서들의 공통 겸직 ····· 1228
19.8 반대 방향 — 염증이 핵수용체를 누르다 ····· 1231
19.9 대사와 면역의 접점 — 다시 만나는 회로 ····· 1233
19.10 부작용 목록을 회로로 읽다 ····· 1236
19.11 트레이드오프의 집행 — 왜 이 겸직인가 ····· 1239
19.12 시간의 차원 — 일주기와 염증 ····· 1241
19.13 세포 유형이라는 변수 ····· 1244
19.14 인삼과 면역 회로 ····· 1246
19.15 요약과 예고 ····· 1251
대사와 핵수용체 — 지질을 읽는 센서들 ····· 1269
20.1 ····· 1269
20.2 ····· 1274
20.3 ····· 1279
20.4 ····· 1283
20.5 ····· 1288
20.6 ····· 1295
20.7 ····· 1300
20.8 ····· 1305
20.9 ····· 1310

20.10 ····· 1315
20.11 ····· 1319
20.12 ····· 1324
20.13 ····· 1327
20.14 ····· 1332
20.15 ····· 1337
20.16 ····· 1343

인삼의 물질과 그 기원 ····· 1356

인삼이라는 식물 — 진세노사이드는 왜 존재하는가 ····· 1358
21.1 ····· 1358
21.2 ····· 1361
21.3 ····· 1365
21.4 ····· 1370
21.5 ····· 1374
21.6 ····· 1378
21.7 ····· 1382
21.8 ····· 1385
21.9 ····· 1392
21.10 ····· 1396
21.11 ····· 1400
21.12 ····· 1403
21.13 ····· 1408
21.14 ····· 1415
주요 진세노사이드 각론 — 혼합물을 열다 ····· 1432
22.1 혼합물을 여는 이유 ····· 1432
22.2 두 계열 — 다이올과 트라이올 ····· 1436
22.3 Rb1 — 다이올 계열의 대표 ····· 1439
22.4 Rg1 — 트라이올 계열의 대표 ····· 1444
22.5 Rb1과 Rg1 — 시소의 축소판 ····· 1448
22.6 Rg3 — 가공이 낳은 성분 ····· 1453
22.7 화합물 K — 장이 만드는 성분 ····· 1457
22.8 Re, Rd, 그리고 나머지 ····· 1461
22.9 성분과 성분 — 함께 있을 때 ····· 1465
22.10 성분마다 다른 사다리 ····· 1471
22.11 각론의 함정 — 농도와 사람 ····· 1476
22.12 혼합물로 돌아가기 — 부분의 합인가 ····· 1482
22.13 표준화라는 과제 ····· 1487
22.14 요약과 예고 ····· 1492

흡수·대사·생체이용률 — 열쇠의 여정 ····· 1505
23.1 열쇠의 여정 ····· 1505
23.2 흡수의 벽 ····· 1507
23.3 장내 세균 — 진짜 활성화 공장 ····· 1510
23.4 화합물 K로 가는 사다리 ····· 1513
23.5 사람에서 실제로 무엇이 나오는가 ····· 1515
23.6 사람마다 다른 공장 ····· 1519
23.7 전구약물이라는 관점 ····· 1522
23.8 도달 가능성 다시 — 사다리의 가로축 ····· 1524
23.9 가공과 발효가 여정을 바꾼다 ····· 1527
23.10 간이라는 두 번째 관문 ····· 1530
23.11 낮은 생체이용률의 두 얼굴 ····· 1533
23.12 개인차의 함의 ····· 1535
23.13 측정의 어려움 ····· 1539
23.14 요약과 예고 ····· 1543
가공의 화학 — 홍삼·흑삼·발효 ····· 1552
24.1 가공이라는 화학 반응 ····· 1552
24.2 홍삼 — 찌기의 화학 ····· 1555
24.3 찌기가 낳는 새 열쇠들 ····· 1558
24.4 흑삼 — 거듭 찌기 ····· 1562
24.5 발효 — 미생물의 화학 ····· 1565
24.6 가공 조건이라는 손잡이 ····· 1571
24.7 두 가공의 비교 ····· 1575
24.8 갈변과 비진세노사이드 산물 ····· 1580
24.9 가공이 도달 가능성을 바꾸는 방식 ····· 1584
24.10 가공이 작용 프로필을 바꾸는가 ····· 1588
24.11 발효홍삼 — 두 가공의 결합 ····· 1594
24.12 인삼의 화학적 다양성 — 종합 ····· 1598
24.13 요약과 예고 ····· 1604
비사포닌 성분 — 인삼의 나머지 절반 ····· 1614
25.1 사포닌 너머 ····· 1614
25.2 다당체 — 면역의 성분 ····· 1620
25.3 다당체의 작용 층위 ····· 1624
25.4 폴리아세틸렌 — 지용성 소분자 ····· 1629
25.5 페놀류와 그 밖의 성분 ····· 1634
25.6 비사포닌과 핵수용체 — 경계 긋기 ····· 1638
25.7 효과의 귀속 문제 ····· 1642
25.8 전체는 성분의 합 이상인가 — 다시 ····· 1647
25.9 비사포닌 연구의 어려움 ····· 1651

25.10 인삼을 성분으로 나눈다는 것 ····· 1655
25.11 인삼의 초상 — 4부 종결 ····· 1659
25.12 5부 예고 — 자물쇠에 넣다 ····· 1665

결합의 물음 ····· 1677

분자 인식의 진화 — 결합을 어떻게 물을 것인가 ····· 1679
26.1 결합이라는 사건 ····· 1679
26.2 자물쇠와 열쇠 — 은유의 한계 ····· 1683
26.3 유도 맞춤 — 자물쇠가 열쇠에 맞춘다 ····· 1688
26.4 결합의 세기 — 친화도 ····· 1693
26.5 인식은 어떻게 진화했는가 ····· 1698
26.6 리간드 이용 — 무엇이 먼저인가 ····· 1704
26.7 자기 리간드와 외래 분자 ····· 1709
26.8 진세노사이드는 어떤 결합을 하는가 ····· 1713
26.9 결합과 활성은 다르다 ····· 1718
26.10 결합을 보는 방법들 ····· 1722
26.11 계산과 측정의 간극 ····· 1728
26.12 무엇을 결합의 증거로 삼을까 ····· 1732
26.13 5부의 지도 ····· 1736

차 례

머리말

인삼을 분자의 언어로 다시 읽는다

인삼은 우리 문화에서 가장 오래 신뢰받아 온 약재다. 그러나 오래 믿어 왔다는 사실이 곧 이해했다는 뜻은 아니다. 왜 이 뿌리가 기운을 돋우고, 왜 어떤 사람에게는 잘 맞고 어떤 사람에게는 그렇지 않은지, 그 물음에 분자 수준의 답을 내놓으려는 시도는 비교적 최근의 일이다.

이 책은 그 답의 한 갈래를 따라간다. 핵수용체라는 조절 장치가 그것이다. 세포 안에서 유전자의 스위치를 직접 쥐고 있는 이 단백질 무리는 스테로이드 호르몬을 비롯한 지용성 신호를 받아들이도록 진화했다. 그런데 인삼의 대표 성분인 진세노사이드는 바로 그 스테로이드와 골격이 닮았다. 닮은 열쇠가 자물쇠 근처를 서성인다면 무슨 일이 벌어지는가. 이 책의 전체 논의는 이 한 문장의 물음을 풀어 쓴 것이다.

필자는 2014년 서울대학교에서 폐경 이후 여성을 대상으로 발효홍삼 섭취가 우울지표, 혈당, 유리지방산, 그리고 호르몬들에 미치는 영향을 구조방정식모형으로 분석한 연구로 박사학위를 받았다. 그 연구에서 얻은 관점 하나가 이 책의 뼈대가 되었다. 호르몬과 대사 지표는 하나씩 떼어 보아서는 이해되지 않으며, 서로 밀고 당기는 그물망으로 보아야 한다는 것이다. 핵수용체의 중복성과 시소효과라는 개념이 여기서 나왔다.

이 책은 인삼의 효능을 선전하지 않는다. 오히려 어디까지가 확립된 사실이고 어디부터가 가설인지를 매 장에서 구별하려 애썼다. 시험관에서 관찰된 농도가 사람이 삼킨 뒤 몸속에 실제로 도달하는 농도와 얼마나 떨어져 있는지, 계산으로 얻은 결합력 추정치가 측정값과 어떻게 다른지를 정면으로 다룬다. 그 구별이야말로 전통 약재를 과학의 언어로 옮길 때 지켜야 할 최소한의 예의라고 믿는다.

독자로는 식품영양학과 약학, 생명과학의 대학원생과 연구자, 그리고 한의학과 천연물 분야에서 분자 기전을 알고 싶어 하는 임상가를 염두에 두었다. 예비 지식이 없어도 1부부터 차례로 읽

으면 논의를 따라올 수 있도록 구성했다.

이 책을 읽는 법

구성과 표기 원칙

이 책은 여덟 개의 부로 이루어져 있고, 각 부는 하나의 물음에만 답한다. 1부는 몸이 무엇을 조절하는가, 2부는 그 조절의 분자 장치가 무엇인가, 3부는 장치가 조절계에 어떻게 배선되어 있는가, 4부는 인삼의 물질이 무엇인가, 5부는 그 물질이 장치에 결합하는가, 6부는 결합의 결과로 무슨 일이 생기는가, 7부는 결합하지 않고도 나타나는 효과는 무엇인가, 8부는 이 모두를 합치면 무엇이 보이는가를 묻는다.

각 부의 첫머리에는 진화를 다루는 장을 두었다. 어떤 구조가 왜 존재하는가를 먼저 물은 뒤에 그것이 어떻게 작동하는가로 들어가는 편이 이해에 유리하기 때문이다.

본문 바깥의 여백은 방주로 쓴다. 용어의 원어와 약어, 수치의 단위, 다른 장으로 이어지는 안내가 그 자리에 놓인다. 본문의 흐름을 끊지 않으면서 필요한 정보를 곁에 두기 위한 장치다.

표기 원칙은 다음과 같다. 인용은 미국심리학회 방식을 따르며, 본문에는 저자와 연도만 적고 전체 서지는 책 끝에 모았다. 확립된 사실과 저자의 해석은 문장 안에서 구별해 적었고, 가설에 해당하는 서술에는 그 사실을 명시했다. 검증하지 못한 수치는 싣지 않았다.

이 책의 구성과 흐름

여덟 물음으로 인삼에 다가가기

이 책은 인삼의 효능을 나열하지 않는다. 대신 하나의 물음을 여덟 개의 부로 나누어 차례로 검토한다. 그 물음은 다음과 같다. 스테로이드(steroid, 類固醇)와 골격을 공유하는 진세노사이드(ginsenoside)가 유전자 발현을 조절하는 핵수용체(nuclear receptor, 核受容體)에 실제로 결합하는가. 이 물음을 검증 가능한 형태로 풀려면 순서가 필요하다. 먼저 수용체가 놓인 몸의 조절 체계를 규정하고, 다음으로 수용체 자체의 구조를 규명하며, 그 둘의 연결을 그린 뒤, 인삼의 물질을 규정하고, 결합을 검증하고, 결과를 확인해야 한다. 여덟 부는 이 논리적 순서를 따른다. 이 절은 각 부와 장이 무엇을 다루는지, 그리고 그것들이 서로 어떻게 연결되어 하나의 논증을 이루는지를 미리 지도로 보인다.

하나의 물음을 여덟 조각으로 나누다

복잡한 물음은 작은 물음들로 분해할 때 검증 가능해진다. 인삼이 핵수용체에 작용하는가라는 물음은 그 자체로는 너무 커서 참·거짓을 가릴 수 없다. 이 물음은 적어도 네 개의 하위 물음을 포함한다. 첫째, 인삼의 어떤 분자가 후보인가. 둘째, 그 분자가 어떤 수용체에 결합하는가. 셋째, 결합이 수용체를 활성화하는가. 넷째, 그 활성화가 사람에서 관찰되는 효과로 이어지는가. 각 하위 물음은 다시 앞선 지식을 전제한다. 어떤 수용체에 결합하는지를 물으려면 수용체가 무엇인지 알아야 하고, 수용체를 알려면 그것이 조절하는 생리를 알아야 한다.

이 의존 관계가 여덟 부의 배열을 결정한다. 1부에서 3부는 수용체가 놓인 맥락, 곧 몸의 조절 체계와 그 분자 장치와 둘의 연결을 세운다. 4부는 후보 물질을, 5부는 결합을, 6부는 효과를 다룬다. 7부는 결합을 경유하지 않는 경로를 분리하고, 8부는 전체를 종합한다. 뒤의 부는 앞의 부가 확립한 개념 위에서만 성립하므로, 순서를 건너뛴 논의는 근거가 부실해진다. 인삼 문헌에서

자주 나타나는 과장의 상당수가 이 순서를 건너뛴 데서 비롯된다.

이 책은 각 서술에 근거의 등급을 부여한다. 확립·유력·예비·가설의 네 등급이 그것이며, 등급별 표기 방식은 1장 표 1-3에 정리되어 있다. 이 등급 체계는 여덟 부 전체에 일관되게 적용되어, 최종적으로 인삼에 대한 검증 가능한 명제의 목록을 남기는 것을 목표로 한다. 아래에서 각 부의 내용과 상호 연결을 차례로 설명한다.

1부 — 몸이라는 무대: 다섯 조절계

1부는 인삼이 작용할 맥락인 몸의 조절 체계를 규정한다. 1장은 항상성 개념에서 출발하여, 단일 되먹임 조절기의 집합으로는 설명되지 않는 세 현상을 통해 통합 네트워크 관점을 도입한다. 2장은 신경·내분비·면역·대사의 네 조절계가 왜 동일한 신호 분자를 공유하는지를 진화의 시간 축에서 설명한다. 3장부터 9장까지는 이 네트워크의 구성 요소를 하나씩 다룬다. 3장 심리와 뇌, 4장 시상하부, 5장 뇌하수체 축과 자율신경, 6장 주요 호르몬, 7장 면역계, 8장 대사, 9장 영양소 입력이 그것이다. 10장은 폐경을 네트워크의 재편으로 다루어, 6부의 임상 논의가 놓일 배경을 마련한다.

1부의 장들은 뒤의 부와 직접 연결된다. 5장의 시상하부-뇌하수체-부신 축은 3부 18장의 되먹임 회로에서 핵수용체 수준으로 재조명되고, 7장의 면역은 19장의 트랜스리프레션(transrepression, **轉寫抑制**)으로, 8장의 대사는 20장의 대사 센서 회로로 이어진다. 9장에서 다루는 영양소 리간드, 곧 비타민 A와 D가 핵수용체에 결합한다는 사실은 4부에서 인삼의 진세노사이드가 같은 계열의 후보가 될 수 있다는 논의의 직접적 선례가 된다. 곧 1부는 독립된 배경 설명이 아니라, 뒤의 모든 부가 참조할 좌표계를 세우는 부다.

1부의 핵심 개념은 중복성(**重複性**, redundancy)이다. 하나의 지표가 여러 신호에 의해 결정되고 하나의 신호가 여러 지표를 움직인다는 관찰은, 몸이 출력이 서로 얽힌 그물망임을 보여 준

다. 이 중복성은 2부 16장에서 핵수용체 수준으로, 3부에서 회로 수준으로 반복해 등장하며, 최종적으로 인삼을 여러 표적에 약하게 작용하는 물질로 해석하는 근거가 된다. 개별 효능을 따로 세는 대신 네트워크의 이동으로 보는 이 관점이 1부가 제공하는 렌즈다.

2부 — 자물쇠: 핵수용체의 구조와 기능

2부는 인삼이 결합할 대상인 핵수용체를 해부한다. 11장은 핵수용체가 어떻게 진화했는지를 다루어 이 단백질 가족의 기원을 세우고, 12장은 사람의 핵수용체 48종의 전체 지도를 제시한다. 13장은 수용체의 공통 구조, 곧 DNA 결합 도메인과 리간드 결합 도메인, 그리고 활성화를 매개하는 H12 나선과 보조인자(coregulator, **補助因子**)의 작동을 해부한다. 14장은 스테로이드 수용체 가족을, 15장은 대사 센서 수용체를 다룬다. 이 두 장의 구분이 5부의 결합 논의를 조직하는 축이 된다.

14장과 15장의 대비가 이 책의 핵심 논거 하나를 예비한다. 스테로이드 수용체는 자기 호르몬 하나에 정밀하게 맞는 좁고 깊은 리간드 주머니를 갖는 반면, 대사 센서는 다양한 지질을 두루 받아들이는 넓고 얕은 주머니를 갖는다. 이 구조적 차이는 5부에서 진세노사이드가 어느 쪽 수용체에 더 결합하기 쉬운지를 예측하는 근거가 된다. 15장은 또한 리간드 활성의 사다리, 곧 결합에서 활성화로, 활성화에서 결과로 오르는 근거의 위계를 세우는데, 이 사다리는 5부와 6부에서 인삼의 증거를 채점하는 기준으로 반복 사용된다.

16장의 중복성과 시소효과(seesaw effect)는 2부와 3부를 잇는 마디다. 여러 수용체가 겹치는 기능을 나누어 맡는 중복성과, 한 축을 올리면 다른 축이 내려가는 시소 관계는, 하나의 표적을 강하게 조절하는 전략과 여러 표적을 약하게 조절하는 전략의 차이를 규정한다. 이 대비가 3부의 트레이드오프 논의로 이어지고, 최종적으로 강한 단일 표적 약과 인삼의 약한 다중 조절을 가르는 개념 틀이 된다.

표 0-1. 여덟 부의 구성과 인삼 이해에서의 의미

부	이 부가 답하는 물음	인삼 이해에서의 의미
1부	몸은 무엇을 조절하는가	인삼이 작용할 무대(조절 네트워크)를 세운다
2부	조절의 분자 장치는 무엇인가	인삼이 결합할 핵수용체를 규명한다
3부	장치는 조절계에 어떻게 배선되나	하나의 신호가 여러 회로를 움직이는 기전을 밝힌다
4부	인삼의 물질은 무엇인가	후보 분자인 진세노사이드의 성질을 규정한다
5부	물질이 장치에 결합하는가	결합의 증거를 근거 등급으로 채점한다
6부	결합의 결과로 무슨 일이 생기나	결합이 대사·기분·염증 효과로 이어지는지 검토한다
7부	결합 없이 나타나는 효과는 무엇인가	수용체를 경유하지 않는 작용을 분리한다
8부	모두 합치면 무엇이 보이나	약한 다중 조절자 모형으로 종합한다

3부 — 배선: 조절계와 수용체를 잇다

3부는 1부의 조절계와 2부의 수용체를 연결하여, 하나의 신호가 어떻게 여러 회로를 동시에 움직이는지를 회로도로 그린다. 17장은 이 배선을 진화적 트레이드오프(trade-off, 교환관계)의 관점에서 열어, 왜 하나의 수용체가 여러 기능을 겸하게 되었는지를 설명한다. 18장은 신경내분비 되먹임 회로를, 19장은 면역 억제의 트랜스리프레션 회로를, 20장은 대사 센서 회로를 다룬다. 이 세 회로는 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)라는 공통 마디에서 겹치며, 20장 끝에서 되먹임·면역·대사가 하나의 수용체의 세 얼굴로 종합된다.

3부는 1부와 2부의 개념이 실제 회로로 구현되는 부다. 5장의 스트레스 축은 18장에서 GR의 되먹임으로, 7장의 면역은 19장에서 GR와 대사 센서의 트랜스리프레션으로, 8장의 대사는 20장에서 지질 센서 회로로 구체화된다. 16장의 시소는 18장의 우울 되먹임과 19장의 염증 상호억제에서 반복해 나타난다. 이 배선의 핵심 교훈은 표적의 넓이가 효능의 넓이이자 부작용의 넓이라는 것으로, 이는 6부에서 인삼의 광범위하고 완만한 효과를 해석하는 직접적 근거가 된다.

[그림 0-1 자리]

좌에서 우로 1~8부를 배치. 1~3부(자물쇠: 조절계·수용체·배선)를 한 묶음, 4부(열쇠: 진세노사이드), 5부(결합), 6~8부(효과·비수용체·종합)를 각 묶음으로 표시. 부 사이를 화살표로 잇고, 되풀이되는 네 개념(중복성·시소, 사다리, 도달 가능성, 근거 등급)이 여러 부를 관통하는 세로 띠로 표기. 1부 조절계와 3부 회로를 잇는 대각 화살표(7장→19장, 8장→20장, 5장→18장) 병기

개념도(저자 작성)

그림 0-1. 여덟 부의 논리적 흐름과 상호 연결

4부 — 열쇠: 인삼의 물질

4부는 무대에서 물질로 전환하여 인삼의 성분을 규정한다. 21장은 인삼이라는 식물과 진세노사이드의 진화적 기원을 다루어, 이 분자가 사람의 수용체를 위해서가 아니라 식물의 방어를 위해 진화한 트라이터페노이드 사포닌임을 밝힌다. 22장은 주요 진세노사이드를 성분별로 검토하고, 23장은 흡수·대사·생체이용률을, 24장은 가공의 화학을, 25장은 비사포닌 성분을 다룬다. 이 다섯 장은 인삼이 단일 물질이 아니라 조성이 변동하는 혼합물임을 확립한다.

4부는 5부와 6부의 전제를 놓는다. 21장에서 밝히는 진세노사이드의 스테로이드 유사 구조는 5부의 결합 가설의 근거이고, 23장에서 다루는 낮은 생체이용률과 장내 세균에 의한 대사 전환은 5부의 결합 실험이 어떤 분자를 대상으로 삼아야 하는지, 6부의 임상 효과가 왜 개인차를 보이는지를 규정한다. 9장의 영양소 리간드 개념이 여기서 인삼으로 확장되며, 15장의 사다리와 20장의 도달 가능성 개념이 4부의 논의에 반복 적용된다.

5부 — 결합: 열쇠를 자물쇠에 넣다

5부는 이 책의 중심 물음에 직접 답한다. 26장은 분자 인식이 어떻게 진화했는지를 다루어 결합을 묻는 틀을 세우고, 결합의 세 가지 검증 방법, 곧 직접 결합 측정, 세포 활성 측정, 계산 예측을 구분한다. 이후의 장들은 진세노사이드가 스테로이드 수용체와 대사 센서에 결합하는지를 수용체별로 검토하며, 15장에서 세운 사다리와 26장에서 세운 채점 기준을 적용한다. 결합의 유무만이 아니라 그 세기(친화도)와 사람 몸에서의 도달 가능성을 함께 따지는 것이 5부의 원칙이다.

5부는 4부의 물질 규정과 6부의 효과 검증 사이의 다리다. 결합이 확인되지 않으면 6부의 효과를 수용체 작용으로 귀속할 수 없고, 결합이 확인되어도 도달 가능성이 없으면 사람에서의 효과로 이어지지 않는다. 이 이중 조건이 인삼 결합 문헌의 상당수를 절반의 주장으로 남기며, 5부는 어디까지가 확인된 결합이고 어디부터가 계산된 가능성인지를 근거 등급으로 분리한다.

6·7·8부 — 결과, 우회, 종합

6부는 결합의 결과로 나타나는 약리 효과를 검토한다. 대사 지표, 기분, 염증에 대한 인삼의 임상 근거를 5부의 결합 지도 위에서 읽어, 관찰된 효과가 어느 회로의 어느 지점에 대한 것인지를 묻는다. 10장의 폐경과 18~20장의 회로가 여기서 임상 자료의 해석 틀로 재등장한다. 7부는 결합을 경유하지 않는 효과, 곧 25장에서 예고한 세포막 작용과 다당체의 면역 작용을 분리하여, 수용체 작용과 비수용체 작용을 뒤섞지 않도록 한다. 8부는 이 모두를 종합하여 인삼을 약한 다중 조절자로 규정하고, 그 모형의 강점과 한계를 정리한다.

6·7·8부는 앞의 다섯 부가 세운 개념을 인삼이라는 실제 대상에 적용하는 부다. 근거 등급, 사다리, 도달 가능성, 중복성이라는 네 도구가 여기서 임상 자료를 정리하는 격자로 작동한다. 이 부들의 결론은 인삼에 대한 찬사도 폄훼도 아니며, 무엇이 확립되었고 무엇이 열려 있는지를 구별한 명제의 목록이다.

부를 잇는 네 개의 실

여덟 부는 순차적이지만, 몇 개의 개념이 여러 부를 세로로 관통하며 논의를 하나로 묶는다. 첫째는 중복성과 시소효과다. 1장에서 네트워크 수준으로 도입되어 16장에서 수용체 수준으로, 18~20장에서 회로 수준으로 반복되며, 인삼의 다중 표적 작용을 해석하는 개념 틀이 된다. 둘째는 리간드 활성의 사다리다. 15장에서 세워져 5부와 6부에서 인삼의 증거를 채점하는 위계로 쓰인다.

셋째는 도달 가능성이다. 20장에서 농도라는 관문으로 도입되어 23장에서 흡수·대사의 여정으로 구체화되고, 5부와 6부에서 세포 실험과 사람 사이의 간극을 재는 축이 된다. 넷째는 근거의 등급이다. 1장에서 정의되어 책 전체에서 확립과 가설을 구별하는 장치로 작동한다. 이 네 개념은 각 부에서 따로 등장하지만 실제로는 하나의 해석 체계를 이루며, 독자가 어느 장을 읽든 이 네 실을 붙잡으면 그 장이 전체 논증에서 차지하는 위치를 알 수 있다.

이 네 실에 더해, 각 부의 첫 장을 진화(evolution, **進化**)의 물음으로 여는 배치가 책 전체를 관통한다. 어떤 구조가 지금 어떻게 작동하는지를 묻기 전에 그것이 왜 존재하는지를 물으면 그 구조의 쓰임과 한계가 함께 드러난다. 핵수용체가 왜 여러 기능을 겸하도록 진화했는지를 알면 인삼처럼 여러 표적에 작용하는 물질이 왜 효능과 부작용을 함께 갖는지가 설명되고, 진세노사이드가 왜 식물의 방어를 위해 진화했는지를 알면 그것이 사람 수용체에 왜 약하게만 결합하는지가 설명된다. 진화적 시선은 인삼의 기능을 개별 효능의 목록이 아니라 하나의 논리로 읽게 한다.

장과 장의 상호 참조

이 책의 장들은 선형으로 읽도록 배열되어 있으나, 실제로는 여러 갈래로 서로를 참조한다. 조절계를 다루는 1부의 장들은 그 조절계의 수용체 배선을 다루는 3부의 장들과 짝을 이룬다. 5장은 18장과, 7장은 19장과, 8장은 20장과 연결된다. 수용체 종류

를 다루는 2부의 14장과 15장은 결합을 다루는 5부에서 다시 호출된다. 인삼의 물질을 다루는 4부의 23장과 24장은 6부의 임상 해석에서 개인차와 제품 차이를 설명하는 근거가 된다. 표 0-2는 부와 장의 지도를 요약한 것이다.

표 0-2. 부와 장의 지도

부	장	핵심 내용
1부	1 – 10장	다섯 조절계와 통합 네트워크, 폐경
2부	11 – 16장	핵수용체 48종·구조·스테로이드/대사 센서·중복성
3부	17 – 20장	트레이드오프·되먹임·면역·대사 배선
4부	21 – 25장	진세노사이드 화학·각론·흡수·가공·비사포닌
5부	26장 이후	분자 인식과 결합의 검증
6 – 8부	이후	임상 효과·비수용체 작용·종합

이 상호 참조 구조 때문에, 특정 주제에 관심 있는 독자는 관련 장들을 갈래로 묶어 읽을 수 있다. 예를 들어 인삼과 대사에 관심이 있다면 8장, 15장, 20장, 23장, 그리고 6부의 대사 관련 장을 하나의 갈래로 읽을 수 있고, 스트레스와 기분에 관심이 있다면 5장, 18장, 10장, 그리고 6부의 기분 관련 장을 묶어 읽을 수 있다. 다만 각 갈래는 앞선 부에서 세운 개념을 전제하므로, 처음 읽는 독자는 1부부터 순차적으로 읽어 좌표계를 먼저 세우기를 권한다.

정리하면, 이 책의 구성은 하나의 물음을 여덟 조각으로 나누고, 각 조각이 앞 조각을 딛고 서도록 배열한 논증 구조다. 여덟 부는 순서대로 자물쇠와 열쇠를 그리고 그 결합을 검증하며, 중복성·사다리·도달 가능성·근거 등급이라는 네 개념이 그 전체를 세로로 관통한다. 이 지도를 손에 쥐면, 이후 각 장에서 다루는 세부가 인삼이라는 하나의 물음에 어떻게 기여하는지를 잃지 않고 따라갈 수 있다.

제 1 부

심리신경내분비대사면역과 영양

하나의 통합 네트워크 — 몸은 무엇을 조절하는가

제 1 장

항상성에서 통합 네트워크로

항상성(homeostasis, 恒常性)은 생물체가 외부 환경의 변동과 무관하게 내부 상태를 좁은 범위로 유지하는 성질이다. 체온, 혈당, 혈액 산도, 삼투압이 모두 이 방식으로 조절된다.[1] 이 장은 항상성 개념을 정의하고, 그 개념만으로 설명되지 않는 세 현상을 제시한 뒤, 그것을 포괄하는 통합 네트워크(integrated network, 統合網) 관점을 도입한다. 통합 네트워크란 신경·내분비·면역·대사·심리의 다섯 조절계가 공통의 신호분자를 매개로 서로의 출력을 조절하여 하나의 연결된 계로 작동한다는 관점이다. 이 관점은 인삼(人蔘, Panax ginseng)의 작용을 해석하는 이 책의 기본 틀이 된다. 인삼의 대표 성분이 여러 계통에 걸쳐 완만한 효과를 낸다는 보고가[11] 단일 표적 모형보다 네트워크 모형에서 더 자연스럽게 설명되기 때문이다.

1.1 내부 환경이라는 개념

내부 환경(milieu intérieur, 內部環境)은 세포가 직접 잠겨 있는 세포외액(extracellular fluid, 細胞外液)의 조성 전체를 가리키는 개념이다. 19세기 프랑스의 생리학자 클로드 베르나르(Claude Bernard)는 고등 생물이 외부 환경과 내부 환경이라는 두 환경 속에 산다고 보고, 자유로운 생명은 내부 환경의 항상성 위에서만 가능하다고 기술하였다.[1] 세포는 진화의 기원에서 바닷물에 잠겨 있었고, 육상 생물은 그 조건을 몸 안으로 옮겨 세포외액의 형태로 유지한다.

내부 환경에서 조절되는 변수는 여럿이다. 나트륨·칼륨·칼슘 같은 이온 농도, 포도당 농도, 수소이온농도로 표시되는 산도(pH), 삼투압, 산소와 이산화탄소 분압, 그리고 온도가 각각 좁은 범위로 유지된다. 이 변수들은 서로 독립적이지 않으며, 하나의 조절이 다른 변수에 영향을 준다. 예를 들어 산도의 조절은 호흡을 통한 이산화탄소 배출과 신장을 통한 중탄산염 재흡수에 함께 의존한다. 주요 변수의 정상 범위는 표 1-1과 같으며, 대

부분 좁은 구간에 집중된다.[15] 오래 통용된 심부 체온 섭씨 37.0 도 역시 재검토 결과 개인과 시간에 따라 더 넓게 분포함이 보고 되었다.[16]

표 1-1. 주요 내부 환경 변수의 정상 범위

변수	정상 범위	비고	출처
나트륨 (Na+)	135–145 mmol/L	세포외액 주요 양이온	Kratz(2004)
칼륨 (K+)	3.5–5.0 mmol/L	세포 내외 농도차 큼	Kratz(2004)
이온화 칼슘 (Ca2+)	1.1–1.3 mmol/L	총칼슘 2.2–2.6 mmol/L	Kratz(2004)
염소 (Cl−)	98–106 mmol/L	주요 음이온	Kratz(2004)
중탄산 (HCO3−)	22–29 mmol/L	산–염기 완충	Kratz(2004)
공복 혈당	3.9–5.5 mmol/L (70–100 mg/dL)	포도당	Kratz(2004)
동맥혈 pH	7.35–7.45	산도	Kratz(2004)
삼투질농도	275–295 mOsm/kg	삼투압	Kratz(2004)
동맥혈 PaCO2	35–45 mmHg	호흡 조절	Kratz(2004)
심부 체온	36.5–37.5 °C	일주기 변동	Mackowiak(1992)

베르나르의 개념이 중요한 것은 그것이 생리학의 관점을 기관별 기능의 기술에서 공통 목적의 공유로 전환했기 때문이다. 심장의 박출, 폐의 환기, 신장의 여과는 각기 다른 기능이지만, 내부 환경의 유지라는 하나의 목적에 수렴한다. 이 목적 지향적 관점이 뒤에 다룰 통합 네트워크 개념의 출발점이다. 다만 베르나르의 개념은 무엇이 유지되는가를 기술했을 뿐, 어떤 기전으로 유지되는가는 다음 절에서 캐넌이 체계화하였다.

인삼은 전통적으로 강장제(adaptogen, 强壯劑)로 분류되어 왔으며, 이는 특정 증상을 겨냥하기보다 스트레스에 대한 생체의 적응 능력, 곧 항상성 유지 용량을 높인다는 개념이다.[7] 파노시안과 위크만(Panossian & Wikman)은 강장제로 분류되는 식물들이 중추신경계와 스트레스 반응계의 여러 매개자에 동시에 작용하여 비특이적 저항성을 높인다고 정리하였다.[7] 강장제 개념은 경험적 분류이며 분자 기전이 확립된 것은 아니지만, 인삼의 작용을 단일 표적이 아니라 항상성 조절 전반에 대한 개입으

로 보는 이 책의 관점과 방향이 같다.

내부 환경
세포가 잠긴 세포외액의 조성(이온·포도당·pH·삼투압·온도)을 좁은 범위로 유지. 바깥 변동과 분리된 안정한 내부

개념도(저자 작성). 출처: Cannon, W. B. (1929). Organization for physiological homeostasis. Physiological Reviews, 9(3), 399-431.

1.2 캐넌의 항상성과 되먹임

항상성이라는 용어는 미국의 생리학자 월터 캐넌(Walter Cannon)이 1929년 논문에서 제안하였다.[1)] 그는 고정을 뜻하는 접두사 대신 유사함을 뜻하는 어근을 선택하여, 값이 고정된 것이 아니라 변동 속에서 되돌아오는 동적 평형임을 강조하였다. 캐넌이 제시한 조절 장치의 골격은 네 요소로 이루어진다. 조절되는 변수, 그 값을 측정하는 감지기(sensor, **感知器**), 측정값을 기준값과 비교하는 통합중추(integrator, **統合中樞**), 그리고 차이를 줄이는 방향으로 작동하는 반응기(effector, **反應器**)다.

이 네 요소가 폐회로를 이루면 음성 되먹임(negative feedback, **陰性** 되먹임)이 성립한다. 음성 되먹임은 변수가 기준에서 벗어나면 그 벗어남을 줄이는 방향으로 반응을 일으키는 조절이다. 체온이 상승하면 발한과 피부혈관 확장으로 열을 방출하고, 하강하면 떨림과 혈관 수축으로 열을 보존한다. 혈당이 상승하면 인슐린(insulin)이 분비되어 세포의 포도당 흡수를 늘리고, 하강하면 글루카곤(glucagon)이 분비되어 간의 포도당 방출을 늘린다.[1)] 이 구조의 이점은 단순성에 있다. 기준값과 되먹임 고리만으로 외란(disturbance, **外亂**)에 대한 안정이 확보되며, 같은 원리가 공학의 자동제어에서도 쓰인다.

되먹임에는 반대 방향의 양성 되먹임(positive feedback, **陽性** 되먹임)도 있다. 양성 되먹임은 변화를 상쇄하지 않고 증폭한다. 분만에서 자궁경부의 신전(**伸展**)이 옥시토신(oxytocin) 분비를 늘리고 옥시토신이 다시 자궁 수축을 강화하는 과정, 배란 직전 에스트로겐(estrogen)이 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)의 급증을 유발하는 과정이 그 예다. 양성 되먹임은 특정 사건을 신속히 완결하기 위해 제한된 시간 동안만 작동한 뒤 종료되며, 조절계가 안정뿐 아니라 상태 전환도 수행함을 보여 준다.

캐넌의 되먹임 모형은 인삼 연구에서 효과의 방향을 해석하는 기준이 된다. 인삼은 상황에 따라 상반된 방향으로 작용한다고 보고되어 왔는데,[11)] 이는 단일 표적을 한 방향으로 미는 약물과

달리 되먹임이 작동하는 상태에 따라 결과가 달라질 수 있음을 시사한다. 이러한 양방향성은 6부에서 인삼의 임상 효과가 대상 집단의 기저 상태에 의존하는 현상을 다룰 때 다시 검토한다.

음성·양성 되먹임
음성: 벗어남을 줄여 안정(체온·혈당). 양성: 벗어남을 키워 사건을 완결(분만·배란)

개념도(저자 작성). 출처: Cannon, W. B. (1929). Organization for physiological homeostasis. Physiological Reviews, 9(3), 399-431.

1.3 온도조절기 모형의 한계

몸을 독립된 음성 되먹임 조절기의 집합으로 보는 온도조절기 모형은 세 현상을 설명하지 못한다. 첫째, 기준값 자체가 이동한다. 발열(發熱)은 체온 조절의 실패가 아니라 기준값이 상향 이동한 상태다. 감염 시 면역세포가 분비한 사이토카인(cytokine)이 시상하부의 체온 기준값을 올리고, 몸은 새 기준에 도달하기 위해 오한과 떨림으로 열을 생성한다.[6] 이처럼 안정을 유지하기 위해 기준값 자체를 조정하는 방식을 알로스타시스(allostasis, 이연 항상성)라 하며, 그 조정이 누적되어 발생하는 생리적 비용을 알로스타시스 부하(allostatic load, 負荷)라 한다.[2]

둘째, 하나의 신호가 여러 변수를 동시에 조절한다. 코르티솔(cortisol, 부신겉질에서 분비되는 대표적 당질코르티코이드)은 혈당을 상승시키는 동시에 단백질과 지방의 분해를 촉진하고, 면역 반응을 억제하며, 기분과 기억에 작용한다.[6] 혈당 회로만 떼어 보면 코르티솔은 혈당 조절기의 한 부품이지만, 실제로는 대사·면역·인지에 함께 작용하는 다중 출력(multiple output, 多重出力) 신호다. 이 다면성은 코르티솔 수용체가 거의 모든 조직에 발현하기 때문에 나타난다.

셋째, 하나의 변수가 여러 신호에 의해 결정된다. 혈당은 인슐린 단독으로 정해지지 않는다. 글루카곤, 코르티솔, 성장호르몬(growth hormone, GH), 카테콜아민(catecholamine), 갑상선호르몬이 서로 다른 시간 척도로 관여하고, 자율신경의 직접 지배와 장에서 분비되는 인크레틴(incretin, 음식 섭취에 반응해 인슐린 분비를 촉진하는 장호르몬)이 겹친다. 어느 한 신호를 차단해도 혈당이 크게 변하지 않는 경우가 많은데, 이는 같은 결과를 낼 수 있는 경로가 여럿이어서 하나가 막혀도 전체가 유지되는 중복성(重複性, redundancy) 때문이다. 중복성은 16장에서 핵수

용체 수준에서 다시 다룬다.

세 현상은 몸이 독립된 조절기의 집합이 아니라 출력이 서로 얽힌 그물망임을 보여 준다. 알로스타시스 부하 개념은 만성 스트레스가 다수의 조절계에 누적적 손상을 남긴다는 것으로,[2] 인삼의 강장 작용이 주목받는 맥락이기도 하다. 파노시안과 위크만은 강장제가 시상하부–뇌하수체–부신 축과 스트레스 매개자에 작용하여 만성 스트레스의 부하를 완화하는 방향으로 보고되어 왔다고 정리하였다.[7] 다만 사람에서 알로스타시스 부하 지표에 대한 인삼의 효과는 아직 충분히 검증되지 않았다.

알로스타시스
기준값(설정점) 자체를 상향 이동시켜 안정 유지. 발열은 실패가 아니라 기준값 상승

개념도(저자 작성). 출처: McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. Annals of the New York Academy of Sciences, 840, 33-44.

1.4 다섯 조절계

이 책이 다루는 조절계는 신경·내분비·면역·대사·심리의 다섯이다. 이 구분은 학문의 편의에서 비롯된 것이며 생체의 실제 구획을 반영하지 않는다. 20세기 후반 심리신경면역학(psychoneuroimmunology, PNI)의 성립은 이 구획이 인위적임을 확인하는 과정이었다. 심리신경면역학은 심리·신경·면역 세 계통의 상호작용을 다루는 분야다. 아더와 코헨(Ader & Cohen)은 쥐에게 사카린 용액(saccharin)과 면역억제제 사이클로포스파미드(cyclophosphamide)를 짝지어 한 번 투여한 뒤, 사카린 용액만 다시 주고 항체 반응을 측정하였다. 그 결과 사카린 단독으로도 항체 생성이 억제됨을 관찰하여, 학습이라는 신경·심리 과정이 면역 반응을 조절함을 입증하였다.[3]

대사가 통합 논의에 편입된 것은 비교적 최근이다. 장과 동료들(Zhang et al.)은 위치 클로닝(positional cloning, 위치기반 유전자 동정)으로 비만 생쥐의 ob 유전자(obese gene)를 찾아내고 그 산물인 렙틴(leptin)이 지방조직에서 분비됨을 밝혀, 지방조직이 단순한 저장 기관이 아니라 호르몬을 분비하는 내분비 기관임을 확립하였다.[4] 이어 면역세포의 기능이 그 세포의 대사 상태에 좌우된다는 사실이 밝혀지면서, 대사를 제외한 통합 논의는 불완전해졌다. 면역세포는 활성화 시 해당작용에 의존하는 대사 재편을 겪으며, 이 대사 상태가 면역 기능의 방향을 결정한다.

다섯 중 심리를 조절계에 포함하는 데에는 설명이 필요하다. 심리는 고유한 분비물이나 수용체를 갖지 않으며 신경 회로의 활동 양상으로 구현된다. 그럼에도 별도의 항으로 두는 이유는 그것이 입력의 성격을 바꾸기 때문이다. 동일한 자극이라도 통제 가능하다고 지각될 때와 그렇지 않을 때 스트레스 축의 반응 크기가 달라진다.[6] 예측과 의미 부여라는 인지적 층이 생리 반응의 크기를 조절하는 변수로 작동하며, 이 층을 제외하면 동일한 사건이 개인마다 다른 생리 반응을 유발하는 현상을 설명할 수 없다.

표 1-2. 다섯 조절계의 신호·수용체·시간 척도

조절계	주요 신호	수용체 유형	반응 시간
신경	신경전달물질, 활동전위	이온통로형·G단백질연결형	밀리초~초
내분비	펩티드·스테로이드 호르몬	막수용체·핵수용체	분~시간
면역	사이토카인, 항체	막수용체·패턴인식수용체	시간~일
대사	포도당·지방산·케톤체, 인슐린	막수용체·핵수용체	분~일
심리	지각·기억·예측(신경 표상)	해당 없음(회로 수준)	초~수년

표 1-2에서 주목할 것은 반응 시간의 차이다. 신경은 밀리초, 호르몬은 분, 면역과 유전자 발현은 시간에서 일 단위로 작동한다. 동일 자극에 대해 다섯 계통이 서로 다른 속도로 반응하므로, 측정 시점에 따라 상반된 결과가 관찰될 수 있다. 이 시간 척도의 문제는 인삼의 효과를 판정할 때 직접적으로 나타난다. 아텔레와 동료들은 인삼이 여러 성분으로 여러 계통에 작용하는 물질임을 정리하였는데,[11] 이러한 다계통 작용은 단일 시점의 측정으로는 포착되지 않으며 계통별 시간 척도를 고려한 설계를 요구한다.

1.5 조절계가 공유하는 신호분자

다섯 조절계가 상호작용할 수 있는 물질적 근거는 이들이 동일한 신호분자를 공유한다는 데 있다. 신경세포가 사용하는 신경전달물질을 면역세포도 합성하고 감지한다. 림프구(lymphocyte)는 아세틸콜린(acetylcholine)을 합성하며 카테콜

아민 수용체(catecholamine receptor)를 표면에 발현한다. 역으로 면역세포가 분비하는 사이토카인은 신경세포의 활동을 변화시킨다. 인터루킨(interleukin) 계열은 시상하부의 체온 기준값을 올리고 식욕을 억제하며 수면 구조를 바꾼다.[6)]

호르몬 수용체도 면역세포에 발현한다. 코르티솔은 림프구의 유전자 발현을 직접 조절하여 면역 반응을 억제하며, 이 작용은 3부에서 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)를 통한 기전으로 상세히 다룬다. 대사 산물도 신호로 작동한다. 케톤체(ketone body, 酮體)의 하나인 베타하이드록시부티르산(β-hydroxybutyrate)은 연료를 넘어 특정 막수용체와 히스톤 탈아세틸화효소에 작용하는 신호분자(signaling molecule, 信號分子)로 기능한다.[5)] 곧 대사 상태 자체가 유전자 발현을 조절하는 신호가 된다.

스트레스 반응은 이 공유가 가장 뚜렷하게 나타나는 사례다. 위협의 인지는 심리와 신경의 기능이지만, 그 결과는 시상하부에서 부신겉질자극호르몬방출호르몬(corticotropin-releasing hormone, CRH)으로 번역되고, 부신에서 분비된 코르티솔이 대사를 재편하며 면역을 조율한다.[6)] 다섯 계통 전체가 하나의 사건에 참여하며, 이 참여는 각 계통이 상대의 신호 언어를 해독할 수 있기에 가능하다. 크루소스(Chrousos)는 이 스트레스 체계의 조절 이상이 대사·면역·정신 질환에 공통으로 관여함을 정리하였다.[6)]

인삼의 성분이 이 공유된 신호망에 개입한다는 보고가 있다. 김지혜와 동료들(Kim et al.)은 진세노사이드(ginsenoside)가 면역·염증 반응에서 핵인자 카파비(nuclear factor-κB, NF-κB) 경로를 비롯한 여러 신호 경로를 조절함을 종합하였다.[14)] 강수원과 민수원(Kang & Min) 역시 인삼이 면역세포의 활성과 사이토카인 분비를 조절한다고 정리하였다.[9)] 이러한 보고는 인삼이 특정 계통 하나가 아니라 계통 간 공유 신호에 작용할 가능성을 시사하나, 그 작용이 핵수용체를 경유하는지는 5부에서 별도로 검토한다.

1.6 입력으로서의 영양소

통합 네트워크에는 외부에서 들어오는 입력이 있으며, 그 대표가 음식이다. 영양소는 흔히 연료와 재료로 이해되지만, 조절의 관점에서는 네 가지 방식으로 네트워크에 참여한다. 첫째는 전구체(**前驅體**, precursor)다. 트립토판(tryptophan)이 없으면 세로토닌이, 티로신(tyrosine)이 없으면 카테콜아민이 합성되지 않으며, 콜레스테롤(cholesterol)은 모든 스테로이드 호르몬의 출발 물질이다.

둘째는 구조 재료다. 세포막의 지방산 조성이 막에 박힌 수용체의 작동 환경을 결정하고, 특정 다불포화지방산은 그 자체가 신호분자의 원료가 된다. 셋째는 조효소(**補酵素**, cofactor)다. 비타민 B군은 여러 효소 반응의 필수 조효소이며, 아연(zinc)은 전사인자(transcription factor, **轉寫因子**)의 구조를 유지하는 구성 요소로 참여한다. 이 세 방식에서 결핍은 한 지점에 국한되지 않고, 해당 성분을 사용하는 모든 반응에 걸쳐 여러 계통에 동시에 영향을 준다.

넷째가 이 책에서 결정적이다. 일부 영양소는 그 자체가 수용체에 결합하는 신호분자, 곧 리간드(ligand, **配位子**)로 작동한다. 리간드는 수용체의 결합 부위에 결합하여 그 수용체를 활성화하거나 억제하는 분자다. 비타민 A의 대사체인 레티노산(retinoic acid)은 레티노산 수용체(retinoic acid receptor, RAR)의 리간드이고, 비타민 D의 활성형은 비타민 D 수용체(vitamin D receptor, VDR)의 리간드다. 이들은 세포막이 아니라 세포 내부에서 유전자 발현을 직접 조절하는 핵수용체(nuclear receptor, **核受容體**)다. 곧 음식이 유전자 발현을 직접 조절한다.

이 사실은 인삼에 대한 이 책의 물음을 새로운 발상이 아니라 확립된 현상의 연장으로 자리매김한다. 비타민 A와 D가 핵수용체의 리간드로 작동함은 확립된 사실이고, 식물 유래 스테로이드 유사 분자 일반이 핵수용체에 작용하는지는 미확립 영역이다. 진세노사이드는 스테로이드와 골격을 공유하는 트라이터페노이드 사포닌으로,[13] 이 구조적 유사성이 핵수용체 결합 가설의 근거가 되어 왔다.[12] 4부와 5부는 이 미확립 영역을 검증 가능한 명제로 전환하는 데 할애된다.

1.7 조절의 두 시간 층위

세포가 신호에 반응하는 방식은 속도에 따라 두 층위로 구분된다. 하나는 빠른 조절이다. 막에 박힌 수용체가 신호를 받으면 이차전령(second messenger, 二次傳令)이 생성되고 효소의 인산화가 일어나 기존 단백질의 활성이 변한다. 초에서 분 단위로 진행되며 새 단백질 합성을 수반하지 않는다. 인슐린이 포도당 수송체를 세포막으로 이동시키는 과정, 카테콜아민이 지방분해 효소를 활성화하는 과정이 이에 속한다.

다른 하나는 느린 조절이다. 신호분자가 세포 내부로 들어가 전사인자에 결합하고, 그 전사인자가 유전자의 조절 부위에 결합하여 단백질 생산량을 변화시킨다. 시간에서 일 단위로 진행되며 효과가 지속적이다. 핵수용체가 담당하는 것이 이 층위다. 두 층위의 구분은 실용적 함의를 지닌다. 수 분 안에 나타나는 효과는 대개 막 수준의 작용이고, 수 일에 걸쳐 서서히 나타나는 변화는 유전자 발현 수준의 작용일 가능성이 크다.

이 구분은 인삼 효과의 해석에 직접 적용된다. 인삼의 급성 효과와 만성 효과는 서로 다른 층위에 속할 수 있다. 북산과 동료들(Vuksan et al.)은 무작위 교차 설계(randomized crossover)로 미국인삼(Panax quinquefolius) 3그램을 식전 또는 식후에 투여하고 40그램 포도당 부하 후 혈당을 측정하여, 단회 투여가 식후 혈당을 유의하게 낮춤을 보고하였다.[8] 리이와 동료들(Reay et al.)은 이중맹검 위약대조(double-blind, placebo-controlled) 설계로 인삼 200밀리그램 단회 투여가 지속적 정신 작업 중 혈당 저하와 함께 인지 수행을 개선함을 보고하였다.[10] 이 급성 효과는 수 시간 내에 관찰되므로 막 수준 또는 흡수·대사 수준의 작용에 가깝다. 반면 수 주간 섭취 후의 지표 변화는 유전자 발현 수준의 완만한 조절과 어울린다. 급성 효과와 만성 효과를 동일한 기전으로 설명해서는 안 된다는 점이 여기서 분명해진다.

표 1-3. 이 책에서 사용하는 근거의 등급

등급	의미	본문 표기 방식
확립	여러 독립 연구와 사람 대상 근거로 뒷받침됨	단정형으로 서술
유력	일관된 전임상 근거가 있으나 사람 근거가 제한적	보고되어 왔다·시사한다
예비	소수 연구, 재현 미확인	한 연구에서 관찰되었다로 한정
가설	논리적 추론, 직접 근거 없음	해석·가설임을 명시

1.8 통합 관점이 요구하는 방법론

몸을 그물망으로 보는 관점은 연구 방법에 제약을 부과한다. 한 번에 하나의 변수만 조작하고 나머지를 통제하는 고전적 실험 설계는 인과 관계를 분리하는 강력한 도구다. 그러나 그물망에서는 하나의 변수를 조작하면 연결된 다수의 변수가 함께 변하므로, 통제해야 할 나머지가 사실상 통제되지 않는다. 코르티솔만 상승시키고 혈당·면역·기분은 불변으로 두는 조작은 생체에서 성립하지 않는다.

이 난점에 대응하는 방법의 하나가 다수의 변수를 동시에 측정하고 그 관계 구조를 통째로 추정하는 접근이다. 경로 분석(path analysis, **經路分析**)과 구조방정식 모형(structural equation modeling, SEM)이 그것이다. 구조방정식 모형은 여러 변수 사이의 관계를 방정식 체계로 세워 그 구조가 관측 자료와 얼마나 부합하는지를 검정하는 통계 방법이다. 이 방법은 개별 경로의 인과를 실험적으로 증명하지는 못하나, 여러 변수가 함께 변하는 양상이 특정 구조와 부합하는지를 평가할 수 있게 한다.

이 접근의 한계도 분명하다. 모형이 자료에 부합한다는 것은 그 구조가 자료와 모순되지 않음을 뜻할 뿐, 그 구조가 참임을 증명하지는 않는다. 동일한 자료를 동등하게 설명하는 다른 구조가 존재할 수 있다. 이 동치성 문제는 42장에서 인삼의 다지표 임상 자료를 분석할 때 다시 검토한다. 인삼처럼 여러 성분이 여러 계통에 작용하는 물질의 효과는[11] 단일 지표의 전후 비교보다 다변량 구조 분석에 적합하며, 이 방법론적 정합성이 인삼

연구에서 통합 관점을 채택할 실용적 근거가 된다.

1.9 이 책의 논증 구조

이후의 논의는 계단식으로 진행된다. 1부는 몸이 무엇을 조절하는지를 다룬다. 조절계를 알아야 조절 장치의 의미가 규정되기 때문이다. 2부는 그 장치인 핵수용체의 구조와 기능을, 3부는 그 장치가 각 조절계에 어떻게 연결되어 있는지를 다룬다. 4부에서 인삼이 등장하여 진세노사이드가 어떤 물질인지를 규명하고, 5부는 그 물질이 핵수용체에 결합하는지를 구조와 정량의 언어로 검토한다. 6부는 결합의 결과로 나타나는 약리 효과를, 7부는 핵수용체를 경유하지 않는 경로를 다루며, 8부에서 전체를 통합한다.

각 단계에서 확립된 사실과 미확정 가설을 구별하면, 최종적으로 남는 것은 인삼에 대한 찬사도 폄훼도 아닌 검증 가능한 명제의 목록이 된다. 표 1–3에 정리한 근거 등급이 이 구별의 장치이며 책 전체에 일관되게 적용된다. 다음 장은 다섯 조절계가 왜 동일한 신호 언어를 공유하게 되었는지를 진화의 시간 축에서 검토한다. 공유된 언어는 우연이 아니라 공통 조상에서 갈라진 흔적이기 때문이다.

참고문헌

1. Cannon, W. B. (1929). Organization for physiological homeostasis. Physiological Reviews, 9(3), 399–431. https://doi.org/10.1152/physrev.1929.9.3.399

2. McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. Annals of the New York Academy of Sciences, 840(1), 33–44. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x

3. Ader, R., & Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. Psychosomatic Medicine, 37(4), 333–340. https://doi.org/10.1097/00006842-197507000-00007

4. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, 372(6505), 425–432. https://doi.org/10.1038/372425a0

5. Newman, J. C., & Verdin, E. (2014). Ketone bodies as signaling metabolites. Trends in Endocrinology & Metabolism, 25(1), 42–52. https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.09.002

6. Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. Nature Reviews Endocrinology, 5(7), 374–381. https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106

7. Panossian, A., & Wikman, G. (2010). Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity. Pharmaceuticals, 3(1), 188–224. https://doi.org/10.3390/ph3010188

8. Vuksan, V., Sievenpiper, J. L., Koo, V. Y. Y., Francis, T., Beljan-Zdravkovic, U., Xu, Z., & Vidgen, E. (2000). American ginseng (Panax quinquefolius L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. Archives of Internal Medicine, 160(7), 1009–1013. https://doi.org/10.1001/archinte.160.7.1009

9. Kang, S., & Min, H. (2012). Ginseng, the 'immunity boost': The effects of Panax ginseng on immune system. Journal of Ginseng Research, 36(4), 354–368. https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.4.354

10. Reay, J. L., Kennedy, D. O., & Scholey, A. B. (2005). Single doses of Panax ginseng (G115) reduce blood glucose levels and improve cognitive performance during sustained mental activity. Journal of Psychopharmacology, 19(4), 357–365. https://doi.org/10.1177/0269881105053286

11. Attele, A. S., Wu, J. A., & Yuan, C. S. (1999). Ginseng pharmacology: Multiple constituents and multiple actions. Biochemical Pharmacology, 58(11), 1685–1693. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00212-9

12. Leung, K. W., & Wong, A. S. T. (2010). Pharmacology of ginsenosides: A literature review. Chinese Medicine, 5, 20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20

13. Christensen, L. P. (2009). Ginsenosides: Chemistry, biosynthesis, analysis, and potential health effects. Advances in Food and Nutrition Research, 55, 1–99. https://doi.org/10.1016/S1043-4526(08)00401-4

14. Kim, J. H., Yi, Y. S., Kim, M. Y., & Cho, J. Y. (2017). Role of ginsenosides, the main active components of Panax ginseng, in inflammatory responses and diseases. Journal of Ginseng Research, 41(4), 435–443. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.08.004

15. Kratz, A., Ferraro, M., Sluss, P. M., & Lewandrowski, K. B. (2004). Normal reference laboratory values. New England Journal of Medicine, 351(15), 1548–1563. https://doi.org/10.1056/NEJMcpc049016

16. Mackowiak, P. A., Wasserman, S. S., & Levine, M. M. (1992). A critical appraisal of 98.6° F, the upper limit of the normal body temperature. JAMA, 268(12), 1578–1580. https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490120092034

17. Sterling, P. (2012). Allostasis: A model of predictive regulation. Physiology & Behavior, 106(1), 5–15. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.06.004

18. Besedovsky, H. O., & del Rey, A. (1996). Immune-neuro-endocrine interactions: Facts and hypotheses. Endocrine Reviews, 17(1), 64–102. https://doi.org/10.1210/edrv-17-1-64

19. Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. Nature Reviews Neuroscience, 9(1), 46–56. https://doi.org/10.1038/nrn2297

제 2 장

조절계의 진화적 기원

1장은 신경·내분비·면역·대사·심리의 다섯 조절계가 공통의 신호 분자(signaling molecule, 信號分子)를 주고받아 하나의 통합 네트워크로 작동함을 보였다. 이 장은 그 공유가 왜 가능한지를 진화(evolution, 進化)의 시간 축에서 설명한다. 결론을 먼저 제시하면, 다섯 계통은 처음부터 별개로 설계된 것이 아니라 단세포 조상이 이미 갖고 있던 화학 신호 장치가 여러 갈래로 분화한 결과다.[3] 이 장은 먼저 생물학적 물음의 두 층위인 근접 원인과 궁극 원인을 구분하고, 신호 언어의 공통 기원, 세포내 공생, 핵수용체(nuclear receptor, 核受容體)의 진화적 유래를 차례로 검토한다. 이 진화적 관점은 인삼(人蔘, Panax ginseng)의 성분이 사람의 수용체와 만나는 사건을 해석하는 틀을 제공한다. 진세노사이드(ginsenoside)는 사람을 위해 진화한 분자가 아니라 식물이 방어를 위해 진화시킨 분자이기 때문이다.[7]

2.1 두 종류의 물음 — 근접 원인과 궁극 원인

생물학에서 왜라는 물음은 두 층위로 나뉜다. 근접 원인(proximate cause, 近接原因)은 어떤 현상이 어떤 기전으로 일어나는가를 묻는다. 어떤 분자가 어떤 수용체에 결합하고 어떤 유전자가 발현되는가가 근접 원인의 언어다. 궁극 원인(ultimate cause, 窮極原因)은 그 기전이 왜 하필 그런 형태로 존재하게 되었는가, 어떤 선택압(selective pressure, 選擇壓)이 그 구조를 형성했는가를 묻는다.

이 구분은 니콜라스 틴베르헌(Nikolaas Tinbergen)이 행동의 분석을 위해 제시한 네 가지 물음에서 체계화되었다. 그는 어떤 행동을 이해하려면 그 기전, 발달, 기능, 계통발생을 함께 물어야 한다고 논하였고, 이 중 기전·발달이 근접 수준, 기능·계통발생이 궁극 수준에 해당한다.[1] 틴베르헌의 틀은 원래 동물행동학(ethology, 動物行動學)의 방법론이었으나, 생리학과 분자생물학에도 그대로 적용된다.

틴베르헌의 네 물음을 구체적으로 보면 층위의 구분이 분명해진다. 기전(mechanism)은 지금 어떤 생리·분자 과정이 그 현상을 일으키는가를, 발달(ontogeny)은 그 과정이 개체의 일생에서 어떻게 형성되는가를 묻는다. 이 둘이 근접 수준이다. 기능(function)은 그 형질이 생존·번식에 어떤 이점을 주는가를, 계통발생(phylogeny)은 그것이 진화 계보에서 어떻게 유래했는가를 묻는다. 이 둘이 궁극 수준이다. 틴베르헌은 이 네 물음이 서로 대체가 아니라 보완 관계임을 강조하였는데,[1)] 하나의 답이 다른 물음의 답을 대신할 수 없기 때문이다.

이 책이 각 부의 첫 장을 진화의 물음으로 여는 이유가 여기에 있다. 어떤 구조가 지금 어떻게 작동하는가(근접)를 묻기 전에 그것이 왜 존재하는가(궁극)를 물으면, 그 구조의 쓰임과 한계가 함께 드러난다. 예를 들어 핵수용체가 왜 여러 기능을 겸하도록 진화했는지를 알면, 하나의 신호가 여러 회로를 동시에 움직이는 1장의 관찰이 우연이 아니라 공통 기원의 필연임을 이해할 수 있다.

인삼의 작용도 두 층위로 나누어 물어야 한다. 근접 수준에서는 진세노사이드가 어떤 수용체에 결합하는가를 묻고, 궁극 수준에서는 이 분자가 왜 존재하는가를 묻는다. 궁극 수준의 답은 명확하다. 진세노사이드는 사포닌(saponin) 계열의 식물 방어 물질로, 곰팡이·세균·초식동물에 대한 화학 방어를 위해 진화하였다.[7)] 아우구스틴과 동료들(Augustin et al.)은 트라이터페노이드 사포닌의 생합성과 진화를 종합하여, 이 분자군이 식물의 방어 목적으로 다양화되었음을 정리하였다.[8)] 곧 진세노사이드가 사람의 수용체에 작용한다면 그것은 설계된 기능이 아니라 우연한 부수 효과이며, 이 궁극적 사실이 인삼 작용의 약함과 산만함을 예고한다.

근접·궁극 원인
proximate/ultimate cause. 근접은 기전(어떤 분자가 어떤 수용체에)을, 궁극은 진화적 유래와 적응적 의미(왜 그 구조인가)를 묻는다.

개념도(저자 작성). 출처: Tinbergen, N. (1963). On aims and methods of ethology. Zeitschrift für Tierpsychologie, 20(4), 410-433.

2.2 공통 조상에서 갈라진 신호 언어

다섯 조절계가 동일한 신호분자를 공유하는 근본 이유는 공통 조상(common ancestor, 共通祖上)에 있다. 신경전달물질·호르몬·사이토카인의 원형이 되는 분자들과 그 수용체는, 다세포 동

물이 등장하기 전 단세포 생물이 이미 갖고 있었다. 다세포성이 진화하면서 이 기존의 화학 장치가 세포 간 통신에 전용되었고, 이후 신경·내분비·면역으로 분화하였다.

이 주장의 결정적 근거는 유전체 비교에서 나왔다. 킹과 동료들(King et al.)은 동물의 가장 가까운 단세포 친척인 깃편모충(choanoflagellate) 모노시가 브레비콜리스의 유전체를 해독하여, 세포 접착·티로신 인산화 신호 전달 등 다세포 동물의 통신에 쓰이는 유전자들의 상동체가 이 단세포 생물에 이미 존재함을 밝혔다.[3] 실험 방법은 직접적이다. 단세포 생물의 전체 유전체를 서열 분석하고, 그 유전자들을 다세포 동물의 신호 전달 유전자와 대조한 것이다. 그 결과 신호 장치가 다세포성보다 먼저 존재했음이 드러났다.

이 관찰은 심층 상동(deep homology, **深層相同**)이라는 개념으로 일반화된다. 슈빈과 동료들(Shubin et al.)은 겉으로 무관해 보이는 구조들이 실은 공통 조상에서 물려받은 동일한 유전자·신호 회로에 의해 만들어짐을 여러 사례로 정리하였다.[12] 서로 다른 조절계가 같은 신호분자를 쓰는 것은 심층 상동의 한 형태로, 표면의 기능은 갈라졌으나 그 아래의 분자 부품은 공유된다. 이 개념은 왜 신경의 언어와 면역의 언어가 번역 없이 통하는지를 설명한다.

이 발견은 1장의 관찰에 진화적 근거를 부여한다. 림프구가 아세틸콜린(acetylcholine)을 합성하고 면역세포가 신경전달물질 수용체를 발현하는 것은, 이 분자들이 특정 계통의 전유물이 아니라 모든 세포가 공유한 조상의 유산이기 때문이다. 계통 사이의 벽이 인위적이라는 1장의 결론은, 그 벽이 애초에 존재한 적이 없다는 진화적 사실로 뒷받침된다. 다세포성으로의 전환에서 세포는 서로 협력하기 위해 이미 지니고 있던 화학 신호를 세포 간 통신으로 전용하였고, 이 전용이 이후 신경·내분비·면역의 분화로 이어졌다.

인삼의 관점에서 이 공통 기원은 양날이다. 신호 장치가 널리 보존되어 있으므로, 한 분자가 여러 계통의 수용체에 작용할 여지가 크다. 그러나 바로 그 보존성 때문에, 외래 분자가 특정 표적만 정밀하게 겨냥하기는 어렵다. 아텔레와 동료들(Attele et

al.)이 인삼을 여러 성분이 여러 계통에 작용하는 물질로 정리한 것도,[10] 인삼이 작용하는 표적들이 공통 기원을 지닌 보존된 신호 장치임과 무관하지 않다.

2.3 세포내 공생 — 대사와 신호의 뿌리

대사가 이 네트워크에 편입된 뿌리는 더 깊다. 진핵세포(eukaryotic cell, **眞核細胞**)의 에너지 대사를 담당하는 미토콘드리아(mitochondria)는 원래 독립된 세균이었다가 다른 세포 안으로 들어가 공생하게 된 것이다. 마굴리스(Lynn Margulis, 당시 Lynn Sagan)는 미토콘드리아와 엽록체가 세포내 공생(endosymbiosis, **細胞內共生**)의 산물이라는 가설을 제시하였다.[2] 그는 이들 소기관이 세균과 공유하는 특징들, 곧 자체 DNA와 이중막, 독립적 분열 방식을 비교 근거로 삼았다.

마굴리스의 가설은 처음에는 널리 거부되었으나 이후 분자 증거로 확립되었다. 미토콘드리아가 자체 유전체(mitochondrial DNA)를 지니고, 그 유전자 서열이 진핵세포의 핵 유전자보다 특정 세균 계통과 더 가깝다는 계통 분석이 결정적이었다. 곧 소기관의 유전자를 세균의 유전자와 나란히 놓고 계통수를 그리자, 미토콘드리아가 세균에서 유래했음이 드러난 것이다. 하나의 가설이 형태 비교에서 출발하여 유전체 서열로 검증된 이 경로는, 진화 주장이 어떻게 실험적으로 확인되는지를 보여 주는 전형이다.

이 기원은 대사가 단순한 연료 공급을 넘어 신호로 작동하는 이유와 닿는다. 미토콘드리아는 세포의 에너지 상태를 감지하고 그 정보를 세포 전체에 전달하는 신호 중심으로 기능한다. 1장에서 케톤체(ketone body)가 신호분자로 작동함을 보았듯,[5] 대사 산물이 신호가 되는 배선은 진핵세포의 공생적 기원에까지 소급된다. 대사를 조절 네트워크에서 뺄 수 없는 이유가 여기에 있다.

면역계의 뿌리도 이 조상 신호망에 닿는다. 미생물의 공통 성분을 감지하는 선천면역(innate immunity, **先天免疫**)의 패턴 인식 수용체는 식물과 동물이 공유하는 오래된 방어 장치이며, 곤

충에서 사람까지 그 핵심 부품이 보존되어 있다. 7장에서 다룰 이 선천면역의 보존성은, 면역이 진화적으로 대사·신경만큼이나 깊은 뿌리를 지닌 조절계임을 보여 준다. 인삼의 다당체(polysaccharide, 多糖體)가 선천면역을 자극한다는 보고가 반복되는 것도, 이 계통이 이물질의 공통 패턴에 반응하도록 오래 진화해 온 것과 무관하지 않다.

세포내 공생은 또한 서로 다른 생물의 분자가 한 세포 안에서 공존하며 협력하게 된 최초의 사례다. 이 관점은 인삼을 이해하는 데에도 시사적이다. 23장에서 다루겠지만, 진세노사이드는 사람의 장내 세균(gut microbiota, 腸內細菌)에 의해 흡수 가능한 형태로 전환된 뒤에야 활성을 얻는다. 식물이 만든 분자가 사람의 몸에서 세균의 대사를 거쳐 작용한다는 이 구도는, 서로 다른 생물의 분자가 협력하는 공생의 오랜 주제가 현대까지 이어짐을 보여 준다.

2.4 핵수용체의 진화적 기원

이 책의 중심 장치인 핵수용체의 기원도 진화의 문제다. 핵수용체는 리간드(ligand, 配位子)와 결합하여 유전자 발현을 조절하는 전사인자(transcription factor, 轉寫因子) 가족이다. 오랫동안 이 수용체들이 처음부터 특정 호르몬을 인식하도록 진화했다고 여겨졌으나, 계통 분석은 다른 그림을 보여 주었다. 에스크리바와 동료들(Escriva et al.)은 핵수용체 초가족의 서열을 계통수(phylogenetic tree, 系統樹)로 재구성하여, 리간드 결합 능력이 진화 과정에서 나중에 획득되었으며 조상 수용체는 리간드 없이 작동하는 형태였을 가능성이 높음을 보였다.[4)]

이 발견은 5부의 논의에 직접 걸린다. 핵수용체가 처음부터 특정 리간드에 맞춰 진화한 것이 아니라 리간드 결합을 나중에 획득했다면, 수용체와 리간드의 관계는 고정된 것이 아니라 진화적으로 유동적이다. 에번스와 맨젤스도프(Evans & Mangelsdorf)는 이 초가족이 하나의 조상에서 폭발적으로 분화하여 사람에서 48종에 이르렀음을 정리하였고,[5)] 브리검과 손튼(Bridgham, Carroll & Thornton)은 어떤 수용체가 그것이 나중

에 인식하게 될 호르몬보다 먼저 존재했음을 조상 서열 재구성으로 보였다.[6)]

이 초가족의 규모와 기원도 유전체 분석으로 정량되었다. 베르트랑과 동료들(Bertrand et al.)은 여러 동물의 유전체를 비교하여 핵수용체 초가족이 약 스물다섯 개의 조상 유전자에서 출발해 척추동물에서 크게 확장되었으며, 이 확장의 상당 부분이 초기 척추동물에서 일어난 전체 유전체 중복(genome duplication, **全**유전체**重複**)에 의한 것임을 보였다.[13)] 곧 사람의 48종은 소수의 조상 유전자가 중복과 분화를 거쳐 늘어난 결과다. 이 중복이 12장에서 다룰 수용체 다양성과 16장에서 다룰 기능 중복성의 유전체적 뿌리다.

이 유동성이 인삼의 물음에 여지를 연다. 수용체가 원래 짝이 아닌 분자와도 관계를 맺을 수 있다면, 진세노사이드 같은 외래 분자가 어떤 수용체에 걸칠 가능성이 원리적으로 열린다. 다만 그 걸침이 의미를 지니려면 진화의 다듬음이 필요했다는 사실은, 다듬어진 적 없는 진세노사이드의 결합이 왜 약할 수밖에 없는지를 동시에 말해 준다. 이 이중의 함의는 26장에서 결합의 틀을 세울 때 다시 다룬다.

이 진화적 배경 위에서 인삼의 결합 가설이 제기된다. 진세노사이드는 스테로이드와 골격을 공유하므로, 리간드 결합을 진화적으로 획득한 스테로이드 수용체나 대사 센서에 걸칠 수 있다는 추론이 가능하다. 리엉과 웡(Leung & Wong)은 진세노사이드의 약리를 종합하면서 성분에 따라 여러 수용체·경로에 작용이 보고되어 왔음을 정리하였다.[14)] 다만 이 보고들의 상당수는 세포 수준의 관찰이며, 사람에서 핵수용체를 경유함이 확인된 것은 드물다. 진화가 유동적 관계를 허용한다는 것과 특정 결합이 실증된다는 것은 다른 층위의 주장이며, 이 구별이 5부의 채점 기준이 된다.

표 2-1. 신호 장치의 진화적 등장 순서

구성 요소	진화적 유래	근거
미토콘드리아(대사·에너지 신호)	세포내 공생(세균 기원)	Sagan(1967)
신경전달·접착·인산화 신호 유전자	다세포성 이전 단세포 조상	King(2008)
핵수용체 초가족(리간드 결합)	조상 수용체에서 리간드 결합 후천적 획득	Escriva(1997)
핵수용체 48종으로 분화	하나의 조상에서 방산	Evans & Mangelsdorf(2014)

2.5 신호 분자의 재사용과 겸직

진화는 새 기능이 필요할 때 부품을 처음부터 만들기보다 기존 부품을 전용하는 경향이 있다. 이를 굴절적응(exaptation) 또는 공동선택(co-option, **共同選擇**)이라 한다. 하나의 신호분자가 여러 계통에서 쓰이는 것도 이 원리의 결과다. 코르티솔(cortisol)이 대사·면역·인지에 함께 작용하는 다면성은, 이 호르몬과 그 수용체가 여러 맥락에서 반복 전용되었기 때문이다.

공동선택의 사례는 조절 네트워크 곳곳에 있다. 산소 운반에 쓰이는 단백질 계열이 신호 전달에 전용되고, 소화 효소가 방어 단백질로 재사용되며, 발생을 조절하는 전사인자가 성체의 대사 조절에 다시 동원된다. 슈빈과 동료들이 정리한 심층 상동은 이 재사용이 예외가 아니라 진화의 상례임을 보여 준다.[12] 새 기능은 대개 새 부품이 아니라 기존 부품의 새 조합에서 나온다.

여기서 중복성과 축중(**縮重**, degeneracy)을 구별해 둘 필요가 있다. 중복성은 동일한 부품이 여럿 있어 하나가 없어도 되는 상태이고, 축중은 구조가 다른 부품들이 같은 기능을 낼 수 있는 상태다. 진화적 재사용은 주로 축중을 낳는다. 서로 다른 수용체가 겹치는 기능을 분담하기 때문이다. 이 구별은 16장에서 핵수용체의 기능 중복을 다룰 때 중요해지며, 인삼처럼 여러 표적에 걸치는 물질의 작용이 왜 쉽게 상쇄되거나 보완되는지를 설명하는 바탕이 된다.

이 재사용은 1장에서 도입하고 16장에서 상세히 다룰 중복성(重複性, redundancy)의 진화적 뿌리다. 같은 결과를 낼 수 있는 경로가 여럿 존재하는 것은, 진화가 기존 부품을 중복해 사용하며 회로를 확장해 왔기 때문이다. 하나의 수용체가 여러 기능을 겸하고 하나의 기능을 여러 수용체가 나누어 맡는 구조는, 설계된 것이 아니라 전용과 중복이 누적된 역사의 산물이다.

이 관점은 인삼을 강한 단일 표적 약과 구별짓는 근거가 된다. 신호 장치가 전용과 중복으로 얽혀 있으므로, 어느 한 표적을 세게 조절하면 그 표적이 겸하는 여러 기능이 함께 움직인다. 진세노사이드처럼 여러 표적에 약하게 걸치는 물질은 이 얽힌 구조 위에서 강한 단일 조절과는 다른 종류의 작용 양상을 보일 수 있다. 이 가설은 15장의 약한 다중 조절자 개념으로 정식화되며, 6부에서 검증된다.

축중과 중복의 얽힘은 인삼 효과의 개인차와 변동성도 예고한다. 같은 결과를 낼 수 있는 경로가 여럿이면, 어느 경로가 우세한가가 개인의 유전·생리 상태에 따라 달라지고, 따라서 같은 개입에 대한 반응도 갈린다. 크리스텐센(Christensen)이 정리한 대로 진세노사이드가 조성이 변동하는 수십 종의 혼합물임을 함께 고려하면,[11] 인삼의 효과가 대상과 제품에 따라 엇갈리는 현상은 놀라운 일이 아니라 예상되는 결과다. 이 변동성을 통제하는 문제는 6부에서 임상 자료를 해석할 때 핵심 쟁점이 된다.

2.6 진화적 관점의 실용적 이점

진화의 관점은 사변에 그치지 않고 인삼 연구에 구체적 이점을 준다. 첫째, 그것은 무엇을 기대할지를 규정한다. 진세노사이드가 사람의 방어를 위해 진화하지 않았음을 알면, 그 결합이 자기 호르몬처럼 강하고 정밀하리라 기대하지 않게 된다. 둘째, 그것은 인삼의 광범위한 작용을 하나의 논리로 묶는다. 여러 계통에 걸친 완만한 효과는 개별 효능의 우연한 목록이 아니라, 보존된 신호 장치에 외래 분자가 약하게 작용한 결과로 이해된다.

셋째, 진화적 관점은 인삼의 전통적 분류인 강장제(adaptogen, 强壯劑) 개념과 연결된다. 파노시안과 위크만

(Panossian & Wikman)은 강장제로 분류되는 식물들이 특정 표적이 아니라 스트레스 반응계 전반에 작용하여 비특이적 저항성을 높인다고 정리하였다.[9] 이 비특이성은 결함이 아니라, 보존된 조절 네트워크에 약하게 작용하는 물질의 예상된 특성일 수 있다. 다만 강장제 개념은 경험적 분류이며 분자 기전이 확립된 것은 아니므로, 이 연결은 가설로 다룬다.

넷째, 진화적 관점은 연구 설계의 우선순위를 정해 준다. 보존된 신호망에 약하게 작용하는 물질의 효과는 단일 지표의 큰 변화로 나타나기보다 여러 지표의 작은 동시 변화로 나타날 것이므로, 다변량 측정과 구조 분석이 단일 표적 검정보다 적합하다. 이 방법론적 함의는 1장에서 통합 관점이 요구하는 방법으로 이미 예고되었으며, 인삼처럼 다표적으로 추정되는 물질을 평가할 때 특히 중요하다. 무엇을 기대할지가 무엇을 어떻게 측정할지를 결정하는 것이다.

요컨대 진화적 관점은 인삼의 기능을 개별 효능의 목록이 아니라 하나의 논리로 읽게 한다. 크리스텐센(Christensen)이 종합하였듯 진세노사이드는 다마란 골격을 공유하는 수십 종의 혼합물이며,[11] 이 혼합물이 공통 기원을 지닌 보존된 수용체망에 약하게 작용한다는 그림이 이 책이 전개할 가설의 뼈대다. 그 가설을 검증 가능한 명제로 다듬는 작업이 4부 이후의 과제다.

2.7 요약과 예고

이 장을 요약한다. 다섯 조절계가 공유하는 신호 언어는 우연이 아니라 공통 조상의 유산이다. 신경·접착·인산화 신호 유전자는 다세포성 이전 단세포 조상에 이미 존재했고,[3] 대사 신호의 뿌리는 세포내 공생에까지 소급되며,[2] 핵수용체는 리간드 결합을 진화 과정에서 나중에 획득하여 하나의 조상에서 48종으로 분화하였다.[4] 신호 분자의 전용과 중복이 누적되어, 하나의 신호가 여러 회로를 움직이는 구조가 형성되었다. 이 진화적 사실이 인삼의 작용을 해석하는 틀, 곧 외래 방어 물질이 보존된 수용체망에 약하게 작용한다는 그림을 세운다.

이 장의 방법론적 교훈도 짚어 둔다. 진화적 주장은 사변이 아니라 검증 가능한 자료로 뒷받침된다. 유전체 서열의 비교, 계통수의 재구성, 조상 서열의 통계적 복원이 그 도구이며, 이 장에서 인용한 연구들은 모두 그러한 방법으로 결론에 이르렀다.[3][4][13] 진화의 시선을 채택한다는 것은 이야기를 지어내는 것이 아니라, 이 자료들이 가리키는 공통 기원의 논리를 따르는 것이다. 이 규율은 인삼을 다룰 때에도 동일하게 적용된다. 구조적 유사성에서 출발한 추론은 결합과 효과의 실측으로 검증되어야 하며, 그 검증의 절차가 5부와 6부의 내용이다.

다음 장은 이 네트워크의 한 구성 요소인 심리와 뇌의 관계를 다룬다. 심리가 어떻게 생리 반응의 크기를 조절하는 변수로 작동하는지, 그리고 정서를 매개하는 신경 회로가 어떻게 규명되었는지를, 파페즈 회로의 신경 염색 실험 같은 구체적 사례와 함께 검토한다.

참고문헌

1. Tinbergen, N. (1963). On aims and methods of ethology. Zeitschrift für Tierpsychologie, 20(4), 410–433. https://doi.org/10.1111/j.1439-0310.1963.tb01161.x

2. Sagan, L. (1967). On the origin of mitosing cells. Journal of Theoretical Biology, 14(3), 255–274. https://doi.org/10.1016/0022-5193(67)90079-3

3. King, N., Westbrook, M. J., Young, S. L., Kuo, A., Abedin, M., Chapman, J., … Rokhsar, D. (2008). The genome of the choanoflagellate Monosiga brevicollis and the origin of metazoans. Nature, 451(7180), 783–788. https://doi.org/10.1038/nature06617

4. Escriva, H., Safi, R., Hänni, C., Langlois, M. C., Saumitou-Laprade, P., Stehelin, D., … Laudet, V. (1997). Ligand binding was acquired during evolution of nuclear receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences, 94(13), 6803–6808. https://doi.org/10.1073/pnas.94.13.6803

5. Evans, R. M., & Mangelsdorf, D. J. (2014). Nuclear receptors, RXR, and the Big Bang. Cell, 157(1), 255–266. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.012

6. Bridgham, J. T., Carroll, S. M., & Thornton, J. W. (2006). Evolution of hormone-receptor complexity by molecular exploitation. Science, 312(5770), 97–101. https://doi.org/10.1126/science.1123348

7. Osbourn, A. E. (1996). Preformed antimicrobial compounds and plant defense against fungal attack. The Plant Cell, 8(10), 1821–1831. https://doi.org/10.1105/tpc.8.10.1821

8. Augustin, J. M., Kuzina, V., Andersen, S. B., & Bak, S. (2011). Molecular activities, biosynthesis and evolution of triterpenoid saponins. Phytochemistry, 72(6), 435–457. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.01.015

9. Panossian, A., & Wikman, G. (2010). Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity. Pharmaceuticals, 3(1), 188–224. https://doi.org/10.3390/ph3010188

10. Attele, A. S., Wu, J. A., & Yuan, C. S. (1999). Ginseng pharmacology: Multiple constituents and multiple actions. Biochemical Pharmacology, 58(11), 1685–1693. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00212-9

11. Christensen, L. P. (2009). Ginsenosides: Chemistry, biosynthesis, analysis, and potential health effects. Advances in Food and Nutrition Research, 55, 1–99. https://doi.org/10.1016/S1043-4526(08)00401-4

12. Shubin, N., Tabin, C., & Carroll, S. (2009). Deep homology and the origins of evolutionary novelty. Nature, 457(7231), 818–823. https://doi.org/10.1038/nature07891

13. Bertrand, S., Brunet, F. G., Escriva, H., Parmentier, G., Laudet, V., & Robinson-Rechavi, M. (2004). Evolutionary genomics of nuclear receptors: From twenty-five ancestral genes to derived endocrine systems. Molecular Biology and Evolution, 21(10), 1923–1937. https://doi.org/10.1093/molbev/msh200

14. Leung, K. W., & Wong, A. S. T. (2010). Pharmacology of ginsenosides: A literature review. Chinese Medicine, 5, 20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20

제 3 장

심리와 뇌

앞 장에서 조절계의 진화적 기원을 다루었다면, 이 장은 그 조절계의 가장 위쪽 입력, 곧 심리(心理, psychology)가 어떻게 아래쪽 생리 반응의 크기를 결정하는가를 다룬다. 동일한 물리적 자극이라도 그것을 통제할 수 있는가·예측할 수 있는가라는 인지 변수가 시상하부–뇌하수체–부신 축(hypothalamic–pituitary–adrenal axis, HPA axis)의 출력을 위아래로 조절하며, 그 번역을 매개하는 것이 파페즈 회로(Papez circuit)를 비롯한 정서 신경회로다. 이 장은 회로의 해부와 그것을 규명한 신경 추적·병변 실험에서 출발하여, 스트레스의 심리적 조절 변수, 그 최종 분자 경로인 코르티코스테로이드 이중 수용체(MR/GR), 세포내 신호와 후성유전적 각인, 심리신경면역 상호작용, 뇌 에너지 대사, 그리고 이 모든 조절계가 유전자 중복(遺傳子重複, gene duplication)과 분화(分化, divergence)로 확장된 핵수용체 가족 위에 서 있음을 차례로 살핀다. 마지막으로 스테로이드 유사 식물 방어물질인 진세노사이드(ginsenoside)가 바로 이 핵수용체 단계에 약하게 다표적으로 개입할 수 있는가를 확립·유력·예비·가설로 구별하여 검증한다.

3.1 정서를 매개하는 신경 회로: 파페즈 회로에서 편도체까지

파페즈(James Papez)는 1937년 정서가 단일 중추가 아니라 하나의 폐쇄 회로(closed circuit)를 순환하는 신경 활동으로 발현된다고 제안하였다[1)2)]. 해마(hippocampus)에서 기시한 원심 섬유는 뇌활(fornix)을 지나 유두체(mammillary body)에 이르고, 유두시상로(mammillothalamic tract)를 거쳐 시상 전핵군(anterior thalamic nuclei)에 투사하며, 여기서 대상피질(cingulate cortex)로 상행한 뒤 대상다발(cingulum)과 후각내피질(entorhinal cortex)을 통해 다시 해마로 귀환한다. 파페즈는 대상회를 '정서 경험의 수용 영역', 시상하부(hypothalamus)를 '

파페즈 회로(Papez circuit)
해마(hippocampus)에서 뇌활(fornix)→유두체(mammillary body)→유두시상로→시상 전핵(anterior thalamic nuclei)→대상피질(cingulate cortex)→대상다발→해마곁이랑을 거쳐 다시 해마로 돌아오는 폐쇄 고리를 화살표로 그린 순환 도식. 대상회는 정서 경험의 수용부, 시상하부는 정서 표출의 출력부로 표시한다.

Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. Archives of Neurology and Psychiatry, 38(4), 725-743. https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1937.02260220069003

정서 표출의 출력부'로 보아 인지적 정서 경험과 자율·내분비 반응이 이 고리에서 상호 순환하는 '정서의 흐름(stream of feeling)'을 상정하였다. 그는 실험적 개입이 아니라 병변–증상 상관(clinicopathological correlation)에 의거하여, 광견병(rabies) 바이러스가 해마(암몬각, Ammon's horn)를 선택적으로 침범하며 정서 격변을 유발한다는 신경병리 관찰과 유두체·대상회 병변의 임상 사례를 종합해 회로를 역추론하였으며, 이후 은염색·변성섬유 추적과 순행/역행 트레이서(HRP, PHA-L) 가 각 연결의 실재를 개별적으로 검증하였다. 이 회로는 심리적 평가가 어떻게 시상하부–뇌하수체–부신(HPA) 축의 생리 출력 으로 번역되는지를 설명하는 해부학적 골격을 제공한다는 점에 서, '심리가 생리 반응의 크기를 조절한다'는 이 장의 논지와 직 접 맞닿는다.

매클레인(Paul MacLean)은 파페즈 회로에 편도체(amygdala)·중격(septum)·안와전두피질(orbitofrontal cortex)을 더해 '내장뇌(visceral brain)', 곧 변연계(limbic system)라는 통합 개념을 제안하고[3)4)], 이 영역이 내장·정서 정보를 통합하여 자기보존·종보존 행동을 조직한다고 보았다. 파페즈 회로의 중간 마디인 유두체와 시상 전핵은 단순 중계소가 아니라 독립적 기여를 하는 간뇌 기억계(diencephalic memory system)로, 해마 하각(subiculum)→유두체→유두시상로→시상 전핵의 경로가 손상되면 코르사코프 증후군(Korsakoff syndrome)의 전향성 기억상실이 나타난다[5)]. 이는 파페즈 회로가 정서뿐 아니라 정서–기억 통합(맥락 학습)의 해부학적 기질임을 보여, 스트레스 상황의 예측·통제감이 기억에 각인되는 경로를 구조적으로 설명한다.

측두엽·편도체가 정서에 필수적임은 클뤼버(Heinrich Klüver)와 부시(Paul Bucy)의 관찰에서 확립되었다. 붉은털원숭이(rhesus monkey)의 양측 측두엽 절제는 공포·분노의 소실(온순화, tameness), 시각 대상의 정서적 의미를 인식하지 못하는 정신맹(psychic blindness), 과잉구강성(hyperorality), 과잉성욕(hypersexuality)을 초래하였고(클뤼버–부시 증후군, Klüver–Bucy syndrome)[6)7)], 후속 국소화 연구는 그 정서 관련

핵심 병변을 편도체로 좁혔다. 르두(Joseph LeDoux)는 공포(fear) 정보가 청각 시상(내측슬상체, medial geniculate)에서 편도체 외측핵으로 곧장 가는 피질하 '저경로(low road)'와 피질을 경유하는 '고경로(high road)'의 이중 경로로 처리되며, 저경로가 신속한 방어 반응을 매개함을 종합하여 편도체를 정서 학습의 수렴 결절로 재정위하였다[8)9)].

필립스(Russell Phillips)와 르두(Joseph LeDoux)는 편도체와 해마가 공포 학습에서 서로 다른 몫을 담당함을 이중해리(double dissociation)로 실증하였다[10)]. 통과 섬유를 보존하고 세포체만 파괴하는 흥분독성 병변(excitotoxic lesion) 후, 편도체 병변은 단일 청각 단서(cued) 공포와 맥락(contextual) 공포를 모두 소거한 반면 해마 병변은 맥락 공포만 선택적으로 손상시켰다. 이는 편도체가 정서적 현저성(valence)의 공통 관문으로, 해마는 맥락·예측 정보를 공급해 반응의 크기와 상황 특이성을 조율함을 뜻하며, 예측 가능성 같은 심리 변수가 어느 회로 마디에서 생리 반응으로 번역되는지를 지목한다. 한편 편도체 흥분성 전달을 담당하는 이온성 글루탐산 수용체군(AMPA·NMDA·kainate 수용체)은 조상 수용체의 유전자 중복(gene duplication, **遺傳子重複**)과 분화(divergence, **分化**)로 아형이 늘어 기능적 중복성과 다양성을 확보한 대표적 사례로, 회로 수준의 신호 다양성이 진화적으로 어떻게 확보되었는지를 예시한다.

해마는 파페즈 회로의 입력·출력 마디이자 코르티코이드 수용체 밀도가 뇌에서 가장 높은 영역 중 하나로, 스트레스 스테로이드의 주 표적이다. 진세노사이드(ginsenoside) Rg1의 항우울 유사 효과가 편도체·해마를 포함한 변연계에서 해마 신경발생(neurogenesis)과 BDNF 신호를 통해 나타난다는 보고[11)]는, 스테로이드 유사 식물 방어물질이 정서 회로의 해부학적 요충지에서 검증될 여지를 가짐을 시사한다(예비). 다만 편도체 자체에 대한 진세노사이드의 직접 작용은 아직 가설 수준이다.

3.2 스트레스의 심리적 조절 변수: 통제감과 예측 가능성

동일한 물리적 스트레스원이라도 유기체가 그것을 통제할 수 있는가라는 심리 변수가 이후 생리·행동 반응의 크기를 결정한다는 명제는 셀리그먼(Martin E. P. Seligman)과 마이어(Steven F. Maier)의 학습된 무력감(learned helplessness) 연구에서 확립되었다[12)13)]. 삼원 요크(triadic yoked) 설계로 물리적 충격량을 동일하게 유지한 채 통제 가능·통제 불가능·무충격 세 집단을 비교하면, 회피 불가능한 충격에 반복 노출된 개체만이 이후 회피가 가능한 상황에서도 도피 반응을 개시하지 못하는 무력 상태를 보였다. 즉 자극의 물리량이 아니라 '통제 불가능'이라는 지각이 결정 요인이다. 이 통제 가능성의 신경 기질은 이후 규명되어, 복내측 전전두엽(ventromedial prefrontal cortex, vmPFC)이 배측 봉선핵(dorsal raphe nucleus, DRN)의 세로토닌(serotonin) 활성을 하향 조절함으로써 '통제 가능'이라는 상위 정보가 스트레스 반응을 능동적으로 억제한다는 것이 밝혀졌으며[14)], 무시몰(muscimol)로 vmPFC를 불활성화하면 통제 가능 스트레스의 보호 효과가 소거되어 행동과 DRN 5-HT 반응이 통제 불가능 조건 수준으로 이동하였다(in vivo microdialysis). 통제감은 스트레스원 자체가 아니라 그것을 처리하는 피질-피질하 회로의 이득(gain)을 재설정하는 상위 조절 변수로 작동한다.

통제 가능성과 구분되는 예측 가능성(predictability) 역시 물리적으로 동일한 스트레스원의 병리 효과를 좌우한다. 와이스(Jay M. Weiss)는 요크된 쌍(yoked pairs)에서 한 개체는 충격에 선행하는 경고 신호(tone)를, 짝지어진 개체는 동일 충격을 무신호로 받게 하여, 예측 가능(신호) 집단이 예측 불가능(무신호) 집단보다 위궤양(gastric ulceration) 등 스트레스성 손상이 유의하게 적음을 보였다[15)]. 나아가 세 마리 짝짓기 설계에 통제 가능성과 경고 신호 유무를 조합한 확장 실험에서, 물리적 충격량이 동일해도 통제 불가능성과 예측 불가능성이 위점막 궤양·부신 무게·혈중 코르티코스테론(corticosterone)을 크게 증폭시

켰다[16]. 신호는 '안전 신호(safety signal)'로 기능하여 각성을 시간적으로 국소화하고 만성적 경계 상태를 줄인다. 통제 가능성과 예측 가능성은 함께 스트레스 반응의 크기를 조절하는 인지적 상위 변수 군을 이룬다.

만성 스트레스로 유발된 우울·무력 유사 행동에서 진세노사이드 Rg1이 해마 BDNF 신호와 신경발생을 활성화해 행동을 역전시키고 상승한 코르티코스테론을 정상화했으며[11], 만성 예측불가 스트레스(chronic unpredictable stress) 모델에서는 진세노사이드 Rg3가 불안 유사 행동과 혈중 코르티코스테론을 완화하였다[17]. 즉 통제 불가능·예측 불가능성이 만든 HPA·해마 손상 축에 진세노사이드가 약하게 개입할 수 있음을 시사하나, 인간 기분장애로의 외삽은 아직 예비 단계다.

3.3 스트레스 반응의 최종 분자 경로: HPA 축과 코르티코스테로이드 이중 수용체(MR/GR)

정서·스트레스 반응의 크기를 최종적으로 번역하는 내분비 출력계는 시상하부–뇌하수체–부신 축(hypothalamic–pituitary–adrenal axis, HPA axis)이다. 시상하부 실방핵(paraventricular nucleus, PVN)의 부신피질자극호르몬방출호르몬(corticotropin–releasing hormone, CRH) 뉴런이 뇌하수체 전엽의 부신피질자극호르몬(adrenocorticotropic hormone, ACTH) 분비를 구동하고, ACTH는 부신피질에서 코르티솔(cortisol; 설치류는 코르티코스테론(corticosterone))의 합성·분비를 유도한다. 결정적으로 이 축은 단일한 되먹임 지점이 아니라, 뇌하수체·PVN의 직접 억제에 더하여 해마(hippocampus)와 내측 전전두피질(medial prefrontal cortex)의 하향 억제, 편도체(amygdala)·분계선조침대핵(bed nucleus of the stria terminalis)의 상향 흥분이 겹쳐진 다층 회로로 조절된다[18][19]. 코르티솔은 약 60~90분 주기의 초일주기(ultradian) 박동과 일주기 리듬으로 분비되며, 되먹임은 수 분 내 비유전체(nongenomic) 빠른 억제와 수 시간 규모의 유전체(genomic) 느린 억제로 이중화된다. 이 구조는 스트레스 통제감·예측 같은 심

리 변수가 해마·전전두 경로를 통해 코르티솔 분비의 크기를 위·아래로 조절할 해부학적 근거를 제공한다.

코르티코스테로이드가 뇌에 작용하는 방식은 단일 수용체가 아니라 친화도가 다른 두 핵수용체의 균형으로 설명된다. 로일과 더클룻[20]은 부신 절제(adrenalectomy) 후 방사성 [3H]코르티코스테론 결합과 정량 오토라디오그래피로, 해마에서 고친화도 무기질코르티코이드수용체(mineralocorticoid receptor, MR; NR3C2, 제1형)와 저친화도 당질코르티코이드수용체(glucocorticoid receptor, GR; NR3C1, 제2형)라는 두 별개 수용체계를 정량적으로 구분하였다. MR은 기저·저농도에서 이미 대부분 점유되어 항상성 유지와 되먹임의 기저 톤(tone)을 담당하고, GR은 일주기 정점과 스트레스 시 고농도에서 비로소 동원되어 반응을 종결·재조정한다. 더클룻 등은 이 MR:GR 점유 균형이 무너질 때 해마 기능 이상과 스트레스 관련 질환 취약성이 커진다는 'MR/GR 균형 가설'로 이를 체계화하였다[21][22]. 친화도 차이는 문헌에 따라 대략 6~10배(일부는 약 10배)로 보고되며, MR의 코르티코스테론 해리상수 Kd는 약 0.5 nM, GR은 약 2.5~5 nM 수준으로 제시된다.

표 3-1. 코르티코스테로이드 수용체의 친화도와 HPA 축 지표

항목	값(정상·실험 범위)	출처
MR(NR3C2) 코르티코스테론 해리상수 Kd	약 0.5 nM	Reul & de Kloet (1985)
GR(NR3C1) 코르티코스테론 해리상수 Kd	약 2.5 – 5 nM	Reul & de Kloet (1985)
MR:GR 코르티코스테론 친화도 비	약 6 – 10배(일부 약 10배)	de Kloet et al. (2005)
코르티솔 분비 초일주기(ultradian) 박동 주기	약 60 – 90분	Herman et al. (2016)
해마 CA1 코르티코스테론 급성 자극 농도	100 nM(수 분 내 mEPSC 증가)	Karst et al. (2005)
부활 조상수용체(AncCR) 리간드 반응	코르티솔·DOC·알도스테론 모두	Bridgham et al. (2006)

코르티코스테로이드 신호는 서로 다른 시간척도의 두 경로로 작동한다. 즉 세포질·핵으로 이행해 전사를 바꾸는 느린 유전체 경로와, 세포막 근처에서 수 분 이내 작동하는 빠른 비유전체 경로가 병행한다[22]. 카르스트(Henk Karst)와 유엘스(Marian

Joëls)는 해마 CA1 절편에 코르티코스테론 100 nM를 투여해 소형흥분성시냅스후전류(mEPSC)의 빈도가 수 분 이내 급증함을 패치클램프로 측정하고, 이 급성 효과가 전뇌 특이 MR 유전자 결손(forebrain-specific MR knockout) 마우스에서 완전히 소실됨을 보여 막 결합 MR이 매개하는 비유전체 신호임을 입증 하였다[23]. 이 이중 시간척도·이중 점유 구조는 '예측·통제 가능한 약한 스트레스'와 '통제 불가능한 강한 스트레스'가 동일한 회로 에서 상반된 세포 반응을 일으키는 분자적 근거이며, 해마가 파 페즈 회로의 핵심 정거장이라는 점에서 정서 회로가 스테로이드 신호에 의해 조율되는 접점이다.

진세노사이드 Rg1은 GR을 통해 신호를 개시하므로[24][25], 인삼이 이 MR/GR 이중 스위치에 약한 리간드로 개입해 스트레스 반응의 '기울기(gain)'를 미세 조정할 개연성이 있다(유력·예비). 진세노사이드(다마란형 트라이터페노이드 사포닌)는 스테로이드 골격과 구조적으로 유사하여, 저친화도 GR 단계뿐 아니라 스테로이드핵을 인식하는 MR/GR 이중계에 부분적·저강도로 다표적 작용할 잠재력을 가진다. 다만 인간 뇌 MR/GR 수준의 직접 결합 근거는 아직 가설·예비 단계다.

3.4 교차 개념: 유전자 중복과 분화로 확장된 핵수용체 가족

MR과 GR이 왜 두 개로 존재하는가는 유전자 중복(gene duplication, **遺傳子重複**)과 분화(divergence, **分化**)로 설명된다. 에번스(Ronald Evans)는 GR·MR·프로게스테론수용체·안드로겐수용체 등을 하나의 스테로이드·갑상선 호르몬 수용체 상과(steroid and thyroid hormone receptor superfamily)로 묶어, 공통 조상 유전자에서 반복적 중복과 서열 분화를 통해 리간드 특이성이 다른 수용체 가족이 팽창했음을 제시하였다[26]. 베르트랑·로데(Bertrand, Laudet 등)는 핵수용체 상과(nuclear receptor superfamily)가 약 25개의 조상 유전자에서 유래하며 인간에서 48개 유전자로 확장되었고, 척추동물 2회 전장중복(2R whole-genome duplication)에 따라 아과가 확장되면서 리

간드 결합과 조직 특이 기능이 중복 이후의 분화로 다양화되었음을 계통유전체(phylogenomic) 분석으로 정립하였다[27]. 이 중복·분화 구조는 리간드 결합 주머니(ligand-binding pocket)와 하류 신호 연결이 상동(相同)인 여러 수용체가 한 세포·조직에 공존하게 만들어, 하나의 소수성 스테로이드 유사 분자가 여러 수용체에 약하게 걸치는 '겹침(degeneracy)'의 구조적 토대가 된다.

이 진화 경로는 조상 서열 복원(ancestral sequence reconstruction)으로 직접 실증되었다. 브리검(Jamie Bridgham)·캐럴(Sean Carroll)·손턴(Joseph Thornton)은 최대우도 계통수로 조상 코르티코이드 수용체(ancestral corticoid receptor, AncCR)의 서열을 추정·합성하여 세포에 발현시켰고, 이 부활 수용체가 이미 코르티솔·데옥시코르티코스테론·알도스테론(aldosterone) 모두에 전사활성 반응을 보임을 확인하였다[28]. 결정적으로 MR의 특이적 리간드인 알도스테론은 수용체보다 뒤늦게 진화했으므로, 새 호르몬이 이미 존재하던 수용체를 '분자적으로 착취(molecular exploitation)'하는 방식으로 특이적 신호계가 성립했다는 시나리오가 제시되었다. MR/GR 분기는 유악류(jawed vertebrate) 조상에서 약 4.5억 년 전으로 추정되며, 리간드 특이성 전환에는 소수(2개 수준)의 핵심 아미노산 치환이 관여하였다. 앞선 손턴 등은 척추동물 스테로이드 수용체(ER, ERR, GR, MR, PR, AR)가 조상형 에스트로겐 수용체로부터 리간드 활용(ligand exploitation)과 연속적 유전체 확장(serial genome expansion)으로 기원했음을 계통발생학으로 밝혔다[29][30].

수용체 진화는 결정론적 최적화가 아니라 우연적·경로의존적(contingent) 과정이다. 브리검(Jamie Bridgham)·오틀런드(Eric Ortlund)·손턴(Joseph Thornton)은 부활시킨 조상 GR을 이용해, 특이성을 결정한 소수의 치환이 이후 발생한 '허용적(permissive)' 배경 돌연변이와의 상위성(epistasis) 때문에 되돌릴 수 없게 되는 '상위성 톱니(epistatic ratchet)'를 결정구조 분석과 순·역방향 돌연변이 조합으로 실증하였다[31]. 이는 스트레스·정서 조절계의 MR/GR·CRF 수용체 가족이 왜 서로 겹치면

서도 미묘하게 다른 리간드 스펙트럼을 갖는지를 설명하며, 조상 수용체에 잔존하던 결합 포켓의 관용성(permissiveness)이 진화적으로 완전히 제거되지 않았기에 진세노사이드 같은 비내인성 스테로이드 유사체가 여러 수용체에 약하게 결합할 물리적 여지가 남는다는 점을 뒷받침한다. 대사 조절 측면에서도 중복된 수용체 가족은 기능 분화하여, 에스트로겐 관련 수용체(estrogen-related receptors, ERR α / β / γ)는 리간드 없이 PGC-1 공활성자와 짝지어 산화대사·미토콘드리아 생합성을 지휘하는 고아수용체(orphan receptor)가 되었다[32].

진세노사이드가 특정 수용체에 강하게가 아니라 여러 근연 수용체(GR·MR·ER·ERR·PPAR 등)에 약하게 다표적으로 작용한다는 이 책의 핵심 논지는, 바로 이 유전자 중복·분화로 확장되어 리간드 포켓의 구조적 상동성이 남은 수용체 지형 위에서 자연스럽게 설명된다. 즉 리간드(진세노사이드) 쪽 구조 유사성과 수용체 쪽 중복·분화가 만나는 지점에서 '다표적 약작용'이 진화적 필연성으로 재구성된다.

3.5 세포 내 신호전달: 이차전령과 정서 기억의 공고화

파페즈 회로·편도체·해마의 신경해부 서술은, 세포 내부에서 이차전령(second messenger) 연쇄가 시냅스 신호를 핵의 유전자 발현으로 번역하는 과정과 연결될 때 기계론적 설명력을 얻는다. 캔들(Eric Kandel)은 단기기억에서 장기기억으로의 전환이 cyclic AMP(cAMP)→단백질인산화효소A(protein kinase A, PKA)→전사인자 CREB(cAMP response element-binding protein)의 활성화라는 보존된 이차전령 축을 거쳐, 핵이라는 세포 내 구획에서 새 유전자 전사와 시냅스 구조 변화를 유도함으로써 이루어짐을 정리하였다[33]. 군소(Aplysia) 감각-운동 뉴런 배양계에서 세로토닌 반복 자극은 장기촉진(long-term facilitation)을 일으키며 이때 PKA 촉매 소단위가 핵으로 이행해 CREB를 인산화하고, CREB 결합부위(CRE) 올리고뉴클레오타이드를 핵에 주입하면 장기(단기 아닌) 촉진만 선택적으로

차단되어 인과관계가 입증되었다. CREB는 칼슘·cAMP·성장인자 등 여러 상류 신호가 수렴하는 마디여서, 정서적 각성 상태가 편도체–해마의 기억 공고화 강도를 좌우하는 세포학적 수렴점으로 작동한다.

인삼의 CNS·기분·스트레스 효과를 세포학적으로 정박시키는 핵심은 진세노사이드가 스테로이드 수용체를 통해 유전체·비유전체 양쪽으로 신호를 개시한다는 직접 증거다. 렁(Kar Wah Leung)과 웡(Alice Wong)은 진세노사이드 Rg1이 GR을 매개로 phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)/Akt와 β-카테닌(β-catenin)/T-cell factor 경로를 활성화해 혈관내피성장인자(VEGF) 발현을 유도하며, 이 효과가 GR 길항제 RU486 및 PI3K 억제제로 차단됨을 웨스턴블롯·리포터 분석으로 확인하였다[25]. PI3K/Akt의 빠른 활성화는 고전적 핵 전사에 앞선 막개시성(membrane-initiated) 신호의 특징으로, 앞서의 코르티코스테로이드 비유전체 경로와 형식이 같다. 또한 Rg1은 에스트로겐 반응요소(ERE)–리포터와 ER 길항제 ICI 182,780 실험에서 ER 의존적 에스트로겐 유사(estrogen-like) 전사 활성을 나타내[34], 중복·분화된 스테로이드 수용체 가족(GR·ER)에 걸친 약한 다표적 작용이라는 논지를 세포 신호 수준에서 뒷받침한다.

Rg1이 GR 연계 PI3K/Akt 등 이차전령 경로를 활성화한다는 점에서[25], 인삼이 CREB 상류 신호망에 약하게 편승해 정서 기억·기분 관련 가소성에 관여할 가능성이 있다(예비). 진세노사이드가 GR·ER을 통해 비유전체·유전체 신호를 동시에 개시한다는 사실은 '스테로이드 유사 식물 방어물질이 핵수용체에 약하게 다표적으로 작용한다'는 명제의 확립~유력 수준 세포학적 증거다.

3.6 후성유전적 프로그래밍: 초기 경험이 GR 발현을 새기다

파페즈 회로와 해마–편도체가 매개하는 정서 반응의 '크기'는 HPA 축의 음성 되먹임 감수성에 달려 있으며, 그 분자적 설정점은 해마 GR 유전자(NR3C1)의 발현량에 있다. 위버(Ian

Weaver)와 미니(Michael Meaney)는 초기 생애의 모성 돌봄(핥기·그루밍, licking/grooming)이 자손 해마 GR 유전자의 대안적 프로모터(exon 1_7) CpG 메틸화와 전사인자 NGFI-A(Egr1) 결합을 통해 GR 전사를 지속적으로 프로그래밍함을 보였다[35]. 낮은 돌봄 자손에서 프로모터 CpG 메틸화가 증가하고 해마 GR mRNA가 감소하였으며, 교차양육(cross-fostering)으로 모 성행동의 인과성이 확인되고 성체에 히스톤 탈아세틸화효소 억 제제 트리코스타틴 A(trichostatin A)를 뇌실내 투여하면 메틸화 ·GR 발현·코르티코스테론 반응이 역전되었다. 이는 돌봄의 질· 예측가능성 같은 심리적 환경 변수가 후성유전적 표지로 각인되 어 성체 스트레스 반응 크기를 결정한다는 확립(established) 수 준의 분자 근거다.

이 기전은 인간에게 보존된다. 미니 연구진은 자살 사망자 뇌은행 조직에서 아동기 학대 이력이 있는 자살자의 해마 NR3C1 프로모터(exon 1F, NGFI-A 결합부위 포함) 메틸화가 증가하고 GR mRNA가 감소함을 정량적 bisulfite pyrosequencing과 ChIP로 확인하였다[36]. 이는 편도체·해마 정서 회로의 하류에서 심리적 외상이 전사인자 결합과 유전자 발현 조절 수준으로 '번역'됨을 보이는 유력(probable) 근거다. 나아가 GR 신호의 크기는 공동샤페론(co-chaperone) FKBP5(FK506 결합 단백질 51)에 의해 세밀히 조절되는데, 클렝겔(Torsten Klengel)과 바인더(Elisabeth Binder)는 FKBP5 위험 대립유전자(rs1360780)와 아동기 외상이 상호작용하여 인트론의 글루코코르티코이드 반응요소(GRE) 부위에서 대립유전자 특이적 탈메틸화를 일으키고, 그 결과 GR 유도성 FKBP5 전사가 과항진되어 GR의 초단기 음성 되먹임(ultra-short feedback)이 약화됨을 보였다[37]. FKBP5는 면역친화소(immunophilin) 계열의 유전자 중복·분화로 늘어난 조절 인자군의 일원으로, 스테로이드 수용체 신호의 기능적 중복성과 미세조정을 예시하는 유전자×환경(gene×environment) 상호작용의 분자 기제다.

진세노사이드 Rg1이 GR에 약한 리간드로 작용하므로[25], 후성유전적으로 설정된 GR 발현량 위에서 인삼이 GR 신호 강도를 약하게 재조절할 잠재적 접점이 된다. 특히 순효과는 FKBP5

를 통한 되먹임 이득(gain) 위에서 결정되므로, 개인의 유전형·후성유전 상태가 인삼 반응성의 개인차를 설명할 수 있다. 진세노사이드가 GR·ER를 동시에 약하게 건드린다는 점은[25)34)], 유전자 중복·분화가 만든 수용체 가족에 대한 다표적 저친화 작용의 실증 사례다.

3.7 심리신경면역 상호작용: 학습·염증·미주신경 반사

심리 변수가 자율·내분비 축을 넘어 면역계까지 조절한다는 심리신경면역학(psychoneuroimmunology)의 토대는 에이더(Robert Ader)와 코헨(Nicholas Cohen)의 조건화된 면역억제(conditioned immunosuppression) 실험에서 마련되었다[38)]. 사카린 용액(조건자극, CS)을 면역억제제 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide, 무조건자극, US)와 한 번 짝지은 뒤 사카린 단독 재노출만으로도 항체 반응(혈구응집 항체가)이 감소하여, 면역 반응이 파블로프식 학습으로 조건화될 수 있음이 입증되었다. 이는 미각–변연계–시상하부–자율신경/내분비 경로를 통해 뇌의 학습된 표상이 말초 면역 출력의 크기를 하향 조절함을 뜻하며, '심리 변수가 생리 반응의 조절자'라는 논지를 면역계로 확장한다.

감염·염증 시 나타나는 무기력·식욕저하·사회적 위축·수면증가·통각과민의 질병행동(sickness behavior)은 병리적 부작용이 아니라, 말초 면역세포가 분비한 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokines; IL-1β, TNF-α, IL-6)이 뇌실주위기관·내피 능동수송·미주신경 구심로(vagal afferents)를 통해 뇌에 전달되어 유발하는 능동적·적응적 반응이다[39)]. 마이어(Steven Maier)와 왓킨스(Linda Watkins)는 이 면역–뇌 양방향 통신이 심리적 스트레스와 동일한 신경경로(HPA축·모노아민계)를 공유함을 이론화하여, 통제감·예측 가능성 같은 심리 변수가 염증 반응의 크기를 조절하는 상위 변수로 작동할 수 있음을 제시하였다[40)]. 사이토카인 유발 우울 가설에 따르면 IFN-γ·TNF-α가 인돌아민 2,3-이산소화효소(indoleamine

2,3-dioxygenase, IDO)를 유도해 트립토판(tryptophan)을 키뉴레닌(kynurenine) 경로로 우회시켜 세로토닌 가용성을 낮추고 신경활성 대사물(퀴놀린산 등)을 축적시키며[41], 만성 저등급 염증은 GR 저항성(glucocorticoid resistance)을 유발해 HPA 되먹임을 둔화시킨다[42]. 인터페론알파(IFN-α) 치료 환자의 약 20~50%가 주요우울삽화를 발현한다는 임상 관찰이 이를 뒷받침한다.

자율신경계는 염증을 실시간 반사궁으로 제어한다. 트레이시(Kevin Tracey)는 구심성 미주신경이 말초 사이토카인을 감지해 뇌간(고립로핵)에 보고하면 원심성 미주신경의 콜린성 항염 경로(cholinergic anti-inflammatory pathway)가 아세틸콜린을 분비하고 이것이 대식세포의 α7 니코틴성 아세틸콜린 수용체(α7 nicotinic acetylcholine receptor, α7nAChR)에 결합해 NF-κB를 억제, TNF-α 분비를 낮추는 '염증반사(inflammatory reflex)'를 정식화하였다[43]. 보로비코바(Borovikova) 등은 치사량 지질다당체(LPS) 투여 랫트에서 경부 미주신경 전기자극이 혈청 TNF와 내독소혈증성 쇼크를 억제하고 미주신경 절단 시 이 억제가 사라짐을 보여 원심성 콜린 신호의 항염 인과성을 입증하였다[44]. 여기서 니코틴성·무스카린성 아세틸콜린 수용체 아과와 IL-1 수용체·Toll유사수용체(TLR) 가족, 스테로이드 수용체군(GR/MR)은 모두 유전자 중복(gene duplication)과 분화(divergence)로 확장되어[29] 자율신경-면역 인터페이스에 기능 중복성과 다표적 조절의 여지를 부여한다.

진세노사이드 Rg1은 만성 사회패배 스트레스 모델에서 해마 미세아교세포(microglia) 활성과 IL-1β·TNF-α·IL-6를 낮추며 우울유사행동을 역전시키고[45], 만성 예측불능 경도 스트레스(CUMS)에서는 NF-κB/NLRP3 인플라마솜(inflammasome) 경로를 억제하였다(별도 인삼 문헌). Rg1은 GR을 활성화하되 전형적 스테로이드 대비 부작용이 감소된 해리형(dissociated) 작용으로 NF-κB 매개 염증을 억제하며[46], 진세노사이드의 콜린성 신경보호·미세아교세포 조절은 콜린성 항염 경로와 방향이 일치한다[47]. 다만 심리-면역 축과 진세노사이드의 연결은 상당 부분 예비~유력 수준이다.

3.8 뇌 에너지 대사와 정서: 젖산 셔틀과 알로스타시스 부하

뇌는 체중의 약 2%에 불과하지만 안정 상태 포도당(glucose)·산소 소비의 약 20%를 차지하는 대사적으로 값비싼 기관이며, 파페즈 회로를 이루는 해마·편도체·전측 대상피질처럼 정서를 매개하는 구조는 시냅스 활동이 밀집해 국소 에너지 요구가 크다. 마지스트레티(Pierre Magistretti)와 펠르랭(Luc Pellerin)의 성상세포–뉴런 젖산 셔틀(astrocyte–neuron lactate shuttle, ANLS)에 따르면, 흥분성 신경전달물질 글루탐산(glutamate)이 방출되면 성상세포(astrocyte)가 이를 Na+–공역 수송으로 흡수하고 그 이온 부하를 상쇄하기 위해 해당작용(aerobic glycolysis)을 항진시켜 젖산(lactate)을 뉴런에 공급한다[48)49)]. 배양 성상세포에서 이 반응은 글루탐산 수송체 억제제와 우아바인(ouabain, Na+/K+–ATPase 억제)으로 차단된다. 이는 정서·인지 반응의 크기가 단지 회로 배선만이 아니라 그 회로를 지탱하는 국소 에너지 공급 능력에 의해 조절될 수 있음을 시사한다.

매큐언(Bruce McEwen)의 알로스타시스(allostasis, 변화를 통한 안정)와 알로스타시스 부하(allostatic load) 개념은, 스트레스 매개체인 글루코코르티코이드와 카테콜아민이 단기적으로는 적응적 에너지 재배분을 일으키지만 만성·조절 불가능한 활성화에서는 해마·편도체의 구조와 대사에 누적 마모를 남긴다는 것이다[50)]. 여기서 핵심은 스트레스원 자체보다 통제감·예측이라는 심리 변수가 HPA 축 코르티솔 분비의 크기를 결정한다는 점이다. 사폴스키 등[51)]은 글루코코르티코이드 작용을 허용적(permissive)·억제적(suppressive)·자극적(stimulatory)·준비적(preparative) 네 범주로 재정식화하여, 같은 호르몬이 시점·농도에 따라 상반된 방향으로 작동함을 정리하였다. 대사학 관점에서 알로스타시스 부하는 반복적 에너지 동원과 회복 실패의 누적으로 재해석되며, 정서 회로의 대사 취약성을 설명하는 유력한 틀이다.

심리적 스트레스가 세포 수준 대사 변화로 번역되는 결절점은 미토콘드리아(mitochondria)다. 피카르(Martin Picard)와 매큐

언(Bruce McEwen)은 이를 '미토콘드리아 알로스타시스 부하(mitochondrial allostatic load)'로 개념화하고, 글루코코르티코이드가 세포질 수용체뿐 아니라 미토콘드리아로 전위하는 GR(mitochondrial GR)을 통해 미토콘드리아 DNA 전사·산화적 인산화·활성산소(ROS) 생성을 직접 조절하며 만성 스트레스가 미토콘드리아 형태·용량·효율을 재구성함을 종합하였다[52)53)]. 이 관점은 정서 상태와 면역·대사 신호가 미토콘드리아를 공통 화폐로 교차한다는 통합 모형을 제공한다.

표준화 인삼추출물(G115) 단회 투여가 지속적 정신작업 중 혈당(blood glucose)을 낮추면서 인지 수행을 개선한다는 임상 관찰은[54)], 진세노사이드가 말초 포도당 이용을 촉진해 인지적으로 값비싼 과제의 대사 부담을 완충한다는 대사 가설로 해석된다. 또한 진세노사이드(Rg1·Rb1 계열)가 미토콘드리아 생합성·막전위 보존과 ROS 저감을 나타낸다는 세포·동물 보고는, 스테로이드 유사 물질이 미토콘드리아 GR/대사 경로에 약하게 다표적으로 작용한다는 논지와 맞닿는다(예비). 중복·분화로 늘어난 핵수용체 가족(GR·ERR·PPAR 등)이 스테로이드핵 골격을 공유한다는 사실이 이 다표적 저친화 작용의 진화·구조적 무대를 제공한다[27)32)].

3.9 진화적 기원: 신경내분비 스트레스 축의 심층 보존

스트레스에 대한 HPA 축과 그 어류형 상동계인 시상하부–뇌하수체–간신장(HPI) 축은 척추동물 전반에 걸쳐 놀라운 정도로 보존되어 있다. 코르티코트로핀분비인자(corticotropin–releasing factor, CRF) 펩타이드족과 그 수용체, 부신피질스테로이드 수용체(MR/GR)로 구성된 이 회로는 서로 다른 계통에서 반복 발명된 것이 아니라 공통 조상으로부터 물려받아 미세조정된 단일 설계다. 덴버(Robert Denver)는 CRF족 리간드–수용체 계열 자체가 유전자 중복(gene duplication)과 분화(divergence)로 확장되어 기능적 중복성(redundancy)과 다양성을 동시에 확보했음을 비교내분비학으로 정리하였다[55)]. 이 회로의 궁극 원인

(ultimate cause)은 예측 불가능·통제 불가능한 위협에서 에너지 자원을 재배분하는 적응이며, 통제감·예측의 심리적 조절은 이 보존된 축의 활성 문턱을 상황 정보에 맞춰 재보정하는 근접 기전(proximate mechanism)으로 해석된다. 이는 스트레스 반응의 크기가 왜 심리 변수에 의해 조절될 여지를 갖는지에 대한 진화적 배경을 이룬다.

정서 회로 가운데 위협·공포 반응의 중심인 편도체(amygdala)는 포유류를 넘어 척추동물 계통에서 상동 구조를 갖는 진화적으로 보존된 요소다. 파페즈(James Papez)의 변연 회로와 이후 확장된 변연계 개념은 정서 처리가 신피질의 파생물이 아니라 계통발생적으로 더 오래된 뇌 영역에 뿌리를 둔다는 관점을 확립시켰으며, 르두(Joseph LeDoux)는 편도체가 감각 정보로부터 위협을 신속히 평가해 자율신경·내분비·행동 반응을 촉발하는 보존된 위협 탐지기임을 정리하였다[9]. 편도체 외측핵을 향한 시상–피질 이중 감각 입력과 중심핵(central nucleus)에서 뇌간·시상하부로의 출력 경로는 병변·추적 실험으로 확립되었다. 정서 회로의 보존성은 설치류 모델의 인삼 정서·스트레스 실험을 인간에 외삽하는 근거로 원용된다.

조상 수용체 부활 실험(제3.4절 참조)이 보인 분자적 착취(molecular exploitation)와 상위성 톱니(epistatic ratchet)는 진화학적으로 두 가지 함의를 갖는다[28)31)30)]. 첫째, 스트레스·정서 조절계의 MR/GR·CRF 수용체 가족이 왜 서로 겹치면서도 미묘하게 다른 리간드 스펙트럼을 갖는지를 설명한다. 둘째, 조상 수용체에 잔존하던 결합 포켓의 관용성(permissiveness)이 완전히 제거되지 않았기에 진세노사이드 같은 스테로이드 유사 외래 분자가 여러 수용체에 약하게 결합할 물리적 여지가 남는다.

인삼의 이른바 적응원(adaptogen) 효과가 보고되는 지점이 바로 이 보존된 HPA 축의 코르티코스테론/코르티솔 반응 완충이며, 표적이 진화적으로 오래된 단일 조절 축이라는 점이 종을 넘는 인삼 스트레스 실험의 외삽 가능성을 뒷받침한다. 진세노사이드의 약한 다표적 핵수용체 작용은 유전자 중복이 남긴 수용체 가족의 구조적 근연성과 조상적 결합 관용성의 잔재라는 진화적 배경 위에서 자연스럽게 설명된다.

3.10 진세노사이드의 식물학적 기원과 다표적성

인삼(Panax ginseng)이 축적하는 진세노사이드(ginsenoside)는 다마란(dammarane)형 트리테르펜 사포닌(triterpene saponin)으로, 스테로이드 유사 골격에 당(glycone)이 결합한 이차대사산물이며 주로 뿌리·근권(rhizosphere)에서 병원체·초식자에 대응하는 화학적 방어물질로 해석된다. 그러나 이 방어의 실체는 단순한 항균 독성이 아니라 농도·표적 의존적으로 양방향성을 띤다. 니콜(Nicol), 트라퀘어(Traquair), 버나즈(Bernards)는 정제한 진세노사이드가 오히려 미국인삼(Panax quinquefolius)의 토양 전염성 병원균 생장을 농도의존적으로 촉진할 수 있음을 보여, 이 분자군이 강한 단일표적 살생물질이 아니라 상대와 농도에 따라 효과의 부호가 바뀌는 '약한 다표적 신호물질'로 행동함을 실증하였다[56]. 이 식물학적 성질은 진세노사이드가 포유류 핵수용체에도 고친화·단일표적이 아니라 약하게 다표적으로 결합한다는 본 장의 논지와 정확히 대응한다.

진세노사이드의 화학적 다양성(20종 이상의 원형·희귀 사포닌)은 게놈 진화의 산물이다. 인삼은 이질사배체(2n=4x=48, 게놈 약 3.4~3.6 Gb)로, 전장유전체중복(whole-genome duplication, WGD)을 거치며 생합성 핵심 효소 가족—옥시도스쿠알렌 고리화효소(oxidosqualene cyclase, OSC), 사이토크롬 P450(cytochrome P450, CYP), UDP-당전이효소(UDP-glycosyltransferase, UGT)—이 대규모로 중복·분화하였음이 게놈 해독으로 밝혀졌으며[57][58], 자매종 삼칠삼(Panax notoginseng)에서도 동일한 CYP·UGT 가족 확장이 확인되었다[59]. 이는 본 장의 교차 개념—유전자 중복(gene duplication, **遺傳子重複**)과 분화(divergence, **分化**)로 유전자 가족이 늘어 기능 중복성과 다양성이 생긴다—를 리간드(ligand) 공급 측면에서 구현한 사례다. 중복된 효소 유전자들이 미세하게 분화하여 서로 다른 히드록실화·당화 위치특이성을 획득한 결과 만들어진 '변이체 라이브러리'가, 여러 핵수용체에 약하게 다표적으로 결합할 분자적 레퍼토리를 제공한다. 이렇게 리간드(진세노사이드)의 중복·분화와 수용체의 중복·분화(제3.4절)가 만나는 지점에서

약한 다표적 작용이 재구성된다.

진세노사이드가 신경·정서에 미치는 작용의 결정적 연결고리는 스테로이드 유사 골격이 실제로 스테로이드 핵수용체와 상호작용한다는 직접 증거다. 이(Lee) 등은 인삼의 주요 활성 진세노사이드 Rg1이 GR 반응성 리포터(GRE-luciferase) 전사활성을 유도하고 이 효과가 RU486에 의해 차단됨을 보여 Rg1을 GR의 기능적 리간드(functional ligand)로 규정하였다[24]. 나아가 Rg1은 해마에서 BDNF-TrkB 신호와 성체 신경발생(adult neurogenesis)을 촉진해 만성 스트레스 유발 우울 유사 행동을 완화하였다[11]. 식물학적으로 보면, 근권에서 병원체를 향해 배치되던 방어대사산물이 포유류에서는 스테로이드 감지·신경영양 신호계를 약하게 다표적으로 조율하는 방향으로 재사용(exaptation)되는 셈이며, 이는 스테로이드 유사 골격이 계(界)를 가로질러 유사한 신호 단백질군과 상호작용한다는 통합적 시각을 뒷받침한다.

3.11 장-뇌 축: 진세노사이드의 세균 대사와 미생물 매개 조절

스트레스 반응의 설정점 자체가 발생 초기 장내 미생물총(gut microbiota)에 의해 프로그래밍된다. 스도(Nobuyuki Sudo) 등은 무균(germ-free, GF) 생쥐가 통상 미생물총 대조군에 비해 구속 스트레스(restraint stress)에 대해 HPA 축 반응이 과장되어 ACTH·코르티코스테론이 과잉 분비되고 해마 BDNF 발현이 저하됨을 보였다[60]. 이 과반응은 Bifidobacterium infantis 단일균 또는 SPF 분변 재정착으로 부분 역전되었으나, 정착이 이유기(약 생후 6주)를 넘기면 비가역적이어서 발생학적 결정적 시기(critical window)의 존재를 드러냈다. 즉 '심리적 조절 변수'가 작동하는 하드웨어(해마-편도체-HPA)의 반응 이득(gain)이 장내 세균 정착 여부에 따라 아래에서부터 재설정된다.

정서 회로의 억제성 긴장도(inhibitory tone)를 장내세균이 미주신경(vagus nerve)을 경유해 원격 조절한다. 브라보(Javier Bravo) 등은 Lactobacillus rhamnosus(JB-1) 급식이 생쥐의 불

안·우울 유사 행동을 감소시키고 스트레스 유발 코르티코스테론을 낮추며 중추의 GABA 수용체 아형(GABA_B1b, GABA_Aα2) 발현을 뇌 영역 특이적으로 바꾸되, 미주신경 절단(vagotomy) 시 이 효과가 모두 소실됨을 보였다[61].
GABA_A/GABA_B 수용체의 다수 아형은 유전자 중복(gene duplication)과 분화(divergence)로 확장된 대표 사례로, 하나의 신경전달물질에 대해 지역·기능별로 분화된 수용체 레퍼토리가 미생물 신호의 미세 조율 표적을 제공한다. 또한 심리신경면역 상호작용의 세포 기질인 미세아교세포(microglia)는 무균 생쥐에서 미성숙·기능 손상을 보이며, 이 결함이 복합 미생물총 재정착 또는 세균 유래 단쇄지방산(short-chain fatty acids, SCFA) 공급만으로 회복된다[62]. SCFA를 감지하는 FFAR2/FFAR3(GPR43/GPR41)는 염색체상 인접한 파랄로그(paralog)로, 수용체 가족 확장의 교차 개념을 미생물-면역 접면에서 예시한다.

미생물학이 이 장에 기여하는 가장 직접적인 사실은, 진세노사이드가 배당체(glycoside) 형태로는 대부분 흡수되지 않고 장내세균의 순차적 탈당화(deglycosylation)를 거쳐 컴파운드 K(compound K), 20(S)-프로토파낙사디올(protopanaxadiol) 등 흡수 가능한 활성 아글리콘(aglycone)으로 전환되어야 비로소 전신·CNS 효과를 낸다는 점이다. 이 전환을 담당하는 세균 효소(β-glucosidase 등 글리코시드 가수분해효소)는 세균 유전체 안에서 유전자 중복·분화로 확장된 효소 가족으로, 개인의 미생물총 조성에 따라 전환 능력과 최종 대사체 프로파일이 크게 달라지는 대사형(metabolizer phenotype) 개인차를 만든다. 따라서 진세노사이드가 핵수용체에 '약하게 다표적으로' 작용한다는 논지는, 그 작용을 받는 실제 리간드(아글리콘)의 생성 자체가 장내세균에 위임되어 있고 개인차가 크다는 미생물학적 전제 위에서만 온전히 성립한다. 앞의 HPA(Sudo)·미주신경 GABA(Bravo)·미세아교세포(Erny) 경로가 모두 세균 활동에 의존하므로, 인삼의 '심리-뇌' 효과는 진세노사이드가 세균에 의해 활성화되고 그 대사·미생물총 변화가 다시 장-뇌 축을 조율하는 이중 관문을 통과한다는 통합 그림으로 제시된다(유력한 통

합 가설).

3.12 병리로의 이행: 만성 스트레스와 정서 질환

질병 상태에서 스트레스 조절계의 이상은 정서 병리로 수렴한다. 만성 스트레스는 HPA 축의 되먹임 제어를 붕괴시켜 순환 코르티솔을 지속적으로 상승시키고, 이는 매큐언(Bruce McEwen)의 알로스타틱 부하(allostatic load) 개념대로 방어적 매개인자가 오히려 표적 조직을 손상시키는 상태로 전환된다[50)63)]. 해마(hippocampus)는 GR/MR을 고밀도로 발현하여 HPA 축 음성 되먹임 중추로 기능하는 동시에 바로 그 이유로 코르티솔 과잉의 일차 표적이 된다. 사폴스키(Robert Sapolsky), 크레이(Lewis Krey), 매큐언(Bruce McEwen)은 성체 쥐에 코르티코스테론을 장기 노출시키면 해마(특히 CA3/CA1) 뉴런 수가 유의하게 감소하고 부신 절제가 노화성 손상을 완화함을 보여 글루코코르티코이드 신경독성의 인과 방향을 뒷받침하였고[64)], 지속적 GR 활성화는 CA3 추체세포의 수상돌기 위축, 치아이랑 신경발생 억제, 흥분독성 취약성 증가를 통해 해마 용적 감소로 귀결되는 글루코코르티코이드 연쇄 가설(glucocorticoid cascade hypothesis)을 이룬다.

이 구조적 병리는 인간에서 재현된다. 셸라인(Yvette Sheline) 등은 재발성 주요우울증(major depression) 환자에서 MRI 용적측정법으로 해마 부피가 대조군 대비 유의하게 감소하고 그 정도가 총 우울 이환 기간과 상관됨을 보였다[65)]. 병리학적 관점에서 우울증·만성 스트레스 상태의 핵심 이상은 특정 수용체의 소실이 아니라 MR:GR 균형의 왜곡, 즉 GR 저항성(GR resistance)과 MR 하향조절로 인한 되먹임 제어의 붕괴로 해석된다[22)]. 이 이중 수용체계가 하나의 조상 코르티코이드 수용체로부터 유전자 중복(gene duplication)과 분화(divergence)로 갈라진 자매 수용체라는 점에서[28)], 근연 NR3C 아과 수용체들이 리간드 결합 포켓의 구조적 상동성을 공유하여 스테로이드 유사 진세노사이드가 여러 핵수용체에 약하게 교차 작용할 구조적 여지가 생긴다. 한편 심리신경면역 관점에서 우울증의 상당 분

획은 염증 표현형(CRP·IL-6 상승)을 동반하며, 염증성 사이토카인의 IDO-키뉴레닌 경로 활성화와 GR 저항성 유도가 스트레스 조절계와 면역계의 상호 억제 균형 붕괴라는 공통 회로를 이룬다[39)42)].

진세노사이드 Rg1은 식물 기원의 GR 작용제로서 GR을 직접 활성화함이 확립되었고, 전형적 스테로이드 대비 골 소실·대사 이상 같은 부작용이 적은 해리형(dissociated) 프로파일로 NF-κB 매개 염증을 억제한다[46)]. 별도 연구에서 Rg1은 만성 스트레스로 손상된 해마의 BDNF 신호와 신경발생을 회복시켜 항우울 유사 효과를 냈다[11)]. 이는 스테로이드 유사 진세노사이드가 해마 GR 축과 항염증-스트레스 축 교차점에 약하게 다표적으로 개입해 '손상' 축을 완충할 가능성을 뒷받침하는 예비~유력 수준 근거이나, 인간 근거는 아직 예비 단계다.

3.13 인삼과 핵수용체: 진세노사이드의 CNS·기분·스트레스 임상·전임상 근거

인삼과 핵수용체를 잇는 가장 직접적인 내분비학적 접점은 진세노사이드 Rg1의 GR 작용이다. 이(Lee) 등은 GR 발현 세포에서 [3H]덱사메타손(dexamethasone) 경쟁 결합과 GRE 리포터 전사활성을 통해 Rg1이 GR에 결합·경쟁하고 GR 매개 전사를 유도하는 '기능적 리간드'임을 처음 보고하였고[24)], 두(Juan Du) 등은 Rg1을 '식물 기원의 신규 GR 작용제(agonist)'로 규정하여 GR 핵전위와 RU486으로 차단되는 GR 의존적 항염증 효과를 보이면서도 전형적 스테로이드 부작용은 약한 해리형·부분작용제 프로파일을 제시하였다[46)]. Rg1의 유효 농도가 마이크로몰(μM) 수준으로 나노몰(nM)에서 작동하는 합성 스테로이드보다 대략 세 자릿수 낮다는 점은, 진세노사이드가 핵수용체에 '약하게 다표적으로' 작용한다는 논지를 코르티솔 수용체 단계에서 구체적으로 뒷받침한다(확립~유력). 파페즈 회로·편도체가 정서 정보를 시상하부로 전달해 HPA 축을 구동하고 그 종착점에서 코르티솔이 GR을 통해 표적 유전자 전사를 조절한다는 점에서, 진세노사이드는 심리-생리 축과 인삼을 잇는 핵심 고리에서 하

류 수용체 단계에 개입한다.

전임상 정서·스트레스 모델은 진세노사이드의 다경로 작용을 보여준다. 만성 예측불능 경도 스트레스(CUMS) 랫드에서 Rg1은 자당선호를 회복시키고 해마 NLRP3·IL-1β·NF-κB를 억제하여 항우울 유사 효과를 냈으며[66], 만성 사회패배 스트레스에서는 해마 미세아교세포 신경염증을 완화하였다[45]. 한국 홍삼(Korean Red Ginseng)은 단일 지속 스트레스(single prolonged stress) PTSD 모형 랫드에서 봉선핵(raphe)–해마 세로토닌계(serotonergic system)를 정상화하여 우울·불안 유사 행동과 혈중 코르티코스테론을 낮추었다[67]. 세로토닌 신호가 유전자 중복·분화로 다양화된 다수의 5-HT 수용체 아형을 통해 편도체·해마 회로를 조율한다는 점에서, 홍삼의 완만한 다표적 조절은 이 회로 수준에서 관찰된다(예비). 진세노사이드 Rg3는 CUMS 랫드에서 불안 유사 행동을 완화하였다[17].

인간 임상 근거는 심리적 부하 조건에서 인삼의 CNS 효과가 두드러짐을 보여준다. 리에이(Jonathon Reay)·케네디(David Kennedy)·숄리(Andrew Scholey)는 이중맹검·위약대조·교차설계로 건강 성인에서 표준화 추출물 G115(200/400 mg) 단회 투여가 장시간 정신작업 중 인지수행을 개선하고 혈당(blood glucose)을 낮추며 인지 효과가 부분적으로 혈당 조절(glucoregulation)에 매개됨을 보였다[54][68]. 반면 케네디 등은 건강인에서 한국 파낙스 인삼 추출물 8주 아만성 투여의 기분(mood)·인지 효과를 검토하여, 일부 기분·정신적 웰빙 지표에서 완만한 이득 신호를 관찰했으나 그 효과는 지표별로 혼재했다고 보고하였다[69]. 즉 급성 정신 부하 조건에서의 뚜렷한 효과와 대비되어, 아만성 기분 개선 근거는 '예비' 수준으로 다루는 것이 타당하다. 인삼의 이른바 적응원(adaptogen) 효과는 신경–대사–면역이 교차하는 지점에서 나타나며, 심리적 부하가 면역·대사 반응의 크기를 조절한다는 심리신경면역학의 틀 및 본 장의 논지와 부합한다.

종합하면, 진세노사이드는 스테로이드 골격을 공유하는 약한 다표적 리간드로서, 유전자 중복(gene duplication, **遺傳子重複**)과 분화(divergence, **分化**)로 MR·GR·ER·ERR 등으로 갈라져

획득된 수용체 가족의 기능 중복성(redundancy)과 다양성 위에서 하나의 리간드가 근연 수용체군을 약하게 다중 접촉하는 양상을 잘 예시한다. 확립~유력 수준의 GR 직접 작용[24)46)25)]과 ER 유사 작용[34)]이 그 실증이며, 정서 회로(파페즈 회로·편도체·해마)와 HPA 축, 후성유전적 GR 프로그래밍, 심리신경면역·대사·장–뇌 축이 모두 진세노사이드의 잠재적 작용 무대를 이룬다.

다만 인간 뇌 수준의 직접 결합 및 임상 효과는 상당 부분 예비 단계로 남아 있어, 확립된 결론과 가설을 신중히 구분해 병기하는 것이 요구된다.

참고문헌

1. Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. Archives of Neurology and Psychiatry, 38(4), 725–743. https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1937.02260220069003

2. Papez, J. W. (1995). A proposed mechanism of emotion. 1937 [classical article]. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 7(1), 103–112. https://doi.org/10.1176/jnp.7.1.103

3. MacLean, P. D. (1949). Psychosomatic disease and the "visceral brain": Recent developments bearing on the Papez theory of emotion. Psychosomatic Medicine, 11(6), 338–353. https://doi.org/10.1097/00006842-194911000-00003

4. MacLean, P. D. (1952). Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 4(4), 407–418. https://doi.org/10.1016/0013-4694(52)90073-4

5. Vann, S. D., & Aggleton, J. P. (2004). The mammillary bodies: two memory systems in one? Nature Reviews Neuroscience, 5(1), 35–44. https://doi.org/10.1038/nrn1299

6. Klüver, H., & Bucy, P. C. (1939). Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. Archives of Neurology and Psychiatry, 42(6), 979–1000. https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1939.02270240017001

7. Klüver, H., & Bucy, P. C. (1997). Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. 1939 [classical article]. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 9(4), 606–620. https://doi.org/10.1176/jnp.9.4.606

8. LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. Annual Review of Neuroscience, 23, 155–184. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155

9. LeDoux, J. (2007). The amygdala. Current Biology, 17(20), R868–R874. https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.005

10. Phillips, R. G., & LeDoux, J. E. (1992). Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. Behavioral Neuroscience, 106(2), 274–285. https://doi.org/10.1037/0735-7044.106.2.274

11. Jiang, B., Xiong, Z., Yang, J., Wang, W., Wang, Y., Hu, Z.-L., Wang, F., & Chen, J.-G. (2012). Antidepressant-like effects of ginsenoside Rg1 are due to activation of the BDNF signalling pathway and neurogenesis in the hippocampus. British Journal of Pharmacology, 166(6), 1872–1887. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01902.x

12. Seligman, M. E. P., & Maier, S. F. (1967). Failure to escape traumatic shock. Journal of Experimental Psychology, 74(1), 1–9. https://doi.org/10.1037/h0024514

13. Maier, S. F., & Seligman, M. E. P. (1976). Learned helplessness: Theory and evidence. Journal of Experimental Psychology: General, 105(1), 3–46. https://doi.org/10.1037/0096-3445.105.1.3

14. Amat, J., Baratta, M. V., Paul, E., Bland, S. T., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2005). Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. Nature Neuroscience, 8(3), 365 – 371. https://doi.org/10.1038/nn1399

15. Weiss, J. M. (1970). Somatic effects of predictable and unpredictable shock. Psychosomatic Medicine, 32(4), 397 – 408. https://doi.org/10.1097/00006842-197007000-00008

16. Weiss, J. M. (1971). Effects of coping behavior in different warning signal conditions on stress pathology in rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 77(1), 1 – 13. https://doi.org/10.1037/h0031583

17. Xu, J., Chen, L., Su, J., Liu, Z., Chen, J., Lin, Q., Mao, W., & Shen, D. (2018). The anxiolytic-like effects of ginsenoside Rg3 on chronic unpredictable stress in rats. Scientific Reports, 8(1), 7741. https://doi.org/10.1038/s41598-018-26146-5

18. Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. Nature Reviews Neuroscience, 10(6), 397 – 409. https://doi.org/10.1038/nrn2647

19. Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., & Myers, B. (2016). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. Comprehensive Physiology, 6(2), 603 – 621. https://doi.org/10.1002/cphy.c150015

20. Reul, J. M. H. M., & de Kloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. Endocrinology, 117(6), 2505 – 2511. https://doi.org/10.1210/endo-117-6-2505

21. de Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joëls, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. Endocrine Reviews, 19(3), 269 – 301. https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0331

22. de Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. Nature Reviews Neuroscience, 6(6), 463 – 475. https://doi.org/10.1038/nrn1683

23. Karst, H., Berger, S., Turiault, M., Tronche, F., Schütz, G., & Joëls, M. (2005). Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. Proceedings of the National Academy of Sciences, 102(52), 19204 – 19207. https://doi.org/10.1073/pnas.0507572102

24. Lee, Y. J., Chung, E., Lee, K. Y., Lee, Y. H., Huh, B., & Lee, S. K. (1997). Ginsenoside-Rg1, one of the major active molecules from Panax ginseng, is a functional ligand of glucocorticoid receptor. Molecular and Cellular Endocrinology, 133(2), 135 – 140. https://doi.org/10.1016/S0303-7207(97)00160-3

25. Leung, K. W., Pon, Y. L., Wong, R. N. S., & Wong, A. S. T. (2006). Ginsenoside-Rg1 induces vascular endothelial growth factor expression through the glucocorticoid receptor-related phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and β-catenin/T-cell factor-dependent pathway in human endothelial cells. Journal of Biological Chemistry, 281(47), 36280 – 36288. https://doi.org/10.1074/jbc.M606698200

26. Evans, R. M. (1988). The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science, 240(4854), 889 – 895. https://doi.org/10.1126/science.3283939

27. Bertrand, S., Brunet, F. G., Escriva, H., Parmentier, G., Laudet, V., & Robinson-Rechavi, M. (2004). Evolutionary genomics of nuclear receptors: From twenty-five ancestral genes to derived endocrine systems. Molecular Biology and Evolution, 21(10), 1923 – 1937. https://doi.org/10.1093/molbev/msh200

28. Bridgham, J. T., Carroll, S. M., & Thornton, J. W. (2006). Evolution of hormone-receptor complexity by molecular exploitation. Science, 312(5770), 97 – 101. https://doi.org/10.1126/science.1123348

29. Thornton, J. W. (2001). Evolution of vertebrate steroid receptors from an ancestral estrogen receptor by ligand exploitation and serial genome expansions. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(10), 5671 – 5676. https://doi.org/10.1073/pnas.091553298

30. Thornton, J. W., Need, E., & Crews, D. (2003). Resurrecting the ancestral steroid receptor: Ancient origin of estrogen signaling. Science, 301(5640), 1714 – 1717. https://doi.org/10.1126/science.1086185

31. Bridgham, J. T., Ortlund, E. A., & Thornton, J. W. (2009). An epistatic ratchet constrains the direction of glucocorticoid receptor evolution. Nature, 461(7263), 515 – 519. https://doi.org/10.1038/nature08249

32. Giguère, V. (2008). Transcriptional control of energy homeostasis by the estrogen-related receptors. Endocrine Reviews, 29(6), 677 – 696. https://doi.org/10.1210/er.2008-0017

33. Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science, 294(5544), 1030 – 1038. https://doi.org/10.1126/science.1067020

34. Chan, R. Y. K., Chen, W.-F., Dong, A., Guo, D., & Wong, M.-S. (2002). Estrogen-like activity of ginsenoside Rg1 derived from Panax notoginseng. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87(8), 3691 – 3695. https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8717

35. Weaver, I. C. G., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. Nature Neuroscience, 7(8), 847 – 854. https://doi.org/10.1038/nn1276

36. McGowan, P. O., Sasaki, A., D'Alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Turecki, G., & Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. Nature Neuroscience, 12(3), 342 – 348. https://doi.org/10.1038/nn.2270

37. Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J. C., Pariante, C. M., ... & Binder, E. B. (2012). Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene–childhood trauma interactions. Nature Neuroscience, 16(1), 33–41. https://doi.org/10.1038/nn.3275

38. Ader, R., & Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. Psychosomatic Medicine, 37(4), 333–340. https://doi.org/10.1097/00006842-197507000-00007

39. Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. Nature Reviews Neuroscience, 9(1), 46–56. https://doi.org/10.1038/nrn2297

40. Maier, S. F., & Watkins, L. R. (1998). Cytokines for psychologists: Implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. Psychological Review, 105(1), 83–107. https://doi.org/10.1037/0033-295X.105.1.83

41. Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. Trends in Immunology, 27(1), 24–31. https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006

42. Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. Nature Reviews Immunology, 16(1), 22–34. https://doi.org/10.1038/nri.2015.5

43. Tracey, K. J. (2002). The inflammatory reflex. Nature, 420(6917), 853–859. https://doi.org/10.1038/nature01321

44. Borovikova, L. V., Ivanova, S., Zhang, M., Yang, H., Botchkina, G. I., Watkins, L. R., Wang, H., Abumrad, N., Eaton, J. W., & Tracey, K. J. (2000). Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature, 405(6785), 458–462. https://doi.org/10.1038/35013070

45. Jiang, N., Lv, J., Wang, H., Huang, H., Wang, Q., Lu, C., Zeng, G., & Liu, X. (2020). Ginsenoside Rg1 ameliorates chronic social defeat stress-induced depressive-like behaviors and hippocampal neuroinflammation. Life Sciences, 252, 117669. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117669

46. Du, J., Cheng, B., Zhu, X., & Ling, C. (2011). Ginsenoside Rg1, a novel glucocorticoid receptor agonist of plant origin, maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects. The Journal of Immunology, 187(2), 942–950. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002579

47. Kang, S., & Min, H. (2012). Ginseng, the 'immunity boost': The effects of Panax ginseng on immune system. Journal of Ginseng Research, 36(4), 354–368. https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.4.354

48. Pellerin, L., & Magistretti, P. J. (1994). Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: A mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. Proceedings of the National Academy of Sciences, 91(22), 10625–10629. https://doi.org/10.1073/pnas.91.22.10625

49. Magistretti, P. J., & Allaman, I. (2015). A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. Neuron, 86(4), 883–901. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.035

50. McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. New England Journal of Medicine, 338(3), 171–179. https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307

51. Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocrine Reviews, 21(1), 55–89. https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389

52. Picard, M., Juster, R.-P., & McEwen, B. S. (2014). Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids. Nature Reviews Endocrinology, 10(5), 303–310. https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.22

53. Picard, M., & McEwen, B. S. (2018). An energetic view of stress: Focus on mitochondria. Frontiers in Neuroendocrinology, 49, 72–85. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.01.001

54. Reay, J. L., Kennedy, D. O., & Scholey, A. B. (2005). Single doses of Panax ginseng (G115) reduce blood glucose levels and improve cognitive performance during sustained mental activity. Journal of Psychopharmacology, 19(4), 357–365. https://doi.org/10.1177/0269881105053286

55. Denver, R. J. (2009). Structural and functional evolution of vertebrate neuroendocrine stress systems. Annals of the New York Academy of Sciences, 1163(1), 1–16. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04433.x

56. Nicol, R. W., Traquair, J. A., & Bernards, M. A. (2003). Ginsenosides stimulate the growth of soilborne pathogens of American ginseng. Phytochemistry, 64(1), 257–264. https://doi.org/10.1016/s0031-9422(03)00271-1

57. Xu, J., Chu, Y., Liao, B., Xiao, S., Yin, Q., Bai, R., ... & Chen, S. (2017). Panax ginseng genome examination for ginsenoside biosynthesis. GigaScience, 6(11), gix093. https://doi.org/10.1093/gigascience/gix093

58. Kim, N.-H., Jayakodi, M., Lee, S.-C., Choi, B.-S., Jang, W., Lee, J., ... & Yang, T.-J. (2018). Genome and evolution of the shade-requiring medicinal herb Panax ginseng. Plant Biotechnology Journal, 16(11), 1904–1917. https://doi.org/10.1111/pbi.12926

59. Zhang, D., Li, W., Xia, E.-H., Zhang, Q.-J., Liu, Y., Zhang, Y., ... & Gao, L.-Z. (2017). The medicinal herb Panax notoginseng genome provides insights into ginsenoside biosynthesis and genome evolution. Molecular Plant, 10(6), 903–907. https://doi.org/10.1016/j.molp.2017.02.011

60. Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X.-N., Kubo, C., & Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. The Journal of Physiology, 558(1), 263–275. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388

61. Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. Proceedings of the National Academy of Sciences, 108(38), 16050–16055. https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108

62. Erny, D., Hrabě de Angelis, A. L., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., ... & Prinz, M. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. Nature Neuroscience, 18(7), 965–977. https://doi.org/10.1038/nn.4030

63. McEwen, B. S. (1999). Stress and hippocampal plasticity. Annual Review of Neuroscience, 22, 105–122. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.105

64. Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1985). Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: Implications for aging. Journal of Neuroscience, 5(5), 1222–1227. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.05-05-01222.1985

65. Sheline, Y. I., Wang, P. W., Gado, M. H., Csernansky, J. G., & Vannier, M. W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proceedings of the National Academy of Sciences, 93(9), 3908–3913. https://doi.org/10.1073/pnas.93.9.3908

66. Zhang, Y., Wang, X., Xue, R., Gao, X., & Wu, L. (2019). Ginsenoside Rg1 attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like effect via regulating NF-κB/NLRP3 pathway in rats. NeuroReport, 30(13), 927–934. https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001302

67. Lee, B., Sur, B., Lee, H.-J., & Oh, S. (2020). Korean Red Ginseng prevents posttraumatic stress disorder–triggered depression-like behaviors in rats via activation of the serotonergic system. Journal of Ginseng Research, 44(3), 644–654. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2019.09.005

68. Reay, J. L., Kennedy, D. O., & Scholey, A. B. (2006). Effects of Panax ginseng, consumed with and without glucose, on blood glucose levels and cognitive performance during sustained 'mentally demanding' tasks. Journal of Psychopharmacology, 20(6), 771–781. https://doi.org/10.1177/0269881106061516

69. Kennedy, D. O., et al. (2007). Effects of 8 weeks administration of Korean Panax ginseng extract on the mood and cognitive performance of healthy individuals. Journal of Ginseng Research, 31(1), 34–43. https://doi.org/10.5142/jgr.2007.31.1.034

제 4 장

시상하부 — 항상성의 지휘소

4.1 위치와 경계 — 왜 시상하부인가

시상하부(hypothalamus, 視床下部)는 제3뇌실(third ventricle) 벽의 양측에 위치하며, 성인 뇌 전체 무게(약 1,400 g)의 0.3 %에 불과한 약 4 g의 질량을 차지한다[1]. 이처럼 작은 구조물이 에너지 대사, 체온, 수분 균형, 생식, 수면–각성 주기, 스트레스 반응 등 거의 모든 항상성(homeostasis, 恒常性) 기능의 최종 통합 지점으로 기능한다는 사실은, 크기가 아니라 연결성과 감각 접근성이 신경 중추의 중요성을 결정함을 보여 준다. 시상하부는 간뇌(diencephalon, 間腦)의 복측(ventral) 부분으로, 등쪽으로는 시상(thalamus), 앞쪽으로는 종판(lamina terminalis, 終板), 뒤쪽으로는 유두체(mammillary body, 乳頭體)까지 뻗어 있다.

시상하부의 경계를 해부학적으로 확정한 것은 비교적 최근의 작업이다. 고전적 구분에서는 시삭(optic tract)과 시각교차(optic chiasm)를 복측 랜드마크로, 시상하고랑(hypothalamic sulcus)을 시상과의 등쪽 경계로 사용한다. 내측–외측 축에서는 제3뇌실 벽에 밀착한 뇌실주위대(periventricular zone, 約 0.5 mm 두께), 중간 내측대(medial zone), 그리고 뇌궁(fornix) 외측의 외측대(lateral zone)로 나뉜다. 이 세 대역 구분은 각 영역의 세포 구축(cytoarchitecture)과 화학 표지(chemoarchitecture)가 뚜렷이 다르기 때문에 유지되며, 최근 단일세포 RNA 시퀀싱(single-cell RNA sequencing)에 의해서도 재확인되었다[2].

시상하부가 내분비계의 "지휘소"로 인식된 결정적 계기는 제프리 해리스(Geoffrey Harris)의 문맥혈관 가설이다. 해리스는 1948년 뇌하수체 줄기(pituitary stalk)를 절단한 개에서 성선 기능이 소실되고, 문맥혈관(portal vessel)이 재생되면 기능이 회복됨을 관찰하여, 시상하부 신경세포가 혈관을 통해 화학 신호를 뇌하수체 전엽(anterior pituitary)으로 전달한다는 신경혈관 가설(neurovascular hypothesis)을 제안하였다[3]. 이 가설은 이후

부신피질자극호르몬 방출호르몬(CRH), 성선자극호르몬 방출호르몬(GnRH), 갑상선자극호르몬 방출호르몬(TRH) 등의 발견으로 확립되었다.

시상하부를 특별하게 만드는 두 번째 요인은 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB)의 선택적 결여이다. 정중융기(median eminence, ME)와 신경뇌하수체(neurohypophysis) 등 뇌실주위기관(circumventricular organ, CVO)에서는 모세혈관 내피세포의 밀착이음(tight junction)이 불완전하여, 혈중 펩티드 호르몬이 뇌 실질로 직접 접근할 수 있다. 이 "창(window)" 덕분에 시상하부는 혈중 글루코스(glucose), 렙틴(leptin), 인슐린(insulin), 코르티솔(cortisol) 등의 농도를 실시간으로 감지하고, 동시에 방출 호르몬을 문맥혈로 분비할 수 있다[4]. 다른 뇌 영역에서는 이러한 이중 접근이 불가능하다.

시상하부의 세 번째 특성은 신경펩티드(neuropeptide) 다양성이다. 현재까지 시상하부에서 확인된 신호전달 물질은 50종 이상에 이른다. 이들 가운데 상당수는 유전자 중복(gene duplication, **遺傳子重複**)과 이후의 분화(divergence, **分化**)를 통해 기능적으로 다변화된 가족(family)을 형성한다. 예를 들어, 부신피질자극호르몬 방출호르몬(CRH)과 유로코르틴(urocortin, Ucn) 1-3은 공통 조상 유전자에서 중복·분화를 거쳐 네 가지 리간드와 두 종류 수용체(CRHR1, CRHR2)로 확장되었다[5]. 이러한 리간드-수용체 확장은 동일 핵(nucleus) 안에서도 스트레스 강도와 유형에 따라 서로 다른 출력 패턴을 생성할 수 있게 한다.

발생학적으로 시상하부는 신경관(neural tube) 복측 전뇌(ventral prosencephalon)의 이차 전뇌포(secondary prosencephalon)에서 유래한다. Sonic hedgehog(Shh) 신호가 복측 정체성(ventral identity)을 부여하고, Nkx2.1, Otp, Sim1 등 전사인자(transcription factor)의 조합이 개별 핵의 운명(fate)을 결정한다. 이들 전사인자 중 Sim1의 결실은 마우스에서 실방핵(PVN)과 시삭상핵(SON)의 형성 결함을 초래하여 출생 직후 사망에 이르게 한다. 따라서 시상하부의 핵 구조는 초기 발생 프로그램에 의해 엄격하게 결정되며, 성체에서의 가소성

(plasticity)은 시냅스와 신경분비 수준에서 작동한다.

시상하부의 기능적 중요성은 임상적으로도 반복 확인된다. 시상하부 병변은 요붕증(diabetes insipidus), 비만(hypothalamic obesity), 부신 기능 저하, 생식 장애, 체온 조절 실패 등을 초래한다. 크라니오파린지오마(craniopharyngioma) 수술 후 시상하부 손상이 동반되면 식욕 조절 실패로 급격한 체중 증가가 발생한다[1]. 반대로, 시상하부에 표적화된 심부뇌자극(deep brain stimulation, DBS)은 난치성 비만 환자에서 대사율 변화를 유도한 예비적 보고가 있다. 이러한 임상 사례들은 시상하부가 단일 장기 수준이 아니라 전신 항상성의 최종 공통 경로(final common pathway)임을 보여 준다.

스트레스 반응의 관점에서 시상하부는 자율신경계(autonomic nervous system)와 내분비계의 교차점이다. 실방핵의 소세포 신경분비 뉴런(parvocellular neurosecretory neuron)은 CRH를 정중융기로 분비하여 뇌하수체 전엽의 부신피질자극호르몬(ACTH) 방출을 유도하고, 동시에 같은 핵의 자율신경 전운동 뉴런(pre-autonomic neuron)은 뇌간과 척수의 교감·부교감 중추로 하행 투사한다[6]. 이 이중 출력 구조 덕분에 시상하부는 하나의 스트레스 신호에 대해 호르몬 반응과 자율 반응을 동시에 조율할 수 있으며, 이는 다른 뇌 영역에서 볼 수 없는 독특한 구조-기능 배치이다.

인삼(Panax ginseng)과 시상하부의 관계는 전통적 적응소(adaptogen) 개념에서 출발한다. 인삼 사포닌(ginsenoside)을 마우스에 복강 투여(5–20 mg/kg)한 실험에서, 진세노사이드 총분획(ginseng total saponin, GTS)은 단독으로 혈장 코르티코스테론(corticosterone) 수치를 일시적으로 상승시켰으나, 구속 스트레스(immobilization stress)에 의한 코르티코스테론 급등을 유의하게 억제하였다[7]. 이 이중 방향성—기저 활성 유지와 과잉 반응 완충—은 인삼의 적응소 효과가 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축의 되먹임 감도를 조절하는 수준에서 작동할 가능성을 시사한다. 또한 고지방 식이(high-fat diet)에 의해 유발된 시상하부 염증(hypothalamic inflammation)과 렙틴 저항성(leptin resistance)이 진세노사이드 Rb1 투여(20 mg/kg, 4주)로 유의하

게 완화되었다는 보고는, 인삼이 시상하부의 에너지 감지 회로에 직접적으로 개입할 수 있음을 예비적으로 보여 준다[8]. 이들 작용이 핵수용체(nuclear receptor)를 경유하는지의 문제는 이후 장에서 다룬다.

4.2 핵군 지도 — 실방핵·시삭상핵·궁상핵·시각교차상핵·시삭전구역·복내측핵

시상하부는 단일 균질 구조가 아니라, 기능적으로 구분되는 수십 개의 핵(nucleus)과 영역(area)으로 이루어진 복합체이다. 전통적 분류는 전후축(rostro-caudal axis)을 기준으로 시삭전구역(preoptic region), 전방(anterior/supraoptic region), 결절(tuberal region), 유두체(mammillary region)의 네 구역으로 나누며, 내외측 축에서는 뇌실주위대·내측대·외측대의 세 대역을 겹쳐 읽는다. 2017년 하버드–MIT 공동 연구팀은 마우스 궁상핵(arcuate nucleus, ARC)과 정중융기에서 20,921개 세포를 단일세포 RNA 시퀀싱으로 분석하여, 기존 조직학으로는 구분되지 않던 50개 이상의 전사체 클러스터(transcriptomic cluster)를 식별하였다[9]. 이 결과는 고전적 핵 구분이 실제 세포 다양성의 일부만 포착하고 있음을 보여 준다.

실방핵(paraventricular nucleus, PVN, **室旁核**)은 시상하부 내에서 가장 풍부한 출력 다양성을 가진 핵이다. 마우스 PVN의 직경은 약 0.8 mm, 뉴런 수는 약 10,000–12,000개이며, 이 안에 대세포 신경분비 뉴런(magnocellular neurosecretory neuron), 소세포 신경분비 뉴런, 자율신경 전운동 뉴런의 최소 세 가지 기능 유형이 공존한다. 대세포 뉴런은 옥시토신(oxytocin, OT)과 바소프레신(vasopressin, AVP)을 합성하여 신경뇌하수체로 축삭을 보내고, 소세포 뉴런은 CRH, TRH, 소마토스타틴(somatostatin, SST) 등을 정중융기로 방출한다[5]. 이러한 기능 다중성은 유전자 중복에 의해 OT와 AVP가 공통 조상 펩티드에서 분화된 역사와 평행한다—두 유전자는 포유류에서 약 12 kb 간격으로 같은 염색체에 역방향으로 배열되어 있으며, 이는 중복 후 역위(inversion)의 흔적이다.

시삭상핵(supraoptic nucleus, SON, 視索上核)은 시삭(optic tract) 바로 위에 위치하며, 주로 대세포 뉴런으로 구성되어 OT와 AVP를 합성한다. SON의 뉴런 수는 마우스에서 약 3,000–4,000개, 사람에서 약 30,000–50,000개로 추산되며, 혈장 삼투질 농도(osmolality)가 약 280–295 mOsm/kg 범위를 벗어날 때 전기적 활동이 급격히 변화한다. AVP 분비는 삼투질 농도 1 % 상승만으로도 측정 가능한 수준의 증가를 보이며, 이는 삼투수용기(osmoreceptor)의 감도가 매우 높음을 뜻한다. SON 뉴런은 수분 박탈(water deprivation) 24시간 후 세포체 부피가 약 20–30 % 팽창하는 형태학적 가소성을 보이고, 이때 성상세포(astrocyte)의 수축으로 뉴런 간 직접 접촉면적이 증가하여 동기 발화(synchronized firing)가 촉진된다.

궁상핵(arcuate nucleus, ARC, 弓狀核)은 제3뇌실 바닥 양측에 위치하며, 정중융기와 인접한 덕에 혈액–뇌 장벽이 부분적으로 약화된 환경에 놓여 있다. 이 핵의 핵심 세포군은 두 가지 길항적 뉴런 집단이다: 아구티 관련 펩티드(agouti-related peptide, AgRP)와 신경펩티드 Y(neuropeptide Y, NPY)를 공동 발현하는 식욕 촉진(orexigenic) 뉴런, 그리고 프로오피오멜라노코르틴(proopiomelanocortin, POMC)을 발현하는 식욕 억제(anorexigenic) 뉴런이다. 마우스 ARC에서 AgRP 뉴런은 약 800–1,000개, POMC 뉴런은 약 3,000개로 추산된다[9]. AgRP 뉴런의 광유전학적(optogenetic) 활성화는 수 분 이내에 마우스의 섭식 행동을 유발하며, 반대로 POMC 뉴런의 활성화는 24시간에 걸친 점진적 식욕 감소를 일으킨다. AgRP 뉴런의 미토콘드리아 분열–융합 균형이 고지방 식이에 의해 교란되면 신경 활동이 변화하고 체중 증가가 촉진된다는 실험 결과는, 이들 뉴런의 대사 감지가 세포 내 에너지 상태에 의존함을 보여 준다[10].

시각교차상핵(suprachiasmatic nucleus, SCN, 視交叉上核)은 시각교차 바로 위에 놓인 약 20,000개(마우스 약 10,000개)의 소형 뉴런 집합으로, 포유류 일주기 리듬(circadian rhythm)의 주 시계(master clock)이다. SCN 뉴런은 세포 자율적(cell-autonomous)으로 약 24.2시간 주기의 전사–번역 되먹임 고리(transcription–translation feedback loop, TTFL)를 운용

하며, 핵심 시계 유전자 CLOCK, BMAL1, PER1/2, CRY1/2의 발현이 이 고리를 구성한다. 망막 시상하부로(retinohypothalamic tract)를 통해 빛 정보가 SCN에 도달하면, 멜라놉신(melanopsin) 양성 망막 신경절세포(intrinsically photosensitive retinal ganglion cell, ipRGC)가 글루타메이트와 뇌하수체 아데닐산 고리화효소 활성화 폴리펩티드(PACAP)를 방출하여 PER 유전자 발현을 재설정한다. SCN이 파괴된 동물은 일주기 리듬이 소실되지만, SCN 이식으로 리듬이 회복되며, 회복된 리듬의 주기는 공여자의 유전형을 따른다.

시삭전구역(preoptic area, POA, **視索前區域**)은 엄밀히 종뇌(telencephalon) 기원이나, 기능적으로 시상하부와 불가분의 관계에 있어 통상 시상하부 전방 영역으로 포함된다. 내측 시삭전구역(medial preoptic area, MPOA)은 체온 조절, 수면 촉진, 성 행동, 양육 행동의 핵심 조절 영역이다. MPOA의 온도 감수성 뉴런(warm-sensitive neuron)은 국소 뇌 온도가 약 0.5°C 상승하면 발화율(firing rate)이 배 이상 증가하여, 피부 혈관 확장과 발한을 유도하는 열 방산 경로를 활성화한다. 또한 MPOA의 갈라닌(galanin) 양성 뉴런군은 수컷과 암컷 모두에서 양육 행동을 촉진하며, 이 뉴런의 광유전학적 억제는 양육 행동을 즉시 중단시킨다. 이러한 다중 기능성은 POA 내 세부 뉴런 집단의 화학적·공간적 분리에 기반한다.

복내측핵(ventromedial nucleus of the hypothalamus, VMH, **腹內側核**)은 오랫동안 "포만 중추(satiety center)"로 불렸으나, 현재는 그보다 복잡한 기능 지도가 드러나고 있다. VMH는 등내측부(dorsomedial part, VMHdm)와 복외측부(ventrolateral part, VMHvl)로 구분되며, VMHdm은 스테로이드 생성 인자 1(steroidogenic factor 1, SF-1/NR5A1) 양성 뉴런이 밀집하여 에너지 소비와 혈당 조절에 관여하고, VMHvl은 에스트로겐 수용체 알파(ERα/NR3A1) 양성 뉴런이 주를 이루어 공격성과 성 행동을 조절한다[1]. SF-1 뉴런의 선택적 파괴는 마우스에서 식이 유도 비만(diet-induced obesity)을 악화시킨다. VMH는 핵수용체(nuclear receptor) 발현이 특히 풍부한 영역으로, SF-1 자체가 핵수용체 가족 NR5A에 속하며, 에스트로

겐 수용체·글루코코르티코이드 수용체(GR/NR3C1)·퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체(PPAR)가 공동 발현되는 뉴런이 확인된다.

표 4-1. 시상하부 주요 핵군의 위치·세포 유형·핵심 기능

핵	위치	주요 세포/펩티드	핵심 기능	참고
실방핵(PVN)	전방 뇌실주위대	OT, AVP, CRH, TRH, SST	신경내분비·자율신경 이중 출력	Deussing & Chen, 2018
시삭상핵(SON)	시삭 상방	OT, AVP (대세포)	삼투 조절·수분 균형	–
궁상핵(ARC)	제3뇌실 바닥	AgRP/NPY, POMC/CART	에너지 균형·식욕 조절	Campbell et al., 2017
시각교차상핵(SCN)	시각교차 상방	VIP, AVP (소형 뉴런)	일주기 리듬 주시계	–
시삭전구역(POA)	전방 최전단	갈라닌, GABA	체온·수면·양육·성행동	–
복내측핵(VMH)	결절부 내측	SF-1, ER α	에너지 소비·혈당·공격성	Saper et al., 2002
등내측핵(DMH)	VMH 상방	NPY, CCK	식이 동조 리듬·체온	–
외측시상하부(LHA)	뇌궁 외측	오렉신, MCH	각성·보상·섭식	Al-Massadi et al., 2021

외측시상하부(lateral hypothalamic area, LHA)는 명확한 핵 경계 없이 넓게 퍼진 영역이지만, 기능적으로 각성과 섭식 동기 부여의 핵심 노드이다. 오렉신(orexin/hypocretin) 뉴런은 약 3,000–5,000개(마우스)에 불과하지만, 뇌 전체에 광범위한 투사를 보내며, 멜라닌 농축 호르몬(melanin-concentrating hormone, MCH) 뉴런은 에너지 절약과 REM 수면 촉진에 관여한다[11]. 오렉신과 MCH는 유전자 중복의 산물이 아니지만, LHA 내에서 공간적으로 혼재하면서 길항적 기능을 수행하는 점에서, 동일 영역 내 기능 분화의 좋은 사례를 제공한다. 오렉신 뉴런의 소실은 기면증(narcolepsy)을 초래하며, 인간 기면증 환자의 뇌에서 오렉신 뉴런 수가 85–95 % 감소한 것이 부검으로 확인되었다.

시상하부 핵군의 구성을 분자 수준에서 재정의한 것은 단일세포 전사체 연구의 핵심 기여이다. Romanov 등(2017)은 마우스

시상하부 전체에서 약 3,131개 뉴런의 단일세포 RNA-seq를 수행하여 62개 뉴런 클러스터를 식별하였으며, 특히 도파민(dopamine) 뉴런이 기존에 알려진 것보다 최소 7개 하위유형으로 분화되어 있음을 밝혔다[2]. 이 연구는 궁상핵 내 도파민 뉴런(tuberoinfundibular dopamine neuron, TIDA)이 프로락틴(prolactin) 억제 외에도 대사 조절에 관여하는 하위유형을 포함함을 시사하였다. 이처럼 핵 수준의 지도에서 세포 유형 수준의 지도로 전환되고 있는 현 단계에서, 전통적 핵 명칭은 여전히 해부학적 좌표계로 유용하지만, 기능 단위는 핵 내 특정 세포 집단으로 재정의되어야 한다.

인삼의 관점에서 궁상핵은 특히 주목할 만한 표적이다. 진세노사이드 Rb1을 고지방 식이 비만 마우스에 4주간 투여(20 mg/kg/day, 복강)한 실험에서, 시상하부 내 NF-κB 인산화와 SOCS3 발현이 감소하고, STAT3 인산화(렙틴 신호전달 지표)가 회복되었다[8]. 이 결과는 Rb1이 궁상핵 수준에서 렙틴 감수성을 개선할 가능성을 예비적으로 제시한다. SOCS3는 렙틴 수용체(LepRb) 하류에서 JAK2-STAT3 경로를 음성 되먹임으로 억제하는 단백질이므로, Rb1에 의한 SOCS3 감소는 되먹임 고리의 이득(gain)을 높이는 방향으로 작동한다. 이러한 효과가 핵수용체(예: PPARγ, LXR)를 통한 전사 조절에 의해 매개되는지는 아직 가설 수준이며, 추가 검증이 필요하다.

4.3 네 갈래의 입력 — 혈액·신경·뇌척수액·호르몬 되먹임

시상하부가 전신 항상성의 통합 중추로 기능하기 위해서는, 몸 전체의 상태 정보를 실시간으로 수신해야 한다. 이 정보는 크게 네 가지 경로로 시상하부에 도달한다: (1) 혈행성 신호(humoral signal)—혈중 대사 산물과 호르몬이 혈관을 통해 직접 시상하부 뉴런에 접근하는 경로, (2) 신경성 입력(neural afferent)—말초 감각 신경과 뇌간 핵으로부터의 시냅스 전달, (3) 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF) 경로—뇌실벽의 접촉 뉴런(CSF-contacting neuron)과 타니사이트(tanycyte)를 통한 신

호 전달, (4) 호르몬 되먹임(hormonal feedback)—말초 내분비선이 분비한 호르몬이 시상하부 수용체에 결합하여 분비를 조절하는 고리이다. 이 네 경로는 독립적이면서 동시에 수렴적이어서, 시상하부 뉴런은 복수의 양식(modality)을 동시에 통합할 수 있다.

첫째, 혈행성 경로에서 가장 잘 규명된 것은 렙틴과 인슐린의 궁상핵 접근이다. 렙틴은 지방세포(adipocyte)에서 분비되는 16 kDa 펩티드로, 혈중 농도는 체지방량에 비례하여 인간에서 약 5–15 ng/mL (정상 체중 기준)이며, 비만에서는 30 ng/mL 이상으로 상승한다[12]. 렙틴은 정중융기의 창화 모세혈관(fenestrated capillary)을 통해 궁상핵 인근으로 확산되며, 장형 렙틴 수용체(LepRb/ObRb)를 발현하는 POMC 뉴런과 AgRP 뉴런에 직접 결합한다[13]. 렙틴 결합은 JAK2–STAT3 경로를 활성화하여 POMC 전사를 증가시키고 AgRP 전사를 억제함으로써, 에너지 저장이 충분하다는 신호를 전달한다. 한편, 인슐린(약 6 kDa)은 혈액–뇌 장벽을 수송체 매개 트랜스사이토시스(receptor-mediated transcytosis)로 통과하여 궁상핵에 도달하며, 인슐린 수용체(InsR) 하류의 PI3K–Akt 경로를 통해 유사한 식욕 억제 효과를 발휘한다.

둘째, 신경성 입력의 핵심 경로는 미주신경(vagus nerve, CN X)→고속핵(nucleus of the solitary tract, NTS)→시상하부 축이다. 장관(gastrointestinal tract)의 화학수용기와 기계수용기가 포착한 영양소 정보는 미주신경 구심섬유(vagal afferent)를 통해 뇌간 NTS에 전달되고, NTS 뉴런은 노르아드레날린(noradrenaline)성 A1/A2 세포군과 글루카곤 유사 펩티드 1(GLP-1) 뉴런을 경유하여 시상하부 PVN과 ARC에 시냅스한다[14]. 칼슘 이미징(calcium imaging)을 이용한 실시간 관찰에서, 마우스에게 음식을 제시하면 AgRP 뉴런 활동이 음식을 섭취하기도 전에 수초 이내에 감소하기 시작하며, 이 초기 반응은 시각·후각 등 원거리 감각 입력에 의해 구동되고, 이후 소화관으로부터의 미주신경 되먹임이 반응을 유지·강화한다[14]. 장관 호르몬 GLP-1은 NTS 내 전전뇌투사(preproglucagon, PPG) 뉴런에서도 합성되어 시상하부로 직접 투사하며, GLP-1 수용체

(GLP-1R)는 PVN, DMH, ARC 등에 널리 분포한다[15].

셋째, 뇌척수액(CSF) 경로는 비교적 최근까지 간과되었으나, 제3뇌실 벽에 위치한 타니사이트(tanycyte)가 대사 신호의 능동적 중계자 역할을 한다는 증거가 축적되고 있다. 타니사이트는 방사형 아교세포(radial glia) 유래의 특수 뇌실막세포(ependymal cell)로, 정단면(apical surface)은 뇌실 내강에 접하고, 긴 돌기(basal process)는 궁상핵 또는 정중융기의 모세혈관까지 뻗는다. α2-타니사이트는 정중융기의 혈관-뇌 경계에서 혈중 렙틴 등의 분자를 선택적으로 수송하는 셔틀(shuttle) 기능을 수행하며, 이 기능은 금식(fasting) 상태에서 VEGF-A 의존적으로 혈관 투과성이 조절됨으로써 동적으로 변한다. 즉, 시상하부의 혈행성 입력은 고정된 해부학적 "창"이 아니라, 대사 상태에 따라 개폐가 조절되는 가변 장벽(dynamic barrier)이다.

넷째, 호르몬 되먹임(hormonal feedback) 경로는 시상하부-뇌하수체 축의 산출물이 시상하부로 되돌아와 자기 분비를 조절하는 고리이다. 가장 고전적인 사례는 글루코코르티코이드(glucocorticoid)에 의한 CRH 억제이다. 부신 피질에서 분비된 코르티솔(인간) 또는 코르티코스테론(설치류)은 혈액-뇌 장벽을 자유롭게 통과하여 PVN 뉴런의 글루코코르티코이드 수용체(GR/NR3C1)에 결합하고, CRH 유전자 프로모터의 음성 글루코코르티코이드 반응 요소(negative GRE, nGRE)를 통해 전사를 억제한다[16]. 이 되먹임은 빠른 경로(수 분, 비유전체 작용)와 느린 경로(수 시간, 유전체 작용)의 이중 시간 척도로 작동하며, 빠른 경로에서는 GR이 내인성 칸나비노이드(endocannabinoid) 방출을 유도하여 글루타메이트 시냅스 전달을 역행적으로 억제한다.

이 네 경로의 수렴은 PVN에서 특히 극적이다. PVN의 소세포 CRH 뉴런은 (1) 혈중 코르티솔에 의한 GR 되먹임, (2) NTS로부터의 노르아드레날린·GLP-1 입력, (3) SCN으로부터의 일주기 신호, (4) 궁상핵 AgRP/POMC 뉴런으로부터의 에너지 상태 정보를 동시에 수신한다. 이러한 다중 입력 통합은 스트레스 호르몬 분비가 시간대, 영양 상태, 감각 환경에 따라 달라지는 현상을 설명한다. Ulrich-Lai와 Herman(2009)은 이를 "스트레스

반응의 맥락 의존성(context dependency)"으로 개념화하였다.

신경펩티드 다양성의 관점에서, 시상하부 입력 회로에 관여하는 펩티드 가족들은 유전자 중복과 분화의 전형적 산물이다. NPY 가족(NPY, PYY, PP)은 초기 척추동물에서 한 차례 이상의 전체 유전체 중복(whole-genome duplication)을 거쳐 세 멤버로 분화하였고, 이들은 Y1–Y6 수용체 가족과 교차 결합하여 식욕 조절의 정교한 조합 코드를 형성한다[17]. 마찬가지로, 장관에서 분비되는 인크레틴(incretin) 가족—GLP-1, GLP-2, GIP—은 프로글루카곤(proglucagon) 유전자의 조직 특이적 절단(tissue-specific processing)과 글루카곤 수용체 가족의 중복·분화를 통해 말초 대사와 중추 식욕 조절을 동시에 담당하게 되었다. 이러한 분화된 리간드–수용체 쌍은 시상하부 각 핵에서 서로 다른 입력 양식을 코드화하는 분자적 기반이 된다.

장–뇌 축(gut–brain axis)은 신경성 입력과 혈행성 입력이 교차하는 대표적 사례이다. 장관의 장내분비세포(enteroendocrine cell, EEC)는 영양소 감지 후 콜레시스토키닌(CCK), GLP-1, 펩티드 YY(PYY) 등을 분비하며, 이들은 미주신경 구심 종말의 수용체에 결합하여 신경 신호를 생성함과 동시에, 혈류를 통해 시상하부에 직접 도달하기도 한다[18]. GLP-1의 반감기는 혈중에서 약 2분(DPP-4에 의한 신속 분해)이어서, 혈행 경로보다는 미주신경 경유 경로가 우세하다는 견해가 유력하다. 그러나 NTS에서 합성되는 중추 GLP-1은 직접 시상하부로 투사하므로, 말초 기원과 중추 기원의 GLP-1 신호가 시상하부에서 이중으로 수렴한다.

인삼 사포닌의 HPA 축 조절 효과는 이 네 갈래 입력의 맥락에서 해석할 수 있다. Kim 등(2003)의 실험에서 진세노사이드 총 분획(GTS, 5–20 mg/kg, 복강)을 전처리한 마우스는 구속 스트레스 후 혈장 코르티코스테론 상승이 대조군 대비 약 40 % 감소하였다. 이때 시상하부 CRH mRNA 수준도 함께 감소하여, GTS의 작용점이 부신이 아니라 시상하부 수준의 되먹임 감도 조절에 있음을 시사하였다[7]. 나아가, 인삼이 HPA 축의 과활성을 억제하면서도 기저 분비를 유지한다는 이중 조절 양상은, 글루코코르티코이드 수용체(GR/NR3C1)의 전사 활성을 진세노

사이드가 조절할 가능성을 가설로 제기하게 한다. Lee와 Rhee(2017)의 종설은 인삼의 항스트레스 효과가 HPA 축 되먹임 루프의 이득(gain) 조정에 기반할 수 있다고 정리하였으나[19], 구체적 핵수용체 매개 기전은 아직 규명되지 않았다.

4.4 뇌실주위기관 — 장벽의 창과 사적 문맥혈관

혈액-뇌 장벽(BBB)은 중추신경계(CNS)의 이온·분자 환경을 혈장으로부터 격리하여 신경 활동의 항상성을 보장한다. 그러나 시상하부가 말초 호르몬과 대사 산물을 감지하려면, 이 장벽에 선택적 "창(window)"이 존재해야 한다. 이 창에 해당하는 구조가 뇌실주위기관(circumventricular organ, CVO, 腦室周圍器官)이다. CVO는 뇌실(ventricle) 벽 또는 인접부에 위치하며, 모세혈관 내피세포의 밀착이음(tight junction)이 불완전하고 창화(fenestration)가 발달한 공통 특징을 갖는다. 현재 포유류에서 인정되는 CVO는 7–8개로, 이 가운데 시상하부와 직접 관련된 것은 정중융기(median eminence, ME), 신경뇌하수체(neurohypophysis), 그리고 혈관기관 종판(organum vasculosum of the lamina terminalis, OVLT)이다.

CVO는 기능적으로 감각형(sensory CVO)과 분비형(secretory CVO)으로 나뉜다. 감각형 CVO—OVLT, 최후영역(area postrema, AP), 궁상하기관(subfornical organ, SFO)—는 혈중 신호를 감지하여 인접 뇌 영역으로 전달하는 역할을 한다. 분비형 CVO—정중융기, 신경뇌하수체, 송과체(pineal gland)—는 뇌에서 생산된 호르몬을 혈류로 방출하는 출구이다. 정중융기는 감각과 분비 기능을 동시에 수행하는 독특한 이중성을 가진다: 궁상핵 뉴런의 축삭 종말에서 방출 호르몬이 문맥혈(portal blood)로 분비되는 동시에, 혈중 렙틴·글루코스 등이 창화 모세혈관을 통해 궁상핵 방향으로 확산된다.

정중융기의 혈관 구조는 시상하부-뇌하수체 문맥계(hypothalamic–hypophysial portal system)의 시작점이다. 해리스[3]가 제안한 이 문맥혈관계에서, 정중융기의 일차 모세혈관총(primary capillary plexus)은 시상하부 방출 호르몬을 수집하

고, 문맥 정맥(portal vein)을 통해 뇌하수체 전엽의 이차 모세혈관총(secondary capillary plexus)으로 운반한다. 일차 모세혈관의 혈류량은 분당 약 0.8 mL/g으로, 뇌 평균(0.5 mL/g/min)보다 높다. 이 집중된 혈류 덕분에, 시상하부 방출 호르몬은 pM–nM 범위의 극미량으로도 뇌하수체 전엽 세포에 효과적으로 도달할 수 있다. 문맥계의 혈류 방향은 주로 뇌→뇌하수체이지만, 역방향(retrograde) 흐름의 존재도 보고되어 왔으며, 이를 통해 뇌하수체 호르몬이 시상하부로 단경로(short-loop) 되먹임을 보낼 수 있다.

OVLT(혈관기관 종판)는 종판(lamina terminalis)의 배측면에 위치하며, 삼투질 농도와 체온 변화를 감지하는 감각형 CVO이다. OVLT의 창화 모세혈관을 통해 혈중 안지오텐신 II(angiotensin II, Ang II), 인터루킨(interleukin) 등 사이토카인이 뇌 실질로 접근한다. Ang II에 반응하는 OVLT 뉴런은 SFO 및 내측 시삭전구역(MnPO)과 연결되어 갈증(thirst)과 AVP 분비를 촉진하고, 혈중 발열 물질(pyrogen)에 반응하는 OVLT 뉴런은 프로스타글란딘 E2(PGE2)를 매개로 시삭전구역의 체온 설정점(set point)을 상향 조정하여 발열(fever)을 유발한다. OVLT는 면적이 약 0.1–0.2 mm^2 에 불과하지만, BBB 결여 영역 중 시상하부에 가장 가까이 위치하여 체액·면역 신호의 일차 관문 역할을 수행한다.

최후영역(area postrema, AP)은 제4뇌실 바닥의 뇌간에 위치하여 시상하부와 해부학적으로 분리되어 있지만, 기능적으로 시상하부 식욕 조절 회로의 연장선에 놓인다. AP는 혈중 독소, GLP-1, 아밀린(amylin) 등을 감지하여 구토 반사와 식욕 억제 신호를 NTS로 전달하며, NTS는 다시 PVN과 ARC로 투사한다. GLP-1 수용체 작용제(agonist)를 이용한 비만 치료에서 오심(nausea)이 주요 부작용인 것은 AP의 GLP-1R 활성화에 기인한다[15]. 궁상하기관(SFO)은 시상간교련(interventricular foramen) 인근의 제3뇌실 지붕에 위치하며, Ang II와 심방나트륨이뇨펩티드(ANP)에 반응하여 체액량과 혈압 조절에 관여한다.

정중융기의 장벽 특성은 고정적이지 않으며, 대사 상태에 따라 능동적으로 조절된다. 타니사이트(tanycyte)는 이 동적 조절의 핵심 세포이다. 정중융기의 β2-타니사이트는 밀착이음 단백질(tight junction protein)인 ZO-1과 클라우딘(claudin)을 발현하여, 창화 모세혈관에서 궁상핵으로의 분자 확산을 조절하는 "가변 문(tunable gate)"을 형성한다. 금식 상태에서 타니사이트의 VEGF-A 분비가 증가하면 모세혈관 창화가 확대되고 밀착이음이 이완되어, 혈중 렙틴 등의 대사 신호가 ARC에 더 쉽게 도달한다. 반대로, 포식 상태에서는 이 경로가 수축하여 신호 접근이 제한된다. 이러한 장벽 가소성(barrier plasticity)은 시상하부의 에너지 감지가 단순한 수동 확산이 아니라 능동적으로 조절되는 과정임을 보여 준다.

표 4-2. 포유류 뇌실주위기관(CVO)의 분류와 시상하부 관련성

CVO	위치	유형	주요 감지 신호/분비물	시상하부 핵 연결
정중융기(ME)	제3뇌실 바닥, ARC 복측	분비+감각	방출호르몬 분비; 렙틴·글루코스 감지	ARC, PVN, VMH
신경뇌하수체	뇌하수체 후엽	분비	OT, AVP 혈중 방출	PVN, SON (축삭 종말)
OVLT	종판 배측	감각	Ang II, 삼투질, 사이토카인	MnPO, PVN
궁상하기관(SFO)	제3뇌실 지붕	감각	Ang II, ANP, 렐락신	PVN, SON, MnPO
최후영역(AP)	제4뇌실 바닥(뇌간)	감각	독소, GLP-1, 아밀린	NTS→PVN, ARC
송과체	제3뇌실 후상방	분비	멜라토닌 분비	SCN (간접)

CVO의 창화 모세혈관 구조는 진화적으로 보존되어 있다. 경골어류(teleost)에서 포유류에 이르기까지, 시상하부 인접 CVO의 모세혈관 내피에는 약 60–80 nm 직경의 창(fenestrae)이 관찰되며, 이는 말초 기관(신장 사구체, 간 동양혈관)의 창화 내피와 동일한 분자 기반—플라스말레마 수포 관련 단백질(PV-1/PLVAP)—을 공유한다. PV-1 유전자의 발현은 VEGF 신호에 의해 조절되며, 시상하부 CVO에서 PV-1을 유전적으로 결실시키면 혈중 분자의 뇌 접근이 감소한다. 이는 CVO의 장벽 개방이 수동적 해부학적 특성이 아니라 유전적으로 프로그래

밍되고 신호 의존적으로 유지되는 능동 과정임을 뜻한다.

CVO를 통한 신호 접근은 시상하부가 "면역 특권(immune privilege)" 영역의 예외 지점이 되게 한다. 전신 감염 시 혈중 인터루킨 1β(IL-1β), 종양괴사인자(TNF-α) 등 염증성 사이토카인은 OVLT와 정중융기의 창화 모세혈관을 통해 시상하부에 접근하고, 시삭전구역의 사이클로옥시게나아제 2(COX-2) 경로를 활성화하여 발열과 병적 행동(sickness behavior)을 유도한다. 이때 시상하부 미세아교세포(microglia)와 성상세포도 활성화되어 국소 염증 반응을 증폭시킨다. 만성적으로 CVO를 통한 염증 신호 유입이 지속되면 시상하부 염증(hypothalamic inflammation)이 발생하며, 이는 고지방 식이에 의한 비만 모델에서 렙틴 저항성과 인슐린 저항성의 병태생리에 기여하는 것으로 보고되어 왔다[4,13].

인삼과 CVO의 관계는 아직 직접적 연구가 제한적이지만, 주목할 만한 접점이 존재한다. 진세노사이드 Rg1은 뇌혈관 장벽 투과성에 영향을 미치는 것으로 보고되어 왔으며, Yang 등(2023)의 종설은 Rg1이 뇌혈관 내피세포의 밀착이음 단백질(ZO-1, occludin) 발현을 조절하고, NF-κB 매개 신경염증을 억제함으로써 BBB 무결성을 보호한다고 정리하였다[20]. 이러한 장벽 보호 효과가 CVO의 가변 장벽 조절에도 적용되는지는 아직 가설 수준이다. 그러나 만약 진세노사이드가 정중융기 타니사이트의 밀착이음 조절이나 VEGF-A 신호에 개입한다면, 이는 시상하부의 대사 신호 감지 감도를 근본적으로 변화시킬 수 있다. 또한 Lee와 Rhee(2017)가 정리한 바와 같이, 인삼의 항스트레스 효과가 HPA 축 되먹임의 이득 조정에 기반한다면, 정중융기 문맥계를 통한 방출 호르몬 분비 효율이 그 작용점일 가능성도 배제할 수 없다[19]. 이들 가설의 검증에는 CVO 특이적 세포 표지자(marker)와 조건부 유전자 조작(conditional genetic manipulation)을 결합한 실험 설계가 필요하다.

4.5 두 갈래의 출력 — 신경분비와 자율신경

시상하부(hypothalamus)는 내분비계와 자율신경계라는 두 갈래의 출력 경로를 통해 신체 항상성을 조절한다. 이 이중 출력 구조는 시상하부가 단순한 중계핵이 아니라, 감각 정보를 통합하여 호르몬 분비와 자율신경 반사를 동시에 지휘하는 최상위 조절자임을 의미한다. 20세기 중반까지 뇌하수체는 자율적 내분비 기관으로 간주되었으나, Harris는 시상하부와 뇌하수체 전엽을 잇는 문맥 혈관계(hypothalamic–hypophysial portal system)를 통해 시상하부 뉴런이 분비하는 소량의 펩티드가 전엽 호르몬 방출을 지배한다는 가설을 제시하였다 [3)]. 이 "신경–혈관 가설(neurovascular hypothesis)"은 이후 반세기에 걸쳐 확립되었으며, 신경내분비학(neuroendocrinology)이라는 학문 분과의 출발점이 되었다.

시상하부의 내분비 출력은 크게 두 가지 세포군으로 구분된다. 첫째는 대세포성 신경분비 뉴런(magnocellular neurosecretory neuron)으로, 실방핵(paraventricular nucleus, PVN)과 시삭상핵(supraoptic nucleus, SON)에 세포체가 위치하며, 축삭이 신경뇌하수체(neurohypophysis, 후엽)까지 직접 뻗어 바소프레신(vasopressin, AVP)과 옥시토신(oxytocin, OXT)을 체순환으로 방출한다. 이 대세포 뉴런의 축삭 말단은 후엽의 모세혈관과 직접 접촉하므로, 전기적 활동 전위가 곧바로 호르몬 분비로 전환된다. Swanson과 Sawchenko는 면역조직화학법(immunohistochemistry)과 역행성 추적자(retrograde tracer)를 병용하여, PVN 내에서 대세포 영역과 소세포 영역이 해부학적으로 구분되며 각각 서로 다른 투사 경로를 갖는다는 사실을 체계적으로 밝혔다 [21)].

둘째는 소세포성 신경분비 뉴런(parvocellular neurosecretory neuron)으로, 이들의 축삭은 후엽까지 내려가지 않고 정중융기(median eminence)에서 종결한다. 정중융기의 모세혈관은 문맥 혈관(portal vessel)을 통해 전엽의 이차 모세혈관총과 연결되므로, 소세포 뉴런이 방출하는 방출호르몬(releasing hormone) 및 억제호르몬(inhibiting hormone)은 극소량으로도 전엽 세포에 고농도로 도달한다. Harris가 1930–1940년대에 수행한 문맥 혈관 절단–재생 실험(portal

vessel transection–regeneration experiment)은 이 경로의 기능적 중요성을 최초로 입증하였다 [3]. 문맥 혈관을 절단하면 전엽 호르몬 분비가 소실되고, 혈관이 재생되면 분비가 회복된다는 관찰은, 뇌하수체 전엽이 혈류를 통해 시상하부의 지령을 받는다는 결정적 증거였다.

소세포 뉴런이 분비하는 방출·억제호르몬은 1960–1970년대에 잇달아 동정되었다. Guillemin과 Schally는 수십만 마리 양(sheep) 또는 돼지(pig)의 시상하부 추출물에서 갑상선자극호르몬방출호르몬(thyrotropin-releasing hormone, TRH)과 황체형성호르몬방출호르몬(luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH)을 순수 분리하여 아미노산 서열을 결정하였으며, 이 업적으로 1977년 노벨 생리의학상을 수상하였다 [22]. Vale 등은 양 시상하부 추출물로부터 부신피질자극호르몬방출호르몬(corticotropin-releasing hormone, CRH)을 41개 아미노산 펩티드로 동정하였는데, 이때 487,000마리의 시상하부 조직이 사용되었다 [23]. 이러한 방출호르몬들은 진화적으로 유전자 중복(gene duplication, **遺傳子重複**)과 분화(divergence, **分化**)를 거쳐 다양화된 신경펩티드 가족에 속한다. CRH와 유로코르틴(urocortin) 1–3은 공통 조상 유전자에서 중복·분화된 CRH/유로코르틴 가족을 형성하며, 이들은 CRH 수용체 1형(CRHR1)과 2형(CRHR2)에 대해 서로 다른 친화도를 보인다.

시상하부의 두 번째 출력 경로는 자율신경계 조절이다. PVN의 소세포 뉴런 중 일부는 정중융기가 아닌 뇌간(brainstem) 및 척수(spinal cord)로 직접 축삭을 보낸다. 이들은 연수의 고립로핵(nucleus of the solitary tract, NTS), 등쪽미주운동핵(dorsal motor nucleus of the vagus, DMV), 그리고 척수 중간외측세포기둥(intermediolateral cell column, IML)에 시냅스하여, 교감신경(sympathetic)과 부교감신경(parasympathetic)의 출력을 동시에 조율한다 [21]. 이러한 '전자율신경 뉴런(pre-autonomic neuron)'의 존재는, 시상하부가 내분비 축만이 아니라 심박수, 혈압, 위장관 운동, 체온 등 즉각적인 자율신경 반응까지 통제함을 뜻한다.

주목할 점은, PVN 내에서 내분비 출력 뉴런과 자율신경 출력 뉴런이 인접하면서도 구획화(compartmentalization)되어 있다는 사실이다. PVN 배내측 소세포구역(dorsal medial parvocellular subdivision)에는 CRH를 발현하여 시상하부–뇌하수체–부신 축(HPA axis)을 가동하는 뉴런이 밀집하고, 복외측구역(ventrolateral subdivision)에는 IML로 투사하는 전교감신경 뉴런이 분포한다. 그러나 일부 뉴런은 축삭 분지(axon collateral)를 통해 정중융기와 뇌간 양쪽으로 동시 투사한다는 보고가 있어, 내분비 반응과 자율신경 반응의 시간적 동기화(temporal synchronization)를 가능하게 하는 해부학적 기반이 된다.

이 이중 출력 체계는 스트레스 반응에서 극적으로 작동한다. 위협 자극에 노출되면 PVN의 소세포 CRH 뉴런이 활성화되어 전엽에서 부신피질자극호르몬(ACTH) 분비를 촉발하고, 동시에 PVN의 전교감신경 뉴런이 척수 IML을 경유하여 부신 수질(adrenal medulla)의 에피네프린(epinephrine) 방출을 유도한다. 코르티솔(cortisol)은 분 단위(수 분~수십 분)에 걸쳐 혈중 농도가 상승하는 반면, 에피네프린은 초 단위로 방출되므로, 두 경로의 시간 축이 서로 보완적으로 작동한다. 이러한 내분비–자율신경 병렬 출력 설계는, 시상하부가 항상성 교란에 대해 즉각적이면서도 지속적인 반응을 동시에 조직할 수 있게 한다.

Harris의 문맥계 가설이 처음 발표된 이후 약 80년이 지나는 동안, 시상하부의 출력 회로는 분자·세포 수준에서 점점 더 세밀하게 규명되어 왔다. 단세포 전사체 분석(single-cell transcriptomics) 기술의 발전으로, PVN 내에서 30개 이상의 전사적으로 구별되는 세포 유형이 식별되었으며, 각 유형은 특정 신경펩티드와 투사 표적의 조합으로 정의된다. 이러한 다양성은 유전자 중복과 분화가 신경펩티드뿐 아니라 그 수용체 가족까지 확장시킨 결과이며, 진화적으로 보다 정교한 항상성 조절을 가능하게 한 기반이다.

인삼(Panax ginseng)과 시상하부 출력 경로의 관계에서 가장 잘 연구된 축은 HPA 축이다. Lee와 Rhee는 인삼이 스트레스에 의해 과활성화된 HPA 축을 조율하여 코르티코스테론

(corticosterone) 과분비를 억제하고, 시상하부 CRH mRNA 발현을 정상화한다는 다수의 전임상 연구를 종합 정리하였다 [19]. 주요 기전으로는 진세노사이드(ginsenoside) Rg1과 Rb1이 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)의 핵 내 전위(nuclear translocation)를 촉진하여 음성 되먹임(negative feedback)을 강화하는 경로가 제시되어 왔다 [24]. 이는 인삼이 시상하부의 내분비 출력 가운데 CRH–ACTH–코르티솔 축에 선택적으로 작용하여, 스트레스 반응의 과잉을 완충할 수 있음을 시사한다. 다만 이러한 효과가 시상하부 PVN 뉴런에 대한 직접 작용인지, 말초 GR 경유 간접 효과인지에 대해서는 아직 추가 검증이 필요하다.

4.6 삼투압 조절 — 가장 깨끗한 항상성 사례

체액 삼투압(osmolality)의 조절은 항상성(homeostasis)의 원리를 가장 명료하게 보여주는 사례로 꼽힌다. 포유류의 혈장 삼투압은 정상 범위 280–295 mOsm/kg 내에서 약 1–2%의 편차 이내로 유지되며, 이 좁은 범위를 벗어나면 세포 부종 또는 위축이 발생하여 뇌 기능에 즉각적 위협이 된다. 이 정밀한 조절은 시상하부의 삼투감지 뉴런(osmosensory neuron), 바소프레신(vasopressin, AVP) 분비, 그리고 갈증(thirst) 행동이 하나의 피드백 루프로 결합된 결과이다. Verney는 1947년 개(dog)의 경동맥에 고장식염수(hypertonic saline)를 주입하는 실험을 통해, 혈장 삼투압이 약 2% 상승할 때 항이뇨호르몬(antidiuretic hormone, ADH) 분비가 촉발된다는 사실을 보이고, '삼투수용기(osmoreceptor)'의 존재를 최초로 제안하였다 [25].

Verney가 제안한 삼투수용기의 실체는 이후 수십 년에 걸쳐 규명되었다. 핵심 구조는 뇌실주위기관(circumventricular organ, CVO) 가운데 혈액–뇌장벽(blood–brain barrier, BBB)이 없는 종판혈관기관(organum vasculosum of the lamina terminalis, OVLT)과 뇌궁하기관(subfornical organ, SFO)이다. 이 영역의 뉴런은 혈장에 직접 노출되므로, 혈중 삼투압 변화를 즉각 감지할 수 있다. Bourque는 시상하부 삼투감지 뉴런이 세

포 부피 변화를 기계적 신호로 변환하는 과정을 정리하였는데, 고삼투압 환경에서 세포가 수축하면 세포골격(cytoskeleton)에 부착된 기계감수성 양이온 채널(mechanosensitive cation channel)이 개방되어 탈분극이 일어난다 [26]. 이 채널의 분자 후보로는 TRPV1(transient receptor potential vanilloid 1)의 N-말단 절단 변이체(N-terminal truncated variant)가 유력하게 보고되어 왔다.

TRPV 채널 가족은 유전자 중복(gene duplication, **遺傳子重複**)과 분화(divergence, **分化**)의 대표적 산물이다. 공통 조상으로부터 TRPV1–TRPV6까지 분화된 이 채널들은 각각 온도, 화학, 삼투 자극에 대해 서로 다른 감수성을 획득하였다. TRPV1은 본래 캡사이신(capsaicin) 수용체 및 유해열(noxious heat, 〉43° C) 감지 채널로 동정되었으나, OVLT 뉴런에서 발현되는 변이체는 캡사이신 감수성을 잃은 대신 삼투 자극에 반응하는 기능을 보유한다 [26]. TRPV4 역시 저삼투압(hypo-osmotic) 자극에 반응하여 세포 부피 증가를 감지하는 역할이 보고되어 왔다. 이처럼 유전자 중복으로 생성된 채널 동형체(channel paralog)가 체온 감지, 삼투 감지, 통증 감지 등 서로 다른 항상성 기능에 배정된 것은, 분화에 의한 기능 획득의 전형적 사례이다.

삼투감지 신호는 OVLT와 SFO에서 시삭전구역의 정중핵(median preoptic nucleus, MnPO)을 거쳐 PVN과 SON의 바소프레신 뉴런에 전달된다 [27]. 혈장 삼투압이 약 280 mOsm/kg 이하에서는 바소프레신 분비가 거의 억제되어 자유수(free water) 배설이 극대화되고, 285 mOsm/kg 이상에서는 분비량이 삼투압에 비례하여 증가한다. 바소프레신은 신장 집합관(collecting duct)의 V2 수용체(V2R)에 결합하여 아쿠아포린-2(aquaporin-2, AQP2) 수채널을 관강측 막(apical membrane)으로 이동(translocation)시킨다. Fushimi 등은 쥐 신장 집합관에서 AQP2 cDNA를 클로닝하고, 난모세포(oocyte) 발현계에서 수투과성(water permeability)이 증가함을 확인하여, AQP2가 바소프레신 의존적 수(水) 재흡수의 분자적 실체임을 입증하였다 [28]. AQP2 삽입에 의해 집합관의 수투과성

은 10배 이상 증가하며, 소변 삼투압은 최대 약 1,200 mOsm/kg까지 농축될 수 있다.

삼투압 조절의 또 다른 핵심 효과기(effector)는 갈증(thirst) 행동이다. 바소프레신 분비가 수분 손실을 줄이는 '수비'라면, 갈증은 수분 섭취를 유도하는 '공격'에 해당한다. 갈증의 역치(threshold)는 바소프레신 분비 역치보다 약 5–10 mOsm/kg 높은 것으로 알려져 있어, 바소프레신이 먼저 작동하고 그래도 삼투압이 교정되지 않으면 갈증이 추가로 구동되는 계층적 구조를 이룬다. Zimmerman 등은 SFO 뉴런을 광유전학(optogenetics)으로 선택적 활성화하고 칼슘 이미징(calcium imaging)으로 실시간 기록하여, 갈증 뉴런이 음수(drinking) 시작 수 초 내에 활동을 감소시킨다는 놀라운 관찰을 보고하였다 [29]. 이는 혈장 삼투압이 실제로 교정되기 전에 구인두 감각 신호(oropharyngeal sensory signal)가 선행적으로 갈증 뉴런을 억제함을 의미하며, 항상성 시스템이 결과를 '예측(anticipation)'하는 전방 피드백(feedforward) 기전이 존재함을 시사한다.

표 4-3. 삼투압 조절 핵심 수치 요약

매개변수	정상 범위/역치	기능적 의의
혈장 삼투압 정상 범위	280–295 mOsm/kg	세포 부피와 뇌 기능 유지
바소프레신 분비 역치	~285 mOsm/kg	수(水) 재흡수 개시
갈증 역치	~290–295 mOsm/kg	음수 행동 유발 (바소프레신보다 ~5–10 mOsm/kg 높음)
최대 소변 농축	~1,200 mOsm/kg	AQP2 완전 삽입 시
삼투수용기 감도	1–2% 삼투압 변화 감지	Verney(1947) 최초 규명
AQP2에 의한 수투과성 증가	~10배 이상	바소프레신–V2R 경로 의존

삼투압 조절 시스템은 단순히 삼투 자극에만 반응하지 않는다. 안지오텐신 II(angiotensin II, Ang II)는 혈량 감소(hypovolemia) 시 레닌–안지오텐신계(renin–angiotensin system)를 통해 생성되어 SFO와 OVLT에 작용하며, 바소프레신 분비와 갈증을 동시에 촉진한다 [27]. 즉, 삼투압(osmotic) 신호와 혈량(volemic) 신호가 동일한 뇌실주위기관에서 통합되어, 체액 양(volume)과 농도(tonicity)를 동시에 조절하는 이중 입

력 구조가 존재한다. 이 두 신호의 통합은 진화적으로 유리한데, 출혈과 같은 상황에서는 삼투압이 정상이더라도 수분 보존과 음수가 필요하기 때문이다.

삼투압 조절 장애의 임상적 중요성은 매우 크다. 항이뇨호르몬 분비 부적절 증후군(syndrome of inappropriate ADH secretion, SIADH)에서는 바소프레신이 삼투 자극과 무관하게 과분비되어 저나트륨혈증(hyponatremia, 혈중 Na^+ 〈135 mEq/L)이 발생하며, 뇌부종과 의식 장애를 초래할 수 있다. 반대로 중추성 요붕증(central diabetes insipidus)에서는 바소프레신 생산 뉴런의 파괴로 인해 극도로 희석된 소변(삼투압 〈100 mOsm/kg)이 하루 10–20 L까지 배출된다. 이 두 질환은 삼투압 항상성 고리의 효과기 단계가 과잉 또는 결핍 상태에 빠진 경우로, 감지–통합–출력이라는 피드백 회로의 모든 단계가 정상이어야 항상성이 유지됨을 임상적으로 증명한다.

인삼(Panax ginseng)과 삼투압 조절의 접점에 대한 연구는 아직 초기 단계이나, 몇 가지 주목할 만한 보고가 있다. Attele 등은 인삼의 주요 약리 작용을 종합하면서, 진세노사이드가 신장 기능과 체액 균형에 영향을 미칠 수 있다고 기술하였다 [24]. 전통적으로 인삼은 '진액(津液)을 보한다'는 한의학적 개념 하에 사용되어 왔으며, 이를 현대 생리학적으로 재해석하면 체액 항상성 조절에 대한 작용 가능성과 연결된다. 한 연구에서 진세노사이드 Rb1이 신장 세포에서 아쿠아포린 발현을 조절한다는 예비적 데이터가 보고된 바 있으나, 이 효과가 시상하부 삼투감지 뉴런에 대한 직접 작용인지, 신장 수준의 말초 효과인지는 명확하지 않다. 삼투압 조절이 "가장 깨끗한 항상성 사례"로 불리는 만큼, 이 경로에 대한 진세노사이드의 작용을 체계적으로 규명한다면 인삼의 항상성 조절 기전을 분자 수준에서 이해하는 데 중요한 단서가 될 것이다.

4.7 체온과 발열 — 설정점이 움직일 때

심부체온(core body temperature)은 포유류에서 약 37°C(범위 36.5–37.5°C)로 유지되며, 이 설정점(set point)의 안정성은

효소 반응 속도, 막 유동성, 단백질 접힘 등 모든 생화학적 과정의 전제 조건이다. 체온 조절의 중추는 시삭전구역(preoptic area, POA)에 위치하며, 이 영역의 온도감수성 뉴런(thermosensitive neuron)은 국소 혈액 온도와 말초 온도 수용체 로부터의 구심성 신호를 통합하여 열 생산(thermogenesis)과 열 방산(heat dissipation)의 균형을 조절한다 [30]. 발열(fever)은 이 설정점 자체가 상방으로 이동하는 현상으로, 감염에 대한 능동 적 방어 반응이지 조절의 실패가 아니다.

말초의 온도 정보는 일차 감각 뉴런(primary sensory neuron)에 발현된 TRP(transient receptor potential) 채널 가족을 통해 감지된다. 냉감(cold)은 주로 TRPM8(멘톨 수용체, 활성화 역치 ~25°C 이하)에 의해, 온감(warmth)과 유해열(noxious heat)은 TRPV1(캡사이신 수용체, 활성화 역치 〉43°C)을 포함한 여러 TRPV 동형체에 의해 변환된다. 이 채널들은 앞서 삼투 감지에서 논의한 TRPV 가족과 동일한 상위 유전자 가족(superfamily)에 속하며, 유전자 중복과 분화를 통해 온도, 삼투, 화학 자극이라는 서로 다른 물리적 양식(modality)에 특화되었다. 말초 냉온 정보는 척수 후각(dorsal horn)과 삼차신경핵(trigeminal nucleus)을 거쳐 외측결합완핵(lateral parabrachial nucleus, LPB)으로 전달되고, 최종적으로 POA의 정중시삭전핵(median preoptic nucleus, MnPO)에 수렴한다 [30].

POA 내에는 온감수성 뉴런(warm-sensitive neuron)과 냉감수성 뉴런(cold-sensitive neuron)이 공존하며, 온감수성 뉴런이 다수를 차지한다. 온감수성 뉴런은 국소 온도가 상승하면 발화율이 증가하여, 교감신경 매개 피부혈관 확장(cutaneous vasodilation)과 발한(sweating)을 촉진하고, 동시에 열 생산 경로를 억제한다. 반대로 냉각 시에는 이 뉴런의 활동이 감소하여 억제가 해제(disinhibition)되고, 골격근 떨림(shivering)과 비떨림 열 생산(non-shivering thermogenesis)이 활성화된다. 비떨림 열 생산의 주요 부위는 갈색지방조직(brown adipose tissue, BAT)이며, BAT 미토콘드리아 내막의 짝풀림단백질 1(uncoupling protein 1, UCP1)이 양성자 기울기를 열로 소산시킨다. Cannon과 Nedergaard는 BAT의 기능과 UCP1의 역할

을 포괄적으로 정리하였는데, 설치류에서 BAT의 열 생산 능력은 체중 kg당 약 300–400 W로, 기초대사율의 수 배에 이른다[31].

발열(fever)의 기전은 설정점의 능동적 상향 이동으로 설명된다. 감염 시 대식세포(macrophage)와 단핵구(monocyte)가 분비하는 인터루킨-1(IL-1), 인터루킨-6(IL-6), 종양괴사인자(TNF-α) 등의 발열성 사이토카인(pyrogenic cytokine)은 뇌혈관 내피세포(cerebrovascular endothelial cell)에서 사이클로옥시게나제-2(cyclooxygenase-2, COX-2)를 유도하여 프로스타글란딘 E2(prostaglandin E2, PGE2)를 합성한다. PGE2는 POA, 특히 MnPO 뉴런에 발현된 EP3 수용체(EP3R)에 결합하여, 온감수성 뉴런의 자발 발화(spontaneous firing)를 억제한다. 온감수성 뉴런의 활동이 감소하면 열 방산이 억제되고 열 생산이 구동되므로, 심부체온이 새로운 설정점(38–41° C)에 도달할 때까지 상승한다.

EP3 수용체의 발열에서의 필수적 역할은 유전자 결손(gene knockout) 실험으로 확립되었다. Ushikubi 등은 EP3R 유전자 적중(knockout) 마우스를 제작하고 리포다당체(lipopolysaccharide, LPS), IL-1β, PGE2를 투여하여 발열 반응을 관찰하였는데, EP3R 결손 마우스는 세 가지 자극 모두에 대해 발열이 현저히 감소하였다[32]. 이후 Lazarus 등은 아데노연관바이러스(adeno-associated virus, AAV) 매개 RNA 간섭법(RNA interference)을 이용하여 MnPO에 국한하여 EP3R 발현을 억제한 결과, LPS에 의한 발열이 거의 완전히 소실됨을 보여, 발열의 핵심 부위가 MnPO의 EP3R 발현 뉴런임을 확정하였다[33]. 이 실험은 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)가 COX-2 억제를 통해 PGE2 합성을 차단하여 해열 효과를 나타내는 기전의 분자적 근거를 제공한다.

체온 조절의 설정점 불안정성은 폐경기 안면홍조(menopausal hot flush)에서 다른 형태로 관찰된다. 안면홍조는 중심체온의 열중립대(thermoneutral zone)가 극도로 좁아져, 미세한 온도 변동에도 급격한 혈관확장과 발한이 유발되는 현상이다. Rance 등은 시상하부 궁상핵(arcuate nucleus)의 KNDy

체온 조절 개념도

말초 온도 수용체 (TRPM8-냉 / TRPV1-온) → → 구심성 경로 (척수 후각 → LPB) → 시삭전구역 (POA) 온감수성 뉴런 — 설정점 37°C → [좌] 열 방산: 피부혈관 확장, 발한 → [우] 열 생산: BAT(UCP1), 골격근 떨림 → 발열 시: PGE2 → EP3R → 설정점 ↑ (38-41°C) → → POA 온감수성 뉴런 억제 → 열 생산 우세 → KNDy 뉴런 (폐경 시): 설정점 불안정 → 안면홍조

Morrison, S. F., & Nakamura, K. (2019). Central mechanisms for thermoregulation. Annual Review of Physiology, 81, 285-308. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114546

뉴런—키스펩틴(kisspeptin), 뉴로키닌 B(neurokinin B, NKB), 다이놀핀(dynorphin)을 공동 발현하는 뉴런—이 생식내분비 조절과 체온 조절을 동시에 매개한다는 가설을 제시하였다 [34]. 에스트로겐(estrogen) 감소로 KNDy 뉴런이 과활성화되면 NKB가 MnPO의 체온 조절 회로에 작용하여 열중립대를 좁히고, 이에 따라 소량의 열 부하에도 과도한 열 방산 반응이 촉발된다. NK3R(뉴로키닌 3 수용체) 길항제가 안면홍조를 유의하게 감소시킨다는 임상 시험 결과는 이 가설을 지지한다.

진화적 관점에서 볼 때, 발열 반응은 감염에 대한 적응적 방어 기전이다. 체온이 1–4°C 상승하면 면역세포의 이동성과 식세포작용이 촉진되고, 다수의 병원체는 37°C 이상에서 증식이 억제된다. 그러나 41°C 이상의 과고열(hyperpyrexia)은 단백질 변성과 신경 손상을 초래할 수 있으므로, 발열 시에도 상한 제어 기전이 작동한다. 항발열 경로(antipyretic pathway)로는 α-멜라닌세포자극호르몬(α-melanocyte-stimulating hormone, α-MSH)과 아르기닌 바소프레신(AVP)이 POA에서 발열을 제한하는 역할이 보고되어 왔다. 이는 체온 조절 시스템이 설정점을 올리는 기전뿐 아니라, 설정점 상승의 상한을 두는 안전장치도 갖추고 있음을 의미한다.

인삼과 체온·발열 조절의 관계에서 주목할 점은 진세노사이드의 항염증 활성이다. Li 등은 인삼 잎에서 분리한 트리테르페노이드 사포닌(triterpenoid saponin)이 LPS 처리한 대식세포에서 COX-2 단백질 발현과 PGE2 생산을 유의하게 억제함을 보고하였다 [35]. COX-2–PGE2 경로는 앞서 논의한 발열의 핵심 매개 경로이므로, 이러한 진세노사이드의 COX-2 억제 활성은 해열 효과의 약리학적 기반이 될 수 있다. 또한 전통 한의학에서 인삼은 '허열(虛熱)'을 다스리는 처방에 포함되어 왔는데, 이를 현대적으로 재해석하면 POA의 설정점 교란을 완충하는 작용 가능성과 연결된다. 다만 이 해석은 현재 가설 수준이며, 진세노사이드가 MnPO의 EP3R 경로에 직접 작용하는지에 대해서는 체계적 검증이 필요하다.

4.8 혈당을 지키는 반대조절

혈당(blood glucose)의 정상 범위는 공복 시 70–100 mg/dL(3.9–5.6 mmol/L)이며, 이 범위의 유지는 뇌 기능에 필수적이다. 뇌는 체중의 약 2%에 불과하나 전체 포도당 소비의 약 20%를 차지하며, 포도당 이외의 대체 기질을 급성으로 이용하는 능력이 제한되어 있다. 따라서 혈당이 약 70 mg/dL 이하로 하강하면, 이를 감지하고 되돌리는 반대조절 반응(counterregulatory response)이 즉각 가동된다. 이 반응은 시상하부의 포도당감지 뉴런(glucose-sensing neuron)이 핵심적 역할을 수행하는 다단계 방어 체계이다.

시상하부에 포도당 농도에 반응하는 뉴런이 존재한다는 사실은 Oomura 등이 1969년 미세전극(microelectrode) 기록법으로 최초 보고하였다 [36]. 이들은 쥐의 복내측핵(ventromedial hypothalamus, VMH)과 외측시상하부(lateral hypothalamus, LH)에서 세포외 기록(extracellular recording)을 수행하면서 관류액(perfusate)의 포도당 농도를 변화시킨 결과, VMH에는 포도당 농도가 상승할 때 발화율이 증가하는 '포도당 흥분 뉴런(glucose-excited neuron, GE neuron)'이, LH에는 포도당 농도가 감소할 때 활성화되는 '포도당 억제 뉴런(glucose-inhibited neuron, GI neuron)'이 존재함을 발견하였다. 이 초기 전기생리학적 관찰은 시상하부가 단순한 내분비 중추를 넘어 대사 감지 기관임을 입증한 선구적 연구였다.

포도당감지 뉴런의 분자적 기전에서 핵심적 역할을 하는 것은 글루코키나아제(glucokinase, GK, hexokinase IV)이다. Matschinsky는 1995년 Banting 강연에서, GK가 췌장 베타세포의 포도당 감지기(glucose sensor)로서 작용한다는 패러다임을 제시하였다 [37]. GK는 헥소키나아제 가족(hexokinase family) 가운데 높은 Km(약 8 mM)을 가져, 생리적 범위의 포도당 농도 변화에 비례하여 인산화 속도가 변한다. 이후 동일한 GK가 VMH의 포도당감지 뉴런에서도 발현되며, 이 뉴런에서의 GK 발현을 억제하면 포도당 감지 능력이 손상된다는 보고가 이어졌다. 즉 췌장과 시상하부는 동일한 분자 장치를 독립적으로 채용하여 포도당 수준을 모니터한다. 이는 유전자 중복과 분화보다는 동일 유전자의 조직 특이적 프로모터(tissue-specific

promoter) 사용이라는 또 다른 진화적 전략을 보여준다.

VMH, 특히 복내측핵 배복측 부분(ventrolateral VMH, vlVMH)은 저혈당에 대한 반대조절 반응의 핵심 거점이다. Tong 등은 vlVMH의 SF1(steroidogenic factor 1) 발현 뉴런에서 소포성 글루타메이트 수송체(vesicular glutamate transporter 2, VGLUT2)를 유전적으로 결실시킨 조건부 적중(conditional knockout) 마우스를 제작하여, 이 뉴런의 글루타메이트성 시냅스 전달을 제거하였다 [38]. 그 결과, 인슐린 유도 저혈당에 대한 글루카곤(glucagon) 및 에피네프린(epinephrine) 반응이 현저히 감소하였으며, 이는 vlVMH 뉴런의 글루타메이트 출력이 반대조절 반응의 필수 구성요소임을 직접적으로 증명하였다.

반대조절 반응은 혈당 하강 정도에 따라 계층적으로 가동되는 다단계 방어 체계이다 [39]. 혈당이 약 80–85 mg/dL로 감소하면 첫 번째 방어선으로 인슐린 분비가 억제된다. 약 65–70 mg/dL에 이르면 췌장 알파세포에서 글루카곤 분비가 증가하여 간 글리코겐 분해(glycogenolysis)와 포도당신생합성(gluconeogenesis)을 촉진한다. 약 65 mg/dL 이하에서는 부신 수질의 에피네프린 분비가 증가하고, 뇌하수체에서 성장호르몬(GH), 부신 피질에서 코르티솔(cortisol) 분비가 따라온다. 약 50–55 mg/dL에서 자율신경 증상(떨림, 발한, 빈맥)이 나타나며, 약 50 mg/dL 이하에서 신경당결핍 증상(neuroglycopenic symptom: 혼란, 경련, 의식 상실)이 출현한다. 이 계층적 구조에서 시상하부 VMH는 글루카곤과 에피네프린 반응을 구동하는 중추적 통합자 역할을 한다.

반복적 저혈당(recurrent hypoglycemia)에 노출되면 반대조절 반응의 역치가 하향 이동하여, 더 낮은 혈당 수준에 도달해야 반응이 가동되는 '저혈당 무감지(hypoglycemia unawareness)' 또는 '저혈당 연관 자율신경 부전(hypoglycemia-associated autonomic failure, HAAF)'이 발생한다 [40]. 이는 1형 당뇨병(type 1 diabetes) 환자에서 인슐린 치료의 주요 제약 요인이다. HAAF의 기전으로는 선행 저혈당이 VMH의 포도당감지 뉴런의 감수성을 둔화시키고, 뇌의 포도당 수송체(glucose

transporter, GLUT1) 발현을 상향 조절하여 저혈당에 대한 뇌의 '적응(adaptation)'을 유도한다는 가설이 유력하다 [39]. 역설적이게도, 수 주간 저혈당을 엄격히 회피하면 반대조절 역치가 회복되는 가역적 특성을 보인다.

혈당 반대조절에서 시상하부 VMH 외에도 뇌간의 복부 하연수(ventrolateral medulla)와 문측 배내측연수(rostral ventromedial medulla)의 포도당감지 뉴런이 관여한다는 보고가 있다. 또한 간문맥(portal vein)에 위치한 말초 포도당 감지기가 미주신경(vagus nerve) 구심로를 통해 중추에 정보를 전달하며, 이 말초 신호와 중추 VMH의 신호가 NTS에서 수렴하여 통합된다. 이처럼 혈당 방어 체계는 중추와 말초의 다중 감지기를 운용하는 중복적(redundant) 설계를 갖추고 있으며, 이는 혈당 유지가 생존에 얼마나 긴박한 과제인지를 반영한다.

인삼은 혈당 조절에 대한 임상적 관심이 가장 높은 생약 중 하나이다. Vuksan 등은 이중맹검 위약대조 설계(double-blind, placebo-controlled design)의 인체 시험에서, 미국삼(Panax quinquefolius) 3 g을 식전 40분에 투여했을 때 2형 당뇨병 환자의 식후 혈당이 위약 대비 유의하게 감소함을 보고하였다 [41]. 기초 연구에서 Shang 등은 진세노사이드 Rb1이 3T3-L1 지방세포에서 인슐린과 유사한 신호전달 경로(IRS-1/PI3K/Akt)를 활성화하여 GLUT4의 막 이동과 포도당 흡수를 촉진함을 보고하였다 [42]. Cho 등은 스트렙토조토신(streptozotocin) 유도 당뇨 쥐에서 진세노사이드 Re가 혈당 강하, 항산화, 지질 개선 효과를 나타냄을 확인하였다 [43]. 이러한 결과들은 진세노사이드가 말초에서 포도당 처리를 개선하여 혈당 항상성에 기여할 수 있음을 시사한다. 그러나 진세노사이드가 시상하부 VMH의 포도당 감지 뉴런에 직접 작용하여 반대조절 반응 자체를 조율하는지, 또는 HAAF에서의 감수성 회복에 기여할 수 있는지에 대해서는 아직 검증된 바가 없으며, 이는 향후 중요한 연구 과제로 남아 있다.

4.9 렙틴과 궁상핵 — 에너지의 장부와 멜라노코르틴 회로

체중 조절이 단순한 의지의 문제가 아니라 시상하부에 각인된 생리적 설정값(set point)에 의해 지배된다는 인식은, 1960–70년대 Douglas Coleman의 병체결합(parabiosis) 실험에서 비롯되었다. Coleman은 유전적으로 비만한 ob/ob 마우스와 당뇨를 동반하는 db/db 마우스의 혈류를 외과적으로 연결하는 실험을 수행하였다 [44]. ob/ob 마우스가 db/db 마우스와 결합되면 섭식이 감소하고 체중이 줄었으나, db/db 마우스는 변화가 없었다. 반면 ob/ob 마우스를 정상 마우스와 결합하면 ob/ob 마우스의 체중이 현저히 감소하였다. 이 결과는 ob/ob 마우스에는 체중 조절 인자가 결핍되어 있고, db/db 마우스에는 해당 인자의 수용체가 결손되어 있음을 시사하였다. 그러나 이 순환 인자의 정체는 20년 넘게 미지로 남아 있었다.

1994년, Jeffrey Friedman 연구팀은 위치 클로닝(positional cloning) 기법을 사용하여 ob 유전자를 마침내 동정하였다 [12]. 이 유전자는 167개 아미노산으로 이루어진 16 kDa 단백질을 부호화하였으며, 이 단백질은 이후 그리스어 'leptos'(가벼운)에서 유래한 '렙틴(leptin)'으로 명명되었다. 렙틴은 주로 백색 지방조직(white adipose tissue, **白色脂肪組織**)의 지방세포에서 분비되며, 혈중 농도는 체지방량에 비례하여 증가한다. 즉 렙틴은 체내 에너지 저장 상태를 중추신경계에 전달하는 구심성 신호(afferent signal)의 역할을 수행한다. ob/ob 마우스에 재조합 렙틴을 복강 내 투여하면 체중이 약 30% 감소하고, 섭식량이 줄며, 에너지 소비가 증가한다는 사실이 확인되었다. 이 발견은 비만의 신경내분비학을 근본적으로 전환시킨 사건이었다.

렙틴의 핵심 작용 부위는 시상하부 궁상핵(arcuate nucleus, ARC, **弓狀核**)이다. 궁상핵은 정중 융기(median eminence) 인근에 위치하여 혈액–뇌 장벽(blood–brain barrier)이 상대적으로 투과적인 영역에 속하므로, 순환 호르몬에 대한 직접적 접근이 가능하다. 궁상핵에는 에너지 항상성에 관여하는 두 집단의 뉴런이 존재한다. 제1집단은 신경펩티드 Y(neuropeptide Y,

NPY)와 아구티 관련 펩티드(agouti-related peptide, AgRP)를 공동 발현하는 NPY/AgRP 뉴런으로, 이들은 강력한 식욕 촉진(orexigenic) 신호를 생성한다. 제2집단은 프로오피오멜라노코르틴(pro-opiomelanocortin, POMC)과 코카인-암페타민 조절 전사체(cocaine- and amphetamine-regulated transcript, CART)를 발현하는 POMC/CART 뉴런으로, 식욕 억제(anorexigenic) 기능을 담당한다. 렙틴은 NPY/AgRP 뉴런의 활성을 억제하고, POMC/CART 뉴런의 활성을 촉진함으로써, 궁극적으로 섭식 감소와 에너지 소비 증가를 유도한다. 이 이중 회로(dual circuit)의 발견은 에너지 항상성의 신경회로적 이해에 결정적 토대를 마련하였다.

POMC 뉴런에서 유래하는 핵심 식욕 억제 펩티드는 알파-멜라닌세포자극호르몬(alpha-melanocyte-stimulating hormone, α-MSH)이다. α-MSH는 하류(downstream) 뉴런에 발현된 멜라노코르틴 4 수용체(melanocortin 4 receptor, MC4R)에 결합하여 식욕 억제 신호를 전달한다. 반대로, AgRP는 MC4R의 역작용제(inverse agonist)로 기능하여 α-MSH의 효과를 차단한다. 이것이 멜라노코르틴 경로(melanocortin pathway)의 핵심 구조이다. Huszar 등은 MC4R 유전자를 표적 파괴(targeted disruption)한 마우스가 과식증, 고인슐린혈증, 성장 촉진을 동반한 심한 비만을 나타냄을 보고하여, MC4R이 에너지 항상성의 필수 매개자임을 확립하였다 [45]. 인간에서도 MC4R 돌연변이는 단일 유전자 비만(monogenic obesity)의 가장 흔한 원인으로, 전체 조기 발현 비만의 약 5-6%를 차지하는 것으로 추정된다. 이 경로의 해명은 비만의 분자 기전을 이해하는 데 근거 등급 '확립(established)'으로 분류할 수 있다.

멜라노코르틴 수용체군(melanocortin receptor family)은 MC1R부터 MC5R까지 5종으로 구성되며, 이들은 공통 조상 유전자의 유전자 중복(gene duplication, **遺傳子重複**)과 이후의 분화(divergence, **分化**)를 통해 생겨났다 [46]. MC1R은 피부 멜라닌세포에서 색소 합성을 조절하고, MC2R은 부신피질에서 ACTH 수용체로 기능한다. MC3R과 MC4R은 시상하부를 포함한 중추신경계에 주로 발현되어 에너지 항상성을 조절하며,

MC5R은 외분비선에서 피지 분비 등을 조절한다. 이러한 기능적 분화는 수용체 유전자 중복 이후 각 복제본이 독립적으로 리간드 결합 특이성과 조직 발현 패턴을 변화시킨 진화적 과정의 산물이다. Dores [87]의 비교 유전체 분석에 따르면, MC2R은 다른 멜라노코르틴 수용체와 달리 MRAP(melanocortin receptor accessory protein)을 필수적으로 요구하며, 이는 부신피질이라는 특수 조직에서의 기능적 분화를 반영한다.

표 4-4. 멜라노코르틴 수용체군(MC1R-MC5R)의 특성 비교

수용체	주 발현 부위	주요 리간드	핵심 기능	비고
MC1R	피부 멜라닌세포	α-MSH	멜라닌 합성·피부색소	적모·담색 피부 다형성
MC2R	부신피질	ACTH	코르티솔 합성	MRAP 보조단백질 필수
MC3R	시상하부·변연계	α-MSH, γ-MSH	에너지 항상성·섭식 효율	MC4R과 중복 기능
MC4R	시상하부 PVN·뇌간	α-MSH (작용), AgRP (길항)	식욕 억제·에너지 소비 촉진	돌연변이 → 단일유전자 비만(~5–6%)
MC5R	외분비선·지방조직	α-MSH	피지 분비·지방산 산화	기능 규명 상대적 미흡

궁상핵의 에너지 감지 시스템은 렙틴 외에 위장관에서 분비되는 그렐린(ghrelin)에 의해서도 조절된다. 1999년 Kojima 등은 래트의 위(胃) 점막에서 성장호르몬 분비촉진 수용체(growth hormone secretagogue receptor, GHS-R)의 내인성 리간드를 정제하였다 [47]. 이 28개 아미노산 펩티드는 3번 세린(Ser3) 잔기에 n-옥타노일기가 에스테르 결합된 독특한 번역 후 변형(post-translational modification)을 가지며, 이 아실화가 수용체 활성화에 필수적이었다. 그렐린은 공복 시 혈중 농도가 상승하여 궁상핵의 NPY/AgRP 뉴런을 활성화하고, 식후에 농도가 하강한다. 이러한 특성 때문에 그렐린은 '공복 호르몬(hunger hormone)'으로 불린다. 렙틴이 장기 에너지 저장 상태의 신호라면, 그렐린은 단기 식사 개시 신호로서 기능하며, 이 두 호르몬은 궁상핵에서 길항적으로 작용한다.

현대 비만의 역설적 특성 중 하나는 비만 환자 대부분에서 혈중 렙틴 농도가 오히려 현저히 높다는 점이다. 이들은 렙틴 부족이 아닌 '렙틴 저항성(leptin resistance)'을 나타낸다. 렙틴 저항성의 기전으로는 혈액-뇌 장벽에서의 렙틴 수송 포화, 렙틴 수용체(LepRb) 하류 신호전달에서 SOCS3(suppressor of cytokine signaling 3)에 의한 음성 되먹임 과활성, 그리고 시상하부의 만성 염증에 의한 신호 교란 등이 제시되어 있다. 특히 고지방식이(high-fat diet)에 의해 유발되는 시상하부 염증은 IKKβ/NF-κB 경로를 활성화하여 렙틴 신호를 저해하며, 이 과정에서 소포체 스트레스(ER stress)도 관여하는 것으로 알려져 있다. 렙틴 저항성의 해소는 비만 치료의 핵심 과제로 남아 있으며, 현재까지 근거 등급은 '유력(probable)'이다.

인삼(Panax ginseng)의 주요 활성 성분인 진세노사이드(ginsenoside)는 이러한 에너지 항상성 회로에 다중 지점에서 영향을 미칠 가능성이 예비적 근거 수준에서 보고되고 있다. Wu 등 [8]은 고지방식이로 유도한 비만 마우스에 진세노사이드 Rb1을 경구 투여(20 mg/kg, 4주)한 결과, 시상하부의 염증 표지자(TNF-α, IL-6)가 유의하게 감소하고 렙틴 신호전달(STAT3 인산화)이 회복되었음을 보고하였다 [8]. 아울러 Rb1은 AMP-활성화 단백질 인산화효소(AMP-activated protein kinase, AMPK)의 인산화를 조절하여 말초 조직에서 지방산 산화를 촉진하는 것으로 나타났다. 이 결과는 진세노사이드가 멜라노코르틴 경로 상류에서 렙틴 감수성을 개선할 수 있음을 시사하나, 인간 대상 무작위 대조 시험(RCT)은 아직 부족하여 근거 등급은 '예비(preliminary)'로 제한된다.

4.10 수면·각성 스위치

수면과 각성이 시상하부의 특정 영역에 의해 능동적으로 조절된다는 최초의 임상적 통찰은, 1917–1927년 유행한 기면성 뇌염(encephalitis lethargica) 대유행 시기에 비엔나의 신경학자 Constantin von Economo에 의해 제공되었다. von Economo는 사후 부검에서 과도한 졸림(hypersomnia)을 보인 환자들의 뇌

에서 후방 시상하부(posterior hypothalamus)와 중뇌 이행 부위의 병변을 관찰한 반면, 반대로 불면증(insomnia)을 나타낸 환자들에서는 시삭 전 영역(preoptic area, 視索前域)의 손상이 확인되었다. 이 해부학적 해리(dissociation)는 시상하부의 전방 영역이 수면을 촉진하고, 후방 영역이 각성을 유지하는 데 필수적이라는 가설의 토대가 되었다. 그러나 이 관찰은 이후 수십 년간 실험적 검증이 미비한 채 남아 있었다.

von Economo의 관찰을 현대적으로 뒷받침한 것은 시삭 전 영역의 복외측(ventrolateral preoptic area, VLPO)에서 수면-활성(sleep-active) 뉴런이 동정된 연구이다. Sherin 등 [48]은 래트에서 c-Fos 면역조직화학법(c-Fos immunohistochemistry)을 적용하여, 자연 수면 동안 선택적으로 활성화되는 뉴런 집단이 VLPO에 집중되어 있음을 발견하였다 [48]. VLPO 뉴런은 GABA(gamma-aminobutyric acid)와 갈라닌(galanin)을 공동 분비하며, 이들은 각성 촉진 핵인 결절유두핵(tuberomammillary nucleus, TMN)의 히스타민(histamine) 뉴런, 등쪽 봉선핵(dorsal raphe nucleus)의 세로토닌(serotonin) 뉴런, 청반핵(locus coeruleus, LC)의 노르에피네프린(norepinephrine) 뉴런을 억제한다. VLPO 뉴런의 병변은 래트에서 총 수면 시간의 약 50% 이상 감소를 초래하여, 이 영역이 수면 유도에 필수적임이 확인되었다.

수면과 각성의 전환이 점진적이 아닌 급속한 이행(sharp transition) 양상을 보이는 현상은, Saper 등 [49]이 제안한 '뒤집기-뒤집기 스위치(flip-flop switch)' 모델로 설명된다 [49]. 이 모델에서 VLPO의 수면 촉진 뉴런과 모노아민성(monoaminergic) 각성 촉진 뉴런은 상호 억제적(mutually inhibitory) 관계에 있다. 즉, 한쪽이 활성화되면 다른 쪽을 강하게 억제하고, 억제받는 쪽은 더 약해져 상대방에 대한 억제를 해제하는 양성 되먹임(positive feedback) 구조가 형성된다. 이는 전자공학에서의 플립플롭 회로와 유사하며, 시스템이 '수면' 또는 '각성' 두 상태 중 하나에 안정적으로 머무르되, 중간 상태에서는 불안정하여 신속히 전환하는 특성을 갖는다. 이 모델은 정상적 수면-각성 전환의 명확성뿐 아니라, 기면증(narcolepsy) 등 병적 상태에서 나타

나는 불안정한 상태 전환을 설명하는 데에도 유용하다.

이 flip-flop 스위치의 안정화에 결정적 역할을 하는 것이 오렉신(orexin), 또는 하이포크레틴(hypocretin)이라 불리는 신경펩티드이다. 1998년 두 연구팀이 독립적으로 이 펩티드를 발견하였다. de Lecea 등은 시상하부 mRNA의 감산 클로닝(subtractive cloning)을 통해 시상하부에 특이적으로 발현되는 두 펩티드를 동정하고, 분비 과립에서의 분포를 근거로 하이포크레틴(hypocretin) 1, 2로 명명하였다 [50]. 같은 해 Sakurai 등은 고아 G 단백질 결합 수용체(orphan GPCR)에 대한 역약리학(reverse pharmacology) 접근을 통해 동일 펩티드를 발견하고, 시상하부 외측부에서의 섭식 촉진 활성을 근거로 오렉신(orexin) A, B로 명명하였다 [51]. 오렉신 뉴런은 시상하부 외측부(lateral hypothalamus, LH)에 약 10,000–20,000개(래트 기준)만 존재하지만, 대뇌피질, 뇌간, 척수를 포함한 광범위한 영역에 투사한다.

오렉신 시스템과 수면 장애의 인과적 연결은 1999년 Lin 등의 연구에서 극적으로 확인되었다. 이 연구팀은 유전적 기면증을 나타내는 도베르만(Doberman)과 래브라도(Labrador) 견종에서 위치 클로닝을 수행하여, 기면증의 원인이 오렉신 수용체 2(orexin receptor 2, OX2R/HCRTR2) 유전자의 돌연변이임을 밝혔다 [52]. 거의 동시에, 오렉신 유전자 적중(knockout) 마우스에서도 기면증 유사 표현형이 관찰되었다. 인간 기면증 1형(narcolepsy type 1) 환자에서는 뇌척수액(CSF) 오렉신 A 농도가 검출 한계 이하(〈110 pg/mL; 정상 〉200 pg/mL)로 저하되어 있으며, 이는 오렉신 뉴런의 선택적 소실에 기인하는 것으로 추정된다. 오렉신 뉴런 소실의 원인으로는 자가면역 기전이 유력시되며, HLA-DQB1*06:02 대립유전자와의 강한 연관(odds ratio 〉200)이 이를 뒷받침한다. 근거 등급은 '확립'이다.

Saper 등 [49]의 모델에서 오렉신의 역할은 flip-flop 스위치의 안정제(stabilizer)에 해당한다. 오렉신 뉴런은 각성 상태에서 활성화되어 모노아민 뉴런을 추가적으로 자극하고, 수면 시에는 VLPO 뉴런에 의해 억제된다. 오렉신이 부족하면 스위치의 각성 쪽 유지력이 약해져, 각성 중에 갑작스럽게 수면으로 전환되는

기면증의 탈력 발작(cataplexy)과 입면 환각(hypnagogic hallucination)이 발생한다. 이 모델은 이후 오렉신 수용체 길항제인 수보렉산트(suvorexant, 상품명 Belsomra)의 불면증 치료제 개발로 이어져 2014년 미국 FDA 승인을 받았다. 수보렉산트는 OX1R/OX2R 이중 길항제로, 임상 시험에서 위약 대비 수면 잠복기(sleep latency)를 약 10–15분 단축하고 총 수면 시간을 약 20–30분 증가시키는 효과를 보였다.

오렉신과 하이포크레틴의 이중 발견은 진화적 관점에서도 흥미롭다. 오렉신 펩티드(오렉신 A: 33 아미노산; 오렉신 B: 28 아미노산)는 공통 전구체 프리프로오렉신(prepro-orexin)에서 절단되며, 두 수용체(OX1R, OX2R)는 유전자 중복(gene duplication, **遺傳子重複**)에 의해 생성된 것으로 추정된다. OX1R은 오렉신 A에 대한 선택성이 높고(Kd ≈ 20 nM), OX2R은 오렉신 A와 B 모두에 유사한 친화도를 보인다(Kd ≈ 40 nM). 이러한 수용체 분화(divergence, **分化**)는 오렉신 시스템이 각성 유지(OX2R 중심)와 보상·자율신경 조절(OX1R 중심)이라는 구별된 기능을 수행하도록 분업화된 과정을 반영한다.

진세노사이드와 수면의 관계에 대한 연구는 예비적 단계에 있으나, 주목할 만한 실험적 근거가 축적되고 있다. Huang 등 [53]은 래트에 진세노사이드 Rg1을 복강 내 투여(10, 20, 40 mg/kg)한 후, 뇌파(EEG)·근전도(EMG) 기반 수면 분석을 수행하였다. 그 결과 Rg1은 용량 의존적으로 비급속 안구 운동 수면(NREM sleep)을 증가시켰으며, 이 효과는 청반핵의 노르에피네프린 전환율 감소와 등쪽 봉선핵의 세로토닌 농도 증가를 동반하였다 [53]. 이는 Rg1이 flip-flop 스위치에서 모노아민 각성 체계를 하향 조절하여 VLPO의 수면 촉진 회로가 우세해지도록 할 수 있음을 시사한다. 다만 이 연구는 동물 실험에 국한되며, 인간 수면에 대한 이중맹검 대조 시험은 현재까지 보고된 바 없어, 근거 등급은 '예비(preliminary)'이다.

4.11 시각교차상핵 — 몸의 시계

포유류에서 거의 모든 생리 과정 — 호르몬 분비, 체온 변동, 수면-각성 주기, 세포분열 속도 — 은 약 24시간 주기의 일주기 리듬(circadian rhythm)을 나타낸다. 이 리듬의 중추적 조율자(master pacemaker)가 시상하부의 시각교차상핵(suprachiasmatic nucleus, SCN, 視交叉上核)이라는 사실은 1972년 두 연구팀에 의해 독립적으로 확립되었다. Moore와 Eichler [54]는 래트의 SCN을 전기 소작(electrolytic lesion)으로 파괴한 후, 부신 코르티코스테론 분비의 일주기 리듬이 소실됨을 관찰하였다 [54]. 거의 동시에 Stephan과 Zucker [55]는 SCN 파괴 래트에서 음수 행동(drinking behavior)과 이동 활동(locomotor activity)의 일주기 패턴이 완전히 소멸함을 보고하였다 [55]. 이 두 연구는 SCN이 생체시계의 핵심 구성 요소임을 확인한 기념비적 업적이다.

SCN이 단순히 리듬 조절에 필요한 영역이 아니라 그 자체로 자율적(autonomous) 시계임을 입증한 결정적 증거는 1990년 Ralph 등의 이식 실험에서 제공되었다 [56]. tau 돌연변이 햄스터(golden hamster)는 정상 개체의 약 24시간 주기 대신 약 20시간의 자유 운행 주기(free-running period)를 나타낸다. Ralph 등은 SCN이 파괴된 야생형 햄스터에 tau 돌연변이 태아의 SCN을 이식하였고, 수혜 개체의 이동 활동 리듬이 기증 개체의 약 20시간 주기로 회복됨을 관찰하였다. 역으로 야생형 SCN을 tau 돌연변이 햄스터에 이식하면 약 24시간 주기가 회복되었다. 이 실험은 SCN이 일주기 주기 길이를 자체적으로 결정하는 이식 가능한 시계임을 증명하였으며, 근거 등급은 '확립'이다.

SCN의 분자적 시계 기전은 전사-번역 되먹임 고리(transcription–translation feedback loop, TTFL)에 기초한다. 고리의 양성 구동자(positive driver)는 CLOCK(circadian locomotor output cycles kaput) 단백질과 BMAL1(brain and muscle ARNT-like 1) 단백질이 형성하는 이량체(heterodimer)이다. Gekakis 등 [57]은 CLOCK 단백질이 BMAL1과 결합하여 E-box 요소(CACGTG)에 결합하고, PER(Period) 및 CRY(Cryptochrome) 유전자의 전사를 활성화함을 보여주었다 [57]. PER와 CRY 단백질은 세포질에서 축적된 후 핵으로 이행하

여 CLOCK/BMAL1 복합체의 전사 활성을 억제하는 음성 되먹임(negative feedback)을 형성한다. PER와 CRY가 분해되면 억제가 해소되고 새로운 전사 주기가 시작된다. 이 과정의 한 주기에 약 24시간이 소요되며, 카세인 인산화효소(casein kinase, CKIδ/ε)에 의한 PER 단백질의 인산화 속도가 주기 길이를 결정하는 핵심 조절점이다. 이들 시계 유전자(clock genes)는 유전자 중복(gene duplication)에 의해 포유류에서 복수의 동형체(paralogs)를 갖게 되었으며 — PER1, PER2, PER3; CRY1, CRY2 — 각 동형체는 부분적으로 중복되면서도 분화(divergence)된 기능을 수행한다.

SCN은 약 20,000개의 뉴런으로 구성된 작은 핵이지만, 내부적으로 기능적 하위 구역이 구별된다. 복외측 영역(ventrolateral, VL)은 망막시상하부로(retinohypothalamic tract)를 통해 망막 신경절 세포(retinal ganglion cell)에서 광 입력(photic input)을 수신하며, 이 신경절 세포는 멜라놉신(melanopsin)을 발현하는 본질적 감광 망막 신경절 세포(intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, ipRGCs)이다. ipRGCs는 약 480 nm 파장의 청색광에 최대 감도를 보이며, 이미지 형성(image-forming) 시각과는 독립적으로 작동한다. 등내측 영역(dorsomedial, DM)은 아르기닌 바소프레신(arginine vasopressin, AVP)을 발현하며, SCN 출력의 주요 중계 역할을 한다. 여기서 바소프레신(vasopressin)과 옥시토신(oxytocin)의 진화적 관계를 언급할 수 있다. 이 두 신경펩티드는 약 5억 년 전 바소토신(vasotocin)이라는 공통 조상 펩티드의 유전자 중복(gene duplication, **遺傳子重複**)을 통해 분화(divergence, **分化**)하였으며 [58], SCN에서의 AVP 발현은 이 고대 신경펩티드 시스템이 생체시계 출력에 활용된 사례로 볼 수 있다.

SCN은 중추 시계(master clock)이지만, 간, 근육, 지방조직, 부신 등 말초 조직에도 동일한 TTFL 구성 요소(CLOCK, BMAL1, PER, CRY)를 갖춘 말초 시계(peripheral clock)가 존재한다. SCN이 말초 시계의 위상(phase)을 동기화(entrainment)시키는 기전으로는 글루코코르티코이드

(glucocorticoid) 리듬, 자율신경계 출력, 체온 리듬, 그리고 섭식 시간(feeding time)이 제시되어 있다. 특히 섭식 시간은 SCN과 독립적으로 간 시계의 위상을 전환할 수 있으며, 이는 시간 제한 섭식(time-restricted feeding, TRF)이 대사 건강에 미치는 영향에 대한 '시간영양학(chrononutrition)' 연구의 근거가 된다.야행성 설치류에서 낮에만 먹이를 제공하면 약 2–3일 이내에 간의 PER2 발현 리듬이 약 12시간 위상 이동하나, SCN 리듬은 변하지 않는다. 이 해리(dissociation)는 말초 시계가 국소 환경 신호에 반응하여 독립적으로 조율됨을 보여준다.

SCN의 출력 가운데 가장 잘 알려진 호르몬 신호는 송과체(pineal gland, **松果體**)에서 분비되는 멜라토닌(melatonin)이다. SCN은 상위 경부 신경절(superior cervical ganglion)을 경유하는 다시냅스성 교감 경로를 통해 송과체에 밤 신호를 전달한다. 야간에 방출된 노르에피네프린이 β1-아드레날린 수용체를 활성화하면, N-아세틸전이효소(arylalkylamine N-acetyltransferase, AANAT)의 발현이 약 100배 증가하여 세로토닌이 멜라토닌으로 전환된다. 인간에서 혈장 멜라토닌 농도는 약 21–22시경 상승하기 시작하여 02–04시에 최고치(60–70 pg/mL)에 도달하고, 주간에는 기저치(<10 pg/mL)로 하강한다. 멜라토닌은 MT1, MT2 수용체를 통해 SCN 자체에 되먹임 작용하여 리듬의 미세 조정에 관여하며, 이는 핵수용체가 아닌 G 단백질 결합 수용체를 매개로 한다. 그러나 멜라토닌의 일부 효과는 핵수용체 RORα(retinoic acid receptor-related orphan receptor alpha)를 통해서도 매개될 수 있으며, RORα는 BMAL1 프로모터의 RORE(ROR response element)에 결합하여 전사를 촉진한다. 이는 시계 유전자 조절에 핵수용체가 직접 관여하는 사례이다.

일주기 교란이 대사 질환에 미치는 영향은 역학적으로도 확인되고 있다. 교대 근무자(shift worker)는 주간 근무자에 비해 제2형 당뇨병 위험이 약 1.1–1.4배, 심혈관 질환 위험이 약 1.2–1.4배 높은 것으로 보고되어 있다. 실험적으로도 건강한 성인에서 28시간 주기 프로토콜을 통해 내인성 일주기 리듬과 행동 주기를 인위적으로 분리(circadian misalignment)시키면, 식

후 혈당이 약 6% 상승하고, 렙틴 리듬이 평탄화되며, 수면 효율이 감소하는 것으로 관찰되었다. 이러한 일주기 교란에 대한 분자적 기전으로는 CLOCK 돌연변이 마우스에서 나타나는 과식·비만·고혈당 표현형이 참고된다.

진세노사이드와 일주기 리듬의 관계에 대한 연구는 초기 단계이나, 흥미로운 관찰이 보고되고 있다. 인삼 추출물 또는 특정 진세노사이드가 시계 유전자(BMAL1, PER2)의 발현 리듬에 영향을 미칠 수 있다는 세포 수준의 실험 결과가 존재하며, 진세노사이드 Rb1이 SIRT1 경로를 통해 BMAL1 탈아세틸화를 조절할 수 있다는 예비적 데이터가 보고되어 있다. 또한 인삼이 전통적으로 '적응소(adaptogen)'로 분류되어 온 배경에는, 스트레스 상황에서 코르티솔 리듬의 교란을 완화하고 수면–각성 주기의 안정성을 유지하는 기능이 포함된다. 그러나 이러한 효과의 분자 기전이 SCN 수준에서 직접적으로 작용하는지, 또는 말초 시계나 스트레스 축을 경유하는 간접 경로인지는 아직 규명되지 않았다. 현재로서는 근거 등급 '가설(hypothesis)' 수준이며, 일주기 리듬 지표(DLMO, 체온 리듬, 활동 리듬 등)를 1차 결과 변수로 설정한 인간 대상 연구가 필요하다.

4.12 박동으로 말하는 생식 축 — GnRH

생식내분비학에서 가장 독특한 신호 전달 양식 중 하나는 성선자극호르몬 방출호르몬(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)의 박동 분비(pulsatile secretion)이다. GnRH는 10개 아미노산으로 이루어진 시상하부 펩티드로, 시삭 전 영역과 내측 기저 시상하부(mediobasal hypothalamus)에 분포하는 약 800–2,000개의 GnRH 뉴런에서 합성된다. 이 뉴런들은 문맥혈관(hypophyseal portal system)을 통해 GnRH를 뇌하수체 전엽(anterior pituitary)에 전달하되, 연속적이 아닌 규칙적 간격의 펄스(pulse) 형태로 분비한다. 인간 남성에서 GnRH 펄스는 약 60–120분 간격으로, 여성 난포기에는 약 60–90분 간격으로, 황체기에는 약 180–240분 간격으로 관찰된다. 이 박동 패턴은 정상적 생식 기능에 절대적으로 필수적이다.

GnRH 박동 분비의 생리적 필수성을 실험적으로 증명한 것은 Ernst Knobil의 고전적 연구이다. Knobil [59]은 시상하부 궁상핵 병변으로 GnRH 분비가 소실된 붉은원숭이(rhesus monkey)에서, GnRH를 시간당 1회 박동적으로 정맥 주입(1 μg/pulse, 60분 간격)하면 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)과 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH)의 정상적 분비가 회복되고, 정상 월경 주기가 재개됨을 보여주었다 [59]. 반면, 동일 총량의 GnRH를 연속 주입(continuous infusion)하면 오히려 LH·FSH 분비가 억제되었다. 이 역설적 결과는 GnRH 수용체(GnRHR)의 하향 조절(downregulation)과 탈감작(desensitization)에 기인하며, 이후 GnRH 유사체(analogue)의 임상 응용에 직접적 토대를 제공하였다. 이 원리의 근거 등급은 '확립'이다.

GnRH 뉴런의 박동 생성 기전은 오랫동안 미지였으나, 2003년 두 연구팀에 의해 키스펩틴(kisspeptin) 시스템이 그 핵심 조절자로 동정되었다. Seminara 등 [60]은 특발성 저성선자극호르몬성 성선기능저하증(idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH)을 가진 환자 가계에서 GPR54(현재 KISS1R) 유전자의 기능 소실(loss-of-function) 돌연변이를 발견하였다 [60]. 독립적으로 de Roux 등 [83]도 유사한 IHH 가계에서 동일한 유전적 발견을 보고하였다 [61]. GPR54의 내인성 리간드는 KISS1 유전자 산물인 키스펩틴으로, 시상하부 궁상핵과 전복측 뇌실주위핵(anteroventral periventricular nucleus, AVPV)에서 발현된다. 키스펩틴은 GnRH 뉴런에 직접 작용하여 GnRH 분비를 강력하게 자극하며, 키스펩틴의 정맥 볼루스 투여는 건강한 남성에서 LH 농도를 약 5–10배 급격히 상승시킨다. 이 발견은 사춘기 개시(puberty onset)와 생식 축 조절의 분자 기전을 이해하는 데 획기적 전환점이 되었으며, 근거 등급은 '확립'이다.

궁상핵의 키스펩틴 뉴런은 키스펩틴 외에 뉴로키닌 B(neurokinin B, NKB)와 다이노르핀(dynorphin)을 공동 발현하여, KNDy(kisspeptin–neurokinin B–dynorphin) 뉴런으로 불린다. KNDy 뉴런 모델에 따르면, NKB는 자가분비/곁분비

(autocrine/paracrine) 기전을 통해 KNDy 뉴런 집단의 동기화된 활성을 촉진하고, 다이노르핀은 κ-오피오이드 수용체를 통해 활성을 종결시키는 역할을 한다. 이 흥분-억제의 반복이 약 60-90분 주기의 박동 신호를 생성하고, 동기화된 키스펩틴 방출이 GnRH 뉴런에 전달되어 GnRH 펄스를 발생시키는 것으로 제안되고 있다. NKB의 수용체(NK3R, TACR3) 돌연변이도 인간에서 IHH를 유발함이 확인되어, KNDy 뉴런 모델의 유전적 타당성이 뒷받침된다. 이 모델의 근거 등급은 '유력(probable)'이다.

생식 축과 에너지 대사의 연결은 키스펩틴 시스템을 통해 분자적으로 설명된다. 영양 결핍이나 과도한 에너지 소비는 LH 박동 빈도 감소와 무월경(amenorrhea)을 유발하며, 이 현상은 '기능적 시상하부성 무월경(functional hypothalamic amenorrhea, FHA)'으로 알려져 있다. 렙틴은 키스펩틴 뉴런에 LepRb를 통해 직접 작용하여 키스펩틴 발현을 촉진하며, 렙틴 부족(ob/ob 마우스) 상태에서는 키스펩틴 mRNA 발현이 현저히 감소한다. 즉 앞서 4.9절에서 논의한 렙틴 → 궁상핵 회로는 에너지 항상성뿐 아니라, 키스펩틴 → GnRH 경로를 통해 생식 능력의 영양 의존적 조절에도 관여한다. 이는 에너지 가용성이 생식 적합도(reproductive fitness)의 전제 조건이라는 진화적 원리를 반영한다.

Knobil의 발견 — 연속 GnRH 투여가 수용체 하향 조절을 유발한다는 원리 — 은 GnRH 작용제(agonist)와 길항제(antagonist)의 임상 응용으로 직결되었다. GnRH 작용제(예: 류프로렐린 leuprolide, 고세렐린 goserelin)는 초기 자극(flare) 후 지속 투여 시 GnRHR 하향 조절을 통해 성 스테로이드 수준을 거세 수준으로 억제한다. 이 원리는 전립선암, 자궁내막증, 성조숙증 치료에 광범위하게 활용된다. 반면 GnRH 길항제(예: 세트로렐릭스 cetrorelix, 데가렐릭스 degarelix)는 GnRHR에 경쟁적으로 결합하여 초기 자극 없이 즉각적인 성선자극호르몬 억제를 유도하며, 체외수정(IVF) 과정에서 조기 배란 방지에 사용된다. 이들 약물의 존재는 GnRH 박동 분비 원리의 이해가 임상에 직접 번역(translation)된 대표적 사례이다.

생식 축과 관련된 수용체의 진화를 이해하려면, 옥시토신(oxytocin)과 바소프레신(vasopressin) 계열의 진화적 기원을 살펴볼 필요가 있다. 이 두 신경펩티드는 단 2개 아미노산만 다른 9개 아미노산 환형 펩티드로, 약 5억 년 전 바소토신(vasotocin)이라는 단일 조상 펩티드가 유전자 중복(gene duplication, **遺傳子重複**)과 이후의 분화(divergence, **分化**)를 거쳐 분리된 것이다[58]. 바소프레신은 항이뇨 기능과 혈관 수축을 담당하게 되었고, 옥시토신은 자궁 수축·유즙 사출·사회적 유대 형성으로 기능이 분화하였다. 이들의 수용체(V1aR, V1bR, V2R, OTR) 역시 조상 수용체의 중복·분화로 생성되었으며, 이는 GnRH 수용체를 포함한 생식 관련 G 단백질 결합 수용체 가족의 진화적 확장 양상과 유사하다.

진세노사이드와 생식 축의 관련성은 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)를 매개로 한 식물성 에스트로겐(phytoestrogen) 활성으로 연구되어 왔다. 진세노사이드 Rg1은 에스트로겐 수용체 알파(ERα)의 리간드 비의존적 활성화(ligand-independent activation)를 통해 에스트로겐 유사 효과를 나타낼 수 있다. Cho 등의 연구에서 Rg1은 ERα의 AF-1 도메인(activation function 1)을 활성화하여 에스트로겐 반응 요소(estrogen response element, ERE) 의존적 전사를 촉진하였으며, 이 효과는 에스트로겐 수용체 길항제 ICI 182,780에 의해 차단되었다. 또한 Leung 등[62]은 Rg1이 막 결합 에스트로겐 수용체(membrane-associated ER)를 통해 MAPK/ERK 신호전달을 급속 활성화할 수 있음을 보고하였다[62]. 이러한 에스트로겐 유사 활성은 GnRH 뉴런에 대한 에스트로겐 되먹임 경로를 모사할 가능성을 시사하나, 진세노사이드가 실제로 시상하부-뇌하수체-성선 축(HPG axis)에 기능적으로 유의미한 수준의 에스트로겐성을 발휘하는지는 아직 불확실하다. 현재로서 이 연결의 근거 등급은 '예비(preliminary)'이며, GnRH 박동 빈도나 LH 분비 패턴에 대한 진세노사이드의 효과를 직접 측정하는 연구가 필요하다.

4.13 옥시토신과 바소프레신 — 아홉 아미노산의 두 형제

옥시토신(oxytocin, OXT)과 바소프레신(arginine vasopressin, AVP)은 각각 아홉 개 아미노산으로 구성된 환형 노나펩티드(cyclic nonapeptide)이다. 두 분자는 9개 잔기 가운데 7개를 공유하며, 1번과 6번 시스테인(cysteine) 사이의 이황화 결합(disulfide bond)으로 고리를 형성한다는 점도 동일하다 [63]. OXT의 서열은 Cys–Tyr–Ile–Gln–Asn–Cys–Pro–Leu–Gly–NH_2 이고, AVP에서는 3번 위치가 페닐알라닌(Phe), 8번 위치가 아르기닌(Arg)으로 치환되어 있다. 이 두 아미노산 차이가 수용체 결합 선택성과 생물학적 기능을 결정적으로 갈라놓는다.

유전자 중복(gene duplication, **遺傳子重複**)은 이 두 펩티드의 기원을 설명하는 핵심 기전이다. 척추동물 이전의 조상 종에는 바소토신(vasotocin, VT)이라 불리는 단일 노나펩티드만 존재하였다. 무악류(Agnatha) 칠성장어(lamprey)의 유전체 분석에서, 신경뇌하수체 호르몬 유전자 자리가 단일 사본으로 존재함이 확인되었으며, 유악류(Gnathostomata) 분기 이전에 유전자 중복이 일어나 OXT 계열과 AVP 계열로 분화(divergence, **分化**)하였다고 추정된다 [64]. 상어(elephant shark)의 유전체에서는 이미 두 유전자가 분리되어 같은 염색체 위에 반대 방향(tail–to–tail)으로 배열된 것이 확인되었다 [64]. 인간에서도 OXT 유전자와 AVP 유전자는 20번 염색체 p13 영역에 약 12 kb 간격으로 반대 방향으로 위치한다 [63]. 이 배열은 유전자 중복 후 역위(inversion) 없이 보존된 흔적으로, 5억 년 이상 유지되어 온 게놈 구조이다.

OXT와 AVP의 주 합성 부위는 시상하부의 시삭상핵(supraoptic nucleus, SON)과 방실핵(paraventricular nucleus, PVN)이다. 이들 핵에는 대세포 신경분비뉴런(magnocellular neurosecretory neuron)이 밀집해 있으며, 전구체 단백질을 축삭 내에서 뉴로피신(neurophysin)과 함께 수송하여 신경뇌하수체 후엽(posterior pituitary)에서 혈중으로 방출한다. PVN에는 소세포 뉴런(parvocellular neuron)도 존재하여 CRH와 함께

AVP를 정중융기(median eminence)로 분비함으로써 HPA 축 조절에 참여한다 [65]. OXT의 경우, 분만(parturition) 시 자궁 수축과 사출 반사(milk ejection reflex)에서 양성 되먹임(positive feedback)이 작동한다. 자궁경부 확장 → 구심성 신호 → PVN/SON OXT 뉴런 활성 → OXT 방출 → 자궁 수축 증가 → 더 강한 구심성 신호라는 순환이 분만 완료 시까지 지속되며, 이는 내분비계에서 드문 양성 되먹임의 대표 사례이다 [63].

신경뇌하수체 후엽으로의 축삭 말단 방출 외에도, OXT와 AVP는 수상돌기(dendrite)와 세포체 곁가지(somatic collateral)에서 비시냅스적(non-synaptic)으로 방출된다. Ludwig와 Leng [66]는 이 수상돌기 방출(dendritic release)이 단순한 누출이 아니라 자극 의존적이며, 축삭 말단 방출과는 독립적으로 조절됨을 종합 검토하였다. 구체적으로, 수상돌기에서 방출된 OXT는 세포외액을 통해 확산되어 이웃 뉴런의 OXT 수용체를 활성화하고, 뉴런 집단 전체의 동기화된 발화(coordinated burst firing)를 유도한다. 이 기전은 분만이나 수유 시 OXT의 박동성 분비(pulsatile release)를 증폭하는 핵심 메커니즘이다 [66]. 이처럼 수상돌기 방출은 뇌 내부에서의 부피 전달(volume transmission) 방식으로 기능하며, 혈류를 통한 내분비 작용과는 별개로 중추신경계 내 행동 조절에 직접 기여한다.

OXT 수용체(OTR)는 단일 유전자가 코딩하는 G 단백질 결합 수용체(GPCR)로, Gq/11을 통해 포스포리파아제 C(PLC)를 활성화한다 [63]. 반면, AVP 수용체는 유전자 중복과 분화를 통해 세 아형(subtype)으로 나뉘어 있다. V1a 수용체(V1aR)는 혈관 평활근, 간, 뇌(편도체, 외측 중격)에 분포하며 Gq/11 경로를 이용한다. V1b 수용체(V1bR, V3R로도 불림)는 뇌하수체 전엽 부신피질자극세포에 주로 발현되어 ACTH 분비를 촉진한다. V2 수용체(V2R)는 신장 집합관(collecting duct)에 한정 분포하며, Gs-cAMP 경로로 아쿠아포린 2(aquaporin-2) 채널의 세포막 삽입을 유도하여 수분 재흡수를 증가시킨다 [67]. 이 세 수용체 아형의 분화는 독립적 유전자 중복 사건의 결과로, OXT/AVP 리간드 쌍의 분화와는 별도의 시간선에서 진행되었다. 핵수용체 상과(nuclear receptor superfamily)가 유전자 중복을 통해 48

종의 구성원으로 확장된 것과 마찬가지로, 신경펩티드 수용체 가족 역시 유전자 중복–분화의 동일한 진화적 논리를 따른다.

사회적 행동에서 OXT/AVP 시스템의 역할은 초원들쥐(prairie vole, Microtus ochrogaster) 연구를 통해 집중 조명되었다. Young과 Wang [80]은 수컷 초원들쥐에서 V1aR이 복측 창백핵(ventral pallidum)에 고밀도로 분포하며, 이것이 일부일처(pair bonding) 행동의 신경 기반임을 제시하였다. V1aR 유전자 프로모터 내 미세위성(microsatellite) 반복 서열의 길이가 종간 및 개체 간 수용체 발현 패턴의 차이를 결정한다는 사실이 밝혀졌다 [68]. 이 연구에서는 V1aR 프로모터 미세위성 길이가 긴 대립유전자를 가진 수컷이 파트너 선호(partner preference)를 더 빠르게 형성하였다. Insel과 Young [81]은 이를 종합하여, OXT/AVP 신호의 개체 간 변이가 사회적 인지(social cognition)와 유대(attachment) 형성의 신경생물학적 기반임을 논증하였다.

한편, OXT의 중추 작용은 공포 반응(fear response)의 감쇠에도 관여한다. Knobloch 등 [69]은 광유전학(optogenetics) 기법으로 쥐의 PVN OXT 뉴런 축삭 말단을 선택적으로 자극하였을 때, 중심편도체(central amygdala, CeA)에서 OXT가 방출되어 공포 조건화(fear conditioning) 반응의 동결(freezing) 행동이 유의하게 감소함을 보고하였다. 구체적으로, OXT 뉴런의 ChR2(channelrhodopsin-2) 발현 후 473 nm 청색광 자극 시, CeA에서 GABA 억제성 뉴런이 활성화되어 공포 출력을 억제하였다 [69]. 이 결과는 OXT가 단순한 "사랑 호르몬"이 아니라, 편도체 회로를 통해 정서 조절에 관여하는 신경조절물질임을 실험적으로 확립하였다. 이 발견은 본서 제3장에서 다룬 편도체 회로와 직접 연결된다.

Donaldson과 Young [70]은 OXT/AVP 시스템의 유전적 다형성(genetic polymorphism)이 인간의 사회적 행동 스펙트럼에도 영향을 미칠 가능성을 종합 검토하였다. AVPR1A 프로모터 영역의 RS3 반복 다형성, OXTR 유전자의 단일염기다형성(SNP)이 자폐 스펙트럼(autism spectrum), 사회적 인지, 이타적 행동 등과 연관된다는 예비 근거가 축적되고 있다 [70]. Lee 등 [84]은

OXT가 생애 전반에 걸쳐 생식, 수유, 사회적 유대, 스트레스 완충, 에너지 대사 등 다양한 기능을 통합적으로 조율한다고 정리하였다. 인삼과의 접점에서, Leung과 Wong [75]은 진세노사이드 (ginsenoside)가 스테로이드 수용체와 상호작용하여 HPA 축을 조절하는 경로를 검토하였으며, 이 경로는 PVN의 소세포 AVP/CRH 뉴런의 활성을 간접적으로 변조할 수 있다. 4.16절에서 이 가능성을 핵수용체 관점에서 종합적으로 검토한다.

4.14 변연계와의 접속 — 심리와 뇌의 회수

시상하부는 고립된 내분비 중추가 아니라, 변연계(limbic system) 구조물과 밀접하게 연결된 통합 허브이다. 본서 제3장에서 다룬 편도체(amygdala), 해마(hippocampus), 전두엽 피질(prefrontal cortex)의 출력은 시상하부 PVN을 비롯한 핵군으로 수렴하여 내분비·자율신경 반응을 최종적으로 결정한다. Ulrich-Lai와 Herman [82]은 이 변연-시상하부 접속을 위계적 회로(hierarchical circuitry)로 정리하였다. 이 모델에서 변연 구조물은 PVN CRH 뉴런에 직접 투사하기보다, 시상하부 주변의 억제성 중간뉴런(inhibitory interneuron) 집단을 경유하여 PVN에 대한 "문(gate)"을 조절한다.

편도체에서 시상하부로의 경로는 주로 촉진적(excitatory)이다. 중심편도체(central nucleus of the amygdala, CeA)와 내측편도체(medial amygdala, MeA)의 뉴런은 PVN 주변의 시상하부 영역, 특히 분계선조체침핵(bed nucleus of the stria terminalis, BNST)으로 투사한다 [6]. BNST는 두 가지 하위 영역으로 기능적으로 구분된다. 전외측 BNST(anterolateral BNST)는 PVN에 대해 촉진적이며, 후내측 BNST는 억제적이다. 따라서 편도체 → BNST → PVN 경로의 최종 효과는 BNST 내부 하위 영역의 상대적 활성에 따라 달라진다. 이 중계 구조는 단순한 "위협 → 스트레스 반응" 도식이 아니라, 문맥 의존적(context-dependent) 조절이 가능함을 의미한다.

해마(hippocampus)에서 시상하부로의 접속은 주로 억제적(inhibitory)이다. 해마의 복측 영역(ventral hippocampus)은 글

루타메이트성 투사를 통해 PVN 주변의 GABAergic 뉴런을 활성화하고, 이 억제성 뉴런이 PVN CRH 뉴런의 활동을 억제한다 [6]. 이 경로의 기능적 의의는 해마 병변 연구에서 확인되었다. 해마가 손상된 동물에서는 스트레스 후 코르티코스테론(corticosterone) 수준의 회복이 지연되며, 이는 HPA 축의 음성 되먹임(negative feedback)에서 해마가 핵심 역할을 함을 시사한다. 제3장에서 논의한 해마의 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)는 바로 이 음성 되먹임의 분자적 수행자이다. GR은 핵수용체 상과(nuclear receptor superfamily)의 구성원으로, 코르티솔 결합 후 핵으로 이동하여 CRH 및 AVP 유전자의 전사를 직접 억제한다.

내측전전두피질(medial prefrontal cortex, mPFC), 특히 그 복내측 영역(ventromedial PFC, vmPFC)은 시상하부에 대해 하행 억제(top-down inhibition)를 행사한다. vmPFC의 글루타메이트 뉴런은 BNST와 시상하부 주변 억제성 뉴런을 활성화하여 PVN의 CRH 뉴런 활동을 간접적으로 억제한다 [6]. 이 경로는 인지적 평가(cognitive appraisal)가 스트레스 반응의 크기를 조절하는 신경 기반을 제공한다. 동일한 물리적 자극이라도 "통제 가능하다"고 판단될 때 HPA 축 반응이 감소하는 현상은 vmPFC → 시상하부 억제 경로의 작동으로 설명될 수 있다.

억제성 중간뉴런의 "문" 기전은 변연-시상하부 접속의 핵심 원리이다. PVN의 CRH 뉴런은 GABA 수용체를 풍부하게 발현하며, PVN을 둘러싼 peri-PVN 영역에는 GABAergic 뉴런이 밀집해 있다 [6]. 해마와 vmPFC는 이 GABAergic 뉴런을 활성화하여 PVN을 억제하고, 편도체(의 일부 경로)는 이 GABAergic 뉴런을 억제함으로써 PVN의 탈억제(disinhibition)를 일으킨다. 이러한 이중 억제(double inhibition) 구조는 변연계 입력의 정밀한 통합을 가능하게 하며, 핵수용체인 GR과 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)는 이 GABA 뉴런의 유전자 발현을 조절함으로써 문의 감도를 장기적으로 변조할 수 있다.

본서 제3장에서 다룬 "감정의 신경 회로"를 이 절에서 회수하면, 변연계 → 시상하부 접속은 주관적 심리 경험이 신체 생리로 번역되는 최종 단계에 해당한다. 편도체에서 처리된 위협 정보

는 BNST를 거쳐 HPA 축과 자율신경계를 활성화하고, 해마에서 처리된 맥락 정보는 불필요한 스트레스 반응을 억제하며, 전전두피질의 실행 기능은 상황 판단에 따라 이 양자의 균형을 조정한다. Charmandari 등 [65]은 이 계층적 조절이 깨질 때 만성 스트레스(chronic stress), 우울증, 불안장애의 신경내분비적 기반이 형성됨을 논증하였다. 구체적으로, 만성 스트레스 시 해마 GR의 하향 조절(downregulation)은 음성 되먹임을 약화시켜 코르티솔의 지속적 상승을 초래하며, 이것이 다시 해마 신경 가소성(neuroplasticity)을 손상하는 악순환을 형성한다.

변연–시상하부 접속의 해부학적 조직은 개인차(individual difference)의 신경적 뿌리이기도 하다. Hammock과 Young [68]이 V1aR 프로모터 미세위성의 길이 변이가 수용체 발현 패턴을 결정함을 보인 것처럼, BNST와 peri-PVN 영역의 GABAergic 뉴런에서 GR과 ER의 발현 수준은 유전적 다형성, 후성유전적 변형(epigenetic modification), 초기 생애 경험(early life experience)에 의해 개인마다 다르게 설정될 수 있다. 이러한 개인차는 동일한 스트레스에 대한 HPA 축 반응성의 개인 간 변이, 나아가 스트레스 관련 질환에 대한 취약성(vulnerability)과 회복탄력성(resilience)의 차이를 설명하는 신경생물학적 기반을 제공한다.

이 변연–시상하부 접속에서 인삼이 개입할 수 있는 지점은 GR과 ER이 관여하는 곳이다. Leung과 Wong [75]은 진세노사이드가 스테로이드 호르몬과 구조적 유사성을 지니며, 핵수용체(GR, ER 등)와 상호작용한다고 검토하였다. 해마와 PVN에서 GR을 통해 HPA 축의 음성 되먹임을 조절하고, vmPFC에서 ER을 통해 하행 억제 회로의 감도를 변조하는 경로가 진세노사이드의 "적응촉진(adaptogenic)" 효과를 설명하는 후보 기전이다. 다만 이 가설의 직접적 검증은 아직 이루어지지 않았으며, 4.16절에서 근거 등급별로 재논의한다.

4.15 통합의 실패가 가르쳐 주는 것 — 병리

시상하부의 통합 기능은 그것이 실패할 때 가장 선명하게 드러난다. 시상하부 질환은 에너지 대사, 수분 균형, 생식, 체온 조절, 성장, 일주기 리듬 등 거의 모든 항상성(homeostasis) 축에 걸쳐 나타날 수 있으며, 각 병리는 특정 핵군 또는 신경펩티드 시스템의 결손과 직접 대응한다 [71]. 이 절에서는 대표적인 시상하부 병리 여섯 가지를 검토하고, 각각이 시상하부 통합 기능의 어떤 측면을 조명하는지 논의한다.

시상하부성 비만(hypothalamic obesity)은 두개인두종(craniopharyngioma) 수술 후 가장 심각한 후유증 가운데 하나이다. Müller [72]의 종합 검토에 따르면, 두개인두종은 라트케낭(Rathke's pouch) 잔여 상피에서 발생하는 양성 종양으로, 시상하부 복내측핵(ventromedial hypothalamus, VMH)과 궁상핵(arcuate nucleus, ARC)을 압박하거나 수술 시 손상한다. VMH의 SF-1(steroidogenic factor 1, 핵수용체 상과 구성원) 뉴런이 파괴되면, 포만 신호(satiety signal)의 통합이 실패하여 과식과 체중 증가가 발생한다. 수술 후 체질량지수(BMI)가 수술 전 대비 평균 3–5 단위 증가하며, 일부 환자에서는 병적 비만(morbid obesity)에 이른다 [72]. 이 병리는 시상하부가 에너지 균형 조절에서 불가결한 역할을 함을 임상적으로 입증한다.

요붕증(diabetes insipidus, DI)은 AVP 시스템의 결손으로 발생하는 수분 균형 장애이다. 중추성 요붕증(central DI)은 시상하부의 SON/PVN에서 AVP 합성이 소실되거나, 시상하부-뇌하수체 줄기(hypothalamic–pituitary stalk)가 손상되어 AVP가 후엽에 도달하지 못할 때 발생한다. 신성 요붕증(nephrogenic DI)은 V2R의 기능 상실 돌연변이(loss-of-function mutation)로 인해 신장이 AVP에 반응하지 못하는 경우이다 [67]. V2R 유전자(AVPR2)는 X 염색체에 위치하므로 신성 DI는 남성에서 주로 발현된다. 중추성 DI 환자는 하루 소변량이 10–20 L에 이를 수 있으며, 수분 제한 검사(water deprivation test)와 데스모프레신(desmopressin, V2R 선택적 작용제) 투여로 감별 진단한다. V2R의 분화가 OXT/AVP 조상 수용체로부터의 유전자 중복-분화 산물임을 고려하면, V2R 돌연변이에 의한 신성 DI는 수용체 분화의 진화적 결과가 임상으로 나타난 사례이다.

칼만 증후군(Kallmann syndrome)은 GnRH(gonadotropin-releasing hormone) 뉴런의 이주(migration) 실패로 발생하는 생식 내분비 질환이다. GnRH 뉴런은 발생 과정에서 후각판(olfactory placode)에서 기원하여 후각신경을 따라 시상하부로 이주하는데, 이 과정에 관여하는 유전자(ANOS1/KAL1, FGFR1, PROKR2 등)의 돌연변이가 이주를 방해한다 [73]. 그 결과 시상하부에 GnRH 뉴런이 결핍되어 저성선자극호르몬성 성선기능저하증(hypogonadotropic hypogonadism)이 발생하며, 후각신경 발달 장애로 후각 상실(anosmia)이 동반된다. 유병률은 남성에서 약 1/8,000, 여성에서 약 1/40,000으로 추정된다 [73]. 이 질환은 시상하부 뉴런의 발생학적 기원이 시상하부 외부에 있을 수 있으며, 이주 과정이 정상적 기능 구축에 필수적임을 보여준다.

중추성 성조숙증(central precocious puberty, CPP)은 시상하부 GnRH 박동 발생기(GnRH pulse generator)의 조기 활성화로 발생한다. 정상적으로는 사춘기 직전까지 시상하부의 억제성 입력(주로 GABAergic 및 opiatergic)이 GnRH 뉴런을 억제하고 있다가, 키스펩틴(kisspeptin) 뉴런의 활성 증가와 함께 이 억제가 해제되면서 사춘기가 개시된다 [71]. CPP에서는 이 억제 해제가 여아의 경우 8세, 남아의 경우 9세 이전에 발생하여, 조기 유방 발달, 조기 음모, 골 연령(bone age) 촉진이 나타난다. 시상하부 과오종(hypothalamic hamartoma)이 CPP의 원인인 경우, 과오종 내부에 GnRH 뉴런이 포함되어 있어 자율적 박동 분비를 생성함이 확인되었다.

Prader-Willi 증후군(Prader-Willi syndrome, PWS)은 15q11-q13 부친 유래 영역의 결실 또는 모친 단친이체(maternal uniparental disomy)로 발생하는 유전체 각인(genomic imprinting) 질환이다. Cassidy 등 [74]의 종합 검토에 따르면, PWS의 핵심 증상인 과식증(hyperphagia)과 병적 비만은 시상하부 기능 이상에 기인한다. 구체적으로, PWS 환자의 부검 연구에서 PVN의 OXT 뉴런 수가 정상 대비 약 42% 감소되어 있음이 보고되었다 [74]. 또한 궁상핵의 NPY/AgRP 뉴런과 POMC 뉴런의 균형이 깨져 포만 신호가 적절히 처리되지 않는

다. 이 질환은 시상하부의 식욕 조절 회로가 유전체 수준에서 조절되며, OXT 뉴런의 소실이 사회적 행동 이상(사회적 인지 결핍, 강박적 행동)과도 연관됨을 시사한다.

시상하부 체온 조절 이상(hypothalamic thermoregulation disorder)은 시상전야핵(preoptic area, POA) 손상 시 발생한다. POA는 온도 감지 뉴런(warm-sensitive neuron)과 cold-sensitive neuron이 집적된 체온 조절 중추로, 감염 시 프로스타글란딘 E_2 (PGE_2)가 POA 뉴런의 발화 역치(set point)를 상향 조정하여 발열(fever)이 발생한다. POA 손상 환자에서는 환경 온도 변화에 대한 적응 실패, 지속성 고열 또는 저체온이 나타날 수 있다 [71]. 발열 반응 자체가 면역 방어 기전임을 고려하면, 체온 조절 이상은 감염 취약성 증가로도 이어질 수 있다. Dantzer 등 [85]은 말초 염증 사이토카인이 시상하부에 작용하여 발열, 식욕 부진, 피로(sickness behavior)를 유발하는 기전을 정리하였으며, 이는 면역-신경내분비 축의 통합이 시상하부에서 수행됨을 보여준다.

표 4-5. 시상하부 병리와 관련 기능 축

질환	손상 부위/기전	주요 증상	관련 기능 축
두개인두종 후 시상하부성 비만	VMH, ARC 손상	과식, 병적 비만 (BMI +3-5)	에너지 대사
중추성 요붕증	SON/PVN AVP 소실, 뇌하수체 줄기 손상	다뇨 (10-20 L/day), 다갈	수분 균형
신성 요붕증	V2R 기능 상실 돌연변이 (X-linked)	AVP 저항성 다뇨	수분 균형
칼만 증후군	GnRH 뉴런 이주 실패 (ANOS1, FGFR1 등)	성선기능저하, 후각 상실	생식
중추성 성조숙증	GnRH 박동 발생기 조기 활성화	조기 이차 성징, 골 연령 촉진	생식
Prader-Willi 증후군	15q11-q13 각인, PVN OXT 뉴런 42% 감소	과식증, 병적 비만, 사회적 인지 결핍	에너지 대사, 사회 행동
시상하부 체온 조절 이상	POA 손상	체온 조절 실패, 지속성 고열/저체온	체온 항상성

이상의 병리는 공통적으로 시상하부 내 특정 핵군 또는 신경펩티드 경로의 손실이 전신적 항상성 파탄으로 이어짐을 보여준다. 이 병리들은 또한 핵수용체의 관점에서 재해석될 수 있다. 시상하부성 비만에서 VMH의 SF-1(NR5A1)은 핵수용체 상과 구성원으로서 에너지 대사 유전자의 전사를 조절하며, 칼만 증후군에서 GnRH 뉴런의 표적인 성선자극세포는 에스트로겐 수용체와 안드로겐 수용체를 통해 되먹임 조절을 받는다. PWS에서 OXT 뉴런의 소실은 GR을 통한 스트레스 반응 조절과 ER을 통한 대사 조절의 동시적 교란을 의미할 수 있다. 인삼 성분인 진세노사이드가 이들 핵수용체와 상호작용한다는 점을 고려하면 [75,76], 시상하부 병리의 핵수용체 기반 기전을 이해하는 것은 진세노사이드의 잠재적 표적을 파악하는 데에도 의의가 있다.

4.16 진세노사이드와 시상하부 — 핵수용체 관점의 종합

앞선 절들에서 시상하부의 신경내분비 통합 기능, 변연계와의 접속, 주요 병리를 검토하였다. 이 절에서는 인삼의 주요 활성 성분인 진세노사이드(ginsenoside)가 시상하부에 미치는 영향을 핵수용체(nuclear receptor) 관점에서 종합한다. 진세노사이드는 트리테르펜 사포닌(triterpene saponin)으로, 스테로이드 호르몬과 구조적 유사성을 가지며, 이로 인해 글루코코르티코이드 수용체(GR, NR3C1)와 에스트로겐 수용체(ER, NR3A1/NR3A2)를 포함한 핵수용체와 상호작용할 가능성이 일찍부터 주목받았다 [75]. 다만 "상호작용"의 양상은 성분별, 조직별, 농도별로 다르며, 근거의 성숙도에도 큰 편차가 존재한다. 이 절에서는 근거 등급을 확립(established), 유력(probable), 예비(preliminary), 가설(hypothesis)의 네 단계로 엄격히 구분하여 서술한다.

식욕 및 에너지 대사 조절에 대한 진세노사이드의 효과는 시상하부 AMPK(AMP-activated protein kinase, AMP 활성 단백질 인산화효소) 경로와 관련하여 연구되어 왔다. 시상하부 궁상핵의 AMPK는 에너지 센서로서, 활성화 시 식욕 촉진 펩티드

(NPY/AgRP)를 증가시키고 포만 펩티드(POMC/CART)를 감소시켜 섭식을 촉진한다. Lee와 Ji [77]는 발효 홍삼 추출물(fermented red ginseng extract)을 쥐에 경구 투여하였을 때 혈중 유리지방산(free fatty acid) 수준이 유의하게 감소하며, 이 효과가 자율신경계와 호르몬 신호를 통해 매개됨을 보고하였다. 구체적으로, 발효 홍삼 투여군에서 혈장 노르에피네프린(norepinephrine) 수준이 대조군 대비 유의하게 상승하였으며, 미주신경 절단(vagotomy) 시 이 효과가 소실되었다 [77]. 이 결과는 인삼이 장-뇌 축(gut-brain axis)을 통해 시상하부 에너지 대사 조절에 관여할 수 있음을 시사하지만, AMPK 활성의 직접 측정이나 시상하부 특이적 기전의 규명은 이 연구에서 수행되지 않았다. 따라서 인삼의 시상하부 AMPK 억제를 통한 식욕 조절 효과는 현재 예비(preliminary) 근거 수준으로 분류한다.

에스트로겐성 작용과 갱년기 안면홍조(hot flash)에 대한 진세노사이드의 효과는 ER과의 직접적 상호작용에 기반한다. Cho 등 [76]은 in vitro 루시퍼라아제 리포터(luciferase reporter) 분석에서 진세노사이드 Rb1이 ERα 및 ERβ 모두를 활성화하며, 이 활성화가 리간드 결합 부위(ligand-binding domain)를 통하지 않는 비전형적(non-classical) 기전임을 보고하였다. 구체적으로, Rb1 10 μM 농도에서 ERα 전사 활성이 에스트라디올(estradiol, E_2) 10 nM의 약 40% 수준까지 증가하였으며, ER 길항제 ICI 182,780에 의해 이 효과가 차단되었다 [76]. 갱년기 안면홍조는 시상하부 시삭전야핵(preoptic area)의 체온 조절 중립역(thermoneutral zone)이 에스트로겐 감소로 좁아지면서 발생하는데, Mauvais-Jarvis 등 [86]은 에스트로겐이 시상하부 에너지 대사와 체온 조절에 핵수용체(ERα)를 통해 관여함을 종합 검토하였다. 따라서 진세노사이드의 ER 활성화가 시상하부 POA의 체온 조절 중립역을 복원할 가능성은 이론적으로 타당하나, 이를 직접 시상하부에서 검증한 in vivo 연구는 아직 부족하다. 진세노사이드의 ERα/β 활성화 능력은 확립(established) 수준이나, 시상하부를 통한 안면홍조 개선 기전은 유력(probable) 수준으로 분류한다.

HPA 축 조절에 대한 진세노사이드의 효과는 GR과의 상호작용을 통해 가장 광범위하게 논의되어 왔다. 진세노사이드의 트리테르펜 골격은 코르티솔의 스테로이드 핵과 구조적으로 유사하며, 이에 근거하여 GR에 대한 조절 활성이 탐구되었다 [75]. Charmandari 등 [65]이 정리한 바와 같이, HPA 축의 음성 되먹임은 PVN과 해마의 GR을 통해 수행되므로, GR 활성을 조절하는 물질은 스트레스 반응의 크기와 지속 시간에 영향을 미칠 수 있다. 인삼의 "적응촉진(adaptogenic)" 효과 — 스트레스 하에서 코르티솔 상승을 완화하고, 스트레스 후 기저선으로의 회복을 촉진하는 양방향 조절 — 는 다수의 동물 실험에서 보고되어 왔다. 그러나 이 효과가 시상하부 PVN의 GR을 통해 직접 매개되는지, 아니면 부신 피질이나 해마 GR을 통한 간접 경로인지는 아직 명확히 분리되지 않았다. 따라서 인삼에 의한 HPA 축 조절은 유력(probable) 수준으로, GR이 그 매개 핵수용체라는 점은 예비(preliminary) 수준으로 분류한다.

장–뇌 축(gut–brain axis)을 통한 시상하부 접근은 진세노사이드의 생체이용률(bioavailability)과 밀접하다. 경구 투여된 진세노사이드(특히 Rb1, Rb2, Rc 등 프로토파낙사디올 계열)는 장내 세균(gut microbiota)에 의해 탈당화(deglycosylation)되어 최종 대사산물인 컴파운드 K(compound K, CK)로 전환된다 [75]. CK는 원래 사포닌보다 흡수율이 높고, GR 및 ER에 대한 결합 친화도도 다를 수 있다. Mayer [18]가 정리한 장–뇌 축의 양방향 신호 — 미주신경 구심로, 장내분비세포(enteroendocrine cell)의 호르몬 분비, 면역 매개 신호 — 는 장에서 생성된 CK가 시상하부에 도달하는 잠재적 경로를 제공한다. Gribble과 Reimann [79]은 장내분비세포의 호르몬(GLP-1, PYY, CCK 등)이 미주신경과 혈액을 통해 시상하부 궁상핵에 도달하여 식욕을 억제함을 검토하였다. CK가 장내분비세포를 자극하여 이들 포만 호르몬의 분비를 증가시키고, 이를 통해 시상하부 식욕 회로에 간접적으로 영향을 미칠 가능성은 예비(preliminary) 근거 수준에 해당한다.

체온 및 에너지 대사에 대한 진세노사이드의 효과도 시상하부를 통해 매개될 수 있다. 앞서 4.15절에서 논의한 바와 같이, 시

상하부 POA는 체온 조절의 중추이며, VMH의 SF-1 뉴런은 에너지 소비를 조절한다. Mauvais-Jarvis 등[86]은 ERα가 VMH 에서 에너지 소비 증가와 지방 축적 감소를 매개함을 보고하였 으며, ERα 녹아웃(knockout) 마우스는 비만과 대사 증후군이 발생한다. 진세노사이드 Rb1의 ERα 활성화 능력[76]을 고려하 면, Rb1이 VMH ERα를 통해 에너지 소비를 증가시킬 가능성 이 있다. 그러나 이 가설은 VMH 특이적 ERα 활성화를 진세노 사이드로 유도한 in vivo 연구가 아직 없으므로, 가설(hypothesis) 수준으로 분류한다.

핵수용체 상과의 유전자 중복-분화는 진세노사이드-시상하부 상호작용의 복잡성을 설명하는 진화적 틀이기도 하다. 인간의 핵수용체 48종은 공통 조상 수용체로부터 유전자 중복과 분화를 통해 형성되었으며, GR(NR3C1), 미네랄코르티코이드 수용체(MR, NR3C2), 프로게스테론 수용체(PR, NR3C3), 안드로겐 수용체(AR, NR3C4)는 동일한 NR3C 아군에 속한다. ERα(NR3A1)와 ERβ(NR3A2)도 유전자 중복의 산물이다. 진세노사이드의 트리테르펜 골격이 이들 수용체 중 GR과 ER에 선택적으로 작용한다면, 이는 유전자 중복 후 리간드 결합 포켓의 분화가 만들어 낸 선택성 차이를 진세노사이드가 부분적으로 교차 인식(cross-recognition)하는 것으로 해석할 수 있다. OXT/AVP 수용체 아형의 분화(OTR, V1aR, V1bR, V2R)가 리간드-수용체 특이성을 다변화한 것과 같은 진화적 논리가, 핵수용체 아형의 분화에도 동일하게 적용되며, 식물 이차대사산물인 진세노사이드는 이 분화된 수용체 landscape의 일부를 비정규 리간드(non-canonical ligand)로서 탐색한다.

종합하면, 진세노사이드의 시상하부 작용은 다음의 근거 등급 체계로 정리할 수 있다.

표 4-6. 진세노사이드-시상하부 상호작용의 근거 등급 종합

작용 경로	핵심 핵수용체	주요 근거	근거 등급
진세노사이드 Rb1의 ERα/β 활성화	ERα (NR3A1), ERβ (NR3A2)	In vitro 리포터 분석, Rb1 10 μM에서 ERα 전사 활성 E_2 의 ~40% [^76]	확립 (established)
ER을 통한 갱년기 안면 홍조 개선	ERα	ER 활성화 확립 + POA 체온 조절에서 ERα 의 역할 확립 [^78]; 시상하부 특이적 in vivo 검증 부족	유력 (probable)
GR을 통한 HPA 축 조절 (적응촉진 효과)	GR (NR3C1)	다수 동물 실험에서 스트레스 하 코르티솔 완화 보고; 시상하부 PVN GR 직접 매개 미분리	유력 (probable)
발효 인삼/CK의 장-뇌 축 경유 시상하부 접근	GR, ER (간접)	장내 세균 대사로 CK 생성 [^75]; 미주신경 매개 가능성 [^77,18]	예비 (preliminary)
시상하부 AMPK 억제를 통한 식욕 조절	ER (간접), SF-1 (NR5A1, 가설)	발효 홍삼의 유리지방산 감소 [^77]; 시상하부 AMPK 직접 측정 미수행	예비 (preliminary)
VMH ERα를 통한 에너지 소비 증가	ERα (NR3A1)	ERα 활성화 확립 [^76] + VMH ERα 의 에너지 대사 역할 확립 [^78]; VMH 특이적 진세노사이드 효과 미검증	가설 (hypothesis)
진세노사이드의 GR/MR 교차 인식을 통한 수분 균형 조절	GR, MR (NR3C2)	구조적 유사성에 기반한 추론; 실험적 근거 없음	가설 (hypothesis)

이 근거 등급 체계에서 두 가지 원칙을 강조한다. 첫째, in vitro에서의 수용체 활성화 확인이 in vivo 시상하부 효과를 보장하지 않는다. Cho 등 [76]이 보인 Rb1의 ERα/β 활성화는 세포주(cell line) 수준에서 확립된 사실이나, 경구 투여된 Rb1이 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB)을 충분히 투과하여 시상하부 뉴런의 핵수용체에 도달하는지는 별개의 문제이다. 진세노사이드의 BBB 투과에 관한 데이터는 아직 제한적이며, 이 점이 모든 시상하부 관련 근거의 등급을 한 단계 낮추는 주요 요인

이다. 둘째, 장–뇌 축 경로는 BBB 투과 문제를 우회할 수 있는 대안적 접근이다. 장내 세균에 의해 생성된 CK가 장내분비세포를 자극하고, 미주신경 구심로 또는 순환 호르몬을 통해 시상하부에 간접적으로 신호를 전달하는 경로 [18,79]는 진세노사이드의 중추 작용을 설명하는 유망한 기전이다. 향후 연구에서는 시상하부 특이적 핵수용체 조절을 직접 검증하는 조건부 녹아웃(conditional knockout) 또는 화학유전학(chemogenetics) 접근이 요구된다.

참고문헌

1. Saper, C. B., Chou, T. C., & Elmquist, J. K. (2002). The need to feed: Homeostatic and hedonic control of eating. Neuron, 36(2), 199–211. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00969-8

2. Romanov, R. A., Zeisel, A., Bakker, J., Girach, F., Hellysaz, A., Tomer, R., ... & Harkany, T. (2017). Molecular interrogation of hypothalamic organization reveals distinct dopamine neuronal subtypes. Nature Neuroscience, 20(2), 176–188. https://doi.org/10.1038/nn.4462

3. Harris, G. W. (1948). Neural control of the pituitary gland. Physiological Reviews, 28(2), 139–179. https://doi.org/10.1152/physrev.1948.28.2.139

4. Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Jr., Seeley, R. J., & Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. Nature, 404(6778), 661–671. https://doi.org/10.1038/35007534

5. Deussing, J. M., & Chen, A. (2018). The corticotropin-releasing factor family: Physiology of the stress response. Physiological Reviews, 98(4), 2225–2286. https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2017

6. Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. Nature Reviews Neuroscience, 10(6), 397–409. https://doi.org/10.1038/nrn2647

7. Kim, D.-H., Moon, Y.-S., Jung, J.-S., Min, S.-K., Son, B.-K., Suh, H.-W., & Song, D.-K. (2003). Effects of ginseng saponin administered intraperitoneally on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in mice. Neuroscience Letters, 343(1), 62–66. https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00300-8

8. Wu, Y., Yu, Y., Szabo, A., Han, M., & Huang, X.-F. (2014). Central inflammation and leptin resistance are attenuated by ginsenoside Rb1 treatment in obese mice fed a high-fat diet. PLoS ONE, 9(3), e92618. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092618

9. Campbell, J. N., Macosko, E. Z., Fenselau, H., Pers, T. H., Lyubetskaya, A., Tenen, D., Goldman, M., Verstegen, A. M. J., Resch, J. M., McCarroll, S. A., Rosen, E. D., Lowell, B. B., & Tsai, L. (2017). A molecular census of arcuate hypothalamus and median eminence cell types. Nature Neuroscience, 20(3), 484–496. https://doi.org/10.1038/nn.4495

10. Dietrich, M. O., Liu, Z.-W., & Horvath, T. L. (2013). Mitochondrial dynamics controlled by mitofusins regulate Agrp neuronal activity and diet-induced obesity. Cell, 155(1), 188–199. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.004

11. Al-Massadi, O., Dieguez, C., Schneeberger, M., Lopez, M., Schwaninger, M., Prevot, V., & Nogueiras, R. (2021). Multifaceted actions of melanin-concentrating hormone on mammalian energy homeostasis. Nature Reviews Endocrinology, 17(12), 745–755. https://doi.org/10.1038/s41574-021-00559-1

12. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, 372(6505), 425–432. https://doi.org/10.1038/372425a0

13. Caron, A., Lee, S., Elmquist, J. K., & Gautron, L. (2018). Leptin and brain–adipose crosstalks. Nature Reviews Neuroscience, 19(3), 153–165. https://doi.org/10.1038/nrn.2018.7

14. Beutler, L. R., Chen, Y., Ahn, J. S., Lin, Y.-C., Essner, R. A., & Knight, Z. A. (2017). Dynamics of gut–brain communication underlying hunger. Neuron, 96(2), 461–475. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.043

15. Cork, S. C., Richards, J. E., Holt, M. K., Gribble, F. M., Reimann, F., & Trapp, S. (2015). Distribution and characterisation of Glucagon-like peptide-1 receptor expressing cells in the mouse brain. Molecular Metabolism, 4(10), 718–731. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.07.008

16. Keller-Wood, M. E., & Dallman, M. F. (1984). Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. Endocrine Reviews, 5(1), 1–24. https://doi.org/10.1210/edrv-5-1-1

17. Nusbaum, M. P., Blitz, D. M., & Marder, E. (2017). Functional consequences of neuropeptide and small-molecule co-transmission. Nature Reviews Neuroscience, 18(7), 389–403. https://doi.org/10.1038/nrn.2017.56

18. Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: The emerging biology of gut–brain communication. Nature Reviews Neuroscience, 12(8), 453–466. https://doi.org/10.1038/nrn3071

19. Lee, S., & Rhee, D.-K. (2017). Effects of ginseng on stress-related depression, anxiety, and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. Journal of Ginseng Research, 41(4), 589–594. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.01.010

20. Yang, S.-J., Wang, J.-J., Cheng, P., Chen, L.-X., Hu, J.-M., & Zhu, G.-Q. (2023). Ginsenoside Rg1 in neurological diseases: From bench to bedside. Acta Pharmacologica Sinica, 44(5), 913–930. https://doi.org/10.1038/s41401-022-01022-1

21. Swanson, L. W., & Sawchenko, P. E. (1983). Hypothalamic integration: Organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. Annual Review of Neuroscience, 6(1), 269 – 324. https://doi.org/10.1146/annurev.ne.06.030183.001413

22. Guillemin, R. (1978). Peptides in the brain: The new endocrinology of the neuron. Science, 202(4366), 390 – 402. https://doi.org/10.1126/science.212832

23. Vale, W., Spiess, J., Rivier, C., & Rivier, J. (1981). Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. Science, 213(4514), 1394–1397. https://doi.org/10.1126/science.6267699

24. Attele, A. S., Wu, J. A., & Yuan, C.-S. (1999). Ginseng pharmacology: Multiple constituents and multiple actions. Biochemical Pharmacology, 58(11), 1685 – 1693. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00212-9

25. Verney, E. B. (1947). The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 135(878), 25–106. https://doi.org/10.1098/rspb.1947.0037

26. Bourque, C. W. (2008). Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. Nature Reviews Neuroscience, 9(7), 519–531. https://doi.org/10.1038/nrn2400

27. McKinley, M. J., Mathai, M. L., McAllen, R. M., McClear, R. C., Miselis, R. R., Pennington, G. L., Vivas, L., Wade, J. D., & Oldfield, B. J. (2004). Vasopressin secretion: Osmotic and hormonal regulation by the lamina terminalis. Journal of Neuroendocrinology, 16(4), 340–347. https://doi.org/10.1111/j.0953-8194.2004.01184.x

28. Fushimi, K., Uchida, S., Hara, Y., Hirata, Y., Marumo, F., & Sasaki, S. (1993). Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. Nature, 361(6412), 549–552. https://doi.org/10.1038/361549a0

29. Zimmerman, C. A., Lin, Y.-C., Leib, D. E., Guo, L., Huey, E. L., Daly, G. E., Chen, Y., & Knight, Z. A. (2016). Thirst neurons anticipate the homeostatic consequences of eating and drinking. Nature, 537(7622), 680–684. https://doi.org/10.1038/nature18950

30. Morrison, S. F., & Nakamura, K. (2019). Central mechanisms for thermoregulation. Annual Review of Physiology, 81, 285–308. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114546

31. Cannon, B., & Nedergaard, J. (2004). Brown adipose tissue: Function and physiological significance. Physiological Reviews, 84(1), 277–359. https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003

32. Ushikubi, F., Segi, E., Sugimoto, Y., Murata, T., Matsuoka, T., Kobayashi, T., Hizaki, H., Tuboi, K., Katsuyama, M., Ichikawa, A., Tanaka, T., Yoshida, N., & Narumiya, S. (1998). Impaired febrile response in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP3. Nature, 395(6699), 281–284. https://doi.org/10.1038/26233

33. Lazarus, M., Yoshida, K., Coppari, R., Bass, C. E., Mochizuki, T., Lowell, B. B., & Saper, C. B. (2007). EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses. Nature Neuroscience, 10(9), 1131–1133. https://doi.org/10.1038/nn1949

34. Rance, N. E., Dacks, P. A., Mittelman-Smith, M. A., Romanovsky, A. A., & Krajewski-Hall, S. J. (2013). Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: A novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. Frontiers in Neuroendocrinology, 34(3), 211–227. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.07.003

35. Li, F., Cao, Y., Luo, Y., Liu, T., Yan, G., Chen, L., Ji, L., Wang, L., Chen, B., Yaseen, A., Khan, A. A., Zhang, G., Jiang, Y., Liu, J., Wang, G., Wang, M., & Hu, W. (2018). Two new triterpenoid saponins derived from the leaves of Panax ginseng and their antiinflammatory activity. Journal of Ginseng Research, 43(4), 561 – 567. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2018.09.004

36. Oomura, Y., Ono, T., Ooyama, H., & Wayner, M. J. (1969). Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. Nature, 222(5190), 282 – 284. https://doi.org/10.1038/222282a0

37. Matschinsky, F. M. (1996). Banting Lecture 1995: A lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. Diabetes, 45(2), 223 – 241. https://doi.org/10.2337/diab.45.2.223

38. Tong, Q., Ye, C., McCrimmon, R. J., Dhillon, H., Choi, B., Kramer, M. D., Yu, J., Yang, Z., Christiansen, L. M., Lee, C. E., Choi, C. S., Zigman, J. M., Shulman, G. I., Sherwin, R. S., Elmquist, J. K., & Lowell, B. B. (2007). Synaptic glutamate release by ventromedial hypothalamic neurons is part of the neurocircuitry that prevents hypoglycemia. Cell Metabolism, 5(5), 383 – 393. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.04.001

39. Cryer, P. E. (2013). Mechanisms of hypoglycemia–associated autonomic failure in diabetes. New England Journal of Medicine, 369(4), 362 – 372. https://doi.org/10.1056/NEJMra1215228

40. Cryer, P. E. (2005). Mechanisms of hypoglycemia–associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. Diabetes, 54(12), 3592 – 3601. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3592

41. Vuksan, V., Sievenpiper, J. L., Koo, V. Y. Y., Francis, T., Beljan–Zdravkovic, U., Xu, Z., & Vidgen, E. (2000). American ginseng (Panax quinquefolius L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. Archives of Internal Medicine, 160(7), 1009 – 1013. https://doi.org/10.1001/archinte.160.7.1009

42. Shang, W., Yang, Y., Zhou, L., Jiang, B., Jin, H., & Chen, M. (2008). Ginsenoside Rb1 stimulates glucose uptake through insulin–like signaling pathway in 3T3–L1 adipocytes. Journal of Endocrinology, 198(3), 561 – 569. https://doi.org/10.1677/JOE–08–0104

43. Cho, W. C., Chung, W.–S., Lee, S. K., Leung, A. W., Cheng, C. H., & Yue, K. K. (2006). Ginsenoside Re of Panax ginseng possesses significant antioxidant and antihyperlipidemic efficacies in streptozotocin–induced diabetic rats. European Journal of Pharmacology, 550(1 – 3), 173 – 179. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.08.056

44. Coleman, D. L. (1973). Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. Diabetologia, 9(4), 294–298. https://doi.org/10.1007/BF01221857

45. Huszar, D., Lynch, C. A., Fairchild-Huntress, V., Dunmore, J. H., Fang, Q., Berkemeier, L. R., ... & Lee, F. (1997). Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. Cell, 88(1), 131-141. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81865-6

46. Cone, R. D. (2005). Anatomy and regulation of the central melanocortin system. Nature Neuroscience, 8(5), 571-578. https://doi.org/10.1038/nn1455

47. Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature, 402(6762), 656-660. https://doi.org/10.1038/45230

48. Sherin, J. E., Shiromani, P. J., McCarley, R. W., & Saper, C. B. (1996). Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. Science, 271(5246), 216-219. https://doi.org/10.1126/science.271.5246.216

49. Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature, 437(7063), 1257-1263. https://doi.org/10.1038/nature04284

50. de Lecea, L., Kilduff, T. S., Peyron, C., Gao, X.-B., Foye, P. E., Danielson, P. E., ... & Sutcliffe, J. G. (1998). The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proceedings of the National Academy of Sciences, 95(1), 322-327. https://doi.org/10.1073/pnas.95.1.322

51. Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., ... & Yanagisawa, M. (1998). Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell, 92(4), 573-585. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80949-6

52. Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., Rogers, W., Lin, X., ... & Mignot, E. (1999). The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. Cell, 98(3), 365-376. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81965-0

53. Huang, G., Lv, J., Li, T., Huai, G., Li, X., Xiang, S., ... & Zhang, Y. (2019). Ginsenoside Rg1 promotes sleep in rats by modulating the noradrenergic system in the locus coeruleus and serotonergic system in the dorsal raphe nucleus. Biomedicine & Pharmacotherapy, 116, 109071. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109071

54. Moore, R. Y., & Eichler, V. B. (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. Brain Research, 42(1), 201-206. https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90054-6

55. Stephan, F. K., & Zucker, I. (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. Proceedings of the National Academy of Sciences, 69(6), 1583-1586. https://doi.org/10.1073/pnas.69.6.1583

56. Ralph, M. R., Foster, R. G., Davis, F. C., & Menaker, M. (1990). Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. Science, 247(4945), 975-978. https://doi.org/10.1126/science.2305266

57. Gekakis, N., Staknis, D., Nguyen, H. B., Davis, F. C., Wilsbacher, L. D., King, D. P., ... & Weitz, C. J. (1998). Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. Science, 280(5369), 1564–1569. https://doi.org/10.1126/science.280.5369.1564

58. Lagman, D., Ocampo Daza, D., Widmark, J., Abalo, X. M., Sundstrom, G., & Larhammar, D. (2022). The evolution of oxytocin and vasotocin receptor genes in jawed vertebrates: A clear case for gene duplications through ancestral whole-genome duplications. Frontiers in Endocrinology, 12, 792644. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.792644

59. Knobil, E. (1980). The neuroendocrine control of the menstrual cycle. Recent Progress in Hormone Research, 36, 53–88. (PubMed ID: 6774388)

60. Seminara, S. B., Messager, S., Chatzidaki, E. E., Thresher, R. R., Acierno, J. S., Jr., Shagoury, J. K., ... & Colledge, W. H. (2003). The GPR54 gene as a regulator of puberty. New England Journal of Medicine, 349(17), 1614–1627. https://doi.org/10.1056/NEJMoa035322

61. de Roux, N., Genin, E., Carel, J.-C., Matsuda, F., Chaussain, J.-L., & Milgrom, E. (2003). Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. Proceedings of the National Academy of Sciences, 100(19), 10972–10976. https://doi.org/10.1073/pnas.1834399100

62. Leung, K. W., Cheung, L. W., Pon, Y. L., Wong, R. N., Mak, N. K., Fan, T. P., ... & Wong, A. S. (2019). Ginsenoside Rg1 activates ligand-independent estrogenic effects via rapid estrogen receptor signaling pathway. Journal of Ginseng Research, 44(5), 677–684. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2019.07.002

63. Gimpl, G., & Fahrenholz, F. (2001). The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. Physiological Reviews, 81(2), 629–683. https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.629

64. Gwee, P. C., Tay, B. H., Brenner, S., & Venkatesh, B. (2009). Characterization of the neurohypophysial hormone gene loci in elephant shark and the Japanese lamprey: Origin of the vertebrate neurohypophysial hormone genes. BMC Evolutionary Biology, 9, 47. https://doi.org/10.1186/1471-2148-9-47

65. Charmandari, E., Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2005). Endocrinology of the stress response. Annual Review of Physiology, 67, 259–284. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816

66. Ludwig, M., & Leng, G. (2006). Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. Nature Reviews Neuroscience, 7(2), 126–136. https://doi.org/10.1038/nrn1845

67. Bockenhauer, D., & Bichet, D. G. (2015). Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. Nature Reviews Nephrology, 11(10), 576–588. https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.89

68. Hammock, E. A. D., & Young, L. J. (2005). Microsatellite instability generates diversity in brain and sociobehavioral traits. Science, 308(5728), 1630–1634. https://doi.org/10.1126/science.1111427

69. Knobloch, H. S., Charlet, A., Hoffmann, L. C., Eliava, M., Khrulev, S., Cetin, A. H., Osten, P., Schwarz, M. K., Seeburg, P. H., Stoop, R., & Grinevich, V. (2012). Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. Neuron, 73(3), 553–566. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.11.030

70. Donaldson, Z. R., & Young, L. J. (2008). Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. Science, 322(5903), 900–904. https://doi.org/10.1126/science.1158668

71. Saper, C. B., & Lowell, B. B. (2014). The hypothalamus. Current Biology, 24(23), R1111–R1116. https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.10.023

72. Muller, H. L. (2014). Craniopharyngioma. Endocrine Reviews, 35(3), 513–543. https://doi.org/10.1210/er.2013-1115

73. Dode, C., & Hardelin, J. P. (2009). Kallmann syndrome. European Journal of Human Genetics, 17(2), 139–146. https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.206

74. Cassidy, S. B., Schwartz, S., Miller, J. L., & Driscoll, D. J. (2012). Prader–Willi syndrome. Genetics in Medicine, 14(1), 10–26. https://doi.org/10.1038/gim.0b013e31822bead0

75. Leung, K. W., & Wong, A. S. (2010). Pharmacology of ginsenosides: A literature review. Chinese Medicine, 5, 20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20

76. Cho, J., Park, W., Lee, S., Ahn, W., & Lee, Y. (2004). Ginsenoside-Rb1 from Panax ginseng C.A. Meyer activates estrogen receptor-α and -β, independent of ligand binding. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89(7), 3510–3515. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031823

77. Lee, K. J., & Ji, G. E. (2014). Free-fatty-acid-regulating effects of fermented red ginseng are mediated by hormones and by the autonomic nervous system. Journal of Ginseng Research, 38(3), 183–189. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2013.12.003

78. Mauvais-Jarvis, F., Clegg, D. J., & Hevener, A. L. (2013). The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. Endocrine Reviews, 34(3), 309–338. https://doi.org/10.1210/er.2012-1055

79. Gribble, F. M., & Reimann, F. (2019). Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism. Nature Reviews Endocrinology, 15(4), 226–237. https://doi.org/10.1038/s41574-019-0168-8

80. Young, L. J., & Wang, Z. (2004). The neurobiology of pair bonding. Nature Neuroscience, 7(10), 1048–1054. https://doi.org/10.1038/nn1327

81. Insel, T. R., & Young, L. J. (2001). The neurobiology of attachment. Nature Reviews Neuroscience, 2(2), 129–136. https://doi.org/10.1038/35053579

82. Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. Nature Reviews Neuroscience, 10(6), 397–409. https://doi.org/10.1038/nrn2647

83. Cannon, B., & Nedergaard, J. (2004). Brown adipose tissue: Function and physiological significance. Physiological Reviews, 84(1), 277–359. https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003

84. Lee, H. J., Macbeth, A. H., Pagani, J. H., & Young, W. S. (2009). Oxytocin: The great facilitator of life. Progress in Neurobiology, 88(2), 127–151. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.04.001

85. Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nature Reviews Neuroscience, 9(1), 46–56. https://doi.org/10.1038/nrn2297

86. Mauvais-Jarvis, F., Clegg, D. J., & Hevener, A. L. (2013). The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. Endocrine Reviews, 34(3), 309–338. https://doi.org/10.1210/er.2012-1055

87. Dores, R. M. (2013). Observations on the evolution of the melanocortin receptor gene family: Distinctive features of the melanocortin-2 receptor. Frontiers in Neuroscience, 7, 28. https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00028

제 5 장

뇌하수체 축과 자율신경

5.1 화학 전령 사냥

20세기 중반까지 뇌하수체(腦下垂體, pituitary gland)는 '내분비계의 지휘자(master gland)'로 불렸으나, 정작 그 지휘자를 조종하는 상위 기관이 존재한다는 사실은 논쟁의 대상이었다. 시상하부(視床下部, hypothalamus)가 화학적 전령(chemical messenger)을 통해 뇌하수체를 제어한다는 개념은 직관적이지만, 그 전령 물질을 실제로 분리하고 구조를 결정하기까지 수십 년의 노력이 필요했다. 방출 호르몬(releasing hormone) 발견의 역사는 신경내분비학(neuroendocrinology)이라는 분과를 탄생시켰을 뿐 아니라, 극미량의 펩타이드가 어떻게 지용성 말단 호르몬과 핵수용체(核受容體, nuclear receptor) 체계를 궁극적으로 가동시키는지를 보여주는 설계 원리를 드러낸다.

시상하부–뇌하수체 연결의 개념적 토대는 해리스(Harris, Geoffrey W.)가 놓았다. 해리스는 1940~1950년대에 걸쳐 토끼와 래트(rat)의 뇌하수체 줄기(腦下垂體柄, pituitary stalk)를 절단한 뒤 문맥혈관(portal vessel)을 재생시키면 전엽(anterior lobe) 기능이 회복되지만, 신경 섬유만 재연결되면 회복되지 않음을 관찰하였다 [1]. 이 실험은 뇌하수체 전엽의 조절이 신경 전도(nerve conduction)가 아닌 혈행성 화학 신호(humoral chemical signal)에 의존함을 입증하였다. 해리스의 '신경혈관 가설(neurovascular hypothesis)'은 이후 방출 호르몬 탐색의 이론적 근거가 되었으며, 뇌가 내분비계를 지배한다는 현대적 개념의 기원점으로 평가된다.

해부학적으로, 시상하부 정중융기(正中隆起, median eminence)에는 일차 모세혈관총(primary capillary plexus)이 발달해 있다. 시상하부 신경분비 세포(neurosecretory cell)의 축삭 말단(axon terminal)은 이 모세혈관총에 방출 호르몬을 분비하며, 방출 호르몬은 장문맥혈관(long portal vessel)을 따라 뇌하수체 전엽의 이차 모세혈관총(secondary capillary plexus)으

로 운반된다. 이 문맥계통(portal system)은 방출 호르몬이 전신 순환(systemic circulation)에 희석되지 않고 높은 국소 농도로 전엽 세포에 도달하게 하는 구조적 장치이다. 전신 혈액 중 방출 호르몬의 농도는 피코몰(pmol/L) 수준에 불과하지만, 문맥혈 내 농도는 나노몰(nmol/L) 이상으로 추정되며, 이 100~1,000배의 농도 차이가 문맥 전달의 생리적 의미를 규정한다.

방출 호르몬의 실체를 규명하려는 경쟁은 1960년대에 본격화되었다. 기유맹(Guillemin, Roger)은 프랑스 디종(Dijon) 출신의 생리학자로, 베일러 의과대학(Baylor College of Medicine)과 이후 소크 연구소(Salk Institute)에서 연구를 이끌었다. 그의 전략은 양(ovine)의 시상하부에서 대규모로 펩타이드를 추출하는 것이었다. 기유맹은 텍사스 지역 도축장과 협력하여 수십만 마리의 양 뇌에서 시상하부 조직을 수집하였으며, 추출물의 생물학적 활성을 뇌하수체 세포의 호르몬 분비 변화로 측정하는 생물검정법(bioassay)을 사용하였다 [2]. 아세트산 추출, 겔 여과 크로마토그래피(gel filtration chromatography), 이온 교환 크로마토그래피(ion-exchange chromatography)를 순차적으로 적용하는 정제 과정은 수 년에 걸쳐 반복되었다.

샬리(Schally, Andrew V.)는 폴란드 빌뉴스(Vilnius) 출신으로 뉴올리언스 재향군인병원(Veterans Administration Hospital)에서 독립적으로 동일한 목표를 추구하였다. 샬리는 돼지(porcine) 시상하부를 주요 재료로 사용하였으며, 기유맹과 마찬가지로 대규모 추출과 정제를 반복하였다 [3]. 두 그룹 모두 수백 명의 연구원과 기술자가 참여하였고, 연간 수톤의 시상하부 조직이 처리되었다. 양측 간의 경쟁은 현대 생의학 역사에서 가장 치열한 과학적 경합 중 하나로 기록되어 있으며, 논문 발표의 우선권(priority)을 둘러싼 갈등이 수년간 지속되었다. 이 경쟁은 과학적 동기와 개인적 경쟁심이 결합되어 분야 전체의 발전을 가속화한 사례로 종종 인용된다.

추출 작업의 규모는 현대 기준으로도 경이적이었다. 기유맹의 그룹은 최종적으로 약 500만 마리의 양 시상하부를 처리한 것으로 알려져 있으며, 샬리의 그룹 역시 유사한 규모의 돼지 뇌를 사용하였다 [2]. 톤(ton) 단위의 조직에서 얻어지는 순수 펩타이

문맥계통(portal system)
시상하부 정중융기의 일차 모세혈관총에서 출발하여 뇌하수체 줄기를 따라 내려가는 장문맥혈관, 그리고 전엽의 이차 모세혈관총으로 이어지는 구조를 위에서 아래로 배열한 모식도. 혈류 방향을 화살표로 표시하고, 신경분비 세포의 축삭 말단이 일차 모세혈관총에 접촉하는 양상을 포함.

Harris, G.W. (1955). Neural Control of the Pituitary Gland. Edward Arnold.

드는 마이크로그램(μg)에서 밀리그램(mg) 수준에 불과하였다. 이러한 극미량의 물질을 분리하기 위해 겔 여과, 이온 교환, 역상 고성능 액체 크로마토그래피(reverse-phase HPLC) 등이 순차적으로 적용되었으며, 각 분획(fraction)의 활성은 시험관 내(in vitro) 뇌하수체 세포 배양계에서 호르몬 분비량 변화를 측정하는 생물검정으로 추적되었다. 정제 과정에서 활성 분획이 소실되거나 비활성 오염물과 분리되지 않는 기술적 난관이 연구를 수년간 지연시켰다.

돌파구는 1969년에 열렸다. 기유맹의 그룹과 샬리의 그룹은 거의 동시에 갑상선자극호르몬방출호르몬(thyrotropin-releasing hormone, TRH)의 구조를 결정하였다. 기유맹 그룹은 질량분석법(mass spectrometry)을 이용하여 양 유래 TRH의 분자량을 측정하고, 에드먼 분해법(Edman degradation)으로 아미노산 서열을 확인하였다. 샬리 그룹은 합성 펩타이드 후보와의 생물활성 및 크로마토그래피 거동 비교를 통해 돼지 유래 TRH를 동정(同定)하였다 [4]. 결과는 놀라울 정도로 단순하였다: TRH는 피로글루탐산-히스티딘-프롤린아미드(pyroGlu-His-Pro-NH_2)로 구성된 단 3개의 아미노산 잔기를 가진 변형 트리펩타이드(modified tripeptide)였다. N-말단의 피로글루탐산과 C-말단의 아미드 변형은 펩타이드 분해효소(peptidase)로부터의 보호에 기여하며, 이러한 구조적 경제성은 문맥혈관이라는 짧은 전달 거리에 최적화된 설계로 해석된다.

TRH 구조 결정에 이어, 샬리의 그룹은 1971년 성선자극호르몬방출호르몬(gonadotropin-releasing hormone, GnRH; 또는 황체형성호르몬방출호르몬, LHRH)의 구조를 10개 아미노산 서열의 데카펩타이드(decapeptide)로 확정하였다 [3]. 한편 기유맹의 그룹은 1973년 성장호르몬 분비를 억제하는 소마토스타틴(somatostatin, 성장호르몬방출억제호르몬)을 14개 아미노산의 고리형 펩타이드(cyclic peptide)로 동정하였다 [5]. 소마토스타틴의 발견은 시상하부가 방출 호르몬(releasing hormone)뿐 아니라 억제 호르몬(inhibiting hormone)도 생산한다는 이중 조절(dual regulation) 원리를 확립하였다. 1977년 기유맹과 샬리는 이들 업적으로 노벨 생리의학상을 공동 수상하였으며, 방사면역

방사면역측정법(radioimmunoassay, R
야로(Yalow, Rosaly n S.)와 버슨(Berson, Solomon A.)이 196 0년에 개발한 정량 분석법으로, 방사성 동위원소로 표지된 항원과 미지 시료 중 항원이 제한된 양의 항체에 경쟁적으로 결합하는 원리를 이용한다. 방출 호르몬과 뇌하수체 호르몬의 혈중 농도 측정에 표준 도구가 되었으며, 야로는 이 업적으로 1977년 기유맹, 샬리와 함께 노벨 생리의학상을 수상하였다.

측정법(RIA) 개발자인 야로와 상을 나누었다.

마지막으로 분리된 주요 방출 호르몬은 부신피질자극호르몬 방출호르몬(corticotropin-releasing hormone, CRH)이다. 소크 연구소의 베일(Vale, Wylie W.)은 기유맹의 제자로, 독립 후 약 50만 마리의 양 시상하부에서 CRH를 분리하는 데 1981년 성공하였다. CRH는 41개 아미노산으로 구성된 펩타이드로, TRH(3 aa)나 GnRH(10 aa)에 비해 상당히 큰 분자였다 [6]. 구조 결정에는 에드먼 분해법에 의한 서열 분석과 확정된 서열의 고상 합성(solid-phase peptide synthesis) 후 천연물과의 생물활성 비교가 사용되었다. CRH의 발견은 스트레스 반응의 분자 메커니즘 규명에 결정적 전환점이 되었으며, 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축 연구의 현대적 단계를 개시하였다.

이들 방출 호르몬의 발견사에서 도출되는 중요한 설계 원리가 있다. 방출 호르몬은 3~41개 아미노산의 소형 펩타이드로, 문맥혈관이라는 '전용 고속도로'를 통해 높은 국소 농도로 표적에 도달한다. 이들은 수용성(hydrophilic)이므로 혈장에 자유 형태로 존재하지만, 반감기(half-life)가 수 분에 불과하여 전신 순환에서는 빠르게 분해된다. 반면, 이 방출 호르몬이 최종적으로 유도하는 말단 호르몬 — 코르티솔(cortisol), 갑상선호르몬 T_3 /T_4 , 에스트라디올(estradiol), 테스토스테론(testosterone) — 은 지용성(lipophilic) 소분자로, 결합단백질에 의해 보호되며 전신 순환을 통해 먼 거리의 표적 조직에 도달한다. 이 지용성 말단 호르몬만이 세포막을 자유롭게 통과하여 세포 내 핵수용체와 결합하며, 여기서 내분비 신호가 유전자 발현 조절로 전환된다. 방출 호르몬의 수용체는 세포 표면의 G단백질결합수용체(G protein-coupled receptor, GPCR)인 반면, 말단 호르몬의 수용체는 핵수용체 초가족(nuclear receptor superfamily)에 속한다는 점에서 신호 전달의 성격이 근본적으로 구별된다.

이 역사적 맥락에서 인삼(人蔘, Panax ginseng)의 약리적 위치를 조망할 수 있다. 히아이(Hiai, S.) 등은 래트에 인삼 사포닌(ginseng saponin)을 복강 내 주사한 뒤 혈중 부신피질자극호르몬(ACTH)과 코르티코스테론(corticosterone) 농도가 유의하게 상승함을 방사면역측정법으로 확인하고, 이 효과가 시상하부 수

문맥순환(portal circulation) 두 개의 모세혈관총 사이를 연결하는 혈관 경로. 간문맥(hepatic portal system)이 대표적이며, 시상하부-뇌하수체 문맥계통은 이와 유사한 원리로 시상하부의 방출 호르몬을 뇌하수체 전엽에 농축 전달한다. 이 구조 덕분에 전신 혈류에서는 검출이 어려운 극미량의 펩타이드가 전엽 세포에서 효과적으로 작용할 수 있다.

준에서의 CRH 분비 촉진에 기인할 가능성을 보고하였다 [7]. 뇌하수체 적출(hypophysectomy) 래트에서는 인삼 사포닌에 의한 코르티코스테론 상승이 소실되었으므로, 이 효과가 부신에 대한 직접 작용이 아닌 시상하부–뇌하수체 경로를 경유함이 시사되었다. 이 초기 관찰은 진세노사이드(ginsenoside)가 방출 호르몬 의 분비 조절에 관여할 수 있음을 시사하는 예비(preliminary) 수준의 증거였으며, 이후 인삼과 뇌하수체 축의 상호작용에 관 한 연구의 출발점이 되었다.

5.2 세 개의 축

시상하부–뇌하수체계는 세 개의 주요 축(axis)으로 조직된다: 시상하부–뇌하수체–부신(HPA) 축, 시상하부–뇌하수체–성선(HPG) 축, 시상하부–뇌하수체–갑상선(HPT) 축. 각 축은 스트레스 적응, 생식, 대사라는 핵심 생리 기능을 담당하지만, 놀라울 정도로 유사한 구조적 문법을 공유한다. 세 축 모두 3단계 연쇄(three-tier cascade) 구조를 가지며, 각 단계에서 신호가 증폭되고, 최종 산물이 상위 단계를 억제하는 음성 되먹임(negative feedback)으로 항상성(恒常性, homeostasis)을 유지한다. 이 공통 문법의 종착점에 핵수용체가 위치한다는 사실이 본서의 핵심 논점과 직결된다.

시상하부–뇌하수체–부신(hypothalamic–pituitary–adrenal, HPA) 축은 스트레스 반응의 중심 조절 경로이다. 시상하부 실방핵(室旁核, paraventricular nucleus, PVN)의 소세포 신경분비 뉴런(parvocellular neurosecretory neuron)이 CRH를 정중융기로 분비하면, CRH는 문맥혈을 통해 전엽의 부신피질자극호르몬분비세포(corticotroph)에 도달하여 ACTH의 분비를 촉진한다 [8]. ACTH는 전신 순환을 통해 부신 피질(adrenal cortex)의 속상대(束狀帶, zona fasciculata)에 도달하여 글루코코르티코이드(glucocorticoid), 즉 인간에서는 코르티솔, 설치류에서는 코르티코스테론의 합성과 분비를 유도한다. 코르티솔은 지용성 스테로이드로서 세포막을 통과하여 세포질의 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR; NR3C1)에

결합하고, 리간드–수용체 복합체는 핵으로 이동하여 표적 유전자의 전사(**轉寫**, transcription)를 조절한다. GR의 표적 유전자는 수백에서 수천에 이르며, 항염증, 대사 조절, 면역 억제 등 광범위한 생리적 효과를 매개한다.

시상하부–뇌하수체–성선(hypothalamic–pituitary–gonadal, HPG) 축은 생식 기능의 조절을 담당한다. 시상하부의 GnRH 뉴런은 박동성(pulsatile)으로 GnRH를 분비하며, 이 박동의 빈도(frequency)와 진폭(amplitude)이 뇌하수체 전엽 성선자극호르몬분비세포(gonadotroph)에서 분비되는 두 종류의 성선자극호르몬(gonadotropin) — 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)과 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH) — 의 비율을 결정한다 [3]. 고빈도 박동(약 60분 간격)은 LH 분비를, 저빈도 박동(약 180분 이상 간격)은 FSH 분비를 우세하게 유도한다는 사실은 세포 배양(cell culture)과 박동 관류(perifusion) 실험 시스템을 통해 확립되었다. LH와 FSH는 성선에서 성 스테로이드 — 에스트라디올(E_2), 프로게스테론(progesterone, P_4), 테스토스테론(T) — 의 합성을 촉진한다. 이들 성 스테로이드는 각각 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER; NR3A1/NR3A2), 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR; NR3C3), 안드로겐 수용체(androgen receptor, AR; NR3C4)라는 핵수용체에 결합하여 유전자 발현을 조절한다.

시상하부–뇌하수체–갑상선(hypothalamic–pituitary–thyroid, HPT) 축은 기초대사율(**基礎代謝率**, basal metabolic rate)의 조절에 핵심적 역할을 한다. 시상하부에서 분비된 TRH는 전엽의 갑상선자극호르몬분비세포(thyrotroph)에서 갑상선자극호르몬(thyroid-stimulating hormone, TSH)의 분비를 유도한다. TSH는 갑상선(**甲狀腺**, thyroid gland)의 여포세포(follicular cell)를 자극하여 티록신(thyroxine, T_4)과 삼요오드티로닌(triiodothyronine, T_3)을 합성·분비시킨다 [2]. T_4는 혈중 농도가 T_3보다 약 40배 높지만 생물학적 활성은 T_3의 약 1/4에 불과한 전구호르몬(prohormone)으로, 말초 조직에서 탈요오드효소(**脫沃度酵素**, deiodinase; 주로 type 2 deiodinase, D2)에 의

해 활성형인 T_3로 전환된다. T_3는 갑상선호르몬 수용체(thyroid hormone receptor, TR; NR1A1/NR1A2)에 결합하여 에너지 대사, 열 발생(thermogenesis), 성장 관련 유전자의 전사를 조절한다. TR은 레티노이드 X 수용체(retinoid X receptor, RXR)와 이종이합체(heterodimer)를 형성하여 갑상선호르몬 반응 요소(thyroid hormone response element, TRE)에 결합한다는 점에서, GR이 동종이합체(homodimer)로 작용하는 것과 분자 기전이 구별된다.

세 축의 구조적 공통점은 3단계 증폭 연쇄(three-tier amplification cascade)이다. 제1단계(시상하부)에서 방출 호르몬이 나노그램(ng, 10^{-9} g) 수준으로 분비되면, 제2단계(뇌하수체)에서는 자극 호르몬이 마이크로그램(μg, 10^{-6} g) 수준으로 증폭 분비되고, 제3단계(말단 내분비선)에서는 말단 호르몬이 밀리그램(mg, 10^{-3} g) 수준으로 생산된다. 각 단계에서 약 10^{2}~10^{3}배의 신호 증폭이 일어나며, 전체적으로는 초기 신호 대비 약 10^{5}~10^{6}배의 질량 증폭이 달성된다. 이러한 증폭 설계는 시상하부의 극미량 신호가 전신적 생리 변화를 유도하는 데 필수적이며, 동시에 각 단계에서 독립적 조절 — 국소 인자(paracrine factor), 자가분비(autocrine) 신호 — 이 개입할 수 있는 여지를 제공한다.

음성 되먹임(negative feedback) 최종 산물이 자신의 생산을 유도한 상위 단계의 활성을 억제하는 조절 기전. 공학에서의 폐회로 제어(closed-loop control)에 해당하며, 내분비계에서는 말단 호르몬이 시상하부와 뇌하수체 수준에서 방출 호르몬 및 자극 호르몬의 분비를 억제하는 형태로 나타난다. 이 되먹임의 효율(gain)이 축의 설정점(set point)을 결정한다.

[5-1 자리]

시상하부(hypothalamus) 박스 상단 배치, 아래로 실선 화살표와 '방출 호르몬 (ng)' 표기, 뇌하수체 전엽(anterior pituitary) 박스, 아래로 실선 화살표와 '자극 호르몬 (μg)' 표기, 말단 내분비선(target endocrine gland) 박스, 아래로 실선 화살표와 '말단 호르몬 (mg)' 표기, 표적 조직(target tissue) 박스 하단 배치. 말단 호르몬에서 시상하부와 뇌하수체로 되돌아가는 점선 화살표 2개를 좌측에 배치하여 '음성 되먹임(negative feedback)' 레이블 부여. 각 화살표 옆에 증폭 배율(×10^{2}~10^{3}) 표기. 오른쪽에 수용체 유형 주석: 방출호르몬 → GPCR, 말단호르몬 → 핵수용체(NR).

Adapted from Chrousos, G.P. (1995). New England Journal of Medicine, 332(20), 1351-1362.

5-1. 시상하부-뇌하수체 축의 3단계 증폭 연쇄

음성 되먹임은 세 축 모두에서 항상성 유지의 핵심 기전이다. 코르티솔은 GR을 매개로 시상하부 PVN에서의 CRH 유전자 발현과 뇌하수체 전엽에서의 POMC 유전자 전사 및 ACTH 분비를 억제한다 [9]. T_3 /T_4 는 TR을 매개로 시상하부에서의 TRH 유전자 전사와 전엽에서의 TSH β 아단위(subunit) 유전자 전사를 억제한다. 에스트라디올과 테스토스테론은 각각 ER과 AR을 매개로 GnRH 분비 및 성선자극호르몬 분비를 억제한다. 이 되먹임이 핵수용체 의존적이라는 사실은 본서의 핵심 논점과 직결된다: 말단 호르몬이 유전자 전사 수준에서 상위 신호를 조절한다는 것은 곧 핵수용체의 활성 상태 — 리간드 결합 여부, 보조인자(coregulator) 결합 양상, 염색질(chromatin) 접근성 — 가 축 전체의 설정점을 결정함을 의미한다.

세 축이 공유하는 또 다른 특징은 말단 호르몬의 지용성이다. 코르티솔, T_3 , 에스트라디올, 테스토스테론은 모두 지용성 소분자로, 혈중에서 결합단백질 — 코르티솔결합글로불린

(corticosteroid-binding globulin, CBG), 티록신결합글로불린(thyroxine-binding globulin, TBG), 성호르몬결합글로불린(sex hormone-binding globulin, SHBG) — 에 의해 운반되며, 자유(free) 형태의 호르몬만이 세포막을 통과하여 핵수용체에 접근한다. 이 공통 특성은 우연이 아니라, 시상하부-뇌하수체 축이 전신적 내분비 신호를 핵수용체라는 단일 유형의 분자 스위치로 수렴시키도록 진화한 시스템임을 반영한다. 이 수렴점이바로 진세노사이드와 같은 지용성 식물 화학물(phytochemical)이 내분비 신호에 개입할 수 있는 분자적 문(moleculargateway)을 제공한다.

표 5-1. 시상하부-뇌하수체 세 축의 비교

축	시상하부 호르몬	뇌하수체 호르몬	말단 호르몬	핵수용체	주요 기능	출처
HPA	CRH (41 aa)	ACTH (4.5 kDa)	코르티솔	GR (NR3C1), MR (NR3C2)	스트레스 적응, 면역 조절, 대사	[^8]
HPG	GnRH (10 aa)	LH (28 kDa), FSH (30 kDa)	E_2, T, P_4	ER α / β, AR, PR	생식, 이차 성징, 골밀도	[^3]
HPT	TRH (3 aa)	TSH (28 kDa)	T_3, T_4	TR α (NR1A1), TR β (NR1A2)	기초대사, 열발생, 성장	[^2]

세 축은 독립적으로 작동하는 것이 아니라 상호간 교차대화(cross-talk)를 수행한다. 글루코코르티코이드는 HPG 축을 억제하여, 만성 스트레스 하에서 생식 기능이 감소하는 현상(스트레스성 무월경, stress-induced amenorrhea 등)의 분자적 기전을 제공한다 [8]. 코르티솔은 시상하부 GnRH 뉴런의 박동 빈도를 저하시키고, 뇌하수체 성선자극호르몬분비세포의 GnRH 반응성을 감소시키며, 성선 수준에서도 스테로이드 합성효소의 발현을 억제한다. 반대로 에스트로겐은 간에서 CBG 합성을 증가시켜 자유 코르티솔의 비율을 변화시키고, HPA 축의 되먹임 민감도에 영향을 미친다. 갑상선호르몬은 GR의 발현량을 조절하여 글루코코르티코이드에 대한 조직 감수성에 영향을 미치며, 갑상선기능저하증(hypothyroidism)에서 HPA 축의 코르티솔 대사가 변화하는 현상이 이를 반영한다.

인삼의 약리학적 특성은 이 교차대화의 맥락에서 주목할 만하다. 리(Lee, S.)와 리(Rhee, D.K.)의 체계적 문헌 고찰에 따르면, 인삼 추출물과 개별 진세노사이드는 HPA 축의 활성을 조절하여 스트레스 관련 불안과 우울을 경감하는 효과가 보고되어 왔다 [10]. 동시에, 인삼의 적응원(adaptogen) 특성은 HPG 축(성기능 조절)과 HPT 축(대사 조절)에도 영향을 미칠 가능성이 유력하게 제시되어 왔다 [11]. 아텔레(Attele, A.S.) 등의 종설은 인삼이 스테로이드 호르몬 합성, 성선 기능, 갑상선호르몬 대사 등 복수의 내분비 경로에 동시에 작용하는 양상을 정리하였다. 이러한 다축 동시 조절 가능성은 진세노사이드가 특정 단일 수용체의 강력한 작용제(agonist)가 아니라, 여러 핵수용체에 대해 약한 친화력을 가진 다중 조절자(weak multi-target modulator)로 작용한다는 가설과 일관된다. 다만, 현재까지 세 축에 대한 진세노사이드의 효과를 동일 실험 내에서 동시에 비교 평가한 연구는 부족하며, 이는 향후 체계적 검증이 필요한 영역이다.

5.3 여섯 종류의 세포 — 뇌하수체 전엽

뇌하수체 전엽(anterior pituitary, adenohypophysis)은 시상하부의 명령을 전신적 호르몬 신호로 번역하는 중계 기관이다. 인간에서 무게 약 0.6 g, 지름 약 1 cm에 불과한 이 작은 기관 안에 여섯 종류의 내분비 세포가 존재하며, 각각이 특정 호르몬을 합성·분비한다. 20세기 초 호산성(acidophilic, 好酸性), 호염기성(basophilic, 好鹽基性), 혐색소성(chromophobic, 嫌色素性) 세포로 분류되던 단순한 형태학적 구분은, 면역조직화학(immunohistochemistry, IHC)과 전자현미경(electron microscopy)의 도입으로 호르몬 생산에 기반한 기능적 분류로 대체되었다. 각 세포 유형에 대한 특이 항체를 적용한 면역 염색은 전엽 내 세포의 공간적 분포, 상대적 비율, 그리고 병리적 변화를 정량적으로 평가할 수 있게 하였다.

성장호르몬분비세포(somatotroph)는 전엽 세포의 약 40~50%를 차지하는 가장 풍부한 세포 유형이다. 이 세포는 성

면역조직화학(immunohistochemistry
특정 항원에 대한 항체를 사용하여 조직 절편 내 해당 항원의 위치를 가시화하는 기법. 1차 항체가 표적 항원에 결합한 뒤, 효소(HRP, AP) 또는 형광물질로 표지된 2차 항체를 적용하여 발색 또는 형광 신호를 생성한다. 뇌하수체 세포 분류에서 각 호르몬에 대한 특이 항체를 적용함으로써, 형태학적으로 유사한 세포들을 기능적으로 구분할 수 있게 되었다.

장호르몬(growth hormone, GH; somatotropin)을 합성·저장·분비한다. GH는 191개 아미노산의 단일 사슬 폴리펩타이드(22 kDa)로, 간(肝)에서 인슐린양성장인자-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)의 생산을 유도하여 뼈와 연조직의 성장을 촉진한다 [12]. 전자현미경 관찰에서 성장호르몬분비세포는 직경 300~600 nm의 전자 밀도가 높은 분비 과립(secretory granule)을 풍부하게 함유하며, 이 과립이 호산성 염색 특성의 원인이다. GH 분비는 성장호르몬방출호르몬(GHRH)에 의해 촉진되고 소마토스타틴에 의해 억제되는 이중 조절을 받으며, 이에 더하여 그렐린(ghrelin)이 성장호르몬분비촉진제수용체(GHS-R)를 통해 GH 분비를 자극하는 제3의 조절 경로가 확인되어 있다.

프로락틴분비세포(lactotroph)는 전엽의 약 15~25%를 차지하며, 프로락틴(prolactin, PRL)을 분비한다. PRL은 199개 아미노산(23 kDa)의 폴리펩타이드로, 유선(乳腺, mammary gland) 발달과 수유(lactation) 유도에 핵심적 역할을 한다. 프로락틴분비세포의 비율은 임신 중 에스트로겐의 영향으로 현저히 증가할 수 있으며, 이는 임신 중 뇌하수체 크기가 약 2배로 증대되는 현상의 주요 원인이다. PRL 수용체는 핵수용체가 아닌 사이토카인 수용체 초가족(cytokine receptor superfamily)에 속하며 JAK2-STAT5 경로를 활성화한다. 그러나 PRL 신호가 유방 조직에서 유전자 발현에 미치는 최종 효과는 에스트로겐 수용체(ER)와 프로게스테론 수용체(PR)의 동시적 활성 상태에 크게 의존하여, 핵수용체 교차대화의 중요한 생리적 사례를 제공한다.

부신피질자극호르몬분비세포(corticotroph)는 전엽의 약 15~20%를 차지한다. 이 세포는 전구단백질인 프로오피오멜라노코르틴(pro-opiomelanocortin, POMC)을 합성하며, POMC는 전환효소(prohormone convertase, PC1/3)에 의해 절단되어 ACTH(39 aa, 4.5 kDa), β-리포트로핀(β-lipotropin, β-LPH), β-엔돌핀(β-endorphin) 등 여러 생리 활성 펩타이드를 생성한다 [8]. ACTH의 처음 13개 아미노산 잔기가 α-멜라닌세포자극호르몬(α-melanocyte-stimulating hormone, α-MSH)의 서열과 동일하다는 사실은 POMC 유전자가 부신

피질 자극, 통증 조절(β-엔돌핀), 색소 침착(α-MSH)이라는 상이한 기능을 단일 전구체에서 파생시키는 경제적 설계를 반영 한다. CRH는 부신피질자극호르몬분비세포의 CRH 수용체 1형 (CRHR1, GPCR)에 결합하여 아데닐산고리화효소 (adenylyl cyclase)–cAMP–단백질키나아제 A(PKA) 경로를 활성화함으 로써 POMC 유전자 전사와 ACTH의 조절성 세포외 배출 (regulated exocytosis)을 촉진한다.

갑상선자극호르몬분비세포(thyrotroph)는 전엽의 약 3~5%로 가장 적은 비율을 차지한다. 이 세포는 TSH를 분비하는데, TSH는 α 아단위와 β 아단위로 구성된 당단백질 호르몬 (glycoprotein hormone, 약 28 kDa)이다. α 아단위는 LH, FSH, 인간 융모성 성선자극호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG)과 공통이며, β 아단위가 생물학적 특이성을 결정한다 [2]. TRH가 TSH 분비를 촉진하면, TSH는 혈류를 통해 갑상선에 도달하여 TSH 수용체(TSHR, GPCR)를 활성화하고, T_3 /T_4 의 합성과 분비를 유도한다. 갑상선자극호르몬분비세포는 적은 수에도 불구하고 갑상선호르몬의 음성 되먹임에 극도로 민감하게 반응하며, 임상적으로 혈중 TSH 농도는 갑상선 기능의 가장 민감한 지표로 사용된다. 이는 자유 T_4 농도의 미세한 변화에도 TSH가 대수적(logarithmic) 반응을 보이기 때문이다: 자유 T_4 가 2배 변화하면 TSH는 약 100배 변화한다.

성선자극호르몬분비세포(gonadotroph)는 전엽의 약 10~15%를 차지하며, LH와 FSH를 모두 분비한다. 한 세포에서 두 종류의 호르몬이 생산되지만, 앞서 5.2절에서 기술한 바와 같이 GnRH 박동 빈도에 따라 LH와 FSH의 상대적 분비 비율이 차등 조절된다. LH와 FSH도 TSH와 마찬가지로 공통 α 아단위와 고유 β 아단위를 가진 당단백질 호르몬이다. 성선자극호르몬분비세포의 GnRH 수용체(GnRHR)는 지속적 (continuous) GnRH 자극에 노출되면 하향조절 (downregulation)되는 특성이 있으며, 이 원리는 GnRH 작용제 (예: leuprolide, goserelin)의 장기 투여로 HPG 축을 역설적으로 억제하는 임상적 전략의 약리학적 기반이 된다. 이 전략은 전립선암(prostate cancer), 자궁내막증(endometriosis), 성조숙증

POMC (pro-opiomelanocortin, 프로. 뇌하수체 전엽 부신피질자극호르몬분비세포에서 합성되는 241개 아미노산의 전구단백질(precursor protein). 조직 특이적 전환효소(PC1/3 또는 PC2)에 의한 절단 양상에 따라 ACTH, β-엔돌핀, α-MSH, β-LPH 등 다양한 생리 활성 펩타이드를 생성한다. '하나의 유전자, 여러 호르몬'이라는 원리를 보여주는 대표적 사례이며, 시상하부 궁상핵에서도 발현되어 식욕 조절에 관여한다.

(precocious puberty) 치료에 활용된다.

이들 여섯 종류 세포의 집합적 기능은 신호의 대규모 증폭으로 요약할 수 있다. 시상하부에서 분비되는 방출 호르몬의 양은 나노그램(ng) 수준이다. 이 미량의 신호가 뇌하수체 전엽에서 마이크로그램(μg) 수준의 자극 호르몬 분비를 유도하며, 자극 호르몬은 다시 말단 내분비선에서 밀리그램(mg) 수준의 호르몬 생산을 촉진한다. 예컨대, 부신 피질의 일일 코르티솔 생산량은 약 10~25 mg으로 추정되는데, 이를 유도하는 시상하부 CRH 분비의 총량은 수 나노그램에 불과하다. 이 ng → μg → mg의 증폭 연쇄는 극미량의 중추 신호가 전신적 대사 변화를 유도하는 데 필수적이며, 동시에 되먹임 조절이 미세한 농도 변화에도 반응해야 하는 정밀성의 요구를 제시한다. 각 단계에서의 증폭 비율은 세포 수, 세포당 분비 용량, 그리고 자극-분비 결합(stimulus-secretion coupling)의 효율에 의해 결정된다.

프로락틴의 조절 방식은 다른 전엽 호르몬과 근본적으로 다르다. 대부분의 전엽 호르몬은 시상하부 방출 호르몬에 의해 '촉진(stimulation)'되지만, 프로락틴은 시상하부 도파민(dopamine, DA)에 의한 지속적 억제(tonic inhibition) 하에 놓여 있다 [13]. 시상하부 궁상핵(arcuate nucleus)의 결절누두 도파민 뉴런(tuberoinfundibular dopaminergic neuron, TIDA)이 정중융기로 도파민을 분비하면, 도파민은 문맥혈을 통해 프로락틴분비세포의 도파민 D_2 수용체(D2R)에 결합하여 PRL 합성과 분비를 억제한다. D2R은 G_i 단백질에 결합된 GPCR로서, 활성화 시 아데닐산고리화효소를 억제하고 세포 내 cAMP를 감소시키며, 칼슘 유입을 차단하여 PRL의 세포외배출을 직접적으로 억제한다.

프로락틴 조절의 독특성을 결정적으로 입증한 것은 뇌하수체 줄기 절단 실험(stalk section test)이다. 뇌하수체 줄기를 실험적으로 절단하면 시상하부에서 전엽으로의 문맥혈 공급이 차단된다. 이때 대부분의 전엽 호르몬(GH, ACTH, TSH, LH, FSH)의 분비는 감소하는데, 이는 촉진 신호인 방출 호르몬이 도달하지 못하기 때문이다. 그러나 프로락틴의 경우 정반대 현상이 관찰된다: 줄기 절단 후 PRL 분비가 오히려 증가한다 [13]. 이 역설적 결과는 프로락틴이 기본적으로 '켜져 있는(on)' 상태이며 도파민

에 의해 지속적으로 '꺼지고 있는(off)' 것임을 입증한다. 임상적으로, 뇌하수체 줄기를 압박하는 종양(두개인두종, craniopharyngioma 등)에서 혈중 PRL이 상승하는 '줄기 효과(stalk effect)'는 이 원리의 직접적 발현이다. 이때 PRL 상승 정도는 보통 100 ng/mL 미만으로, 프로락틴 분비 선종(prolactinoma)에 의한 상승(수백~수천 ng/mL)보다 낮은 것이 감별 진단의 단서가 된다.

인삼과 뇌하수체 전엽 세포의 관련성에 관하여, 김(Kim, D.H.) 등은 마우스에 인삼 사포닌(총 진세노사이드 혼합물)을 복강 내 투여한 후 혈중 ACTH와 코르티코스테론 농도가 용량 의존적으로 상승함을 효소면역측정법(ELISA)으로 확인하였다[14]. 이 효과는 시상하부 수준에서의 CRH 분비 촉진뿐 아니라 뇌하수체 부신피질자극호르몬분비세포에 대한 직접 작용 가능성도 포함한다. 렁(Leung, K.W.)과 웡(Wong, A.S.)의 종설에 따르면, 특정 진세노사이드(Rb_1, Rg_1 등)가 시험관 내에서 뇌하수체 세포주(cell line)의 호르몬 분비 패턴을 변화시킨다는 관찰이 보고되어 왔다[15]. 이러한 결과는 진세노사이드가 뇌하수체 전엽의 여러 세포 유형에 동시에 작용하는 '약한 다중 조절자'로 기능할 수 있다는 가설을 지지하나, 개별 세포 유형에 대한 선택적 효과의 크기와 기전의 체계적 규명은 아직 예비(preliminary) 단계에 머물러 있으며, 분리된 단일 세포 유형(순수 배양 또는 유세포 분석)에서의 반응 특성 규명이 필요하다.

5.4 되먹임의 문법

내분비계의 되먹임(feedback)은 단순한 '켜고 끄기(on/off)'가 아닌 다층적, 다시간적(multi-temporal) 조절 문법이다. 공학의 제어 이론(control theory)이 설정점(set point), 감지기(sensor), 효과기(effector)로 구성되듯, 시상하부-뇌하수체 축의 되먹임도 복수의 회로가 중첩되어 작동한다. 되먹임은 공간적으로 긴 고리(long loop), 짧은 고리(short loop), 초짧은 고리(ultra-short loop)의 세 수준으로 구분되며, 시간적으로는 일주기 리듬(circadian rhythm), 초일주기 박동(ultradian

pulsatility), 스트레스 반응(stress response)의 세 층위가 중첩된다. 이 문법을 구성하는 분자적 핵심에 핵수용체가 위치하며, 진세노사이드가 이 문법에 개입하는 잠재적 기전을 파악하기 위해 되먹임의 구조를 정밀하게 분석할 필요가 있다.

긴 고리 되먹임(long-loop feedback)은 가장 잘 확립(established)된 되먹임 유형으로, 말단 호르몬이 시상하부와 뇌하수체에 직접 작용하여 상위 신호를 억제하는 경로이다. HPA 축의 경우, 코르티솔이 시상하부 PVN의 CRH 뉴런과 뇌하수체 전엽의 부신피질자극호르몬분비세포에서 GR에 결합하여 CRH 유전자와 POMC 유전자의 전사를 억제한다 [9]. 이 과정은 전형적인 핵수용체 매개 유전자 억제(transrepression)로, GR-리간드 복합체가 핵 내에서 음성 글루코코르티코이드 반응 요소(negative glucocorticoid response element, nGRE)에 직접 결합하여 전사를 억제하거나, NF-κB 및 AP-1 같은 전사인자와의 단백질-단백질 상호작용을 통해 간접적으로 표적 유전자의 발현을 감소시키는 두 가지 기전이 관여한다. HPT 축에서는 T_3 가 시상하부와 전엽의 TR에 결합하여 TRH 유전자(시상하부)와 TSHβ 유전자(전엽)의 전사를 억제하며, HPG 축에서는 성 스테로이드가 ER/AR을 매개로 GnRH 및 성선자극호르몬의 분비를 억제한다.

짧은 고리 되먹임(short-loop feedback)은 뇌하수체 호르몬 자체가 시상하부에 역행하여 해당 방출 호르몬의 분비를 억제하는 경로이다. ACTH가 시상하부의 CRH 분비를 억제하는 현상이 동물 실험에서 관찰되어 왔으며, GH가 GHRH 분비를 억제하고 소마토스타틴 분비를 촉진하는 경로도 이에 해당한다. 초짧은 고리 되먹임(ultra-short-loop feedback)은 시상하부 뉴런이 자신이 분비한 방출 호르몬에 의해 자가 조절(autoregulation)되는 현상으로, GnRH 뉴런이 GnRH에 의해 자체 분비를 조절하는 사례가 전기생리학적(electrophysiological) 기록과 형광 표지 뉴런의 칼슘 영상(calcium imaging) 기법으로 관찰되어 왔다. 짧은 고리와 초짧은 고리 되먹임은 긴 고리에 비해 생리적 중요성의 정량적 평가가 덜 이루어져 있으나, 시상하부 수준에서의 미세 조절(fine-tuning)에 기여하는 것으로 간

주된다.

되먹임의 민감도(sensitivity)는 고정된 것이 아니라, 수용체 밀도(receptor density)의 동적 변화에 의해 조절된다. 표적 세포 내 핵수용체의 발현량이 증가하면 동일 농도의 호르몬에 대한 반응이 증대되고(상향조절, upregulation), 수용체 수가 감소하면 반응이 둔화된다(하향조절, downregulation). HPA 축에서 GR의 발현 밀도는 해마(海馬, hippocampus)에서 특히 높은데, 해마는 GR을 매개로 코르티솔의 되먹임 신호를 감지하여 시상하부 PVN으로 억제 신호를 전달하는 핵심 구조이다 [16]. 만성 스트레스가 해마 GR의 하향조절을 유발하면, 코르티솔에 대한 되먹임 감수성이 저하되어 HPA 축의 과활성(hyperactivity)이 지속되는 악순환이 발생할 수 있다. 이 현상은 주요우울장애(major depressive disorder) 환자에서 HPA 축이 과활성화되고 덱사메타손 억제 검사(dexamethasone suppression test, DST)에서 비억제(non-suppression) 반응을 보이는 임상 소견과 관련되어 논의되어 왔다.

HPA 축에서 GR과 더불어 미네랄코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR; NR3C2)의 역할이 주목받아 왔다. 코르티솔은 GR과 MR 모두에 결합하지만, MR에 대한 친화력(해리 상수, Kd ≈ 0.5 nM)이 GR(Kd ≈ 5 nM)보다 약 10배 높다 [16]. 따라서 기저(basal) 상태의 낮은 코르티솔 농도에서는 MR이 우선적으로 점유(약 80% 이상 포화)되고, 스트레스에 의해 코르티솔이 상승하면 GR이 추가로 활성화된다. 이 이중 수용체 시스템(dual receptor system)은 HPA 축에 두 가지 작동 모드를 부여한다: MR 매개의 기저 항상성 유지(proactive mode)와 GR 매개의 스트레스 반응 종결(reactive mode). 드 클로에트(de Kloet, E.R.) 등은 해마에서 MR 대 GR의 비율(MR/GR balance)이 HPA 축의 되먹임 설정점을 결정한다는 '균형 가설(balance hypothesis)'을 유력하게 제안하였으며, 이 가설은 MR 또는 GR 유전자 결실 마우스(knockout mouse)에서의 HPA 축 이상 소견으로 뒷받침되어 왔다.

코르티솔 분비는 뚜렷한 일주기 리듬을 따른다. 혈중 코르티솔 농도는 이른 아침(기상 직전~직후, 약 06:00~08:00)에 최고

일주기 리듬(circadian rhythm, 日周期) 약 24시간을 주기로 반복되는 생물학적 리듬. 시상하부 시교차상핵(視交叉上核, suprachiasmatic nucleus, SCN)이 주생체시계(master clock)로 기능하며, 빛-어둠 주기에 동조(entrainment)된다. 분자 수준에서 CLOCK-BMAL1 전사인자 쌍이 Period(Per)와 Cryptochrome(Cry) 유전자를 활성화하고, PER-CRY 단백질이 CLOCK-BMAL1을 억제하는 전사-번역 되먹임 고리(transcription-translation feedback loop)로 구현된다.

치(acrophase, 약 15~25 μg/dL)에 도달하고, 자정 무렵에 최저치(nadir, 〈 1.8 μg/dL)를 기록한다. 이 리듬은 시상하부 시교차상핵(SCN)에서 생성되는 일주기 신호가 PVN의 CRH 뉴런에 다시냅스 경로(polysynaptic pathway)를 통해 전달됨으로써 형성된다. 일주기 리듬은 빛-어둠 주기에 동조(entrainment)되며, 야간 교대 근무(shift work)나 시차(jet lag)에 의해 일시적으로 교란될 수 있다. 임상적으로, 코르티솔의 일주기 패턴 소실은 쿠싱증후군(Cushing syndrome) 진단의 핵심 소견이며, 자정 타액(salivary) 코르티솔 측정이 선별 검사로 사용된다.

일주기 리듬 위에 초일주기 박동성(ultradian pulsatility)이 중첩된다. 코르티솔은 약 60~90분 간격의 박동적(pulsatile) 분비 양상을 보이며, 이 박동 패턴이 표적 조직에서의 GR 활성화 양상에 중대한 영향을 미친다 [17]. 시험관 내 실험에서 코르티솔을 지속적(constant)으로 투여한 경우와 동일한 총량을 박동적으로 투여한 경우, GR 표적 유전자의 발현 패턴이 상이하게 나타났다. 박동적 노출은 GR의 핵-세포질 간 순환(nuclear–cytoplasmic shuttling)을 유도하여, 각 박동 사이에 GR이 리간드 비결합 상태로 '재설정(reset)'될 기회를 제공한다 [18]. 이 재설정이 없으면 GR이 지속적으로 활성화되어 표적 유전자의 전사 반응이 둔화(탈감작, desensitization)되며, 이는 합성 글루코코르티코이드(프레드니솔론, 덱사메타손 등)의 장기 연속 투여 시 관찰되는 조직 저항성(tissue resistance) 현상과 일치한다.

스트레스 반응은 일주기 리듬과 초일주기 박동 위에 중첩되는 제3의 시간적 층위이다. 급성 스트레스(acute stress)는 편도체(扁桃體, amygdala), 뇌간(brain stem) 등에서 시상하부 PVN의 CRH 뉴런으로 수렴하는 구심 신경 경로를 통해, 기저 리듬과 무관하게 ACTH와 코르티솔의 급격한 상승을 유도한다. 이 스트레스 반응성(stress reactivity)은 정상적 되먹임에 의해 60~120분 내에 기저 수준으로 복귀하지만, 만성 스트레스(chronic stress) 하에서는 되먹임 기전 자체가 손상되어 코르티솔이 지속적으로 상승할 수 있다 [9]. 만성적 HPA 축 과활성은 해마 신경세포의 수상돌기(dendrite) 퇴축, GR 하향조절, 인슐린

초일주기 박동성(ultradian pulsatility) 일주기(~24시간)보다 짧은 주기(분~시간 단위)로 반복되는 호르몬 분비의 파동. HPA 축에서 ACTH와 코르티솔의 약 60~90분 주기 박동이 대표적이며, GnRH의 박동적 분비(~60~120분 주기)도 이에 해당한다. 호르몬의 '양(quantity)'뿐 아니라 '시간적 구조(temporal pattern)'가 핵수용체 활성화의 질적 차이를 유발함을 보여주는 현상이다.

저항성(insulin resistance), 내장 지방 축적 등 광범위한 병태생리적 귀결을 초래하며, 이 과정에서 GR이 매개하는 유전자 발현 변화가 핵심적 역할을 수행한다.

코르티솔 분비의 다층적 시간 구조는 임상적 시료 채취 시점(sampling time)의 중요성을 강조한다. 아침 8시의 혈중 코르티솔은 일주기 리듬의 고점에 해당하므로, 이 시점에서의 정상 범위(약 5~25 μg/dL)와 자정의 정상 범위(< 1.8 μg/dL)는 현저히 다르다. 또한 단일 채혈(single sampling)로는 초일주기 박동의 어느 위상(phase)에 해당하는지 알 수 없어, 결과 해석에 상당한 불확실성이 존재한다. 코르티솔 과다(hypercortisolism) 여부를 판단하기 위해서는 24시간 소변 유리 코르티솔(24-hour urinary free cortisol), 심야 타액 코르티솔(late-night salivary cortisol), 또는 저용량 덱사메타손 억제 검사(low-dose DST: 덱사메타손 1 mg 취침 전 투여 후 다음 날 아침 코르티솔 측정) 같은 통합적 혹은 동적 평가가 필요하다. ACTH 자극 검사(cosyntropin stimulation test: 합성 ACTH 250 μg 정주 후 30~60분 후 코르티솔 측정)는 반대로 부신 기능 저하(adrenal insufficiency)를 평가하는 데 사용되며, 되먹임 회로의 반응 능력(reserve capacity)을 직접 검증하는 동적 검사이다.

되먹임 문법의 맥락에서, 진세노사이드의 작용 기전에 관한 흥미로운 단서가 보고되어 왔다. 정(Chung, E.) 등은 시험관 내 실험에서 진세노사이드 Rg_1이 GR의 단백질 발현을 하향조절하면서 동시에 cAMP 신호 경로와 협력적(synergistic) 효과를 나타냄을 웨스턴 블롯(Western blot) 분석으로 관찰하였다 [19]. GR 하향조절은 코르티솔에 대한 되먹임 감수성을 감소시키는 방향의 변화이며, 이는 진세노사이드가 HPA 축의 되먹임 설정점(set point)을 이동시킬 수 있는 잠재적 기전을 제시한다. 한편, 리와 리의 종설은 인삼 추출물이 만성 스트레스 동물 모델(구속 스트레스, 사회적 패배 스트레스 등)에서 과도하게 상승한 코르티코스테론 수준을 정상화하는 방향으로 작용한다는 복수의 연구를 정리하였다 [10]. 이러한 양방향 조절 — 기저 상태에서는 HPA 축 활성을 약간 상승시키고, 과활성 상태에서는 억제하는 — 은 본서가 제안하는 '약한 다중 조절자(weak multi-target

modulator)' 모델과 부합하며, 그 기전에 GR/MR 발현 밀도의 차등적 변화가 관여할 가능성이 유력하게(probable) 시사된다. 다만, 이 양방향 효과의 분자적 기전을 GR/MR 수용체 수준에서 정량적으로 — 예컨대 ChIP-seq에 의한 GR 결합 부위 변화, 또는 단일 세포 수준에서의 MR/GR 발현 비율 변화 — 규명한 연구는 아직 부족하며, 가설(hypothesis) 수준에서의 추가 검증이 필요하다.

5.5 대사율의 다이얼 — 갑상선 축

시상하부-뇌하수체-갑상선(hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT) 축은 내분비 피드백 루프 가운데 가장 느린 시간 상수(time constant)를 지닌다. 갑상선 호르몬(thyroid hormone)의 반감기는 혈중 티록신(thyroxine, T4)이 약 6-7일, 트리요오드티로닌(triiodothyronine, T3)이 약 1일에 달하므로, 갑상선 기능의 변화가 임상적으로 드러나기까지 수 주가 소요된다[20]. 이러한 느린 동역학(kinetics)은 갑상선 축이 급성 반응보다 전신의 기초대사율(basal metabolic rate, BMR) 설정이라는 항상적 역할에 최적화되어 있음을 시사한다. 시상하부의 갑상선자극호르몬방출호르몬(thyrotropin-releasing hormone, TRH)이 뇌하수체 전엽(anterior pituitary)의 갑상선자극세포(thyrotroph)를 자극하여 갑상선자극호르몬(thyroid-stimulating hormone, TSH)을 분비시키고, TSH는 갑상선의 여포세포(follicular cell)에서 T4와 소량의 T3 합성·분비를 촉진한다[21]. 순환 T4·T3는 시상하부와 뇌하수체에 음성 되먹임(negative feedback)을 가하여 TRH·TSH 분비를 억제함으로써 폐루프(closed-loop) 항상성이 유지된다.

갑상선에서 분비되는 호르몬의 약 80%는 T4이며, T4 자체는 생물학적 활성이 상대적으로 낮은 전구호르몬(prohormone)이다[22]. 실제 핵수용체(nuclear receptor)에 결합하여 전사를 조절하는 주된 활성형은 T3인데, T3의 핵수용체 친화도는 T4에 비해 약 10-15배 높다[20]. 이 전환(conversion)은 조직 수준에서 탈요오드효소(deiodinase, DIO)에 의해 이루어지며, 세 가지 아

이소폼(isoform)—제1형(DIO1), 제2형(DIO2), 제3형(DIO3)— 이 각기 다른 조직 분포와 기질 선호도를 보인다. DIO2는 T4에 서 외부 고리(outer ring)의 요오드를 제거하여 활성형 T3를 생 성하고, DIO3는 내부 고리(inner ring)의 요오드를 제거하여 비 활성형인 역(reverse) T3(rT3)를 생성한다[22]. 이러한 조직 특이 적(tissue-specific) 탈요오드화는 전신 순환 T3 농도와 무관하 게 국소 T3 농도를 독립적으로 조절할 수 있는 정교한 체계를 제공한다.

탈요오드효소의 조직별 발현 패턴은 갑상선 호르몬의 작용이 "일괄 방송(broadcast)"이 아닌 "맞춤 수신(local tuning)"임을 보여 준다. 예컨대 뇌, 갈색지방조직(brown adipose tissue), 뇌하수체에서는 DIO2가 풍부하게 발현되어 국소 T3 생산이 활발하고, 태반과 뇌의 특정 영역에서는 DIO3가 높게 발현되어 T3의 과잉 노출을 방지한다[22]. 이 체계의 셀레노시스테인(selenocysteine) 의존성은 진화적으로 보존된 특성으로, 셀레늄(selenium) 결핍 시 DIO 활성 저하와 갑상선 기능 이상이 동반되는 임상적 관찰과 일치한다. 탈요오드효소의 존재는 갑상선 축이 중추 수준의 TSH 조절과 말초 수준의 DIO 조절이라는 이중 게이트(dual gate)를 통해 정밀하게 작동함을 뜻한다.

T3가 표적 세포 내에서 작용하는 경로의 핵심은 갑상선 호르몬 수용체(thyroid hormone receptor, TR)이다. TR은 핵수용체 상과(superfamily)에 속하며, 레티노이드 X 수용체(retinoid X receptor, RXR)와 이합체(heterodimer)를 형성하여 갑상선 호르몬 반응 요소(thyroid hormone response element, TRE)에 결합한다[20]. TR에는 TRα와 TRβ의 두 유전자가 존재하며, TRα1은 심장·골격근·뇌에, TRβ1은 간·신장에, TRβ2는 시상하부·뇌하수체에 주로 발현된다[21]. 리간드 비결합 상태의 TR은 공동억제자(corepressor)를 모집하여 표적 유전자의 전사를 능동적으로 억제하고, T3가 결합하면 구조 변화가 유도되어 공동활성자(coactivator)가 교체 모집됨으로써 전사가 활성화된다. 이 "이중 스위치(dual switch)" 기전은 리간드 부재 시에도 수용체가 기능적 역할을 수행한다는 점에서 다른 핵수용체—가령 글루코코르티코이드 수용체(GR)—와 구별되는 특징이다.

갑상선 호르몬이 기초대사율에 미치는 가장 직접적인 기전 가운데 하나는 미토콘드리아(mitochondria) 생합성(biogenesis)의 촉진이다. T3–TR 복합체는 미토콘드리아 전사 인자 A(mitochondrial transcription factor A, TFAM), 퍼옥시솜 증식제 활성화 수용체 γ 공동활성자 1α(peroxisome proliferator–activated receptor γ coactivator 1α, PGC–1α) 등 미토콘드리아 생합성 관련 유전자의 전사를 증가시킨다[23]. 또한 T3는 미토콘드리아 내막의 탈결합 단백질(uncoupling protein, UCP)—특히 UCP1(갈색지방), UCP3(골격근)—의 발현을 유도하여 산화적 인산화(oxidative phosphorylation)의 효율을 의도적으로 낮추고 열 생산(thermogenesis)을 증가시킨다[20]. 이러한 에너지 소비 증가가 갑상선기능항진증(hyperthyroidism) 환자에서 체중 감소, 열 불내성(heat intolerance), 심박수 증가가 나타나는 병태생리적 기반이 된다. 반대로 갑상선기능저하증(hypothyroidism)에서는 미토콘드리아 활성 저하, 기초대사율 감소, 체중 증가, 한랭 불내성(cold intolerance)이 관찰된다.

HPT 축의 피드백 관계에서 임상적으로 가장 주목할 만한 특성은 TSH와 유리 T4(free T4, FT4) 사이의 대수–선형(log–linear) 관계이다. 순환 FT4가 소폭 변동하더라도 TSH는 대수적으로 증폭된 반응을 보이는데, FT4가 정상 범위 내에서 2배 변화하면 TSH는 약 100배 변화할 수 있다[24]. 이 증폭 특성은 TSH를 갑상선 기능 이상의 가장 민감한 선별 지표(screening marker)로 만들며, 실제로 미국갑상선학회(American Thyroid Association)와 미국임상생화학회(National Academy of Clinical Biochemistry)는 TSH를 갑상선 기능 평가의 일차 검사로 권고하고 있다[25]. 이 log–linear 관계의 생물학적 기반은 TRβ2가 뇌하수체 갑상선자극세포에서 고도로 발현되어, T3의 미세한 농도 변화에도 TSH 유전자 전사가 급격히 억제되는 데 있다.

개체 내(intraindividual) 갑상선 호르몬 농도의 변동 폭이 인구 집단(population) 참고 범위보다 현저히 좁다는 관찰은 각 개인이 고유한 설정점(set point)을 보유함을 시사한다. Andersen

탈요오드효소(Deiodinase) 셀레노시스테인 잔기를 활성 부위에 포함하는 산화환원 효소로, T4에서 요오드 하나를 제거하여 T3(활성화) 또는 rT3(비활성화)를 생성한다. 세 아이소폼(DIO1, DIO2, DIO3)의 조직 특이적 발현이 국소 갑상선 호르몬 농도를 조율한다.

등(2002)은 건강한 성인 16명을 대상으로 12개월간 매월 혈청 T4, T3, TSH를 측정한 종단 연구에서, 개인 내 변동 계수(coefficient of variation)가 집단 참고 범위 변동 계수의 약 절반에 불과함을 보고하였다. 이 결과는 인구 기반 참고 범위가 개인 수준의 이상을 탐지하는 데 제한적일 수 있음을 의미하며, "무증상 갑상선 질환(subclinical thyroid disease)"의 개념—즉,TSH는 정상 범위를 벗어나지만 FT4는 아직 정상 범위에 있는상태—이 임상적으로 유의미한 이유를 설명한다.

표 5-3. 갑상선 호르몬 및 TSH의 개인 내 대 인구 집단 변이

지표	개인 내 CV (%)	집단 참고 범위 CV (%)	비(比, 개인 내/집단)	출처

갑상선 축과 인삼(Panax ginseng)의 관계에 대한 연구는 아직 예비 단계에 있으나, 한 연구에서 주목할 만한 양방향 조절 효과가 관찰되었다. Huang 등(2024)은 Sprague–Dawley 랫트 모델에서 고려홍삼(Korean red ginseng) 열수 추출물의 효과를 검증하였는데, 레보티록신(levothyroxine) 투여로 유도한 갑상선 기능항진 모델에서는 혈청 T4와 T3가 유의하게 감소하였고, 프로필티오우라실(propylthiouracil, PTU) 투여로 유도한 갑상선 기능저하 모델에서는 T4가 회복되는 경향이 관찰되었다[26]. 이 양방향성(bidirectionality)은 홍삼이 갑상선 호르몬을 한 방향으로 밀어내는 것이 아니라, 일탈된 항상성을 정상 범위로 되돌리는 "약한 조절자(weak modulator)"로서 기능할 가능성을 시사한다. 이러한 작용이 TR을 포함한 핵수용체 경로를 매개로 하는지, 또는 탈요오드효소 활성 변화를 통한 간접 기전인지는 아직 규명되지 않았으며, 향후 분자 수준의 기전 연구가 필요하다.

Log-linear 증폭
TSH-FT4 관계에서 FT4의 산술적 변화가 TSH의 대수적 변화로 증폭되는 현상. 이 비선형 관계 덕분에 TSH는 갑상선 기능의 미세한 이상까지 탐지하는 민감한 생체지표로 사용된다.

5.6 주기라는 문법 — 생식 축

시상하부–뇌하수체–생식선(hypothalamic–pituitary–gonadal, HPG) 축은 다른 내분비 축과 동일한 음성 되먹임 구조를 공유하면서도, 한 가지 독특한 문법적 장치를 보유한다: 양성 되먹임(positive feedback)의 일시적 활성화이다. 시상하부에서 성선

자극호르몬방출호르몬(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)이 박동적(pulsatile)으로 분비되면, 뇌하수체 전엽의 성선자극세포(gonadotroph)가 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)과 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH)을 분비한다. 이 성선자극호르몬(gonadotropin) 은 생식선—난소(ovary) 또는 고환(testis)—에서 성 스테로이드 (sex steroid)와 펩타이드 호르몬(인히빈 [inhibin], 액티빈 [activin])의 생산을 자극하고, 이들이 다시 시상하부·뇌하수체에 되먹임을 가한다[27]. 이러한 기본 회로는 남녀 모두에서 작동하 지만, 여성에서 나타나는 월경 주기(menstrual cycle)는 이 회로 가 시간에 따라 되먹임의 부호(sign)를 전환하는 동적 시스템 (dynamic system)으로 작동함을 보여 주는 전형적 사례이다.

월경 주기의 난포기(follicular phase)에서 발달하는 난포(follicle)는 과립막세포(granulosa cell)에서 에스트라디올(estradiol, E2)을 점진적으로 증가시키며 분비한다. 낮은 수준에서 중등도 수준의 E2는 시상하부-뇌하수체에 음성 되먹임을 가하여 GnRH와 LH의 분비를 억제한다[27]. 그러나 난포기 말기에 우세 난포(dominant follicle)가 선발되면서 E2 농도가 약 200 pg/mL 이상으로 상승하고, 이 고농도 E2가 약 36시간 이상 지속되면 되먹임의 부호가 전환되어 양성 되먹임이 작동한다. 이 전환의 결과로 뇌하수체에서 대량의 LH가 급속히 분비되는 LH 급등(LH surge)이 발생하고, 이것이 배란(ovulation)의 직접적 유발 인자가 된다. 양성 되먹임은 24-48시간의 제한된 시간 창(time window) 안에서만 작동하며, 배란 이후에는 황체(corpus luteum)에서 분비되는 프로게스테론(progesterone)이 양성 되먹임을 차단하고 음성 되먹임을 복원한다.

이 양성 되먹임 전환의 분자적 기반에는 핵수용체의 직접적 관여가 확립되어 있다. 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)—특히 ERα—는 시상하부의 특정 신경세포 집단에서 발현되어, E2 농도에 따라 GnRH 분비 패턴을 변조한다. 2003년에 발표된 두 편의 독립적 연구는 이 과정에서 키스펩틴(kisspeptin)이라는 펩타이드와 그 수용체 GPR54(현재 KISS1R

로 명명)가 핵심 매개자임을 밝혀, 생식 내분비학의 패러다임을 전환하였다. de Roux 등(2003)은 특발성 저성선자극호르몬 생식선기능저하증(idiopathic hypogonadotropichypogonadism) 환자 가족에서 GPR54 유전자의 기능상실 돌연변이(loss-of-function mutation)를 동정하였고, 같은 해Seminara 등(2003)은 독립적 코호트에서 동일한 발견을 보고하였다. 이 두 연구 모두 위치적 클로닝(positional cloning)과 가계 연관 분석(linkage analysis) 기법을 사용하였으며, GPR54 기능 상실이 GnRH 분비 부전과 사춘기 발달 실패로 이어짐을 입증하였다.

키스펩틴 신경세포(kisspeptin neuron)는 시상하부의 두 주요 핵—전복측 뇌실주위핵(anteroventral periventricular nucleus, AVPV)과 궁상핵(arcuate nucleus, ARC)—에 분포하며, 이 두 집단은 기능적으로 구별된다. AVPV의 키스펩틴 신경세포는 ER α를 발현하고, E2에 의해 양성적으로 조절(upregulation)된다. 즉, E2 농도가 높아지면 AVPV 키스펩틴 발현이 증가하여 GnRH 급등을 유발하는 양성 되먹임의 실행자 역할을 수행한다[28,29]. 반대로 ARC의 키스펩틴 신경세포에서는 E2가 키스펩틴 발현을 억제하여 음성 되먹임의 매개자로 작동한다. 동일한 핵수용체(ER α)가 서로 다른 신경세포 집단에서 정반대의 전사 효과를 나타내는 이 현상은, 핵수용체 신호전달이 세포 맥락(cell context)에 따라 전사 공동조절자(coregulator) 구성이 달라짐으로써 출력이 결정된다는 원리를 생체 내(in vivo)에서 보여 주는 예시이다.

GnRH의 박동적 분비 패턴 자체가 생식 축 기능의 결정적 변수라는 점도 강조되어야 한다. Knobil(1980)은 붉은털원숭이(rhesus monkey)에서 시상하부 궁상핵 파괴 후 외인성 GnRH를 주입하는 실험을 통해, GnRH가 약 60–90분 간격의 박동으로 투여될 때에만 정상적 LH·FSH 분비가 유지됨을 증명하였다. 지속적(continuous) GnRH 투여는 오히려 뇌하수체 GnRH 수용체의 하향조절(downregulation)을 초래하여 성선자극호르몬 분비가 억제되는 역설적 결과를 보였다. 이 발견은 GnRH 작용제(agonist)의 지속 투여가 "의학적 거세(medical castration)"로 작용하는 원리의 기초가 되었으며, 전립선암(prostate cancer),

자궁내막증(endometriosis) 등의 치료에 임상적으로 활용되고있다.

폐경(menopause)은 HPG 축 되먹임 체계의 구조적 해체를 보여 주는 자연 실험이다. 난소 내 난포 풀(follicle pool)이 고갈되면서 E2 분비가 감소하고, 이에 따라 시상하부·뇌하수체에 대한 음성 되먹임이 약화된다. 그 결과 FSH와 LH가 상승하여 폐경 후 FSH 농도는 가임기의 10–20배에 달할 수 있다[30]. Burger 등(2007)은 멜버른 여성 중년기 건강 프로젝트(Melbourne Women's Midlife Health Project)의 종단 자료를 분석하여, 폐경 이행기(menopausal transition)에서 FSH 상승이 E2 감소보다 수년 앞서 시작됨을 보고하였다. 이 시간적 선후 관계는 난소의 난포 감소에 따른 인히빈 B(inhibin B) 분비 저하가 FSH에 대한 선택적 음성 되먹임을 먼저 해제하기 때문으로 해석된다. 폐경 이행기의 호르몬 변동이 안면 홍조(hot flush), 골밀도 감소, 심혈관 위험 변화 등과 시간적으로 일치하는 현상은 핵수용체(ER α, ER β)의 리간드 가용성 변화가 다기관 효과를 초래함을 보여 주는 임상적 증거이다.

표 5-4. 월경 주기 단계별 호르몬 동태와 되먹임 부호

주기 단계	주요 호르몬 변화	되먹임 부호	핵수용체 관여	출처

HPG 축과 인삼의 관계에서 핵수용체의 직접적 관여를 보여 주는 연구들이 보고되어 왔다. Chan 등(2004)은 진세노사이드 Rb1이 인간 골육종 세포(osteosarcoma cell, U2OS) 및 유방암 세포(MCF-7)에서 ER α와 ER β를 리간드 비의존적(ligand-independent) 방식으로 활성화함을 리포터 유전자 분석(reporter gene assay)과 공동면역침전(co-immunoprecipitation) 기법으로 입증하였다. Rb1은 에스트라디올의 리간드 결합 포켓(ligand-binding pocket)에 직접 결합하지 않으면서도 ER α의 AF-1(activation function-1) 도메인을 통한 전사 활성을 유도하였으며, 그 효력(potency)은 E2 대비 약 1/10,000 수준이었다[31]. 별도로 Lee 등(2003)은 진세노사이드 Rb1이 MCF-7 세포에서 에스트로겐 의존적 유전자

키스펩틴(Kisspeptin) KISS1 유전자에 의해 암호화되는 펩타이드 (GPR54)에 작용하여 GnRH 신경세포를 활성화한다. 2003년 유전학적 발견 이후 생식 축 조절의 핵심 매개자로 확립되었으며, 사춘기 개시, 배란 유발, 계절 번식 조절에 관여한다.

(pS2, 프로게스테론 수용체)의 발현을 유도하되, 그 정도가 E2의 일부에 불과한 "약한 식물에스트로겐(weak phytoestrogen)"으로 작용함을 역전사–정량 중합효소 연쇄반응(RT–qPCR) 기법으로 확인하였다. 또한 Leung 등(2007)은 진세노사이드 Rg1이 리간드 비의존적으로 ERα 인산화(phosphorylation)를 촉진하여 에스트로겐 유사 활성을 나타냄을 웨스턴 블롯(Western blot)과 면역세포화학(immunocytochemistry) 분석으로 보고하였다. 이러한 결과들은 진세노사이드가 고전적 에스트로겐과 같은 고친화 리간드가 아니라, 핵수용체의 대안적 활성화 경로를 통해 미약하지만 의미 있는 조절을 수행하는 "약한 다중 조절자"의 전형적 양상을 보여 준다. 다만, 이 발견들이 생체 내 HPG 축 기능—예컨대 키스펩틴 신경세포의 활성이나 배란 시점 조절— 에 번역될 수 있는지는 아직 규명되지 않았다.

생식 축에서 핵수용체가 수행하는 역할을 종합하면, ERα는 되먹임 부호의 전환, 키스펩틴 유전자의 차별적 조절, 그리고 폐경에 따른 되먹임 해제라는 세 가지 핵심 과정 모두에 관여하는 "축 내 축(axis within an axis)"의 위치를 점한다. 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR) 역시 핵수용체로서 황체기 되먹임과 자궁내막 성숙에 필수적이다. 이처럼 HPG 축은 핵수용체의 기능이 세포 유형, 리간드 농도, 시간에 따라 역동적으로 변모하는 시스템의 전형이며, 진세노사이드의 약한 핵수용체 조절 활성이 이러한 역동적 시스템에서 어떤 생리적 의미를 가지는지—예컨대 폐경 이행기의 증상 완화나 호르몬 변동의 완충—는 향후 임상 연구의 중요한 과제로 남아 있다.

5.7 스트레스라는 개념의 탄생

"스트레스(stress)"라는 용어가 생물의학에서 현재의 의미로 사용되기 시작한 것은 헝가리 태생의 캐나다 내분비학자 한스 셀리에(Hans Selye, 1907–1982)의 1936년 논문에서 비롯되었다. 셀리에는 Nature지에 단 74줄 분량의 편지(letter) 형식으로 발표한 이 보고에서, 랫트에 다양한 유해 자극(nocuous agent)—포르말린(formalin) 주사, 저온 노출, 과도한 운동, 아(

亞)치사 용량의 약물 투여—을 가하였을 때, 자극의 종류와 무관하게 동일한 세 가지 병리학적 변화가 나타남을 기술하였다[32]. 그 세 가지는 부신피질(adrenal cortex)의 비대(hypertrophy), 흉선(thymus)·비장(spleen)·림프절(lymph node)의 위축(involution), 그리고 위·십이지장 점막의 출혈성 궤양(hemorrhagic ulcer)이었다. 이 관찰의 핵심적 의의는 특정 자극에 고유한 반응이 아닌, 유해 자극 전반에 공통되는 비특이적(non-specific) 반응 패턴의 존재를 제안한 것이었다.

셀리에가 이 비특이적 반응에 주목하게 된 계기는 그의 의과대학 재학 시절 경험으로 거슬러 올라간다. 다양한 질환의 환자들이 질환 초기에 보이는 공통 증상—피로, 식욕 부진, 체중 감소, 관절통—에 주목한 셀리에는 이를 "아픔의 증후군(syndrome of just being sick)"이라 명명하였으며, 이후 실험 동물에서 같은 원리가 객관적 조직 변화로 재현됨을 확인한 것이다[33]. 1936년 논문의 원제는 "A syndrome produced by diverse nocuous agents"였으며, 셀리에는 아직 "스트레스"라는 용어를 명시적으로 사용하지 않았다. 그는 이후 1950년 British Medical Journal 논문에서 이 비특이적 반응을 "스트레스 반응(stress response)"으로 명명하고, 이를 유발하는 자극을 "스트레서(stressor)"로 구분하는 용어 체계를 확립하였다[33].

셀리에가 관찰한 세 가지 해부학적 변화(삼징후[triad])의 기전은 현대 내분비학으로 명확히 설명된다. 부신피질 비대는 뇌하수체에서 분비되는 부신피질자극호르몬(adrenocorticotropic hormone, ACTH)의 지속적 자극에 의한 것으로, HPA 축의 활성화를 반영한다. 흉선 위축은 상승된 글루코코르티코이드(glucocorticoid)가 흉선세포(thymocyte)의 아폽토시스(apoptosis)를 유도한 결과이며, 이 과정은 글루코코르티코이드 수용체(GR)—핵수용체 상과의 대표적 구성원—를 매개로 진행된다[34]. 위장관 궤양은 글루코코르티코이드에 의한 점막 방어 기전의 약화와 카테콜아민(catecholamine)에 의한 점막 혈류 감소가 복합적으로 작용한 결과로 해석된다. 이 삼징후가 모두 부신피질 호르몬의 과잉과 연결된다는 점은, 셀리에가 기술한 비특이적 반응의 실체가 HPA 축의 범용적(generalized) 활성화임

을 의미한다.

셀리에는 1950년 논문과 1956년 저서 《The Stress of Life》에서 스트레스 반응의 시간적 경과를 세 단계로 구성되는 일반적응증후군(General Adaptation Syndrome, GAS)으로 체계화하였다[33]. 제1단계인 경보 반응(alarm reaction)은 스트레서 노출 직후의 급성기로서, 교감신경-부신수질(sympatho-adrenomedullary, SAM) 체계의 활성화와 HPA 축의 초기 반응이 동시에 진행되며, 일시적인 저항력 저하가 나타난다. 제2단계인 저항기(stage of resistance)에서는 유기체가 스트레서에 적응하여 항상성을 새로운 수준에서 유지하려 하며, 부신피질 호르몬의 지속적 분비와 대사 조정이 이루어진다. 제3단계인 소진기(stage of exhaustion)는 스트레서가 장기간 지속되거나 유기체의 적응 자원이 고갈될 때 발생하며, 적응 기전의 붕괴와 함께 질병—면역 기능 저하, 심혈관 질환, 대사 이상—이 발현된다.

일반적응증후군(General Adaptation 셀리에가 제안한 스트레스 반응의 3단계 모델(경보-저항-소진). "일반적"은 전신 반응을, "적응"은 항상성 복구 시도를, "증후군"은 복합 증상의 동시 발현을 각각 의미한다. 현대적으로는 알로스타시스(allostasis) 모델로 보완되었다.

셀리에의 비특이성(non-specificity) 가설은 이후 중요한 수정을 거쳤다. Mason(1971)은 다양한 스트레서에 대한 내분비 반응 패턴을 정밀 측정한 연구에서, 각 스트레서가 고유한 호르몬 프로필(hormonal profile)을 유도함을 보고하였다. 예를 들어 운동, 저온, 심리적 위협은 모두 코르티솔 상승을 유발하지만, 성장호르몬, 프로락틴, 갑상선 호르몬의 반응 패턴은 스트레서 유형에 따라 달랐다. Mason은 셀리에가 관찰한 "비특이적" 공통 반응이 실제로는 모든 스트레서에 공통되는 심리적 요소—참신성(novelty), 불확실성(uncertainty), 통제 불가능성(uncontrollability)—에 대한 반응이며, 순수한 물리적 스트레서(예: 열 노출)에서 심리적 요소를 제거하면 코르티솔 반응이 현저히 약화됨을 보여 주었다[35]. 이 비판은 스트레서의 인지적 평가(cognitive appraisal)가 스트레스 반응의 크기와 패턴을 결정하는 핵심 변수임을 부각시켰다.

McEwen(1998)은 New England Journal of Medicine 리뷰에서 셀리에의 GAS 모델을 현대적으로 재구성하여 알로스타시스(allostasis)와 알로스타틱 부하(allostatic load)의 개념을 제안하였다. 알로스타시스란 "변화를 통한 안정성 유지(stability

through change)"로서, 유기체가 스트레서에 대응하여 심박수, 혈압, 호르몬 수준 등을 능동적으로 조정하는 적응 과정을 의미한다. 이 과정 자체는 보호적(protective)이지만, 스트레서가 만성적이거나 스트레스 반응의 종결(shut-off)이 지연되면 동일한 매개자—코르티솔, 카테콜아민, 염증성 사이토카인(cytokine)—가 누적되어 조직 손상을 초래한다[36]. 이 누적 손상이 알로스타틱 부하이며, 셀리에의 소진기에 해당하는 개념을 분자 수준에서 구체화한 것이다. 알로스타틱 부하의 주요 매개 경로에는 GR을 통한 글루코코르티코이드 작용이 포함되며, 만성 스트레스에서 GR의 하향조절 또는 저항(resistance)이 피드백 실패와 코르티솔 과잉의 악순환을 형성한다.

Chrousos(2009)는 스트레스 체계(stress system)의 장애를 포괄적으로 정리하면서, 스트레스 반응의 중추 조절에서 코르티코트로핀방출호르몬(corticotropin-releasing hormone, CRH) 신경세포와 청반-노르에피네프린(locus coeruleus-norepinephrine, LC-NE) 체계가 상호 활성화하는 양성 피드포워드(positive feedforward) 루프를 형성함을 기술하였다. 이 루프는 급성 스트레스에서 신속한 동원을 가능케 하지만, 만성 활성화 시에는 불안장애, 우울증, 대사증후군(metabolic syndrome)과 연관된다[34]. 현대 스트레스 연구는 셀리에의 비특이성 가설을 완전히 폐기하지는 않았으나, 스트레서의 심리적 차원, 반응의 특이적 패턴, 시간적 맥락(급성 대 만성)이 모두 결과를 결정하는 변수임을 확립하였다. 스트레스 반응의 핵심 매개자인 글루코코르티코이드의 작용이 핵수용체(GR, MR)를 통해 전사적으로 조절된다는 점에서, 스트레스 생물학은 본질적으로 핵수용체 생물학의 일부이다.

표 5-5. 셀리에의 원래 삼징후와 현대적 기전 설명

삼징후	셀리에의 기술 (1936)	현대적 기전	관련 핵수용체	출처

스트레스 생물학에서 인삼의 위치는 "적응소(adaptogen)"라는 개념과 역사적으로 연결되어 왔으나, 분자 수준의 기전 연구가 본격화된 것은 비교적 최근이다. Du 등(2011)은 진세노사이

드 Rg1이 GR에 직접 결합하여 작용제(agonist)로 기능하되, 합성 글루코코르티코이드인 덱사메타손(dexamethasone)과는 구별되는 선택적 활성 프로필을 나타냄을 리포터 유전자 분석, 경쟁적 결합 분석(competitive binding assay), 그리고 마우스 접촉 과민(contact hypersensitivity) 모델에서 입증하였다. Rg1은 GR 의존적으로 항염증 효과를 유지하면서도, 덱사메타손에서 관찰되는 주요 부작용—피부 위축, 고혈당 유도—이 현저히 약화되었다[37]. 이 "선택적 GR 조절(selective GR modulation)" 양상은 합성 글루코코르티코이드와 진세노사이드의 GR 결합이 서로 다른 수용체 구조 변화(conformational change)를 유도하여, 모집되는 공동조절자 세트가 달라지기 때문으로 해석되었다.

Lee와 Rhee(2017)는 인삼의 스트레스 관련 효과를 체계적으로 검토한 리뷰에서, 다수의 동물 실험이 인삼 추출물 또는 개별 진세노사이드의 HPA 축 조절 효과—스트레스 유발 코르티코스 테론 상승의 억제, 해마(hippocampus) GR 발현 회복—를 보고 하였으나, 인간 대상 무작위 대조 시험(randomized controlled trial)의 증거는 아직 제한적임을 지적하였다[10]. 이러한 소견은 진세노사이드가 셀리에의 삼징후를 매개하는 핵수용체(GR)에 직접 작용하되, 내인성 리간드(코르티솔)나 합성 작용제(덱사메 타손)보다 약하고 선택적인 조절자로서 작동할 가능성을 보여 주며, 본서의 핵심 논지인 "약한 다중 조절자" 가설과 일치한다.

5.8 코르티솔은 무엇을 하는 호르몬인가

코르티솔(cortisol)은 오랫동안 '스트레스 호르몬(stress hormone)'이라는 단일 꼬리표 아래 논의되어 왔다. 임상에서 혈중 코르티솔 농도가 높으면 "스트레스를 받고 있다"고 해석하고, 낮으면 "안정 상태"로 읽는 이분법은 교과서에서도 쉽게 발견된다. 그러나 Sapolsky, Romero, Munck [72]는 *Endocrine Reviews* 에 발표한 통합 리뷰에서, 글루코코르티코이드(glucocorticoid)가 스트레스 반응에 미치는 영향을 네 가지 범주—허용적(permissive), 억제적(suppressive), 자극적

셀리에의 삼징후(Selye's Triad)
중앙에 랫트 전신 실루엣을 배치하고, 왼쪽 상단에 비대된 부신(adrenal gland)을 정상 크기와 대비하여 도시, 오른쪽 상단에 위축된 흉선(thymus)을 정상 크기와 대비하여 도시

적응소(Adaptogen)
[illegible]

Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, *138*, 32. https://doi.org/10.1038/138032a0.

(stimulatory), 준비적(preparative)—로 분류함으로써, 단일 방향적 해석의 한계를 체계적으로 논증하였다 [9]. 이 틀은 코르티솔 수치 하나만으로는 생체의 적응 상태를 판단할 수 없음을 분명히 보여 준다.

네 가지 작용 가운데 허용적 작용(permissive action)은 시간적으로 스트레스 사건 이전에 이미 존재하는 기저(基底, basal) 수준의 코르티솔이 수행하는 기능이다. 기저 코르티솔은 카테콜아민(catecholamine) 수용체의 발현을 유지하고, 간(肝)의 글리코겐 분해 효소 활성을 보전하며, 혈관 평활근의 카테콜아민 반응성을 준비시킨다 [38]. 부신 피질을 제거한 동물에게 기저 수준의 글루코코르티코이드를 보충하면 에피네프린(epinephrine) 투여 시 혈당 상승폭이 정상으로 회복되지만, 보충 없이는 에피네프린에 대한 반응이 현저히 둔화된다. 이 결과는 기저 코르티솔이 다른 스트레스 매개자의 효과를 '허용'하는 배경 조건을 제공함을 실험적으로 입증한 것이다 [38].

자극적 작용(stimulatory action)과 준비적 작용(preparative action)은 스트레스 발생 직후 상승하는 코르티솔이 방어 반응을 적극적으로 증강하거나, 향후 동일 스트레스에 대비하는 기능을 지칭한다. 자극적 작용의 대표 사례로, 코르티솔은 간의 포스포에놀피루베이트 카복시키나아제(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 전사를 유도하여 포도당신생합성(gluconeogenesis)을 촉진함으로써 에너지 기질을 동원한다 [9]. 준비적 작용의 사례로는, 급성 스트레스 후 상승한 코르티솔이 해마(海馬, hippocampus)의 광물코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR)와 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)의 균형을 재조정하여, 다음 스트레스 시 HPA 축 반응의 크기를 미세 조율하는 현상이 있다 [39]. 이 두 범주는 코르티솔을 단순히 '억제자'로만 볼 수 없게 만드는 핵심 근거이다.

가장 많이 오해받는 범주는 억제적 작용(suppressive action)이다. 전통적 관점은 코르티솔의 면역 억제 효과를 "면역계에 대한 공격"으로 해석하였다. 그러나 Munck 등(1984)이 최초로 제안하고 Sapolsky 등(2000)이 정교화한 '방어 과잉 방지(defense

overshoot prevention)' 가설에 따르면, 코르티솔의 억제적 작용은 초기 면역 반응이 숙주(宿主) 자체를 손상시키지 않도록 브레이크 역할을 하는 것이다. 급성 감염 시 TNF-α, IL-1β 등 전 염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)이 폭발적으로 증가하는데, 코르티솔이 NF-κB 경로를 억제하여 사이토카인 합성을 하향 조절하지 않으면 패혈성 쇼크(septic shock)와 유사한 자기 파괴적 염증 폭풍이 발생할 수 있다 [8].

이 틀을 실험적으로 지지하는 고전적 증거는 부신적출(副腎摘出, adrenalectomy) 동물 모델에서 나온다. 양측 부신을 적출한 쥐에게 아(亞)치사량의 리포폴리사카라이드(lipopolysaccharide, LPS)를 투여하면, 정상 쥐에서는 일시적 발열과 사이토카인 상승 후 회복이 관찰되지만 부신적출 쥐에서는 치사율이 급격히 상승한다. 여기에 생리적 수준의 코르티코스테론(corticosterone)을 보충하면 치사율이 정상으로 복귀한다 [9]. 이 실험에서 보충된 코르티코스테론은 면역을 '공격'한 것이 아니라, 면역 반응의 과잉을 방지한 것이다. 억제적 작용의 본질은 항상성 유지를 위한 되먹임 제동(negative feedback braking)이다.

임상적으로 이 네 범주 틀은 단일 시점의 혈중 코르티솔 농도가 왜 모호한 정보인지를 설명해 준다. 동일한 코르티솔 수치 15 μg/dL이라도, 아침 기상 직후라면 허용적·준비적 작용의 일부이고, 수술 중이라면 자극적·억제적 작용의 한가운데이며, 만성 스트레스 하 밤 시간대라면 일주기 리듬(circadian rhythm) 파괴의 지표일 수 있다. Chrousos와 Gold [40]가 *JAMA* 에서 강조한 바와 같이, 스트레스 시스템의 평가는 단일 호르몬 수치가 아닌 축 전체의 동적 패턴—CRH 자극 검사, 덱사메타손 억제 검사, 일주기 프로파일—을 종합해야만 의미를 갖는다 [40].

Sapolsky 등(2000)의 프레임워크는 핵수용체 생물학과도 직접 연결된다. 코르티솔의 네 가지 작용은 모두 GR 또는 MR이라는 핵수용체를 통해 매개된다. GR은 거의 모든 조직에 발현되며, 코르티솔 농도가 기저 수준일 때는 주로 MR이 점유되고 스트레스 수준으로 상승할 때 GR이 추가로 점유된다 [39]. MR과 GR의 점유 비율에 따라 동일 호르몬이 허용적 작용에서 억제적 작용으로 전환되므로, '수용체 균형(receptor balance)'이 코르

티솔 신호의 최종 생물학적 의미를 결정짓는 셈이다. 이러한 이중 수용체 체계는 코르티솔이 단순 '농도 의존적 독소'가 아니라 수용체 맥락 의존적 신호임을 재확인시켜 준다.

한편 Tsigos와 Chrousos [41]는 HPA 축의 신경내분비적 구성 요소들—시상하부(視床下部)의 부신피질자극호르몬 방출호르몬(corticotropin-releasing hormone, CRH), 뇌하수체(腦下垂體)의 ACTH, 부신 피질의 코르티솔—이 서로 되먹임 고리로 연결되어 있으며, 이 고리의 이득(gain)이 만성 스트레스에서 변화한다는 점을 체계적으로 정리하였다 [41]. 구체적으로, 만성 스트레스 하에서 뇌하수체의 CRH 수용체가 하향 조절되면 동일한 CRH 입력에 대한 ACTH 출력이 감소하고, 이에 따라 부신 피질이 보상적으로 비대(肥大)하여 코르티솔 출력을 유지하는 패턴이 관찰된다. 이러한 축 수준의 재편은 혈중 코르티솔만으로는 포착할 수 없으며, 자극 검사를 통해서만 드러난다.

인삼(人蔘, Panax ginseng)과 관련하여, 최근 연구에서 진세노사이드(ginsenoside) Rg1이 만성 예측불가 경미 스트레스(chronic unpredictable mild stress, CUMS) 마우스 모델에서 혈장 코르티코스테론 농도를 유의하게 감소시키고, 동시에 HPA 축과 HPG(시상하부-뇌하수체-생식선, hypothalamic-pituitary-gonadal) 축의 기능을 회복시킨다는 결과가 보고되었다 [42]. 이 실험에서 Rg1은 CUMS으로 상승한 CRH 및 ACTH mRNA 발현을 하향 조절하였으며, 해마의 GR 발현을 상향 조절하였다. 나아가 최근 Chen 등(2024)은 진세노사이드가 GR의 공동 보조 인자인 FKBP51 단백질을 억제함으로써 GR의 핵 이행(nuclear translocation)을 촉진하고, HPA 축의 되먹임 감도를 회복시킨다고 보고하였다 [43]. 이 결과는 진세노사이드가 코르티솔의 네 가지 작용 가운데 특히 억제적 작용의 되먹임 고리를 미세 조절하는 '약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)' 역할을 할 가능성을 시사한다. 본서의 중심 논제인 "진세노사이드는 핵수용체의 약한 다중 리간드"라는 가설에 비추어 보면, GR-FKBP51 축에 대한 개입은 코르티솔 절대 농도를 직접 변화시키기보다 수용체 차원에서 신호 해석을 조율하는 기전으로 이해할 수 있다.

FKBP51
FK506 결합 단백질 5
방어 과잉 반응(defense overshoo
Vreim 등 (GR84)
Sa(od
등(2004)
p
역
폐
몰
마
출
도
촉

표 5-3. 글루코코르티코이드의 네 가지 작용 분류 [^9]

작용 유형	시간적 맥락	대표 기전	생물학적 의의	실험적 증거 수준
허용적 (permissive)	스트레스 이전 (기저 수준)	카테콜아민 수용체 발현 유지, PEPCK 기저 발현	다른 스트레스 매개자가 기능하기 위한 배경 조건	부신적출 후 보충 실험 (A 등급)
자극적 (stimulatory)	스트레스 직후 (급성 상승)	간 포도당신생합성 촉진, 지방 분해 증강	에너지 기질 동원	PEPCK 전사 유도 in vivo (A 등급)
억제적 (suppressive)	스트레스 직후~수 시간	NF-κB 억제, 사이토카인 하향 조절	방어 반응의 과잉 방지	LPS 투여 부신적출 모델 (A 등급)
준비적 (preparative)	스트레스 후~다음 노출 이전	해마 MR/GR 비율 재조정, 기억 공고화	다음 스트레스 대비	MR/GR 점유 비율 분석 (B 등급)

[5-6 자리]

X축: 실험군 (Sham, ADX, ADX+CORT 보충). Y축: LPS 투여 후 48시간 내 치사율(%). Sham군 약 5%, ADX군 약 80%, ADX+CORT군 약 20%. 막대그래프에 오차 막대(SEM) 표시. ADX군과 나머지 두 군 사이에 ***p<0.001 표기.

Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Endocrine Reviews, 21(1), 55–89. https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389

5-6. 부신적출 쥐에서 코르티코스테론 보충에 따른 LPS 유도 치사율 변화

GR-MR 이중 수용체 체계

해마 신경세포 핵 내부에 MR(높은 친화도, 기저 코르티솔 점유)과 GR(낮은 친화도, 스트레스 수준 코르티솔 점유)이 공존하는 모식도. 왼쪽: 기저 상태—MR 점유, GR 비점유, 유전자 전사 패턴 A. 오른쪽: 스트레스 상태—MR+GR 모두 점유, 유전자 전사 패턴 B. 중앙 화살표: 코르티솔 농도 상승 방향.

de Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joëls, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. Endocrine Reviews, 19(3), 269-301. https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0331

5.9 적응의 비용 — 알로스타시스 부하

1988년 Sterling과 Eyer는 '알로스타시스(allostasis)'라는 개념을 제안하여, 생체가 변화하는 환경 요구에 적응하기 위해 생리적 설정점(set point) 자체를 능동적으로 변경하는 과정을 기술하였다 [44]. 이 개념은 전통적 항상성(恒常性, homeostasis) 모형

—고정된 설정점으로의 복귀—과 구별된다. 혈압, 심박수, 혈당, 코르티솔 분비 패턴 등은 시간대, 활동 수준, 심리적 상태에 따라 설정점 자체가 이동하며, 이러한 능동적 조절이 단기적으로는 생존에 필수적이다. 그러나 McEwen과 Stellar [68]는 이 적응 과정이 누적적 비용을 수반한다는 점에 주목하여, '알로스타시스 부하(allostatic load)'라는 개념을 도입하였다 [45].

McEwen [71]은 *New England Journal of Medicine* 에서 알로스타시스 부하의 발생 경로를 네 가지 시나리오로 유형화하였다. 첫째, 반복적 스트레스 노출(repeated hits)—빈번한 스트레스 사건이 매번 완전한 HPA 축 활성화를 유발하여 코르티솔 노출의 총량이 증가하는 경우. 둘째, 적응 실패(lack of adaptation)—반복 노출에도 불구하고 코르티솔 반응의 습관화(habituation)가 일어나지 않아 매번 동일한 크기의 반응이 지속되는 경우. 셋째, 반응 종결 실패(inability to shut off)—스트레스 종료 후에도 코르티솔 분비가 기저 수준으로 복귀하지 않는 경우로, 해마의 GR 매개 되먹임 기전의 손상과 관련된다. 넷째, 불충분한 반응(inadequate response)—코르티솔 반응이 불충분하여 면역계 등 다른 방어 체계가 보상적으로 과활성화되는 경우이다 [36].

이 네 가지 시나리오는 각기 다른 병태생리학적 귀결로 수렴한다. 반복적 노출과 적응 실패는 심혈관계에서 지속적 교감신경 활성화 → 혈관 내피 손상 → 동맥경화 촉진의 경로를 밟는다. 반응 종결 실패는 만성적 코르티솔 과잉 → 내장지방(內臟脂肪, visceral fat) 축적 → 인슐린 저항성의 경로로 이어진다. 불충분한 반응은 면역 과활성화 → 자가면역 또는 만성 염증의 방향으로 진행한다 [46]. 이처럼 알로스타시스 부하의 본질은 단일 변수의 이상이 아니라 여러 생리계에 걸친 누적적·다변량적(multivariate) 마모(摩耗, wear and tear)이다.

Seeman 등(1997)은 MacArthur Studies of Successful Aging 코호트에서 알로스타시스 부하를 실제로 측정하는 조작적 지표를 개발하였다. 이 연구에서는 70–79세 고기능 노인 1,189명을 대상으로, 10개의 생물학적 매개변수—수축기 혈압, 이완기 혈압, 허리-엉덩이 비율(waist-to-hip ratio), 총 콜레스

테롤/HDL 비율, 당화혈색소(glycated hemoglobin, HbA1c), DHEA-S, 12시간 야간 뇨 코르티솔, 12시간 야간 뇨 노르에피네프린, 12시간 야간 뇨 에피네프린, 혈청 피브리노겐—을 측정하여 각각 사분위 위험 범위(상위 25% 또는 하위 25%)에 해당하면 1점을 부여하는 방식으로 복합 점수를 산출하였다 [47]. 후속 연구에서 이 복합 점수는 2.5년 후 인지 기능 저하, 신체 기능 저하, 심혈관 사건 발생을 개별 매개변수보다 더 강력하게 예측 하였다 [48].

알로스타시스 부하 개념과 대사 증후군(代謝症候群, metabolic syndrome) 사이에는 상당한 개념적·경험적 중첩이 존재한다. 대사 증후군의 진단 기준—복부 비만, 고혈압, 공복 혈당 상승, 중성지방(triglyceride) 상승, HDL 콜레스테롤 감소—은 알로스타시스 부하의 10개 매개변수 가운데 최소 4개와 직접 겹친다. McEwen [73]은 대사 증후군을 알로스타시스 부하의 한 표현형(phenotype)으로 재해석할 수 있다고 제안하였다. 그러나 알로스타시스 부하는 대사 증후군보다 범위가 넓어 신경내분비(neuroendocrine) 변수(코르티솔, 카테콜아민, DHEA-S)와 면역 변수(CRP, IL-6, 피브리노겐)를 포함한다는 점에서 '스트레스 매개 다계통 마모'라는 더 포괄적 틀을 제공한다 [46].

알로스타시스 부하 모형이 핵수용체 생물학에 대해 갖는 함의는 다층적이다. 만성 코르티솔 과잉이 내장지방 축적을 유도하는 기전에서 GR은 전지방세포(preadipocyte)의 분화를 촉진하는 전사인자로 기능하며, 이 과정에서 PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)와 협력적으로 지방세포 유전자 프로그램을 활성화한다. 인슐린 저항성의 진행에서 GR 매개 포도당신생합성 증가와 LXR(liver X receptor) 매개 지질 대사 변화가 동시에 관여한다. 혈관 내피 손상에서는 GR 매개 항염증 경로의 실효와 함께 NF-κB 경로의 만성 활성화가 동반된다. 이처럼 알로스타시스 부하의 각 구성요소는 하나 이상의 핵수용체 경로를 거치며, 이는 핵수용체가 스트레스의 누적적 결과물을 매개하는 분자적 교차점임을 시사한다.

알로스타시스 부하의 측정에서 가장 중요한 방법론적 원칙은 다변량 접근(multivariate approach)이다. Seeman 등(2001)의

PNAS 논문에서 입증된 바와 같이, 개별 바이오마커(예: 코르티솔 단독)의 예측력은 복합 알로스타시스 부하 점수에 비해 현저히 낮다 [48]. 이는 5.8절에서 논의한 코르티솔 수치의 모호성과 일맥상통하는 결론이다. 임상 연구에서 단일 호르몬 수치에 의존하여 '스트레스 상태'를 판정하는 관행은 알로스타시스 부하 모형에 비추어 보면 명백히 불충분하다. 향후 연구에서는 최소한 신경내분비(코르티솔, DHEA-S), 대사(혈당, 지질), 심혈관(혈압), 면역(CRP) 등 네 계통의 지표를 동시에 포함하는 다변량 패널이 요구된다.

해마의 되먹임 기전 손상은 알로스타시스 부하가 자기 강화적(self-reinforcing)으로 악화되는 핵심 경로이다. Sapolsky [9]는 만성적 글루코코르티코이드 과잉이 해마 CA1 및 CA3 영역 신경세포의 수상돌기(dendrite) 위축과 신경발생(neurogenesis) 억제를 유발한다는 실험적 증거를 종합하였다 [9]. 해마는 HPA 축 음성 되먹임의 주요 부위이므로, 해마 위축은 코르티솔 반응 종결 능력의 감소 → 추가적 코르티솔 과잉 → 추가적 해마 손상이라는 양성 되먹임 고리(positive feedback loop)를 형성한다. 이 '글루코코르티코이드 폭포(glucocorticoid cascade)' 가설은 노화 및 주요 우울 장애에서 관찰되는 해마 부피 감소와 HPA 축 과활성화의 동시 발생을 설명하는 유력한 기전이다.

인삼 관련 연구에서, Lee 등(2020)은 인삼(Panax ginseng)의 적응원(adaptogen)적 효과를 심혈관 기능 조절의 관점에서 체계적으로 검토하였다. 이 리뷰에 따르면 인삼 추출물 및 개별 진세노사이드는 혈압 조절(내피세포 산화질소 합성 촉진), 심근 보호(항산화 스트레스), 지질 대사 개선(LDL 산화 억제) 등 알로스타시스 부하의 심혈관 구성요소에 관여하는 다수의 생리적 매개변수를 동시에 조절한다 [49]. 특히, 진세노사이드 Rd가 Y1 마우스 부신피질 세포에서 ACTH에 의해 유도된 코르티코스테론 분비를 MC2R-cAMP/PKA/CREB 경로 차단을 통해 감소시킨다는 실험 결과는, 진세노사이드가 HPA 축의 말단(부신)에서 코르티솔 합성을 직접 조절할 수 있음을 시사한다 [50]. 이러한 결과들은 알로스타시스 부하의 맥락에서 진세노사이드가 단일 표적이 아닌 다수의 핵수용체(GR, PPARγ, LXR 등)를 통해 여러

계통의 매개변수를 약하게 동시 조절하는 '약한 다중 조절자' 패턴에 부합한다.

표 5-4. 알로스타시스 부하 측정 매개변수 [^47]

생리 계통	매개변수	위험 방향	근거	출처
신경내분비	12시간 야간 뇨 코르티솔	상위 25%	HPA 축 과활성	Seeman et al. [^47]
신경내분비	12시간 야간 뇨 에피네프린	상위 25%	교감-부신수질 과활성	Seeman et al. [^47]
신경내분비	12시간 야간 뇨 노르에피네프린	상위 25%	교감신경 과활성	Seeman et al. [^47]
신경내분비	혈청 DHEA-S	하위 25%	부신 안드로겐 길항 저하	Seeman et al. [^47]
대사	당화혈색소 (HbA1c)	상위 25%	포도당 조절 장애	Seeman et al. [^47]
대사	총 콜레스테롤/HDL 비율	상위 25%	지질 대사 이상	Seeman et al. [^47]
심혈관	수축기 혈압	상위 25%	혈관 부하	Seeman et al. [^47]
심혈관	이완기 혈압	상위 25%	혈관 부하	Seeman et al. [^47]
체형	허리-엉덩이 비율	상위 25%	내장지방 축적	Seeman et al. [^47]
면역/응고	혈청 피브리노겐	상위 25%	만성 염증/응고 활성화	Seeman et al. [^47]

알로스타시스 부하(allostatic load)
McEwen과 Stellar(1993)가 도입한 개념으로, 환경 변화에 대응하여 생리적 설정점을 능동적으로 변경하는 과정의 누적적 생물학적 비용. 혈압, 혈당, 지질, 코르티솔, 카테콜아민, 면역 지표 등 다계통 매개변수의 복합 이상으로 측정되며, 개별 매개변수보다 건강 결과를 더 강력하게 예측한다.

글루코코르티코이드 폭포 가설(glucoco
만성 코르티솔 과잉 → 해마 뉴런 손상 → 음성 되먹임 감소 → 추가적 코르티솔 과잉이라는 자기 강화적 악순환. 노화 및 우울 장애에서 관찰되는 해마 부피 감소와 코르티솔 과분비의 동시 발생을 설명한다.

[5-7 자리]

네 개의 패널. 각 패널의 X축: 시간, Y축: 스트레스 매개자 수준(코르티솔 등). 패널 A '반복적 노출': 다수의 급성 피크가 반복, 각 피크 사이 기저선 회복. 패널 B '적응 실패': 반복 노출에도 피크 높이 감소 없음(습관화 부재). 패널 C '반응 종결 실패': 스트레스 종료 후에도 수준이 기저선으로 복귀하지 않고 높은 수준 유지. 패널 D '불충분 반응': 코르티솔 피크가 낮고, 대신 염증 매개자(CRP 등) 곡선이 보상적으로 상승. 각 패널 하단에 '정상 반응' 파선을 비교 기준으로 표시.

McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. New England Journal of Medicin

5-7. 알로스타시스 부하의 네 가지 발생 시나리오 [^36]

5.10 축들 사이의 간섭

내분비계의 주요 축들—HPA(시상하부–뇌하수체–부신, hypothalamic–pituitary–adrenal), HPG(시상하부–뇌하수체–생식선, hypothalamic–pituitary–gonadal), HPT(시상하부–뇌하수체–갑상선, hypothalamic–pituitary–thyroid)—은 해부학적으로 시상하부와 뇌하수체를 공유하며, 분자적으로도 핵수용체 리간드와 전사 보조 인자(coregulator)를 공유한다. 이러한 구조적 중첩은 하나의 축에서 발생한 변화가 인접 축으로 전파되는 '축간 간섭(cross-talk between axes)'의 물리적 기반이다. 만성 스트레스 하에서 HPA 축이 지배적(dominant) 위치를 점하면, 나머지 축들의 기능이 체계적으로 억제되는 현상이 관찰된다 [40].

HPA–HPG 간섭의 가장 잘 연구된 기전은 글루코코르티코이드에 의한 GnRH(성선자극호르몬 방출호르몬,

gonadotropin-releasing hormone) 맥동(pulsatility) 억제이다. Rivier와 Rivest [51]는 *Biology of Reproduction* 에서, 다양한 종류의 스트레스(구속, 저혈당, 면역 스트레스)가 모두 시상하부 GnRH 분비의 맥동 빈도를 감소시키며, 이 억제가 CRH의 직접 작용과 글루코코르티코이드의 간접 작용 두 경로를 통해 매개된다는 것을 체계적으로 검토하였다 [51]. 시상하부 수준에서 CRH 뉴런은 GnRH 뉴런에 직접 억제성 시냅스를 형성하고, 동시에 β-엔도르핀(β-endorphin) 분비를 촉진하여 GnRH 맥동을 추가로 억제한다. 말초 수준에서는 코르티솔이 난소(卵巢)와 정소(精巢)에서 성 스테로이드 합성 효소의 발현을 직접 하향 조절한다.

이러한 HPA-HPG 간섭의 생물학적 의미는 진화적 관점에서 해석할 수 있다. 위기 상황에서 생존에 즉각적 도움이 되지 않는 기능—생식(生殖), 성장(成長), 면역의 일부—에 자원을 배분하는 것은 적응적이지 않다. 따라서 HPA 축 활성화 시 HPG 축이 억제되는 것은 '자원 재배분(resource reallocation)'의 일환으로, 에너지와 면역 자원을 급성 위협 대응에 집중시키는 진화적 전략이다 [8]. 그러나 이 전략은 급성 위기에 최적화되어 있으므로, 만성 스트레스에서는 지속적 생식 억제 → 시상하부성 무월경(hypothalamic amenorrhea), 성욕 감퇴, 남성 불임 등의 임상 문제로 전환된다.

HPA-HPT 간섭도 광범위하게 문서화되어 있다. 만성 질병이나 스트레스 하에서 혈청 갑상선 호르몬(thyroid hormone) 수준이 정상 범위를 벗어나면서도 TSH(갑상선자극호르몬, thyroid-stimulating hormone)가 적절히 반응하지 않는 '비갑상선 질환 증후군(nonthyroidal illness syndrome, NTIS)' 또는 '정상갑상선 기능 질환 증후군(euthyroid sick syndrome)'은 이러한 축간 간섭의 대표적 임상 표현이다 [52]. NTIS의 핵심 소견은 혈청 총 T3(triiodothyronine) 감소, 역 T3(reverse T3, rT3) 증가, T4(thyroxine)는 정상 또는 감소, TSH는 정상 또는 부적절하게 낮은 패턴이다. 이 변화의 기전에는 (1) 코르티솔에 의한 시상하부 TRH(갑상선자극호르몬 방출호르몬) 분비 억제, (2) 말초 조직에서 제1형 탈요오드 효소(type 1 deiodinase, D1)의

활성 저하 및 제3형 탈요오드 효소(type 3 deiodinase, D3)의 활성 증가, (3) 전염증성 사이토카인(IL-6, TNF-α)에 의한 갑상선 호르몬 결합 단백질의 변화 등이 관여한다.

NTIS에서 T4→T3 전환의 감소는 단순한 '갑상선 기능 저하'가 아니라, 에너지 소비를 줄이기 위한 적응적 반응일 가능성이 제기되어 왔다. T3는 기초 대사율(基礎代謝率, basal metabolic rate)을 직접 결정하는 핵수용체—갑상선 호르몬 수용체(thyroid hormone receptor, TR) α 및 β—의 리간드이므로, T3 수준의 감소는 중환자의 에너지 보존에 기여할 수 있다. 그러나 이 해석은 논란의 여지가 있으며, 지속적 T3 저하가 심근 기능 저하, 장관 운동 감소, 신경인지 둔화를 초래할 수 있다는 반론도 존재한다 [52]. 이 논쟁은 5.8절에서 논의한 코르티솔의 '보호적 vs. 손상적' 이중성과 정확히 평행하며, 급성 적응 기전이 만성화될 때 비용이 이득을 초과하는 알로스타시스 부하의 논리와도 일맥상통한다.

축간 간섭의 분자적 기반에서 핵수용체 간의 공동 인자(coregulator) 경쟁은 중요한 기전이다. GR, TR, 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER) 등은 모두 공통적으로 SRC(steroid receptor coactivator) 패밀리 단백질, CBP/p300 등의 전사 보조 활성자(coactivator)를 사용한다. 만성 스트레스로 GR이 지속적으로 활성화되면 제한된 양의 보조 활성자가 GR에 편향적으로 동원되어, TR이나 ER이 사용할 수 있는 보조 활성자 풀(pool)이 감소할 수 있다. 이 '보조 인자 포획(coregulator squelching)' 현상은 세포 수준에서 축간 간섭의 분자적 메커니즘을 제공한다. 루시퍼라아제(luciferase) 리포터 분석 실험에서 GR의 과발현은 TR-매개 전사 활성을 용량 의존적으로 감소시키며, SRC-1을 공동 도입하면 이 억제가 해소되는 것이 관찰되었다.

축간 간섭은 진단적 함의도 갖는다. 만성 스트레스 환자에서 발견되는 경미한 T3 저하 또는 FSH/LH 맥동 감소가 갑상선이나 생식선 자체의 질환에서 기인한 것인지, 아니면 HPA 축 과활성화에 의한 이차적 간섭인지를 구별하는 것은 임상적으로 매우 중요하다. 전자의 경우 갑상선 호르몬 보충이나 성선 자극 치료

가 적절하지만, 후자의 경우에는 HPA 축의 과활성화를 교정하는 것이 근본적 해결책이다. Tsigos와 Chrousos [41]는 이러한 감별을 위해 CRH 자극 검사, ACTH 자극 검사, TRH 자극 검사, GnRH 자극 검사를 병행하여 각 축의 예비력(reserve)과 되먹임 감도를 동시에 평가하는 프로토콜을 권고하였다 [41].

진화적 관점에서 축간 간섭은 '우선순위 재배분(priority reallocation)' 전략의 내분비적 구현이다. Chrousos [8]가 *New England Journal of Medicine* 에서 제안한 틀에 따르면, HPA 축은 위기 상황에서 "지휘관(commander)" 역할을 수행하여, 생식(HPG), 성장(GH 축), 갑상선 기능(HPT)에 배분되던 자원을 '회수'하여 즉각적 생존 기능—에너지 동원, 면역 재편, 각성 유지—에 재배분한다. 이 모형에서 각 축은 독립적 시스템이 아니라 공통 자원 풀을 공유하는 경쟁적 모듈이며, HPA 축의 과활성화는 다른 모듈의 기능 저하를 필연적으로 수반한다. 이 해석은 알로스타시스 부하가 단일 축의 이상이 아니라 다축 동시 이상으로 나타나는 이유를 설명한다.

인삼과 진세노사이드 연구에서 축간 간섭을 조절하는 약리적 작용이 보고된 바 있다. Jiang 등(2017)은 만성 스트레스 모델에서 진세노사이드 Rg1이 HPA 축(코르티코스테론 감소, CRH mRNA 하향)과 HPG 축(혈청 테스토스테론 회복, GnRH 발현 정상화)을 동시에 조절한다는 결과를 보고하였다 [42]. 이 연구에서 Rg1 투여군(5, 10, 20 mg/kg, 21일간 복강 내 주사)은 CUMS 대조군에 비해 혈장 코르티코스테론이 용량 의존적으로 감소하였고, 정소 무게와 혈청 테스토스테론이 정상 대조군 수준으로 회복되었다. 주목할 점은 Rg1이 HPA 축만 억제한 것이 아니라 HPG 축을 동시에 회복시켰다는 것이다. 이는 진세노사이드가 하나의 축에 대한 단일 표적 약물이 아니라, 축간 균형 자체를 조율하는 다중 표적 조절자의 프로파일을 보임을 시사한다. 본서의 핵심 논제에 비추어 보면, 이러한 축간 동시 조절은 진세노사이드가 GR, ER, TR 등 복수의 핵수용체에 약한 친화도로 동시에 작용하여 공동 인자 배분의 균형을 미세 조율하는 기전으로 설명될 수 있다. 다만, 이러한 기전적 해석은 현재까지 간접적 증거에 기반한 가설 수준이며 (근거 등급 C), 직접적인

보조 인자 경쟁 분석과 다축 동시 모니터링을 포함한 전향적 연구가 필요하다.

표 5-5. 만성 스트레스에서 HPA 축 과활성화에 따른 인접 축 영향

영향받는 축	주요 변화	기전	임상 결과	출처
HPG 축	GnRH 맥동 빈도 ↓, LH/FSH ↓	CRH의 GnRH 뉴런 직접 억제 + β-엔도르핀 매개 억제 + 코르티솔의 생식선 스테로이드 합성 억제	시상하부성 무월경, 성욕 감퇴, 남성 불임	Rivier & Rivest [^51]
HPT 축	T3 ↓, rT3 ↑, TSH 부적절하게 정상	코르티솔에 의한 TRH 억제 + D1 ↓ / D3 ↑ + 사이토카인 효과	NTIS (euthyroid sick syndrome), 기초 대사율 저하	Wartofsky & Burman [^52]
GH 축	GH 맥동 ↓, IGF-1 ↓	코르티솔에 의한 GHRH 억제 + 소마토스타틴 증가	성장 지연(소아), 근육량 감소(성인)	Chrousos [^53]
면역계	Th1→Th2 전환, NK 세포 활성 ↓	GR 매개 사이토카인 프로파일 전환	감염 감수성 증가, 자가면역 경향 변화	Chrousos & Gold [^40]

비갑상선 질환 증후군(nonthyroidal illn
만성 질병, 수술, 기아, 중증 스트레스 등 갑
열적 T3가 감소하고 r
T3가 증가하며, TSH
는 부적절하게 정상
또는 저하를 보이는
상태. T4→T3 전환 효
소(탈요오드 효소)의
활성 변화, 코르티솔
에 의한 TRH 억제, 사
이토카인 매개 결합
단백질 변화가 복합적
으로 관여한다.
보조 인자 포획(coregulator squelchin
하나의 핵수용체가 지
속적으로 활성화되어
제한된 양의 공유 전
사 보조 활성자(SRC-
1, CBP/p300 등)를
독점함으로써, 동일
보조 인자를 필요로
하는 다른 핵수용체의
전사 활성이 감소하
는 현상.

[5-8 자리]

중앙에 시상하부(hypothalamus)와 뇌하수체(pituitary). 시상하부에서 CRH 뉴런(적색)이 하방으로 ACTH→부신→코르티솔 경로를 활성화(굵은 적색 화살표). 동시에 CRH 뉴런에서 GnRH 뉴런(청색)으로 억제 신호(적색 T자 막대, 'β-endorphin 매개'로 표기). 코르티솔에서 TRH 뉴런(녹색)으로 억제 신호(적색 T자 막대). 코르티솔에서 GHRH 뉴런(주황색)으로 억제 신호. 하단에 각 축의 말초 표적 기관: 생식선(HPG, 약화된 청색), 갑상선(HPT, 약화된 녹색), 간·근육(GH, 약화된 주황색). 전체적으로 HPA 축만 굵은 선, 나머지 축은 얇은 파선으로 표현하여 '자원 재배분'을 시각적으로 전달.

Chrousos, G. P. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. New E

5-8. 만성 스트레스 시 HPA 축의 인접 축 억제 모식도

5.11 자율신경계 — 두 갈래 전선

내장 기관의 불수의적 조절을 담당하는 자율신경계(自律神經系, Autonomic Nervous System; ANS)는 20세기 초 John Newport Langley가 체계적으로 명명한 이래 교감신경(交感神經, Sympathetic nervous system)과 부교감신경(副交感神經, Parasympathetic nervous system)이라는 두 갈래 구조로 이해되어 왔다. '자율(autonomic)'이라는 명칭은 의식적 통제에서 벗어나 있다는 뜻이지만, 실제로 ANS는 시상하부(視床下部, Hypothalamus), 뇌간(腦幹, Brainstem), 그리고 전전두피질(前前頭皮質, Prefrontal cortex)로부터 지속적으로 하향 조절(top-down modulation)을 받는다 [53]. 이 장에서는 ANS의 구조적 기반을 먼저 정리한 뒤, 5.12절에서 그 균형을 비침습적으

로 읽는 창(심박변이도)을, 5.13절에서 신경–면역 교차 회로를 차례로 다룬다. ANS를 단순한 '가속 페달 대 브레이크'의 은유로 축소하면 그 정교한 통합 기능을 놓치게 되므로, 본절에서는 '두 개의 다이얼(dual dial)' 모형을 강조한다.

교감신경은 흉요수 유출(**胸腰髓流出**, Thoracolumbar outflow)로 불리며, 척수의 T1에서 L2 분절 측각(**側角**, Intermediolateral column)에 절전 신경원(**節前神經元**, Preganglionic neuron) 세포체가 위치한다. 이 절전 섬유는 비교적 짧은 경로를 거쳐 척주(**脊柱**) 양측에 종렬로 배열된 교감신경절 사슬(**交感神經節鎖**, Sympathetic chain ganglia) 또는 복강 내 전척추 신경절(Prevertebral ganglia)에서 시냅스를 형성한다. 절전 시냅스의 신경전달물질은 아세틸콜린(Acetylcholine; ACh)이며 니코틴성 수용체(Nicotinic receptor)를 활성화한다. 여기서 출발하는 절후 신경원(**節後神經元**, Postganglionic neuron)은 긴 축삭을 통해 표적 장기에 도달하며, 주로 노르아드레날린(Noradrenaline; NA)을 분비하여 아드레날린성 수용체(α_1, α_2, β_1, β_2, β_3)를 활성화한다 [53]. 이 광범위한 분포 구조는 위급 상황에서 다수 장기를 동시에 활성화하는 '대량 방출(mass discharge)' 패턴을 가능하게 한다.

부교감신경은 두천수 유출(**頭薦髓流出**, Craniosacral outflow)로 구분된다. 뇌간에서 기원하는 뇌신경 III(동안신경), VII(안면신경), IX(설인신경), X(미주신경)과 천수 S2–S4 분절이 그 기원이다. 이 중 미주신경(**迷走神經**, Vagus nerve; CN X)은 부교감신경의 주축으로, 흉부와 복부 내장의 약 75%를 지배한다. 부교감신경의 절전 섬유는 교감신경과 반대로 길며, 표적 장기 인접 또는 내부에 위치한 신경절(Terminal ganglia)에서 시냅스를 형성하므로 절후 섬유가 매우 짧다. 절전과 절후 시냅스 모두에서 ACh가 분비되지만, 표적 장기의 효과기(Effector) 수용체는 무스카린성 수용체(Muscarinic receptor; M_1, M_2, M_3)이다 [53]. 이 구조적 특성은 부교감신경이 교감신경에 비해 보다 국소적이고 정밀한 조절을 수행함을 의미한다.

전통적 교과서에서는 교감신경을 '가속기(accelerator)', 부교감신경을 '제동기(brake)'로 비유하며 양자 간 단순 길항

(antagonism) 관계를 강조해 왔다. 그러나 현대 자율신경 생리학에서는 이른바 '이중 다이얼(dual dial)' 모형이 더 정확한 기술로 인정된다. 이 모형에 따르면 두 신경계는 독립적으로 조절 강도를 높이거나 낮출 수 있으며, 동시 활성화(co-activation)와 동시 억제(co-inhibition)가 모두 가능하다 [53]. 예를 들어, 심장에서 교감 활성이 증가하면 심박수와 수축력이 상승하고, 미주 활성이 증가하면 심박수가 감소하지만, 안정 상태에서는 미주 긴장(vagal tone)이 우세하여 고유 동방결절(洞房結節, Sinoatrial node) 발화 빈도(약 100회/분)보다 낮은 안정 심박수(약 60–80회/분)가 유지된다. 운동 시에는 미주 철회(vagal withdrawal)가 먼저 일어나고 이어서 교감 활성이 증가하는 순차적 과정이 관찰되어, 양자가 단순한 시소(seesaw)가 아님을 보여 준다.

미주신경의 기능을 논할 때 흔히 간과되는 사실은 미주 섬유의 약 80%가 구심성(求心性, Afferent) 감각 섬유라는 점이다. 이 구심 섬유는 심장, 폐, 위장관, 간 등 내장 장기의 기계적 신장, 화학적 조성, 삼투압, 그리고 염증 매개물질(사이토카인 등)에 관한 정보를 뇌간의 고립핵(孤立核, Nucleus Tractus Solitarius; NTS)으로 전달한다 [54]. NTS는 이 정보를 시상하부, 편도체(扁桃體, Amygdala), 전전두피질로 중계하여 자율신경 출력의 조정, 내분비 반응의 촉발, 그리고 내수용감각(Interoception)의 형성에 기여한다. 이러한 구심 경로는 5.13절에서 다룰 염증 반사(Inflammatory reflex)의 감각 측(sensing limb)을 구성하며, 장-뇌 축(Gut-brain axis)의 주요 해부학적 기반이기도 하다.

부신수질(副腎髓質, Adrenal medulla)은 ANS와 내분비계가 교차하는 독특한 구조물이다. 발생학적으로 부신수질의 크롬친화세포(Chromaffin cell)는 신경능선(Neural crest)에서 기원하여 교감 절후 신경원과 동일한 전구세포에서 분화한다. 그러나 이 세포들은 축삭을 발달시키지 않고, 대신 교감 절전 섬유의 ACh 자극을 받아 에피네프린(Epinephrine; 약 80%)과 노르에피네프린(Norepinephrine; 약 20%)을 혈류로 직접 분비하는 신경내분비세포(Neuroendocrine cell)로 기능한다 [53]. Walter B.

Cannon이 1929년 기술한 '투쟁-도피 반응(Fight-or-flight response)'의 핵심 효과기(effector)인 부신수질은, 신경 신호를 호르몬 신호로 전환하는 변환기(transducer)로서 제5장 전반부에서 다룬 HPA 축의 부신피질과 해부학적으로 인접하면서도 기능적으로는 교감신경의 연장선에 놓인다. 혈중 에피네프린은 심장의 β_1 수용체(심박수·수축력 증가), 기관지의 β_2 수용체(기관지 확장), 피부 혈관의 α_1 수용체(혈관 수축), 골격근 혈관의 β_2 수용체(혈관 확장), 간의 β_2 수용체(글리코겐 분해)에 작용하여 전신적 긴급 대비 상태를 조성한다.

교감신경의 표적 기관 중 대사적으로 중요하면서도 최근까지 주목받지 못한 곳이 백색지방조직(**白色脂肪組織**, White Adipose Tissue; WAT)이다. Bartness와 Song [69]은 WAT가 교감 절후 섬유의 직접 지배를 받으며, 실험적으로 WAT의 교감신경 제거(sympathetic denervation)를 수행하면 지방 분해(lipolysis)가 차단됨을 입증하였다. 교감 섬유에서 분비된 NA는 지방세포 표면의 β_3-아드레날린성 수용체(β_3-Adrenergic receptor)에 결합하여 호르몬 감수성 리파제(Hormone-sensitive lipase; HSL)를 활성화하고, 이를 통해 유리지방산(**遊離脂肪酸**, Free Fatty Acids; FFA)과 글리세롤이 혈류로 방출된다. 스트레스와 운동 시 지방 동원(fat mobilization)이 촉진되는 기전이 바로 이 교감 신경-지방 축이며, 이는 갈색지방조직(Brown adipose tissue)의 열 발생(thermogenesis)과 백색지방의 '갈변(browning)' 현상에도 관여한다. 제5장에서 반복적으로 확인하듯, ANS 경로는 대사 조절의 최종 단계에서 핵수용체와 만나게 된다.

임상적 관점에서 ANS의 균형 이탈, 즉 자율신경기능장애(Dysautonomia)는 다양한 질환 상태와 연관된다. 만성적 교감과활성은 고혈압(**高血壓**), 대사증후군(**代謝症候群**), 심혈관 질환의 위험을 높이며, 미주 긴장의 저하는 불량한 심혈관 예후의 독립적 예측 인자로 확인되어 왔다 (La Rovere et al., 1998). 중요한 점은 ANS가 내분비계와 분리된 체계가 아니라는 사실이다. 부신수질을 통한 교감-내분비 교차, HPA 축과의 시상하부 수준 통합, 그리고 내분비 장기(갑상선, 췌장, 성선)에 대한 직접적

자율신경 지배를 통해 ANS와 호르몬 축은 중첩된 네트워크를 형성한다. 이 네트워크의 최종 출력—코르티솔, 갑상선 호르몬, 에피네프린 등—이 세포핵 내의 수용체에 도달하여 유전자 발현을 조절하는 과정은 본서 제2부의 핵심 주제이다.

인삼 유효 성분과 관련하여, Mu 등(2019)은 진세노사이드(ginsenoside) Rb1이 3T3-L1 지방세포에서 β_3-아드레날린성 수용체 의존적 지방 분해와 열 발생을 유도함을 보고하였다. 이 연구에서 Rb1(20 μM)을 처리한 지방세포는 β_3-수용체 발현이 증가하고, 미토콘드리아 탈공역 단백질 1(Uncoupling protein 1; UCP1)이 상향 조절되어 갈변 표현형을 나타내었으며, db/db 당뇨 마우스 모델에서도 체중 감소와 내당능 개선이 확인되었다. β_3-수용체 길항제(SR59230A) 전처리 시 이 효과가 소실되어 Rb1의 작용이 교감신경의 지방 분해 경로와 동일한 수용체를 경유함이 입증되었다 [55]. 이는 진세노사이드가 교감 신경계의 대사 조절 경로에 '약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)'로 개입할 수 있음을 시사하는 전임상 수준(근거 등급 C)의 발견이다.

표 5-2. 교감신경과 부교감신경의 구조·기능 비교

특성	교감신경(Sympathetic)	부교감신경(Parasympathetic)	출처
기원	흉요수 척수(T1–L2)	두천수(뇌간 CN III/VII/IX/X, S2–S4)	Jänig [53]
절전 신경원 길이	짧음	길음	Jänig [53]
절후 신경원 길이	길음	짧음	Jänig [55]
주요 절후 신경전달물질	노르아드레날린(NA)	아세틸콜린(ACh)	Jänig [53]
효과기 수용체	α_1, α_2, β_1, β_2, β_3	M_1, M_2, M_3	Jänig [53]
신경절 위치	척주 인접(교감신경절 사슬/전척추 신경절)	표적 장기 인접 또는 내부	Jänig [53]
활성화 패턴	광범위 분산 가능(mass discharge)	국소 정밀 조절	Jänig [53]; Task Force [74]
안정시 우세도	낮음	높음(미주 긴장 우세)	

자율신경계(自律神經系, Autonomic N
내장 기관의 불수의적 기능—심박, 혈압, 소화 등을 조절하는 말초 신경계의 분절로, 교감신경과 부교감신경의 두 갈래 및 장관 신경계(Enteric nervous system)를 포함한다

크롬친화세포(Chromaffin cell)
부신수질에 위치하며 신경능선에서 기원한 신경내분비세포. 교감 절전 섬유의 아세틸콜린 자극을 받아 에피네프린과 노르에피네프린을 혈류로 분비함으로써, 신경 신호를 내분비 신호로 전환하는 교차점 역할을 한다.

[5-6 자리]

중앙에 뇌간과 척수를 종축으로 배치한다. 좌측에 교감신경 경로를 도식화하되, T1-L2 측각에서 출발하는 짧은 절전 섬유가 척주 양측의 교감신경절 사슬(세로 점선)에서 시냅스하고, 긴 절후 섬유가 심장·혈관·지방조직·부신수질로 방사하는 모습을 그린다. 우측에 부교감신경 경로를 도식화하되, 뇌간(CN X 미주신경 강조)과 S2-S4에서 출발하는 긴 절전 섬유가 표적 장기 인접 신경절에서 시냅스 후 짧은 절후 섬유로 심장·위장관·방광에 연결되는 모습을 그린다. 부신수질은 교감 절전 섬유와 혈류 사이 교차점으로 별도 박스 처리하고, 에피네프린이 혈류로 분비되는 화살표를 굵게 표시한다. 절전 시냅스에는 'ACh/Nicotinic', 교감 절후에는 'NA/α,β', 부교감 절후에는 'ACh/Muscarinic'을 레이블한다.

Jänig, W. (2006). The integrative action of the autonomic nervous system: Neurobiology of homeostasis. Ca

5-6. 자율신경계의 이중 지배 구조와 부신수질 교차점

5.12 심장 박동에 새겨진 균형 — 심박변이도

심장은 매 박동마다 정확히 같은 간격으로 뛰지 않는다. 건강한 동방결절은 교감·부교감 신경의 실시간 입력, 호흡 주기, 혈압 변동, 호르몬 농도 변화에 따라 박동 간격(R–R interval)을 밀

리초(ms) 단위로 미세하게 조정한다. 이 박동 간 변동을 심박변이도(心搏變異度, Heart Rate Variability; HRV)라 부른다. HRV는 부정맥(不整脈)의 불규칙성과 본질적으로 다르다. 부정맥이 전도 체계의 병리적 이상에서 기인하는 반면, HRV는 ANS의 동적 조절 능력을 반영하는 생리적 현상이다 [56]. 높은 HRV는 외부 요구에 유연하게 대응할 수 있는 자율신경 예비력(autonomic reserve)이 충분함을 의미하며, 낮은 HRV는 이 예비력의 고갈—즉, 자율신경 경직(autonomic rigidity)—을 시사한다.

HRV를 정량적으로 분석하는 데 전환점이 된 것은 Akselrod 등(1981)의 연구이다. 이 연구진은 의식이 있는 개(犬)에서 연속 심박 간격 시계열(time series)에 파워 스펙트럼 분석(Power spectrum analysis)을 적용하여, 각 주파수 대역의 파워가 특정 자율신경 기전을 반영함을 처음으로 입증하였다. 구체적으로, 아트로핀(Atropine, 무스카린 차단제) 투여 시 고주파(High Frequency; HF) 대역의 파워가 소실되고, 프로프라놀롤(Propranolol, β 차단제) 투여 시 저주파(Low Frequency; LF) 대역이 감소하는 약리학적 차단 실험을 통해, 스펙트럼 분석이 자율신경 각 분절의 활성을 비침습적으로 추정하는 도구가 될 수 있음을 보여 주었다 [57]. 이 발견은 이후 40년간 수천 건의 HRV 연구를 촉발한 방법론적 기반이 되었다.

1996년 유럽심장학회(European Society of Cardiology)와 북미심장전기생리학회(North American Society of Pacing and Electrophysiology)는 공동 위원회(Task Force)를 구성하여 HRV 측정·해석·임상 활용의 표준을 발표하였다. 이 Task Force 기준은 기록 길이(5분 단시간 기록 vs. 24시간 장시간 기록), 전처리(잡음 제거, 이소성 박동 보정), 시간 영역(time domain) 지표, 주파수 영역(frequency domain) 지표, 그리고 비선형 지표의 정의와 권장 사용법을 체계화하였다 (Task Force, 1996). 특히 이 문서는 기록 조건의 표준화가 선행되지 않으면 연구 간 비교가 불가능하다는 점을 강조하였으며, 이후 모든 HRV 연구의 방법론적 준거로 기능하고 있다. 20년 이상이 지난 현재에도 이 표준은 근본적으로 유효하지만, 비선형 분석과 다

변량 접근의 발전에 따른 업데이트 필요성이 논의되고 있다.

주파수 영역 분석에서 가장 명확한 생리학적 해석을 갖는 것은 고주파(HF) 대역(0.15 – 0.40 Hz)이다. 이 대역의 파워는 호흡에 동기화된 동방결절의 주기적 감속과 가속, 즉 호흡동성부정맥(呼吸洞性不整脈, Respiratory sinus arrhythmia; RSA)을 반영하며, 미주신경의 심장 조절 활성에 대한 정량적 지표로 광범위하게 인정된다 (Task Force, 1996). 흡기 시 미주 활성이 일시적으로 억제되어 심박수가 증가하고, 호기 시 미주 활성이 회복되어 심박수가 감소하는 이 현상은, ACh의 빠른 분해 속도(콜린에스테라아제에 의한 밀리초 단위 가수분해)가 허용하는 급속 조절의 결과이다. 따라서 HF 파워는 부교감(미주) 활성의 신뢰할 수 있는 비침습적 추정치로 사용된다.

반면 저주파(LF) 대역(0.04 – 0.15 Hz)의 생리학적 해석은 지난 수십 년간 상당한 논쟁의 대상이었다. 초기 문헌에서는 LF를 '교감 활성의 지표'로 해석하는 경향이 강했으나, 약리학적 차단 연구들은 LF 파워가 교감과 부교감 활성의 혼합을 반영하며, 특히 압력수용기 반사(Baroreflex) 활성의 영향을 강하게 받음을 보여 주었다 [56]. 아트로핀 투여 시 LF 파워가 현저히 감소한다는 사실은, LF에 상당한 부교감 성분이 포함되어 있음을 의미한다. 따라서 LF를 순수한 교감 활성 지표로 해석하는 것은 과도한 단순화이며, 현재의 합의는 LF가 '교감·부교감 양쪽 입력과 압력수용기 반사의 복합적 반영'이라는 것이다.

LF/HF 비(ratio)를 '교감–부교감 균형(sympathovagal balance)'의 지표로 사용하는 관행 역시 주의가 필요하다. 이 비율이 높으면 교감 우세, 낮으면 부교감 우세로 해석하는 단순 도식은, LF 자체가 순수 교감 지표가 아닌 이상 논리적 근거가 약하다. Shaffer와 Ginsberg [56]는 LF/HF 비에 의존하는 해석의 한계를 체계적으로 검토하며, 단일 비율로 복잡한 자율신경 상태를 포착하려는 시도가 생리학적으로 지나치게 단순하다고 경고하였다. 대안으로, 시간 영역의 RMSSD(Root Mean Square of Successive Differences)가 HF와 높은 상관을 보이면서도 주파수 분석의 기술적 가정(정상성 등)에 덜 민감하여 미주 활성의 강건한 추정치로 제안되고 있다 [56]. 시간 영역 지표 중

SDNN(Standard Deviation of Normal-to-Normal intervals)은 전체 변이성의 총량을 반영하며, 24시간 기록에서의 SDNN은 교감과 부교감 양쪽 활성을 모두 포함하는 포괄적 지표로 사용된다.

HRV의 임상적 중요성이 가장 극적으로 입증된 영역은 급성 심근경색(心筋梗塞, Acute Myocardial Infarction; AMI) 후 사망률 예측이다. Kleiger 등(1987)은 Multicenter Post-Infarction Research Group의 808명 AMI 생존자 코호트에서, 24시간 SDNN이 50 ms 미만인 환자의 사망 위험이 SDNN 100 ms 이상인 환자의 5.3배에 달함을 보고하였다. 이 연관은 좌심실 기능, 심실 이소성 박동 빈도, 연령 등을 보정한 후에도 유의하였다 [58]. 이후 La Rovere 등(1998)의 ATRAMI(Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) 연구는 1,284명의 전향적 코호트에서 압력수용기 반사 민감도(Baroreflex sensitivity)와 HRV를 동시에 측정하여, 양자 모두가 심장 사망의 독립적 예측 인자임을 확인하였다 (La Rovere et al., 1998). 이러한 발견은 AMI 후 환자에서 자율신경 평가의 임상적 가치를 확립하였으며, 근거 등급 A(다수의 대규모 전향적 연구)에 해당한다.

Thayer와 Lane [59]은 HRV를 단순한 심장 지표를 넘어 '신경내장 통합(Neurovisceral integration)'의 관점에서 재해석하였다. 이 모형에 따르면, 전전두피질-편도체-시상하부-NTS-미주신경으로 이어지는 중추 자율 네트워크(Central Autonomic Network; CAN)가 심장 미주 출력을 조절하며, HRV는 이 네트워크의 유연성을 반영하는 말단 지표(peripheral readout)이다. 높은 HRV는 전전두피질의 억제 조절이 효과적으로 작동하여 정서 조절, 인지 수행, 적응 능력이 양호한 상태를 시사하는 반면, 낮은 HRV는 전전두 억제의 실패, 편도체 과활성, 그리고 만성 위협 상태로의 고착을 반영할 수 있다 [59]. 이 관점에서 HRV는 자율신경계의 '출력 보고서'인 동시에 중추 신경계의 통합 기능을 비침습적으로 엿보는 창이 된다.

인삼과 HRV의 관계를 직접 검토한 무작위 대조 시험으로, Choi 등(2019)은 고스트레스 상태의 성인 남녀를 대상으로 고

려홍삼(Korean Red Ginseng; KRG) 3 g/일을 6주간 투여하는 이중맹검 위약 대조 시험을 수행하였다. 그 결과, KRG 군에서 스트레스 관련 호르몬(코르티솔, 카테콜아민)의 감소와 함께 자율신경 균형의 개선이 보고되었으며, 특히 부교감 관련 지표의 회복 경향이 관찰되었다 [60]. 이 연구의 근거 등급은 B(단일 RCT)이며, HRV 변화의 효과 크기와 장기 추적 자료가 부족하여 확정적 결론에는 추가 연구가 필요하다. 그러나 인삼이 자율신경 조절에 관여할 수 있다는 가설을 지지하는 인체 수준의 근거로서 의미가 있으며, 5.11절에서 다룬 교감 신경 경로(β_3 수용체 매개 지방 분해)에 대한 Rb1의 전임상 효과와 함께 고려할 때, 진세노사이드가 ANS의 다중 접점에 작용하는 '약한 다중 조절자'로서의 가능성을 시사한다.

표 5-3. 심박변이도 주파수 영역 지표의 정의와 해석

지표	주파수 범위 (Hz)	생리학적 해석	임상적 의의	주요 근거
ULF	< 0.003	일주기 리듬, 체온 조절, 내분비 주기	24시간 기록에서만 평가 가능	Shaffer & Ginsberg [^56]
VLF	0.003 – 0.04	체온 조절, 레닌-안지오텐신계, 내분비 리듬	저하 시 염증·사망률 증가와 연관	Shaffer & Ginsberg [^56]
LF	0.04 – 0.15	교감·부교감 혼합, 압력수용기 반사	'교감 지표' 해석에 주의 필요	Task Force [^74]
HF	0.15 – 0.40	부교감(미주) 활성, RSA 반영	심장 미주 긴장의 정량 지표	Task Force [^74]
LF/HF ratio	—	교감–부교감 비율(해석 논쟁 중)	단일 비율의 과도 해석 경계	Shaffer & Ginsberg [^56]

심박변이도(心搏變異度, Heart Rate Va
연속된 정상 심박 간격(R-R interval)의 시
능력을 비침습적으로 정량화하는 생체지표이다. 시간 영역(SDNN, RMSSD), 주파수 영역(LF, HF), 비선형 지표 등으로 분석된다.

호흡동성부정맥(呼吸洞性不整脈, Resp
호흡 주기에 동기화되어 흡기 시 심박수가 증가하고 호기 시 감소하는 생리적 현상. 미주신경의 심장 조절 활성을 반영하며, HRV의 HF 대역에 해당한다.

5.13 신경이 염증을 끄는 회로

면역계(免疫系, Immune system)와 신경계(神經系, Nervous system)는 오랫동안 독립된 체계로 다루어져 왔다. 면역학 교과서는 사이토카인(Cytokine)과 세포 매개 방어를 중심으로, 신경학 교과서는 시냅스 전달과 전기적 활동을 중심으로 각각의 영역을 기술하였다. 그러나 20세기 말부터 축적된 실험적 근거는 두 체계가 해부학적·분자적으로 긴밀하게 연결되어 있으며, 신

경 회로가 면역 반응을 실시간으로 조절할 수 있음을 보여 주었다 [54]. 특히 미주신경을 매개로 한 콜린성 항염증 경로(Cholinergic anti-inflammatory pathway; CAP)의 발견은 신경-면역 상호작용의 패러다임을 전환하였고, '생체전자의학(Bioelectronic medicine)'이라는 새로운 치료 영역의 개념적 기반을 제공하였다.

Tracey [54]는 Nature 종설에서 '염증 반사(Inflammatory reflex)'라는 개념을 체계적으로 제안하였다. 이 모형의 핵심은 면역 반응이 고전적 반사궁(reflex arc)의 논리—구심 감지(afferent sensing) → 중추 통합(central integration) → 원심 조절(efferent control)—를 따라 신경계에 의해 실시간 모니터링되고 조절된다는 것이다. 구심 측에서, 말초 조직의 염증 매개물질(TNF-α, IL-1β 등)은 미주 구심 섬유의 말단에 존재하는 사이토카인 수용체와 패턴인식수용체를 활성화하여 그 신호를 NTS로 전달한다. 이 정보는 배측운동핵(Dorsal motor nucleus of vagus; DMV)과 의핵(Nucleus ambiguus)을 거쳐 미주 원심 출력을 촉발한다 [54]. 즉, 면역 반응은 단지 체액 매개의 느린 피드백에만 의존하는 것이 아니라, 신경 매개의 빠른(초 단위) 반사적 조절을 받는다.

이 반사의 원심 측을 실험적으로 처음 입증한 것은 Borovikova 등(2000)의 획기적 연구이다. 이 연구진은 쥐(rat)에 내독소(Endotoxin, Lipopolysaccharide; LPS)를 정맥 주사하여 전신 염증 반응을 유도한 뒤, 미주신경의 경부(cervical) 원심 가지를 전기 자극(Vagus Nerve Stimulation; VNS)하였다. 그 결과 혈청 TNF-α 농도가 위자극(sham stimulation) 대비 약 75% 감소하였으며, IL-1β, IL-6, IL-18 등 전염증 사이토카인(Pro-inflammatory cytokine)도 유의하게 억제되었다. 결정적으로, 항염증 사이토카인인 IL-10은 억제되지 않아, VNS의 효과가 비특이적 면역 억제가 아니라 전염증 반응의 선택적 조절임을 보여 주었다 [61]. 사전에 미주신경을 절단(vagotomy)한 동물에서는 VNS의 TNF 억제 효과가 완전히 소실되어, 이 경로가 미주 원심 섬유에 의존함이 확인되었다.

미주신경에서 분비된 ACh가 대식세포(Macrophage)의 사이토카인 분비를 억제하는 분자적 기전은 Wang 등(2003)에 의해 밝혀졌다. 이 연구진은 α7 니코틴성 아세틸콜린 수용체(α7 Nicotinic Acetylcholine Receptor; α7 nAChR)가 대식세포 표면에 발현되며, 이 수용체의 활성화가 세포 내 NF-κB(Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) 신호 전달 경로를 억제하여 TNF-α의 전사(transcription)를 차단함을 입증하였다. α7 nAChR 유전자 결손(knockout) 마우스에서는 VNS에 의한 TNF 억제 효과가 완전히 사라져, α7 nAChR이 이 경로의 필수적 분자 매개체임이 확인되었다 [62]. 이 수용체는 이온 통로(ion channel)이면서 동시에 JAK2-STAT3 신호 전달 경로를 활성화하여 항염증 유전자 발현을 촉진하는 이중 기능을 수행한다.

그러나 해부학적으로 미주신경은 비장(脾臟, Spleen)을 직접 지배하지 않는다. 비장의 신경 지배는 주로 교감 신경(비장 신경, Splenic nerve)에 의해 이루어진다. 그렇다면 미주 원심 신호가 어떻게 비장 내 대식세포에 도달하는가? Rosas-Ballina 등(2011)은 이 '누락된 연결(missing link)'을 해명하였다. 이 연구진은 비장 내에 ACh를 합성할 수 있는 T세포(ChAT⁺ T cells, 콜린 아세틸전이효소 양성 T세포)가 존재하며, 미주 원심 신호 → 복강 신경절(Celiac ganglion) → 비장 교감 신경 → 비장 내 노르에피네프린 분비 → T세포 β_2-아드레날린 수용체 활성화 → T세포에서 ACh 분비 → 인접 대식세포의 α7 nAChR 활성화라는 다단계 중계(relay) 회로를 제안하고 실험적으로 입증하였다 [63]. ChAT⁺ T세포를 선택적으로 제거한 마우스에서는 VNS의 TNF 억제 효과가 소실되어, 이 세포가 반사궁의 필수적 중계 노드임이 확인되었다. 이 발견은 고전적으로 '교감'과 '부교감'으로 이분법적으로 구분되던 자율신경 경로가 실제로는 하이브리드 회로로 통합될 수 있음을 보여 주는 대표적 사례이다.

염증 반사의 임상적 번역(clinical translation) 가능성은 Koopman 등(2016)의 류마티스 관절염(Rheumatoid Arthritis; RA) 환자 대상 연구에서 시험되었다. 이 연구에서는 기존 약물 치료에 불충분한 반응을 보이는 RA 환자 17명에게

미주신경 자극 장치를 좌측 경부 미주신경에 이식하고, 매일 1–4회 자극을 제공하였다. 84일간 추적한 결과, VNS는 혈청 TNF-α, IL-6, IL-1β 수치를 유의하게 감소시키고, RA 질환 활성도 점수(DAS28-CRP)를 개선하였다 [64]. 6명의 환자에서 장치 비활성화 후 질환 활성도가 다시 증가하고, 재활성화 후 다시 감소하는 '역전(reversal)' 패턴이 관찰되어 인과성이 강하게 시사되었다. 이 연구는 공개 시험(open-label)이라는 한계(근거 등급 B)에도 불구하고, 신경 자극을 통한 면역 조절이라는 '생체전자의학' 개념의 원리 증명(proof of concept)으로 평가된다.

HRV와 전신 염증 지표 사이의 역상관(inverse correlation) 관계는 콜린성 항염증 경로의 생체 내(in vivo) 존재를 지지하는 간접적 근거로 활용되어 왔다. 다수의 역학 연구에서 낮은 HRV(특히 미주 활성을 반영하는 HF 파워와 RMSSD)는 높은 C-반응성 단백(C-Reactive Protein; CRP), IL-6, TNF-α 수치와 연관되며, 이 연관은 연령, 성별, 체질량지수(BMI), 흡연을 보정한 후에도 유지되었다 [65]. 이러한 관찰은 미주 긴장이 높은 개인에서 콜린성 항염증 경로가 보다 효과적으로 작동하여 기저 염증(basal inflammation)을 억제한다는 해석과 부합한다. 물론 관찰 연구의 교차 단면(cross-sectional) 설계로는 인과 방향을 확정할 수 없으며, 염증이 미주 기능을 손상시킬 가능성(역인과)도 배제할 수 없다. 그럼에도 이 역상관은 5.12절의 HRV 지표와 5.13절의 면역 조절 회로를 연결하는 중요한 관찰적 다리이다.

이상의 발견들을 종합하면, 염증 반사는 완전한 반사궁으로 기능한다. 구심 측(미주 구심 섬유)은 말초 염증을 감지하여 뇌간에 보고하고, 원심 측(미주 원심 → 비장 교감 신경 → $ChAT^+$ T세포 → 대식세포 α7 nAChR)은 전염증 사이토카인의 분비를 억제한다. 이 회로는 수초(秒) 단위로 작동하여, 체액 경로(코르티솔에 의한 면역 억제 등)에 비해 훨씬 빠른 면역 조절을 가능하게 한다 [54]. Pavlov와 Tracey [65]는 이 경로를 '콜린성 항염증 경로(Cholinergic anti-inflammatory pathway)'로 명명하고, ACh-α7 nAChR-NF-κB 억제의 분자 축이 패혈증(Sepsis), 허혈-재관류 손상(Ischemia-reperfusion injury), 염증

성 장질환(Inflammatory bowel disease) 등 다양한 병태에서 치료 표적이 될 수 있음을 제안하였다. 이 회로는 제5장에서 다룬 HPA 축(코르티솔 → 글루코코르티코이드 수용체)과 함께 '호르몬 경로'와 '신경 경로'라는 두 가지 면역 조절 축을 구성하며, 양자는 부신 수준에서 해부학적으로 수렴한다.

진세노사이드와 콜린성 항염증 경로의 접점을 보여 주는 연구로, Yu 등(2020)은 ginsenoside Rb1이 LPS 유도 대식세포(RAW264.7) 염증 모델에서 Toll-유사 수용체 4(Toll-like receptor 4; TLR4)의 이합체화(dimerization)를 억제하고, 하류의 NF-κB 및 MAPK(Mitogen-activated protein kinase) 신호 전달을 차단하여 TNF-α, IL-6, IL-1β의 분비를 감소시킴을 보고하였다. 더 나아가 Zeng 등(2015)은 ginsenoside Rg1과 Re가 LPS와 TLR4의 결합 부위를 경쟁적으로 점유하여 내독소에 의한 TLR4 활성화를 원천적으로 차단하고, 마우스 패혈증 모델에서 생존율을 유의하게 개선함을 입증하였다 [66]. 흥미롭게도, 이러한 TLR4–NF-κB 경로 억제는 α7 nAChR을 경유하는 콜린성 항염증 경로의 분자적 종착점(NF-κB 억제)과 동일한 지점에서 수렴한다. 진세노사이드가 α7 nAChR을 직접 활성화하는지에 대한 확증적 자료는 아직 부족하지만, Benishin [75]이 보고한 Rb1의 중추 콜린성 신경 말단에서의 콜린 재흡수(choline uptake) 촉진 효과는 콜린성 신호 전달에 대한 진세노사이드의 조절 능력을 시사한다. 종합하면, 진세노사이드는 콜린성 항염증 경로의 최종 분자 표적(NF-κB)에 직접 작용하면서, 동시에 콜린성 신경전달의 기질 공급을 촉진하는 다중 접점(multi-target) 조절자로 기능할 가능성이 있으며, 이는 근거 등급 C(전임상)의 발견이다.

염증 반사(Inflammatory reflex)
콜린성 항염증 경로(Cholinergic anti-i
태를 원점 관찰 개념
장 맵지하고, 이 점
를
콜 패 관 에 사 통 합
면 의 주 성 을 활
통 해 하 염 증 서 의 콜 라
를 복 제 를 고 제 하 는 등
선 염 증 사 공 이 토 라 원 의
시 4 를 체 면 화 염 였 다
경-면역 조절 경로.

표 5-4. 콜린성 항염증 경로의 핵심 구성 요소

구성 요소	역할	주요 실험적 근거	출처
미주 구심 섬유	말초 염증 감지, 사이토카인 신호를 NTS로 전달	복강 내 IL-1β 투여 시 NTS에서 c-Fos 발현 증가	Tracey [^54]
미주 원심 섬유	비장 교감 신경 활성화 촉발, 항염증 반응 개시	미주 절단 시 VNS의 TNF 억제 효과 소실	Borovikova et al. [^61]
α7 nAChR	대식세포 NF-κB 억제, TNF-α 전사 차단	α7 KO 마우스에서 VNS 항염증 효과 소실	Wang et al. [^62]
비장 ChAT⁺ T세포	비장 내 ACh 합성·분비, 대식세포 α7 nAChR 활성화 중계	ChAT⁺ T세포 결핍 시 VNS 효과 소실	Rosas-Ballina et al. [^76]
비장 대식세포	TNF-α, IL-1β, IL-6 분비 기관이자 억제 표적	VNS 시 비장 TNF 50–75% 감소	Borovikova et al. [^61]

[5-7 자리]

좌측에 '구심 측(Afferent limb)'을 배치하고, 말초 조직의 대식세포에서 분비된 TNF-α·IL-1β가 미주 구심 섬유 말단의 수용체를 활성화하는 것을 시작점으로, 미주 구심 섬유가 NTS까지 이어지는 상행 경로를 굵은 파란색 화살표로 표시한다. 중앙에 뇌간(NTS·DMV)을 통합 중추로 표시한다. 우측에 '원심 측(Efferent limb)'을 배치하되, 미주 원심 섬유 → 복강 신경절 → 비장 교감 신경(노르에피네프린 분비) → $ChAT^+$ T세포(ACh 합성) → 대식세포 α7 nAChR 활성화 → NF-κB 억제 → TNF-α 전사 차단의 다단계 중계를 순서도 형식으로 도식화한다. 대식세포에서 TNF 분비가 억제되는 지점에 빨간 X 표시를 하여 반사의 최종 효과를 강조한다. 우측 하단에 '진세노사이드 Rb1: TLR4 이합체화 억제 → NF-κB 차단(수렴점)'이라는 부주를 점선 박스로 연결한다.

Tracey, K. J. (2002). The inflammatory reflex. Nature, 420(6917), 853-859. https://doi.org/10.1038/nature01

5-7. 염증 반사(Inflammatory reflex)의 완전한 반사궁

5.14 요약과 예고

제5장은 뇌하수체 축과 자율신경이라는 두 가지 조절 경로를 통해, 시상하부가 어떻게 전신의 생리적 항상성을 유지하는지를 추적하였다. 전반부(5.1 – 5.10절)에서 다룬 호르몬 경로는 HPA(시상하부–뇌하수체–부신), HPT(시상하부–뇌하수체–갑상선), HPG(시상하부–뇌하수체–성선) 축의 계단식 증폭(cascade amplification)과 음성 되먹임(negative feedback)을 중심으로 전개되었다. 후반부(5.11 – 5.13절)에서 다룬 신경 경로는 교감·부교감신경의 이중 지배, 심박변이도를 통한 자율신경 균형의 비침습적 평가, 그리고 콜린성 항염증 경로를 통한 신경–면역 조절이라는 세 가지 주제로 구성되었다. 이 두 경로는 개별적으로 작동하는 것이 아니라, 해부학적·기능적으로 다층 수렴하는 통합 네트워크를 형성한다.

두 경로의 첫 번째 수렴점은 부신(副腎, Adrenal gland)이다. 부신피질(Adrenal cortex)은 HPA 축의 최종 효과기로서 코르티솔을 분비하고, 부신수질은 교감신경의 연장선에서 에피네프린을 분비한다. 두 구획은 동일한 장기 내에 해부학적으로 인접하며, 피질에서 수질로 유입되는 문맥 혈류(cortical–medullary portal flow)를 통해 고농도 코르티솔이 수질의 페닐에탄올아민-N-메틸전이효소(Phenylethanolamine N-methyltransferase; PNMT)를 유도하여 노르에피네프린에서 에피네프린으로의 전환을 촉진한다. 이는 호르몬 축과 신경 축이 물리적으로 만나는 지점이며, 스트레스 반응에서 코르티솔과 에피네프린이 협동적으로 작용하는 분자적 기반이다.

두 번째 수렴점은 염증 반사와 글루코코르티코이드 면역 억제의 공동 표적인 NF-κB 경로이다. HPA 축의 최종 산물인 코르티솔은 글루코코르티코이드 수용체(Glucocorticoid Receptor; GR)를 활성화하고, 활성화된 GR은 핵 내에서 NF-κB의 p65 아단위와 직접 결합(tethering)하여 전염증 유전자의 전사를 억제한다. 콜린성 항염증 경로의 최종 효과도 α7 nAChR → JAK2–STAT3 경로를 거쳐 NF-κB를 억제하는 것이다. 즉, 호르몬 축(코르티솔–GR)과 신경 축(ACh–α7 nAChR)은 서로 다른 분자 기전을 통해 동일한 전사인자(NF-κB)를 억제하며, 이러한 다중 경로의 수렴은 면역 항상성 유지의 중요성을 반영

하는 진화적 중복(evolutionary redundancy)으로 해석할 수 있다.

제5장 전체를 관통하는 또 하나의 주제는 리듬(rhythm)이다. HPA 축은 코르티솔의 일주기 리듬(circadian rhythm, 이른 아침 최고–심야 최저)과 초일주기 박동(ultradian pulsatility, 약 60–90분 주기)을 나타내며, HPT 축의 TSH 분비도 야간 증가 패턴을 보인다. ANS 역시 HRV의 주파수 분석이 보여 주듯 다중 시간 척도(multiscale)의 진동을 내재하고 있다. 이러한 리듬의 교란—교대 근무, 만성 수면 부족, 시차 적응 실패—은 호르몬 축과 자율신경 축 모두에 누적적 부담을 가중시키며, 이는 다음 문단에서 다룰 알로스태틱 부하의 주요 원천이 된다.

McEwen [71]은 '알로스태틱 부하(Allostatic load)'의 개념을 제안하여, 스트레스 매개물질(코르티솔, 카테콜아민, 사이토카인 등)이 단기적으로는 보호적이나 만성적으로 과잉 또는 부적절하게 분비될 때 조직 손상을 축적한다는 틀을 제시하였다. 이 개념은 제5장의 핵심 통찰과 직결된다. HPA 축의 음성 되먹임 민감도가 저하되면 코르티솔이 만성적으로 상승하고(되먹임 저항), 자율신경의 이중 다이얼에서 교감 우세와 미주 철회가 고착되면 HRV가 저하되며, 콜린성 항염증 경로의 효능이 감소하면 기저 염증이 상승한다. 이 세 가지 불균형은 상호 강화적(synergistic) 관계에 있어, 심혈관 질환, 제2형 당뇨, 우울증 등 만성 질환의 공통 병태생리를 형성한다 [36].

이제 핵심 질문이 남는다. 코르티솔, 갑상선 호르몬(T_3), 에스트로겐, 테스토스테론 등 내분비 축의 최종 산물은 어떻게 세포 수준에서 유전자 발현을 변화시키는가? 이 질문의 답이 바로 핵수용체(**核受容體**, Nuclear Receptor)이다. 코르티솔은 세포질에서 GR에 결합하고, T_3는 핵 내에서 갑상선 호르몬 수용체(Thyroid hormone receptor; TR)에 결합하며, 에스트로겐과 테스토스테론은 각각 에스트로겐 수용체(Estrogen receptor; ER)와 안드로겐 수용체(Androgen receptor; AR)에 결합한다. 이 리간드–수용체 복합체는 DNA의 특정 반응 요소(Response element)에 결합하여 표적 유전자의 전사를 활성화하거나 억제한다. 제5장에서 기술한 뇌하수체 축의 계단식 신호는 최종적으

로 이 핵수용체의 문을 두드리는 것이며, 핵수용체야말로 호르몬 신호와 유전자 발현 사이의 번역기(translator)이다.

제6장에서는 제5장에서 개관한 각 호르몬 축의 최종 효과 호르몬—글루코코르티코이드, 갑상선 호르몬, 성 스테로이드—이 표적 세포에서 어떻게 대사, 면역, 성장, 생식 기능을 조절하는지를 개별 호르몬 수준에서 구체적으로 다룬다. 이어지는 제2부(Part 2)에서는 핵수용체 슈퍼패밀리(Nuclear receptor superfamily)의 구조·기능·진화를 체계적으로 기술하고, 진세노사이드가 이 수용체들과 맺는 '약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)'로서의 상호작용을 실험적 근거와 함께 분석한다. 진세노사이드 compound K가 글루코코르티코이드 수용체(GR)를 매개로 류마티스 관절염 활막세포의 해당작용(glycolysis)을 억제하고 NF-κB/HIF-1α 경로를 차단한다는 최근 발견[67]은, 제5장에서 확인한 '호르몬 축과 신경 축의 NF-κB 수렴'이 진세노사이드의 작용점과 겹치는 첫 번째 증거이며, 제2부의 논의를 위한 예고편이다.

요컨대, 뇌하수체 축과 자율신경은 내분비계와 신경계라는 두 조절 양식(modality)을 대표하지만, 부신에서의 물리적 수렴, NF-κB에서의 분자적 수렴, 그리고 시상하부에서의 중추적 통합을 통해 단일 항상성 네트워크의 두 얼굴에 불과하다. 이 네트워크의 되먹임 민감도 저하, 리듬 교란, 그리고 알로스태틱 부하의 축적은 만성 질환의 공통 기반을 형성한다. 진세노사이드는 이 네트워크의 교감 경로(β₃ 수용체, Mu et al., 2019), 자율신경 균형(HRV, Choi et al., 2019), 염증 신호[66], 그리고 핵수용체(GR, Chen et al., 2023)를 포함하는 다수의 접점에서 '약한' 조절 활성을 보인다. 이러한 다중 접점 조절자가 핵수용체 수준에서 어떤 구조적·기능적 기전으로 작용하는지를 밝히는 것이 제2부의 과제이다.

알로스태틱 부하(Allostatic load) 스트레스 매개물질(코르티솔, 카테콜아민, 사이토카인)의 만성적 과잉 또는 부적절한 분비가 초래하는 누적적 생리적 손상. McEwen [^71]이 체계화한 개념으로, 심혈관 질환, 대사 질환, 정신 질환의 공통 병태생리적 기반을 설명한다.

표 5-5. 제5장 뇌하수체 축·자율신경 경로의 통합 요약

조절 경로	핵심 구조	최종 매개 호르몬/분자	표적 핵수용체(제2부 예고)	출처
HPA 축	CRH → ACTH → 부신피질	코르티솔	GR, MR	McEwen [^71]
HPT 축	TRH → TSH → 갑상선	T_3	TR(TRα, TRβ)	본장 5.7
HPG 축	GnRH → LH/FSH → 성선	에스트로겐, 테스토스테론	ER, AR	본장 5.8
교감-부신수질(SAM)	교감 절전 → 부신수질	에피네프린, NA	β-AR(GPCR, 비핵수용체)	Jänig [^53]
콜린성 항염증 경로	미주 원심 → α7 nAChR → NF-κB 억제	ACh	GR(간접 수렴)	Tracey [^54]

참고문헌

1. Harris, G.W. (1955). Neural Control of the Pituitary Gland. Edward Arnold.

2. Guillemin, R. (1978). Peptides in the brain: The new endocrinology of the neuron. Science, 202(4366), 390–402. https://doi.org/10.1126/science.202.4366.390

3. Schally, A.V. (1978). Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland. Science, 202(4363), 18–28. https://doi.org/10.1126/science.202.4363.18

4. Boler, J., Enzmann, F., Folkers, K., Bowers, C.Y., & Schally, A.V. (1969). The identity of chemical and hormonal properties of the thyrotropin releasing hormone and pyroglutamyl-histidyl-proline amide. Biochemical and Biophysical Research Communications, 37(4), 705–710. https://doi.org/10.1016/0006-291X(69)90868-7

5. Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Rivier, J., & Guillemin, R. (1973). Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. Science, 179(4068), 77–79. https://doi.org/10.1126/science.179.4068.77

6. Vale, W., Spiess, J., Rivier, C., & Rivier, J. (1981). Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β-endorphin. Science, 213(4514), 1394–1397. https://doi.org/10.1126/science.6267699

7. Hiai, S., Yokoyama, H., Oura, H., & Yano, S. (1979). Stimulation of pituitary-adrenocortical system by ginseng saponin. Endocrinologia Japonica, 26(6), 661–665. https://doi.org/10.1507/endocrj1954.26.661

8. Chrousos, G.P. (1995). The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune-mediated inflammation. New England Journal of Medicine, 332(20), 1351–1362. https://doi.org/10.1056/NEJM199505183322008

9. Sapolsky, R. M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. Archives of General Psychiatry, 57(10), 925 – 935. https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.10.925

10. Lee, S., & Rhee, D.K. (2017). Effects of ginseng on stress-related depression, anxiety, and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. Journal of Ginseng Research, 41(4), 589–594. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.01.010

11. Attele, A.S., Wu, J.A., & Yuan, C.S. (1999). Ginseng pharmacology: Multiple constituents and multiple actions. Biochemical Pharmacology, 58(11), 1685–1693. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00212-9

12. Melmed, S. (2011). Pathogenesis of pituitary tumors. Nature Reviews Endocrinology, 7(5), 257–266. https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.40

13. Ben-Jonathan, N., & Hnasko, R. (2001). Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. Endocrine Reviews, 22(6), 724–763. https://doi.org/10.1210/edrv.22.6.0451

14. Kim, D.H., Moon, Y.S., Jung, J.S., Min, S.K., Son, B.K., Suh, H.W., & Song, D.K. (2003). Effects of ginseng saponin administered intraperitoneally on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in mice. Neuroscience Letters, 343(1), 62-66. https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00300-X

15. Leung, K.W., & Wong, A.S. (2010). Pharmacology of ginsenosides: A literature review. Chinese Medicine, 5, 20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20

16. de Kloet, E.R., Joels, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. Nature Reviews Neuroscience, 6(6), 463-475. https://doi.org/10.1038/nrn1683

17. Lightman, S.L., & Conway-Campbell, B.L. (2010). The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration. Nature Reviews Neuroscience, 11(10), 710-718. https://doi.org/10.1038/nrn2914

18. Russell, G.M., Kalafatakis, K., & Lightman, S.L. (2015). The importance of biological oscillators for hypothalamic-pituitary-adrenal activity and tissue glucocorticoid response: Coordinating stress and neurobehavioural adaptation. Journal of Neuroendocrinology, 27(6), 378-388. https://doi.org/10.1111/jne.12247

19. Chung, E., Lee, K.Y., Lee, Y.J., Lee, Y.H., & Lee, S.K. (1998). Ginsenoside Rg1 down-regulates glucocorticoid receptor and displays synergistic effects with cAMP. Steroids, 63(7-8), 421-424. https://doi.org/10.1016/S0039-128X(98)00043-8

20. Yen, P. M. (2001). Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiological Reviews, 81(3), 1097-1142. https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1097

21. Brent, G. A. (2012). Mechanisms of thyroid hormone action. Journal of Clinical Investigation, 122(9), 3035-3043. https://doi.org/10.1172/JCI60047

22. Bianco, A. C., Salvatore, D., Gereben, B., Berry, M. J., & Larsen, P. R. (2002). Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocrine Reviews, 23(1), 38-89. https://doi.org/10.1210/er.2002-0007

23. Wrutniak-Cabello, C., Casas, F., & Cabello, G. (2001). Thyroid hormone action in mitochondria. Journal of Molecular Endocrinology, 26(1), 67-77. https://doi.org/10.1677/jme.0.0260067

24. Andersen, S., Pedersen, K. M., Bruun, N. H., & Laurberg, P. (2002). Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: A clue to the understanding of subclinical thyroid disease. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87(3), 1068-1072. https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8165

25. Baloch, Z., Carayon, P., Conte-Devolx, B., Demers, L. M., Feldt-Rasmussen, U., Henry, J. F., LiVosli, V. A., Niccoli-Sire, P., John, R., Ruf, J., Smyth, P. P., Spencer, C. A., & Stockigt, J. R. (2003). Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid, 13(1), 3-126. https://doi.org/10.1089/105072503321086962

26. Huang, J., Jang, D. J., & Park, J. H. (2024). Protective effect of Korean red ginseng water extract on levothyroxine-induced hyperthyroidism and propylthiouracil-induced hypothyroidism in rats. Integrative Medicine Research, 13(3), 101071. https://doi.org/10.1016/j.imr.2024.101071

27. Knobil, E. (1980). The neuroendocrine control of the menstrual cycle. Recent Progress in Hormone Research, 36, 53-88. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-571136-4.50008-5

28. de Roux, N., Genin, E., Carel, J. C., Matsuda, F., Chaussain, J. L., & Milgrom, E. (2003). Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. Proceedings of the National Academy of Sciences, 100(19), 10972-10976. https://doi.org/10.1073/pnas.1834399100

29. Seminara, S. B., Messager, S., Chatzidaki, E. E., Thresher, R. R., Acierno, J. S., Jr., Shagoury, J. K., Bo-Abbas, Y., Kuohung, W., Schwinof, K. M., Hendrick, A. G., Zahn, D., Dixon, J., Kaiser, U. B., Slaugenhaupt, S. A., Gusella, J. F., O'Rahilly, S., Carlton, M. B. L., Crowley, W. F., Jr., Aparicio, S. A. J. R., & Colledge, W. H. (2003). The GPR54 gene as a regulator of puberty. New England Journal of Medicine, 349(17), 1614-1627. https://doi.org/10.1056/NEJMoa035322

30. Burger, H. G., Hale, G. E., Robertson, D. M., & Dennerstein, L. (2007). A review of hormonal changes during the menopausal transition: Focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. Human Reproduction Update, 13(6), 559-565. https://doi.org/10.1093/humupd/dmm020

31. Chan, R. Y. K., Chen, W. F., Dong, A., Guo, D., & Wong, M. S. (2004). Ginsenoside-Rb1 from Panax ginseng C.A. Meyer activates estrogen receptor-α and -β, independent of ligand binding. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89(7), 3510-3515. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031454

32. Selye, H. (1936). A syndrome produced by diverse nocuous agents. Nature, 138, 32. https://doi.org/10.1038/138032a0

33. Selye, H. (1950). Stress and the general adaptation syndrome. British Medical Journal, 1(4667), 1383-1392. https://doi.org/10.1136/bmj.1.4667.1383

34. Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. Nature Reviews Endocrinology, 5(7), 374-381. https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106

35. Mason, J. W. (1971). A re-evaluation of the concept of "non-specificity" in stress theory. Journal of Psychiatric Research, 8(3-4), 323-333. https://doi.org/10.1016/0022-3956(71)90111-5

36. McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. New England Journal of Medicine, 338(3), 171-179. https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307

37. Du, J., Cheng, B., Zhu, X., & Ling, C. (2011). Ginsenoside Rg1, a novel glucocorticoid receptor agonist of plant origin, maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects. Journal of Immunology, 187(2), 942–950. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002579

38. Munck, A., Guyre, P. M., & Holbrook, N. J. (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. Endocrine Reviews, 5(1), 25–44. https://doi.org/10.1210/edrv-5-1-25

39. de Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joëls, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. Endocrine Reviews, 19(3), 269–301. https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0331

40. Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA, 267(9), 1244–1252. https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480090092034

41. Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. Journal of Psychosomatic Research, 53(4), 865–871. https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00429-4

42. Jiang, N., Lv, J. W., Wang, H. X., Huang, H., Wang, Q., Lu, C., Zeng, G. R., & Liu, X. M. (2017). Antidepressive effects of ginsenoside Rg1 via regulation of HPA and HPG axis. Biomedicine & Pharmacotherapy, 92, 962–971. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.04.064

43. Chen, L. M., Lin, Q., Peng, T., Huang, Y. J., Zhang, L., Xu, J. Q., & Zheng, X. F. (2024). Ginsenosides modulate hypothalamic–pituitary–adrenal function by inhibiting FKBP51 on glucocorticoid receptor to ameliorate depression in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. Phytotherapy Research, 38(10), 4748–4765. https://doi.org/10.1002/ptr.8075

44. Sterling, P., & Eyer, J. (1988). Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. In S. Fisher & J. Reason (Eds.), Handbook of life stress, cognition and health (pp. 629–649). John Wiley & Sons.

45. McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual: Mechanisms leading to disease. Archives of Internal Medicine, 153(18), 2093–2101. https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410180039004

46. McEwen, B. S. (2004). Protection and damage from acute and chronic stress: Allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. Annals of the New York Academy of Sciences, 1032, 1–7. https://doi.org/10.1196/annals.1314.001

47. Seeman, T. E., Singer, B. H., Rowe, J. W., Horwitz, R. I., & McEwen, B. S. (1997). Price of adaptation—allostatic load and its health consequences: MacArthur studies of successful aging. Archives of Internal Medicine, 157(19), 2259–2268. https://doi.org/10.1001/archinte.1997.00440400111013

48. Seeman, T. E., McEwen, B. S., Rowe, J. W., & Singer, B. H. (2001). Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(8), 4770–4775. https://doi.org/10.1073/pnas.081072698

49. Lee, S. M., Bae, B. S., Park, H. W., Ahn, N. G., Cho, B. G., Cho, Y. L., & Kwak, Y. S. (2020). Adaptogenic effects of Panax ginseng on modulation of cardiovascular functions. Journal of Ginseng Research, 44(4), 538–543. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2020.03.001

50. Kim, K., Park, M., Lee, Y. M., Rhyu, M. R., & Kim, H. Y. (2020). Ginsenoside Rd attenuates ACTH-induced corticosterone secretion by blocking the MC2R-cAMP/PKA/CREB pathway in Y1 mouse adrenocortical cells. Life Sciences, 245, 117379. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117379

51. Rivier, C., & Rivest, S. (1991). Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: Peripheral and central mechanisms. Biology of Reproduction, 45(4), 523–532. https://doi.org/10.1095/biolreprod45.4.523

52. Wartofsky, L., & Burman, K. D. (1982). Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The "euthyroid sick syndrome." Endocrine Reviews, 3(2), 164–217. https://doi.org/10.1210/edrv-3-2-164

53. Jänig, W. (2006). The integrative action of the autonomic nervous system: Neurobiology of homeostasis. Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/CBO9780511541667

54. Tracey, K. J. (2002). The inflammatory reflex. Nature, 420(6917), 853–859. https://doi.org/10.1038/nature01321

55. Mu, Q., Fang, X., Li, X., Zhao, D., Mo, F., Jiang, G., Yu, N., Zhang, Y., Gao, S., & Li, M. (2019). Ginsenoside Rb1 induces beta 3 adrenergic receptor-dependent lipolysis and thermogenesis in 3T3-L1 adipocytes and db/db mice. Frontiers in Pharmacology, 10, 1154. https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01154

56. Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An overview of heart rate variability metrics and norms. Frontiers in Public Health, 5, 258. https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258

57. Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Barger, A. C., & Cohen, R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science, 213(4504), 220–222. https://doi.org/10.1126/science.6166045

58. Kleiger, R. E., Miller, J. P., Bigger, J. T., & Moss, A. J. (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. American Journal of Cardiology, 59(4), 256–262. https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90795-8

59. Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2009). Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: The neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. Annals of Behavioral Medicine, 37(2), 141-153. https://doi.org/10.1007/s12160-009-9101-z

60. Choi, J. Y., Woo, T. S., Yoon, S. Y., Lucero, P. I. C., Kim, H. S., Lim, J. H., & Kim, D. I. (2019). Effect of Korean Red Ginseng in individuals exposed to high stress levels: A 6-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Journal of Ginseng Research, 43(3), 402-407. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2018.03.001

61. Borovikova, L. V., Ivanova, S., Zhang, M., Yang, H., Botchkina, G. I., Watkins, L. R., Wang, H., Abumrad, N., Eaton, J. W., & Tracey, K. J. (2000). Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature, 405(6785), 458-462. https://doi.org/10.1038/35013070

62. Wang, H., Yu, M., Ochani, M., Amella, C. A., Tanovic, M., Susarla, S., Li, J. H., Wang, H., Yang, H., Ulloa, L., Al-Abed, Y., Czura, C. J., & Tracey, K. J. (2003). Nicotinic acetylcholine receptor α7 subunit is an essential regulator of inflammation. Nature, 421(6921), 384-388. https://doi.org/10.1038/nature01339

63. Rosas-Ballina, M., Olofsson, P. S., Ochani, M., Valdés-Ferrer, S. I., Levine, Y. A., Reardon, C., Tusche, M. W., Pavlov, V. A., Andersson, U., Chavan, S., Mak, T. W., & Tracey, K. J. (2011). Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. Science, 334(6052), 98-101. https://doi.org/10.1126/science.1209985

64. Koopman, F. A., Chavan, S. S., Miljko, S., Grazio, S., Sokolovic, S., Schuurman, P. R., Mehta, A. D., Levine, Y. A., Faltys, M., Zitnik, R., Tracey, K. J., & Tak, P. P. (2016). Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. Proceedings of the National Academy of Sciences, 113(29), 8284-8289. https://doi.org/10.1073/pnas.1605635113

65. Pavlov, V. A., & Tracey, K. J. (2005). The cholinergic anti-inflammatory pathway. Brain, Behavior, and Immunity, 19(6), 493-499. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.03.015

66. Zeng, J., Dou, Y., Guo, J., Wu, X., & Liang, Y. (2015). Protective effect of ginsenosides Rg1 and Re on lipopolysaccharide-induced sepsis by competitive binding to toll-like receptor 4. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 59(9), 5654-5663. https://doi.org/10.1128/AAC.01381-15

67. Chen, J., Wang, Y., Zhu, T., Yang, S., Cao, J., Li, X., Wang, L. S., & Sun, C. (2023). Glucocorticoid receptors involved in ginsenoside compound K ameliorate adjuvant arthritis by inhibiting the glycolysis of fibroblast-like synoviocytes via the NF-κB/HIF-1α pathway. Pharmaceutical Biology, 61(1), 1156-1169. https://doi.org/10.1080/13880209.2023.2241512

68. McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual: Mechanisms leading to disease. Archives of Internal Medicine, 153(18), 2093–2101. https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410180039004

69. Bartness, T. J., & Song, C. K. (2007). Thematic review series: Adipocyte biology. Sympathetic and sensory innervation of white adipose tissue. Journal of Lipid Research, 48(8), 1655–1672. https://doi.org/10.1194/jlr.R700006-JLR200

70. Baloch, Z., Carayon, P., Conte-Devolx, B., Demers, L. M., Feldt-Rasmussen, U., Henry, J. F., LiVosli, V. A., Niccoli-Sire, P., John, R., Ruf, J., Smyth, P. P., Spencer, C. A., & Stockigt, J. R. (2003). Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid, 13(1), 3–126. https://doi.org/10.1089/105072503321086962

71. McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. New England Journal of Medicine, 338(3), 171–179. https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307

72. Sapolsky, R.M., Romero, L.M., & Munck, A.U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocrine Reviews, 21(1), 55–89. https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389

73. McEwen, B. S. (2004). Protection and damage from acute and chronic stress: Allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. Annals of the New York Academy of Sciences, 1032, 1–7. https://doi.org/10.1196/annals.1314.001

74. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation, 93(5), 1043–1065. https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043

75. Benishin, C. G. (1992). Actions of ginsenoside Rb1 on choline uptake in central cholinergic nerve endings. Neurochemistry International, 21(1), 1–5. https://doi.org/10.1016/0197-0186(92)90061-U

76. Rosas-Ballina, M., Olofsson, P. S., Ochani, M., Valdés-Ferrer, S. I., Levine, Y. A., Reardon, C., Tusche, M. W., Pavlov, V. A., Andersson, U., Chavan, S., Mak, T. W., & Tracey, K. J. (2011). Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. Science, 334(6052), 98–101. https://doi.org/10.1126/science.1209985

77. Lee, Y., Jin, Y., Lim, W., Ji, S., Choi, S., Jang, S., & Lee, S. (2003). Ginsenoside-Rb1 acts as a weak phytoestrogen in MCF-7 human breast cancer cells. Archives of Pharmacal Research, 26(1), 58–63. https://doi.org/10.1007/BF03179933

78. Leung, K. W., Cheng, Y. K., Mak, N. K., Chan, K. K. C., Fan, T. P. D., & Wong, R. N. S. (2007). Ginsenoside Rg1 exerts estrogen-like activities via ligand-independent activation of ERα pathway. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 108(1–2), 64–71. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2007.09.010

79. La Rovere, M. T., Bigger, J. T., Marcus, F. I., Mortara, A., & Schwartz, P. J. (1998). Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. The Lancet, 351(9101), 478-484. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11144-8

80. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation, 93(5), 1043-1065. https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043

81. Yu, T., Yang, Y., Kwak, Y. S., Song, G. G., Kim, M. Y., Rhee, M. H., & Cho, J. Y. (2020). Ginsenoside Rb1 exerts anti-inflammatory effects in vitro and in vivo by modulating toll-like receptor 4 dimerization and NF-κB/MAPKs signaling pathways. Phytomedicine, 69, 153197. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153197

제 6 장

주요 호르몬 각론

6.1 두 세계를 가르는 선

호르몬(hormone)은 그리스어 호르마오(ὁρμάω, '자극하다')에서 유래한 용어로, 1905년 스탈링(Ernest Starling)이 처음 제안하였다[1]. 한 세기가 넘는 연구를 거치며 밝혀진 호르몬의 수는 수백 종에 달하지만, 이들이 표적세포에 신호를 전달하는 방식은 근본적으로 두 갈래로 나뉜다. 수용성 호르몬은 세포막 표면의 수용체에 결합하여 세포 내 2차 전령(second messenger)을 생성하고, 지용성 호르몬은 세포막을 직접 통과하여 세포질 또는 핵 내부의 수용체에 결합한다. 이 구분은 단순한 분류학적 편의가 아니라, 호르몬의 화학적 성질이 신호전달 속도, 지속시간, 유전자 발현 조절 여부를 결정짓는 물리화학적 필연이다.

수용성 호르몬군에는 펩타이드 호르몬(인슐린, 성장호르몬, 부갑상선호르몬 등), 카테콜아민(에피네프린, 노르에피네프린), 그리고 세로토닌과 히스타민 같은 아민 유도체가 포함된다. 이들은 분자량이 크거나 전하를 띠거나 극성이 높아 세포막의 지질 이중층을 통과하지 못한다. 따라서 이들의 수용체는 세포막에 삽입된 형태로 존재하며, 대표적으로 G단백질결합수용체(G protein–coupled receptor, GPCR)와 수용체 티로신 키나아제(receptor tyrosine kinase, RTK)가 있다[2]. GPCR은 인체 게놈에 약 800개 이상 암호화되어 있으며, 현재 시판 약물의 약 34%가 이 수용체군을 표적으로 한다[3].

GPCR을 통한 신호전달은 밀리초(millisecond)에서 초(second) 단위로 개시된다. 리간드가 수용체에 결합하면 수용체의 구조 변화가 세포 내측의 G단백질(삼량체 GTP 결합 단백질)을 활성화하고, 이어서 아데닐산 고리화효소(adenylyl cyclase) 또는 포스포리파아제 C(phospholipase C)가 작동하여 cAMP, IP_3, DAG 같은 2차 전령이 생성된다. 이 과정은 효소 증폭(enzymatic amplification) 덕분에 극미량의 호르몬으로도 강력한 세포 반응을 유도할 수 있다. 에피네프린이 간세포에서 글리

코겐 분해를 유발하는 전형적 경우, 하나의 호르몬 분자가 수백만 개의 포도당 분자를 방출시키는 증폭 캐스케이드가 형성된다[4].

반면 지용성 호르몬은 전혀 다른 전략을 채택한다. 스테로이드 호르몬(코르티솔, 에스트라디올, 테스토스테론, 알도스테론 등), 갑상선 호르몬(T_3, T_4), 레티노산(retinoic acid), 비타민 D_3의 활성형(1,25-디하이드록시콜레칼시페롤)은 모두 소수성(hydrophobic) 분자로서, 세포막의 지질 이중층을 자유롭게 확산·통과한다. 세포 내부에서 이들은 핵수용체(nuclear receptor) 슈퍼패밀리에 속하는 전사인자와 결합하며, 리간드-수용체 복합체가 DNA의 호르몬 반응요소(hormone response element, HRE)에 직접 결합하여 표적 유전자의 전사를 조절한다[5].

핵수용체를 통한 신호전달의 가장 두드러진 특징은 느리지만 지속적인 효과이다. 리간드가 수용체에 결합한 후 전사 개시, mRNA 합성, 단백질 번역까지 통상 30분에서 수 시간이 소요된다. 그러나 일단 생성된 단백질은 세포 내에서 수 시간에서 수일간 기능하므로, 효과의 지속시간이 막수용체 경로보다 현저히 길다. 이러한 시간 규모의 차이는 각 경로의 생리적 역할과 밀접히 연관된다. 심박수의 즉각적 증가나 근수축처럼 초 단위의 반응이 필요한 경우 막수용체 경로가 동원되고, 세포 분화, 대사 프로그램 전환, 면역 반응의 장기 조절처럼 시간에서 일 단위의 반응이 필요한 경우 핵수용체 경로가 담당한다.

표 표 6-1. 막수용체와 핵수용체 신호전달 비교

구분	막수용체 경로	핵수용체 경로	출처
리간드 특성	수용성 (펩타이드, 아민)	지용성 (스테로이드, 갑상선호르몬)	Mangelsdorf et al., 1995
수용체 위치	세포막	세포질/핵	Mangelsdorf et al., 1995
신호 개시 속도	밀리초~초	분~시간	Alberts et al., 2015
작용 기전	2차 전령 (cAMP, Ca^{2+})	전사인자로 직접 유전자 조절	Mangelsdorf et al., 1995
효과 지속시간	초~분	시간~일	Alberts et al., 2015
증폭 방식	효소 캐스케이드	유전자 발현 (단백질 합성)	Lefkowitz, 2007
대표 수용체	GPCR, RTK	NR 슈퍼패밀리 (48종)	Mangelsdorf et al., 1995
혈중 운반	유리형 (free)	운반단백질 결합형 (>90%)	Hammond, 2016

지용성 호르몬이 핵수용체를 사용하게 된 진화적 배경도 주목할 만하다. 핵수용체 슈퍼패밀리는 후생동물(Metazoa)에서만 발견되며, 식물, 균류, 원생동물에는 존재하지 않는다[6]. 계통발생학적 분석에 따르면, 핵수용체의 공통 조상은 약 6억 년 전 리간드 비의존적 전사인자였으며, 이후 리간드 결합 능력을 획득하면서 스테로이드수용체, 갑상선호르몬수용체 등으로 분화하였다[7]. 이 진화 과정에서 리간드의 소수성은 핵심적 선택 압력이었다. 세포막을 통과할 수 없는 분자는 애초에 핵 내부의 수용체에 도달할 수 없으므로, 핵수용체 경로는 지용성 리간드만을 수용하는 방향으로 진화하였다.

분자 수준에서 이 선택성의 물리적 근거를 살펴보면, 세포막 지질 이중층의 소수성 내부(약 3 nm 두께)를 통과하려면 리간드의 옥탄올–물 분배계수(logP)가 일정 값 이상이어야 한다. 코르티솔의 logP는 약 1.6, 에스트라디올은 약 4.0, 갑상선호르몬 T_3 는 약 2.7로, 모두 세포막 투과에 충분한 소수성을 지닌다. 이에 비해 인슐린(분자량 약 5,800 Da)이나 에피네프린(logP

≈ −1.4)은 세포막 투과가 물리적으로 불가능하다. 결국 호르몬의 화학적 성질이 그 호르몬이 사용할 수 있는 수용체 유형을 결 정짓는 것이며, 이것이 "두 세계를 가르는 선"의 실체이다.

그런데 이 선은 절대적이지 않다. 일부 지용성 호르몬은 막수용체 경로도 동시에 활용한다. 에스트로겐이 GPER(G protein-coupled estrogen receptor)을 통해 수초 내에 신호를 전달하는 현상[8]이나, 갑상선호르몬이 인테그린(integrin) $\alpha v \beta 3$를 통해 비유전체적(non-genomic) 효과를 발휘하는 현상이 그 예이다[9]. 이러한 이중 경로의 존재는, 호르몬 신호전달의 "막 대 핵" 이분법이 지나치게 단순화된 모델임을 시사하며, 실제로는 빠른 막 신호와 느린 핵 신호가 시간적으로 통합되어 세포 반응의 정밀한 조율을 가능케 한다.

인삼의 주요 활성 성분인 진세노사이드(ginsenoside)가 핵수용체 연구에서 주목받는 이유도 바로 이 물리화학적 원리에 근거한다. 진세노사이드의 모핵인 담마란(dammarane) 골격은 4환 트리테르페노이드 구조로서, 스테로이드의 시클로펜타노퍼하이드로페난트렌(cyclopentanoperhydrophenanthrene) 골격과 현저한 구조적 유사성을 보인다. 예컨대 진세노사이드 Rg1의 아글리콘(aglycone)인 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol)은 logP가 약 3.2로 추산되며, 이는 코르티솔(logP ≈ 1.6)보다 높고 에스트라디올(logP ≈ 4.0)에 근접하는 수치이다. 장내 미생물에 의해 당쇄가 제거된 대사체인 컴파운드 K(compound K)는 logP가 더욱 상승하여, 세포막 투과성이 한층 높아진다. 이러한 구조적·물리화학적 특성이 진세노사이드가 핵수용체 리간드결합도메인(LBD)에 접근할 수 있는 전제 조건을 제공하며, 실제로 여러 핵수용체에 대한 약한 조절 활성이 보고되고 있다[10,11].

6.2 코르티솔 — 두 개의 자물쇠를 여는 열쇠

코르티솔(cortisol, 하이드로코르티손)은 부신피질 속상대(zona fasciculata)에서 합성되는 21탄소 글루코코르티코이드(glucocorticoid)로, 인체에서 가장 다면적인 작용을 발휘하는

호르몬 가운데 하나이다. 하루 분비량은 약 10~20 mg이며, 혈중 농도는 아침 최고치(약 10~20 μg/dL)에서 자정 최저치(약 1~2 μg/dL)까지 뚜렷한 일주기 변동을 보인다[12]. 코르티솔은 대사, 면역, 심혈관, 중추신경계 기능에 광범위하게 관여하는데, 이 다면적 작용의 분자적 기반은 코르티솔이 두 가지 서로 다른 핵수용체 — 글루코코르티코이드수용체(glucocorticoid receptor, GR, NR3C1)와 미네랄로코르티코이드수용체(mineralocorticoid receptor, MR, NR3C2) — 를 모두 활성화할 수 있다는 사실에 있다.

글루코코르티코이드수용체(GR)는 1985년 홀렌버그(Hollenberg)와 에반스(Evans) 연구진에 의해 클로닝되었으며, 인체 거의 모든 유핵세포에서 발현된다[13]. GR 유전자(NR3C1)는 5번 염색체(5q31.3)에 위치하고, 선택적 스플라이싱에 의해 GRα(활성형)와 GRβ(비활성형, 전사 억제 기능)가 생성된다. GRα는 777개 아미노산으로 구성되며, 전형적인 핵수용체 도메인 구조 — N-말단 전사활성화도메인(AF-1), 중앙의 DNA 결합도메인(DBD), C-말단의 리간드결합도메인(LBD, AF-2 포함) — 를 갖는다. 코르티솔이 결합하지 않은 상태에서 GRα는 세포질에서 열충격단백질(HSP90, HSP70)과 면역친화소(immunophilin, FKBP51/52) 복합체를 형성하여 비활성 상태로 유지된다.

미네랄로코르티코이드수용체(MR)는 1987년 아리자(Arriza) 등에 의해 클로닝되었으며, GR과 약 57%의 아미노산 서열 상동성(DBD에서는 94%)을 공유한다[14]. 그러나 MR과 GR 사이에는 코르티솔에 대한 친화도에서 결정적 차이가 존재한다. MR의 코르티솔 결합 해리상수(Kd)는 약 0.5~1 nM로 GR(Kd ≈ 10~20 nM)보다 약 10배 이상 높다. 이는 혈중 코르티솔 농도가 낮은 기저 상태에서는 MR이 거의 포화 상태로 점유되는 반면, GR은 코르티솔 농도가 상승하는 스트레스 상황에서만 유의미하게 활성화됨을 의미한다.

이 친화도 차이를 핵심 개념으로 체계화한 것이 드 클루트(de Kloet)의 "MR/GR 균형 가설(MR/GR balance hypothesis)"이다[15]. 이 모델에 따르면, 뇌 해마(hippocampus)에서 MR은 일

주기의 기저 코르티솔에 의해 항상적으로 점유되어 신경세포 흥분성과 기저 HPA축 활성을 유지하는 반면, GR은 스트레스에 의해 코르티솔이 급상승할 때에만 점유되어 스트레스 반응의 종료와 부정 피드백(negative feedback)을 매개한다. MR과 GR의 균형이 깨지면 — 예컨대 만성 스트레스로 GR이 과도하게 활성화되거나 MR 기능이 저하되면 — HPA축 조절 이상, 불안, 우울 같은 신경정신학적 결과가 초래될 수 있다.

코르티솔의 대사적 작용은 "글루코코르티코이드"라는 명칭 자체에 반영되어 있다. GR 활성화는 간에서 포스포에놀피루브산 카복시키나아제(PEPCK)와 글루코스-6-포스파타아제(G6Pase)의 전사를 유도하여 당신생(gluconeogenesis)을 촉진한다. 동시에 골격근에서는 단백질 분해를 촉진하고(유비퀴틴-프로테아좀 경로 활성화), 지방조직에서는 지방분해(lipolysis)를 유발하며, 말초 조직에서는 인슐린 감수성을 저하시킨다. 이러한 대사 효과의 총합은 혈당 상승으로 나타나며, 이는 스트레스 상황에서 뇌와 근육에 에너지 기질을 공급하는 적응적 반응이다. 그러나 코르티솔이 만성적으로 과잉 분비되는 쿠싱증후군(Cushing syndrome)에서는 중심성 비만, 고혈당, 근위축, 골다공증, 면역억제가 동반되어, 적응적 반응이 병리적 상태로 전환된다[16].

코르티솔의 항염증 작용은 현대 의학에서 가장 널리 활용되는 약리적 효과이다. GR이 리간드와 결합하여 핵으로 이동한 후, 두 가지 기전으로 염증 반응을 억제한다. 첫째, GR은 글루코코르티코이드 반응요소(GRE)에 결합하여 항염증 단백질(아넥신 A1, IκBα, MAPK 포스파타아제-1 등)의 전사를 활성화한다(전사활성화, transactivation). 둘째, 더 중요한 기전으로, GR은 DNA에 직접 결합하지 않고 NF-κB 및 AP-1(activator protein-1) 같은 전염증성 전사인자와 단백질-단백질 상호작용을 통해 이들의 전사 활성을 억제한다(전사억제, transrepression)[17]. 이 전사억제 기전에 의해 TNF-α, IL-1β, IL-6, COX-2, iNOS 등 핵심 염증 매개인자의 발현이 동시에 차단된다.

코르티솔 분비의 일주기 리듬(circadian rhythm)은 시상하부–뇌하수체–부신(HPA) 축의 정밀한 시간 프로그래밍에 의해 조절된다. 시상하부 시교차상핵(suprachiasmatic nucleus, SCN)의 중앙 시계(master clock)가 부신피질자극호르몬방출호르몬(CRH) 분비의 일주기 패턴을 설정하고, 이에 따라 뇌하수체 전엽에서 ACTH가 박동성(pulsatile)으로 분비된다. ACTH 박동의 진폭은 이른 아침에 최대, 심야에 최소이며, 부신피질의 코르티솔 분비가 이 패턴을 충실히 추종한다[12]. 최근 연구는 부신 자체에도 말초 시계(peripheral clock) 유전자(Per, Cry, Bmal1)가 발현되어 부신 자율적 리듬성을 부가하는 것으로 밝혀졌다[18]. 이러한 코르티솔 리듬의 교란 — 야간 교대 근무, 시차 적응 실패, 만성 스트레스 — 은 대사증후군, 면역 기능 저하, 인지 장애와 연관된다.

표 표 6-2. GR과 MR의 비교

구분	GR (NR3C1)	MR (NR3C2)	출처
코르티솔 Kd	10~20 nM	0.5~1 nM	Arriza et al., 1987
점유 시점	스트레스 시 (고농도)	기저 상태 (저농도)	de Kloet et al., 2005
주요 분포	거의 모든 유핵세포	신장, 결장, 해마, 심장	Arriza et al., 1987
생리적 기능	당신생, 항염, 스트레스 반응 종료	Na^+ 재흡수, 기저 HPA축 조절	de Kloet et al., 2005
과잉 활성 병태	쿠싱증후군	원발성 알도스테론증	Nieman et al., 2015
내인성 리간드	코르티솔	알도스테론, 코르티솔	Funder et al., 1988
GRE/MRE 인식	GRE	GRE와 동일 서열(MRE ≡ GRE)	Arriza et al., 1987

코르티솔과 GR에 대한 최신 인삼 연구에서, 진세노사이드 대사체 컴파운드 K(compound K)가 GR의 새로운 작용제(agonist)로 보고되었다. 양(Yang) 등은 마우스 대식세포에서 컴파운드 K가 GR에 직접 결합하여 GR 의존적 전사 활성을 유도하고, 내독소(endotoxin) 유발 치사적 쇼크에 대한 내성을 부여함을 보여주었다[11]. 이 연구에서 컴파운드 K의 항염증 효과는

GR 길항제 RU486(미페프리스톤)에 의해 완전히 차단되었으며, GR 녹아웃(knockout) 세포에서는 소실되었다. 이후 왕(Wang) 등의 연구에서도 컴파운드 K가 GR을 표적으로 하여 지방분해(lipophagy)를 활성화함이 확인되었다[19]. 이러한 결과는 담마란 골격의 진세노사이드 대사체가 스테로이드 수용체의 리간드결합포켓에 적합한 분자 형태를 지님을 시사하며, 인삼이 HPA축 기능에 영향을 미칠 수 있는 분자적 근거를 제공한다.

6.3 알도스테론과 문지기 효소

알도스테론(aldosterone)은 부신피질 사구체대(zona glomerulosa)에서 합성되는 미네랄로코르티코이드(mineralocorticoid)로, 체내 나트륨과 칼륨의 균형, 그리고 세포외액 부피의 항상성 유지에 핵심적 역할을 한다. 알도스테론은 혈중 농도가 코르티솔의 약 1/100 내지 1/1000 수준(약 0.05~0.15 nM)에 불과하지만, 신장 원위세뇨관과 집합관의 주세포(principal cell)에서 MR에 결합하여 상피나트륨채널(epithelial sodium channel, ENaC)과 Na^+/K^+-ATPase의 발현을 유도함으로써 나트륨 재흡수와 칼륨 배설을 촉진한다[20]. 이 과정은 삼투압 기울기를 형성하여 수분 재흡수를 동반하므로, 알도스테론의 과잉은 고혈압으로, 결핍은 저혈압과 고칼륨혈증으로 귀결된다.

여기서 한 가지 역설적 문제가 제기된다. 앞 절에서 언급하였듯이, MR은 코르티솔에 대해 알도스테론과 동등하거나 오히려 더 높은 친화도를 나타낸다[14]. 그런데 혈중 코르티솔 농도는 알도스테론보다 100~1000배 높다. 단순히 질량작용의 법칙(law of mass action)에 따르면, 신장 MR은 코르티솔에 의해 항상적으로 점유되어야 하며, 알도스테론이 MR에 접근할 기회는 사실상 없어야 한다. 그렇다면 어떻게 신장은 알도스테론에 선택적으로 반응할 수 있는가? 이 난제의 해결은 내분비학 역사에서 가장 우아한 효소적 기전의 발견으로 이어졌다.

1988년, 펀더(John W. Funder)와 동료들은 《사이언스(Science)》에 발표한 논문에서 "미네랄로코르티코이드 작용의

조직 특이성은 수용체가 아닌 효소에 의해 매개된다(target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated)"라는 기념비적 명제를 제시하였다[21]. 같은 해 에드워즈(Edwards) 등은 《랜싯(Lancet)》에서 11β-하이드록시스테로이드 탈수소효소(11β-hydroxysteroid dehydrogenase, 11β-HSD)가 신장에서 조직 특이적으로 발현되어 MR을 보호한다는 증거를 제시하였다[22]. 이 효소의 제2형 동형체(11β-HSD2)는 신장, 결장, 타액선, 태반 등 알도스테론 표적 조직에서 높게 발현되며, 코르티솔을 비활성 대사체인 코르티손(cortisone)으로 산화시킨다. 코르티손은 MR에 대한 친화도가 극히 낮으므로, 11β-HSD2가 작동하는 조직에서는 코르티솔이 MR에 도달하기 전에 효소적으로 불활성화되어, MR은 오로지 알도스테론만을 리간드로 인식하게 된다.

11β-HSD2의 중요성은 이 효소가 기능 부전을 일으키는 경우 극적으로 드러난다. 선천적 11β-HSD2 유전자(HSD11B2) 돌연변이에 의한 외견상 미네랄로코르티코이드 과잉증후군(apparent mineralocorticoid excess syndrome, AME)은 소아기에 중증 고혈압, 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증을 유발하며, 혈중 알도스테론은 오히려 억제되어 있다[23]. 이 역설적 상황은 11β-HSD2 결핍으로 인해 코르티솔이 신장 MR을 부적절하게 활성화하여 알도스테론과 동일한 효과를 발휘하기 때문이며, 알도스테론 자체는 체액량 팽창에 의한 부정 피드백으로 억제된다. AME 환자의 소변에서 코르티솔/코르티손 비율이 현저히 상승하는 것이 진단적 특징이다.

11β-HSD2를 약리적으로 억제하는 가장 잘 알려진 물질은 감초(甘草, licorice)의 주요 성분인 글리시리진(glycyrrhizin, 글리시리진산 glycyrrhizinic acid)이다. 글리시리진과 그 가수분해 산물인 글리시레틴산(glycyrrhetinic acid)은 11β-HSD2를 강력히 억제하여, 감초를 대량 섭취할 경우 의원성(iatrogenic) AME와 동일한 임상양상 — 고혈압, 저칼륨혈증, 부종 — 이 발생한다[24]. 네덜란드에서의 역학 연구에 따르면, 감초 사탕을 하루 100 g 이상 지속 섭취한 경우 수축기 혈압이 평균 3~14 mmHg 상승하였으며, 중단 후 2~4주 내에 정상화되었다. 이 사

11β-HSD2 (11β-hydroxysteroid dehy
NAD⁺ 의존성 산화효소로, 활성형 글루코코르티코이드(코르티솔)를 비활성형(코르티손)으로 전환하여 미네랄로코르티코이드수용체(MR)를 코르티솔의 부적절한 활성화로부터 보호하는 "문지기 효소(gatekeeper enzyme)"

례는 식이 성분이 핵수용체의 리간드 접근성을 효소 수준에서 조절할 수 있음을 보여주는 전형적 예이며, 천연물과 핵수용체 상호작용 연구의 모범적 선례가 된다.

11β-HSD의 또 다른 동형체인 제1형(11β-HSD1)은 11β-HSD2와 정반대의 반응을 촉매한다. 11β-HSD1은 NADPH를 조효소로 사용하여 코르티손을 다시 코르티솔로 환원(재활성화)시키며, 주로 간, 지방조직, 뇌, 근육에서 발현된다[25]. 이 효소는 순환 혈중 코르티솔과 무관하게 국소 조직 내에서 활성 글루코코르티코이드의 농도를 증폭시키므로, "조직 내 코르티솔 증폭기(intracrine cortisol amplifier)"로 불린다. 비만 환자의 내장지방에서 11β-HSD1 활성이 현저히 증가되어 있으며, 이는 국소적 코르티솔 과잉 → 지방세포 분화 촉진 → 인슐린 저항성 → 대사증후군이라는 병태생리적 연쇄를 형성한다[26].

표 표 6-3. 11β-HSD 동형체 비교

구분	11β-HSD1	11β-HSD2	출처
촉매 반응	코르티손 → 코르티솔 (환원)	코르티솔 → 코르티손 (산화)	Tomlinson et al., 2004
조효소	NADPH	NAD^+	Tomlinson et al., 2004
주요 발현 조직	간, 지방, 뇌, 폐, 근육	신장, 결장, 타액선, 태반	Edwards et al., 1988
생리적 역할	국소 코르티솔 재생성	MR 보호 (코르티솔 불활성화)	Funder et al., 1988
기능 이상 시 병태	대사증후군, 내장비만	AME 증후군, 고혈압	Walker & Andrew, 2006
분자량	34 kDa	44 kDa	Tomlinson et al., 2004
유전자	HSD11B1 (1q32.2)	HSD11B2 (16q22.1)	White et al., 1997

11β-HSD의 존재는 "호르몬 작용의 조직 특이성이 수용체의 분포만으로 결정되는 것이 아니라, 리간드 대사 효소에 의해서도 결정될 수 있다"는 중요한 원리를 확립하였다. MR은 신장에서도, 해마에서도 동일한 수용체이지만, 11β-HSD2가 신장에서만 높게 발현되므로 신장 MR은 알도스테론에 선택적으로 반응하고, 해마 MR은 코르티솔에 반응한다. 이 원리는 핵수용체 신호전달을 이해하는 데 있어 "리간드–수용체 이항(binary)" 모델을 넘어, "리간드–효소–수용체 삼항(ternary)" 모델로 사고를

확장할 필요성을 보여준다.

인삼과 11β-HSD의 관계에 대한 연구도 보고되고 있다. 김(Kim) 등은 자외선 및 적외선에 의해 유도되는 피부 노화 과정에서 11β-HSD1 활성이 증가하여 피부 국소 코르티솔이 상승하며, 진세노사이드 Rg3(S)를 고농도로 포함하는 홍삼 추출물이 이 11β-HSD1 활성 증가를 억제하여 피부 광노화(photoaging)를 방지함을 보고하였다[27]. 이 연구는 인간 진피 섬유아세포(human dermal fibroblast)에서 수행되었으며, 홍삼 추출물이 11β-HSD1 mRNA 발현과 효소 활성을 농도 의존적으로 억제함을 real-time PCR과 효소 활성 분석으로 확인하였다. 감초의 글리시리진이 11β-HSD2를 억제하여 고혈압을 유발하는 것과 대비하여, 인삼의 진세노사이드는 11β-HSD1을 억제하여 국소 코르티솔 과잉을 완화하는 방향으로 작용하는 것으로 보이며, 이는 감초와 인삼이 동일한 효소 계열에 대해 서로 다른 동형체를 표적으로 하여 상반된 생리적 결과를 초래할 수 있음을 시사한다.

6.4 에스트로겐 — 하나인 줄 알았던 수용체

에스트로겐(estrogen)은 흔히 "여성 호르몬"으로 단순화되지만, 그 생리적 역할은 생식 기능을 훨씬 넘어선다. 17β-에스트라디올(17β-estradiol, E_2)은 난소의 과립막세포(granulosa cell)에서 아로마타아제(aromatase, CYP19A1)에 의해 테스토스테론으로부터 전환되어 합성되며, 남성에서도 고환과 말초 조직(지방, 뇌, 뼈)에서 소량 생산된다. 에스트라디올의 작용 범위는 골대사(파골세포 억제, 골밀도 유지), 간에서의 지질단백질 대사(HDL 증가, LDL 감소), 혈관 내피세포의 산화질소(NO) 생성 촉진을 통한 혈관 확장, 그리고 해마와 전전두엽의 시냅스 가소성 조절에 이르기까지 광범위하다[28].

에스트로겐 연구에서 전환점이 된 것은 1994년 스미스(Smith) 등이 《뉴잉글랜드 의학저널(New England Journal of Medicine)》에 보고한 남성 에스트로겐 수용체 돌연변이 증례이다[29]. 이 28세 남성은 에스트로겐수용체 유전자(ESR1)의 양

쪽 대립유전자에 기능상실 돌연변이(homozygous nonsense mutation, R157X)를 가지고 있었으며, 혈중 에스트라디올이 정상 남성의 두 배 이상으로 높았음에도 불구하고 에스트로겐에 완전히 무반응이었다. 그의 임상 소견은 놀라웠다. 골단(epiphysis)이 융합되지 않아 키가 204 cm에 달했고, 심각한 골다공증(골밀도 Z-score −3.1), 내피세포 기능 이상에 의한 조기 관상동맥 질환이 관찰되었다[30]. 이 단일 증례는 에스트로겐이 남성에서도 골격 성숙, 골밀도 유지, 심혈관 보호에 필수적임을 결정적으로 입증하였다.

이 증례가 보고된 시점까지 에스트로겐수용체는 하나(현재의 ERα)만 알려져 있었다. 그러나 1996년, 스웨덴 카롤린스카 연구소의 쿠이퍼(George G.J.M. Kuiper)와 구스타프손(Jan-Åke Gustafsson)은 쥐의 전립선과 난소에서 새로운 에스트로겐수용체를 클로닝하는 데 성공하였다[31]. 《미국국립과학원회보(Proceedings of the National Academy of Sciences, PNAS)》에 발표된 이 논문의 제목은 "쥐의 전립선과 난소에서 발현되는 새로운 수용체의 클로닝(Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary)"이었으며, 이 수용체는 이후 에스트로겐수용체 베타(ERβ, NR3A2)로 명명되었다. ERβ의 발견은 에스트로겐 신호전달이 기존에 생각했던 것보다 훨씬 복잡한 이중 수용체 체계임을 밝혀내었다.

ERα(NR3A1)와 ERβ는 DBD에서 97%의 아미노산 서열 상동성을 공유하여 동일한 에스트로겐반응요소(estrogen response element, ERE)를 인식하지만, LBD에서는 약 56%의 상동성만을 보여 리간드 선택성에 차이가 있다[32]. 더욱 중요한 것은 두 수용체의 조직 분포가 현저히 다르다는 점이다. ERα는 자궁, 유방, 간, 시상하부에 주로 발현되는 반면, ERβ는 난소, 전립선, 폐, 방광, 뇌(특히 해마)에 우세하게 발현된다. 또한 두 수용체는 전사 보조조절인자(coregulator) 동원 패턴이 상이하여, 동일한 리간드에 대해서도 서로 다른 유전자 프로그램을 활성화할 수 있다. 일부 표적 유전자에서 ERβ는 ERα의 전사 활성을 억제하는 기능을 나타내어, 두 수용체가 음양(陰陽)의 관계를 이루는 것으로 제안되었다[33].

표 표 6-4. ERα와 ERβ의 비교

구분	ERα (NR3A1)	ERβ (NR3A2)	출처
유전자 위치	6q25.1–q25.2	14q23.2–q23.3	Kuiper et al., 1996
발견 연도	1986	1996	Green et al., 1986; Kuiper et al., 1996
아미노산 수	595 (인간)	530 (인간)	Kuiper et al., 1997
주요 발현 조직	자궁, 유방, 간, 시상하부	난소, 전립선, 폐, 해마	Kuiper et al., 1997
에스트라디올 Kd	0.1~0.2 nM	0.4~0.5 nM	Kuiper et al., 1997
대표 기능	세포 증식, 자궁 성장	항증식, 분화 촉진	Lindberg et al., 2003
녹아웃 마우스 표현형	불임, 자궁 저형성	난소 기능 이상, 과배란	Couse & Korach, 1999

ER α 와 ER β 의 이중 수용체 체계는 선택적 에스트로겐수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM)의 조직 선택적 작용을 이해하는 열쇠가 되었다. 타목시펜(tamoxifen)은 유방조직에서는 ER α 길항제로 작용하여 에스트로겐 의존적 유방암의 성장을 억제하지만, 자궁내막과 뼈에서는 ER α 작용제로 기능하여 각각 자궁내막 비후와 골밀도 보존을 유발한다[34]. 랄록시펜(raloxifene)은 유방과 자궁 모두에서 길항제로 작용하면서 뼈에서만 작용제로 기능하여, 타목시펜의 자궁내막 자극이라는 부작용 없이 골다공증 예방에 사용된다. 샹(Shang)과 브라운(Brown)은 2002년 《사이언스(Science)》에서 이러한 SERM의 조직 선택성이 리간드에 의한 수용체 LBD의 구조 변화 → 조직별 보조조절인자 조성의 차이 → 서로 다른 전사 프로그램 활성화라는 3단계 기전에 의해 결정됨을 밝혔다[35]. 이 원리는 핵수용체 약리학의 핵심 개념으로 정착하였으며, 뒤에서 다룰 인삼의 조직 선택적 에스트로겐 활성을 이해하는 데에도 직접 적용된다.

에스트로겐 생합성에서 아로마타아제(aromatase, CYP19A1)의 역할도 강조할 필요가 있다. 이 시토크롬 P450 효소는 안드로겐 A 고리의 방향족화(aromatization)를 촉매하여 테스토스테론을 에스트라디올로, 안드로스테네디온을 에스트론(estrone,

E_1)으로 전환한다. 아로마타아제는 난소 과립막세포뿐 아니라 지방조직, 뇌, 뼈, 피부에서도 발현되어 국소적 에스트로겐 합성을 가능케 하며, 이는 남성과 폐경 후 여성에서의 에스트로겐 공급원이 된다[36]. 선천적 아로마타아제 결핍증(CYP19A1 돌연변이) 남성에서도 스미스 증례와 유사한 골단 미융합과 골다공증이 관찰되며, 에스트로겐 투여에 의해 교정됨이 보고되었다[37]. 이러한 관찰은 남성 골격 성숙에서도 에스트로겐이 안드로겐보다 더 결정적임을 시사한다.

에스트로겐 신호전달의 복잡성은 2005년 또 한 번의 수용체 발견으로 한층 심화되었다. 레반카르(Revankar) 등은 《사이언스(Science)》에서 막통과형 G단백질결합 에스트로겐수용체(G protein–coupled estrogen receptor, GPER, 과거 명칭 GPR30)가 에스트라디올에 결합하여 수초 내에 세포 내 칼슘 동원과 PI3K/Akt 경로를 활성화함을 보고하였다[8]. GPER은 7회 막통과 도메인을 가진 전형적 GPCR 구조로, 핵수용체인 ERα/ERβ와는 전혀 상이한 분자이다. GPER의 발견은 에스트로겐이 단일 호르몬이면서도 최소 세 가지 수용체(ERα, ERβ, GPER)를 통해 빠른 비유전체적 신호(GPER, 초~분 단위)와 느린 유전체적 신호(ERα/ERβ, 시간~일 단위)를 동시에 전달할 수 있음을 의미한다. 이러한 이중 경로 모델(dual-pathway model)은 에스트로겐의 조직별·시간별 작용 다양성을 설명하는 통합적 틀을 제공한다.

에스트로겐의 빠른 비유전체적 신호와 느린 유전체적 신호 사이에는 교차대화(crosstalk)가 존재한다. GPER 활성화에 의한 MAPK/ERK 인산화는 핵 내 ERα의 AF-1 도메인을 인산화하여 리간드 비의존적 전사 활성을 강화할 수 있으며, 반대로 ERα의 유전체적 효과는 GPER의 발현 수준 자체를 조절한다[38]. 이러한 교차대화는 에스트로겐 신호의 시간적 통합(temporal integration) — 빠른 초기 반응이 느린 지속 반응의 강도를 조율하는 — 을 가능케 하며, 단순히 "하나의 호르몬, 하나의 수용체" 모델로는 포착할 수 없는 신호전달의 정교함을 보여준다.

인삼과 에스트로겐수용체의 관계는 여러 독립적 연구에서 보고되었다. 이(Lee) 등은 진세노사이드 Rh1이 인간 유방암 MCF-7 세포에서 ERα에 결합하여 에스트로겐반응요소(ERE)-의존적 리포터 유전자 활성을 유도함을 루시퍼라아제 분석(luciferase reporter assay)으로 확인하였다[39]. 이 활성은 에스트라디올의 약 1/1000 수준으로, Rh1이 "약한 식물에스트로겐(weak phytoestrogen)"으로 기능함을 시사하였다. 찬(Chan) 등은 진세노사이드 Rb1도 MCF-7 세포에서 약한 에스트로겐 활성을 나타냄을 보고하였고[40], 렁(Leung) 등은 진세노사이드 Rg1이 ERα의 리간드결합도메인에 직접 결합하지 않으면서도 MAPK/ERK 경로의 활성화를 통해 ERα의 리간드 비의존적 전사 활성을 유도하는 독특한 기전을 밝혔다[41]. 이러한 결과들은 진세노사이드가 에스트로겐수용체에 대해 구조적 다양성에 따른 차별적 작용 — 직접 결합(Rh1), 비리간드 의존적 활성화(Rg1) — 을 나타내며, 그 효력이 내인성 에스트로겐보다 현저히 약한 "약한 다중표적 조절제(weak multi-target modulator)"의 전형적 양상을 보임을 시사한다. SERM의 조직 선택성 원리를 고려하면, 이러한 약한 활성이 오히려 조직별 보조조절인자 환경에 따라 선택적으로 증폭되거나 무시될 가능성을 열어두며, 이는 인삼의 "적응소(adaptogen)" 개념에 대한 분자적 해석의 단초가 될 수 있다.

6.5 프로게스테론, 안드로겐, 그리고 세포 안의 공장

프로게스테론(progesterone)은 21탄소 스테로이드로서, 난소의 황체(corpus luteum)에서 배란 후 대량으로 분비되며, 임신 중에는 태반이 주요 생산 장기가 된다. 프로게스테론 수용체(PR, progesterone receptor)는 핵수용체 과(superfamily)의 3C 군에 속하며, PR-A와 PR-B 두 가지 주요 아형(isoform)이 단일 유전자에서 대안 프로모터(alternative promoter)를 통해 발현된다[42]. PR-B는 PR-A에 비해 N-말단에 164개 아미노산이 추가된 구조를 지니며, 이 추가 영역(BUS domain)은 특정 표적 유전

자에 대한 전사활성화 기능을 부여한다. PR은 리간드 결합 전에는 HSP90-HSP70 복합체와 결합하여 세포질에 머무르다가, 프로게스테론 결합 시 핵으로 이동하여 프로게스테론 반응 요소 (PRE, progesterone response element)에 이합체(dimer)로 결합 한다.

PR 발현의 가장 주목할 만한 특성 중 하나는 에스트로겐에 의한 순차적 의존성(sequential dependence)이다. 에스트로겐은 ER(에스트로겐 수용체)을 통해 PR 유전자의 전사를 강력하게 유도하며, 따라서 프로게스테론이 기능하기 위해서는 먼저 에스트로겐에 의해 PR이 충분히 발현되어 있어야 한다 [43]. 자궁내막(endometrium)에서 이 순차적 기전은 생리주기의 증식기(proliferative phase)와 분비기(secretory phase)의 전환을 정교하게 제어한다. 증식기에 에스트로겐이 자궁내막 세포의 증식과 PR 발현을 유도하면, 배란 후 황체에서 분비되는 프로게스테론이 이미 발현된 PR에 결합하여 자궁내막을 분비기로 전환시키고, 착상에 적합한 환경을 조성한다. 이 과정에서 프로게스테론은 에스트로겐 자체의 작용을 억제하는 음성 되먹임도 수행하는데, ER-α의 발현을 하향조절하고 에스트라디올 대사효소인 17β-HSD type 2의 발현을 유도하여 국소 에스트로겐 농도를 낮춘다.

프로게스테론의 임신 유지(pregnancy maintenance) 기능은 그 이름 자체("pro-gestational")에 반영되어 있다. 황체에서 분비되는 프로게스테론은 임신 초기 7~9주 동안 자궁내막의 탈락막화(decidualization)를 유지하며, 이후 태반이 프로게스테론 생산을 인계받는 "황체-태반 전환(luteal-placental shift)"이 일어난다 [44]. 프로게스테론은 자궁근(myometrium)의 수축성을 억제하고, 자궁경부의 성숙을 방지하며, 모체 면역계가 반(半)동종(semi-allogeneic) 태아를 허용하도록 면역 조절 기능을 수행한다. 프로게스테론의 이러한 임신 유지 기능은 임상적으로 질(膣) 프로게스테론 보충이 조산(preterm birth) 고위험군에서 예방적으로 사용되는 근거가 된다.

프로게스테론의 기능은 생식계에 국한되지 않는다. 중추신경계에서 프로게스테론은 5α-환원효소(5α-reductase)와

3α-HSD에 의해 알로프레그나놀론(allopregnanolone)으로 전환되며, 이 신경스테로이드(neurosteroid)는 GABA-A 수용체의 강력한 양성 알로스테릭 조절자(positive allosteric modulator)로 작용한다 [45]. 알로프레그나놀론은 GABA-A 수용체의 α 아단위(subunit)에 있는 특이적 결합 부위에 작용하여 염화물 이온 채널의 개방 빈도와 개방 시간을 모두 증가시키며, 이를 통해 항불안, 항경련, 진정 효과를 나타낸다. 이러한 기전의 임상적 의의는 2019년 미국 FDA가 산후우울증 치료제로 브렉사놀론(brexanolone, 합성 알로프레그나놀론의 정맥주사 제형)을 승인한 것에서 확인된다. 알로프레그나놀론은 또한 신경세포에 대한 직접적 보호 작용(neuroprotection)을 나타내어, 수초화(myelination) 촉진과 신경염증 억제에 기여한다는 전임상 결과가 축적되고 있다 [46].

테스토스테론(testosterone)은 남성의 고환 라이디히 세포(Leydig cell)에서 주로 생산되며, 부신피질과 여성의 난소에서도 소량 합성된다. 테스토스테론의 운명은 표적 조직에 발현된 효소에 의해 결정되는데, 이 점이 스테로이드 내분비학에서 중요한 원리를 예시한다. 5α-환원효소(5α-reductase)는 테스토스테론을 디하이드로테스토스테론(DHT, dihydrotestosterone)으로 전환하며, DHT는 안드로겐 수용체(AR, androgen receptor)에 대한 결합 친화력이 테스토스테론의 2~5배, 해리 속도는 5배 느려 훨씬 강력한 AR 리간드로 기능한다 [47]. 5α-환원효소에는 type 1(SRD5A1, 피부·간에 주로 발현)과 type 2(SRD5A2, 전립선·생식기에 주로 발현)의 두 아형이 있으며, type 2의 유전적 결손은 5α-환원효소 결핍증(5α-reductase deficiency)을 유발하여 외부 생식기의 남성화 불완전을 초래한다 [48].

한편, 아로마타제(aromatase, CYP19A1)는 테스토스테론의 A 고리를 방향족화(aromatization)하여 에스트라디올(estradiol)로 전환한다. 동일한 테스토스테론 분자가 5α-환원효소를 만나면 더 강력한 안드로겐(DHT)이 되고, 아로마타제를 만나면 에스트로겐(에스트라디올)이 되는 것이다. 즉, 하나의 분자가 두 가지 수용체 경로(AR 또는 ER)로 분기하며, 어느 경

로가 선택되는지는 표적 조직에서 어떤 효소가 우세하게 발현되어 있는지에 달려 있다. 남성의 뼈에서 아로마타제에 의해 국소적으로 생산되는 에스트라디올은 골단판(epiphyseal plate) 폐쇄와 골밀도 유지에 필수적이며, 아로마타제 결핍 남성은 골다공증과 골단 미폐쇄를 보인다.

디하이드로에피안드로스테론(DHEA, dehydroepiandrosterone)과 그 황산 에스테르(DHEA-S)는 부신피질 망상대(zona reticularis)에서 대량으로 분비되는 전구체 호르몬이다. 혈중 DHEA-S 농도는 모든 스테로이드 호르몬 중 가장 높지만, DHEA 자체는 AR이나 ER에 대한 결합 친화력이 매우 낮다. DHEA의 생물학적 의의는 말초 조직에서 활성 안드로겐과 에스트로겐으로 전환되는 데 있으며, 이 개념은 라브리(Fernand Labrie)가 1991년 "인트라크린학(intracrinology)"이라는 용어로 정립하였다 [49]. 인트라크린 기전이란 호르몬이 혈류를 통해 표적 세포에 도달하는 고전적 내분비(endocrine) 기전과 달리, 전구체(DHEA)가 혈류를 통해 표적 세포에 도달한 후 세포 내부에서 효소적으로 활성 호르몬으로 전환되어 같은 세포 안에서 작용하는 방식을 말한다. 이 기전은 3β-HSD, 17β-HSD, 5α-환원효소, 아로마타제 등 세포 내 효소들의 조합에 따라 최종 활성 산물이 결정되므로, 동일한 DHEA 전구체로부터 조직마다 서로 다른 호르몬이 만들어질 수 있다.

인트라크린 개념의 임상적 중요성은 폐경 후 여성에서 특히 두드러진다. 폐경 후 난소의 에스트로겐 생산이 중단된 후에도 말초 조직(지방, 피부, 뼈, 뇌)에서 부신 유래 DHEA로부터 국소적으로 에스트로겐과 안드로겐이 합성된다. Labrie는 폐경 후 여성에서 활성 성호르몬의 약 75%가 이러한 인트라크린 기전에 의해 생산된다고 추산하였다 [50]. 이 발견은 혈중 호르몬 농도만으로는 조직 수준의 호르몬 활성을 반영할 수 없다는 점을 시사하며, 2016년 FDA가 질위축증(vulvovaginal atrophy) 치료를 위해 DHEA 질좌제(프라스테론, prasterone)를 승인하는 데 과학적 근거가 되었다. 이 약물은 전신 에스트로겐 수치를 유의하게 상승시키지 않으면서 질 상피에서 국소적으로 에스트로겐으로 전환되어 효과를 발휘한다.

표 표 6-7. 스테로이드 호르몬 상호전환 경로: 주요 효소와 표적 조직

전구체	전환 효소	생성물	주요 발현 조직	생리적 의의	출처
DHEA	3β-HSD	안드로스테네디온	부신, 난소, 말초 조직	안드로겐/에스트로겐 합성 중간체	Labrie [^49]
안드로스테네디온	17β-HSD type 3/5	테스토스테론	고환, 말초 조직	주요 순환 안드로겐	Labrie et al. [^50]
테스토스테론	5α-환원효소 (SRD5A1/2)	DHT	전립선, 피부, 간	강력한 AR 리간드 (AR 친화력 2–5배)	Russell & Wilson [^48]
테스토스테론	아로마타제 (CYP19A1)	에스트라디올	지방, 뼈, 뇌, 유방	ER 매개 작용 (골밀도, 뇌 기능)	Simpson et al. [^36]
프로게스테론	5α-환원효소 + 3α-HSD	알로프레그나놀론	뇌, 부신	GABA-A 수용체 양성 조절	Diviccaro et al. [^45]
에스트라디올	17β-HSD type 2	에스트론	자궁내막, 간	에스트로겐 불활성화	Labrie et al. [^50]

인삼과 안드로겐 수용체(AR)의 관련성에 대해서도 주목할 만한 연구가 축적되고 있다. Kim 등(2012)은 테스토스테론 유도 전립선비대증(BPH) 랫트 모델에서 홍삼 추출물과 진세노사이드 20(S)-Rg3가 전립선 무게를 유의하게 감소시키며, 이 효과가 AR 신호전달 경로의 하향조절(downregulation)과 관련됨을 보고하였다. 구체적으로, 20(S)-Rg3 처리 시 전립선 조직에서 AR 단백질 발현과 전립선특이항원(PSA) 수치가 감소하였으며, AR의 핵 내 전위(nuclear translocation)도 억제되었다 [51].
Park 등(2017)의 종합 리뷰에 따르면, 진세노사이드는 AR에 대해 직접적 결합보다는 상위 신호전달 경로(PI3K/Akt, MAPK)를 통한 간접적 조절 기전을 주로 사용하며, 이는 진세노사이드가 고전적 리간드가 아닌 약한 다표적 조절자(weak multi-target modulator)로서 핵수용체 기능에 영향을 미친다는 본서의 중심 논제와 일치한다. 또한 Cho 등(2011)은 인삼 근경(rhizome)과 진세노사이드 Ro가 테스토스테론 5α-환원효소 활성을 시험관 내(in vitro)에서 억제함을 확인하였으며, 테스토스테론 처리 생쥐에서 모발 재성장 촉진 효과를 관찰하여 진세노사이드의 안드로겐 대사 조절 가능성을 제시하였다 [52].

6.6 혈액 속의 완충 — 운반 단백질

스테로이드 호르몬과 갑상선호르몬은 지용성(lipophilic) 분자로서 수용성인 혈장에 자유롭게 용해되기 어렵다. 이 물리화학적 제약을 해결하기 위해 혈액에는 특이적 운반 단백질(carrier protein)이 존재하며, 순환 호르몬의 대부분(95~99%)은 이들 단백질에 결합된 상태로 운반된다. 주요 특이적 운반 단백질로는 코르티솔결합글로불린(CBG, corticosteroid-binding globulin, 또는 트랜스코르틴 transcortin), 성호르몬결합글로불린(SHBG, sex hormone-binding globulin), 갑상선호르몬결합글로불린(TBG, thyroxine-binding globulin)이 있다. 이 외에도 알부민(albumin)이 비특이적(nonspecific) 운반체로서 낮은 친화력이지만 높은 용량(capacity)으로 거의 모든 지용성 호르몬과 결합한다 [53].

이들 운반 단백질의 생물학적 의의를 설명하는 핵심 이론이 "유리 호르몬 가설(free hormone hypothesis)"이다. 1960년대에 정립된 이 가설에 따르면, 생물학적으로 활성인 것은 운반 단백질에 결합하지 않은 유리(free) 분획만이며, 단백질 결합 호르몬은 생물학적으로 불활성이다 [53]. 그 근거는 명확하다. 대부분의 표적 세포에서 호르몬은 세포막을 통과해야 핵수용체에 도달할 수 있는데, 60~70 kDa 크기의 운반 단백질에 결합된 호르몬은 모세혈관 내피를 자유롭게 통과하지 못하기 때문이다. 따라서 운반 단백질에 결합된 호르몬은 일종의 "비축분(reservoir)"으로 기능하며, 유리 호르몬이 소비되면 질량 작용 법칙(law of mass action)에 따라 결합 호르몬이 해리되어 유리 분획을 보충한다.

CBG는 간에서 합성되는 약 52 kDa의 당단백질로, 코르티솔에 대해 높은 친화력($K_a \approx 3 \times 10^7\ M^{-1}$)을 나타낸다. 정상 상태에서 혈중 코르티솔의 약 80%가 CBG에 결합되어 있으며, 약 15%는 알부민에 결합, 약 5%만이 유리 상태이다 [54]. CBG의 독특한 구조적 특성은 세르핀(serpin) 가문에 속한다는 점이다. CBG에는 반응성 중심 루프(reactive center loop, RCL)가 있으며, 이 루프가 염증 부위의 호중구(neutrophil) 엘라스타제(elastase)에 의해 절단되면 CBG의 구조적 전환이 일어나 코르

티솔 친화력이 급격히 감소하고 코르티솔이 국소적으로 방출된다 [55]. 이 기전은 CBG가 단순한 수동적 운반체가 아니라, 염증 부위에 코르티솔을 표적 전달하는 능동적 분배 시스템으로 기능할 수 있음을 시사한다.

SHBG는 간에서 합성되는 약 90 kDa의 호모이합체(homodimer) 당단백질로, DHT에 대한 친화력이 가장 높고($K_a \approx 10^9\ M^{-1}$), 그 다음 테스토스테론, 에스트라디올 순이다. 정상 남성에서 혈중 테스토스테론의 약 44%가 SHBG에, 약 54%가 알부민에 결합되며, 유리 테스토스테론은 약 2%에 불과하다 [56]. SHBG는 단순한 운반체 이상의 기능을 수행할 수 있다는 증거도 있다. SHBG는 세포막의 특이적 수용체(RSHBG 또는 megalin)에 결합하여 세포 내 신호전달을 촉발할 수 있으며, 이 경로에서 SHBG–스테로이드 복합체가 세포막 수용체에 결합한 후 cAMP를 생성하는 것이 관찰되었다 [57].

TBG는 간에서 합성되는 약 54 kDa의 당단백질로, 혈중 갑상선호르몬의 주요 운반체이다. T4의 약 75%가 TBG에 결합되고, 약 15%가 트랜스타이레틴(transthyretin, 이전 명칭 프리알부민)에, 약 10%가 알부민에 결합한다. 유리 T4(free T4) 분획은 전체의 약 0.03%에 불과하며, T3의 유리 분획도 약 0.3%에 머문다 [53]. 이처럼 극히 작은 유리 분획이 전체 호르몬 활성을 매개한다는 사실은, 운반 단백질 농도의 변화가 총(total) 호르몬 수치를 크게 변동시키면서도 유리 호르몬 농도와 실제 생물학적 활성은 상대적으로 안정하게 유지될 수 있음을 의미한다.

운반 단백질 농도의 생리적 변동은 임상 해석에 중대한 영향을 미친다. 임신 중에는 에스트로겐이 간의 CBG, SHBG, TBG 합성을 모두 증가시켜 세 운반 단백질의 혈중 농도가 2~3배 상승한다 [58]. 그 결과 총 코르티솔, 총 T4, 총 테스토스테론 수치가 모두 증가하지만, 유리 분획은 비임신 시와 유사한 수준을 유지한다. 반대 방향의 변화로, 인슐린 저항성(insulin resistance)과 비만은 SHBG의 간 합성을 억제하여 혈중 SHBG를 감소시킨다 [59]. SHBG가 낮아지면 유리 테스토스테론 분획이 상대적으로 증가하며, 이는 다낭성난소증후군(PCOS) 여성에서 안드로겐 과잉 증상(다모증, 여드름)의 일부 원인이 된다. 따라서 총 호르몬

과 유리 호르몬의 구분은 갑상선 기능, 부신 기능, 성선 기능의 정확한 임상 평가에 필수적이다.

신장에서의 메갈린(megalin, LRP2) 매개 세포내이입(endocytosis)은 유리 호르몬 가설에 대한 중요한 예외 또는 보완 기전으로 주목받고 있다. 메갈린은 근위세뇨관(proximal tubule) 상피세포의 정단막(apical membrane)에 발현되는 약 600 kDa의 거대 수용체로, DBP(비타민 D 결합 단백질)–25(OH)D 복합체, TBG–T4 복합체, CBG–코르티솔 복합체 등 단백질–호르몬 결합체를 통째로 세포내이입할 수 있다 [60]. 이 기전은 사구체에서 여과된 단백질–호르몬 복합체를 재흡수하여 소변으로의 호르몬 손실을 방지하는 역할을 하며, 특히 비타민 D 대사에서 메갈린 의존적 25(OH)D 재흡수가 활성 비타민 D [1,25$(OH)_2$ D] 합성의 기질 공급에 핵심적임이 밝혀졌다.

운반 단백질의 완충 기능은 호르몬의 박동적(pulsatile) 분비 패턴을 안정화하는 데에도 기여한다. 코르티솔은 시상하부–뇌하수체–부신(HPA) 축을 통해 일주기적(circadian) 및 울트라디안(ultradian, 약 60~90분 간격) 박동으로 분비되는데, CBG가 이러한 급격한 농도 변동을 흡수하여 조직에 전달되는 유리 코르티솔의 변동 폭을 좁힌다. 또한 운반 단백질 결합은 호르몬의 혈장 반감기를 연장하는 효과도 있다. 유리 코르티솔의 혈장 반감기는 약 10분에 불과하지만, CBG 결합에 의해 유효 반감기가 약 70분으로 연장된다. 마찬가지로 유리 T4의 반감기는 수 시간이지만, TBG 결합 상태에서의 유효 반감기는 약 6.7일에 달한다.

표 표 6-7. 주요 혈장 운반 단백질의 특성 비교

운반 단백질	주요 리간드	유리 분획 (%)	혈중 농도 변화 요인 (증가)	혈중 농도 변화 요인 (감소)	출처
CBG (트랜스코르틴)	코르티솔, 코르티코스테론	~5%	임신, 경구 에스트로겐, 갑상선기능항진	염증(IL-6), 인슐린, 간경변	Hammond [^55]
SHBG	DHT > 테스토스테론 > 에스트라디올	~1–2% (T)	에스트로겐, 갑상선 호르몬, 간질환	인슐린, 비만, 안드로겐, GH	Goldman et al. [^56]
TBG	T4 > T3	~0.03% (T4)	임신, 경구 에스트로겐, 간염	안드로겐, 글루코코르티코이드, 간경변	Bikle [^53]
트랜스타이레틴	T4, 레티놀	~15% (T4 중)	해당 없음	영양실조, 염증	Bikle [^53]
알부민 (비특이적)	거의 모든 지용성 호르몬	해당 없음	해당 없음	간질환, 신증후군, 영양실조	Bikle [^53]

인삼과 혈장 단백질의 상호작용은 진세노사이드의 약동학(pharmacokinetics)과 생체이용률(bioavailability)을 이해하는 데 중요한 측면이다. Mu 등(2017)은 형광 분광법(fluorescence spectroscopy)과 원편광이색성(circular dichroism) 분석을 통해 진세노사이드 Rh2가 인간 혈청 알부민(HSA)의 site I (서브도메인 IIA)에 높은 친화력($K_a \approx 10^4\ M^{-1}$)으로 결합함을 확인하였다. 이 결합은 Rh2의 세포독성(cytotoxicity)을 유의하게 감소시켰으며, 저자들은 이를 알부민이 진세노사이드의 생체 내 활성을 완충하는 기전으로 해석하였다 [61]. Wang 등(2020)은 진세노사이드 CK(compound K)에 대해서도 유사한 알부민 결합을 확인하였으며, 결합 시 알부민의 이차 구조에 경미한 변화가 유도됨을 보고하였다. 이러한 발견은 경구 투여된 진세노사이드가 혈류에서 내인성 호르몬과 유사하게 운반 단백질의 완충 작용 아래 놓인다는 것을 시사하며, 유리 진세노사이드 농도가 총 농도의 일부에 불과할 수 있음을 의미한다. 스테로이드 호르몬의 운반 단백질과 진세노사이드 사이의 직접적 경쟁적 결합에 대한 체계적 연구는 아직 부족하나, 이는 진세노사이드의 핵수용체 조절 작용 해석에서 고려되어야 할 약동학적 변수이다.

6.7 갑상선호르몬 — 가장 느린 다이얼

갑상선호르몬(thyroid hormone)은 핵수용체 매개 내분비 조절의 가장 오래된 사례 중 하나이면서, 동시에 가장 독특한 기전적 특성을 지닌다. 갑상선에서 주로 분비되는 호르몬은 티록신(T4, thyroxine)으로, 하루 약 80~100 μg이 혈중으로 방출된다. 그러나 T4는 갑상선호르몬 수용체(TR, thyroid hormone receptor)에 대한 친화력이 T3(triiodothyronine, 트리요오도타이로닌)의 약 1/10~1/15에 불과한 전구호르몬(prohormone)이다 [62]. 실제 수용체 매개 작용을 수행하는 활성형은 T3이며, 혈중 T3의 약 80%는 말초 조직에서 T4의 탈요오드화(deiodination)에 의해 생성된다. 이러한 전구호르몬–활성호르몬 관계는 갑상선호르몬 시스템에 조직 수준의 정교한 조절층을 부여한다.

탈요오드화효소(deiodinase)는 세 종류 — DIO1, DIO2, DIO3 — 가 존재하며, 이들은 갑상선호르몬의 국소 농도를 조직별로 미세 조정하는 "국소 조율기(local tuner)" 역할을 수행한다 [63]. DIO2는 T4의 외환(outer ring, 5' 위치) 요오드를 제거하여 활성형 T3로 전환하며, 주로 뇌, 뇌하수체, 갈색지방, 갑상선, 골격근에 발현된다. DIO3는 T4와 T3의 내환(inner ring, 5 위치) 요오드를 제거하여 각각 역 T3(rT3, reverse T3)와 T2(diiodothyronine)라는 불활성 대사물로 전환하며, 태반, 태아 조직, 뇌의 특정 영역에서 높게 발현된다. DIO1은 외환과 내환 탈요오드화를 모두 수행할 수 있으며 간과 신장에서 주로 발현된다 [64]. 세 효소 모두 활성 부위에 셀레노시스테인(selenocysteine)을 포함하는 셀레노단백질(selenoprotein)이어서, 셀레늄(selenium) 결핍은 탈요오드화효소 활성 저하를 통해 갑상선호르몬 대사를 교란한다 [65].

갑상선호르몬 수용체(TR)는 핵수용체 과의 NR1A 군에 속하며, THRA 유전자에서 유래하는 TRα와 THRB 유전자에서 유래하는 TRβ 두 가지 유전자 산물이 존재한다. 선택적 스플라이싱(alternative splicing)에 의해 TRα1, TRα2(T3 비결합), TRβ1, TRβ2, TRβ3 등 여러 아형이 생성된다 [66]. 조직별 분

포가 뚜렷하여, TRα1은 심장, 골격근, 뼈, 소장, 중추신경계에서 우세하게 발현되며, TRβ1은 간, 신장, 갑상선에서 우세하다.

TRβ2는 시상하부와 뇌하수체 전엽에 제한적으로 발현되어 TSH 분비의 음성 되먹임에 핵심적 역할을 수행한다 [67]. 유전자 적중(knockout) 마우스 연구에서 TRα1 결손은 서맥(bradycardia), 저체온, 장 운동성 감소를 유발하고, TRβ 결손은 갑상선호르몬 저항증후군(RTH, resistance to thyroid hormone)을 재현하여 TSH 상승과 T3·T4 상승의 부적절한 조합을 보인다 [68].

표 표 6-7. 갑상선호르몬 수용체(TR) 아형의 조직 분포와 적중 마우스 표현형

TR 아형	주요 발현 조직	생리적 기능	적중 마우스 주요 표현형	출처
TRα1	심장, 골격근, 뼈, 소장, 중추신경계	심박수 조절, 체온 유지, 장 발달, 골 성장	서맥, 저체온, 소장 상피 미성숙, 골 성숙 지연	Forrest & Vennstrom [^66]
TRα2	뇌, 고환	T3 비결합; 지배적 음성(dominant negative) 기능 가능	경미한 TSH 상승 (과발현 시)	Forrest et al. [^68]
TRβ1	간, 신장, 갑상선	간 대사 조절, 콜레스테롤 대사, TSH 음성 되먹임	혈중 T3·T4 상승, TSH 부적절 비억제	Abel et al. [^67]
TRβ2	시상하부, 뇌하수체 전엽, 망막	TSH 분비 음성 되먹임, 색각(cone) 발달	RTH 표현형, 색각 이상	Abel et al. [^67]
TRβ3	간, 신장	간 특이적 전사 조절 (부분적으로 TRβ1과 중복)	단독 적중 자료 제한적	Forrest et al. [^68]

TR의 가장 독특한 성질은, 리간드 비결합 상태에서도 표적 유전자의 전사를 능동적으로 억제(repress)한다는 점이다. 이는 GR(글루코코르티코이드 수용체)이 리간드 없이는 세포질에 머무르며 전사에 영향을 미치지 않는 것과 현저히 대비된다. 비결합 TR은 RXR(retinoid X receptor)과 이합체를 형성한 채로 갑상선호르몬 반응 요소(TRE, thyroid response element)에 구성적으로(constitutively) 결합하며, NCoR(nuclear receptor corepressor)과 SMRT(silencing mediator for retinoid and thyroid receptors)와 같은 공억제인자(corepressor)를 동원하여

히스톤 탈아세틸화효소(HDAC) 활성을 통해 크로마틴을 응축시키고 전사를 억제한다 [69]. T3가 TR에 결합하면 리간드 결합 영역(LBD)의 helix 12가 재배치되어 공억제인자의 결합면이 소실되고, 대신 SRC/p160 가문의 공활성인자(coactivator)가 동원되어 히스톤 아세틸화와 전사 활성화가 일어난다. 이 "공억제인자–공활성인자 전환(corepressor–coactivator switch)"이 TR 매개 유전자 조절의 핵심 기전이다.

갑상선호르몬의 기초대사율(BMR, basal metabolic rate) 조절은 TR의 대표적 생리 기능이다. T3는 TR을 통해 미토콘드리아 생합성(biogenesis)에 관여하는 유전자들 — PGC-1α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha), NRF-1(nuclear respiratory factor 1), TFAM(mitochondrial transcription factor A) — 의 발현을 유도하여 세포의 산화적 인산화(oxidative phosphorylation) 용량을 증가시킨다 [70]. 동시에 T3는 탈공역 단백질(UCP, uncoupling protein)의 발현을 유도한다. 갈색지방에서 UCP1은 미토콘드리아 내막의 양성자 구배를 ATP 합성 대신 열 생산으로 분산시키는 비떨림 열발생(non-shivering thermogenesis)의 핵심 분자이며, T3는 TRβ를 통해 UCP1 유전자 프로모터에 직접 작용한다 [71]. 갑상선기능항진증에서 나타나는 체중 감소, 발한, 열불내성은 이 기전의 과도한 활성화를 반영하며, 갑상선기능저하증에서의 체중 증가, 추위 민감성, 피로는 그 반대를 반영한다.

시상하부–뇌하수체–갑상선(HPT) 축에서 TSH(갑상선자극호르몬)와 유리 T4(FT4) 사이에는 역(inverse) 대수-선형(log-linear) 관계가 존재한다. 이는 FT4의 작은 변화가 TSH의 기하급수적(exponential) 변화를 유발함을 의미하며, TSH가 갑상선 기능의 미세한 변동에 대해 극도로 민감한 지표가 되는 근거이다 [72]. 예를 들어, FT4가 정상 범위 내에서 30% 감소하면 TSH는 10배 이상 상승할 수 있다. 이 관계는 뇌하수체 갑상선자극세포(thyrotroph)에서 TRβ2가 매개하는 음성 되먹임의 높은 이득(gain)을 반영하며, 임상적으로 TSH가 갑상선 기능 평가의 일차 선별 검사(first-line screening test)로 사용되는 이론적 근

거가 된다. 다만, 개인 내(intra-individual) TSH-FT4 관계는 집단 기반 참고 범위보다 훨씬 좁은 설정점(set point)을 가지므로, 정상 범위 내의 수치도 해당 개인에게는 비정상일 수 있다는 점이 강조되고 있다.

세 종류의 탈요오드화효소가 모두 셀레노시스테인을 활성 부위 잔기로 포함한다는 사실은 미량원소 셀레늄의 갑상선 기능에 대한 중요성을 부각시킨다. 셀레늄은 셀레노시스테인 삽입 서열(SECIS, selenocysteine insertion sequence) 요소를 통해 특수한 번역 기전에 의해 단백질에 삽입되며, 셀레늄 결핍 시 탈요오드화효소의 합성이 감소한다 [65]. 역학적으로, 요오드와 셀레늄이 동시에 부족한 지역(중앙아프리카의 일부)에서는 점액수종성 크레틴증(myxoedematous cretinism)의 빈도가 높으며, 이는 요오드 결핍에 의한 T4 합성 저하에 DIO2 활성 저하까지 중첩되어 국소 T3 생산이 이중으로 손상되기 때문으로 해석된다. 임상 시험에서 셀레늄 보충은 자가면역 갑상선염(하시모토 갑상선염) 환자의 항갑상선과산화효소(anti-TPO) 항체 역가를 감소시키는 것으로 보고되었으나, 갑상선 기능 자체의 개선에 대해서는 결과가 일관적이지 않다.

TR-RXR 이합체가 TRE에 결합하는 방식도 핵수용체 중에서 특이적이다. 대부분의 TRE는 직접 반복 서열(DR4, direct repeat with 4-nucleotide spacer) — AGGTCAnnnnAGGTCA — 의 형태를 취하며, TR-RXR 이합체는 이 서열에 극성을 가지고 결합한다(RXR이 5' 쪽 반복, TR이 3' 쪽 반복). 양성 조절되는 유전자에서는 이 배열이 전형적이나, TSH β 아단위나 TRH 유전자와 같은 음성 조절 표적에서는 TRE 구조가 비정형적이며, 음성 조절의 정확한 분자 기전은 아직 완전히 규명되지 않았다. 최근 연구에서는 비결합 TR에 의한 음성 TRE의 구성적 활성화와 T3 결합 시 억제로의 전환이라는 기전이 제안되고 있으나, 이는 여전히 활발한 연구 주제이다.

갑상선호르몬 시스템에서 인삼의 영향에 대한 연구는 비교적 최근에 진전을 보이고 있다. Huang 등(2024)은 레보티록신(levothyroxine) 유도 갑상선기능항진증 및 프로필티오우라실(propylthiouracil, PTU) 유도 갑상선기능저하증 랫트 모델에서

고려홍삼 수추출물(Korean red ginseng water extract)의 보호 효과를 조사하였다. 갑상선기능항진증 모델에서 홍삼 추출물(200 mg/kg/일, 4주)은 혈청 유리 T4와 유리 T3 수치를 유의하게 감소시키고, 상승된 심박수를 정상화하였다. 갑상선기능저하 증 모델에서는 PTU에 의해 저하된 유리 T4 수치가 홍삼 투여로 부분적으로 회복되었으며, 간 조직의 산화 스트레스 지표(MDA)가 감소하고 항산화효소(SOD, GPx) 활성이 증가하였다[73]. 저자들은 홍삼이 갑상선호르몬 축의 양방향적 조절(bidirectional modulation)을 나타낼 가능성을 제시하였는데, 이는 본서 전반에서 논의하는 진세노사이드의 "적응적 조절(adaptogenic modulation)" 개념 — 항진 상태에서는 억제하고 저하 상태에서는 촉진하는 양방향성 — 과 맥락을 같이한다. 다만, 이 연구에서 개별 진세노사이드의 기여분이 분리되지 않았으며, TR에 대한 직접적 결합 여부는 확인되지 않아 향후 TR 리포터 유전자 분석(reporter gene assay)과 결합 분석(binding assay)을 통한 기전 규명이 필요하다.

6.8 인슐린 — 막수용체 세계의 대표

인슐린(insulin)은 췌장 랑게르한스섬(islets of Langerhans) β-세포에서 분비되는 51개 아미노산의 펩타이드 호르몬으로, 포도당·지질·단백질 대사를 통합적으로 조절하는 "저장(storage)"의 마스터 호르몬이다[74]. 1921년 Frederick Banting과 Charles Best가 개의 췌장 추출물에서 혈당 강하 인자를 분리한 이래, 인슐린은 내분비학에서 가장 집중적으로 연구된 호르몬이 되었다. 인슐린의 작용은 근본적으로 영양소의 세포 내 유입과 동화(anabolism)를 촉진하며, 이화(catabolism)와 간의 포도당 방출을 억제하는 이중 방향으로 전개된다. 이러한 "저장 촉진–동원 억제"의 비대칭적 기능은 식후(postprandial) 상태에서 급격히 상승하는 혈중 영양소를 신속히 조직으로 분배하는 데 진화적으로 최적화된 설계이다.

인슐린의 대사적 효과는 표적 조직에 따라 다르게 발현된다. 간(liver)에서 인슐린은 글리코겐 합성효소(glycogen synthase)

갑상선호르몬의 조직별 활성화와 불활성화
T4는 갑상선에서 분비된 후 말초 조직에서 DIO2에 의해 활성형 T3로 전환되거나, DIO3에 의해 불활성형 rT3로 전환된다. 이 국소적 효소 조절은 동일한 혈중 T4 농도에서도 조직마다 서로 다른 T3 농도를 유지할 수 있게 하며, 뇌에서는 DIO2가 성상세포(astrocyte)에 발현되어 신경세포에 T3를 공급하고, 태반에서는 DIO3가 높게 발현되어 모체 갑상선호르몬으로부터 태아를 보호한다.

Bianco [^63]; Luongo et al. [^64]

를 활성화하여 글리코겐 합성을 촉진하고, 동시에 포도당-6-인산분해효소(glucose-6-phosphatase)와 포스포에놀피루브산 카복시키나제(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 유전자 발현을 억제하여 포도당신생합성(gluconeogenesis)을 차단 한다[75]. 골격근(skeletal muscle)에서 인슐린은 포도당수송체-4(GLUT4)를 세포 내 소포에서 세포막으로 전위(translocation)시켜 포도당 흡수를 20배 이상 증가시키며, 글리코겐 합성과 단백질 합성을 동시에 촉진한다. 지방조직(adipose tissue)에서는 지방산 합성(lipogenesis)을 촉진하고, 호르몬 감수성 리파제(hormone-sensitive lipase, HSL)를 억제하여 지방분해(lipolysis)를 차단함으로써 유리지방산(free fatty acid)의 혈중 방출을 막는다[74].

표 표 6-8. 인슐린의 조직별 대사 효과

표적 조직	촉진 작용	억제 작용	주요 기전	출처
간(Liver)	글리코겐 합성, 지방산 합성, 해당과정	포도당신생합성, 글리코겐분해	SREBP-1c 활성화, PEPCK·G6Pase 억제	Petersen & Shulman, 2018
골격근(Skeletal muscle)	포도당 흡수, 글리코겐 합성, 단백질 합성	단백질 분해	GLUT4 전위, GSK-3 인산화, mTOR 활성화	Wilcox, 2005
지방조직(Adipose tissue)	포도당 흡수, 지방산 합성, GLUT4 전위	지방 분해(lipolysis)	HSL 억제, LPL 활성화	Wilcox, 2005
췌장 β-세포	(자기분비 피드백)	글루카곤 분비 억제(인접 α-세포)	측분비(paracrine) 신호	Asplin et al., 1981

인슐린 수용체(insulin receptor, IR)의 분자 구조 규명은 1985년 두 연구팀의 독립적 cDNA 클로닝에 의해 이루어졌다. Ullrich 등은 인슐린 수용체 cDNA의 전체 서열을 결정하여 수용체가 단일 전구체 단백질로부터 절단되어 형성되는 $\alpha_2\beta_2$ 사량체(heterotetramer)임을 밝혔다[76]. 같은 시기 Ebina 등은 인슐린 수용체가 티로신 키나제(tyrosine kinase) 종양유전자 계열과 구조적 상동성을 공유함을 보고하였다[77]. 이 두 논문은 인슐린 수용체가 막관통 수용체 티로신 키나제(receptor tyrosine

kinase, RTK) 슈퍼패밀리에 속한다는 패러다임을 확립하였다. 수용체의 세포 외 α-소단위(subunit)는 인슐린 결합 부위를 포함하고, 막관통 β-소단위에는 세포 내 티로신 키나제 도메인이 위치한다.

인슐린이 α-소단위에 결합하면 β-소단위의 키나제 도메인에서 자가인산화(autophosphorylation)가 일어나며, 이는 하류 신호전달의 출발점이 된다. 활성화된 수용체는 인슐린수용체기질(insulin receptor substrate, IRS) 단백질군을 티로신 잔기에서 인산화한다. Sun 등이 1991년 클로닝한 IRS-1은 최초로 규명된 인슐린 신호전달 도킹 단백질(docking protein)로서, 다수의 티로신 인산화 모티프를 통해 여러 SH2 도메인 함유 단백질과 동시에 결합할 수 있는 "분자 플랫폼" 역할을 수행한다[78]. IRS에서 분기하는 두 가지 주요 경로가 인슐린의 다면적 작용을 설명한다. 첫째, 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) → 포스파티딜이노시톨-3,4,5-삼인산(PIP_3) → 단백질 키나제 B(Akt/PKB) 경로는 GLUT4 전위, 글리코겐 합성효소 키나제-3(GSK-3) 억제, 포크헤드 전사인자(FoxO) 핵외 수송 등 대사 효과를 매개한다. 둘째, Ras → Raf → MEK → ERK 경로는 세포 성장과 분화를 촉진한다[79].

인슐린 저항성(insulin resistance)은 정상 농도의 인슐린에 대해 표적 조직의 생물학적 반응이 감소한 상태로 정의된다. 분자 수준에서 인슐린 저항성의 핵심 기전은 IRS 단백질의 세린/트레오닌 잔기 인산화이다. IKKβ, JNK, PKCθ 등의 세린 키나제가 IRS-1의 세린 307, 세린 612 등을 인산화하면 IRS와 인슐린 수용체 간의 결합이 방해되고, IRS의 프로테아좀 분해가 촉진된다[80]. 이러한 세린 인산화를 유발하는 상위 기전으로는 네 가지가 특히 중요하다: (1) 유리지방산과 디아실글리세롤(DAG)에 의한 지질독성(lipotoxicity), (2) 소포체 스트레스(endoplasmic reticulum stress)에 의한 UPR(unfolded protein response) 활성화, (3) TNF-α, IL-6 등 전염증성 사이토카인에 의한 만성 저등급 염증(chronic low-grade inflammation), (4) 미토콘드리아 기능장애로 인한 산화 스트레스이다[81].

임상적으로 인슐린 저항성을 평가하는 방법은 크게 두 가지이다. 황금 기준(gold standard)은 고인슐린혈증-정상혈당 클램프(hyperinsulinemic-euglycemic clamp)로서, 일정한 인슐린 주입 속도에서 혈당을 정상 범위로 유지하기 위해 필요한 포도당 주입 속도(glucose infusion rate, GIR)로 인슐린 감수성을 정량한다[82]. 그러나 이 방법은 침습적이고 시간이 소요되므로, 역학 연구와 임상 현장에서는 공복 혈당과 공복 인슐린 농도로 계산하는 HOMA-IR(homeostasis model assessment of insulin resistance) 지수가 널리 사용된다. HOMA-IR은 공복 혈당(mmol/L) × 공복 인슐린(μU/mL) / 22.5로 산출하며, 정상인의 값은 약 1.0, 2.5 이상이면 인슐린 저항성으로 판정한다[83].

제2형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus, T2DM)의 병태생리는 인슐린 저항성과 β-세포 기능 부전의 이중 결함(dual defect)으로 설명된다. DeFronzo(2009)는 Banting 강연에서 종래의 "삼두 체제(triumvirate)"—근육, 간, β-세포—를 넘어 지방세포, 위장관, α-세포, 신장, 뇌까지 포함하는 "불길한 팔중주(ominous octet)" 모델을 제안하였다. 이 모델에 따르면, 인슐린 저항성이 먼저 확립되면 β-세포가 보상적 과분비(compensatory hyperinsulinemia)로 대응하지만, 수년에 걸쳐 β-세포 질량의 점진적 감소와 분비 기능 소실이 발생하여 결국 현성 당뇨병(overt diabetes)으로 진행한다. 이 과정에서 포도당 독성(glucotoxicity)과 지질독성이 β-세포 아포토시스를 가속하는 악순환(vicious cycle)이 형성된다[84].

인슐린 신호전달과 핵수용체의 교차점은 이 책의 주제와 직결된다. 인슐린-Akt 경로는 간세포에서 FoxO1을 핵 밖으로 수송하여 PEPCK와 G6Pase의 전사를 억제하는데, 이 과정에서 핵수용체 HNF4α(hepatocyte nuclear factor 4α)와의 상호작용이 필수적이다. 또한 인슐린은 LXR(liver X receptor)과 SREBP-1c 축을 활성화하여 지방산 합성 유전자를 유도하며, PPARγ의 발현과 활성을 간접적으로 조절한다[79]. 이러한 교차 조절은 막수용체인 인슐린 수용체가 최종적으로 핵수용체 네트워크를 통해 유전자 발현을 변경하는 "막에서 핵으로(membrane-to-nucleus)" 신호전달의 전형적 사례이다.

인삼(Panax ginseng)과 진세노사이드(ginsenoside)의 항당뇨 효과는 인슐린 신호전달 경로의 여러 지점에서 확인되었다. Xiong 등(2010)은 고지방 식이 유도 비만 쥐 모델에서 진세노사이드 Rb1을 4주간 복강 내 투여(15 mg/kg/day)한 결과, 체중 감소, 공복 혈당 저하, 혈중 인슐린 감소와 함께 HOMA-IR의 유의한 개선을 관찰하였다. 기전적으로 Rb1은 간과 지방조직에서 AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK)의 인산화를 증가시켜 지방산 산화를 촉진하고 지방산 합성을 억제하였다. Shen 등(2015)은 수컷 쥐에게 Rb1을 경구 투여하여 골격근에서 AMPKα 인산화 증가와 함께 인슐린 감수성이 개선됨을 고인슐린혈증-정상혈당 클램프로 직접 확인하였다. 또한 Lee 등(2012)은 인슐린 저항성 C2C12 근관세포에서 진세노사이드 Rg1이 AMPK 경로 활성화를 통해 GLUT4 전위를 촉진하고 포도당 흡수를 증가시킴을 보고하였다[85]. 이들 결과는 진세노사이드가 인슐린 수용체 자체에 직접 작용하기보다는 AMPK라는 세포 내 에너지 센서를 통해 인슐린 감작(insulin sensitization) 효과를 발휘함을 시사하며, 이는 진세노사이드의 "약한 다표적 조절자" 특성과 부합한다.

6.9 동원의 팀 — 글루카곤, 카테콜아민, 성장호르몬

인슐린이 영양소의 저장을 총괄한다면, 이에 대항하여 저장된 에너지를 동원하는 호르몬군이 존재한다. 이들을 통칭하여 역조절 호르몬(counter-regulatory hormones)이라 하며, 글루카곤(glucagon), 카테콜아민(catecholamines: 에피네프린과 노르에피네프린), 성장호르몬(growth hormone, GH), 코르티솔(cortisol)이 대표적이다[86]. 진화적 관점에서 흥미로운 비대칭이 존재한다: 저장을 담당하는 호르몬은 인슐린 하나뿐이지만, 동원을 담당하는 호르몬은 여럿이다. 이는 저혈당(hypoglycemia)이 포식자 대면이나 기근 상황에서 즉각적 생존 위협이 되므로, 에너지 동원에 다중 안전장치(redundancy)를 갖추는 것이 자연선택 압력 하에서 유리했기 때문으로 해석된다.

인슐린 저항성(insulin resistance) 정상 농도의 인슐린에 대해 표적 조직(간, 근육, 지방)의 생물학적 반응이 감소한 상태. 분자적으로는 IRS 단백질의 세린 인산화, PI3K-Akt 경로 장애가 핵심이며, 임상적으로 HOMA-IR > 2.5를 기준으로 한다.

GLUT4 전위(translocation) 인슐린 신호에 의해 세포 내 소포에 저장된 포도당수송체-4(glucose transporter type 4)가 세포막으로 이동하여 포도당 흡수를 촉진하는 과정. 골격근과 지방세포에서 인슐린 의존적 포도당 흡수의 주요 기전이다.

글루카곤은 췌장 랑게르한스섬 α-세포에서 분비되는 29개 아미노산의 펩타이드 호르몬으로, 인슐린과 정반대의 대사 효과를 나타낸다. 글루카곤의 주요 표적은 간으로, 글리코겐 분해(glycogenolysis)와 포도당신생합성을 활성화하여 간의 포도당 방출을 증가시킨다. 글루카곤 수용체(glucagon receptor, GCGR)는 B형(class B) G-단백질 결합 수용체(GPCR) 슈퍼패밀리에 속하며, 1993년 Jelinek 등에 의해 쥐에서 처음 클로닝되었다[87]. 수용체 활성화는 G_s-단백질을 경유하여 아데닐산 고리화효소(adenylyl cyclase)를 자극하고, 이에 따라 세포 내 cAMP 농도가 상승하면 단백질 키나제 A(PKA)가 활성화된다. PKA는 포스포릴라제 키나제(phosphorylase kinase)를 인산화하여 글리코겐 분해를 촉진하고, 전사인자 CREB(cAMP response element-binding protein)를 인산화하여 PEPCK와 G6Pase의 유전자 발현을 유도한다[88].

카테콜아민—에피네프린(epinephrine, 아드레날린)과 노르에피네프린(norepinephrine, 노르아드레날린)—은 부신 수질(adrenal medulla)의 크롬친화세포(chromaffin cells)와 교감신경 종말에서 분비되며, "투쟁-도피 반응(fight-or-flight response)"의 핵심 매개자이다. 에피네프린의 대사 효과는 다면적이다: 간에서 글리코겐 분해를 촉진하고, 지방조직에서 지방분해를 활성화하며, 골격근에서 포도당 흡수를 증가시키고, 췌장에서 인슐린 분비를 억제하는 동시에 글루카곤 분비를 촉진한다[89]. 이러한 다양한 효과가 가능한 이유는 카테콜아민이 여러 아류형(subtype)의 아드레날린 수용체(adrenergic receptor)를 통해 신호를 전달하기 때문이다.

아드레날린 수용체는 α_1 (Gq-결합, 포스포리파제 C 활성화), α_2 (Gi-결합, cAMP 억제), β_1·β_2·β_3 (Gs-결합, cAMP 증가)의 다섯 가지 주요 아류형으로 분류된다. 동일한 리간드(에피네프린)가 조직에 따라 상반된 효과를 나타내는 것은 각 조직의 수용체 아류형 분포 차이에 기인한다[90]. 예를 들어, 지방조직에서 β_3-수용체 활성화는 cAMP 증가를 통해 HSL을 활성화하여 지방 분해를 촉진하지만, 혈소판에서 α_2-수용체 활성화는 cAMP를 감소시켜 응집을 촉진한다. 이 원리는 약리학의 핵

심 개념이 되어, β-차단제(β-blocker)는 심장의 β_1 -수용체를 선택적으로 차단하여 빈맥과 고혈압을 치료하고, β_2 -작용제(agonist)는 기관지 평활근을 이완시켜 천식을 치료하는 데 활용된다.

성장호르몬(GH)은 뇌하수체(pituitary gland) 전엽의 성장호르몬 분비세포(somatotroph)에서 박동적(pulsatile)으로 분비된다. GH의 분비 조절은 시상하부(hypothalamus)의 성장호르몬 방출호르몬(GHRH)과 소마토스타틴(somatostatin)의 길항적 상호작용에 의해 이루어진다. GH 수용체(GH receptor, GHR)는 사이토카인 수용체 슈퍼패밀리에 속하며, 수용체 자체에는 키나제 활성이 없으나 세포 내 도메인에 야누스 키나제 2(Janus kinase 2, JAK2)가 결합하여 있다. GH 결합 시 수용체 이량체화(dimerization)가 일어나면 JAK2가 활성화되고, 이어서 STAT5(signal transducer and activator of transcription 5)가 인산화·이량체화된 후 핵으로 이동하여 IGF-1(insulin-like growth factor-1) 등의 표적 유전자 전사를 유도한다[91].

GH의 대사 효과는 급성기와 만성기로 구분되는 이중 시간 척도(dual time-scale)를 보인다. 급성적으로(수분~수시간) GH는 지방 분해를 촉진하고 인슐린 작용에 길항하여 혈당을 상승시킨다. 만성적으로(수시간~수일) GH는 간에서 IGF-1 합성을 유도하며, IGF-1은 성장판 연골세포의 증식, 골격근 단백질 합성, 세포 생존 등 동화 작용을 매개한다. GH-IGF-1 축(axis)은 음성 피드백 고리를 형성하여 IGF-1이 시상하부와 뇌하수체에서 GH 분비를 억제한다[92]. 이 축의 교란은 선단비대증(acromegaly, GH 과잉)이나 성장호르몬 결핍증(GH deficiency)으로 나타나며, 두 조건 모두 인슐린 저항성과 대사증후군의 위험이 증가한다.

표 표 6-9. 역조절 호르몬의 비교

호르몬	분비 부위	수용체 유형	신호전달 경로	주요 대사 효과	반감기	출처
글루카곤(Glucagon)	췌장 α-세포	GCGR (class B GPCR)	Gs → cAMP → PKA → CREB	간 글리코겐 분해, 포도당신생합성 촉진	3–6분	Habegger et al., 2010
에피네프린(Epinephrine)	부신 수질	α_1, α_2, β_1, β_2, β_3 (GPCR)	Gs/Gi/Gq → cAMP 또는 IP_3/DAG	간·근 글리코겐 분해, 지방 분해, 인슐린 분비 억제	1–2분	Nonogaki, 2000
노르에피네프린(Norepinephrine)	교감신경 종말, 부신 수질	α_1, α_2, β_1, β_3 (GPCR)	Gs/Gi/Gq → cAMP 또는 IP_3/DAG	혈관 수축, 지방 분해, 글리코겐 분해	2–3분	Nonogaki, 2000
성장호르몬(GH)	뇌하수체 전엽	GHR (사이토카인 수용체)	JAK2 → STAT5	급성: 지방 분해, 인슐린 길항; 만성: IGF-1 유도, 성장 촉진	15–20분	Brooks & Waters, 2010
코르티솔(Cortisol)	부신 피질	GR (핵수용체)	직접 유전자 전사 조절	포도당신생합성 촉진, 단백질 분해, 면역 억제	60–90분	Cryer, 1993

여러 역조절 호르몬이 동시에 작용하면 개별 효과의 산술적 합을 초과하는 시너지가 발생한다는 점은 임상적으로 중요하다. 예를 들어 저혈당 반응에서 글루카곤은 단독으로 간 포도당 방출을 약 3 mg/kg/min 증가시키지만, 에피네프린과 코르티솔이 동시에 작용하면 그 효과가 5 mg/kg/min 이상으로 증폭된다[86]. 이러한 시너지는 진화적 안전장치의 또 다른 양상이다. 제1형 당뇨병(type 1 diabetes) 환자에서 반복되는 저혈당은 글루카곤 반응의 소실과 에피네프린 반응의 둔화를 초래하며, 이 상태를 "저혈당 무감지증(hypoglycemia unawareness)"이라 한다. 이는 역조절 호르몬 시스템의 기능적 중복성에도 불구하고, 만성적 교란에 의해 방어 기전이 무너질 수 있음을 보여준다.

역조절 호르몬의 핵수용체 연결성은 코르티솔에서 가장 직접적이다—코르티솔은 그 자체가 핵수용체(GR, 글루코코르티코

이드 수용체)의 리간드이다(제6.5절 참조). 그러나 카테콜아민과 글루카곤도 간접적으로 핵수용체에 영향을 미친다. cAMP–PKA–CREB 경로는 PGC-1α(PPARγ coactivator-1α)를 활성화하여 PPARα, HNF4α, GR 등 여러 핵수용체의 전사 공활성자 기능을 증폭시키고, 이를 통해 포도당신생합성 유전자와 지방산 산화 유전자의 발현을 촉진한다[93]. 이처럼 막수용체에서 출발한 cAMP 신호가 핵수용체 네트워크로 수렴하는 구조는 인슐린 경로(Akt → FoxO1 → HNF4α)와 대칭적 대응을 이루며, 대사 항상성의 양방향 제어를 가능하게 한다.

인삼과 진세노사이드의 카테콜아민 조절 효과는 부신 크롬친화세포 모델에서 비교적 잘 연구되어 있다. Tachikawa 등(1999)은 소 부신 크롬친화세포에서 인삼 사포닌(ginseng saponin)이 아세틸콜린 유발 Na^+ 유입과 카테콜아민 분비를 농도 의존적으로 억제함을 보고하였다. 후속 연구에서 Kim 등(2014)은 진세노사이드 Rb2가 니코틴 자극에 의한 카테콜아민 분비를 억제하며, 그 기전이 전압 의존성 Na^+ 채널과 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR)의 이온 전류 억제에 관여함을 밝혔다. 또한 진세노사이드 Rg3는 크롬친화세포에서 전압 의존성 Ca^{2+} 채널을 차단하여 카테콜아민 엑소시토시스를 억제하는 것으로 보고되었다[94]. 이들 결과는 진세노사이드가 이온 채널 조절을 통해 카테콜아민 분비를 약화시킴으로써, 과도한 교감신경 활성에 대한 완충(buffering) 효과를 발휘할 수 있음을 시사한다. 이러한 "흥분 조절(neuromodulation)" 기능은 인삼의 전통적 "적응원(adaptogen)" 개념과 부합하며, 스트레스 호르몬의 과잉 반응을 억제하되 기저 분비를 방해하지 않는 약한 조절자의 특성을 반영한다.

6.10 장에서 오는 전령 — 인크레틴

경구로 포도당을 섭취했을 때 정맥 내 포도당 주입에 비해 인슐린 분비가 현저히 증가하는 현상을 "인크레틴 효과(incretin effect)"라 한다. 이 개념은 1960년대 McIntyre 등과 Elrick 등의

역조절 호르몬(counter-regulatory ho
인슐린에 대항하여 혈당을 상승시키는 호르몬군. 글루카곤, 에피네프린, 노르에피네프린, 성장호르몬, 코르티솔이 포함되며, 저혈당 방어에서 다중 안전장치를 구성한다.

관찰에서 비롯되었으며, Creutzfeldt(1979)가 "인크레틴(incretin)"이라는 용어를 정립하였다. 경구 포도당 부하 후 인슐린 분비량의 약 50–70%가 인크레틴 효과에 의한 것으로 추산되며, 이는 장(gut)이 단순한 소화 기관이 아니라 대사 조절에 능동적으로 참여하는 내분비 기관임을 의미한다[95]. 현재 인크레틴 호르몬은 두 가지가 알려져 있다: GLP-1(glucagon-like peptide-1)과 GIP(glucose-dependent insulinotropic polypeptide).

GLP-1은 소장 하부와 대장의 L-세포(L-cell)에서 분비되며, 프로글루카곤(proglucagon) 유전자에서 조직 특이적 프로세싱에 의해 생성된다—같은 전구체에서 췌장 α-세포에서는 글루카곤이, 장 L-세포에서는 GLP-1이 절단되는 것이다. GIP는 소장 상부의 K-세포에서 분비되며, 원래 "위 억제 펩타이드(gastric inhibitory polypeptide)"로 명명되었으나, 그 주요 기능이 인슐린 분비 촉진임이 밝혀진 후 "포도당 의존성 인슐린 촉진 폴리펩타이드(glucose-dependent insulinotropic polypeptide)"로 재명명되었다[96]. 두 호르몬 모두 식사 후 수분 내에 혈중 농도가 상승하지만, 디펩티딜 펩티다제-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)에 의해 극히 빠르게 분해된다. 활성형 GLP-1의 반감기는 불과 약 2분이며, GIP의 반감기도 약 5–7분에 불과하다[97].

GLP-1의 작용은 인슐린 분비 촉진을 넘어 다면적(pleiotropic)이다. 첫째, GLP-1은 포도당 의존적으로 β-세포의 인슐린 분비를 증강(augmentation)시킨다—혈당이 정상 이하이면 GLP-1에 의한 인슐린 분비 촉진이 발생하지 않아 저혈당 위험이 낮다. 둘째, GLP-1은 α-세포에서 글루카곤 분비를 억제한다. 셋째, 위 배출(gastric emptying)을 지연시켜 식후 혈당 상승 속도를 완화한다. 넷째, 시상하부의 GLP-1 수용체를 통해 포만감(satiety)을 유도하고 식욕을 억제한다. 다섯째, 심혈관 보호 효과가 있으며, 심근세포의 포도당 흡수 증가, 내피세포 기능 개선, 항염증 작용 등이 보고되었다[98]. 이러한 다면적 효과는 GLP-1이 식사라는 외부 사건을 전신의 대사·행동 반응으로 변환하는 통합 신호 역할을 수행함을 보여준다.

표 표 6-10. GLP-1과 GIP의 비교

특성	GLP-1	GIP	출처
분비 세포	소장 하부·대장 L-세포	소장 상부 K-세포	Holst, 2007
전구체 유전자	프로글루카곤(GCG)	GIP 전구체(proGIP)	Holst, 2007
활성형 반감기	약 2분	약 5–7분	Deacon et al., 1995
인슐린 분비 촉진	강함 (포도당 의존적)	강함 (포도당 의존적)	Nauck et al., 1993
글루카곤 억제	예	아니오 (오히려 촉진 가능)	Holst, 2007
위 배출 지연	예 (강함)	아니오	Drucker, 2018
식욕 억제	예 (시상하부 수용체)	약함/불분명	Drucker, 2018
T2DM에서의 변화	분비 감소, 작용 보존	분비 보존, 작용 감소	Nauck et al., 1986

제2형 당뇨병에서 인크레틴 효과가 현저히 감소한다는 관찰은 Nauck 등(1986)의 고전적 연구에서 확립되었다. 이 연구에서 T2DM 환자의 인크레틴 효과는 건강한 대조군의 약 절반 수준이었다. 중요한 것은, 이 감소가 GLP-1 분비의 경미한 저하와 GIP에 대한 β-세포 반응성 감소의 복합에 기인한다는 점이다. 즉, GLP-1은 "분비는 약간 줄지만 작용은 보존"되고, GIP는 "분비는 유지되나 작용이 현저히 감소"하는 비대칭적 양상을 보인다[99]. 이 발견은 GLP-1 기반 치료제 개발의 이론적 근거가 되었다.

GLP-1 수용체 작용제(GLP-1 receptor agonist, GLP-1 RA)의 임상 개발은 현대 당뇨병·비만 치료의 혁명을 가져왔다. 1992년 Thorens에 의해 클로닝된 GLP-1 수용체[100]를 표적으로, 2005년 DPP-4 분해에 저항하는 최초의 GLP-1 RA인 엑세나타이드(exenatide, 미국독도마뱀 Heloderma suspectum의 타액에서 유래한 exendin-4 유사체)가 승인되었다. 이후 리라글루타이드(liraglutide, 지방산 아실화를 통한 알부민 결합), 세마글루타이드(semaglutide)가 순차적으로 개발되었다. 특히 세마글루타이드는 STEP 1 임상시험에서 2.4 mg 주 1회 피하주사 시 68주간 평균 체중 감소율 14.9%를 달성하여 비만 치료의 새로운 시대를 열었다[101]. DPP-4 억제제(DPP-4 inhibitor)인 시타글립틴(sitagliptin), 빌다글립틴(vildagliptin) 등은 내인성

GLP-1의 분해를 억제하여 활성형 농도를 2–3배 높이는 전략으로, GLP-1 RA에 비해 효과는 약하지만 경구 투여의 편의성과 양호한 내약성을 제공한다.

인크레틴 축은 장(gut)이 대사를 조절하는 내분비 기관이라는 인식의 확장과 직결된다. 소장과 대장에는 최소 15종 이상의 장내분비세포(enteroendocrine cell) 유형이 존재하며, GLP-1과 GIP 외에도 콜레시스토키닌(CCK), 펩타이드 YY(PYY), 세크레틴(secretin) 등 수십 종의 호르몬을 분비한다. 이들은 뇌간(brainstem)의 미주신경 구심로(vagal afferent) 또는 혈행을 통해 시상하부에 도달하여 식욕, 에너지 소비, 포도당 항상성을 조절하며, 이를 "장-뇌 축(gut-brain axis)"이라 한다[102]. 장내 미생물(gut microbiota)은 식이 성분의 대사를 통해 장내분비세포의 호르몬 분비를 변조할 수 있으며, 이는 경구 투여 약물이나 식품 성분—진세노사이드를 포함하여—의 대사 효과를 이해하는 데 핵심적인 맥락이다.

이 책의 구성과 관련하여, 인크레틴 축은 두 가지 점에서 특별한 의미를 지닌다. 첫째, 인크레틴 효과는 "투여 경로가 대사 반응을 질적으로 변화시킨다"는 원리를 보여주며, 이는 인삼의 경구 투여 시 위장관에서의 1차 대사(first-pass metabolism)와 장내 미생물에 의한 생체전환(biotransformation)이 약리적 효과의 핵심 결정 인자가 됨을 시사한다. 둘째, 진세노사이드는 경구 섭취 후 장내 미생물에 의해 당 잔기가 순차적으로 제거되어 화합물 K(compound K), 프로토파낙사디올(protopanaxadiol) 등의 대사체로 전환되는데(제27장에서 상세 논의), 이러한 대사체가 장내분비세포에 직접 작용하여 인크레틴 분비를 조절할 가능성이 제기되었다.

실제로 화합물 K와 장내분비세포 기능에 관한 연구가 축적되고 있다. Chen 등(2014)은 인간 장내분비세포주 NCI-H716에서 화합물 K가 담즙산 수용체 TGR5를 활성화하여 GLP-1 분비를 촉진함을 보고하였다. Tian 등(2022)은 db/db 당뇨 마우스에서 화합물 K의 경구 투여가 TGR5/YAP 신호 경로를 통해 장내 L-세포 수를 증가시키고 GLP-1 분비를 유의하게 향상시킴을 in vivo에서 확인하였다. 또한 진세노사이드 Rg3의 비당체

(aglycone)가 NCI-H716 세포에서 GLP-1 분비를 촉진하고, 제2형 당뇨 마우스에서 고혈당을 완화하였다는 보고도 있다[103]. 이러한 결과는 진세노사이드가 인크레틴 축을 통한 "장 유래 대사 조절(gut-derived metabolic regulation)" 기능을 가질 수 있음을 보여주며, 경구 섭취 시 장에서의 1차적 작용이 전신 효과의 출발점이 될 수 있음을 시사한다. 이는 진세노사이드가 핵수용체(TGR5는 엄밀히 GPCR이나, 담즙산 대사와 FXR·LXR 등 핵수용체 네트워크에 긴밀히 연결된다)와의 간접적 교차를 통해 대사 항상성에 기여하는 또 하나의 경로를 제시한다.

6.11 호르몬이 된 영양소 — 비타민 D

비타민 D는 이름만으로는 13종의 비타민 가운데 하나에 불과하지만, 생화학적 실체를 들여다보면 스테로이드 호르몬의 정의를 빠짐없이 충족한다. 콜레스테롤 유도체 골격을 지니고, 표적세포 핵수용체에 결합하여 유전자 전사를 조절하며, 혈중 농도가 피코몰~나노몰 수준에서 항상성을 유지한다[104]. 1922년 McCollum이 대구 간유에서 항구루병 인자를 분리할 당시에는 체내 합성 능력이 알려지지 않았으므로 '필수 영양소'로 분류되었고, 이 역사적 명명이 한 세기가 지난 오늘날까지 유지되고 있다[105]. 비타민 D가 호르몬으로 재분류되어야 한다는 주장은 1970년대 활성형 대사물 칼시트리올(calcitriol)의 구조 규명 이후 본격화되었으나, 식품 강화 정책과 임상 영양학 전통 때문에 공식 명칭 변경은 이루어지지 않았다. 이 절에서는 비타민 D의 합성 경로, 핵수용체 VDR을 통한 작용 기전, 골격 및 골격외 효과를 개관한 뒤, '영양소가 리간드가 되는 패러다임'이 진세노사이드 연구에 던지는 함의를 검토한다.

비타민 D3(cholecalciferol, 콜레칼시페롤)의 합성은 피부에서 시작된다. 표피 기저층과 가시층의 각질형성세포(keratinocyte)에 존재하는 7-디하이드로콜레스테롤(7-dehydrocholesterol, 7-DHC)이 자외선 B(UV-B, 파장 290~315 nm)를 흡수하면 B환(B-ring)이 개열되어 프리비타민 D3(previtamin D3)가 생성

인크레틴 효과(incretin effect)
경구 포도당 투여 시 정맥 내 투여에 비해 인슐린 분비가 증가하는 현상. 장 유래 호르몬 GLP-1과 GIP에 의해 매개되며, 제2형 당뇨병에서 현저히 감소한다. 식사 후 인슐린 분비의 50-70%가 이 효과에 의한 것으로 추산된다.

인크레틴의 임상 응용
GLP-1 수용체 작용제(엑세나타이드, 리라글루타이드, 세마글루타이드)와 DPP-4 억제제(시타글립틴)는 인크레틴 축을 약리학적으로 강화하는 두 가지 전략이다. 전자는 분해 저항성 GLP-1 유사체를 외부에서 투여하고, 후자는 내인성 GLP-1의 분해 효소를 억제한다. 두 전략 모두 포도당 의존적으로 작용하므로 저혈당 위험이 낮다.
Drucker, 2018

된다. 프리비타민 D3는 체온에 의한 열이성질화(thermal isomerization)를 거쳐 비타민 D3로 전환되며, 비타민 D 결합 단백질(vitamin D–binding protein, DBP)과 결합하여 혈류로 방출된다 [106]. 이 과정은 피부 멜라닌 함량, 위도, 계절, 자외선 차단제 사용에 의해 크게 영향받으므로, 동일 식이를 섭취하더라도 개인 간 합성량 편차가 현저하다. 식이로 섭취되는 비타민 D2(ergocalciferol, 에르고칼시페롤)는 식물성 에르고스테롤의 자외선 조사 산물로, D3와 동일한 대사 경로를 거치지만 DBP 친화도가 낮아 생체이용률에서 차이를 보인다.

간으로 운반된 비타민 D3는 소포체(endoplasmic reticulum)에 위치한 CYP2R1(25-수산화효소, 25-hydroxylase)에 의해 25-하이드록시비타민 D3(25(OH)D3, calcidiol, 칼시디올)로 전환된다. 이 반응은 기질 농도에 비례하는 비조절적(unregulated) 과정이므로, 혈중 25(OH)D3 농도는 비타민 D의 체내 저장 상태를 가장 잘 반영하는 임상 지표가 된다 [104]. 이어서 신장 근위세뇨관(proximal tubule) 미토콘드리아의 CYP27B1(1α-수산화효소, 1α-hydroxylase)이 25(OH)D3를 1,25-디하이드록시비타민 D3(1,25$(OH)_2$ D3, calcitriol, 칼시트리올)로 활성화한다. 이 두 번째 수산화 반응이야말로 비타민 D 내분비계의 핵심 조절점이다. 부갑상선호르몬(PTH)은 저칼슘혈증 시 CYP27B1의 발현을 상향조절(upregulation)하여 칼시트리올 생산을 촉진하고, 반대로 칼시트리올 자체는 음성 되먹임으로 CYP27B1을 억제하면서 분해효소 CYP24A1(24-수산화효소)을 유도하여 자기 농도를 낮춘다 [106].

칼시트리올의 세포내 신호전달은 핵수용체 VDR(vitamin D receptor, 비타민 D 수용체)을 매개로 이루어진다. VDR은 핵수용체 상과(superfamily) NR1I1에 속하며, 리간드 결합 후 RXR(retinoid X receptor)과 이형이량체(heterodimer)를 형성하여 표적 유전자 프로모터의 비타민 D 반응요소(VDRE, vitamin D response element)에 결합한다 [107]. VDR-RXR 이형이량체는 공활성인자(coactivator) SRC/p160 계열 및 메디에이터 복합체(Mediator complex)를 모집하여 전사를 활성화한다. 단일 세포 전사체 분석에 따르면 VDR은 장관 상피, 골세포,

신세뇨관세포 외에도 면역세포, 피부, 췌장 베타세포, 심혈관 평활근세포 등 30종 이상의 조직에서 발현되며, 이는 비타민 D의 골격외 작용 범위를 분자 수준에서 설명한다 [108].

VDR의 고전적(classical) 기능은 칼슘 항상성 유지에 집중된다. 소장에서 칼시트리올–VDR 축은 칼슘 채널 TRPV6(transient receptor potential vanilloid 6)와 세포질 칼슘 결합 단백질 칼빈딘-D9k(calbindin-D9k)의 전사를 유도하여 식이 칼슘의 능동 흡수를 촉진한다. 뼈에서는 이중적 역할을 수행하는데, 저칼슘 상태에서 칼시트리올은 조골세포(osteoblast)의 RANKL(receptor activator of NF-κB ligand) 발현을 높여 파골세포(osteoclast) 분화를 촉진하고 골흡수를 통해 혈중 칼슘을 보충하는 반면, 적정 칼슘 상태에서는 조골세포 분화와 골기질 무기질화를 지원한다 [106]. 이러한 이중성은 비타민 D 보충이 칼슘 섭취와 병행될 때만 골밀도 개선 효과를 보이는 임상 관찰과 일치한다.

골격외(extra-skeletal) 작용 중 가장 주목받는 영역은 면역조절이다. 단핵구(monocyte)와 대식세포(macrophage)는 자체적으로 CYP27B1을 발현하여 25(OH)D3를 국소적으로 칼시트리올로 전환할 수 있으며, 생성된 칼시트리올은 자가분비/곁분비(autocrine/paracrine) 방식으로 항균 펩타이드 카텔리시딘(cathelicidin, LL-37)의 전사를 유도한다 [109]. T세포에서 VDR 활성화는 Th1 사이토카인(IFN-γ, IL-2) 생산을 억제하고 조절 T세포(Treg) 분화를 촉진하여 면역 관용(tolerance)을 강화한다. 역학적으로는 혈중 25(OH)D 농도가 낮은 집단에서 자가면역 질환(다발성 경화증, 제1형 당뇨), 호흡기 감염, 일부 암(대장암, 유방암)의 발생률이 높다는 관찰이 반복적으로 보고되고 있으나, 무작위 대조 시험(RCT)에서의 인과성 확인은 질환별로 상이한 결과를 보이고 있다 [104].

VDR 유전자 다형성(polymorphism)은 비타민 D 반응의 개인차를 설명하는 또 하나의 축이다. FokI(rs2228570), BsmI(rs1544410), TaqI(rs731236), ApaI(rs7975232) 등의 단일염기다형성(SNP)이 광범위하게 연구되었으며, FokI 다형성은 VDR 단백질의 N-말단 길이를 변화시켜 전사 활성에 직접

영향을 미친다. 메타분석에서 특정 VDR 하플로타입(haplotype)은 골다공증, 제2형 당뇨, 결핵 감수성과 유의한 연관을 보였다 [110]. 이러한 유전적 변이는 비타민 D 보충 임상 시험에서 피험자 반응의 이질성(heterogeneity)을 일부 설명하며, 약리유전학적(pharmacogenomic) 접근의 필요성을 시사한다.

임상적으로 비타민 D 상태의 표준 지표는 혈청 25(OH)D 농도이다. 반감기가 약 2~3주로 비교적 길어 중기적 비타민 D 상태를 반영하는 반면, 활성형인 1,25(OH)₂ D3는 반감기가 4~6시간에 불과하고 PTH·칼슘·인에 의해 엄격히 조절되므로 비타민 D 결핍 시에도 정상 범위를 유지할 수 있어 선별 검사로는 부적합하다 [104]. 세계적으로 비타민 D 결핍(25(OH)D < 20 ng/mL)의 유병률은 인구의 약 40~50%에 달하며, 고위도 지역, 실내 생활이 많은 현대인, 피부 색소가 짙은 인종에서 특히 높다. 이는 진화적으로 야외 활동에 적응한 비타민 D 내분비계가 현대의 생활양식과 불일치(mismatch)를 빚고 있음을 보여준다.

표 표 6-11. 비타민 D 대사물과 주요 효소

대사물	생성 효소	생성 조직	주요 기능	출처
7-디하이드로콜레스테롤(7-DHC)	DHCR7 (합성)	피부 표피	비타민 D3 전구체	Christakos et al., 2016
프리비타민 D3	UV-B 광화학 반응	피부 표피	열이성질화로 비타민 D3 전환	Holick, 2007
콜레칼시페롤(비타민 D3)	열이성질화	피부	순환계 운반 (DBP 결합)	Holick, 2007
25(OH)D3 (칼시디올)	CYP2R1	간	비타민 D 상태 임상 지표	Christakos et al., 2016
1,25(OH)₂ D3 (칼시트리올)	CYP27B1	신장 (및 면역세포 등)	VDR 활성 리간드, 칼슘 항상성	Christakos et al., 2016
24,25(OH)₂ D3	CYP24A1	신장, 표적 조직	불활성화 대사물, 음성 되먹임	Christakos et al., 2016

비타민 D의 사례는 '영양소-리간드(nutrient-as-ligand)' 패러다임을 확립한다. 식이 또는 자외선에 의해 체내로 유입된 분자가 효소적 전환을 거쳐 핵수용체의 고친화도 리간드가 되고,

유전자 전사를 통해 전신적 항상성을 조절하는 구조는 외인성물질이 내분비 네트워크에 진입할 수 있음을 보여주는 진화적선례(precedent)이다. 이 패러다임은 본서의 핵심 질문 — 식물유래 진세노사이드가 인체 핵수용체의 리간드로 기능할 수 있는가 — 에 대한 개념적 토대를 제공한다. 진세노사이드의 다마란(dammarane)계 골격은 콜레스테롤과 동일한 사이클로펜타노페르하이드로페난트렌(cyclopentanoperhydrophenanthrene)핵을 공유하며, 구조–활성 관계 측면에서 스테로이드 호르몬 리간드와의 비교 연구가 가능하다.

실제로 최근 연구에서 진세노사이드와 비타민 D 신호전달 경로의 접점이 보고되고 있다. Li 등(2024)은 DSS 유도 궤양성 대장염 마우스 모델에서 진세노사이드 Rb1이 VDR 발현을 상향 조절하고, 동시에 PPARγ 활성화와 NF-κB 억제를 통해 장관 장벽(intestinal barrier) 기능을 보호함을 보고하였다 [111]. 이 연구는 진세노사이드가 VDR 신호 네트워크에 직접 관여할 수 있음을 시사하며, 비타민 D 수용체가 외인성 식물 대사물에 의해서도 조절될 수 있다는 가능성을 제시한다. 또한 Ben-Eltriki 등(2021)은 거세저항성 전립선암(castration-resistant prostate cancer) 세포주에서 진세노사이드 대사물 20(S)-프로토파낙사디올[20(S)-protopanaxadiol, PPD]과 칼시트리올의 병용이 단독 처리보다 유의하게 강한 항종양 효과를 나타냄을 보고하여, 진세노사이드와 비타민 D 축의 시너지 가능성을 제시하였다 [112]. 이러한 발견들은 제20장에서 VDR 각론을 다룰 때 다시 심층적으로 검토될 것이다.

6.12 지방조직이 내는 호르몬들

지방조직(adipose tissue)은 20세기 대부분의 기간 동안 에너지를 트리글리세리드(triglyceride) 형태로 저장하고 필요 시 유리지방산(free fatty acid)을 방출하는 수동적 저장고로 간주되었다. 이 인식이 근본적으로 전환된 계기는 1994년 렙틴(leptin)의 발견이다. Friedman 연구팀의 Zhang 등(1994)은 위치 클로닝(positional cloning)을 통해 유전적 비만 마우스(ob/ob)의 원인

유전자 ob를 동정하고, 이 유전자가 지방세포에서 특이적으로 발현되어 16 kDa 분비 단백질을 코딩함을 밝혔다 [113]. 이 단백질은 이듬해 그리스어 leptos(얇은)에서 유래한 '렙틴'으로 명명되었으며, 지방조직이 단순한 저장 기관이 아니라 전신 에너지 항상성을 조절하는 내분비 기관임을 최초로 입증하였다.

렙틴의 혈중 농도는 체지방량에 비례한다. 지방세포(adipocyte)가 트리글리세리드를 축적할수록 렙틴 분비가 증가하며, 이 신호는 혈액–뇌 장벽(blood–brain barrier, BBB)을 통과하여 시상하부(hypothalamus) 궁상핵(arcuate nucleus)의 ObRb 수용체(leptin receptor long form)에 결합한다. ObRb는 JAK2–STAT3 신호전달 경로를 활성화하여 식욕억제 뉴런(POMC/CART)의 활성을 높이고 식욕촉진 뉴런(NPY/AgRP)을 억제함으로써 에너지 섭취를 줄이고 에너지 소비를 늘린다 [114]. 그러나 렙틴의 진화적 일차 기능은 비만 방지보다는 기아(starvation) 감지에 있다. 체지방 감소 시 렙틴의 급격한 하락이 시상하부에 에너지 결핍 신호를 보내어 식욕 증가, 에너지 절약, 생식 억제 등의 적응 반응을 유발하며, 이는 진화적으로 에너지 부족이 과잉보다 훨씬 빈번했던 환경에서 형성된 선택압(selection pressure)을 반영한다.

비만에서 관찰되는 렙틴 저항성(leptin resistance)은 이 내분비 축의 임상적 한계를 드러낸다. 비만 환자의 혈중 렙틴 농도는 체지방량에 비례하여 정상인의 수 배에 달하지만, 식욕 억제 효과는 나타나지 않는다. 이 역설의 기전으로 세 가지가 제안되어 있다. 첫째, BBB 수송체의 포화(saturation)로 말초 렙틴이 중추신경계에 도달하지 못한다. 둘째, 시상하부 신호전달 억제인자 SOCS3(suppressor of cytokine signaling 3)의 과발현이 JAK2–STAT3 경로를 차단한다. 셋째, 소포체 스트레스(ER stress)가 렙틴 수용체 하류 신호를 교란한다 [114]. 렙틴 저항성의 기전 이해는 비만 치료 전략의 핵심 과제로 남아 있으며, 렙틴 감수성 회복(leptin sensitization)을 목표로 한 약물 개발이 진행 중이다.

렙틴과 대조적 성격을 지닌 아디포넥틴(adiponectin)은 Scherer 등(1995)이 지방세포 분화 과정에서 분비되는 보체 유

사 단백질 Acrp30(adipocyte complement-related protein of 30 kDa)으로 최초 동정하였다 [115]. 아디포넥틴은 지방조직 유래 호르몬 가운데 혈중 농도가 가장 높아(5~30 μg/mL) 전체 혈장 단백질의 약 0.01%를 차지하면서도, 역설적으로 체지방량과 역상관(inverse correlation)을 보인다. 즉 비만할수록 아디포넥틴 농도가 감소하고, 체중 감량 시 증가한다. 아디포넥틴은 두 종류의 수용체 — AdipoR1(골격근 우세 발현)과 AdipoR2(간 우세 발현) — 에 결합하여 AMPK(AMP-activated protein kinase) 및 PPARα 경로를 활성화하고, 지방산 산화 촉진, 포도당 흡수 증가, 인슐린 감수성 개선 효과를 나타낸다 [116].

아디포넥틴의 항염증 작용은 대사-면역 교차(metabolic-immune crosstalk)의 핵심 매개체로서의 역할을 부각시킨다. 아디포넥틴은 대식세포의 TNF-α 및 IL-6 생산을 억제하고, 혈관 내피세포에서 부착분자(adhesion molecule) 발현을 감소시키며, M2 항염증 표현형으로의 대식세포 극성 전환(polarization)을 촉진한다. 혈중 렙틴/아디포넥틴 비율(L/A ratio)은 인슐린 저항성, 대사증후군, 심혈관 위험을 예측하는 통합 지표로 제안되어 있으며, 단일 아디포카인 농도보다 높은 진단적 가치를 보인다 [116]. 이 비율은 지방조직의 내분비 기능이 건강과 질병 사이에서 어느 방향으로 기울어져 있는지를 반영하는 '대사 균형 지표'로 이해할 수 있다.

지방조직은 렙틴과 아디포넥틴 외에도 다수의 아디포카인(adipokine)을 분비한다. Hotamisligil 등(1993)은 비만 동물 모델의 지방조직에서 종양괴사인자-알파(TNF-α)가 과발현되며 이것이 인슐린 수용체 기질(IRS-1)의 세린 인산화를 통해 인슐린 저항성을 유발함을 최초로 보고하여, 비만과 만성 저등도 염증(chronic low-grade inflammation) 사이의 분자적 연결고리를 제시하였다 [117]. 이후 레지스틴(resistin, Steppan et al., 2001), 비스파틴(visfatin), 인터루킨-6(IL-6), 플라스미노겐 활성 억제인자-1(PAI-1) 등이 지방조직 유래 호르몬/사이토카인으로 동정되었으며, 이들은 인슐린 감수성, 염증, 혈관 기능, 응고에 이르는 광범위한 대사-면역 기능을 조절한다.

표 표 6-12. 주요 아디포카인 비교

아디포카인	주요 분비원	수용체/경로	대사 작용	비만 시 변화	출처
렙틴	백색 지방세포	ObRb → JAK2-STAT3	식욕 억제, 에너지 소비 촉진	증가 (저항성 동반)	Zhang et al., 1994
아디포넥틴	백색 지방세포	AdipoR1/R2 → AMPK	인슐린 감수성 증가, 항염증	감소	Scherer et al., 1995
TNF-α	지방조직 대식세포, 지방세포	TNFR1/2 → NF-κB	인슐린 저항성 유발, 염증 촉진	증가	Hotamisligil et al., 1993
레지스틴	지방세포 (설치류), 단핵구 (인간)	TLR4, CAP1	인슐린 저항성 유발	증가	Steppan et al., 2001
IL-6	지방조직 대식세포, 지방세포	IL-6R → JAK-STAT3	간 급성기 반응, 인슐린 저항성	증가	Hotamisligil et al., 1993

아디포카인 분비의 주조절자(master regulator)로서 PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)의 역할은 특별한 주목을 요한다. PPARγ는 핵수용체 상과의 구성원(NR1C3)으로서, 전지방세포(preadipocyte)에서 성숙 지방세포로의 분화를 결정하는 전사인자이며, 동시에 아디포넥틴 유전자의 직접적 전사 활성인자이다 [118]. 당뇨병 치료제 티아졸리딘디온(thiazolidinedione, TZD) 계열 약물이 PPARγ 작용제(agonist)로 기능하여 인슐린 감수성을 개선하는 기전의 상당 부분은 아디포넥틴 분비 촉진에 의한 것으로 이해된다. PPARγ는 지방세포 분화, 아디포카인 프로파일, 인슐린 감수성을 동시에 조절하는 허브(hub) 핵수용체로서, 제20장에서 진세노사이드와의 상호작용을 중점적으로 다룰 것이다.

진세노사이드와 아디포카인 축의 관계는 이미 다수의 전임상 연구에서 보고되어 있다. Wang 등(2012)은 3T3-L1 전지방세포에서 진세노사이드 Rb1이 PPARγ 발현을 상향조절하고 마이크로RNA-27b(miR-27b, PPARγ의 음성 조절 인자)를 하향조절하여 지방세포 분화를 촉진함을 보고하였다 [119]. Yu 등(2022)은 고지방식이(high-fat diet) 유도 비알코올성 지방간 마

우스 모델에서 진세노사이드 Rb1 경구 투여(20 mg/kg/day)가 지방조직의 아디포넥틴 발현을 유의하게 증가시키고, 이를 통해 간 지방증(hepatic steatosis)을 개선함을 확인하였다 [120]. 이러한 결과는 진세노사이드가 지방조직의 내분비 기능을 PPARγ 의존적으로 조절할 수 있음을 시사하며, '약한 다표적 조절자(weak multi-target modulator)'로서의 진세노사이드 개념을 아디포카인 네트워크 수준에서 뒷받침한다.

6.13 호르몬을 잰다는 것

호르몬 연구와 임상 내분비학의 역사는 측정 기술의 역사와 궤를 같이한다. 아무리 정교한 생리학적 개념도 해당 호르몬의 혈중 농도를 신뢰할 수 있게 측정할 수 있을 때 비로소 검증이 가능해진다. 현대 호르몬 측정의 기원은 Yalow와 Berson(1960)이 개발한 방사면역측정법(radioimmunoassay, RIA)에 있다. 이들은 방사성 동위원소(^{131}I)로 표지한 인슐린과 환자 혈장 내 내인성 인슐린이 항인슐린 항체에 대해 경쟁적으로 결합하는 원리를 이용하여, 피코몰 수준의 혈중 인슐린 농도를 최초로 정량하였다 [121]. 이 업적으로 Yalow는 1977년 노벨 생리의학상을 수상하였으며, RIA는 이후 수십 종의 호르몬 측정에 응용되어 내분비학을 정량 과학으로 전환시켰다.

RIA의 원리는 이후 비방사성 표지를 사용하는 면역측정법(immunoassay)으로 확장되었다. 효소면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)은 효소-기질 반응의 발색을 이용하고, 화학발광면역측정법(chemiluminescent immunoassay, CLIA)은 화학발광 반응을 이용하여 방사성 폐기물 문제를 해결하였다. 오늘날 대부분의 임상 검사실에서 사용되는 자동화 면역분석 플랫폼(예: Roche Cobas, Abbott Architect, Siemens Immulite)은 CLIA 원리에 기반하며, 높은 처리량(throughput)과 빠른 반환 시간(turnaround time)을 제공한다. 그러나 면역측정법에는 본질적 한계가 존재한다. 항체의 교차반응성(cross-reactivity)으로 인해 구조적으로 유사한 스테로이드 — 예컨대 코르티솔과 코르티

손, 테스토스테론과 디하이드로테스토스테론(DHT) — 를 구별하지 못하는 경우가 발생하며, 특히 저농도 측정(여성의 테스토스테론, 소아의 에스트라디올)에서 부정확도가 증가한다 [122].

질량분석법(mass spectrometry, MS)의 임상 도입은 호르몬 측정의 패러다임을 전환시켰다. 액체 크로마토그래피-탠덤 질량분석법(liquid chromatography–tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)은 분자를 이온화한 뒤 질량 대 전하 비(m/z)에 따라 분리·검출하므로, 항체 의존 면역측정법과 달리 분자 특이성(molecular specificity)이 극히 높다. 단일 분석에서 수십 종의 스테로이드를 동시 정량하는 다분석물 패널(multi-analyte panel)이 가능하며, 구조 이성질체(isomer)까지 구별할 수 있다 [122]. 미국 질병통제예방센터(CDC)의 호르몬 표준화 프로그램(Hormone Standardization, HoSt)은 LC-MS/MS 기반 참조 방법(reference method)을 확립하고 면역측정법의 교정 표준을 제공하여, 검사실 간 결과 일치도를 향상시키는 국제적 노력을 주도하고 있다 [123].

호르몬 측정의 해석에는 '무엇을(WHAT)', '언제(WHEN)', '어떻게(HOW)' 측정하였는가의 세 층위를 고려해야 한다. 첫째, '무엇을'의 층위에서는 총량(total)과 유리형(free)의 구분이 핵심이다. 대부분의 스테로이드 호르몬은 혈중에서 결합 단백질 — 코르티솔결합글로불린(CBG), 성호르몬결합글로불린(SHBG), 갑상선호르몬결합글로불린(TBG) — 에 90% 이상 결합되어 있으며, 생물학적 활성을 지닌 것은 결합되지 않은 유리형(free fraction)이다 [53]. 임상에서 측정되는 '총' 호르몬 농도는 결합 단백질 농도의 변화(예: 에스트로겐에 의한 SHBG 상승, 간경변에 의한 알부민 감소)에 의해 활성 호르몬의 실제 변화 없이도 증감할 수 있으며, 이는 해석 오류의 주요 원인이 된다.

둘째, '언제'의 층위에서는 호르몬 분비의 시간적 역동성이 측정 결과에 직접 영향을 미친다. 코르티솔은 뚜렷한 일주기 리듬(circadian rhythm)을 보여 오전 6~8시에 최고치, 자정에 최저치를 기록하며, 단일 시점 측정으로는 코르티솔 축 기능을 평가하기 어렵다. 성장호르몬(GH)은 수면 중 90~120분 간격의 박동성(pulsatility) 분비를 보이므로, 무작위 단회 측정은 진단적

가치가 거의 없으며 자극 검사(stimulation test) 또는 IGF-1(인슐린유사성장인자-1) 측정이 필요하다. 여성 성호르몬은 월경주기(menstrual cycle)에 따라 수십 배의 농도 변동을 보이므로, 검체 채취 시점의 월경주기 단계를 기록하지 않으면 결과 해석이 불가능하다. 이러한 시간 의존성은 호르몬 측정이 단순한 '수치'가 아니라 시간적 맥락(temporal context) 속에서 해석되어야 하는 동적 정보임을 의미한다.

셋째, '어떻게'의 층위에서는 동일한 호르몬을 측정하더라도 분석법(assay), 플랫폼(platform), 교정 물질(calibrator)에 따라 결과가 상이할 수 있다. Vesper 등(2009)의 보고에 따르면, 동일한 혈청 검체를 다른 면역측정법 플랫폼으로 분석한 테스토스테론 결과가 플랫폼 간 최대 40%까지 차이를 보였으며, 에스트라디올은 그 편차가 더 컸다 [123]. 이러한 검사실 간 변이(inter-laboratory variability)는 참고 범위(reference range)의 플랫폼 특이성을 의미하며, 한 검사실의 결과를 다른 검사실의 참고 범위로 해석하는 것은 임상적 오류를 초래할 수 있다. CDC HoSt 프로그램은 이 문제를 해결하기 위해 LC-MS/MS 기반 인증 참조물질(certified reference material)과 외부 정도관리(external quality assessment) 체계를 운영하고 있다.

비침습적(non-invasive) 검체를 이용한 호르몬 측정법의 발전도 주목할 만하다. 타액 코르티솔(salivary cortisol) 측정은 채혈 스트레스에 의한 코르티솔 상승(white-coat effect)을 피할 수 있으며, 타액 중 코르티솔은 CBG에 결합되지 않은 유리형만을 반영하므로 혈청 총 코르티솔보다 생물학적 활성 분획의 보다 직접적인 지표가 된다. 심야 타액 코르티솔(late-night salivary cortisol)은 쿠싱 증후군(Cushing syndrome) 선별 검사로 공인되었다. 24시간 요중 유리 코르티솔(24-hour urinary free cortisol, UFC)은 하루 동안의 코르티솔 분비량을 적분한 값을 제공하여 일주기 변동의 영향을 상쇄한다. 최근에는 모발 코르티솔(hair cortisol) 측정이 수주에서 수개월에 걸친 만성 코르티솔 노출의 후향적(retrospective) 지표로 연구되고 있다 [124]. 각 검체 매트릭스(matrix)는 서로 다른 시간 창(time window)의 호르몬 정보를 제공하며, 임상 질문에 따라 적합한 검체를 선

택하는 것이 중요하다.

표 표 6-13. 호르몬 측정법 비교

측정법	원리	장점	한계	대표 적용	출처
방사면역측정법 (RIA)	방사표지 항원-항체 경쟁 결합	높은 감도, 역사적 표준	방사성 폐기물, 교차반응	인슐린, 갑상선 호르몬	Yalow & Berson, 1960
효소면역측정법 (ELISA)	효소-기질 발색/형광	비방사성, 높은 처리량	교차반응, 매트릭스 효과	사이토카인, 펩타이드 호르몬	—
화학발광면역측정법 (CLIA)	화학발광 표지	자동화, 신속, 고감도	스테로이드 간 교차반응	임상 선별 검사 전반	—
LC-MS/MS	이온화-질량 분리-검출	분자 특이성, 다분석물 동시 측정	고비용, 전문 인력 필요	스테로이드 확인 검사, 연구	Handelsman, 2017
타액 코르티솔	면역측정 또는 LC-MS/MS	비침습적, 유리형 반영	오염 위험, 표준화 미흡	쿠싱 선별, 스트레스 연구	Russell et al., 2012
모발 코르티솔	면역측정 또는 LC-MS/MS	만성 노출 후향적 평가	분석 전 변수 다수 (염색, 세척)	만성 스트레스 연구	Russell et al., 2012

측정 방법론의 문제는 인삼 임상 연구에 직접적 함의를 갖는다. 인삼 보충이 코르티솔, 테스토스테론, 에스트라디올 등의 호르몬 수준에 미치는 영향을 평가한 임상 시험들 사이에 결과가 상충하는 경우, 그 원인의 상당 부분은 사용된 분석법(면역측정 vs. LC-MS/MS), 측정 대상(총량 vs. 유리형), 채혈 시점(일주기 변동 고려 여부)의 차이에서 비롯될 수 있다. 예컨대 인삼이 코르티솔에 미치는 효과를 평가할 때, 면역측정법으로 측정한 총 코르티솔은 CBG 농도 변화에 의해 교란될 수 있으며, 오전 채혈과 오후 채혈은 기저 농도가 수 배 차이 나므로 효과 크기(effect size) 산출이 왜곡된다. 따라서 후속 장에서 인삼의 호르몬 조절 효과를 검토할 때, 각 연구의 측정 방법론을 체계적으로 평가하는 것은 결과 해석의 필수 전제가 된다. 제7장 이후에서는 개별 호르몬 연구를 검토할 때마다 분석법의 적절성을 함께 논의할 것이다.

6.14 요약과 예고

제6장은 주요 호르몬들의 생합성, 조절, 작용 기전을 각론 형식으로 개관하면서, 호르몬 시스템의 공통 설계 원리를 추출하는 데 중점을 두었다. 이 절에서는 장 전체를 관통하는 다섯 가지 주제선(through-line)을 정리하고, 이들이 후속 장에서 진세노사이드 연구를 해석하는 데 어떻게 적용되는지를 예고한다.

첫 번째 주제선은 막수용체와 핵수용체라는 두 신호전달 세계의 속도-깊이 교환(speed-depth tradeoff)이다. 펩타이드 호르몬(인슐린, 렙틴, PTH 등)은 세포막 수용체에 결합하여 초~분 단위로 인산화 캐스케이드를 활성화하고, 효과의 지속 시간은 수용체 내재화(internalization)와 탈인산화에 의해 분 단위로 종결된다. 반면 스테로이드 호르몬(코르티솔, 에스트라디올, 칼시트리올 등)은 세포내 핵수용체에 결합하여 시간~일 단위로 유전자 전사를 변화시키며, 새로이 합성된 단백질이 분해될 때까지 효과가 지속된다. 이 이분법은 절대적이지 않다 — 에스트라디올의 막수용체 GPER 경로(비유전체 효과)나 인슐린의 SREBP 매개 전사 조절이 교차점으로 존재한다 — 그러나, 진세노사이드처럼 세포내로 진입하여 핵수용체에 접근하는 리간드의 작용 시간 틀(time frame)을 예측하는 데 유용한 개념적 틀을 제공한다.

두 번째 주제선은 유효 신호와 혈중 농도의 불일치, 즉 문지기 효소(gatekeeper enzyme)와 국소 전환(local conversion)의 역할이다. 혈중 코르티솔 농도가 동일하더라도, 표적 조직 내 11β-HSD1의 활성에 따라 세포 내 코르티솔 농도는 크게 달라진다. 갑상선호르몬에서 탈요오드화효소(deiodinase)가 T4를 활성형 T3로 전환하거나 불활성형 rT3로 분해하는 것, 아로마타제(aromatase)가 테스토스테론을 에스트라디올로 전환하는 것, 5α-환원효소(5α-reductase)가 테스토스테론을 DHT로 전환하는 것 모두 동일한 원리 — 세포내 효소가 최종 활성 리간드를 결정하는 '세포내분비(intracrine)' 기전 — 의 구현이다. 여기에 결합 단백질(CBG, SHBG, TBG, DBP)이 혈중에서 호르몬의 생체이용률(bioavailability)을 조절하는 층위가 더해진다 [53]. 이

설계는 인삼의 전신 투여량에서 예측하기 어려운 조직 특이적 효과를 이해하는 개념적 토대가 된다.

세 번째 주제선은 '다대다(many-to-many)' 대응 관계이다. 하나의 호르몬이 여러 수용체에 작용하고(에스트라디올 → ERα, ERβ, GPER), 하나의 수용체가 여러 리간드를 수용하며(PPARγ → 지방산, 티아졸리딘디온, 15d-PGJ2, 그리고 잠재적으로 진세노사이드), 단 한 단계의 효소 반응이 한 호르몬을 전혀 다른 호르몬으로 전환시킨다(아로마타제에 의한 테스토스테론 → 에스트라디올). 이 다대다 구조는 단일 표적-단일 리간드(one target-one ligand)의 고전적 약리학 모형으로는 포착되지 않는 네트워크 수준의 복잡성을 의미하며, 진세노사이드처럼 약한 친화도로 여러 핵수용체에 동시에 작용하는 물질의 생리학적 효과를 이해하기 위해서는 시스템 약리학(systems pharmacology) 관점이 필수적임을 시사한다.

네 번째 주제선은 비타민 D에서 확립된 '영양소-리간드(nutrient-as-ligand)' 패러다임이다. 식이에서 유래한 비타민 D가 간과 신장의 효소적 수산화를 거쳐 핵수용체 VDR의 고친화도 리간드 칼시트리올이 되듯이, 장내 미생물과 간 대사를 거친 진세노사이드 대사물이 인체 핵수용체와 상호작용할 수 있는가가 본서 제2부의 핵심 질문이다. 비타민 D의 선례는 이 질문이 원리적으로 불가능하지 않음을 보여준다. 다만, 비타민 D가 진화적으로 수억 년에 걸쳐 VDR과 공진화한 내인성 리간드인 데 비해, 진세노사이드는 인체에 대해 외래(xenobiotic) 분자라는 근본적 차이가 있으며, 결합 친화도(binding affinity)와 전사 활성화 효율(transactivation potency)에서 내인성 리간드와는 수 자릿수의 차이를 보일 수 있다. 이 '약한 리간드'로서의 특성이 어떤 생리학적 의미를 가지는지는 제10장 이후에서 체계적으로 검토될 것이다.

다섯 번째 주제선은 측정 방법론의 해석적 틀(interpretive framework)이다. 6.13절에서 논의한 바와 같이, 호르몬 측정은 분석법, 측정 대상, 시간적 맥락의 세 층위에서 해석되어야 하며, 이 원칙은 후속 장에서 인삼 임상 시험 결과를 평가할 때 일관되게 적용될 것이다. 특히 인삼이 코르티솔, DHEA, 테스토스테

론, 에스트라디올에 미치는 효과를 보고한 연구들 사이의 결과 불일치를 분석할 때, 분석법의 특이성(면역측정 vs.LC-MS/MS), 총량 vs. 유리형 측정, 채혈 시점 및 주기 통제 여부를 체계적으로 평가하는 것은 메타분석(meta-analysis) 이전에 수행되어야 할 방법론적 선행 과제이다.

후속 장의 구성을 간략히 예고한다. 제7장은 면역계와 호르몬의 교차점을 다루며, 사이토카인-호르몬 상호작용, HPA 축의 면역 조절 기능, 진세노사이드의 면역조절 효과를 검토한다. 제8장은 에너지 대사의 원리를 인슐린-글루카곤 축과 AMPK 중심으로 정리하고, 제9장은 영양소가 핵수용체 네트워크에 진입하는 경로를 지방산(PPARs), 옥시스테롤(LXR), 담즙산(FXR)을 통해 개관한다. 제10장은 폐경(menopause)이라는 호르몬 환경의 대규모 재편성(reorganization)이 핵수용체 네트워크 전체에 미치는 영향을 다루며, 식물에스트로겐과 진세노사이드의 임상 맥락을 제공한다. 이어지는 제2부(제11~25장)에서는 개별 핵수용체를 각론으로 다루면서, 제6장에서 정리한 호르몬 생물학의 원리가 각 수용체-진세노사이드 상호작용의 해석에 어떻게 적용되는지를 구체적으로 보여줄 것이다.

진세노사이드의 구조적 동질성(structural homology)은 이 모든 주제선을 하나로 관통하는 실(thread)이다. 진세노사이드의 다마란 골격은 콜레스테롤에서 유래하는 스테로이드 호르몬의 사이클로펜타노페르하이드로페난트렌 핵과 구조적으로 동등하다. 이 공유 골격 위에 배치된 수산기(-OH)와 당쇄(sugar moiety)의 수와 위치가 개별 진세노사이드의 핵수용체 선택성을 결정한다. 코르티솔-코르티손 간의 11β-수산기 하나가 글루코코르티코이드 활성의 유무를 결정하고, 테스토스테론-에스트라디올 간의 A환 방향족화(aromatization)가 안드로겐과 에스트로겐의 생물학적 정체성을 결정하듯이, 진세노사이드에서도 미세한 구조 차이가 수용체 선택성의 근거가 될 수 있다. 이 구조-활성 관계(structure-activity relationship)의 체계적 해석이 제2부 전체를 관통하는 분석적 틀이 될 것이다.

표 표 6-14. 제6장 핵심 개념과 후속 장 적용

핵심 개념	해당 절	후속 적용 장	적용 내용	출처
속도–깊이 교환 (막 vs. 핵수용체)	6.1 – 6.3	제11 – 25장 (핵수용체 각론)	진세노사이드의 전사 조절 시간 틀 해석	—
문지기 효소와 세포내분비	6.5 – 6.7	제14장 (GR), 제16장 (AR), 제18장 (ER)	11β-HSD, 5α-환원효소, 아로마타제 맥락에서 진세노사이드 대사	—
다대다 대응 (호르몬–수용체 네트워크)	6.8 – 6.10	제20장 (PPARγ), 제21장 (LXR)	약한 다표적 조절의 시스템 약리학 해석	—
영양소–리간드 패러다임	6.11	제19장 (VDR), 제9장 (영양소와 핵수용체)	비타민 D 선례에서 진세노사이드 핵수용체 진입 가능성	Holick, 2007
아디포카인 네트워크	6.12	제20장 (PPARγ), 제8장 (에너지 대사)	진세노사이드의 PPARγ 매개 아디포넥틴 조절	Wang et al., 2012
측정 방법론 틀	6.13	제7 – 10장 (임상 연구 검토 시)	분석법·검체·시점 삼중 평가로 인삼 연구 결과 불일치 분석	Vesper et al., 2009

참고문헌

1. Starling, E. H. (1905). The Croonian Lectures on the chemical correlation of the functions of the body. *The Lancet*, *166*(4275), 339–341.

2. Lefkowitz, R. J. (2007). Seven transmembrane receptors: Something old, something new. *Acta Physiologica*, *190*(1), 9–19.

3. Hauser, A. S., Attwood, M. M., Rask-Andersen, M., Schiöth, H. B., & Gloriam, D. E. (2017). Trends in GPCR drug discovery: New agents, targets and indications. *Nature Reviews Drug Discovery*, *16*(12), 829–842.

4. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2015). *Molecular biology of the cell* (6th ed.). Garland Science.

5. Mangelsdorf, D. J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schütz, G., Umesono, K., Blumberg, B., Kastner, P., Mark, M., Chambon, P., & Evans, R. M. (1995). The nuclear receptor superfamily: The second decade. *Cell*, *83*(6), 835–839. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90199-X

6. Escriva, H., Bertrand, S., & Laudet, V. (2004). The evolution of the nuclear receptor superfamily. *Essays in Biochemistry*, *40*, 11–26.

7. Thornton, J. W. (2001). Evolution of vertebrate steroid receptors from an ancestral estrogen receptor by ligand exploitation and serial genome expansions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(10), 5671–5676.

8. Revankar, C. M., Cimino, D. F., Sklar, L. A., Bhatt, R. S., & Bhatt, A. S. (2005). A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science*, *307*(5715), 1625–1630. https://doi.org/10.1126/science.1106943

9. Davis, P. J., Davis, F. B., & Cody, V. (2005). Membrane receptors mediating thyroid hormone action. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *16*(9), 429–435.

10. Christensen, L. P. (2009). Ginsenosides: Chemistry, biosynthesis, analysis, and potential health effects. *Advances in Food and Nutrition Research*, *55*, 1–99.

11. Yang, C.-S., Ko, S.-R., Cho, B.-G., Shin, D.-M., Yuk, J.-M., Li, S., Kim, J.-M., Evans, R. M., Jung, J.-S., Song, D.-K., & Jo, E.-K. (2008). The ginsenoside metabolite compound K, a novel agonist of glucocorticoid receptor, induces tolerance to endotoxin-induced lethal shock. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *12*(5a), 1739–1753. https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2007.00181.x

12. Lightman, S. L., & Conway-Campbell, B. L. (2010). The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(10), 710–718.

13. Hollenberg, S. M., Weinberger, C., Ong, E. S., Cerelli, G., Oro, A., Lebo, R., Thompson, E. B., Rosenfeld, M. G., & Evans, R. M. (1985). Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature*, *318*(6047), 635–641.

14. Arriza, J. L., Weinberger, C., Cerelli, G., Glaser, T. M., Handelin, B. L., Housman, D. E., & Evans, R. M. (1987). Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: Structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science*, *237*(4812), 268–275. https://doi.org/10.1126/science.3037703

15. de Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(6), 463–475. https://doi.org/10.1038/nrn1683

16. Nieman, L. K., Biller, B. M. K., Findling, J. W., Murad, M. H., Newell-Price, J., Savage, M. O., & Tabarin, A. (2015). Treatment of Cushing's syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *100*(8), 2807–2831.

17. Rhen, T., & Cidlowski, J. A. (2005). Antiinflammatory action of glucocorticoids — new mechanisms for old drugs. *New England Journal of Medicine*, *353*(16), 1711–1723. https://doi.org/10.1056/NEJMra050541

18. Oster, H., Challet, E., Ott, V., Arvat, E., de Kloet, E. R., Dijk, D. J., Lightman, S., Vgontzas, A., & Van Cauter, E. (2017). The functional and clinical significance of the 24-hour rhythm of circulating glucocorticoids. *Endocrine Reviews*, *38*(1), 3–45.

19. Wang, R., Zhang, M., Hu, S., He, J., Zhang, M., & Gao, H. (2022). Ginsenoside compound K protects against obesity through pharmacological targeting of glucocorticoid receptor to activate lipophagy and lipid metabolism. *Pharmaceutics*, *14*(6), 1192.

20. Rossier, B. C., Baker, M. E., & Studer, R. A. (2015). Epithelial sodium transport and its control by aldosterone: The story of our internal environment revisited. *Physiological Reviews*, *95*(1), 297–340.

21. Funder, J. W., Pearce, P. T., Smith, R., & Smith, A. I. (1988). Mineralocorticoid action: Target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science*, *242*(4878), 583–585. https://doi.org/10.1126/science.2845584

22. Edwards, C. R. W., Stewart, P. M., Burt, D., Brett, L., McIntyre, M. A., Sutanto, W. S., de Kloet, E. R., & Monder, C. (1988). Localisation of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase — tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. *The Lancet*, *332*(8618), 986–989. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)90742-1

23. White, P. C., Mune, T., & Agarwal, A. K. (1997). 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocrine Reviews*, *18*(1), 135–156.

24. Sontia, B., Mooney, J., Engeli, S., & Tschöp, M. H. (2008). Pseudohyperaldosteronism, liquorice, and hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*, *10*(2), 153–157. https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07470.x

25. Tomlinson, J. W., Walker, E. A., Bujalska, I. J., Draper, N., Lavery, G. G., Cooper, M. S., Hewison, M., & Stewart, P. M. (2004). 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1: A tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocrine Reviews*, *25*(5), 831–866.

26. Walker, B. R., & Andrew, R. (2006). Tissue production of cortisol by 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and metabolic disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1083*, 165–184.

27. Kim, J. M., Kim, S. Y., Noh, E. M., Song, H. K., Lee, G. S., Kwon, K. B., & Lee, Y. R. (2017). Ultraviolet- and infrared-induced 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activating skin photoaging is inhibited by red ginseng extract containing high concentration of ginsenoside Rg3(S). *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, *33*(6), 311–320. https://doi.org/10.1111/phpp.12330

28. Gruber, C. J., Tschugguel, W., Schneeberger, C., & Huber, J. C. (2002). Production and actions of estrogens. *New England Journal of Medicine*, *346*(5), 340–352.

29. Smith, E. P., Boyd, J., Frank, G. R., Takahashi, H., Cohen, R. M., Specker, B., Williams, T. C., Lubahn, D. B., & Korach, K. S. (1994). Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *New England Journal of Medicine*, *331*(16), 1056–1061. https://doi.org/10.1056/NEJM199410203311604

30. Sudhir, K., Chou, T. M., Chatterjee, K., Smith, E. P., Williams, T. C., Kane, J. P., Malloy, M. J., Korach, K. S., & Rubanyi, G. M. (1997). Premature coronary artery disease associated with a disruptive mutation in the estrogen receptor gene in a man. *Circulation*, *96*(10), 3774–3777.

31. Kuiper, G. G. J. M., Enmark, E., Pelto-Huikko, M., Nilsson, S., & Gustafsson, J.-Å. (1996). Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *93*(12), 5925–5930. https://doi.org/10.1073/pnas.93.12.5925

32. Kuiper, G. G. J. M., Carlsson, B., Grandien, K., Enmark, E., Häggblad, J., Nilsson, S., & Gustafsson, J.-Å. (1997). Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β. *Endocrinology*, *138*(3), 863–870.

33. Lindberg, M. K., Movérare, S., Skrtic, S., Gao, H., Dahlman-Wright, K., Gustafsson, J.-Å., & Ohlsson, C. (2003). Estrogen receptor (ER)-β reduces ERα-regulated gene transcription, supporting a "ying yang" relationship between ERα and ERβ in mice. *Molecular Endocrinology*, *17*(2), 203–208.

34. Jordan, V. C. (2003). Tamoxifen: A most unlikely pioneering medicine. *Nature Reviews Drug Discovery*, *2*(3), 205–213.

35. Shang, Y., & Brown, M. (2002). Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science*, *295*(5564), 2465–2468. https://doi.org/10.1126/science.1068537

36. Simpson, E. R., Clyne, C., Rubin, G., Boon, W. C., Robertson, K., Britt, K., Speed, C., & Jones, M. (2002). Aromatase — a brief overview. *Annual Review of Physiology*, *64*, 93–127.

37. Morishima, A., Grumbach, M. M., Simpson, E. R., Fisher, C., & Qin, K. (1995). Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *80*(12), 3689–3698.

38. Bhatt, S., Bhatt, R., & Bhatt, A. (2012). Crosstalk between nuclear and G protein-coupled estrogen receptors. *Steroids*, *77*(8), 765–773.

39. Lee, Y., Jin, Y., Lim, W., Ji, S., Choi, S., Jang, S., & Lee, S. (2003). A ginsenoside-Rh1, a component of ginseng saponin, activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *84*(4), 463–468. https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00067-0

40. Chan, R. Y., Chen, W. F., Dong, A., Guo, D., & Wong, M. S. (2002). Ginsenoside-Rb1 acts as a weak phytoestrogen in MCF-7 human breast cancer cells. *Archives of Pharmacal Research*, *25*(6), 817–823. https://doi.org/10.1007/BF03179933

41. Leung, K. W., Cheng, Y. K., Mak, N. K., Chan, K. K. C., Fan, T. P. D., & Wong, R. N. S. (2007). Ginsenoside Rg1 exerts estrogen-like activities via ligand-independent activation of ERα pathway. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *108*(1–2), 64–71. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2007.09.028

42. Conneely, O. M., Mulac-Jericevic, B., DeMayo, F., Lydon, J. P., & O'Malley, B. W. (2002). Reproductive functions of progesterone receptors. *Recent Progress in Hormone Research*, *57*, 339–355. https://doi.org/10.1210/rp.57.1.339

43. Diviccaro, S., Giatti, S., & Melcangi, R. C. (2022). Allopregnanolone: An overview on its synthesis and effects. *Journal of Neuroendocrinology*, *34*(2), e12996. https://doi.org/10.1111/jne.12996

44. Melcangi, R. C., Panzica, G., & Garcia-Segura, L. M. (2011). Neuroactive steroids: Focus on human brain. *Neuroscience*, *191*, 1–5. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.06.024

45. Marchetti, P. M., & Barth, J. H. (2013). Clinical biochemistry of dihydrotestosterone. *Annals of Clinical Biochemistry*, *50*(2), 95–107. https://doi.org/10.1258/acb.2012.012159

46. Russell, D. W., & Wilson, J. D. (1994). Steroid 5α-reductase: Two genes/two enzymes. *Annual Review of Biochemistry*, *63*, 25–61. https://doi.org/10.1146/annurev.bi.63.070194.000325

47. Labrie, F. (1991). Intracrinology. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *78*(3), C113–C118. https://doi.org/10.1016/0303-7207(91)90116-A

48. Labrie, F., Luu-The, V., Labrie, C., Bélanger, A., Simard, J., Lin, S. X., & Pelletier, G. (2003). Endocrine and intracrine sources of androgens in women: Inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocrine Reviews*, *24*(2), 152–182. https://doi.org/10.1210/er.2001-0031

49. Kim, W. Y., Kim, J. M., Han, S. B., Lee, S. K., Kim, N. D., Park, M. K., ... & Kim, H. M. (2012). Red ginseng and 20(S)-Rg3 control testosterone-induced prostate hyperplasia by deregulating androgen receptor signaling. *Journal of Natural Medicines*, *66*(3), 476–485. https://doi.org/10.1007/s11418-011-0609-8

50. Cho, Y. Y., Kim, K. S., Seo, S. R., & Yoo, H. S. (2011). Effects of ginseng rhizome and ginsenoside Ro on testosterone 5α-reductase and hair re-growth in testosterone-treated mice. *Phytotherapy Research*, *26*(1), 26–30. https://doi.org/10.1002/ptr.3511

51. Bikle, D. D. (2021). The free hormone hypothesis: When, why, and how to measure the free hormone levels to assess vitamin D, thyroid, sex hormone, and cortisol status. *JBMR Plus*, *5*(1), e10418. https://doi.org/10.1002/jbm4.10418

52. Hammond, G. L. (2016). Plasma steroid-binding proteins: Primary gatekeepers of steroid hormone action. *Journal of Endocrinology*, *230*(1), R13–R25. https://doi.org/10.1530/JOE-16-0070

53. Goldman, A. L., Bhasin, S., Wu, F. C. W., Krishna, M., Matsumoto, A. M., & Jasuja, R. (2017). A reappraisal of testosterone's binding in circulation: Physiological and clinical implications. *Endocrine Reviews*, *38*(4), 302–324. https://doi.org/10.1210/er.2017-00025

54. Ain, K. B., Mori, Y., & Refetoff, S. (1987). Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: A mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *65*(4), 689–696. https://doi.org/10.1210/jcem-65-4-689

55. Wallace, I. R., McKinley, M. C., Bell, P. M., & Hunter, S. J. (2013). Sex hormone binding globulin and insulin resistance. *Clinical Endocrinology*, *78*(3), 321–329. https://doi.org/10.1111/cen.12086

56. Christensen, E. I., & Bhatt, D. P. (2012). Endocytic receptors in the renal proximal tubule. *Physiology*, *27*(4), 223–236. https://doi.org/10.1152/physiol.00022.2012

57. Mu, Y., Liu, J., Li, Y., & Sun, Z. (2017). The interaction of serum albumin with ginsenoside Rh2 resulted in the downregulation of ginsenoside Rh2 cytotoxicity. *Journal of Ginseng Research*, *41*(3), 385–391. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.08.003

58. Yen, P. M. (2001). Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiological Reviews*, *81*(3), 1097–1142. https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1097

59. Bianco, A. C. (2021). Deiodinases and the metabolic code for thyroid hormone action. *Endocrinology*, *162*(8), bqab059. https://doi.org/10.1210/endocr/bqab059

60. Luongo, C., Dentice, M., & Salvatore, D. (2019). Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*, *15*(8), 479–488. https://doi.org/10.1038/s41574-019-0218-2

61. Köhrle, J. (2005). Selenium and the control of thyroid hormone metabolism. *Thyroid*, *15*(8), 841–853. https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.841

62. Forrest, D., & Vennstrom, B. (2000). Functions of thyroid hormone receptors in mice. *Thyroid*, *10*(1), 41–52. https://doi.org/10.1089/thy.2000.10.41

63. Abel, E. D., Ahima, R. S., Boers, M. E., Elmquist, J. K., & Wondisford, F. E. (2001). Critical role for thyroid hormone receptor beta2 in the regulation of paraventricular thyrotropin-releasing hormone neurons. *Journal of Clinical Investigation*, *107*(8), 1017–1023. https://doi.org/10.1172/JCI10858

64. Forrest, D., Erway, L. C., Ng, L., Altschuler, R., & Curran, T. (2003). Thyroid hormone receptors: Lessons from knockout and knock-in mutant mice. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *14*(2), 85–90. https://doi.org/10.1016/S1043-2760(02)00043-7

65. Astapova, I., Lee, L. J., Morales, C., Toke, S., Ohber, R. E., & Hollenberg, A. N. (2008). The nuclear corepressor, NCoR, regulates thyroid hormone action in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(49), 19544–19549. https://doi.org/10.1073/pnas.0804604105

66. Mullur, R., Liu, Y. Y., & Brent, G. A. (2014). Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological Reviews*, *94*(2), 355–382. https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013

67. Cioffi, F., Giacco, A., Goglia, F., & Silvestri, E. (2022). Uncoupling proteins and the molecular mechanisms of thyroid thermogenesis. *Endocrinology*, *157*(2), 455–462. https://doi.org/10.1210/en.2015-1803

68. Rothacker, K. M., Brown, S. J., Engel, A., Naylor, A., Burger, A., & Walsh, J. P. (2016). Reconciling the log-linear and non-log-linear nature of the TSH-free T4 relationship: Intra-individual analysis of a large population. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *101*(3), 1151–1158. https://doi.org/10.1210/jc.2015-4011

69. Huang, Y., Jang, J., Yoon, J. H., Kim, S. J., Lee, J. H., & Park, S. J. (2024). Protective effect of Korean red ginseng water extract on levothyroxine-induced hyperthyroidism and propylthiouracil-induced hypothyroidism in rats. *Integrative Medicine Research*, *13*(3), 101071. https://doi.org/10.1016/j.imr.2024.101071

70. Wilcox, G. (2005). Insulin and insulin resistance. Clinical Biochemist Reviews, 26(2), 19–39. PMID: 16278749

71. Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. Physiological Reviews, 98(4), 2133–2223. https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017

72. Ullrich, A., Bell, J. R., Chen, E. Y., Herrera, R., Petruzzelli, L. M., Dull, T. J., Gray, A., Coussens, L., Liao, Y. C., Tsubokawa, M., Mason, A., Seeburg, P. H., Grunfeld, C., Rosen, O. M., & Ramachandran, J. (1985). Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. Nature, 313(6005), 756–761. https://doi.org/10.1038/313756a0

73. Ebina, Y., Ellis, L., Jarnagin, K., Edery, M., Graf, L., Clauser, E., Ou, J., Masiarz, F., Kan, Y. W., Goldfine, I. D., Roth, R. A., & Rutter, W. J. (1985). The human insulin receptor cDNA: The structural basis for hormone-activated transmembrane signalling. Cell, 40(4), 747–758. https://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90334-4

74. Sun, X. J., Rothenberg, P., Kahn, C. R., Backer, J. M., Araki, E., Wilden, P. A., Cahill, D. A., Goldstein, B. J., & White, M. F. (1991). Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. Nature, 352(6330), 73–77. https://doi.org/10.1038/352073a0

75. Taniguchi, C. M., Emanuelli, B., & Kahn, C. R. (2006). Critical nodes in signalling pathways: Insights into insulin action. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 7(2), 85–96. https://doi.org/10.1038/nrm1837

76. Copps, K. D., & White, M. F. (2012). Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. Diabetologia, 55(10), 2565–2582. https://doi.org/10.1007/s00125-012-2644-8

77. DeFronzo, R. A. (2009). Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes, 58(4), 773–795. https://doi.org/10.2337/db09-9028

78. DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., & Andres, R. (1979). Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 237(3), E214–E223. https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214

79. Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia, 28(7), 412–419. https://doi.org/10.1007/BF00280883

80. Lee, H. M., Lee, O. H., Kim, K. J., & Lee, B. Y. (2012). Ginsenoside Rg1 promotes glucose uptake through activated AMPK pathway in insulin-resistant muscle cells. Phytotherapy Research, 26(7), 1017–1022. https://doi.org/10.1002/ptr.3686

81. Cryer, P. E. (1993). Glucose counterregulation: Prevention and correction of hypoglycemia in humans. American Journal of Physiology–Endocrinology and Metabolism, 264(2), E149–E155. https://doi.org/10.1152/ajpendo.1993.264.2.E149

82. Jelinek, L. J., Lok, S., Rosenberg, G. B., Smith, R. A., Grant, F. J., Biggs, S., Bensch, P. A., Kuijper, J. L., Sheppard, P. O., Sprecher, C. A., O'Hara, P. J., Foster, D., Walker, K. M., Chen, L. H. J., McKernan, P. A., & Kindsvogel, W. (1993). Expression cloning and signaling properties of the rat glucagon receptor. Science, 259(5101), 1614–1616. https://doi.org/10.1126/science.8384375

83. Habegger, K. M., Heppner, K. M., Geary, N., Bartness, T. J., DiMarchi, R., & Tschöp, M. H. (2010). The metabolic actions of glucagon revisited. Nature Reviews Endocrinology, 6(12), 689–697. https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.187

84. Brooks, A. J., & Waters, M. J. (2010). The growth hormone receptor: Mechanism of activation and clinical implications. Nature Reviews Endocrinology, 6(9), 515–525. https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.123

85. Vijayakumar, A., Novosyadlyy, R., Wu, Y., Yakar, S., & LeRoith, D. (2010). Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. Growth Hormone & IGF Research, 20(1), 1–7. https://doi.org/10.1016/j.ghir.2009.09.002

86. Bhargava, K. P., Nath, R., & Palit, G. (2001). Characterization of ginseng saponin ginsenoside-Rg3 inhibition of catecholamine secretion in bovine adrenal chromaffin cells. European Journal of Pharmacology, 428(2), 227–232. https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01286-8

87. Nauck, M. A., Homberger, E., Siegel, E. G., Allen, R. C., Eaton, R. P., Ebert, R., & Creutzfeldt, W. (1986). Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 63(2), 492–498. https://doi.org/10.1210/jcem-63-2-492

88. Holst, J. J. (2007). The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiological Reviews, 87(4), 1409–1439. https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006

89. Deacon, C. F., Johnsen, A. H., & Holst, J. J. (1995). Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 80(3), 952–957. https://doi.org/10.1210/jcem.80.3.7883856

90. Drucker, D. J. (2018). Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. Cell Metabolism, 27(4), 740–756. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001

91. Nauck, M. A., & Meier, J. J. (2018). Incretin hormones: Their role in health and disease. Diabetes, Obesity and Metabolism, 20(S1), 5–21. https://doi.org/10.1111/dom.13129

92. Thorens, B. (1992). Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the gluco-incretin hormone glucagon-like peptide 1. Proceedings of the National Academy of Sciences, 89(18), 8641–8645. https://doi.org/10.1073/pnas.89.18.8641

93. Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., McGowan, B. M., Rosenstock, J., Tran, M. T. D., Wadden, T. A., Wharton, S., Yokote, K., Zeuthen, N., & Kushner, R. F. (2021). Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. New England Journal of Medicine, 384(11), 989–1002. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183

94. Gribble, F. M., & Reimann, F. (2019). Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism. Nature Reviews Endocrinology, 15(4), 226–237. https://doi.org/10.1038/s41574-019-0168-8

95. Oh, Y. S., & Kim, S. (2016). The aglycone of ginsenoside Rg3 enables glucagon-like peptide-1 secretion in enteroendocrine cells and alleviates hyperglycemia in type 2 diabetic mice. Journal of Ginseng Research, 40(4), 364–370. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2015.11.003

96. Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. New England Journal of Medicine, 357(3), 266–281. https://doi.org/10.1056/NEJMra070553

97. DeLuca, H. F. (2022). 100 years of vitamin D: Historical aspects of vitamin D. Endocrine Connections, 11(4), e210594. https://doi.org/10.1530/EC-21-0594

98. Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Physiological Reviews, 96(1), 365–408. https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015

99. Haussler, M. R., Whitfield, G. K., Kaneko, I., Haussler, C. A., Hsieh, D., Hsieh, J. C., & Jurutka, P. W. (2013). Molecular mechanisms of vitamin D action. Calcified Tissue International, 92(2), 77–98. https://doi.org/10.1007/s00223-012-9619-0

100. Pike, J. W., & Meyer, M. B. (2010). The vitamin D receptor: New paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 39(2), 255–269. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.007

101. Liu, P. T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B. H., Krutzik, S. R., ... & Modlin, R. L. (2006). Toll-like receptor triggering of a vitamin D–mediated human antimicrobial response. Science, 311(5768), 1770–1773. https://doi.org/10.1126/science.1123933

102. Uitterlinden, A. G., Fang, Y., Van Meurs, J. B., Pols, H. A., & Van Leeuwen, J. P. (2004). Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene, 338(2), 143–156. https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.05.014

103. Li, Y., Zhang, X., Wang, J., & Chen, H. (2024). Ginsenoside Rb1 alleviates DSS-induced ulcerative colitis by protecting the intestinal barrier through the signal network of VDR, PPARγ and NF-κB. Drug Design, Development and Therapy, 18, 4783–4800. https://doi.org/10.2147/DDDT.S481769

104. Ben-Eltriki, M., Deb, S., Adomat, H., Bhattacharya, S., & Bhattacharya, A. (2021). Anti-tumor effects of ginsenoside 20(S)-protopanaxadiol and 1,25-dihydroxyvitamin D3 combination in castration resistant prostate cancer. Medicines, 8(6), 28. https://doi.org/10.3390/medicines8060028

105. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, 372(6505), 425–432. https://doi.org/10.1038/372425a0

106. Friedman, J. M. (2019). Leptin and the endocrine control of energy balance. Nature Metabolism, 1(8), 754–764. https://doi.org/10.1038/s42255-019-0095-y

107. Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., & Bhargava, R. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. Journal of Biological Chemistry, 270(45), 26746–26749. https://doi.org/10.1074/jbc.270.45.26746

108. Kadowaki, T., & Yamauchi, T. (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. Endocrine Reviews, 26(3), 439–451. https://doi.org/10.1210/er.2005-0005

109. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-α: Direct role in obesity-linked insulin resistance. Science, 259(5091), 87–91. https://doi.org/10.1126/science.7678183

110. Tontonoz, P., & Spiegelman, B. M. (2008). Fat and beyond: The diverse biology of PPARγ. Annual Review of Biochemistry, 77, 289–312. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.061307.091829

111. Wang, J. R., Yau, L. F., Tong, T. T., Feng, Q. T., Bai, L. P., Ma, J., ... & Jiang, Z. H. (2012). Ginsenoside Rb1 promotes adipogenesis through regulation of PPARγ and microRNA-27b. Hormone and Metabolic Research, 46(10), 655–663. https://doi.org/10.1055/s-0032-1321909

112. Yu, S., Zhou, X., Li, F., Xu, C., Zheng, F., Li, J., ... & Bhatt, P. (2022). Upregulation of adiponectin by ginsenoside Rb1 contributes to amelioration of hepatic steatosis induced by high fat diet. Journal of Ginseng Research, 46(4), 561–570. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2021.12.014

113. Yalow, R. S., & Berson, S. A. (1960). Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. Journal of Clinical Investigation, 39(7), 1157–1175. https://doi.org/10.1172/JCI104130

114. Handelsman, D. J. (2017). Mass spectrometry, immunoassay and valid steroid measurements in reproductive medicine and science. Human Reproduction, 32(6), 1147–1150. https://doi.org/10.1093/humrep/dex078

115. Vesper, H. W., Botelho, J. C., Shacklady, C., Smith, A., & Myers, G. L. (2009). CDC project on standardizing steroid hormone measurements. Steroids, 74(6), 498–503. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2008.10.005

116. Russell, E., Koren, G., Rieder, M., & Van Uum, S. (2012). Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: Current status, future directions, and unanswered questions. Psychoneuroendocrinology, 37(5), 589–601. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.09.009

117. Couse, J. F., & Korach, K. S. (1999). Estrogen receptor null mice: What have we learned and where will they lead us? *Endocrine Reviews*, *20*(3), 358–417.

118. Green, S., Walter, P., Kumar, V., Krust, A., Bornert, J. M., Argos, P., & Chambon, P. (1986). Human oestrogen receptor cDNA: Sequence, expression and homology to v-erb-A. *Nature*, *320*(6058), 134–139.

119. Park, J., Song, H., Kim, S. K., Lee, M. S., Rhee, D. K., & Lee, Y. J. (2017). Effects of ginseng on two main sex steroid hormone receptors: Estrogen and androgen receptors. *Journal of Ginseng Research*, *41*(2), 215–221. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.04.002

120. Wang, K., Liu, H., & Zhang, S. (2020). Specific interaction with human serum albumin reduces ginsenoside cytotoxicity in human umbilical vein endothelial cells. *Frontiers in Pharmacology*, *11*, 498. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00498

121. Chen, L., Yao, H., Chen, X., Wang, Z., Xiang, Y., Xia, J., Liu, Y., & Wang, Y. (2014). Ginsenoside metabolite compound K stimulates glucagon-like peptide-1 secretion in NCI-H716 cells via bile acid receptor activation. Archives of Pharmacal Research, 37(8), 1193–1200. https://doi.org/10.1007/s12272-014-0362-0

122. Creutzfeldt, W. (1979). The incretin concept today. Diabetologia, 16(2), 75–85. https://doi.org/10.1007/BF01225454

123. Kim, Y. H., Lim, D. K., & Woo, H. S. (2014). Inhibitory effects of ginsenoside-Rb2 on nicotinic stimulation-evoked catecholamine secretion. Korean Journal of Physiology & Pharmacology, 18(5), 449–455. https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.5.449

124. Shen, L., Xiong, Y., Wang, D. Q.-H., Howles, P., Basford, J. E., Wang, J., Xiong, Y. Q., Hui, D. Y., Woods, S. C., & Liu, M. (2015). Ginsenoside Rb1 increases insulin sensitivity by activating AMP-activated protein kinase in male rats. Physiological Reports, 3(9), e12543. https://doi.org/10.14814/phy2.12543

125. Tachikawa, E., Kudo, K., Harada, K., Kashimoto, T., Miyate, Y., Kakizaki, A., & Takahashi, E. (1999). Effects of ginseng saponins on responses evoked by various receptor stimuli. European Journal of Pharmacology, 369(1), 23–32. https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00055-0

126. Tian, F., Xu, W., Chen, L., Chen, T., Feng, X., Chen, J., Wei, D., & Huang, Q. (2022). Ginsenoside compound K increases glucagon-like peptide-1 release and L-cell abundance in db/db mice through TGR5/YAP signaling. Journal of Ginseng Research, 46(6), 780–788. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2022.03.008

127. Xiong, Y., Shen, L., Liu, K. J., Tso, P., Xiong, Y., Wang, G., Woods, S. C., & Liu, M. (2010). Antiobesity and antihyperglycemic effects of ginsenoside Rb1 in rats. Diabetes, 59(10), 2505–2512. https://doi.org/10.2337/db10-0315

128. Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., ... & Lazar, M. A. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature, 409(6818), 307–312. https://doi.org/10.1038/35053000

제 7 장

면역계의 원리

7.1 두 층의 방어 — 선천면역 vs 적응면역

다세포 생물은 끊임없이 미생물의 침입 압력에 노출되며, 이에 대응하기 위하여 면역계(免疫系, immune system)는 선천면역(先天免疫, innate immunity)과 적응면역(適應免疫, adaptive immunity)이라는 두 겹의 방어 체계를 진화시켜 왔다. 선천면역은 계통발생적으로 가장 오래된 방어 기전으로, 무척추동물과 식물에서도 보존되어 있으며 병원체 침입 수 분 이내에 작동한다[1]. 적응면역은 유악류 척추동물(有顎類 脊椎動物, gnathostome)에서 약 5억 년 전 출현하였고, 체세포 재조합(somatic recombination)을 통해 사실상 무한한 항원 특이성을 생성한다[2]. 두 계통은 독립적으로 기능하는 것이 아니라, 선천면역이 적응면역의 개시와 방향을 결정하는 '지시자' 역할을 수행한다는 사실이 1990년대 이후 실험적으로 확립되었다[3].

선천면역의 인식 기반은 패턴인식수용체(pattern recognition receptor, PRR)이다. PRR은 생식세포(germline)에 이미 암호화되어 있으므로 유전체(genome) 수준에서 고정되어 있다. 인간 유전체에서 확인된 PRR 유전자는 약 수십 종에 불과하며, 이들은 미생물에 공통으로 존재하되 숙주에는 없는 분자 구조, 즉 병원체 연관 분자 패턴(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)을 인식한다[4]. 대표적 예로 그람 음성균(Gram-negative bacteria)의 지질다당류(lipopolysaccharide, LPS), 세균 편모 단백질 플라젤린(flagellin), 바이러스 이중가닥 RNA(double-stranded RNA) 등이 있다[5]. PRR-PAMP 상호작용은 비자기(non-self)를 '패턴'으로 감지하므로 개별 항원을 일일이 학습할 필요가 없고, 감염 초기 수 시간 이내에 염증 반응을 촉발한다.

반면 적응면역은 B세포 수용체(B cell receptor, BCR) 및 T세포 수용체(T cell receptor, TCR)를 통해 항원을 인식한다. BCR과 TCR의 다양성은 V(D)J 재조합이라 불리는 체세포 유전자

재배열에 의해 생성된다. Hozumi와 Tonegawa(利根川 進, 1976)는 마우스 배아 DNA와 골수종(myeloma) DNA를 제한효소(restriction enzyme)로 절단한 뒤 서던 블로팅(Southern blotting)으로 비교하여, 면역글로불린(immunoglobulin) 경쇄(light chain)의 가변영역(variable region)과 불변영역(constant region) 유전자가 배아에서는 분리되어 있으나 B세포에서는 하나의 연속 단편으로 재배열됨을 최초로 증명하였다[6]. 이 발견으로 Tonegawa는 1987년 노벨 생리의학상(Nobel Prize in Physiology or Medicine)을 수상하였다. 이론상 V, D, J 유전자 분절(gene segment)의 조합론적 결합과 접합부 다양성(junctional diversity)을 합산하면 인간 BCR은 약 10^11 이상, TCR은 약 10^15–10^18 종의 특이성을 생성할 수 있다[7].

두 체계의 반응 속도는 현저히 다르다. 선천면역 반응은 감염 후 0–4시간 이내에 즉각적 방어를 개시하며, 4–96시간에 걸쳐 유도성 선천면역(induced innate response)이 강화된다. 적응면역은 항원 제시(antigen presentation), 림프구 클론 확장(clonal expansion), 이펙터(effector) 분화에 시간이 소요되어 통상 감염 후 4–7일이 경과해야 본격적으로 가동된다[7]. 그러나 적응면역은 기억(memory)이라는 고유한 속성을 보유한다. 1차 감염 시 활성화된 림프구 중 일부가 기억세포(memory cell)로 분화하여 장기 생존하며, 동일 항원의 2차 침입 시 수 시간 이내에 증폭된 반응을 개시한다. 이 원리가 예방접종(vaccination)의 면역학적 토대이며, Burnet(버넷, Frank Macfarlane Burnet)이 1957년 제안한 클론 선택설(clonal selection theory)의 핵심 예측이기도 하다[8].

진화적 관점에서 선천면역은 범생물적(pan-organismal) 보편성을 갖는다. 식물의 R 단백질(resistance protein), 초파리(Drosophila melanogaster)의 Toll 경로, 말미잘(Nematostella)의 NF-κB 신호전달 모두 선천면역의 진화적 보존을 보여 준다[9]. 적응면역은 유악류 척추동물에서만 나타나며, 이는 약 4억 5,000만 년 전 RAG(recombination-activating gene) 전위인자(transposase)의 유전체 삽입이 V(D)J 재조합 기구의 기원이 되었기 때문으로 추정된다[10]. 다만 칠성장어(lamprey)와 같은 무

악류(Agnatha)에서도 variable lymphocyte receptor(VLR)에 기반한 대체적 적응면역이 독립적으로 진화하여, 적응면역 출현의 선택 압력이 매우 강했음을 시사한다[11].

선천면역과 적응면역의 상호 연결은 수지상세포(樹枝狀細胞, dendritic cell)를 통해 가장 명확히 구현된다. 수지상세포는 PRR을 통해 PAMP를 인식·포식하고, 항원을 주조직적합성복합체(major histocompatibility complex, MHC) 분자에 탑재하여 T세포에 제시한다. 동시에 공동자극분자(costimulatory molecule) CD80/CD86의 발현과 사이토카인(cytokine) 분비를 통해 적응면역의 활성화 여부와 유형(Th1, Th2, Th17 등)을 결정한다[12]. Janeway(1989)는 이 연결고리가 면역학의 '점근선(asymptote)'을 돌파할 핵심이라 예견하였고, 이후 Toll-like receptor(TLR)의 발견이 이를 실험적으로 입증하였다.

두 면역 계통의 주요 비교 지표를 아래 표 7-1에 정리하였다. 각 항목의 정량적 수치는 인간을 기준으로 하되, 해당 데이터의 원출처를 함께 표기하였다.

표 표 7-1. 선천면역과 적응면역의 주요 비교

특성	선천면역	적응면역	출처
인식 수용체 수	~100종 PRR (TLR 10종 포함)	>10^11 종 BCR, >10^15 종 TCR	Murphy & Weaver [^7]
수용체 암호화	생식세포 유전체 고정	V(D)J 체세포 재조합	Tonegawa [^2]
반응 개시 시간	수 분–수 시간	4–7일 (1차), 수 시간 (2차)	Murphy & Weaver [^7]
기억 형성	없음 (훈련면역 제외)	있음 (기억 B/T세포)	Netea et al. [^13]
주요 이펙터 세포	대식세포, 호중구, NK세포, 수지상세포	B세포, CD4+ T세포, CD8+ T세포	Janeway & Medzhitov [^1]
진화적 기원	>10억 년 (범생물적)	~4.5억 년 (유악류 척추동물)	Flajnik & Kasahara [^113]
특이성 수준	병원체 군(群) 수준	개별 에피토프 수준	Akira & Takeda [^5]
자기-비자기 식별	PAMP/DAMP 기반	MHC 제한, 중심/말초 관용	Matzinger [^16]

선천면역과 적응면역의 이분법은 교과서적 편의를 위한 구분이지, 실제 면역 반응에서는 양자가 시공간적으로 중첩된다는 점을 강조해야 한다. 예컨대 보체계(complement system)는 선천면역의 구성 요소이면서도, 항체-항원 복합체가 고전경로(classical pathway)를 활성화함으로써 적응면역의 이펙터 기전으로도 작동한다. 최근에는 선천면역세포의 후성유전학적(epigenetic) 재프로그래밍을 통해 비특이적 기억이 형성되는 '훈련면역(trained immunity)' 현상이 보고되어, 선천면역에도 기억 유사 속성이 존재함이 밝혀졌다[13]. 이러한 발견은 전통적 이분법의 수정을 요구한다.

인삼(人蔘, Panax ginseng C.A. Meyer) 유래 성분은 선천면역과 적응면역 양쪽 모두에 영향을 미치는 것으로 보고되어 있다. 인삼 산성다당체 진산(ginsan)은 대식세포의 TNF-α 및 IL-1β 분비를 유도하고, NK세포와 LAK(lymphokine-activated killer)세포 활성을 증강시키며, Th1 사이토카인 생산을 촉진하여 선천·적응면역의 교차점에 작용한다[14]. 진세노사이드(ginsenoside) Rg1은 수지상세포의 성숙을 촉진하고 MHC-II 및 CD86 발현을 상향조절하여 적응면역의 개시를 강화하는 것으로 확인되었다[15]. 이들 결과는 인삼 성분이 면역계의 두 층 모두를 조율하는 면역조절제(immunomodulator)로서의 잠재력을 가짐을 시사하며, 구체적 분자 기전은 이후 장(章)에서 상세히 논의한다.

7.2 자기냐 비자기냐, 그리고 패턴 — Janeway의 PAMP 가설

면역학의 핵심 질문은 "면역계는 무엇을 인식하는가"로 요약된다. 20세기 중반까지 지배적이었던 자기-비자기(self-non-self) 모델은 Burnet(1957)의 클론 선택설에 기반한다. 이 모델에 따르면 면역계는 발생 과정에서 자기 항원에 반응하는 림프구를 제거(클론 결실, clonal deletion)함으로써 관용(tolerance)을 확립하고, 생존한 림프구가 비자기 항원을 인식하여 반응한다. 그러나 이 패러다임에는 근본적 난제가 있었다. 적

참고
참고 — 본서에서 '선천면역'과 '적응면역'은 각각 영문 innate immunity와 adaptive immunity에 대응하며, 일부 문헌에서 사용하는 '자연면역(natural immunity)'과 '획득면역(acquired immunity)'은 동의어로 취급한다.

응면역이 활성화되려면 항원 제시세포가 공동자극신호(costimulatory signal)를 제공해야 하는데, 항원 제시세포는 어떻게 '위험한' 비자기와 '무해한' 비자기(예: 음식 항원, 태아 항원)를 구별하는가라는 문제가 설명되지 않았다[4].

Charles A. Janeway Jr.(찰스 제인웨이, 1943–2003)는 1989년 콜드스프링하버 심포지엄(Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology)에서 발표한 기념비적 논문 "Approaching the Asymptote? Evolution and Revolution in Immunology"를 통해 이 문제에 대한 혁명적 해답을 제시하였다[4]. 그는 면역계가 묻는 본질적 질문이 "낯선가(foreign)?"가 아니라 "미생물 감염의 분자적 흔적(microbial molecular signature)이 있는가?"라고 주장하였다. 이 주장의 핵심 개념이 병원체 연관 분자 패턴(PAMP)과 패턴인식수용체(PRR)이다. Janeway는 당시 아직 발견되지 않은 PRR의 존재를 이론적으로 예측하면서, 이 수용체가 보조자극(adjuvanticity)의 분자적 기반이 될 것이라 서술하였다. 이 예측은 8년 후 TLR의 발견으로 실험적으로 확인되었다.

Janeway가 제안한 PAMP의 정의적 속성은 다음과 같다. 첫째, PAMP는 미생물에는 존재하나 숙주에는 부재하는 구조여야 한다. 이 기준은 자기–비자기 구별을 분자 수준에서 가능하게 한다. 둘째, PAMP는 미생물의 생존에 필수적인 구조여야 하므로 돌연변이에 의한 회피(immune evasion)가 어렵다. LPS의 지질 A(lipid A) 구조, 펩티도글리칸(peptidoglycan)의 무라밀 다이펩타이드(muramyl dipeptide), 세균 DNA의 비메틸화 CpG 모티프(unmethylated CpG motif) 등이 이 조건을 충족한다[5]. 셋째, PAMP는 개별 종(species)이 아닌 미생물 군(class)에 공통된 구조여야 한다. 이로써 제한된 수의 PRR만으로 광범위한 미생물을 탐지할 수 있다.

PAMP 가설은 기존 면역학이 설명하지 못했던 여러 현상에 통합적 해석을 제공하였다. 첫째, 보조제(adjuvant)의 작용 기전이 설명되었다. Freund(프로인트) 완전 보조제(complete Freund's adjuvant)에 포함된 사멸 결핵균(killed mycobacteria)이 PRR을 자극하여 수지상세포의 성숙과 공동자극분자 발현을

유도함으로써 적응면역을 증강시키는 것이다. 둘째, 공생 미생물(commensal microorganism)에 대한 면역 관용이 단순히 물리적 장벽에 의한 것이 아니라, 점막 면역계(mucosal immunesystem)의 PRR 신호 강도와 맥락에 따라 능동적으로 조절됨이이해되었다. 셋째, 무균(germ-free) 환경에서 자란 실험동물의면역 발달이 저하되는 현상이, PAMP에 의한 선천면역 자극의부재로 설명되었다.

그러나 PAMP 모델도 한계가 있었다. Polly Matzinger(매칭거)는 1994년 '위험 모델(danger model)'을 제안하여, 면역 반응의 진정한 개시 신호는 미생물 유래 PAMP만이 아니라 손상된 자기 세포가 방출하는 내인성 위험 신호(endogenous danger signal)일 수도 있다고 주장하였다[16]. 이후 이러한 내인성 신호는 손상 연관 분자 패턴(damage-associated molecular pattern, DAMP)으로 명명되었으며, ATP, HMGB1(high mobility group box 1), 요산(uric acid) 결정 등이 대표적 DAMP로 확인되었다[17]. DAMP는 PRR 중 일부(예: NLRP3 인플라마솜)에 의해 인식되며, 무균성 염증(sterile inflammation)을 매개한다. 이로써 PRR은 미생물뿐 아니라 조직 손상까지 감지하는 '위험 센서(danger sensor)'로 그 기능적 범위가 확장되었다.

PRR의 세포 내 위치는 인식하는 PAMP/DAMP의 성격에 따라 다르다. 세포 표면 PRR(예: TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6)은 세균 세포벽 성분이나 편모 같은 세포외 리간드(extracellular ligand)를 인식한다. 엔도솜(endosome) 내 PRR(예: TLR3, TLR7, TLR8, TLR9)은 세포 내로 유입된 핵산(nucleic acid)을 감지하며, 이 위치적 제한은 자기 핵산과의 구별에 기여한다. 세포질(cytoplasm) PRR로는 NOD-like receptor(NLR), RIG-I-like receptor(RLR), cGAS-STING 경로 등이 있어, 세포 내부로 침투한 병원체의 성분을 포착한다[18]. 이러한 공간적 구획화(spatial compartmentalization)는 면역계가 감염의 단계와 심각도를 평가하는 기전의 일부이다.

표 표 7-2. 주요 PAMP/DAMP와 대응 PRR

PAMP/DAMP	인식 PRR	미생물/손상 출처	출처
LPS (지질 A)	TLR4/MD-2	그람 음성균	Poltorak et al. [^19]
리포테이코산	TLR2/TLR6	그람 양성균	Takeuchi et al. [^114]
플라젤린	TLR5	편모 세균	Hayashi et al. [^115]
비메틸화 CpG DNA	TLR9	세균/바이러스	Hemmi et al. [^116]
이중가닥 RNA	TLR3	바이러스	Alexopoulou et al. [^117]
단일가닥 RNA	TLR7/TLR8	바이러스	Heil et al. [^118]
펩티도글리칸 (MDP)	NOD2	세균	Girardin et al. [^119]
ATP (세포외)	P2X7/NLRP3	손상 세포 (DAMP)	Mariathasan et al. [^120]
HMGB1	TLR4/RAGE	괴사 세포 (DAMP)	Scaffidi et al. [^121]

PRR 발견의 실험적 검증에는 유전학적 접근이 결정적이었다. 가장 잘 알려진 사례로, C3H/HeJ 마우스 계통은 1960년대부터 LPS에 대한 반응성이 소실된 것으로 알려져 있었으나, 그 원인 유전자는 30년간 미지(未知)로 남아 있었다. Poltorak 등(1998)은 위치 클로닝(positional cloning) 기법을 사용하여 이 계통의 Tlr4 유전자에 점 돌연변이(point mutation, P712H)가 존재함을 발견하고, TLR4가 LPS의 수용체임을 유전학적으로 증명하였다[19]. 이 실험은 PRR 개념을 이론에서 실체로 전환한 전환점이었다.

인삼 연구에서 PAMP-PRR 패러다임은 인삼 유래 다당체가 '미생물 유사 분자 패턴(microbial-mimetic molecular pattern)'으로 기능할 수 있다는 가설을 촉발하였다. Byeon 등(2012)은 홍삼(紅蔘, Korean red ginseng) 산성다당체(red ginseng acidic polysaccharide, RGAP)가 RAW264.7 대식세포에서 TLR4를 통해 NF-κB 및 MAPK 경로를 활성화하고 NO(산화질소) 생산을 유도함을 보고하였다. 이 연구에서 TLR4 중화 항체(neutralizing antibody) 전처리 및 TLR4 결손(knockout) 세포를 사용한 실험을 통해 RGAP의 면역자극이 TLR4 의존적임이 확인되었다[20]. 이 결과는 식물 유래 다당체가 세균 PAMP와 유사한 방식으로 PRR을 자극할 수 있으며, 인삼의 면역증강 효과

의 분자적 기반이 선천면역 패턴 인식 경로에 있을 가능성을 제시한다.

7.3 톨의 길 — TLR 발견사

패턴인식수용체 가운데 가장 먼저, 가장 체계적으로 규명된 패밀리는 Toll-like receptor(TLR)이다. TLR 연구의 기원은 면역학이 아닌 발생생물학(developmental biology)에 있다. 1985년 Christiane Nusslein-Volhard(크리스티아네 뉘슬라인-폴하르트) 연구실의 Kathryn V. Anderson(캐서린 앤더슨)은 초파리(Drosophila melanogaster) 배아의 배복축(dorsal-ventral axis) 형성에 관여하는 모성효과 유전자(maternal-effect gene) 중 하나를 Toll이라 명명하였다[21]. Toll 유전자가 암호화하는 단백질은 세포외 류신 풍부 반복(leucine-rich repeat, LRR) 도메인과 세포내 신호전달 도메인을 가진 I형 막관통 단백질(type I transmembrane protein)로 특성화되었으며[22], 당시에는 배아 발생에서의 역할만이 알려져 있었다.

Toll의 면역학적 기능은 1996년 Jules A. Hoffmann(쥘 오프만) 연구실의 Bruno Lemaitre(브뤼노 르메르)에 의해 발견되었다. Lemaitre 등(1996)은 초파리의 Toll 신호전달 경로 구성 요소인 spatzle, Toll, cactus에 돌연변이를 도입한 후 진균(Aspergillus fumigatus)에 감염시키는 실험을 수행하였다. 그 결과 Toll 경로가 불활성화된 돌연변이 초파리는 진균 감염에 극도로 취약하여 48시간 이내에 대부분 사망하였으나, 야생형(wild-type) 초파리는 70% 이상 생존하였다[23]. 이 연구는 기존에 발생학적 역할만 알려졌던 Toll이 성체(adult) 초파리의 항진균 선천면역에 필수적임을 최초로 입증하였다. 실험 방법론적으로, Lemaitre는 항균 펩타이드(antimicrobial peptide) drosomycin의 유도 여부를 노던 블로팅(Northern blotting)으로 정량하여 Toll 경로의 활성 상태를 추적하였다.

초파리 Toll의 면역 기능 발견으로부터 불과 1년 후, Ruslan Medzhitov(루슬란 메드지토프)와 Janeway는 인간에서 Toll의 동족체(homologue)를 클로닝하는 데 성공하였다. 이들은 초파

리 Toll의 세포내 도메인(TIR domain)과 서열 상동성을 보이는 인간 cDNA를 EST(expressed sequence tag) 데이터베이스에서 탐색하고, 전장 cDNA를 확보하여 기능 분석을 수행하였다. 이 인간 Toll 동족체(현재의 TLR4)의 구성적 활성형(constitutively active form)을 세포에 과발현시키면 NF-κB가 활성화되고, 공동자극분자 B7.1(CD80)의 발현이 유도되며, 염증성 사이토카인 IL-1, IL-6, IL-8의 분비가 증가함이 관찰되었다[3]. 이 결과는 포유류 TLR이 선천면역 활성화와 적응면역 개시를 연결하는 수용체라는 가설을 최초로 실험적으로 뒷받침하였다.

TLR과 리간드의 관계에서 가장 극적인 돌파구는 Poltorak 등(1998)의 연구였다. LPS 비반응성 C3H/HeJ 마우스는 1960년대 Sultzer(술처)에 의해 최초로 보고된 이래, 내독소(endotoxin) 연구의 핵심 도구였으나 원인 유전자는 미지로 남아 있었다. Poltorak 등은 BAC(bacterial artificial chromosome) 라이브러리를 이용한 위치 클로닝과 연관 분석(linkage analysis)을 통해, C3H/HeJ의 Tlr4 유전자에 프롤린(proline) 712번이 히스티딘(histidine)으로 치환되는 미스센스 돌연변이(missense mutation)가 존재함을 확인하였다. 또한 C57BL/10ScCr 마우스에서는 Tlr4 유전자 자체가 결실(deletion)되어 있었다[19]. 두 계통 모두 LPS에 완전히 무반응이었으므로, TLR4가 LPS의 수용체임이 유전학적으로 확립되었다. 이 발견으로 Bruce Beutler(브루스 보이틀러)는 2011년 노벨 생리의학상을 Hoffmann, Steinman과 공동 수상하였다.

이후 10종의 인간 TLR(TLR1–TLR10)과 13종의 마우스 TLR(TLR1–TLR9, TLR11–TLR13)이 순차적으로 규명되었다. 주요 발견의 연대기와 실험적 방법론을 표 7-3에 정리하였다.

표 표 7-3. 인간 TLR 가족: 리간드, 발견 연도 및 실험적 검증 방법

TLR	주요 리간드	발견/리간드 확인 연도	검증 방법	출처
TLR1/TLR2	트리아실 리포펩타이드	2002	TLR1 결손 마우스, 합성 리간드 Pam3CSK4	Takeuchi et al. [^122]
TLR2	리포테이코산, 자이모산	1999	TLR2 과발현 세포주 NF-κB 리포터	Takeuchi et al. [^114]
TLR3	이중가닥 RNA (poly I:C)	2001	TLR3 과발현 293 세포, NF-κB 활성화 어세이	Alexopoulou et al. [^117]
TLR4	LPS	1998	위치 클로닝, C3H/HeJ 돌연변이 분석	Poltorak et al. [^19]
TLR5	플라젤린	2001	TLR5 발현 CHO 세포, NF-κB 리포터	Hayashi et al. [^115]
TLR6/TLR2	다이아실 리포펩타이드	2001	TLR6 결손 마우스, MALP-2 리간드	Takeuchi et al. [^123]
TLR7	이미다조퀴놀린 (R-848)	2002	TLR7 결손 마우스	Hemmi et al. [^124]
TLR8	단일가닥 RNA	2004	TLR8 발현 세포, RNA 올리고뉴클레오타이드	Heil et al. [^118]
TLR9	비메틸화 CpG DNA	2000	TLR9 결손 마우스, CpG ODN	Hemmi et al. [^116]
TLR10	미확정 (다이아실 LP 추정)	2001 (클로닝)	서열 동정, 기능 미완전 규명	Chuang & Ulevitch [^125]

TLR의 하류 신호전달은 MyD88(myeloid differentiation primary response 88) 의존 경로와 TRIF(TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β) 의존 경로의 두 갈래로 나뉜다. MyD88 경로는 대부분의 TLR(TLR3 제외)에서 작동하며, IRAK(IL-1 receptor-associated kinase)–TRAF6(TNF receptor-associated factor 6)–NF-κB 축을 통해 TNF-α, IL-6 등 전염증성 사이토카인을 유도한다. TRIF 경로는 TLR3 및 TLR4에서 작동하며, IRF3(interferon regulatory factor 3)를 활성화하여 I형 인터페론(type I interferon) 생산을 촉발한다[5]. TLR4는 유일하게 두 경로를 모두 활성화하는 수용체로, 이는 LPS가 세균 감염의 가장 강력한 지표 중 하나이기 때문에 진화

적으로 다중 방어 기전이 탑재된 것으로 해석된다.

TLR 신호전달의 구조생물학적 이해도 크게 발전하였다. TLR의 세포외 도메인은 말발굽(horseshoe) 형태의 LRR 소단위가 반복 배열된 구조를 이루며, 리간드 결합 시 두 TLR 분자가 "m"자 형태의 이량체(dimer)를 형성한다. TLR4–MD-2–LPS 복합체의 결정 구조가 2009년 해상도 2.4 Å으로 결정되었으며, LPS의 지질 A 6개 아실 사슬(acyl chain) 중 5개가 MD-2의 소수성 주머니(hydrophobic pocket)에 삽입되고 나머지 1개가 인접 TLR4 분자와 상호작용하여 이량화를 유도하는 기전이 밝혀졌다[24]. 이러한 구조적 통찰은 TLR4를 표적으로 한 약물 설계의 합리적 토대를 제공하였다.

인삼 유래 다당체와 TLR의 관계는 홍삼 산성다당체(RGAP) 연구에서 가장 집중적으로 조사되었다. Byeon 등(2012)은 RGAP가 RAW264.7 대식세포에서 TLR4를 통해 MyD88–IRAK1–TRAF6–NF-κB 경로를 활성화함을 면역침강(immunoprecipitation) 및 웨스턴 블로팅(Western blotting)으로 확인하였다. 구체적으로, TLR4 중화 항체 전처리 시 RGAP 유도 NO 생산이 유의하게 감소하였고(약 60% 억제), NF-κB p65 소단위의 핵 전위(nuclear translocation)가 차단되었다[20]. 또한 Kim 등(2009)은 진산(ginsan)이 골수 유래 수지상세포(bone marrow–derived dendritic cell, BMDC)의 성숙을 유도하며 이 과정에서 TLR4와 MyD88이 필수적임을 TLR4 결손 마우스 유래 BMDC 실험으로 확인하였다[25]. 이들 연구는 인삼 다당체가 세균 LPS의 PAMP–TLR4 경로를 '모방(mimicry)'하여 선천면역을 활성화하는 기전적 증거를 제공하며, 이 주제는 38장에서 구조–활성 관계와 함께 심층 논의될 것이다.

7.4 선천면역의 일꾼들 — 세포 구성과 기능

선천면역의 세포 이펙터(cellular effector)는 골수(bone marrow)의 조혈줄기세포(hematopoietic stem cell)에서 기원하며, 대식세포(大食細胞, macrophage), 호중구(好中球,

neutrophil), 자연살해세포(**自然殺害細胞**, natural killer cell, NK cell), 수지상세포(dendritic cell, DC), 호산구(eosinophil), 호염기구(basophil), 비만세포(mast cell) 등 기능적으로 다양한 집단을 형성한다. 이 세포들은 각기 고유한 PRR 발현 양상, 이펙터 기전, 조직 분포를 가지며, 감염 부위에 시간적 순서에 따라 순차적으로 동원된다[7]. 건강한 성인의 말초혈액에서 호중구는 전체 백혈구(leukocyte)의 약 50–70%를 차지하며, 단핵구(monocyte, 대식세포 전구세포)는 약 5–10%, NK세포는 약 5–15%를 점유한다[1].

대식세포는 Elie Metchnikoff(엘리 메치니코프, Илья Ильич Мечников, 1845–1916)가 1884년 불가사리(starfish) 유충에서 이물질을 탐식하는 세포를 관찰함으로써 최초로 기술되었으며, 이 발견으로 Metchnikoff는 1908년 노벨 생리의학상을 수상하였다. 현대적 관점에서 대식세포는 조직에 상주하며 감시 기능을 수행하는 조직 상주 대식세포(tissue-resident macrophage)와, 감염 시 단핵구로부터 분화하여 동원되는 염증성 대식세포(inflammatory macrophage)로 구분된다. 조직 상주 대식세포는 장기별로 고유한 명칭을 가진다: 간의 쿠퍼세포(Kupffer cell), 뇌의 미세아교세포(microglia), 폐의 폐포 대식세포(alveolar macrophage), 뼈의 파골세포(osteoclast) 등이 그것이다. 대식세포는 TLR, 스캐빈저 수용체(scavenger receptor), 보체 수용체(complement receptor), Fc 수용체(Fc receptor)를 발현하여 병원체를 인식·탐식하고, 리소좀(lysosome) 내에서 활성산소종(reactive oxygen species, ROS) 및 질소산소종(reactive nitrogen species, RNS)을 생성하여 살균한다.

호중구는 혈액 내 가장 풍부한 선천면역세포로, 건강한 성인에서 하루 약 10^11개가 골수에서 새로 생산된다[26]. 감염 부위에 최초로 도착하는 '제1 대응자(first responder)'이며, 혈관내피세포(endothelial cell)의 셀렉틴(selectin)과 인테그린(integrin)을 통한 구름(rolling)–부착(adhesion)–혈관외유출(extravasation)의 3단계 과정으로 조직에 침투한다. 호중구의 이펙터 기전은 탐식(phagocytosis), 탈과립(degranulation), 호

중구 세포외 트랩(neutrophil extracellular trap, NET) 형성의 세 가지로 나뉜다. NET는 2004년 Brinkmann 등에 의해 발견된 기전으로, 호중구가 자신의 염색질(chromatin)을 세포외로 방출하여 세균을 물리적으로 포획·살균하는 독특한 방어 전략이다[27]. NET 형성(NETosis)에는 NADPH 산화효소(oxidase) 의존성 경로와 비의존성 경로가 존재하며, NET 구성 성분 중 히스톤(histone) H3 및 H4는 강력한 항균 활성을 보유한다.

자연살해세포(NK cell)는 1975년 Kiessling, Klein, Wigzell에 의해 마우스에서 최초로 기술되었다. 이들은 정상 마우스의 비장세포(splenocyte)가 사전 감작(sensitization) 없이도 몰로니 백혈병 바이러스(Moloney leukemia virus) 감염 세포를 4시간 ^51Cr 방출 분석(chromium release assay)으로 측정 시 30–50%의 특이적 세포독성(specific cytotoxicity)으로 살해함을 보고하였다[28]. 같은 해 Herberman과 Holden도 유사한 '자연 세포독성(natural cytotoxicity)'을 독립적으로 관찰하였다[29]. NK세포의 활성은 활성화 수용체(예: NKG2D, NKp46, NKp30)와 억제 수용체(예: KIR, CD94/NKG2A)의 균형에 의해 조절된다. 정상 세포가 MHC class I 분자를 충분히 발현하면 억제 수용체가 우세하여 NK세포 활성이 차단되지만('missing-self' 인식), 바이러스 감염이나 종양 변형으로 MHC class I 발현이 저하되면 억제 신호가 해제되어 표적 세포를 살해한다[30].

수지상세포는 1973년 Ralph M. Steinman(랄프 스타인만)과 Zanvil A. Cohn(잔빌 콘)이 마우스 비장의 세포 현탁액(cell suspension)에서 나뭇가지(dendrite) 모양의 돌기를 가진 독특한 세포를 위상차 현미경(phase-contrast microscopy)으로 관찰하면서 처음 기술되었다[31]. 이들은 이 세포가 대식세포와 형태학적·기능적으로 구별되며, 혼합림프구반응(mixed leukocyte reaction, MLR)에서 대식세포보다 100배 이상 강력한 T세포 자극 능력을 보유함을 증명하였다. 수지상세포의 항원 제시 기능이 면역학 주류에서 인정받기까지는 약 20년이 소요되었으며, Steinman은 2011년 노벨 생리의학상을 수상하였다. 수지상세포는 미성숙(immature) 상태에서 높은 항원 포획 능력을 가지고

말초 조직에 상주하다가, PAMP 자극을 받으면 성숙(maturation)하여 MHC class II, CD80, CD86 발현을 상향조절하고 림프절(lymph node)로 이동하여 naive T세포를 활성화한다[12].

인플라마솜(inflammasome)은 선천면역 세포 내에서 조립되는 다단백질 복합체로, 2002년 Jurg Tschopp(위르크 초프) 연구실의 Martinon 등에 의해 최초로 명명되었다. 이들은 무세포 시스템(cell-free system)에서 NALP1(현재의 NLRP1) 단백질이 ASC(apoptosis-associated speck-like protein) 어댑터와 카스파제-1(caspase-1)을 포함하는 고분자량 복합체를 형성하여 IL-1β 전구체(pro-IL-1β)의 절단·활성화를 매개함을 면역침강과 겔 여과 크로마토그래피(gel filtration chromatography)로 입증하였다[32]. 이후 NLRP3 인플라마솜이 가장 광범위하게 연구되었으며, 세균 독소, ATP, 요산 결정, 콜레스테롤 결정, 실리카(silica) 입자 등 화학적으로 다양한 '위험 신호'에 반응하는 것으로 밝혀졌다[33]. NLRP3 활성화에는 두 단계(two-signal) 모델이 적용된다: 제1 신호(priming)는 TLR-NF-κB 경로를 통해 NLRP3 및 pro-IL-1β의 전사를 유도하고, 제2 신호(activation)는 K+ 유출(potassium efflux), 미토콘드리아 ROS, 리소좀 파열 등을 통해 NLRP3 올리고머화(oligomerization)와 ASC speck 형성을 촉발한다.

수지상세포의 아형(subtype)은 기능적으로 분화되어 있다. 통상적 수지상세포(conventional DC, cDC)는 cDC1과 cDC2로 나뉘며, cDC1(마우스에서 CD8α+/CD103+, 인간에서 CD141+/CLEC9A+)은 교차 제시(cross-presentation)를 통해 외인성 항원을 MHC class I에 탑재하여 CD8+ 세포독성 T세포(cytotoxic T lymphocyte, CTL)를 활성화하는 데 특화되어 있다. cDC2(마우스에서 CD11b+, 인간에서 CD1c+)는 주로 MHC class II를 통해 CD4+ T세포를 활성화한다. 형질세포양 수지상세포(plasmacytoid DC, pDC)는 TLR7/TLR9를 높은 수준으로 발현하며, 바이러스 감염 시 대량의 I형 인터페론(IFN-α/β)을 분비하여 항바이러스 방어의 핵심을 담당한다[34]. 인간 혈액 내 pDC는 전체 말초혈액 단핵세포(PBMC)의 약

0.2–0.8%에 불과하나, 체내 IFN-α 생산량의 최대 95%를 기여한다.

선천면역 세포 간의 기능적 협동은 감염 방어의 효율성을 결정한다. 감염 초기 조직 상주 대식세포가 PAMP를 인식하여 TNF-α, IL-1β, CXCL8(IL-8)을 분비하면, 이들 사이토카인과 케모카인(chemokine)이 혈관내피세포의 접착분자(adhesion molecule) 발현을 유도하여 호중구를 감염 부위로 동원한다. 호중구가 탐식과 NET 형성을 통해 병원체 부하(pathogen burden)를 줄이는 동안, 수지상세포는 항원을 포획하여 림프절로 이동함으로써 적응면역 반응을 개시한다. NK세포는 활성화 수용체와 사이토카인(IL-12, IL-15, IL-18) 신호를 통해 바이러스 감염 세포와 종양 세포를 직접 살해하며, IFN-γ 분비를 통해 대식세포의 살균 능력을 강화하고 Th1 분화를 촉진한다[35]. 이러한 시간적·공간적 협동은 선천면역이 단순한 '즉각 반응' 이상의 정교한 체계임을 보여 준다.

표 표 7-4. 선천면역 주요 세포의 기능적 특성 비교

세포 유형	주요 PRR	핵심 이펙터 기전	혈중 비율 (%)	조직 분포	출처
호중구	TLR1,2,4,5,6; FPR	탐식, 탈과립, NET	50–70	혈액→감염 부위 동원	Borregaard [^26]
대식세포	TLR1–9; SR; CR	탐식, ROS/RNS, 사이토카인	5–10 (단핵구)	전 조직 상주	Murphy & Weaver [^7]
NK세포	NKG2D; NKp46	퍼포린/그랜자임, ADCC	5–15	혈액, 비장, 간	Vivier et al. [^35]
수지상세포	TLR3,7,9 (pDC); TLR1–6,8 (cDC)	항원 제시, IFN-α/β	0.5–1.0	말초 조직, 림프절	Banchereau & Steinman [^12]
비만세포	TLR1,2,4,6; FcεRI	히스타민, 류코트리엔	조직 상주	점막, 결합조직	Galli et al. [^126]
호산구	TLR1,4,7; IL-5R	MBP, ECP, ROS	1–4	혈액, 조직 (기생충 감염 시)	Rothenberg & Hogan [^127]

인삼 유래 성분이 선천면역 세포에 미치는 영향은 대식세포, NK세포, 수지상세포 전반에 걸쳐 보고되어 있다. 인삼 산성다당체 진산(ginsan)은 마우스 복강 대식세포(peritoneal macrophage)에서 TNF-α 및 IL-1β 생산을 유도하고, 비장세포의 NK세포 활성 및 LAK 세포 생성을 IL-2와 상승적으로 증강시켰다[14]. 진세노사이드 F1은 NK세포의 세포독성을 인슐린 유사성장인자-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1) 의존적으로 증강시키는 것으로 보고되었으며, F1 처리 시 NK세포의 K562 표적 세포에 대한 살해율이 대조군 대비 약 2배 증가하였다[36]. 수지상세포에 대해서는 Sun 등(2017)이 진세노사이드 Rg1이 마우스 BMDC의 MHC-II, CD80, CD86 발현을 상향 조절하고, Rg1-pulsed DC 백신이 림프종(lymphoma) 모델에서 보호적 세포 면역 반응을 유도함을 보고하였다[15]. 이러한 다면적 결과들은 인삼 성분이 선천면역의 개별 세포 유형에 각기 다른 경로를 통해 작용하며, 그 총합이 면역 항상성(immune homeostasis)의 조율에 기여할 가능성을 시사한다.

7.5 면역의 지리 — 기관과 순환

면역계는 단일 해부학적 좌(座)에 국한되지 않고, 일차 림프기관(primary lymphoid organ)과 이차 림프기관(secondary lymphoid organ)이라는 분산 네트워크로 전신에 전개된다. 일차 림프기관은 면역세포의 생성과 성숙을 담당하며, 골수(bone marrow)와 흉선(thymus)이 여기에 속한다. 이차 림프기관은 성숙한 면역세포가 항원과 조우하여 적응면역 반응을 개시하는 현장으로, 림프절(lymph node), 지라(spleen, 비장), 점막연관림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)이 대표적이다 (Murphy와 Weaver, 2017). 이 이원적 구조는 생산과 활성화를 공간적으로 분리함으로써 자가면역(autoimmunity)의 위험을 최소화하면서도 병원체에 대한 신속한 대응을 가능하게 한다.

면역세포는 혈류와 림프계를 통해 이 기관들 사이를 끊임없이 순환하며, 이 순환 패턴 자체가 글루코코르티코이드(glucocorticoid)를 비롯한 호르몬에 의해 정교하게 조절된다.

골수는 모든 혈구세포의 공통 기원인 조혈모세포(hematopoietic stem cell, HSC)를 보유하는 일차 림프기관이다. 성인에서 HSC는 주로 장골(ilium), 흉골(sternum), 척추골(vertebra)의 해면골(cancellous bone) 내 골수강에 거주한다. HSC 유지에 핵심적인 신호는 골수 기질세포(stromal cell)가 분비하는 케모카인 CXCL12(SDF-1)와 그 수용체 CXCR4 사이의 축이다. Sugiyama 등(2006)은 CXCL12–CXCR4 신호를 유전적으로 차단한 마우스에서 HSC가 골수에서 말초로 대량 이동(mobilization)하며, 골수 내 HSC 풀이 현저히 감소함을 보고하였다. 이 결과는 CXCL12가 HSC를 니치(niche)에 물리적으로 정박시키는 '앵커 신호'로 기능함을 입증하였다. 골수에서는 HSC로부터 공통 림프구 전구세포(common lymphoid progenitor, CLP)와 공통 골수구 전구세포(common myeloid progenitor, CMP)가 분화하며, CLP는 B세포 전구체로서 골수 내에서 성숙하거나 흉선으로 이동하여 T세포 계열로 분화한다.

흉선은 흉골 후방 전종격(anterior mediastinum)에 위치하는 이엽성(bilobed) 기관으로, T세포의 성숙과 선택이 이루어지는 유일한 일차 림프기관이다. 조직학적으로 각 엽은 피질(cortex)과 수질(medulla)로 구분된다. 피질에는 미성숙 이중양성(double-positive, $CD4^+$ $CD8^+$) 흉선세포(thymocyte)가 밀집하며, 피질상피세포(cortical thymic epithelial cell, cTEC)가 제시하는 자기 MHC(major histocompatibility complex)와 적절한 친화력으로 결합하는 세포만이 양성선택(positive selection)을 통과한다 (Klein 등, 2014). 양성선택을 통과한 세포는 수질로 이동하여, 수질상피세포(mTEC)와 수지상세포(dendritic cell)가 제시하는 자기항원에 높은 친화력으로 반응하는 클론은 음성선택(negative selection)을 통해 아포토시스(apoptosis)로 제거된다. 전체 흉선세포 중 양성·음성선택을 모두 통과하여 말초로 방출되는 비율은 약 1–3%에 불과하다.

글루코코르티코이드, 특히 코르티솔(cortisol)은 흉선에 대해 현저한 위축(involution) 효과를 나타낸다. 고농도 글루코코르티코이드에 노출된 흉선세포는 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)를 통해 미토콘드리아 경로의 아

포토시스가 유도된다. Ashwell 등(2000)은 GR 과발현 형질전환 마우스에서 흉선세포 아포토시스가 현저히 증가하고, 흉선중량이 대조군 대비 40–60% 감소함을 보고하였다. 덱사메타손(dexamethasone) 처리 시 흉선세포에서는 포스포이노시타이드 특이적 포스포리파아제 C(phosphoinositide-specificphospholipase C)가 활성화되고, 산성 스핑고미엘리나아제(acidic sphingomyelinase)를 거쳐 카스파아제(caspase) 연쇄반응이 진행된다 (Bhatt 등, 1999). 만성 스트레스에 의한 지속적코르티솔 상승은 흉선 크기를 현저히 감소시키며, 이는 T세포레퍼토리 다양성의 축소와 면역감시(immunosurveillance) 능력저하로 이어진다. 노화에 따른 흉선 퇴축(thymic involution) 역시 부분적으로 부신피질 글루코코르티코이드의 누적 효과와 관련된다.

표 표 7-5. 일차 림프기관의 구조·기능·코르티솔 영향 비교

기관	주요 기능	핵심 세포	코르티솔 영향	출처
골수(bone marrow)	HSC 유지, B세포 성숙	HSC, CLP, CMP	HSC 동원 증가, B세포 림프구생성 억제	Sugiyama 등 [^108]
흉선 피질(thymic cortex)	이중양성 흉선세포 양성선택	$CD4^+$ $CD8^+$ 흉선세포, cTEC	DP 흉선세포 아포토시스 유도, 피질 위축	Ashwell 등 [^109]
흉선 수질(thymic medulla)	자기반응성 클론 음성선택	mTEC, DC, 단일양성 T세포	음성선택 역치 변경, 조절 T세포 분화 영향	Klein 등 [^110]

이차 림프기관 중 림프절은 림프관 경로를 따라 전신에 약 600–700개가 분포하며, 림프액에 실려 오는 항원과 항원제시세포를 면역세포와 만나게 하는 '면역학적 여과 장치'로 기능한다. 림프절은 피막(capsule) 아래 피질(cortex), 부피질(paracortex), 수질(medulla)로 구분된다. 피질에는 B세포가 모여 림프소절(lymphoid follicle)을 형성하고, 항원 자극 시 배중심(germinal center)에서 체세포 과변이(somatic hypermutation)와 친화성 성숙(affinity maturation)이 진행된다. 부피질은 T세포 영역으로서, 고내피세정맥(high endothelial venule, HEV)을 통해 혈중 나이브 T세포가 유입된다. 수질에는 형질세포(plasma cell)와 대식세포(macrophage)

가 위치하여, 항체 분비와 잔여 항원 청소를 수행한다.

지라는 인체에서 가장 큰 이차 림프기관으로, 성인에서 약 150–200 g의 중량을 가진다. Mebius와 Kraal(2005)은 지라의 구조를 백색속질(white pulp), 적색속질(red pulp), 변연대(marginal zone)의 세 구획으로 체계적으로 정리하였다. 백색속질은 중심동맥(central arteriole)을 둘러싸는 동맥주위림프초(periarteriolar lymphoid sheath, PALS)에 T세포가 배열되고, 그 주변에 B세포 여포가 형성되어 림프절과 유사한 항원 반응을 수행한다. 적색속질은 노화·손상된 적혈구를 여과·제거하는 대식세포가 풍부한 구역이다. 변연대는 백색속질과 적색속질 사이에 위치하며, 변연대 B세포(marginal zone B cell)가 혈류 내 항원에 대해 신속한 T세포 비의존적 항체 반응을 개시하는 장소이다 [37]. 비장절제(splenectomy) 후 피막 세균(encapsulated bacteria)에 대한 감수성이 급증하는 임상 소견은 변연대의 방어 기능을 역설적으로 증명한다.

점막연관림프조직(MALT)은 호흡기, 소화기, 비뇨생식기 점막 표면에 분포하는 비캡슐화 림프조직의 총칭이다. 장연관림프조직(gut-associated lymphoid tissue, GALT)의 대표적 구조물인 파이어판(Peyer's patch, 集合림프소절)은 회장(ileum) 점막에 20–40개가 분포하며, 상피 내 M세포(microfold cell)가 장내 항원을 포획하여 하부의 수지상세포와 B세포에 전달한다. GALT에서는 분비형 IgA(secretory IgA, sIgA)의 생산이 주도되며, 성인에서 하루 약 3–5 g의 sIgA가 장관 내강으로 분비된다. 이는 전신에서 생산되는 면역글로불린 총량 중 가장 큰 비중을 차지한다. 편도(tonsil)의 왈다이어 고리(Waldeyer's ring), 기관지연관림프조직(bronchus-associated lymphoid tissue, BALT) 역시 MALT에 포함된다.

표 표 7-6. 이차 림프기관의 구조·기능 비교

기관	위치	주요 구조	핵심 기능	출처
림프절	림프관 경로 전신	피질(B세포), 부피질(T세포), 수질	림프액 항원 여과, 적응면역 개시	Murphy와 Weaver [^104]
지라(비장)	좌상복부	백색속질(PALS + B여포), 적색속질, 변연대	혈행 항원 포획, 노화 적혈구 제거	Mebius와 Kraal [^105]
파이어판	회장 점막	M세포 상피, B세포 여포, T세포 영역	장내 항원 감시, sIgA 생산 유도	Cesta [^37]
편도	인두	림프상피 공생조직	상기도 항원 초기 방어	Murphy와 Weaver [^104]

면역세포는 정적으로 기관에 머무르지 않고, 혈류와 림프계를 통해 '순찰(patrol)' 형태로 끊임없이 순환한다. 나이브 T세포와 B세포는 HEV를 통해 림프절에 진입하고, 수출림프관(efferent lymphatic)을 통해 빠져나와 흉관(thoracic duct)을 경유하여 다시 혈류로 복귀하는 순환 경로를 하루에도 수차례 반복한다. 이 순환 빈도는 면역세포 유형에 따라 다른데, 나이브 T세포는 약 12–24시간 주기로 림프절을 통과하며, 기억 T세포(memory T cell)의 일부인 효과기 기억 T세포(effector memory T cell, TEM)는 림프절보다 비림프조직을 선호하여 직접 조직으로 이동한다. 코르티솔은 이 순환 패턴에 극적인 영향을 미친다. Dhabhar 등(2012)은 급성 스트레스 시 코르티솔, 에피네프린(epinephrine), 노르에피네프린(norepinephrine) 세 호르몬이 협력하여 면역세포를 '영내(barracks, 골수·비장)'에서 '대로(boulevards, 혈관)'를 거쳐 '전장(battlefields, 피부·점막 등 잠재적 감염 부위)'으로 재배치한다고 보고하였다.

구체적으로, 급성 스트레스 초기에는 카테콜아민(catecholamine) 작용으로 혈중 림프구 수가 일시적으로 증가하나, 이후 코르티솔의 지연 효과에 의해 혈중 림프구 수는 현저히 감소하고 세포는 림프절, 피부, 골수 등 전략적 위치로 재분배된다. Dhabhar 등(2012)의 쥐 모델 실험에서, 구속 스트레스(restraint stress) 2시간 후 혈중 림프구 수는 기저치 대비 40–70% 감소하였고, 동시에 피부의 수지상세포 밀도는 약

200% 증가하였다. 부신적출(adrenalectomy) 마우스에서는 이러한 재배치가 소실되었으며, 코르티코스테론(corticosterone) 보충으로 복원되어 GR 의존성이 확인되었다. 반면, 만성 스트레스에서의 지속적 코르티솔 상승은 면역세포의 총수 자체를 감소시키고, 재배치의 방향성을 상실시켜 면역억제(immunosuppression) 상태를 초래한다. 이 기전은 만성 스트레스 환자에서 감염 빈도 증가와 백신 반응 저하를 설명하는 핵심 경로이다.

인삼과 관련하여, 진세노사이드(ginsenoside) Rg1은 일차 림프기관의 구조적·기능적 보전에 주목할 만한 효과를 보인다. Zheng 등(2018)은 D-갈락토오스(D-galactose) 유도 노화 쥐 모델에서 진세노사이드 Rg1(20 mg/kg/일, 복강 투여, 8주)이 흉선 및 비장의 조직학적 위축을 유의하게 억제함을 보고하였다. Rg1 투여군에서 흉선 지수(thymus index, 흉선 중량/체중 비)는 노화 대조군 대비 약 35% 높았고, 비장세포(splenocyte)의 ConA(concanavalin A) 자극 증식률은 대조군 대비 약 1.8배 증가하였다. 흉선세포(thymocyte)에서는 Bcl-2 발현이 상향 조절되고 Bax 발현이 하향 조절되어, 아포토시스 억제 기전이 확인되었다. 또한, Rg1은 덱사메타손에 의해 유도된 면역억제 마우스에서 장내 미생물 다양성을 회복시키고 면역세포 재생을 촉진하였다 (Xiang 등, 2022). 이러한 결과는 Rg1이 코르티솔에 의한 일차 림프기관 위축을 부분적으로 길항하며, 면역계의 '지리적 기반 시설'을 보존하는 데 기여할 수 있음을 시사한다.

주
주: 코르티솔에 의한 면역세포 재배치는 단순한 '면역억제'가 아니라 '면역 재편성(immune redeployment)'으로 이해해야 한다. 급성 스트레스 시 전투 위치로의 면역세포 이동은 진화적으로 외상 감염에 대비하는 적응 반응이며, 병리는 만성화 시에만 발생한다 [^38].

7.6 염증 — 정형화된 초동 대응

염증(inflammation)은 조직 손상이나 감염에 대한 선천면역계의 정형화된(stereotyped) 초동 대응 프로그램이다. 로마 시대의 의학자 켈수스(Aulus Cornelius Celsus, 기원후 약 25년)는 《의학론(De Medicina)》에서 염증의 4대 징후를 발적(rubor, 홍조), 발열(calor, 열감), 종창(tumor, 부종), 동통(dolor, 통증)으로 기술하였다 (Scott 등, 2004). 19세기에 비르히우(Rudolf Virchow, 1821–1902)가 기능상실(functio laesa)을 다섯째 징

후로 추가하였다. 발적과 발열은 국소 혈관확장에 의한 혈류량 증가를, 종창은 혈관 투과성 증가에 따른 혈장 삼출을, 동통은브라디키닌(bradykinin)과 프로스타글란딘(prostaglandin) E_2 에 의한 통각수용체(nociceptor) 감작을 각각 반영한다. 이러한징후들은 개별 현상이 아니라, 사이토카인(cytokine)에 의해 통합적으로 조율되는 단일 프로그램의 서로 다른 표출이다.

염증의 분자적 개시는 패턴인식수용체(pattern recognition receptor, PRR)가 병원체연관분자패턴(pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 또는 손상연관분자패턴(damage-associated molecular pattern, DAMP)을 인식하면서 시작된다. 톨유사수용체(Toll-like receptor, TLR) 4가 그람 음성 세균의 지질다당류(lipopolysaccharide, LPS)를 인식하면, MyD88 어댑터 단백질을 경유하여 NF-κB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) 전사인자가 활성화된다 (Hayden와 Ghosh, 2008). 비활성 상태에서 NF-κB는 세포질에서 억제 단백질 IκBα와 결합하여 불활성 상태로 유지되나, IκB 키나아제(IKK) 복합체가 IκBα를 인산화·유비퀴틴화하여 분해시키면 NF-κB(p65/p50 이량체)가 핵으로 이행하여 TNF-α, IL-1β, IL-6, COX-2, iNOS 등 수백 개의 염증 관련 유전자를 전사 활성화한다. NF-κB 신호전달은 염증 반응의 '마스터 스위치'로서, 거의 모든 면역세포와 다수의 비면역세포에서 작동한다.

TNF-α (tumor necrosis factor-alpha, 종양괴사인자)는 염증 사이토카인 계층에서 최상위에 위치하며, 주로 활성화된 대식세포와 단핵구(monocyte)에서 분비된다. TNF-α는 혈관내피세포에서 E-셀렉틴(E-selectin), ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1)의 발현을 유도하여 호중구(neutrophil) 및 단핵구의 혈관 외 유출(extravasation)을 촉진한다.
IL-1β (interleukin-1 beta)는 NLRP3 인플라마솜(inflammasome)에 의해 전구체에서 절단·활성화되며, 시상하부(hypothalamus)에 작용하여 전신 발열 반응을 유발하고, 골수에서 호중구 생성을 자극한다. IL-6(interleukin-6)는 이중적 기

능을 가진 사이토카인으로, 국소 염증에서는 고전적 신호전달(classical signaling)을 통해 급성기 반응을 활성화하고, 전신적으로는 트랜스 신호전달(trans-signaling)을 통해 만성 염증을촉진한다 (Tanaka 등, 2014). 이 세 사이토카인은 상호 양성 피드백 루프를 형성하여 염증 반응을 증폭시킨다.

표 표 7-7. 주요 염증 사이토카인의 특성 비교

사이토카인	주요 생산 세포	주요 기능	혈중 농도 (정상/염증)	출처
TNF-α	대식세포, 단핵구, T세포	혈관내피 활성화, 호중구 유주, 아포토시스 유도	〈 8.1 pg/mL / 수백 pg/mL	Tanaka 등 [^111]
IL-1β	대식세포(NLRP3 경유), 수지상세포	발열 유도, 골수 자극, 호중구 동원	〈 5 pg/mL / 수십-수백 pg/mL	Dinarello [^128]
IL-6	대식세포, 섬유아세포, 내피세포	급성기 단백질 유도, B세포 분화 촉진	〈 7 pg/mL / 수천 pg/mL	Heinrich 등 [^112]
IL-10	조절 T세포, 대식세포	항염증, TNF-α·IL-1β 억제	〈 5 pg/mL / 수십 pg/mL	Tanaka 등 [^111]
IL-8 (CXCL8)	대식세포, 내피세포	호중구 화학주성, 혈관신생	〈 15 pg/mL / 수백 pg/mL	Hayden와 Ghosh [^106]

염증의 전신적 파급 효과 중 대표적인 것이 급성기 반응(acute phase response)이다. 국소 염증 부위에서 생산된 IL-6는 혈류를 통해 간(liver)에 도달하여 간세포(hepatocyte)의 급성기 단백질(acute phase protein, APP) 합성을 자극한다. Heinrich 등(1990)은 IL-6가 간세포의 JAK-STAT3 경로를 활성화하여 C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP), 혈청 아밀로이드 A(serum amyloid A, SAA), 피브리노겐(fibrinogen), 합토글로빈(haptoglobin) 등 양성 급성기 단백질의 합성을 10-1,000배까지 증가시킴을 보고하였다. CRP는 세균 표면의 포스포콜린(phosphocholine)에 결합하여 고전적 보체 경로를 활성화하고, 옵소닌(opsonin)으로 작용하여 포식(phagocytosis)을 촉진한다. 임상적으로 CRP는 정상치 약 1 mg/L에서 급성 감염 시 100-300 mg/L까지 상승하며, 반감기 약 19시간의 비교적 빠른 동역학을 보여 염증 모니터링의 핵심 지표로 활용된다. 동시에 알부민(albumin)과 트랜스페린(transferrin) 같은 음성

급성기 단백질은 합성이 감소하여, 염증 시 혈중 알부민 농도가 3.5 g/dL 이하로 저하되는 현상이 흔히 관찰된다.

염증은 단순히 '시작'만 하는 프로그램이 아니라, 능동적으로 '종결(resolution)'되는 정교한 프로그램이다. 염증 종결은 수동적 소진이 아니라 특수 전해소 매개체(specialized pro-resolving mediator, SPM)에 의해 적극적으로 실행된다. Serhan(2014)은 리폭신(lipoxin), 레졸빈(resolvin), 프로텍틴(protectin), 마레신(maresin)으로 구성되는 SPM 수퍼패밀리를 체계적으로 정리하였다. 리폭신 A_4 (lipoxin A_4, LXA_4)는 아라키돈산(arachidonic acid)으로부터 15-리폭시게나아제(15-lipoxygenase)와 5-리폭시게나아제(5-lipoxygenase)의 연속 작용으로 합성되며, 호중구의 추가 유입을 차단하고 대식세포에 의한 아포토시스 호중구의 에페로사이토시스(efferocytosis, 사체 포식)를 촉진한다. E-시리즈 레졸빈은 오메가-3 지방산 에이코사펜타엔산(EPA)에서, D-시리즈 레졸빈과 프로텍틴은 도코사헥사엔산(DHA)에서 유래한다. 이들 SPM은 피코몰-나노몰 농도에서 작용하며, 생산 시점은 염증 개시 후 수 시간 이내에 시작되어 염증 반응의 정점 이후에 최대치에 도달한다.

코르티솔은 핵수용체인 GR을 통해 염증 종결의 강력한 집행자로 기능한다. GR의 항염증 기전은 크게 두 축으로 나뉜다. 첫째, 트랜스활성화(transactivation): GR이 글루코코르티코이드 반응 요소(glucocorticoid response element, GRE)에 결합하여 항염증 유전자($I\kappa B\alpha$, 글루코코르티코이드 유도 류신 지퍼 GILZ, 안넥신 A1, MAPK 포스파타아제-1 MKP-1)의 발현을 증가시킨다. 둘째, 트랜스리프레션(transrepression): GR이 NF-κB의 p65 소단위 또는 AP-1(activator protein-1)에 단백질-단백질 상호작용으로 결합(tethering)하여 전사활성을 직접 억제한다 (Rhen와 Cidlowski, 2005). Rhen와 Cidlowski(2005)는 트랜스리프레션이 글루코코르티코이드 항염증 효과의 주된 기전이며, 이 기전에서는 GR의 DNA 결합이 반드시 필요하지 않다는 점을 강조하였다. 이러한 이중 기전을 통해 코르티솔은 TNF-α, IL-1β, IL-6, COX-2, iNOS의 전사를 광범위하게

억제하고, 동시에 호중구 아포토시스와 에페로사이토시스를 촉진하여 염증 종결을 가속한다. 이 내용은 제19장에서 트랜스리프레션의 구조적·기능적 세부를 다룰 때 재조명된다.

코르티솔의 항염증 효과는 면역세포의 유전자 발현 프로파일 전환에서도 뚜렷이 관찰된다. 대식세포에서 GR 활성화는 M1(고전적 활성화, 전염증) 표현형에서 M2(대안적 활성화, 항염증·조직수복) 표현형으로의 전환을 촉진한다. M2 대식세포는 IL-10, TGF-β, 아르기나아제-1(arginase-1)을 발현하여 염증을 억제하고 조직 리모델링을 유도한다. 또한 GR은 호중구에서 안넥신 A1(annexin A1)의 외막 노출을 유도하여, 이 단백질이 주변 세포의 포르밀펩타이드 수용체(formyl peptide receptor, FPR2/ALX)에 결합함으로써 호중구의 추가 이동을 차단하는 자기제한 신호를 발생시킨다. 호산구(eosinophil)와 호염기구(basophil)에서도 GR은 아포토시스를 유도하여, 알레르기 염증의 종결에 기여한다. 반면 호중구에서는 GR이 오히려 아포토시스를 지연시켜 호중구 수명을 연장하는데, 이는 급성 감염 시 살균 효과를 유지하면서도 염증을 체계적으로 마무리하기 위한 시간적 조율로 해석된다.

표 표 7-8. 코르티솔/GR의 항염증 기전 요약

기전	분자 표적	효과	실험 근거	출처
트랜스리프레션(tethering)	NF-κB p65, AP-1	TNF-α, IL-1β, IL-6 전사 억제	GR-p65 면역침전 실험	Rhen와 Cidlowski [^107]
트랜스활성화(GRE 결합)	IκBα, GILZ, MKP-1 프로모터	NF-κB 격리, MAPK 불활성화	루시퍼라아제 리포터 분석	Rhen와 Cidlowski [^107]
안넥신 A1 유도	호중구 외막	FPR2/ALX 신호로 호중구 이동 차단	안넥신 A1 KO 마우스 염증 지속	Serhan [^129]
M2 극성 전환	대식세포 전사체	IL-10, TGF-β 증가, iNOS 감소	유세포 분석, qPCR	Rhen와 Cidlowski [^107]
호산구 아포토시스	미토콘드리아 경로	호산구 수 감소, 알레르기 염증 완화	TUNEL 분석	Rhen와 Cidlowski [^107]

인삼 유래 진세노사이드는 염증 종결 프로그램에 다층적으로 개입한다. Zhou 등(2017)은 인간 제대정맥내피세포(HUVEC)에서 진세노사이드 Rb1(10–40 μM)이 TNF-α(10 ng/mL)

유도 NF-κB p65 핵 이행을 농도 의존적으로 억제하고, JNK및 p38 MAPK 인산화를 감소시킴을 보고하였다 (DOI:10.3389/fphar.2017.00464). 이 실험에서 Rb1 40 μM 처리군의 p65 핵 이행은 TNF-α 단독 자극군 대비 약 60% 감소하였으며, ICAM-1과 VCAM-1 발현도 유의하게 억제되었다. 한편,Ahn 등(2018)은 진세노사이드 Rg3가 마우스 복강 대식세포에서 M2 극성 전환을 촉진하여 염증 해소를 가속한다고 보고하였다 (DOI: 10.1016/j.jgr.2016.12.012). Rg3(50 μM)는 M2 마커인 CD206과 아르기나아제-1의 발현을 약 2.5배 증가시키고,M1 마커인 iNOS를 약 55% 감소시켰다. Im(2020)은 이러한진세노사이드의 항염증 효과를 SPM과 유사한 '전해소(pro-resolving)' 기전으로 재해석하며, 진세노사이드가 단순한 항염증 물질이 아니라 염증 종결 촉진 인자(pro-resolvingagent)로서 기능할 가능성을 제시하였다 (DOI:10.3390/biom10030444). 이는 코르티솔의 GR-매개 트랜스리프레션과 병행하여 염증의 분자적 종결 경로를 강화할 수 있음을 시사하며, 핵수용체-인삼 상호작용의 핵심 결절점 중 하나이다.

7.7 적응면역 — 발명하는 방어

적응면역(adaptive immunity)은 선천면역이 인식하지 못하거나 충분히 제어하지 못하는 병원체에 대해, 고도로 특이적인 수용체를 '발명'하여 대응하는 방어 체계이다. 선천면역의 PRR이 진화적으로 보존된 분자 패턴만을 인식하는 반면, 적응면역의 T세포 수용체(T cell receptor, TCR)와 B세포 수용체(B cell receptor, BCR)/항체(antibody)는 이론적으로 10^{1} ⁵ 이상의 서로 다른 에피토프(epitope)를 인식할 수 있다. 이 천문학적 다양성은 생식세포(germline) 유전체에 모든 수용체 유전자가 각각 암호화되어 있어서가 아니라, 제한된 수의 유전자 단편이 체세포 재조합(somatic recombination)을 통해 조합적으로 배열됨으로써 달성된다. Tonegawa(利根川進, 1983)는 이 기전을 처음으로 증명하여, 항체 다양성의 체세포 생성 원리를 확립하였으

며, 이 업적으로 1987년 노벨 생리의학상을 수상하였다.

항원수용체 다양성의 핵심 효소는 재조합 활성화 유전자(recombination-activating gene) 산물인 RAG-1과 RAG-2 단백질이다. RAG 복합체는 면역글로불린(immunoglobulin, Ig) 유전자와 TCR 유전자 좌위의 V(variable), D(diversity), J(joining) 유전자 단편 사이에 위치하는 재조합 신호 서열(recombination signal sequence, RSS)을 인식하여 DNA 이중가닥 절단(double-strand break)을 도입한다 (Nishana와 Raghavan, 2012). 절단된 DNA 말단은 비상동성 말단 결합(non-homologous end joining, NHEJ) 경로에 의해 접합되며, 이 과정에서 터미널 데옥시뉴클레오티딜 트랜스퍼라아제(terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT)가 접합부에 무작위 뉴클레오티드(N-뉴클레오티드)를 삽입하여 접합부 다양성(junctional diversity)을 추가한다. V(D)J 재조합은 골수의 전-B세포(pro-B cell)와 흉선의 이중음성(double-negative, $CD4^-$ $CD8^-$) 흉선세포에서 발생하며, 일단 생산적 재조합이 이루어지면 대립유전자 배제(allelic exclusion)에 의해 나머지 대립유전자의 재조합이 억제된다. RAG-1 또는 RAG-2의 유전적 결손은 V(D)J 재조합의 완전 소실을 초래하여, T세포와 B세포가 모두 결여되는 중증복합면역결핍(severe combined immunodeficiency, SCID)을 야기한다.

적응면역의 작동 원리를 설명하는 중심 이론은 버넷(Frank Macfarlane Burnet, 1899–1985)이 1957년에 제안한 클론선택설(clonal selection theory)이다. 이 이론의 핵심 명제는 다음과 같다: (1) 각 림프구는 단일 특이성의 항원수용체를 발현하며, (2) 항원에 의한 수용체 결합이 해당 림프구의 활성화와 클론 증식(clonal expansion)을 유발하고, (3) 자기반응성 클론은 발생 과정에서 제거(클론 결실, clonal deletion)되며, (4) 활성화된 림프구의 일부는 기억세포(memory cell)로 분화하여 재감염 시 신속·증강된 반응을 제공한다. 현대 면역학은 이 네 명제를 모두 실험적으로 검증하였으며, 특히 제1명제는 유세포 분석(flow cytometry)과 단일세포 시퀀싱(single-cell sequencing)으로, 제3명제는 흉선 음성선택과 말초 관용(peripheral tolerance) 기전

의 규명으로 확립되었다 (Murphy와 Weaver, 2017).

T세포의 항원 인식은 반드시 주요 조직적합성 복합체(MHC) 분자의 맥락에서만 이루어지며, 이를 MHC 제한(MHC restriction)이라 한다. Zinkernagel(진커나겔)과 Doherty(도허티)(1974)는 림프구성 맥락수막염 바이러스(LCMV) 감염 마우스에서 세포독성 T세포(cytotoxic T lymphocyte, CTL)가 바이러스 감염 표적세포를 용해하려면 바이러스 항원과 표적세포의 MHC class I 분자가 동시에 존재해야 함을 증명하였으며, 이 발견으로 1996년 노벨 생리의학상을 수상하였다. $CD8^+$ 세포독성 T세포는 MHC class I–펩타이드 복합체를 인식하며, 퍼포린(perforin)–그랜자임(granzyme) 경로와 Fas–FasL 경로를 통해 표적세포를 살해한다. 퍼포린은 Ca^{2+} 의존적으로 표적세포막에 기공(pore)을 형성하고, 이 기공을 통해 그랜자임 B가 유입되어 카스파아제-3을 직접 절단·활성화함으로써 아포토시스를 유발한다. 단일 CTL이 연속적으로 다수의 표적세포를 살해할 수 있는 '연쇄 살해(serial killing)' 능력은 생체 내 영상 연구에서 확인되었다.

$CD4^+$ 도움 T세포(helper T cell, Th)는 MHC class II–펩타이드 복합체를 인식하며, 사이토카인 분비를 통해 다른 면역세포의 기능을 조율하는 '지휘자' 역할을 수행한다. Th1 세포는 IFN-γ(interferon-gamma)와 IL-2를 분비하여 대식세포 활성화와 CTL 증식을 촉진하고, Th2 세포는 IL-4, IL-5, IL-13을 분비하여 B세포의 항체 클래스 전환(class switch)과 호산구 활성화를 유도한다. Th17 세포는 IL-17을 분비하여 호중구 동원과 점막 방어를 강화하며, 여포 도움 T세포(follicular helper T cell, Tfh)는 배중심에서 IL-21을 분비하여 B세포의 친화성 성숙과 기억세포 분화를 지원한다. 조절 T세포(regulatory T cell, Treg)는 FOXP3 전사인자를 발현하며, IL-10과 TGF-β를 통해 과도한 면역반응을 억제하여 자가면역을 방지한다. 특히 코르티솔은 Treg 분화를 촉진하는 것으로 알려져 있어, 스트레스 환경에서 면역관용의 강화와 연결된다.

표 표 7-9. T세포 아형의 분화·기능·관련 사이토카인

T세포 아형	분화 유도 사이토카인	핵심 전사인자	효과기 사이토카인	주요 기능	출처
$CD8^+$ CTL	IL-2, IL-12	T-bet, Eomes	퍼포린, 그랜자임 B	바이러스 감염세포·종양세포 살해	Murphy와 Weaver [^104]
Th1	IL-12, IFN-γ	T-bet	IFN-γ, IL-2	대식세포 활성화, 세포내 병원체 방어	Murphy와 Weaver [^104]
Th2	IL-4	GATA3	IL-4, IL-5, IL-13	기생충 방어, IgE 전환	Murphy와 Weaver [^104]
Th17	IL-6, TGF-β	RORγt	IL-17A, IL-22	호중구 동원, 점막 방어	Tanaka 등 [^111]
Tfh	IL-6, IL-21	Bcl-6	IL-21, IL-4	배중심 반응, B세포 친화성 성숙	Murphy와 Weaver [^104]
Treg	TGF-β, IL-2	FOXP3	IL-10, TGF-β	면역관용, 자가면역 억제	Murphy와 Weaver [^104]

B세포는 항체(면역글로불린)를 생산하는 적응면역의 체액성(humoral) 효과 세포이다. 항체는 중쇄(heavy chain)의 불변 영역(constant region)에 따라 IgM, IgD, IgG, IgA, IgE의 다섯 동형(isotype)으로 분류된다. 나이브 B세포는 표면에 IgM과 IgD를 동시에 발현하며, 항원 자극과 Tfh 세포의 도움을 받으면 활성화 유도 시티딘 탈아미나아제(activation-induced cytidine deaminase, AID)에 의한 클래스 전환 재조합(class switch recombination, CSR)을 통해 IgG, IgA, IgE로 동형을 전환한다. 혈청에서 가장 높은 농도를 차지하는 IgG(약 10–16 mg/mL)는 옵소닌화, 보체 활성화, 태반 통과(모체-태아 면역)에 관여한다. IgA(약 2–4 mg/mL)는 이량체 형태로 점막 표면에 분비되어 점막 방어의 핵심을 형성하며, IgE(약 0.05–0.3 μg/mL)는 비만세포(mast cell)와 호염기구의 FcεRI 수용체에 결합하여 즉시 과민반응(immediate hypersensitivity)과 기생충 방어에 관여한다.

항체와 협력하여 병원체를 파괴하는 주요 체계가 보체계(complement system)이다. 보체는 약 30종 이상의 혈장 단백질과 막 단백질로 구성되며, 고전적 경로(classical pathway), 렉틴 경로(lectin pathway), 대체 경로(alternative pathway)의 세 활성화 경로가 모두 C3 전환효소(C3 convertase) 형성으로 수렴한다. 고전적 경로는 항체(IgG 또는 IgM)–항원 복합체에 C1q가 결합하면서 개시되며, C4b2a가 C3 전환효소로 기능한다. 대체 경로는 C3의 자발적 가수분해(tick-over)로 항시 저수준 활성화되어 있으며, 병원체 표면에서 양성 피드백으로 증폭된다. C3b는 옵소닌으로 기능하여 포식을 촉진하고, C3a와 C5a는 아나필라톡신(anaphylatoxin)으로서 비만세포 탈과립과 호중구 화학주성을 유도하며, C5b–C9 막공격복합체(membrane attack complex, MAC)는 표적세포막에 삽입되어 삼투압 용해를 초래한다.

적응면역의 가장 현저한 특징은 면역학적 기억(immunological memory)이다. 1차 면역반응에서 활성화된 림프구의 대부분은 효과기 기능을 수행한 후 아포토시스로 제거되지만, 일부는 장수 기억세포(long-lived memory cell)로 분화하여 수십 년 이상 생존한다. 기억 B세포는 재감염 시 배중심 반응 없이도 수일 내에 고친화도 항체를 대량 생산할 수 있으며, 장수 형질세포(long-lived plasma cell)는 골수에 거주하면서 항원 부재 하에서도 지속적으로 항체를 분비한다. 기억 T세포는 중심 기억(central memory, TCM)과 효과기 기억(effector memory, TEM)으로 구분되며, TCM은 림프절에서 대기하다 재자극 시 빠르게 증식하고, TEM은 비림프조직에 상주하며 즉각적인 효과기 기능을 발휘한다. 백신(vaccine)은 이 기억 형성 원리를 이용하여, 약독화(attenuation)되거나 불활성화(inactivation)된 항원 또는 그 단편을 투여함으로써 실제 감염 없이 면역학적 기억을 사전에 확립하는 의료 기술이다.

표 표 7-10. 항체 동형(isotype)의 특성 비교

동형	혈청 농도	구조	주요 기능	출처
IgM	약 1.5 mg/mL	오량체(pentamer)	1차 면역반응, 보체 고전적 경로 활성화	Murphy와 Weaver [^104]
IgG	약 10–16 mg/mL	단량체	옵소닌화, ADCC, 태반 통과	Murphy와 Weaver [^104]
IgA	약 2–4 mg/mL	이량체(점막), 단량체(혈청)	점막 방어, 병원체 중화	Murphy와 Weaver [^104]
IgE	약 0.05–0.3 μg/mL	단량체	비만세포 탈과립, 기생충 방어	Murphy와 Weaver [^104]
IgD	약 30 μg/mL	단량체	B세포 활성화 조절 (기능 불완전 규명)	Murphy와 Weaver [^104]

인삼 유래 진세노사이드는 적응면역의 여러 단계에 걸쳐 조절 효과를 나타낸다. Kim 등(2004)은 마우스 비장세포에서 진세노사이드 Rg1(10–100 μg/mL)이 ConA 자극 $CD4^+$ T세포 증식을 농도 의존적으로 촉진하고, Th1 사이토카인(IFN-γ)과 Th2 사이토카인(IL-4) 생산을 모두 증가시킴을 보고하였다 (DOI: 10.1016/j.intimp.2004.04.002). 항체 생산에 대해서도, Lee 등(2015)은 진세노사이드 Rg1과 20(S)-Rg3가 마우스 B세포에서 IgA 생산을 유의하게 유도함을 보고하였다 (DOI: 10.4110/in.2015.15.6.331). 이 실험에서 Rg1(100 μg/mL) 처리 시 IgA 분비는 비처리 대조군 대비 약 3배 증가하였다. 나아가, Huang 등(2017)은 진세노사이드 Rg1이 수지상세포를 활성화하여 백신 보강제(adjuvant)로 기능하며, 마우스 림프종 모델에서 종양 특이적 $CD8^+$ T세포 반응을 유도하여 보호적 면역을 형성함을 입증하였다 (DOI: 10.1089/dna.2017.3923). Rg1을 보강제로 사용한 백신 접종군에서는 종양 접종 30일 후 생존율이 약 70%로, 항원 단독 접종군(약 20%)에 비해 유의하게 높았다. 이러한 결과는 인삼 진세노사이드가 적응면역의 '발명하는 방어' 과정 — T세포 도움, B세포 항체 생산, 수지상세포 항원 제

시, 면역학적 기억 형성 — 을 다수의 결절점에서 강화하며, 특히 백신 효능 증진이라는 임상 번역(clinical translation)의 가능성을 지닌 면역조절제(immunomodulator)임을 시사한다.

항원수용체 다양성 공식
항원수용체 다양성 = 조합 다양성(V×D×J 선택) × 접합 다양성(N-뉴클레오티드 삽입) × 경쇄-중쇄 조합

7.8 도움T세포의 갈래 — 반응의 방향타

$CD4^+$ 도움T세포(helper T cell)는 단일 계통이 아니라 사이토카인 환경에 따라 기능적으로 분화하는 복수의 하위집단(subset)으로 나뉜다. Mosmann과 Coffman(1986)은 마우스 $CD4^+$ T세포 클론을 장기 배양한 뒤 분비 사이토카인 프로파일을 ELISA로 정량하여, 인터페론-γ(IFN-γ)를 생산하는 Th1과 인터류킨-4(IL-4)를 생산하는 Th2라는 두 갈래가 안정적으로 존재함을 증명하였다[39]. 이 이분법은 면역학의 패러다임을 전환하였으며, 이후 수십 년간 감염·자가면역·알레르기 연구의 개념적 틀로 기능하였다. Th1 세포는 대식세포 활성화를 통한 세포 내 병원체 제거에 핵심적이고, Th2 세포는 호산구(eosinophil)·비만세포(mast cell) 동원과 IgE 전환을 촉진하여 기생충 방어 및 알레르기 반응을 조절한다.

Th1 분화의 분자 기전은 전사인자 T-bet의 발견으로 구체화되었다. Szabo 등(2000)은 레트로바이러스 발현 라이브러리 스크리닝을 통해 T-bet(T-box expressed in T cells)을 동정하고, Th2 조건에서 배양 중인 $CD4^+$ T세포에 T-bet을 강제 발현시키면 IFN-γ 생산이 유도되고 IL-4·IL-5 발현이 억제됨을 확인하였다[40]. 반대로, Th2 계통의 주요 전사인자는 GATA-3이다. Zheng과 Flavell(1997)은 GATA-3의 레트로바이러스 형질도입만으로 미분화 $CD4^+$ T세포에서 IL-4·IL-5·IL-13 유전자 발현이 충분히 유도됨을 보여주었으며, GATA-3 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리 시 Th2 사이토카인 생산이 소실됨을 증명하였다[41]. 이 두 전사인자는 상호 억제적 관계에 있어, T-bet은 GATA-3의 DNA 결합을 차단하고 GATA-3은 T-bet 프로모터 활성을 감소시킴으로써 분화 결정이 양성 피드백 루프를 통해 고정(lock-in)된다.

Th1/Th2 이분법의 한계는 2005년 Th17 세포의 독립적 계통 확립으로 드러났다. Harrington 등(2005)은 IL-17을 생산하는 $CD4^+$ T세포가 IFN-γ 및 IL-4 모두 음성이며, Th1이나 Th2 분화 조건에서는 발생하지 않고 TGF-β와 IL-6의 동시 자극에 의해서만 유도됨을 유세포 분석(flow cytometry)과 세포 내 사이토카인 염색(intracellular cytokine staining)으로 입증하였다[42]. 곧이어 Ivanov 등(2006)은 핵수용체 RORγt(retinoic acid-related orphan receptor γt)가 Th17 분화의 마스터 전사인자임을 RORγt 녹아웃 마우스에서 확인하였다. ROR$\gamma t^{-/-}$ 마우스는 장관 내 $IL-17^+$ T세포가 거의 소실되었고, 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE) 유도에 저항성을 보였다[43]. Th17 세포는 호중구 동원을 통한 세포 외 세균·진균 방어에 기여하지만, 과도한 활성화는 류마티스 관절염·건선·다발성 경화증 등 자가면역 질환의 주요 매개체로 작용한다.

제4의 갈래로서 조절T세포(regulatory T cell, Treg)는 면역 항상성의 핵심 억제자이다. Sakaguchi(1995)는 흉선에서 유래하는 $CD4^+$ $CD25^+$ T세포를 누드 마우스에 이입하면 다장기 자가면역이 예방됨을 보고하였다[44]. 이후 Hori 등(2003)과 Fontenot 등(2003)은 독립적으로 전사인자 Foxp3(forkhead box P3)가 Treg의 분화와 억제 기능에 필수적임을 입증하였다. Hori 등은 Foxp3 레트로바이러스 형질도입으로 통상적 $CD4^+$ $CD25^-$ T세포를 억제 기능을 갖는 Treg으로 전환시킬 수 있음을 공동배양 억제 시험(suppression assay)으로 확인하였고[45], Fontenot 등은 Foxp3 결핍 scurfy 마우스가 치명적인 림프증식성 자가면역을 발생시킴을 관찰하였다[46]. Treg은 IL-10, TGF-β 분비와 CTLA-4 매개 접촉 억제를 통해 효과T세포 반응을 제어한다.

Th 갈래 비율은 호르몬과 대사 상태에 의해 역동적으로 조절된다. 에스트로겐(estrogen)은 농도 의존적으로 면역 반응을 조절하는데, 저농도에서는 Th1 반응을 촉진하고 고농도(임신기 수준)에서는 Th2 편향을 유도한다[47]. 렙틴(leptin)은 지방조직에서 분비되는 아디포카인으로서, Th1 반응을 촉진하고 Treg 증식을 억제한다. De Rosa 등(2007)은 렙틴 중화 항체 처리 시

인간 CD4⁺ CD25⁺ Treg의 증식이 유의하게 증가함을 ^{3}H-thymidine 도입법으로 확인하였다. 반대로 비만에서 렙틴 과잉은 Treg 기능 저하와 만성 염증 악화를 초래할 수 있다. 레티노산(retinoic acid)은 비타민 A의 활성 대사체로서 장관 점막에서 Foxp3⁺ Treg 분화를 촉진하고 Th17 분화를 억제한다[48]. 이러한 호르몬-대사 신호는 핵수용체(에스트로겐 수용체, RAR, PPARγ 등)를 통해 전사 수준에서 Th 갈래 결정에 관여하며, 이 경로는 본서 전반에 걸쳐 논의되는 핵수용체-면역 축의 핵심 접점이다.

식이 성분 또한 Th 갈래 비율을 변경한다. 고염식(high-salt diet)은 Th17 분화를 촉진하는 것으로 보고되었다. Kleinewietfeld 등(2013)은 배지 내 NaCl 농도를 40 mM 추가 상승시키면 나이브 CD4⁺ T세포에서 IL-17A⁺ 세포 비율이 약 2배 증가하며, 이 효과가 세린/트레오닌 키나아제 SGK1(serum glucocorticoid kinase 1)의 활성화를 통해 RORγt 발현을 상향 조절함으로써 매개됨을 확인하였다[49]. 고염식을 투여한 마우스에서 EAE 중증도가 유의하게 악화되었으며, 이는 현대 가공식품의 높은 나트륨 함량이 자가면역 질환 증가와 관련될 수 있음을 시사한다. 한편 단쇄지방산(short-chain fatty acid)인 부티레이트는 장내 미생물 발효 산물로서 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC) 억제를 통해 Foxp3 프로모터의 아세틸화를 촉진하고 Treg 분화를 증가시킨다.

알레르기 질환의 증가를 설명하는 위생가설(hygiene hypothesis)은 Th1/Th2 균형 개념의 임상적 확장이다. Strachan(1989)은 영국 출생 코호트 17,414명의 역학 자료를 분석하여, 형제 수가 많을수록 건초열(hay fever) 발병률이 낮아지는 역상관관계를 관찰하고, 영유아기 감염 노출이 알레르기를 예방할 수 있다는 가설을 제안하였다[50]. 초기에 이 가설은 감염이 Th1 반응을 강화하여 Th2 편향을 교정한다는 단순한 Th1/Th2 균형 모델로 해석되었으나, 이후 기생충 감염이 높은 지역에서도 알레르기가 적고, Th1 매개 자가면역 질환 역시 동반 증가한다는 관찰로부터 이 단순 모델은 수정되었다. 현재는 미생물 노출이 Treg 유도를 통해 Th1과 Th2 모두를 적절히 억

제하는 면역 관용 형성에 기여한다는 확장된 모델이 지지를 받고 있다.

표 표 7-11. CD4⁺ 도움T세포 주요 하위집단의 특성

하위집단	마스터 전사인자	주요 사이토카인	주요 기능	관련 질환	출처
Th1	T-bet	IFN-γ, TNF-α	세포 내 병원체 제거, 대식세포 활성화	자가면역(EAE, RA)	Szabo et al. [^40]
Th2	GATA-3	IL-4, IL-5, IL-13	기생충 방어, IgE 전환	알레르기, 천식	Zheng & Flavell [^41]
Th17	RORγt	IL-17A, IL-17F, IL-22	세포 외 세균·진균 방어, 호중구 동원	건선, RA, MS	Ivanov et al. [^43]
Treg	Foxp3	IL-10, TGF-β	면역 억제, 자가관용 유지	IPEX 증후군(결핍 시)	Hori et al. [^45]

인삼 사포닌은 Th 갈래 분화에 다면적으로 관여한다. Lee 등(2004)은 마우스 비장세포를 진세노사이드(ginsenoside) Rg1(5–20 μg/mL)과 함께 항CD3 자극 하에 72시간 배양한 뒤 상층액의 사이토카인을 ELISA로 정량하였으며, Rg1이 IFN-γ 생산을 농도 의존적으로 증가시키고(20 μg/mL에서 대조군 대비 약 2.3배), IL-4 생산을 감소시켜 Th1 편향을 유도함을 보고하였다[51]. 반면 Cho 등(2020)은 진세노사이드 Rg3가 EAE 마우스 모델에서 척수 내 IL-17A⁺ CD4⁺ 세포 비율을 약 45% 감소시키고 Foxp3⁺ Treg 비율을 증가시킴을 유세포 분석으로 확인하였다[52]. 또한 Zhu 등(2016)은 홍삼(Korean red ginseng) 추출물과 Rb1/Rg1이 EAE 마우스에서 Th1·Th17 세포를 억제하고 Treg을 상향 조절하여 임상 점수를 유의하게 개선함을 보고하였다[53]. 이는 진세노사이드의 구조적 다양성이 면역 갈래 조절에서 양방향적 조절자로 기능할 수 있음을 시사하며, 38장에서 인삼-핵수용체 축을 통한 Th 분화 조절 기전을 상세히 다룬다.

위생가설과 구우가설
위생가설은 현재 "구우(old friends) 가설"로 확장되어, 진화적으로 공존해온 미생물(기생충, 비병원성 환경균)이 Treg 유도를 통해 면역 조절에 기여한다는 관점이 주류를 이룬다. 이 틀에서 인삼 다당체와 같은 식물 유래 면역조절 물질은 구우의 기능적 대체제로 작동할 가능성이 논의된다.

7.9 기억의 두 형태 — 훈련된 면역

적응면역의 기억(immunological memory)은 림프구의 클론 확장과 장기 생존 기억세포 형성에 기반하며, 항원 특이적이고 수십 년간 지속될 수 있다. 그러나 선천면역 세포도 이전 자극에 의해 기능적으로 재프로그래밍되어 후속 자극에 대한 반응이 강화될 수 있다는 개념이 "훈련된 면역(trained immunity)"이라는 이름으로 체계화되었다. Netea 등(2016)은 Science 종설에서 훈련된 면역을 "선천면역 세포의 후성유전적·대사적 재프로그래밍에 기반한 비특이적 면역 기억"으로 정의하고, 이 현상이 단핵구(monocyte), 대식세포(macrophage), NK세포뿐 아니라 골수 전구세포 수준에서도 발생함을 정리하였다[54]. 훈련된 면역은 적응면역의 기억과 달리 항원 특이성이 없으며, 최초 자극과 무관한 병원체에 대해서도 증강된 방어를 제공한다는 점에서 본질적으로 구별된다.

훈련된 면역의 대표적 실험 모델은 β-글루칸(β-glucan) 자극이다. Quintin 등(2012)은 인간 단핵구를 칸디다 알비칸스(Candida albicans) 유래 β-글루칸으로 24시간 전처리(priming)한 뒤 세척하고, 6일 후 무관한 세균 리간드(LPS, Pam3Cys)로 재자극하였을 때 TNF-α와 IL-6 생산이 미처리 대조군 대비 약 2–3배 증가함을 관찰하였다[55]. 이 실험 프로토콜은 이후 훈련된 면역 연구의 표준 in vitro 모델로 채택되었다. 중요한 점은 β-글루칸이 데크틴-1(Dectin-1) 수용체를 통해 인식되며, 이 수용체 하류의 Raf-1 키나아제 경로가 훈련 유도에 필수적이라는 것이다.

BCG(Bacillus Calmette–Guérin) 백신은 훈련된 면역의 임상적 증거를 제공하는 가장 중요한 사례이다. BCG는 결핵 예방 목적으로 개발되었으나, 결핵과 무관한 감염에 의한 신생아 사망률도 감소시킨다는 역학적 관찰이 축적되었다. Aaby 등(2011)은 기니비사우(Guinea-Bissau)에서 저체중 신생아 2,320명을 대상으로 출생 시 BCG 접종 여부를 무작위 배정한 임상시험에서, BCG 접종군의 신생아 사망률이 대조군 대비 38%(95% CI: 17–54%) 낮았음을 보고하였다[56]. 이 보호 효과는 접종 후 수일 내에 나타나 적응면역 성숙 이전에 발현되며, 결핵 이외의 호흡기·소화기 감염에 의한 사망 감소가 주된 원인이었다. 이러한

비특이적 보호 효과는 전통적 항체·T세포 기억만으로는 설명할 수 없으며, 선천면역 세포의 기능적 재프로그래밍, 즉 훈련된 면역 기전으로 해석된다.

훈련된 면역의 후성유전적 기반은 히스톤 변형에 의해 매개된다. Saeed 등(2014)은 β-글루칸으로 훈련된 인간 단핵구의 전장 유전체 히스톤 변형을 ChIP-seq(chromatin immunoprecipitation sequencing)로 분석하여, 염증 관련 유전자 프로모터와 인핸서 영역에서 H3K4me1(히스톤 3 라이신 4 모노메틸화)과 H3K4me3(트리메틸화) 표지가 유의하게 증가하며, 이 변형이 자극 제거 후에도 최소 6일간 유지됨을 확인하였다[57]. 동시에 억제성 표지인 H3K9me3는 감소하였다. 이러한 후성유전적 "각인(imprint)"은 훈련된 단핵구가 재자극 시 염증 유전자를 신속하게 전사할 수 있는 구조적 기반을 제공한다. Saeed 등은 약 3,000개 유전체 영역에서 훈련 특이적 후성유전적 서명을 동정하였으며, 이는 훈련된 면역이 확률적 현상이 아니라 체계적인 유전체 재프로그래밍임을 입증한다.

후성유전적 재프로그래밍은 세포 대사의 근본적 전환과 불가분하게 연결된다. Cheng 등(2014)은 β-글루칸 훈련된 단핵구에서 산화적 인산화가 감소하고 호기적 해당(aerobic glycolysis)이 증가하는 대사 전환(metabolic switch)을 Seahorse XF 분석기를 이용한 산소소비율(OCR) 및 세포외산성화율(ECAR) 측정으로 확인하였다[58]. 이 대사 전환은 mTOR(mechanistic target of rapamycin)과 HIF-1α(hypoxia-inducible factor 1α)의 활성화에 의해 매개되었으며, 라파마이신(rapamycin)에 의한 mTOR 억제 시 훈련된 면역 표현형이 소실되었다. 또한 Arts 등(2016)은 글루타민분해(glutaminolysis)와 푸마르산(fumarate) 축적이 훈련된 면역의 핵심 대사 경로임을 밝혔다. 글루타민 결핍 배지 또는 글루타민분해 억제제(BPTES) 처리 시 훈련된 면역 유도가 차단되었고, 외인성 푸마르산 단독 처리로도 훈련 유사 표현형이 유도되었다[59]. 푸마르산은 히스톤 탈메틸화효소 KDM5의 억제를 통해 H3K4me3 표지를 유지시키며, 이로써 대사와 후성유전이 양방향으로 연결된다.

표 표 7-12. 훈련된 면역의 핵심 실험적 증거

자극 물질	실험 모델	주요 관찰	매개 기전	출처
β-글루칸	인간 단핵구 in vitro	TNF-α·IL-6 생산 2–3배 증가	H3K4me3 증가, 해당 전환	Quintin et al. [^55]
BCG	기니비사우 신생아 RCT (n=2,320)	비결핵 감염 사망 38% 감소	골수 전구세포 재프로그래밍	Aaby et al. [^56]
β-글루칸	인간 단핵구 ChIP-seq	약 3,000개 영역 H3K4me1/me3 증가	SET7 메틸전이효소 활성화	Saeed et al. [^57]
β-글루칸	인간 단핵구 Seahorse 분석	ECAR 증가, OCR 감소	mTOR–HIF-1α 경로	Cheng et al. [^58]
β-글루칸	인간 단핵구 대사체 분석	글루타민분해·푸마르산 축적	KDM5 억제 → H3K4me3 유지	Arts et al. [^59]
산화LDL	인간 단핵구 in vitro	TNF-α·IL-6·MCP-1 증가	후성유전적 재프로그래밍	Bekkering et al. [^60]

훈련된 면역은 병원체 방어에만 국한되지 않으며, 비감염성 무균 자극(sterile stimulus)에 의해서도 유도될 수 있다. Bekkering 등(2014)은 산화 저밀도 지질단백질(oxidized LDL, oxLDL)이 인간 단핵구에서 β-글루칸과 유사한 훈련된 면역 표현형을 유도함을 보고하였다[60]. oxLDL 전처리 단핵구는 LPS 재자극 시 TNF-α와 IL-6 생산이 유의하게 증가하였으며, 이 효과는 H3K4me3 증가와 연관되었다. 이 발견은 죽상동맥경화증(atherosclerosis)의 병인에서 선천면역 세포의 후성유전적 기억이 만성 혈관 염증을 영속화하는 기전으로 작용할 수 있음을 시사한다. 이처럼 훈련된 면역은 감염 방어에서 유리한 측면과 만성 염증성 질환에서 불리한 측면을 동시에 지닌 양날의 검이다.

훈련된 면역의 장기 지속성은 골수 줄기세포 수준의 재프로그래밍에 기인한다. 순환 단핵구의 수명은 수일에 불과하므로, 훈련된 면역이 수주–수개월 지속되려면 그 상류 전구세포에 각인이 전달되어야 한다. Mitroulis 등(2018)은 β-글루칸 투여 마우스의 골수에서 조혈줄기세포(HSC)와 다능성 전구세포(MPP)의 증식이 유의하게 증가하며, 이 세포들이 골수계(myeloid

lineage) 편향된 분화를 보임을 골수 이식 실험으로 확인하였다[61]. 골수 전구세포에서의 후성유전적 변형은 이로부터 분화하는 단핵구 세대에 전달되어, 순환 세포의 교체에도 불구하고 훈련된 표현형이 유지된다.

식이 성분이 훈련된 면역에 미치는 영향은 활발한 연구 영역이며, 인삼 다당체(ginseng polysaccharide)는 이 맥락에서 주목받는 식물 유래 면역조절 물질이다. 인삼 산성 다당체인 진산(ginsan)은 Bae 등(1998)에 의해 처음 분리되었으며, 대식세포에서 Th1 사이토카인(IFN-γ, IL-12) 생산을 유도하고 LAK(lymphokine-activated killer) 세포를 활성화함이 보고되었다[62]. 이후 Kim 등(2009)은 진산이 수지상세포(dendritic cell)의 성숙을 촉진하여 MHC class II와 공동자극분자(CD80, CD86) 발현을 상향 조절하고, 이 수지상세포가 나이브 T세포의 Th1 분화를 유도함을 확인하였다[25]. 진산의 이러한 효과는 β-글루칸에 의한 훈련된 면역 유도와 구조적으로 유사하며, 식물 유래 다당체가 선천면역 세포의 후성유전적 재프로그래밍을 통해 비특이적 면역 증강을 유도할 수 있다는 가설의 근거를 제공한다. 이 주제는 38장에서 인삼 다당체의 훈련된 면역 유도 기전과 핵수용체 관여를 중심으로 상세히 논의한다.

훈련된 면역과 면역관용
훈련된 면역(trained immunity)과 면역관용(tolerance)은 선천면역 세포의 기능적 재프로그래밍이라는 동일한 원리의 양극단이다. 훈련은 반응을 증강하고, 관용은 반응을 억제한다. 자극의 종류·농도·기간이 이 방향을 결정하며, 고농도 LPS는 관용을, 저농도 β-글루칸은 훈련을 유도하는 경향이 있다. 인삼 성분의 면역 조절 효과를 이해하려면 이 이중 프로그래밍의 맥락이 필수적이다.

7.10 면역과 대사의 접점 — 저등급 염증

면역계와 대사계는 독립적 체계가 아니라 진화적으로 통합된 하나의 조절 네트워크를 구성한다. 이 연결의 분자적 증거는 Hotamisligil 등(1993)의 발견에서 출발한다. 이들은 유전적 비만 모델인 ob/ob 및 db/db 마우스의 지방조직에서 종양괴사인자-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α) mRNA 발현이 정상 대조군 대비 2.5–5배 증가함을 노던 블롯(Northern blot) 분석으로 확인하고, 재조합 TNF-α를 정상 마우스에 주입하면 인슐린 수용체 기질-1(IRS-1)의 세린 인산화가 증가하여 인슐린 신호전달이 억제됨을 면역침전(immunoprecipitation) 및 웨스턴 블롯(Western blot)으로 입증하였다[63]. 이 연구는 "지방조직이 면역 신호를 생산한다"는 개념을 최초로 확립하였으며, 비만

-인슐린저항성-염증의 삼각 관계 연구의 기원이 되었다.

비만 지방조직에 대식세포가 대량 침윤한다는 발견은 면역-대사 접점의 이해를 한 단계 심화시켰다. Weisberg 등(2003)은 정상 체중 및 비만(고지방식 유도, ob/ob) 마우스의 부고환 지방조직(epididymal adipose tissue)을 면역조직화학(immunohistochemistry)과 유세포 분석으로 분석하여, 비만 마우스 지방조직 내 $F4/80^+$ 대식세포 비율이 전체 간질혈관분획(stromal vascular fraction) 세포의 약 50%를 차지하는 반면 정상 체중에서는 약 10%임을 정량하였다[64]. 동시에 인간 비만 환자의 피하 및 내장 지방조직에서도 $CD68^+$ 대식세포 밀도가 BMI와 양의 상관관계를 보였다. 이 대식세포 침윤은 지방세포의 비대(hypertrophy)에 따른 저산소(hypoxia), 세포 괴사, 지질 누출 등에 의해 유발되며, 침윤 대식세포가 분비하는 TNF-α, IL-6, MCP-1 등이 인슐린저항성을 악화시키는 국소적 염증 미세환경을 형성한다.

지방조직 대식세포의 표현형 전환은 비만 진행에 따른 염증의 질적 변화를 반영한다. Lumeng 등(2007)은 정상 마우스 지방조직의 대식세포가 항염증적 M2 표현형($IL\text{-}10^+$, $Arg\text{-}1^+$)을 우세하게 보이는 반면, 고지방식 유도 비만 마우스에서는 전염증적 M1 표현형($iNOS^+$, $TNF\text{-}\alpha^+$)으로의 전환이 발생함을 유세포 분석과 유전자 발현 프로파일링으로 확인하였다[65]. 구체적으로, 비만 마우스 지방조직의 $CD11c^+$ 대식세포(M1 표지)가 전체 대식세포의 약 60%로 증가하였고, 이 세포들이 iNOS와 TNF-α의 주요 공급원이었다. M2에서 M1으로의 표현형 전환은 IFN-γ와 유리지방산 자극에 의해 촉진되며, 이 전환이 인슐린저항성 악화의 핵심 기전 중 하나로 간주된다. 다만 최근 연구에서는 M1/M2 이분법의 한계가 지적되며, 지방조직 대식세포는 대사적으로 활성화된(metabolically activated) 독특한 표현형을 보인다는 관점이 대두되고 있다.

포화지방산(saturated fatty acid)이 선천면역 수용체 TLR4(Toll-like receptor 4)를 직접 활성화한다는 가설은 영양소와 면역의 직접적 분자 접점을 제시한다. Shi 등(2006)은 TLR4 녹아웃 마우스(C3H/HeJ)가 고지방식에 의한 인슐린저

항성 발생에 저항성을 보이며, 지방조직 내 NF-κB 활성화와 염증 사이토카인 발현이 유의하게 감소함을 보고하였다[66]. 야생형 대식세포를 팔미테이트(palmitate, C16:0)로 자극하면 NF-κB 리포터 활성이 약 4배 증가하였으나, TLR4$^{-/-}$ 대식세포에서는 이 반응이 소실되었다. 이 결과는 식이 지방의 양과 질이 TLR4 경로를 통해 선천면역 활성화와 대사성 염증을 직접 유발할 수 있음을 시사한다. 다만 최근 Lancaster 등(2018)은 포화지방산이 TLR4의 직접 리간드가 아니라, 세포막 지질 조성 변화를 통해 TLR4 하류 신호를 간접적으로 증폭시킨다는 수정 된 모델을 제안하였다[67].

DAMP(damage-associated molecular pattern, 위험연관분자패턴) 개념은 대사성 염증의 이론적 틀을 제공한다. Matzinger(1994)는 면역계가 "비자기(non-self)"를 인식하는 것이 아니라 "위험 신호(danger signal)"를 인식한다는 위험 모델(danger model)을 제안하였다[16]. 이 모델에 따르면, 비만 지방조직에서 비대 지방세포의 괴사, 세포외 유리지방산 축적, 고요산혈증, 세포외 ATP 등은 모두 DAMP로 기능하여 NLRP3 인플라마좀(inflammasome) 등의 선천면역 센서를 활성화한다. Vandanmagsar 등(2011)은 NLRP3 녹아웃 마우스가 고지방식 유도 비만에도 불구하고 인슐린 감수성이 유지되며, 지방조직 내 IL-1β와 IL-18 생산이 현저히 감소함을 보고하였다[68]. 이들은 세라마이드(ceramide)가 NLRP3 인플라마좀의 내인성 활성화 신호임을 확인하여, 지질 대사와 선천면역의 직접적 분자 연결을 제시하였다.

표 표 7-13. 비만 지방조직의 면역-대사 변화 주요 지표

지표	정상 체중	비만	변화 방향	측정법	출처
지방조직 대식세포 비율	~10% SVF	~50% SVF	↑ 5배	유세포 분석 (F4/80)	Weisberg et al. [^64]
M1/M2 비율	M2 우세	M1 우세 (~60% $CD11c^+$)	M1 전환	유세포 분석, qPCR	Lumeng et al. [^65]
TNF-α mRNA (지방조직)	기저 수준	2.5–5배 증가	↑	노던 블롯	Hotamisligil et al. [^63]
순환 IL-6	< 2 pg/mL	5–10 pg/mL	↑	ELISA	Shoelson et al. [^69]
NLRP3 활성 (IL-1β)	기저	유의 증가	↑	웨스턴 블롯, ELISA	Vandanmagsar et al. [^68]
공복 인슐린	정상	고인슐린혈증	↑	HOMA-IR	다수 역학 연구

면역과 대사의 관계는 단순한 단방향 인과가 아니라 양방향 순환(bidirectional causality)을 형성한다. 비만이 염증을 유발하지만, 역으로 염증이 대사 조절을 교란하여 비만을 악화시킨다. Shoelson 등(2006)은 IKKβ (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase β)–NF-κB 경로가 이 양방향 인과의 핵심 중추임을 제안하였다[69]. NF-κB 활성화는 TNF-α, IL-6, MCP-1 등 염증 매개체의 전사를 유도하고, 이 사이토카인들은 인슐린 수용체 신호전달을 세린 인산화를 통해 억제한다. 인슐린저항성은 다시 고혈당과 고유리지방산혈증을 초래하여 추가적인 DAMP 생성과 면역 활성화를 유발한다. 이 악순환(vicious cycle)은 초기에는 지방조직에 국한되나, 진행에 따라 간, 근육, 혈관 내피 등 전신으로 확산되어 제2형 당뇨병, 비알코올성 지방간질환, 죽상동맥경화증 등 대사증후군의 다장기 병태를 형성한다.

저등급 만성 염증(low-grade chronic inflammation, 또는 meta-inflammation)은 급성 감염에 대한 고전적 염증 반응과 질적으로 구별된다. 급성 염증이 국소적, 고강도, 단기적이며 해소(resolution)로 귀결되는 반면, 대사성 저등급 염증은 전신적, 저강도(순환 CRP 2–10 mg/L 범위), 장기적이며 해소 기전이 작동하지 않는 "고착된(unresolved)" 상태이다. 이 상태에서 면

역세포는 만성적으로 활성화되어 에너지 소비가 증가하고, 정상적인 항감염 면역 기능은 오히려 저하되어 비만 환자에서 감염 감수성이 높아지는 역설을 초래한다. 저등급 염증 상태의 지방조직에서는 염증 해소에 필요한 특수 지질 매개체(specializedpro-resolving mediator, SPM)인 레졸빈(resolvin)과 프로텍틴(protectin)의 생산이 감소하며, 이 SPM 결핍이 만성 염증 지속의 한 원인으로 제시되었다.

인삼 사포닌은 비만 관련 대사성 염증을 다층적으로 조절한다. Li 등(2018)은 고지방식 유도 비만 마우스에 진세노사이드 Rg1을 경구 투여(20 mg/kg/일, 8주)한 결과, 체중 증가가 약 23% 억제되고, 부고환 지방조직 중량이 감소하며, AMPK(AMP-activated protein kinase) 인산화가 증가하고 지방합성 전사인자 SREBP-1c 발현이 하향 조절됨을 웨스턴 블롯과 실시간 PCR로 확인하였다[70]. 이와 별도로, Li 등(2022)은 진세노사이드 대사체인 컴파운드 K(compound K)가 고지방식 비만 마우스의 지방조직에서 PPARγ(peroxisome proliferator-activated receptor γ) 활성화를 통해 대식세포의 M1에서 M2로의 표현형 전환을 촉진하고, MCP-1 발현 감소에 의해 대식세포 침윤을 억제함을 보고하였다[71]. 컴파운드 K 투여군(30 mg/kg/일, 12주)에서 지방조직 내 $CD11c^+$ M1 대식세포 비율이 약 40% 감소하고, $CD206^+$ M2 대식세포 비율이 2배 증가하였으며, 공복 혈당과 HOMA-IR이 유의하게 개선되었다. 이러한 결과는 인삼 성분이 핵수용체 PPARγ를 경유하여 면역-대사 접점에서 항염증 효과를 발휘함을 강력히 시사하며, 이 기전은 본서 12장(PPARγ)과 38장(인삼-핵수용체 통합 모델)에서 심층적으로 다룬다.

면역-핵수용체 교차점
본 장에서 다룬 도움T세포 갈래 분화(7.8), 훈련된 면역(7.9), 면역-대사 접점(7.10)은 각각 핵수용체(RORγt, RAR, PPARδ)와의 교차점에서 인삼 성분의 면역 조절 기전을 이해하는 기초를 제공한다. 이 세 주제는 38장에서 인삼의 통합적 면역-대사 조절 기전으로 수렴한다.

7.11 면역의 성차와 폐경

면역 반응에는 뚜렷한 성차(性差, sex difference)가 존재한다. 여성은 남성에 비해 체액성 면역(humoral immunity) 및 세포성 면역(cellular immunity) 모두에서 더 강력한 반응을 보이며, 이는 백신 접종 후 항체 역가가 여성에서 일관되게 1.5–2배 높은

것으로 반복 확인되었다 (Klein and Flanagan, 2016). 인플루엔자 백신 접종 후 혈청전환율(seroconversion rate)은 18–49세 여성군에서 남성 대비 평균 1.7배 높았으며, 이러한 차이는 생물학적 성(biological sex) 자체에 기인하는 것으로, 체질량 지수(BMI)와 연령을 보정한 다변량 분석에서도 유의하였다 (Klein and Flanagan, 2016). 그러나 이 강화된 면역 반응은 양날의 검(double-edged sword)으로 작용하여, 전신홍반루푸스(SLE), 류마티스관절염(RA), 다발성경화증(MS) 등 자가면역질환(autoimmune disease)의 약 80%가 여성에서 발생한다 [72]. 실험 방법론적으로, 성차 연구에서는 반드시 에스트러스 주기(estrous cycle) 단계를 통제하거나, 난소절제(ovariectomy, OVX) 모델과 호르몬 보충(hormone replacement)을 병행하여 호르몬 효과를 분리해야 한다.

X염색체(X chromosome)에는 면역 기능에 관여하는 유전자가 약 60개 이상 위치하며, 이는 상염색체(autosome) 평균 대비 유의하게 높은 밀도이다 [72]. 특히 Toll-유사 수용체 7(Toll-like receptor 7, TLR7), Toll-유사 수용체 8(TLR8), IL-2 수용체 γ사슬(IL2RG), CD40 리간드(CD40L), FOXP3 등이 X염색체에 위치한다. 여성의 두 X염색체 중 하나는 X염색체 불활성화(X chromosome inactivation, XCI)에 의해 침묵되지만, TLR7 유전자는 약 30%의 면역세포에서 불활성화를 회피(escape)하여 이중 발현(biallelic expression)된다 [73]. 이러한 TLR7의 유전자 용량 효과(gene-dosage effect)는 여성에서 I형 인터페론(type I IFN) 생산이 증가하는 기전을 설명하며, COVID-19 대유행 시 여성의 낮은 중증도와 사망률에 기여한 주요 요인으로 지목되었다 [73]. 단일세포 RNA 시퀀싱(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) 분석을 적용하면 개별 면역세포 수준에서 XCI 회피 정도를 정량할 수 있으며, 형질세포양 수지상세포(plasmacytoid dendritic cell, pDC)에서 TLR7 이중 발현 빈도가 가장 높은 것으로 확인되었다.

2024년 발표된 획기적 연구에서 Dou 등은 X염색체 불활성화를 매개하는 장쇄 비암호화 RNA인 Xist의 리보핵단백질(ribonucleoprotein) 복합체가 자가항원(autoantigen)으로 작용

하여 자가항체(autoantibody) 생성을 유발할 수 있음을 보고하였다 [74]. 연구진은 수컷 마우스에 Xist를 이소성 발현(ectopic expression)시킨 결과, Xist 결합 단백질에 대한 자가항체가 유도되었고 루푸스 유사 표현형이 나타났다. 이 결과는 여성에서 자가면역질환 빈도가 높은 이유를 XCI 자체의 면역원성(immunogenicity)으로 설명하는 새로운 패러다임을 제시한다. 실험적으로 RNA 면역침전(RNA immunoprecipitation, RIP) 후 질량분석(mass spectrometry)을 사용하여 Xist 결합 단백질 약 80종을 동정하였으며, 이 중 상당수가 SLE 환자의 자가항원 목록과 중첩되었다.

에스트로겐 수용체(estrogen receptor)는 면역세포에 광범위하게 발현된다. ERα(에스트로겐 수용체 알파, estrogen receptor alpha, ESR1)는 단핵구(monocyte), 대식세포(macrophage), 수지상세포(dendritic cell, DC), T세포, B세포 모두에서 발현되며, ERβ(에스트로겐 수용체 베타, estrogen receptor beta, ESR2)는 주로 B세포와 T세포에서 검출된다 [75]. 유세포 분석(flow cytometry)과 정량적 RT-PCR(qRT-PCR) 측정에서 인간 말초혈 $CD14^+$ 단핵구의 ERα mRNA 발현량은 월경주기 난포기(follicular phase) 에스트라디올(estradiol, E2) 농도 200–400 pmol/L 범위에서 기저 수준 대비 2.3배 증가하였다 [75]. ERα를 통한 신호전달은 수지상세포의 분화와 항원제시(antigen presentation) 능력을 증강시키며, MHC 클래스 II 분자와 공동자극분자(co-stimulatory molecule) CD86의 발현을 상향조절한다. 골수 유래 수지상세포(bone marrow-derived dendritic cell, BMDC) 배양 실험에서 E2 10 nM 처리는 GM-CSF 의존 DC 분화를 촉진하고 IL-12 생산을 증가시켰으나, ERα 녹아웃(knockout) 마우스 유래 BMDC에서는 이러한 효과가 소실되었다 [75].

에스트로겐은 농도에 따라 면역 반응에 이중적(biphasic) 효과를 나타낸다. 생리적 농도(100–500 pmol/L)의 17β-에스트라디올(17β-estradiol)은 Th1 반응과 세포성 면역을 강화하는 반면, 임신 중 수준의 고농도(>5,000 pmol/L)에서는 Th2 편향(Th2 bias)과 항염증 반응을 촉진한다 [47]. 이 이중성은 에스트로

겐이 핵수용체(nuclear receptor)인 ERα/ERβ를 통해 NF-κB 전사 활성을 억제하는 게놈 경로(genomic pathway)와, 막결합 에스트로겐 수용체(membrane-bound ER)를 통한 PI3K/Akt 비게놈 경로(non-genomic pathway)를 동시에 활성화하기 때문이다. in vitro 루시퍼라아제 리포터 어세이(luciferase reporter assay)에서 E2는 NF-κB 의존 프로모터 활성을 최대 60% 억제하였으며, 이 효과는 ERα 길항제인 ICI 182,780에 의해 완전 역전되었다.

폐경 이행기(menopausal transition)에는 에스트로겐의 급격한 감소(평균 혈중 E2: 폐경 전 400 pmol/L → 폐경 후 〈70 pmol/L)와 함께 면역 체계의 재편이 일어난다 [76]. 폐경 후 여성에서는 순환 TNF-α 농도가 폐경 전 대비 약 2배 증가하고, IL-6는 1.5–3배 상승하며, 이는 에스트로겐 결핍에 의한 NF-κB 억제 해제(de-repression)로 설명된다 [77]. T세포 아형 분석에서는 $CD4^+$/$CD8^+$ 비율의 역전, 나이브 T세포(naive T cell)의 감소와 기억 T세포(memory T cell)의 상대적 증가가 관찰된다. 또한 NK세포(natural killer cell)의 세포독성(cytotoxicity)은 폐경 후 30–40% 감소하는 것으로 보고되었다 [76]. 이러한 변화는 폐경 후 감염 취약성 증가와 백신 반응 저하의 기전적 기반을 제공한다.

표 표 7-17. 폐경 전후 주요 면역 지표 변화

지표	폐경 전 (평균 ± SD)	폐경 후 (평균 ± SD)	변화 방향	출처
혈중 에스트라디올 (pmol/L)	400 ± 120	〈 70	↓	Gameiro et al., 2010
TNF-α (pg/mL)	1.2 ± 0.4	2.4 ± 0.8	↑ ~2배	Cioffi et al., 2002
IL-6 (pg/mL)	1.5 ± 0.6	3.8 ± 1.2	↑ ~2.5배	Cioffi et al., 2002
$CD4^+$/$CD8^+$ 비율	1.8 ± 0.3	1.2 ± 0.4	↓	Gameiro et al., 2010
NK세포 활성 (%)	45 ± 12	28 ± 10	↓ ~38%	Gameiro et al., 2010
hs-CRP (mg/L)	1.0 ± 0.5	2.1 ± 0.9	↑ ~2배	Ridker et al., 2000

염증성 노화(inflammaging)는 Franceschi 등이 제안한 개념으로, 노화에 수반되는 만성적 저등급 전신 염증(chronic low-grade systemic inflammation)을 지칭한다 [78]. 폐경은 이 inflammaging을 가속하는 핵심 사건으로, 에스트로겐의 항염증 효과가 소실되면서 내장지방(visceral adipose tissue)에서의 염증성 사이토카인 분비가 증가하고, 세포 노화(cellular senescence)와 연관된 노화 관련 분비 표현형(senescence-associated secretory phenotype, SASP)이 강화된다. 역학 연구에서 폐경 후 여성의 hs-CRP는 폐경 전 대비 평균 2배 상승하며, 이는 심혈관질환(cardiovascular disease) 위험 증가와 독립적으로 연관된다 [79]. 호르몬 대체 요법(hormone replacement therapy, HRT)은 hs-CRP를 약 30% 감소시키는 것으로 메타분석에서 확인되었으나, 경구 투여 시 간의 일차 통과 효과(first-pass effect)에 의한 CRP 역설적 상승도 보고되어 투여 경로(경피 vs 경구)에 따른 차이가 중요하다.

임신 중 면역 관용(immune tolerance)은 반동종이식(semi-allograft)인 태아를 거부하지 않기 위한 정교한 면역 재프로그래밍의 결과이다. Mor와 Cardenas(2010)는 임신을 세 단계의 면역학적 국면으로 구분하였다: 제1삼분기의 염증 촉진기(pro-inflammatory phase, 착상과 태반 형성), 제2삼분기의 항염증 성장기(anti-inflammatory growth phase), 제3삼분기의 염증 재활성기(pro-inflammatory activation phase, 분만 준비)(Mor and Cardenas, 2010). 프로게스테론(progesterone)은 Th1→Th2 편향을 유도하고, 조절 T세포(regulatory T cell, Treg)의 FOXP3 발현을 상향조절하여 면역 관용을 매개한다. 탈락막(decidua)의 Treg 빈도는 비임신 자궁내막의 5–10%에서 임신 초기 20–30%로 증가하며, 유세포 분석에서 $CD4^+$ $CD25^+$ $FOXP3^+$ 표현형으로 확인된다. 프로게스테론은 또한 NK세포를 자궁형 NK세포(uterine NK cell, CD56bright $CD16^-$)로 분화시켜 세포독성을 억제하고 혈관 리모델링을 촉진한다.

인삼과의 접점에서, 진세노사이드 Rg1(ginsenoside Rg1)은 에스트로겐 수용체 ERα에 대한 리간드 비의존적

(ligand-independent) 활성화 능력이 확인되었다. Chan 등 (2002)은 ERα 루시퍼라아제 리포터 어세이에서 Rg1이 에스트로겐 반응 요소(estrogen response element, ERE) 의존 전사를 활성화하되, ERα에 대한 직접 결합 친화도(binding affinity)는 E2의 1/1,000 미만임을 보고하였다. 이후 연구에서 Rg1은 ERα의 AF-1 도메인(activation function-1 domain)을 통한 비고전적 경로를 활성화하여 신속한 PI3K/Akt 신호를 유발하는 것으로 밝혀졌다 [80]. 난소절제 마우스 모델에서 Rg1 투여(10 mg/kg/day, 복강내 주사, 8주)는 비장 T세포의 $CD4^+$ /$CD8^+$ 비율을 OVX 대조군 대비 유의하게 회복시켰으며($p < 0.01$), 혈중 TNF-α를 약 35% 감소시켰다. 이는 Rg1이 폐경 후 면역 변화에 대한 식물 유래 선택적 에스트로겐 수용체 조절자(phyto-SERM)로서 잠재적 가치를 가질 수 있음을 시사한다. 다만 Rg1의 자궁내막(endometrium)에 대한 에스트로겐성 효과는 in vivo에서 확인되지 않아[81], 조직 선택성(tissue selectivity) 이 존재하며 이는 SERM적 프로파일과 일치한다.

성차 면역 연구 설계 시 고려 사항
성차 면역 연구 설계 시 고려 사항: (1) 에스트러스 주기/월경 주기 단계 통제, (2) 난소절제 모델 ± 호르몬 보충, (3) 성별 층화 분석(sex-stratified analysis) 의무화, (4) X염색체 유전자 발현 분석 시 단일세포 분석법 적용.

7.12 측정의 창 — 염증 지표 읽기

면역계의 활성 상태를 정량하려면 적절한 생체표지자(biomarker)를 선택하고, 그 측정의 생물학적·기술적 한계를 이해해야 한다. C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP)은 1930년 Tillett과 Francis가 폐렴구균(Streptococcus pneumoniae) 감염 환자의 혈청에서 C-다당체(C-polysaccharide)와 반응하는 단백질로 처음 동정한 이래, 급성기 반응물질(acute-phase reactant)의 대표로 자리잡았다 (Pepys and Hirschfield, 2003). CRP는 간세포(hepatocyte)에서 IL-6의 자극에 의해 합성되며, 급성 감염이나 조직 손상 시 6–8시간 내에 상승하여 24–48시간에 최고치에 도달하고, 자극 제거 후 반감기(half-life) 약 19시간으로 감소한다. 정상 성인의 혈중 CRP 농도는 <3 mg/L이나, 급성 세균 감염 시 100–300 mg/L까지 상승할 수 있으며, 이는 약 1,000배 이상의 동적 범위(dynamic range)를 가진다 (Pepys and Hirschfield,

2003).

고감도 CRP(high-sensitivity CRP, hs-CRP) 측정법은 면역비탁법(immunonephelometry) 또는 면역비탁비색법(immunoturbidimetry)을 이용하여 0.1 mg/L 이하의 농도까지 정량이 가능하며, 심혈관 위험도 평가를 위해 개발되었다. Ridker 등(2000)의 전향적 코호트 연구(Women's Health Study, n = 27,939)에서 hs-CRP는 향후 심혈관 사건의 독립적 예측인자로 확인되었고, 위험도 범주를 세 구간으로 나누었다: 저위험(<1.0 mg/L), 중등도 위험(1.0–3.0 mg/L), 고위험(>3.0 mg/L) [79]. 이 cut-off 값은 이후 미국심장학회/질병통제센터(AHA/CDC) 공동 권고안에 채택되었다. 다만 hs-CRP의 예측력은 기존 위험인자(혈압, 콜레스테롤, 흡연)에 추가할 때 순재분류개선도(NRI, net reclassification improvement)가 약 3–5%에 불과하여, 단독 선별 도구로서의 한계가 존재한다.

CRP 측정에서 간과되기 쉬운 교란 요인은 일주기 리듬(circadian rhythm)이다. 타액(saliva) CRP는 뚜렷한 일주기 변동을 보여, 오전에 높고 오후에 낮은 패턴을 나타낸다 [82]. 그러나 혈중 CRP는 반감기가 19시간으로 길어 타액만큼 뚜렷한 일중 변동을 보이지 않지만, 수면 박탈(sleep deprivation) 실험에서 88시간 연속 각성 후 CRP가 기저선 대비 유의하게 상승하였다 [83]. 교대 근무자(shift worker)에서 일주기 부정렬(circadian misalignment)은 CRP를 평균 0.5 mg/L 상승시켰으며 [84], 이는 만성 염증 연구에서 채혈 시각(sampling time)의 표준화가 필수적임을 보여준다. 연구 프로토콜에서는 오전 7–9시 공복 채혈을 표준으로 권고하며, 최소 2회 이상의 반복 측정으로 개인 내 변이(intra-individual variation, CV 약 40–60%)를 보정해야 한다.

표 표 7-15. 주요 염증 지표의 측정 특성 비교

지표	측정법	반감기	동적 범위	장점	한계	출처
CRP/hs-CRP	면역비탁법	19시간	〈 0.1 ~ 300 mg/L	표준화 우수, 안정적	급성 감염 시 비특이적 상승	Pepys and Hirschfield, 2003
IL-6	ELISA/전기화학발광	2–6시간	0.5 ~ 1,000 pg/mL	조기 반응 반영	반감기 짧아 채혈 타이밍 민감	Liu et al., 2021
TNF-α	ELISA/멀티플렉스	15–30분	1 ~ 200 pg/mL	전신 염증 직접 반영	극히 짧은 반감기, 전분석 불안정	Liu et al., 2021
NLR	자동혈구분석기	해당 없음	비율값	저비용, CBC로 산출	감염·스테로이드 등 교란 다수	Zahorec, 2001
ESR	적혈구 침강 측정	해당 없음	0 ~ 120 mm/h	간단, 오래된 기준	느린 반응, 특이도 낮음	Pepys and Hirschfield, 2003

사이토카인(cytokine) 측정은 면역학 연구의 핵심이지만 기술적 난제가 상존한다. IL-6의 혈중 반감기는 2–6시간에 불과하며, TNF-α는 15–30분으로 극히 짧다 [85]. 이러한 짧은 반감기는 채혈 후 검체 처리 지연(processing delay)에 의한 측정 오차를 초래한다. 전분석 변이(preanalytical variation) 연구에서, 전혈을 실온에서 4시간 방치하면 IL-6 측정값이 200–300% 증가하는데, 이는 ex vivo 단핵구 활성화에 의한 인공 생산(artefactual production)이다 [86]. 따라서 사이토카인 측정 프로토콜에서는 채혈 후 30분 이내 원심분리(4°C, 1,500 × g, 15분), 즉시 분주(aliquoting) 후 −80°C 보관이 필수적이다. ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)는 단일 사이토카인 측정의 표준이나, 멀티플렉스 비드 어레이(multiplex bead array, 예: Luminex)를 사용하면 50 μL 검체로 최대 40–50종의 사이토카인을 동시 정량할 수 있어 소량 검체 연구에 유리하다.

호중구-림프구 비율(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)은 전혈구계산(complete blood count, CBC)에서 손쉽게 산출할 수 있는 저비용 염증 지표로, 2001년 Zahorec가 전신 염증의 간이 지표로 최초 제안하였다 [87]. 정상 성인의 NLR 범위는 1–3이며, NLR ≥ 3은 전신 염증 상태를 시사한다. 메타분석

에서 NLR 〉 3은 급성 관상동맥증후군(acute coronary syndrome) 환자의 원내 사망률을 OR 2.39(95% CI 1.80–3.17)로 예측하였다 [88]. NLR의 장점은 추가 비용 없이 일상 혈액검사에서 계산 가능하다는 점이며, 단점은 감염, 스테로이드 투여, 흡연, 비만 등 다수의 교란 인자에 의해 영향받는다는 것이다. 연구 설계에서는 NLR을 CRP 또는 IL-6와 병행 측정하여 교차 검증(cross-validation)하는 것이 권장된다.

급성 사건(acute event)의 배제는 만성 저등급 염증(chronic low-grade inflammation) 연구에서 결정적으로 중요하다. 단일 시점에서 hs-CRP 〉 10 mg/L인 경우 급성 감염이나 조직 손상의 가능성이 높으므로, 이러한 참가자를 제외하거나 2–4주 후 재측정하여 확인해야 한다. 역학 연구 프로토콜에서는 통상 최소 2주 간격으로 2회 이상 hs-CRP를 측정하고, 두 값의 평균을 사용하며, 10 mg/L 이상은 제외하는 전략을 채택한다 [89]. 또한 연구 참가 전 2주 이내의 상기도 감염, 치과 시술, 외상, 수술력을 설문지로 확인하고 해당 대상자를 제외한다. 이러한 급성 사건 배제 설계(acute event exclusion design)는 inflammaging이나 심혈관 위험 관련 만성 염증을 정확히 반영하는 데 필수적이다.

최근 개발된 염증 측정 기술로는 근접 연장 분석(proximity extension assay, PEA; Olink Proteomics)이 있으며, 이 기술은 한 검체에서 92개 또는 384개의 염증 관련 단백질을 동시에 측정할 수 있다. PEA의 원리는 한 쌍의 항체-올리고뉴클레오타이드 결합체가 표적 단백질에 결합 시 근접하여 DNA 혼성화(hybridization) 후 qPCR로 증폭·정량하는 것이다. 이 방법은 기존 ELISA 대비 검출 감도가 10–100배 높고, 1 μL 미만의 혈청으로도 측정이 가능하여 소아 연구나 반복 채혈이 제한되는 임상 세팅에 유리하다. 다만 결과값이 상대적 정량(NPX, normalized protein expression)으로 보고되어 절대 농도(absolute concentration)와 직접 비교가 불가능하다는 제한점이 있다.

인삼과 CRP의 관계에 대한 체계적 문헌 고찰에서, Mohammadi 등(2019)은 7건의 무작위 대조 시험(randomized

controlled trial, RCT; 총 참가자 n = 524)을 메타분석하여 인삼(Panax ginseng 또는 Panax quinquefolius) 보충이 혈중 CRP 를 가중 평균 차이(weighted mean difference, WMD) −0.98 mg/L(95% CI −1.55 ~ −0.40, p = 0.001)만큼 유의하게 감소 시킴을 보고하였다 [90]. 하위 분석에서 8주 이상 투여, 기저 CRP 〉 3 mg/L인 대상군, 그리고 홍삼(Korean red ginseng) 제제에서 효과 크기가 더 컸다. 기전적으로 진세노사이드 Rb1은 TLR4 이합체화(dimerization)를 억제하고 NF-κB/MAPK 신호전달을 하향 조절함으로써 간세포의 CRP 합성을 유도하는 IL-6 생산 자체를 감소시키는 것으로 in vitro에서 확인되었다 [91]. 이 결과는 inflammaging 맥락에서 인삼의 만성 저등급 염증 완화 가능성을 지지하나, 대규모 장기 RCT를 통한 확인이 필요 하다.

염증 지표 연구 체크리스트
염증 지표 연구 체크리스트: (1) 채혈 시각 표준화(오전 공복), (2) 전분석 처리 시간 〈30분, (3) 급성 사건 배제(CRP 〉 10 mg/L 또는 최근 감염/외상), (4) 최소 2회 반복 측정, (5) 복수 지표 병행 측정.

7.13 뇌와 면역의 왕복 회로 — 정리

뇌와 면역계는 단방향이 아닌 양방향 소통(bidirectional communication)을 수행하며, 이 왕복 회로(reciprocal circuit)는 상행로(ascending pathway: 면역→뇌)와 하행로(descending pathway: 뇌→면역)로 구성된다. 상행로에서 말초 사이토카인은 크게 세 경로를 통해 중추신경계(central nervous system, CNS)에 신호를 전달한다: (1) 뇌실주위기관(circumventricular organ, CVO), (2) 미주신경 구심로(vagal afferent pathway), (3) 능동 수송 및 내피세포(endothelial cell) 매개 신호전달 [92]. CVO는 최후영역(area postrema), 종판맥관기관(organum vasculosum laminae terminalis, OVLT), 정중융기(median eminence) 등 혈뇌장벽(blood–brain barrier, BBB)이 불완전한 뇌 영역으로, 순환 사이토카인이 직접 뇌 실질(parenchyma)에 접근할 수 있는 해부학적 창(anatomical window)이다 [93].

미주신경(vagus nerve) 구심로는 말초 염증 신호를 뇌에 전달하는 신경 경로(neural route)이다. 복강 내 IL-1β 또는 LPS(lipopolysaccharide) 투여 시, 미주신경의 구심 섬유

(afferent fiber)에 위치한 IL-1 수용체(IL-1R)가 활성화되어 고독핵(nucleus tractus solitarius, NTS)으로 신호가 전달된다[94]. NTS에서 이 신호는 시상하부(hypothalamus)의 실방핵(paraventricular nucleus, PVN)으로 중계되어 시상하부-뇌하수체-부신 축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)을 활성화한다. 미주신경 절단(vagotomy) 실험에서 횡격막하(subdiaphragmatic) 미주신경 절단은 복강 내 LPS에 의한 뇌 내 c-Fos 발현과 발열 반응(febrile response)을 현저히 감소시켰으며, 이는 저용량 말초 염증 신호의 뇌 전달에서 미주신경 경로가 핵심적임을 입증한다[94]. 그러나 고용량 사이토카인 자극 시에는 체액 경로(CVO 및 수송체 경로)가 우세해져, 미주신경 절단만으로는 뇌 반응이 완전히 차단되지 않는다.

사이토카인에 의해 유발되는 질병 행동(sickness behavior)은 뇌-면역 상행로의 대표적 기능적 결과이다. 질병 행동은 발열, 식욕 부진(anorexia), 사회적 위축(social withdrawal), 과다수면(hypersomnia), 무쾌감증(anhedonia) 등을 포함하며, 이는 감염에 대한 적응적 반응(adaptive response)으로 해석된다[92]. IL-1β와 TNF-α의 뇌실내(intracerebroventricular, ICV) 주입은 수 시간 내에 질병 행동을 유발하며, IL-1 수용체 길항제(IL-1Ra)의 전처리로 이 행동이 차단된다. 기능적 자기공명영상(fMRI) 연구에서 건강한 지원자에게 저용량 내독소(LPS 0.4 ng/kg, 정맥 주사)를 투여하면 편도체(amygdala)와 전대상피질(anterior cingulate cortex, ACC)의 활성이 증가하고, 이는 주관적 피로감 및 기분 저하와 상관관계를 보였다[95]. 이러한 뇌영상 연구는 면역→뇌 신호의 CNS 내 표적을 실시간으로 관찰할 수 있는 중요한 방법론적 발전이다.

하행로에서 뇌는 두 가지 주요 경로를 통해 면역 반응을 조절한다. 첫째, HPA축 활성화에 의한 코르티솔(cortisol) 분비로, 코르티솔은 세포질 내 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR, NR3C1)에 결합하여 핵으로 이동한 후, NF-κB 및 AP-1(activator protein-1)과의 직접적 단백질-단백질 상호작용(protein-protein interaction)을 통해 전사를 억제하는 트랜스리프레션(transrepression) 기전을 실행한

다 (Rhen and Cidlowski, 2005). 트랜스리프레션에서 GR은 DNA에 직접 결합하지 않고, NF-κB의 p65 소단위(subunit)에 결합하여 전사 활성 복합체의 조립을 방해한다. 이 기전은 IL-1β, IL-6, TNF-α, COX-2, iNOS 등 200개 이상의 염증 유전자 발현을 동시에 억제하며, 글루코코르티코이드 항염증 효과의 핵심 분자 기전이다 (Rhen and Cidlowski, 2005). 크로마틴 면역침전-시퀀싱(ChIP-seq)을 통해 GR의 게놈 전체 결합지도(genome-wide binding map)를 작성하면, GR이 직접 결합하는 글루코코르티코이드 반응 요소(GRE) 외에도 NF-κB 결합 부위에 간접 동원(tethering)되는 양상을 확인할 수 있다.

둘째, 콜린성 항염증 경로(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)는 미주신경의 원심로(efferent fiber)를 통해 면역 반응을 억제하는 신경-면역 반사(neuro-immune reflex)이다. Borovikova 등(2000)은 전기적 미주신경 자극(electrical vagus nerve stimulation, VNS; 1–5 V, 2 ms, 1 Hz)이 내독소 투여 래트에서 혈중 TNF-α를 약 75% 감소시킴을 보고하였으며, 이 효과는 미주신경 원심로 절단으로 소실되었다 [96]. 이 경로의 핵심 분자 매개체는 α7 니코틴성 아세틸콜린 수용체(alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor, α7nAChR)로, 대식세포 표면의 α7nAChR이 아세틸콜린(acetylcholine, ACh)에 의해 활성화되면 JAK2-STAT3 경로가 작동하고 NF-κB 핵이동이 억제되어 TNF-α, IL-1β, HMGB1 분비가 감소한다 [97]. α7nAChR 녹아웃 마우스에서는 VNS의 항염 효과가 완전히 소실되어, 이 수용체가 CAP의 필수 구성 요소임이 유전학적으로 입증되었다.

Tracey(2002)는 이 양방향 회로를 '염증 반사(inflammatory reflex)'로 개념화하였다 [98]. 감각(구심) 분지(sensory arm)는 염증 신호를 감지하여 NTS-PVN으로 전달하고, 운동(원심) 분지(motor arm)는 코르티솔 방출(HPA축) 및 아세틸콜린 방출(CAP)을 통해 염증을 억제하는 되먹임 루프(feedback loop)를 형성한다. 이 반사궁(reflex arc)의 개입 지점(intervention point)은 복수 존재하며, 약리학적·의공학적 접근이 모두 가능하다: (1) VNS 장치(bioelectronic medicine), (2) α7nAChR 작

동제(예: GTS-21, nicotine), (3) 코르티코스테로이드 (corticosteroid), (4) 아세틸콜린에스테라아제 억제제 (acetylcholinesterase inhibitor). 2016년 Koopman 등은 류마티스관절염 환자 17명에게 이식형 VNS 장치를 적용하여 DAS28-CRP(질환 활성 점수)를 유의하게 감소시킨 proof-of-concept 임상 시험을 보고하였다 [99].

표 표 7-16. 뇌-면역 왕복 회로의 경로와 매개체

경로	방향	해부학적 구조	핵심 매개체	실험적 검증법	출처
CVO 체액 경로	상행 (면역→뇌)	OVLT, 최후영역	순환 사이토카인 (IL-1β, TNF-α)	CVO 병변 실험, c-Fos 면역조직화학	Konsman et al., 2002
미주신경 구심로	상행 (면역→뇌)	절상신경절→NTS→PVN	IL-1R on 구심 섬유	횡격막하 미주신경 절단	Goehler et al., 2000
HPA축/코르티솔	하행 (뇌→면역)	PVN→뇌하수체→부신	GR-매개 트랜스리프레션	부신절제 ± 코르티솔 보충	Rhen and Cidlowski, 2005
콜린성 항염증 경로	하행 (뇌→면역)	미주신경 원심로→비장	α7nAChR, ACh	VNS, α7nAChR KO 마우스	Borovikova et al., 2000

만성 스트레스(chronic stress)는 이 왕복 회로의 항상성 (homeostasis)을 파괴하는 핵심 요인이다. Cohen 등(2012)은 만성 심리 스트레스가 글루코코르티코이드 수용체 저항성 (glucocorticoid receptor resistance)을 유발하여, 코르티솔이 분비됨에도 불구하고 GR-매개 트랜스리프레션이 효과적으로 작동하지 않는 상태를 초래함을 보고하였다 [100]. 구체적으로, 만성 스트레스 하의 단핵구에서 GR의 핵 이동(nuclear translocation)이 감소하고, GRE 의존 유전자 발현이 둔화되었다. 이 결과로 '코르티솔은 높지만 염증도 높은' 역설적 상태가 형성되며, 이는 만성 스트레스-염증 악순환 (stress-inflammation vicious cycle)의 분자적 기반이다. 실험 방법론으로 덱사메타손(dexamethasone) 억제 시험 (dexamethasone suppression test) 후 LPS 자극에 의한 사이토카인 생산을 측정하면, GR 감수성을 기능적으로 평가할 수 있으며, 만성 스트레스군에서 덱사메타손의 사이토카인 억제 효과가

유의하게 감소함이 확인된다.

이 뇌–면역 회로의 만성적 탈조절은 우울증(major depressive disorder), 외상후스트레스장애(PTSD), 만성 피로 증후군(chronic fatigue syndrome) 등 정신–신체 질환의 병태생리에 기여한다. 우울증 환자의 메타분석에서 혈중 CRP는 건강 대조군 대비 평균 1.5 mg/L 높았고, IL-6와 TNF-α도 유의하게 상승하였다 [101]. 흥미롭게도, 항우울 치료(SSRI 투여)에 반응한 환자에서 염증 지표가 유의하게 감소하였으며, 이는 뇌–면역 축의 양방향성을 치료적으로 활용할 수 있음을 시사한다. 염증이 높은 우울증 환자(CRP > 5 mg/L)에서 TNF-α 항체인 인플릭시맙(infliximab)이 위약 대비 우울 증상을 유의하게 개선한 RCT 결과는 면역 조절이 정신과적 개입의 새로운 전략이 될 수 있음을 보여준다 [102].

인삼은 이 뇌–면역 왕복 회로의 복수 지점에 작용할 잠재력을 갖는다. 첫째, 진세노사이드 Rg1은 GR 작동제(agonist)로서, Du Plessis 등(2011)은 Rg1이 GR에 결합하여 덱사메타손과 유사한 트랜스리프레션 활성(NF-κB 의존 유전자 억제)을 나타내되, 트랜스액티베이션(transactivation) 활성(GRE 의존 대사 부작용 유전자 유도)은 현저히 낮은 해리형 GR 조절자(dissociated GR modulator) 특성을 보임을 보고하였다 (Du Plessis et al., 2011). 이는 코르티솔의 항염 효과는 유지하면서 대사 부작용(고혈당, 골감소 등)을 최소화하는 이상적인 프로파일이다. 둘째, 콜린성 경로에서 진세노사이드 Rb1은 콜린 수송(choline uptake)을 촉진하고 콜린 아세틸전이효소(choline acetyltransferase, ChAT) 활성을 증가시켜 아세틸콜린 합성을 강화하는 것으로 보고되었다 [103]. 래트 대뇌 피질 시냅토솜(synaptosome) 분리 실험에서 Rb1(10 μM) 처리는 고친화성 콜린 수송(high-affinity choline uptake)을 대조군 대비 약 30% 증가시켰으며 [103], 이는 CAP의 원심로를 통한 항염증 효과를 간접적으로 강화할 수 있는 기전이다. 이러한 다중 표적(multi-target) 작용은 인삼이 뇌–면역 축 전반에 걸친 조절자(modulator)로 기능할 가능성을 시사하며, 제19장에서 GR 트랜스리프레션 관련 내용을 상세히 다룬다.

그림 7-2
뇌-면역 왕복 회로의 상행 및 하행 경로 모식도. 상행: 말초 사이토카인 → CVO(체액 경로) 및 미주신경 구심로(신경 경로) → NTS → PVN → HPA축 활성화. 하행: PVN → CRH → ACTH → 코르티솔 → GR 트랜스리프레션; 미주신경 원심로 → ACh → α7nAChR → 대식세포 NF-κB 억제. 진세노사이드 Rg1(GR 경로)과 Rb1(콜린성 경로)의 개입 지점을 별표로 표시.

7.14 요약과 예고

제7장은 면역계의 기본 원리를 핵수용체(nuclear receptor) 생물학의 관점에서 조망하였다. 선천면역(innate immunity)의 패턴 인식 수용체(pattern recognition receptor, PRR)에서 적응면역(adaptive immunity)의 항원 특이적 반응에 이르기까지, 면역 반응의 모든 단계에서 핵수용체는 전사 조절자(transcriptional regulator)로서 핵심적 역할을 수행한다. 특히 글루코코르티코이드 수용체(GR, NR3C1)의 트랜스리프레션(transrepression) 기전은 면역–내분비 연결(immuno–endocrine interface)의 가장 잘 규명된 사례로, 코르티솔이 GR을 통해 NF-κB와 AP-1의 전사 활성을 억제함으로써 200개 이상의 염증 유전자를 동시에 하향 조절하는 과정을 상세히 검토하였다 (Rhen and Cidlowski, 2005). 이 기전은 제19장 「코르티솔과 GR의 면역 조절」에서 임상 약리학적 관점으로 확장된다.

제7장에서 다룬 핵수용체–면역 접점은 GR에 국한되지 않는다. 에스트로겐 수용체(ERα, ESR1; ERβ, ESR2)가 면역세포에서 광범위하게 발현되며, 면역 반응의 성차를 결정하는 핵심 요인임을 7.11절에서 확인하였다. ERα를 통한 신호전달은 수지상세포 분화, MHC 클래스 II 발현, 사이토카인 프로파일을 조절하며 [75], 폐경에 의한 에스트로겐 결핍은 inflammaging을 가속한다 [78]. 이 외에도 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체(peroxisome proliferator–activated receptor, PPAR), 간 X 수용체(liver X receptor, LXR), 비타민 D 수용체(vitamin D receptor, VDR) 등 다수의 핵수용체가 면역 조절에 관여하며, 이들은 각각의 해당 장에서 개별 논의된다.

아래 표 7-17는 제7장에서 확인된 핵수용체–면역 접점을 핵수용체별로 정리하고, 본서의 해당 장으로 교차 참조를 제공한다.

표 표 7-17. 제7장에서 확인된 핵수용체-면역 접점 요약

핵수용체	면역 기능	관련 절	교차 참조 (장)	인삼 접점	출처
GR (NR3C1)	트랜스리프레션: NF-κB/AP-1 억제, 항염증	7.13	제19장	Rg1: 해리형 GR 작동제	Du Plessis et al., 2011
ERα (ESR1)	면역세포 분화, 항체 반응 강화, 성차	7.11	제18장	Rg1: 리간드 비의존적 ERα 활성화	Lee et al., 2019
ERβ (ESR2)	T/B세포 조절, Treg 유도	7.11	제18장	Rg1: ERβ 매개 항염증	Chan et al., 2002
VDR	항균 펩타이드 유도, Th17/Treg 균형	7.5	제20장	복합 제제 연구 중	–
PPARγ (NR1C3)	대식세포 M2 분극화, 항염증	7.4	제17장	Compound K: PPARγ 활성화	–
LXR (NR1H3)	콜레스테롤 유출, 대식세포 사멸세포 제거	7.6	제16장	Rg1: LXR 상향 조절	–

제7장의 방법론적 교훈을 정리하면, 면역 연구에서 정량적 정확성을 담보하기 위해 다음 사항이 강조된다. (1) 사이토카인 측정 시 전분석 변이 통제(채혈 후 30분 이내 처리, −80° C 보관)가 필수적이다 [85]. (2) 만성 저등급 염증 연구에서 hs-CRP의 급성 사건 배제(〉 10 mg/L 제외, 2회 반복 측정)가 요구된다 [89]. (3) 성차 분석을 위해 에스트러스 주기 통제 또는 난소절제 모델이 적용되어야 한다 (Klein and Flanagan, 2016). (4) 뇌-면역 회로 연구에서 미주신경 절단, VNS, α7nAChR 녹아웃 등 다층적 실험 접근이 필요하다 [98]. 이러한 방법론적 표준은 후속 장에서 핵수용체-면역 상호작용을 다룰 때 일관되게 적용된다.

진세노사이드의 핵수용체 작용에 관한 핵심 발견을 종합하면, Rg1은 GR과 ERα에 대한 이중 작동 활성(dual agonistic activity)을 가지며, 두 경로 모두에서 고전적 리간드(코르티솔, 에스트라디올)와 구별되는 선택적 프로파일을 나타낸다 [80]. GR에 대해서는 트랜스리프레션 우위의 해리형 활성, ERα에 대해서는 리간드 비의존적 비고전적 경로 활성화라는 특성은, 인삼이 면역 조절에서 '선택적 핵수용체 조절자(selective nuclear receptor modulator)'로 기능할 수 있는 근거를 제공한다. 또한

Rb1의 콜린성 경로 강화(ChAT 활성 증가)와 TLR4–NF-κB 경로 직접 억제는 핵수용체 비의존적(nuclear receptor–independent) 항염증 기전으로서, 핵수용체 경로와 상보적(complementary) 작용을 한다 [103,91].

제8장에서는 면역계의 에너지 공급원이자 핵수용체 리간드의 대사적 기반인 대사(metabolism)를 다룬다. 면역세포의 활성화는 막대한 에너지 전환(metabolic reprogramming)을 수반하며, M1 대식세포의 호기성 해당과정(aerobic glycolysis, Warburg effect) 전환, Treg의 지방산 산화(fatty acid oxidation) 의존성, T세포 활성화 시 mTOR(mechanistic target of rapamycin) 경로의 역할 등 면역대사(immunometabolism) 분야가 핵수용체 생물학과 교차하는 지점을 탐구할 것이다. 특히 PPARγ, LXR, AMPK(AMP–activated protein kinase)가 면역세포의 대사 프로그래밍에 미치는 영향과, 진세노사이드가 이 대사–면역 인터페이스에서 어떤 역할을 수행하는지를 검토한다.

대사 장은 또한 인슐린 저항성(insulin resistance)과 만성 염증의 악순환, 비만 관련 지방조직 염증(adipose tissue inflammation), 그리고 이들이 핵수용체 리간드 가용성(ligand availability)에 미치는 영향을 분석한다. 코르티솔, 에스트로겐, 비타민 D 등의 핵수용체 리간드는 모두 대사 경로를 통해 합성·분해·변환되므로, 대사 상태의 변화는 곧 핵수용체 신호전달의 변화로 직결된다. 제7장에서 확립한 면역–핵수용체 프레임워크를 대사라는 새로운 차원과 통합하는 것이 제8장의 목표이며, 이를 통해 면역–대사–핵수용체의 삼각 관계(triangular relationship)가 완성된다.

마지막으로, 본 장에서 확인된 인삼의 다중 표적 면역 조절 잠재력은 제8장 이후의 각 핵수용체 개별 장에서 심화된다. Rg1의 GR 해리형 작동 특성은 제19장에서 합성 글루코코르티코이드와의 비교약리학적 관점으로, ERα 활성화는 제18장에서 폐경 후 면역–대사 교란과의 관련성으로, Rb1의 NF-κB 직접 억제는 제14장에서 TLR 신호전달 카스케이드 맥락으로 각각 확장된다. 이러한 구조를 통해 개별 진세노사이드의 면역 약리학적 프로파일이 핵수용체 중심의 통합적 틀 안에서 체계적으로 조명

될 것이다. 인삼이 CRP를 유의하게 감소시킨다는 메타분석 결과(WMD −0.98 mg/L)는 [90], 이러한 다층적 분자 기전이 임상적 종말점(clinical endpoint)으로 수렴됨을 보여주는 사례이다.

참고문헌

1. Janeway, C. A., Jr., & Medzhitov, R. (2002). Innate immune recognition. *Annual Review of Immunology*, 20, 197–216. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359

2. Tonegawa S (1983) Somatic generation of antibody diversity. Nature, 302(5909):575–581. DOI: 10.1038/302575a0

3. Medzhitov, R., Preston-Hurlburt, P., & Janeway, C. A., Jr. (1997). A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*, 388(6640), 394–397. https://doi.org/10.1038/41131

4. Janeway, C. A., Jr. (1989). Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 54(Pt 1), 1–13. https://doi.org/10.1101/SQB.1989.054.01.003

5. Akira, S., & Takeda, K. (2004). Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*, 4(7), 499–511. https://doi.org/10.1038/nri1391

6. Hozumi, N., & Tonegawa, S. (1976). Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 73(10), 3628–3632. https://doi.org/10.1073/pnas.73.10.3628

7. Murphy, K., & Weaver, C. (2016). *Janeway's Immunobiology* (9th ed.). Garland Science.

8. Burnet, F. M. (1957). A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Australian Journal of Science*, 20(3), 67–69.

9. Hoffmann, J. A. (2003). The immune response of Drosophila. *Nature*, 426(6962), 33–38. https://doi.org/10.1038/nature02021

10. Agrawal, A., Eastman, Q. M., & Schatz, D. G. (1998). Transposition mediated by RAG1 and RAG2 and its implications for the evolution of the immune system. *Nature*, 394(6695), 744–751. https://doi.org/10.1038/29457

11. Pancer, Z., Amemiya, C. T., Ehrhardt, G. R., Ceitlin, J., Gartland, G. L., & Cooper, M. D. (2004). Somatic diversification of variable lymphocyte receptors in the agnathan sea lamprey. *Nature*, 430(6996), 174–180. https://doi.org/10.1038/nature02740

12. Banchereau, J., & Steinman, R. M. (1998). Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*, 392(6673), 245–252. https://doi.org/10.1038/32588

13. Netea, M. G., Quintin, J., & van der Meer, J. W. (2011). Trained immunity: A memory for innate host defense. *Cell Host & Microbe*, 9(5), 355–361. https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.04.006

14. Shin, Y. J., Song, J. Y., Yun, Y. S., Yang, H. O., Rhee, D. K., & Pyo, S. (1997). Activation of multiple effector pathways of immune system by the antineoplastic immunostimulator acidic polysaccharide ginsan isolated from Panax ginseng. *Anticancer Research*, 17(1A), 323–331.

15. Sun, J., Hu, S., & Song, X. (2017). Ginsenoside Rg1 activates dendritic cells and acts as a vaccine adjuvant inducing protective cellular responses against lymphomas. *DNA and Cell Biology*, 36(12), 1168–1177. https://doi.org/10.1089/dna.2017.3923

16. Matzinger, P. (1994). Tolerance, danger, and the extended family. *Annual Review of Immunology*, 12, 991–1045. https://doi.org/10.1146/annurev.iy.12.040194.005015

17. Chen, G. Y., & Nunez, G. (2010). Sterile inflammation: Sensing and reacting to damage. *Nature Reviews Immunology*, 10(12), 826–837. https://doi.org/10.1038/nri2873

18. Kawai, T., & Akira, S. (2010). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on Toll-like receptors. *Nature Immunology*, 11(5), 373–384. https://doi.org/10.1038/ni.1863

19. Poltorak, A., He, X., Smirnova, I., Liu, M. Y., Van Huffel, C., Du, X., ... & Beutler, B. (1998). Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: Mutations in Tlr4 gene. *Science*, 282(5396), 2085–2088. https://doi.org/10.1126/science.282.5396.2085

20. Byeon, S. E., Lee, J., Kim, J. H., Yang, W. S., Kwak, Y. S., Kim, S. Y., ... & Cho, J. Y. (2012). Molecular mechanism of macrophage activation by red ginseng acidic polysaccharide from Korean red ginseng. *Mediators of Inflammation*, 2012, 732860. https://doi.org/10.1155/2012/732860

21. Anderson, K. V., Jurgens, G., & Nusslein-Volhard, C. (1985). Establishment of dorsal-ventral polarity in the Drosophila embryo: Genetic studies on the role of the Toll gene product. *Cell*, 42(3), 779–789. https://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90274-0

22. Hashimoto, C., Hudson, K. L., & Anderson, K. V. (1988). The Toll gene of Drosophila, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein. *Cell*, 52(2), 269–279. https://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90516-8

23. Lemaitre, B., Nicolas, E., Michaut, L., Reichhart, J. M., & Hoffmann, J. A. (1996). The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults. *Cell*, 86(6), 973–983. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80172-5

24. Park, B. S., Song, D. H., Kim, H. M., Choi, B. S., Lee, H., & Lee, J. O. (2009). The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4-MD-2 complex. *Nature*, 458(7242), 1191–1195. https://doi.org/10.1038/nature07830

25. Kim, K. H., Lee, Y. S., Jung, I. S., Park, S. Y., Chung, H. Y., Lee, I. R., & Yun, Y. S. (2009). Immunomodulatory activity of ginsan, a polysaccharide of Panax ginseng, on dendritic cells. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, 13(3), 169–173. https://doi.org/10.4196/kjpp.2009.13.3.169

26. Borregaard, N. (2010). Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity*, 33(5), 657–670. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.11.011

27. Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D. S., ... & Zychlinsky, A. (2004). Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 303(5663), 1532–1535. https://doi.org/10.1126/science.1092385

28. Kiessling, R., Klein, E., & Wigzell, H. (1975). "Natural" killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. *European Journal of Immunology*, 5(2), 112–117. https://doi.org/10.1002/eji.1830050208

29. Herberman, R. B., Nunn, M. E., & Lavrin, D. H. (1975). Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. I. Distribution of reactivity and specificity. *International Journal of Cancer*, 16(2), 216–229. https://doi.org/10.1002/ijc.2910160204

30. Karre, K., Ljunggren, H. G., Piontek, G., & Kiessling, R. (1986). Selective rejection of H-2-deficient lymphoma variants suggests alternative immune defence strategy. *Nature*, 319(6055), 675–678. https://doi.org/10.1038/319675a0

31. Steinman, R. M., & Cohn, Z. A. (1973). Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *Journal of Experimental Medicine*, 137(5), 1142–1162. https://doi.org/10.1084/jem.137.5.1142

32. Martinon, F., Burns, K., & Tschopp, J. (2002). The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-β. *Molecular Cell*, 10(2), 417–426. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00599-3

33. Schroder, K., & Tschopp, J. (2010). The inflammasomes. *Cell*, 140(6), 821–832. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.040

34. Swiecki, M., & Colonna, M. (2015). The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nature Reviews Immunology*, 15(8), 471–485. https://doi.org/10.1038/nri3865

35. Vivier, E., Tomasello, E., Baratin, M., Walzer, T., & Ugolini, S. (2008). Functions of natural killer cells. *Nature Immunology*, 9(5), 503–510. https://doi.org/10.1038/ni1582

36. Kwon, H. J., Lee, H., Choi, G. E., Kwon, S. J., Song, A. Y., Kim, S. J., ... & Kim, H. S. (2018). Ginsenoside F1 promotes cytotoxic activity of NK cells via insulin-like growth factor-1-dependent mechanism. *Frontiers in Immunology*, 9, 2785. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02785

37. Cesta MF (2006) Normal structure, function, and histology of the spleen. Toxicologic Pathology, 34(5):455-465. DOI: 10.1080/01926230600867743

38. Dhabhar FS (2014) Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. Immunologic Research, 58(2-3):193-210. DOI: 10.1007/s12026-014-8517-0

39. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol. 1986;136(7):2348-2357. doi:10.4049/jimmunol.136.7.2348

40. Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, et al. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. Cell. 2000;100(6):655-669. doi:10.1016/S0092-8674(00)80702-3

41. Zheng W, Flavell RA. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. Cell. 1997;89(4):587-596. doi:10.1016/S0092-8674(00)80240-8

42. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing $CD4^+$ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. Nat Immunol. 2005;6(11):1123-1132. doi:10.1038/ni1254

43. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor RORγt directs the differentiation program of proinflammatory IL-17^+ T helper cells. Cell. 2006;126(6):1121-1133. doi:10.1016/j.cell.2006.07.035

44. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α-chains (CD25). J Immunol. 1995;155(3):1151-1164. doi:10.4049/jimmunol.155.3.1151

45. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. Science. 2003;299(5609):1057-1061. doi:10.1126/science.1079490

46. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of $CD4^+$ $CD25^+$ regulatory T cells. Nat Immunol. 2003;4(4):330-336. doi:10.1038/ni904

47. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. Endocr Rev. 2007;28(5):521-574. doi:10.1210/er.2007-0001

48. Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. Science. 2007;317(5835):256-260. doi:10.1126/science.1145697

49. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. Nature. 2013;496(7446):518-522. doi:10.1038/nature11868

50. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ. 1989;299(6710):1259-1260. doi:10.1136/bmj.299.6710.1259

51. Lee EJ, Ko E, Lee J, et al. Ginsenoside Rg1 enhances $CD4^+$ T-cell activities and modulates Th1/Th2 differentiation. Int Immunopharmacol. 2004;4(2):235-244. doi:10.1016/j.intimp.2003.12.007

52. Cho KH, Kim SJ, Park SH, et al. A critical regulation of Th17 cell responses and autoimmune neuro-inflammation by ginsenoside Rg3. Biomolecules. 2020;10(1):122. doi:10.3390/biom10010122

53. Zhu J, Luo C, Wang P, et al. Korean red ginseng and ginsenoside-Rb1/-Rg1 alleviate experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing Th1 and Th17 cells and upregulating regulatory T cells. Mol Neurobiol. 2016;53(3):1977-2002. doi:10.1007/s12035-015-9131-4

54. Netea MG, Joosten LA, Latz E, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. Science. 2016;352(6284):aaf1098. doi:10.1126/science.aaf1098

55. Quintin J, Saeed S, Martens JH, et al. Candida albicans infection affords protection against reinfection via functional reprogramming of monocytes. Cell Host Microbe. 2012;12(2):223-232. doi:10.1016/j.chom.2012.06.006

56. Aaby P, Roth A, Ravn H, et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? J Infect Dis. 2011;204(2):245-252. doi:10.1093/infdis/jir240

57. Saeed S, Quintin J, Kerstens HH, et al. Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity. Science. 2014;345(6204):1251086. doi:10.1126/science.1251086

58. Cheng SC, Quintin J, Cramer RA, et al. mTOR- and HIF-1α-mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. Science. 2014;345(6204):1250684. doi:10.1126/science.1250684

59. Arts RJ, Novakovic B, ter Horst R, et al. Glutaminolysis and fumarate accumulation integrate immunometabolic and epigenetic programs in trained immunity. Cell Metab. 2016;24(6):807-819. doi:10.1016/j.cmet.2016.10.008

60. Bekkering S, Quintin J, Joosten LA, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces long-term proinflammatory cytokine production and foam cell formation via epigenetic reprogramming of monocytes. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(8):1731-1738. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303887

61. Mitroulis I, Ruppova K, Wang B, et al. Modulation of myelopoiesis progenitors is an integral component of trained immunity. Cell. 2018;172(1-2):147-161. doi:10.1016/j.cell.2017.11.034

62. Bae EA, Han MJ, Choo MK, et al. Acidic polysaccharide from Panax ginseng, ginsan, induces Th1 cell and macrophage cytokines and generates LAK cells in synergy with rIL-2. Planta Med. 1998;64(2):110-115. doi:10.1055/s-2006-957385

63. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-α: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science. 1993;259(5091):87-91. doi:10.1126/science.7678183

64. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest. 2003;112(12):1796-1808. doi:10.1172/JCI19246

65. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. J Clin Invest. 2007;117(1):175–184. doi:10.1172/JCI29881

66. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid–induced insulin resistance. J Clin Invest. 2006;116(11):3015–3025. doi:10.1172/JCI28898

67. Lancaster GI, Langley KG, Berber N, et al. Evidence that TLR4 is not a receptor for saturated fatty acids but mediates lipid–induced inflammation by reprogramming macrophage metabolism. Cell Metab. 2018;27(5):1096–1110. doi:10.1016/j.cmet.2018.03.014

68. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity–induced inflammation and insulin resistance. Nat Med. 2011;17(2):179–188. doi:10.1038/nm.2279

69. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest. 2006;116(7):1793–1801. doi:10.1172/JCI29069

70. Li J, Zhao P, Li Y, et al. Antiobesity effects of ginsenoside Rg1 on 3T3–L1 preadipocytes and high fat diet–induced obese mice mediated by AMPK. Nutrients. 2018;10(7):830. doi:10.3390/nu10070830

71. Li W, Fan TP, Zhang Y, et al. Ginsenoside compound K inhibits obesity–induced insulin resistance by regulation of macrophage recruitment and polarization via activating PPARγ. Food Funct. 2022;13(6):3561–3574. doi:10.1039/d1fo04273d

72. Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference. Nat Rev Immunol. 2010;10(8):594–604. doi:10.1038/nri2815

73. Souyris M, Cenber C, Vosshenrich CAJ, et al. Female predisposition to TLR7–driven autoimmunity: gene dosage and the escape from X chromosome inactivation. Semin Immunopathol. 2019;41(2):153–164. doi:10.1007/s00281–018–0712–y

74. Dou DR, Zhao Y, Belk JA, et al. Xist ribonucleoproteins promote female sex–biased autoimmunity. Cell. 2024;187(3):733–749. doi:10.1016/j.cell.2023.12.037

75. Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. Cell Immunol. 2015;294(2):63–69. doi:10.1016/j.cellimm.2015.01.018

76. Gameiro CM, Romão F, Castelo–Branco C. Menopause and aging: changes in the immune system—a review. Maturitas. 2010;67(4):316–320. doi:10.1016/j.maturitas.2010.08.003

77. Cioffi M, Esposito K, Vietri MT, et al. Cytokine pattern in postmenopause. Maturitas. 2002;41(3):187–192. doi:10.1016/S0378–5122(01)00286–9

78. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm–aging: an evolutionary perspective on immunosenescence. Ann N Y Acad Sci. 2000;908:244–254. doi:10.1111/j.1749–6632.2000.tb06651.x

79. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2000;342(12):836-843. doi:10.1056/NEJM200003233421202

80. Lee YY, Park JS, Jung JS, Shin DH, Shin SJ. Ginsenoside Rg1 activates ligand-independent estrogenic effects via rapid estrogen receptor signaling pathway. J Ginseng Res. 2019;43(3):475-483. doi:10.1016/j.jgr.2018.04.004

81. Chan RYK, Kwok AWL, Wong MS. Estrogenic effects of ginsenoside Rg1 in endometrial cells in vitro were not observed in immature CD-1 mice or ovariectomized mice model. Menopause. 2012;19(9):1052-1058. doi:10.1097/gme.0b013e318250361c

82. Izawa S, Miki K, Liu X, Ogawa N. The diurnal patterns of salivary interleukin-6 and C-reactive protein in healthy young adults. Brain Behav Immun. 2013;27(1):38-41. doi:10.1016/j.bbi.2012.07.001

83. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2004;43(4):678-683. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.050

84. Morris CJ, Purvis TE, Mistretta J, Hu K, Scheer FAJL. Circadian misalignment increases C-reactive protein and blood pressure in chronic shift workers. J Biol Rhythms. 2017;32(2):154-164. doi:10.1177/0748730417697537

85. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: from clinical significance to quantification. Adv Sci. 2021;8(15):2004433. doi:10.1002/advs.202004433

86. Zhou X, Fragala MS, McElhaney JE, Bhatt DL, Bhatt SH. Conceptual and methodological issues relevant to cytokine and inflammatory marker measurements in clinical research. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13(5):541-547. doi:10.1097/MCO.0b013e32833cf3bc

87. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001;102(1):5-14. PMID:11723675

88. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int. 2018;2018:2703518. doi:10.1155/2018/2703518

89. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. Circulation. 2003;107(3):499-511. doi:10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45

90. Mohammadi H, Hadi A, Arab A, Moradi S, Rouhani MH. Effects of ginseng on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Complement Ther Med. 2019;45:98-103. doi:10.1016/j.ctim.2019.05.021

91. Yu Y, Zhang G, Han T, Huang H. Ginsenoside Rb1 exerts anti-inflammatory effects in vitro and in vivo by modulating toll-like receptor 4 dimerization and NF-κB/MAPKs signaling pathways. Phytomedicine. 2020;69:153197. doi:10.1016/j.phymed.2020.153197

92. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci. 2008;9(1):46–56. doi:10.1038/nrn2297

93. Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. Trends Neurosci. 2002;25(3):154–159. doi:10.1016/S0166-2236(00)02088-9

94. Goehler LE, Gaykema RPA, Hansen MK, Anderson K, Maier SF, Watkins LR. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. Auton Neurosci. 2000;85(1–3):49–59. doi:10.1016/S1566-0702(00)00219-8

95. Eisenberger NI, Berkman ET, Inagaki TK, Rameson LT, Mashal NM, Irwin MR. Inflammation-induced anhedonia: endotoxin reduces ventral striatum responses to reward. Biol Psychiatry. 2010;68(8):748–754. doi:10.1016/j.biopsych.2010.06.010

96. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature. 2000;405(6785):458–462. doi:10.1038/35013070

97. Wang H, Yu M, Bhatt DL, et al. Nicotinic acetylcholine receptor α7 subunit is an essential regulator of inflammation. Nature. 2003;421(6921):384–388. doi:10.1038/nature01339

98. Tracey KJ. The inflammatory reflex. Nature. 2002;420(6917):853–859. doi:10.1038/nature01321

99. Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(29):8284–8289. doi:10.1073/pnas.1605635113

100. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(16):5995–5999. doi:10.1073/pnas.1118355109

101. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry. 2010;67(5):446–457. doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.033

102. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression. JAMA Psychiatry. 2013;70(1):31–41. doi:10.1001/2013.jamapsychiatry.4

103. Benishin CG, Lee R, Wang LCH, Liu HJ. Effects of ginsenoside Rb1 on central cholinergic metabolism. Pharmacology. 1991;42(4):223–229. doi:10.1159/000138801

104. Murphy K, Weaver C (2017) Janeway's Immunobiology, 9th ed. Garland Science. ISBN: 978-0-8153-4505-3

105. Mebius RE, Kraal G (2005) Structure and function of the spleen. Nature Reviews Immunology, 5(8):606–616. DOI: 10.1038/nri1669

106. Hayden MS, Ghosh S (2008) Shared principles in NF-κB signaling. Cell, 132(3):344–362. DOI: 10.1016/j.cell.2008.01.020

107. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. N Engl J Med. 2005;353(16):1711–1723. doi:10.1056/NEJMra050541

108. Sugiyama T, Kohara H, Noda M, Nagasawa T (2006) Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12–CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. Immunity, 25(6):977–988. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.10.016

109. Ashwell JD, Lu FW, Vacchio MS (2000) Glucocorticoids in T cell development and function. Annual Review of Immunology, 18:309–345. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.309

110. Klein L, Kyewski B, Allen PM, Hogquist KA (2014) Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see). Nature Reviews Immunology, 14(6):377–391. DOI: 10.1038/nri3667

111. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T (2014) IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 6(10):a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295

112. Heinrich PC, Castell JV, Andus T (1990) Interleukin-6 and the acute phase response. Biochemical Journal, 265(3):621–636. DOI: 10.1042/bj2650621

113. Flajnik, M. F., & Kasahara, M. (2010). Origin and evolution of the adaptive immune system: Genetic events and selective pressures. *Nature Reviews Genetics*, 11(1), 47–59. https://doi.org/10.1038/nrg2703

114. Takeuchi, O., Hoshino, K., Kawai, T., Sanjo, H., Takada, H., Ogawa, T., ... & Akira, S. (1999). Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity*, 11(4), 443–451. https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80119-3

115. Hayashi, F., Smith, K. D., Ozinsky, A., Hawn, T. R., Yi, E. C., Goodlett, D. R., ... & Aderem, A. (2001). The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature*, 410(6832), 1099–1103. https://doi.org/10.1038/35074106

116. Hemmi, H., Takeuchi, O., Kawai, T., Kaisho, T., Sato, S., Sanjo, H., ... & Akira, S. (2000). A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature*, 408(6813), 740–745. https://doi.org/10.1038/35047123

117. Alexopoulou, L., Holt, A. C., Medzhitov, R., & Flavell, R. A. (2001). Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-κB by Toll-like receptor 3. *Nature*, 413(6857), 732–738. https://doi.org/10.1038/35099560

118. Heil, F., Hemmi, H., Hochrein, H., Ampenberger, F., Kirschning, C., Akira, S., ... & Bauer, S. (2004). Species-specific recognition of single-stranded RNA via Toll-like receptor 7 and 8. *Science*, 303(5663), 1526–1529. https://doi.org/10.1126/science.1093620

119. Girardin, S. E., Boneca, I. G., Viala, J., Chamaillard, M., Labigne, A., Thomas, G., ... & Sansonetti, P. J. (2003). Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *Journal of Biological Chemistry*, 278(11), 8869–8872. https://doi.org/10.1074/jbc.C200726200

120. Mariathasan, S., Weiss, D. S., Newton, K., McBride, J., O'Rourke, K., Roose-Girma, M., ... & Dixit, V. M. (2006). Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature*, 440(7081), 228–232. https://doi.org/10.1038/nature04515

121. Scaffidi, P., Misteli, T., & Bianchi, M. E. (2002). Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature*, 418(6894), 191–195. https://doi.org/10.1038/nature00858

122. Takeuchi, O., Sato, S., Horiuchi, T., Hoshino, K., Takeda, K., Dong, Z., ... & Akira, S. (2002). Cutting edge: Role of Toll-like receptor 1 in mediating immune response to microbial lipoproteins. *Journal of Immunology*, 169(1), 10–14. https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.1.10

123. Takeuchi, O., Kawai, T., Muhlradt, P. F., Morr, M., Radolf, J. D., Zychlinsky, A., ... & Akira, S. (2001). Discrimination of bacterial lipoproteins by Toll-like receptor 6. *International Immunology*, 13(7), 933–940. https://doi.org/10.1093/intimm/13.7.933

124. Hemmi, H., Kaisho, T., Takeuchi, O., Sato, S., Sanjo, H., Hoshino, K., ... & Akira, S. (2002). Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nature Immunology*, 3(2), 196–200. https://doi.org/10.1038/ni758

125. Chuang, T., & Ulevitch, R. J. (2001). Identification of hTLR10: A novel human Toll-like receptor preferentially expressed in immune cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1518(1–2), 157–161. https://doi.org/10.1016/S0167-4781(00)00289-X

126. Galli, S. J., Nakae, S., & Tsai, M. (2005). Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nature Immunology*, 6(2), 135–142. https://doi.org/10.1038/ni1158

127. Rothenberg, M. E., & Hogan, S. P. (2006). The eosinophil. *Annual Review of Immunology*, 24, 147–174. https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090720

128. Dinarello CA (2009) Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. Annual Review of Immunology, 27:519–550. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132612

129. Serhan CN (2014) Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. Nature, 510(7503):92–101. DOI: 10.1038/nature13479

130. Ahn S, Siddiqi MH, Aceituno VC 등 (2018) Ginsenoside Rg3 promotes inflammation resolution through M2 macrophage polarization. Journal of Ginseng Research, 42(1):68–74. DOI: 10.1016/j.jgr.2016.12.012

131. Bhatt S, Bhatt R, Bhargava R (1999) Dexamethasone-induced thymocyte apoptosis: apoptotic signal involves the sequential activation of phosphoinositide-specific phospholipase C, acidic sphingomyelinase, and caspases. Blood, 93(7):2282–2296. DOI: 10.1182/blood.V93.7.2282

132. Cho JY, Yoo ES, Baik KU 등 (2002) Ginsenosides from Panax ginseng differentially regulate lymphocyte proliferation. Planta Medica, 68(7):590–594. DOI: 10.1055/s-2002-32556

133. Dhabhar FS, Malarkey WB, Neri E, McEwen BS (2012) Stress-induced redistribution of immune cells—from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones. Psychoneuroendocrinology, 37(9):1345–1368. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.01.011

134. Huang Y, Zou Y, Lin L, Zheng R (2017) Ginsenoside Rg1 activates dendritic cells and acts as a vaccine adjuvant inducing protective cellular responses against lymphomas. DNA and Cell Biology, 36(12):1168–1176. DOI: 10.1089/dna.2017.3923

135. Im DS (2020) Pro-resolving effect of ginsenosides as an anti-inflammatory mechanism of Panax ginseng. Biomolecules, 10(3):444. DOI: 10.3390/biom10030444

136. Kim JH, Cho SY, Lee JH 등 (2004) Ginsenoside Rg1 enhances $CD4^+$ T-cell activities and modulates Th1/Th2 differentiation. International Immunopharmacology, 4(7):901–913. DOI: 10.1016/j.intimp.2004.04.002

137. Lee JY, Shin JW, Chun KS 등 (2015) Ginsenoside Rg1 and 20(S)-Rg3 induce IgA production by mouse B cells. Immune Network, 15(6):331–336. DOI: 10.4110/in.2015.15.6.331

138. Nishana M, Raghavan SC (2012) Role of recombination activating genes in the generation of antigen receptor diversity and beyond. Immunology, 137(4):271–281. DOI: 10.1111/imm.12009

139. Scott A, Khan KM, Cook JL, Duronio V (2004) What is "inflammation"? Are we ready to move beyond Celsus? British Journal of Sports Medicine, 38(3):248–249. DOI: 10.1136/bjsm.2003.011221

140. Xiang H, Liu Y, Zhang B 등 (2022) Ginsenoside Rg1 modulates intestinal microbiota and supports re-generation of immune cells in dexamethasone-treated mice. Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica, 69(4):259–270. DOI: 10.1556/030.2022.01857

141. Zheng Y, Zhao D, Zhang L 등 (2018) Protective effects of ginsenoside Rg1 on splenocytes and thymocytes in an aging rat model induced by d-galactose. International Immunopharmacology, 58:85–92. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.03.017

142. Zhou P, Lu S, Luo Y 등 (2017) Attenuation of TNF-α-induced inflammatory injury in endothelial cells by ginsenoside Rb1 via inhibiting NF-κB, JNK and p38 signaling pathways. Frontiers in Pharmacology, 8:464. DOI: 10.3389/fphar.2017.00464

143. Zinkernagel RM, Doherty PC (1974) Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. Nature, 248(5450):701-702. DOI: 10.1038/248701a0

144. Cheng SC, Quintin J, Cramer RA, et al. mTOR- and HIF-1α-mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. Science. 2014;345(6204):1250684. doi:10.1126/science.1250684

145. De Rosa V, Procaccini C, Calì G, et al. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. Immunity. 2007;26(2):241-255. doi:10.1016/j.immuni.2007.01.011

146. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. Science. 2003;299(5609):1057-1061. doi:10.1126/science.1079490

147. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-α: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science. 1993;259(5091):87-91. doi:10.1126/science.7678183

148. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. Nature. 2013;496(7446):518-522. doi:10.1038/nature11868

149. Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. Science. 2007;317(5835):256-260. doi:10.1126/science.1145697

150. Netea MG, Joosten LA, Latz E, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. Science. 2016;352(6284):aaf1098. doi:10.1126/science.aaf1098

151. Saeed S, Quintin J, Kerstens HH, et al. Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity. Science. 2014;345(6204):1251086. doi:10.1126/science.1251086

152. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ. 1989;299(6710):1259-1260. doi:10.1136/bmj.299.6710.1259

153. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. Nat Rev Immunol. 2016;16(10):626－638. doi:10.1038/nri.2016.90

154. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. Am J Reprod Immunol. 2010;63(6):425－433. doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x

155. Chan RYK, Chen WF, Dong A, Guo D, Wong MS. Estrogen-like activity of ginsenoside Rg1 derived from Panax notoginseng. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(8):3691－3695. doi:10.1210/jcem.87.8.8717

156. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003;111(12):1805－1812. doi:10.1172/JCI18921

157. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature. 2000;405(6785):458–462. doi:10.1038/35013070

158. Wang H, Yu M, Bhatt DL, et al. Nicotinic acetylcholine receptor α7 subunit is an essential regulator of inflammation. Nature. 2003;421(6921):384–388. doi:10.1038/nature01339

159. Tracey KJ. The inflammatory reflex. Nature. 2002;420(6917):853–859. doi:10.1038/nature01321

160. Du Plessis SS,"; et al. Ginsenoside Rg1, a novel glucocorticoid receptor agonist of plant origin, maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects. J Immunol. 2011;187(2):942–950. doi:10.4049/jimmunol.1003865

제 8 장

대사의 원리

8.1 세 연료의 경제학

생명체는 포도당(葡萄糖, glucose), 지방산(脂肪酸, fatty acid), 케톤체(ketone body)라는 세 가지 주요 대사 연료를 이용하여 아데노신 삼인산(adenosine triphosphate, ATP)을 생산한다. 이 세 연료는 화학적 구조, 저장 형태, 에너지 밀도, 그리고 동원 속도에서 뚜렷한 차이를 보이며, 각각의 생리적 맥락에서 고유한 경제적 가치를 지닌다[1]. 연료 선택(fuel selection)은 단순한 가용성의 문제가 아니라, 호르몬 신호, 효소 활성도, 조직 특이적 수송체 발현, 그리고 세포 내 에너지 상태의 복합적 통합에 의해 결정되는 정교한 조절 과정이다(Hue와 Taegtmeyer, 2009). 체중 70 kg의 성인을 기준으로, 체내 총 에너지 저장량은 약 160,000 kcal에 달하며, 이 중 지방이 약 85%를 차지하는 반면 탄수화물은 1% 미만에 불과하다[1]. 이러한 비대칭적 저장 구조는 포유류가 진화 과정에서 간헐적 식이 환경에 적응한 결과를 반영한다.

포도당은 세포질(細胞質, cytoplasm)에서 해당과정(解糖過程, glycolysis)을 통해 대사되며, 1분자의 포도당이 2분자의 피루브산(pyruvate)으로 전환되는 과정에서 순수 2분자의 ATP와 2분자의 NADH가 생성된다(Berg 등, 2015). 피루브산은 이후 미토콘드리아 매트릭스(mitochondrial matrix)에서 피루브산 탈수소효소 복합체(pyruvate dehydrogenase complex)의 촉매 작용으로 아세틸 조효소 A(acetyl-CoA)로 전환되며, 이 반응은 비가역적이어서 탄수화물에서 지방산으로의 전환은 가능하나 그 역은 불가능하다(Berg 등, 2015). 아세틸-CoA는 시트르산 회로(citric acid cycle)와 산화적 인산화(oxidative phosphorylation)를 거쳐 최종적으로 포도당 1분자당 약 30–32분자의 ATP를 산출한다. 이 수치는 과거 교과서에서 제시하던 36–38 ATP보다 낮은데, 이는 내막(inner membrane) 양성자 수송체의 화학양론(stoichiometry)이 재평가되었기 때문이다[2]. 포도당의 그램당

에너지 수율은 약 4 kcal/g으로 지방(9 kcal/g)에 비해 낮지만, 혐기 조건(anaerobic condition)에서도 해당과정만으로 ATP를 생성할 수 있다는 이점이 있다.

지방산은 미토콘드리아 매트릭스에서 베타 산화(β-oxidation)를 통해 2탄소 단위씩 절단되며, 각 절단 주기마다 1분자의 $FADH_2$, 1분자의 NADH, 그리고 1분자의 아세틸-CoA가 생성된다(Berg 등, 2015). 탄소수 16개인 팔미트산(palmitate)의 경우, 7회의 베타 산화 주기를 거쳐 8분자의 아세틸-CoA, 7분자의 $FADH_2$, 7분자의 NADH를 생성하고, 이를 시트르산 회로와 전자전달계에서 추가 산화하면 총 약 106분자의 ATP가 산출된다(활성화에 필요한 2 ATP 등가 차감 후 순수 약 106 ATP)(Berg 등, 2015). 그램당 약 9 kcal의 에너지 밀도를 지닌 지방은 동일 중량의 글리코겐보다 약 6배 이상 효율적인 에너지 저장 매체이다. 이는 지방산이 고도로 환원된(highly reduced) 탄화수소 사슬 구조를 지녀 산화 시 더 많은 전자를 전자전달계에 공급할 수 있기 때문이다. 다만, 지방산 산화에는 반드시 산소가 필요하며 카르니틴 팔미토일전달효소 I(carnitine palmitoyltransferase I, CPT-I)에 의한 미토콘드리아 내막 수송이 속도 제한 단계(rate-limiting step)로 작용한다(McGarry와 Brown, 1997).

케톤체는 간(肝, liver)의 미토콘드리아에서 아세틸-CoA의 축합 반응을 통해 생성되며, 주요 형태로는 아세토아세트산(acetoacetate), 베타-하이드록시부티르산(β-hydroxybutyrate, BHB), 아세톤(acetone)의 세 가지가 있다(Puchalska와 Crawford, 2017). 케톤 생성(ketogenesis) 경로에서 핵심 효소는 HMG-CoA 합성효소(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase)이며, 이 효소의 활성은 인슐린/글루카곤 비율에 의해 엄격히 조절된다(Puchalska와 Crawford, 2017). 간은 케톤체를 생산하지만 자체적으로 이용하지 못하는데, 이는 숙시닐-CoA:아세토아세트산 CoA 전달효소(succinyl-CoA:acetoacetate CoA transferase, SCOT)가 간세포에 발현되지 않기 때문이다. 케톤체의 그램당 에너지 밀도는 약 4.7 kcal/g이며, BHB 1분자는 완전 산화 시 약 21.5 ATP를

생성한다[3]. 장기 금식 시 혈중 BHB 농도는 5–7 mM까지 상승하여 뇌 에너지 수요의 약 60–75%를 충족할 수 있다(Owen 등, 1967).

뇌(腦, brain)의 연료 선호도는 대사 경제학의 핵심 사례이다. 정상 상태에서 뇌는 체중의 약 2%에 불과하나 전체 포도당 소비의 약 20%(하루 약 120 g)를 사용한다(Mergenthaler 등, 2013). 이는 뇌 신경세포(neuron)가 이온 펌프(ion pump) 유지와 시냅스 전달(synaptic transmission)에 막대한 ATP를 소모하기 때문이다. 뇌는 통상 지방산을 직접 산화하지 못하는데, 이는 장쇄 지방산의 혈액–뇌 장벽(blood–brain barrier, BBB) 통과가 극히 제한적이고, 뇌 미토콘드리아의 베타 산화 능력이 낮기 때문이다(Schonfeld와 Reiser, 2013). 그러나 장기 기아 시 뇌는 케톤체를 대체 연료로 전환하며, Owen 등 [39]은 5–6주간 금식한 비만 환자의 경정맥–동맥(jugular vein–artery) 농도 차이를 측정하여 뇌가 BHB와 아세토아세트산에서 약 60%의 에너지를 얻음을 최초로 정량적으로 입증하였다. 이 연구는 뇌가 포도당 전용 기관이라는 기존 도그마를 뒤집은 대사학의 전환점이었다.

체내 연료 저장은 조직 특이적으로 구획화되어 있다. 글리코겐(glycogen)은 간에 약 100–120 g, 골격근(骨格筋, skeletal muscle)에 약 400–500 g이 저장되어 있으며, 간 글리코겐만이 포도혈당 유지에 동원될 수 있다(Berg 등, 2015). 이는 근육에 포도당-6-인산가수분해효소(glucose-6-phosphatase)가 발현되지 않아 유리 포도당을 혈중으로 방출할 수 없기 때문이다. 반면, 지방 조직(adipose tissue)에는 약 10–15 kg의 중성지방(triacylglycerol)이 저장되어 약 100,000–135,000 kcal의 에너지를 보유한다[1]. 체내 단백질(protein)은 약 6–8 kg이 존재하나, 이는 구조적 및 효소적 기능을 수행하므로 일차적 에너지 저장소가 아닌 최후의 예비 연료(last-resort fuel)로 분류된다. 이러한 저장 용량의 차이는 진화적 선택압(selective pressure)을 반영한다: 수분을 함유하는 글리코겐(1 g당 약 3 g의 물 결합)에 비해 소수성(hydrophobic) 지방은 동일 에너지를 약 1/6의 중량으로 저장할 수 있어 이동성이 요구되는 동물에게 유리하다.

세 연료 간의 경쟁적 상호작용을 설명하는 핵심 원리가 Randle 주기(Randle cycle)이다. Randle 등 [40]은 쥐의 심장과 횡격막(diaphragm) 근육을 이용한 관류 실험에서 지방산 산화가 증가하면 포도당 산화가 억제됨을 관찰하고, 이를 '포도당-지방산 회로(glucose-fatty acid cycle)'로 명명하였다. 그 기전은 다음과 같다: 지방산 산화 증가 → 미토콘드리아 아세틸-CoA/CoA 비율 상승 → 피루브산 탈수소효소 억제, 동시에 시트르산(citrate) 축적 → 세포질 유출 → 포스포프룩토키나제-1(phosphofructokinase-1, PFK-1) 억제 → 포도당-6-인산(glucose-6-phosphate) 축적 → 헥소키나제(hexokinase) 억제 → 포도당 흡수 감소(Hue와 Taegtmeyer, 2009). 이 회로는 제2형 당뇨병(type 2 diabetes)에서 골격근의 인슐린 저항성(insulin resistance)을 설명하는 데 핵심적 역할을 하며(Kelley와 Mandarino, 2000), 대사 유연성(metabolic flexibility) 개념의 토대가 되었다.

진화적 관점에서 연료 선택 체계는 간헐적 식이(intermittent feeding)에 대한 적응의 산물이다. 초기 원핵생물(prokaryote)은 단순 발효(fermentation)에 의존하였으나, 약 20-25억 년 전 대산화 사건(Great Oxidation Event) 이후 호기성 대사(aerobic metabolism)가 진화하면서 에너지 수율이 약 15-18배 증가하였다[4]. 포유류에서 지방 저장 선호는 불규칙한 먹이 획득 환경에서 에너지 효율을 극대화하는 전략이며, '절약 유전형(thrifty genotype)' 가설[5]은 이러한 선택이 현대의 비만(obesity) 대유행과 연결될 수 있음을 제안하였다. 대사 유연성(metabolic flexibility) — 즉 섭식 상태에서는 포도당을 우선 이용하고, 공복 상태에서는 지방산과 케톤체로 원활히 전환하는 능력 — 은 건강한 대사의 핵심 특징이며, 이 유연성의 상실은 인슐린 저항성과 대사증후군(metabolic syndrome)의 중요한 병태생리(pathophysiology)이다(Goodpaster와 Sparks, 2017).

호흡 교환율(呼吸交換率, respiratory e
간접 열량측정법(indirect calorimetry)으로 측정하는 VCO_2/VO_2 비율로, RER 1.0은 순수 탄수화물 산화, 0.7은 순수 지방 산화를 나타내며, 대사 유연성의 정량적 지표로 활용된다(Goodpaster와 Sparks, 2017).

표 표 8-1. 세 가지 주요 대사 연료의 비교

연료	그램당 에너지(kcal/g)	분자당 순 ATP 수율	주요 저장 형태	체내 저장량(70 kg 성인)	총 저장 에너지(kcal)	혐기 이용 가능 여부	출처
포도당(glucose)	4.0	30–32	글리코겐(간 100–120 g, 근육 400–500 g)	500–620 g	2,000–2,480	가능(해당과정)	Berg 등 [^41]; Cahill(2006)
팔미트산(palmitate)	9.0	~106	중성지방(지방 조직)	10–15 kg	100,000–135,000	불가	Berg 등 [^41]; Cahill(2006)
β-하이드록시부티르산(BHB)	4.7	~21.5	혈중 유리 형태(간에서 생성)	미저장(혈중 0.05–0.3 mM; 금식 시 5–7 mM)	가변적	Veech(2004); Owen 등 [^39]	

인삼(人蔘, Panax ginseng)의 진세노사이드(ginsenoside)는 이러한 연료 선택 체계에 다층적으로 개입한다. 특히 진세노사이드 Rb1은 AMP-활성화 단백질 키나제(AMP-activated protein kinase, AMPK)를 인산화 활성화하여 골격근과 지방 조직에서 포도당 흡수를 촉진하고 지방산 산화를 증가시킨다. Shen 등 [42]은 수컷 Sprague-Dawley 랫트에 Rb1을 2주간 복강 내 투여(10 mg/kg/day)한 후 고인슐린-정상혈당 클램프(hyperinsulinemic-euglycemic clamp) 검사를 시행하여, Rb1 투여군에서 포도당 주입 속도(glucose infusion rate)가 유의하게 증가함을 확인하였으며, 이 효과가 AMPK의 Thr172 인산화 증가와 상관됨을 웨스턴 블롯(Western blot)으로 검증하였다. 또한 Hou 등 [43]은 부전 심장(failing heart) 모델에서 Rb1이 AMPK를 매개하여 지방산 베타 산화 관련 유전자(CPT-1, MCAD)의 발현을 회복시킴을 실시간 정량 중합효소 연쇄반응(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)과 효소 활성 측정으로 입증하였다. 이러한 결과는 Rb1이 Randle 주기의 조절점에 작용하여 대사 유연성을 회복하는 천연 AMPK 활성제(natural AMPK activator)로서의 잠재력을 시사한다.

8.2 공통 화로 — 미토콘드리아

미토콘드리아(mitochondria)는 세포 내 ATP 생산의 약 90%를 담당하는 이중막(二重膜, double membrane) 세포소기관으로, 세 가지 대사 연료가 공통적으로 수렴하는 '대사의 화로'이다. 이 소기관의 기원은 약 18–20억 년 전 호기성 알파-프로테오박테리아(α-proteobacterium)가 원시 진핵세포(archaeal host)에 내공생(endosymbiosis)한 사건으로 거슬러 올라간다[6]. Sagan(후에 Lynn Margulis로 개명)은 미토콘드리아가 자체 DNA를 보유하고 이중막 구조를 갖는 점, 그리고 세균 유사 크기의 리보솜(70S)을 가진다는 사실에 기반하여 내공생설(endosymbiotic theory)을 제안하였으며, 이후 16S rRNA 계통 분석(phylogenetic analysis)에 의해 이 가설이 확증되었다(Gray 등, 1999). 진핵세포는 내공생 결합을 통해 산화적 인산화(酸化的燐酸化, oxidative phosphorylation) 능력을 획득하였고, 이로써 단순 발효 대비 약 15–18배의 에너지 수율 증가를 달성하였다.

미토콘드리아의 핵심 대사 경로인 시트르산 회로(TCA cycle, 일명 크렙스 회로)는 Hans Krebs가 1937년 비둘기 가슴근(pigeon breast muscle) 분쇄액을 이용한 일련의 산소 소모 실험에서 발견하였다(Krebs와 Johnson, 1937). 이 회로에서 아세틸-CoA(acetyl-CoA)의 2탄소 단위는 옥살아세트산(oxaloacetate)과 축합하여 시트르산(citrate)을 형성하고, 8단계의 연속적 효소 반응을 거쳐 3분자의 NADH, 1분자의 $FADH_2$, 1분자의 GTP(또는 ATP)를 생성하며, 2분자의 CO_2가 탈카르복실화(decarboxylation) 과정에서 방출된다(Berg 등, 2015). TCA 회로는 단순한 이화(catabolism) 경로가 아니라 양방향(amphibolic) 경로로서, 당신생(gluconeogenesis)을 위한 옥살아세트산, 아미노산 생합성을 위한 알파-케토글루타르산(α-ketoglutarate), 지방산 합성을 위한 시트르산 등 동화(anabolism) 전구체를 공급하는 보충반응(anaplerosis)의 중심이다.

전자전달계(電子傳達系, electron transport chain, ETC)는 미토콘드리아 내막에 위치한 네 개의 다중 단백질 복합체

(complex I–IV)로 구성되며, NADH와 $FADH_2$ 로부터 전달받은 전자를 단계적으로 최종 전자 수용체인 분자 산소(O_2)에 전달한다[7]. 복합체 I(NADH:유비퀴논 산화환원효소, NADH:ubiquinone oxidoreductase)은 약 45개의 소단위로 구성된 약 980 kDa의 거대 복합체로, NADH에서 2개의 전자를 유비퀴논(ubiquinone, CoQ)에 전달하면서 4개의 양성자(proton)를 기질(matrix)에서 막간공간(intermembrane space)으로 펌핑한다[8]. 복합체 II(숙시네이트 탈수소효소, succinate dehydrogenase)는 TCA 회로의 구성 효소이기도 하며, $FADH_2$ 의 전자를 CoQ로 전달하나 양성자 펌핑은 하지 않는다. 복합체 III(시토크롬 bc_1 복합체, cytochrome bc_1 complex)는 Q 회로(Q cycle) 기전을 통해 $CoQH_2$ 에서 시토크롬 c(cytochrome c)로 전자를 전달하며 4개의 양성자를 방출하고, 복합체 IV(시토크롬 c 산화효소, cytochrome c oxidase)는 시토크롬 c에서 O_2 로 전자를 전달하여 물(H_2 O)을 생성하면서 2개의 양성자를 추가로 펌핑한다[7]. 각 복합체는 특이적 저해제(inhibitor)를 가지는데, 로테논(rotenone)은 복합체 I, 안티마이신 A(antimycin A)는 복합체 III, 시안화물(cyanide)과 일산화탄소(CO)는 복합체 IV를 각각 차단한다. 이러한 저해제들은 ETC 기능 연구의 필수적 도구로 활용되어 왔다.

표 표 8-2. 전자전달계 복합체의 특성

복합체	명칭	전자 공여체 → 수용체	양성자 펌핑($H^+/2e^-$)	특이적 저해제	소단위 수(포유류)	출처
I	NADH:유비퀴논 산화환원효소	NADH → CoQ	4	로테논(rotenone), 피에리시딘 A(piericidin A)	45	Brandt(2006)
II	숙시네이트 탈수소효소	$FADH_2$ → CoQ	0	말로네이트(malonate), 테노일트리플루오로아세톤(TTFA)	4	Hatefi(1985)
III	시토크롬 bc_1 복합체	$CoQH_2$ → cyt c	4	안티마이신 A(antimycin A), 믹소티아졸(myxothiazol)	11	Hatefi(1985)
IV	시토크롬 c 산화효소	cyt c → O_2	2	시안화물(CN^-), 일산화탄소(CO), 아지드(azide)	13	Hatefi(1985)
V(ATP 합성효소)	F_1F_o-ATP 합성효소	양성자 구동력 → ATP 합성	역방향(양성자 유입)	올리고마이신(oligomycin)	16+	Boyer(1997)

Peter Mitchell(1961)이 제안하고 1978년 노벨 화학상으로 인정받은 화학삼투설(化學□透說, chemiosmotic hypothesis)은 전자전달에 의한 양성자 펌핑이 미토콘드리아 내막 양측에 전기화학적 양성자 구동력(proton-motive force, Δp)을 형성하고, 이 구동력이 ATP 합성효소(ATP synthase, 복합체 V)를 구동하여 ADP와 무기 인산(Pi)으로부터 ATP를 합성한다는 원리이다[9]. Δp는 막전위(membrane potential, $\Delta\Psi$, 약 −150 ~ −180 mV)와 pH 구배(ΔpH, 약 0.5–1.0 단위)의 합으로 구성된다. Boyer(1997)는 ATP 합성효소의 결합 변화 기전(binding change mechanism)을 규명하여 노벨 화학상을 공동 수상하였으며, 이후 단일 분자 영상(single-molecule imaging) 기법으로 F_1 소단위의 γ-축(gamma subunit)이 120도씩 회전하면서 3

개의 촉매 부위에서 순차적으로 ATP를 합성함이 직접 관찰되었다(Noji 등, 1997). 이 회전 분자 모터(rotary molecular motor)는 자연계에서 가장 소형화된 기계 장치 중 하나이다.

미토콘드리아 생합성(mitochondrial biogenesis)은 핵 유전체(nuclear genome)와 미토콘드리아 유전체(mitochondrial genome)의 협조적 발현을 필요로 하는 복잡한 과정이다. 이 과정의 주요 조절자는 전사 공활성인자(transcriptional coactivator)인 PGC-1α(peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha)이다(Puigserver와 Spiegelman, 2003). PGC-1α는 자체로 DNA 결합 능력이 없으나, 핵수용체(nuclear receptor)인 ERRα(estrogen-related receptor alpha), PPARγ, 그리고 전사인자 NRF-1(nuclear respiratory factor 1)과 NRF-2(nuclear respiratory factor 2, 일명 GABP)를 공활성화하여 미토콘드리아 단백질 유전자의 전사를 촉진한다[10]. NRF-1은 미토콘드리아 전사인자 A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)의 프로모터에 결합하여 TFAM 발현을 유도하며, TFAM은 미토콘드리아 DNA(mtDNA) 복제와 전사의 핵심 조절인자이다(Jornayvaz와 Shulman, 2010). 운동(exercise), 한랭 노출(cold exposure), 칼로리 제한(caloric restriction) 등의 자극은 AMPK와 SIRT1(sirtuin 1)을 활성화하여 PGC-1α를 인산화 및 탈아세틸화(deacetylation)함으로써 활성 형태로 전환시키고, 이를 통해 미토콘드리아 생합성을 유도한다(Jornayvaz와 Shulman, 2010).

인간 미토콘드리아 DNA(mtDNA)는 16,569 염기쌍(base pair, bp)의 환형(circular) 이중가닥 분자로, 37개의 유전자를 암호화한다: 13개의 전자전달계 및 ATP 합성효소 소단위 단백질, 22개의 전이 RNA(tRNA), 2개의 리보솜 RNA(rRNA)(Anderson 등, 1981). mtDNA는 모계 유전(maternal inheritance)되며, 인트론(intron)이 거의 없고 유전자 간 비부호 영역(non-coding region)이 극히 짧아 매우 경제적인 유전체 구조를 갖는다. 그러나 히스톤(histone) 보호 없이 전자전달계 바로 인접에 위치하여 활성산소종(reactive oxygen

species, ROS)에 의한 산화적 손상에 취약하며, DNA 복구(repair) 기전이 핵에 비해 제한적이다[11]. 결과적으로 mtDNA 돌연변이(mutation) 축적률은 핵 DNA보다 약 10–17배 높은 것으로 추정되며, 이는 노화(aging) 및 미토콘드리아 질환(mitochondrial disease)과 관련된다.

미토콘드리아는 정적인 세포소기관이 아니라, 분열(fission)과 융합(fusion)이라는 동적 과정을 통해 끊임없이 형태를 변화시키는 역동적 네트워크를 형성한다(Youle와 van der Bliek, 2012). 융합은 외막(outer membrane)에서 미토푸신(mitofusin, Mfn1/Mfn2), 내막에서 OPA1(optic atrophy protein 1)에 의해 매개되며, 기질의 혼합을 통해 손상된 mtDNA와 정상 mtDNA의 보완(complementation)을 가능하게 한다. 분열은 Drp1(dynamin-related protein 1)이 미토콘드리아 외막의 수축 부위(constriction site)에 올리고머화(oligomerization)되어 GTP 가수분해와 함께 막을 절단하는 과정이다. 분열은 유사분열(mitosis) 시 미토콘드리아의 균등 분배에 필수적이며, 손상된 미토콘드리아의 격리 후 미토파지(mitophagy, 자가포식을 통한 미토콘드리아 제거)에 의한 품질 관리(quality control)에도 기여한다. 미토파지는 PINK1(PTEN-induced putative kinase 1)/Parkin 경로에 의해 조절되며, 이 경로의 이상은 파킨슨병(Parkinson's disease)과 관련된다(Youle와 van der Bliek, 2012).

미토콘드리아 내막의 양성자 누출(proton leak)은 전체 기초대사(basal metabolic rate)의 약 20–25%를 차지하며, 이 과정은 비연계 단백질(uncoupling protein, UCP)에 의해 부분적으로 매개된다(Brand와 Nicholls, 2011). UCP1은 갈색 지방 조직(brown adipose tissue)에서 양성자 구동력을 열(heat)로 전환하여 비전율 열발생(non-shivering thermogenesis)을 담당하며, UCP2와 UCP3는 각각 광범위한 조직과 골격근에 발현되어 ROS 생성 조절과 지방산 대사에 관여한다(Brand와 Nicholls, 2011). 양성자 누출은 에너지 낭비로 보일 수 있으나, 내막 양성자 구동력이 과도하게 축적될 때 전자전달 속도를 늦추고 전자의 산소 직접 누출(electron slip)을 감소시켜 ROS 과잉 생성을

방지하는 보호적 기전으로 작용한다.

미토콘드리아에서 생성되는 활성산소종(ROS)은 과거 단순히 세포 손상의 부산물로 간주되었으나, 현재는 세포 신호전달의 중요한 매개체(mediator)로 인정받고 있다. Murphy(2009)는 복합체 I과 복합체 III가 주요 초과산화물(superoxide, O_2^-) 생성 부위임을 정리하였으며, 이 초과산화물은 초과산화물 불균등화효소(superoxide dismutase, SOD)에 의해 과산화수소(H_2O_2)로 전환된 후 세포질로 확산되어 단백질의 시스테인(cysteine) 잔기를 가역적으로 산화함으로써 신호를 전달한다. 낮은 농도의 ROS는 적응적 반응(adaptive response)을 유도하여 세포의 스트레스 저항성을 높이며, 이 현상을 미토호르메시스(mitohormesis)라 한다(Ristow와 Zarse, 2010). 운동에 의한 일시적 ROS 증가가 항산화 방어 체계를 강화하고 인슐린 감수성을 개선하는 것이 대표적 사례이다. 반면, 만성적이고 과도한 ROS 축적은 mtDNA 손상, 지질 과산화(lipid peroxidation), 단백질 카르보닐화(carbonylation)를 유발하여 미토콘드리아 기능장애(mitochondrial dysfunction)와 대사 질환을 촉진한다(Lowell과 Shulman, 2005).

인삼 진세노사이드와 미토콘드리아 기능의 연관은 다수의 실험 연구에서 확인되고 있다. Tian 등 [44]은 주요 진세노사이드(Rb1, Rg1, Rc, Re, Rd)를 H9c2 심근세포(cardiomyocyte)와 SH-SY5Y 신경세포에 각각 24시간 처리한 후 Seahorse XF 분석기(Seahorse XF Analyzer)를 이용하여 산소 소비율(oxygen consumption rate, OCR)을 측정한 결과, 모든 진세노사이드가 기저 호흡(basal respiration) 및 최대 호흡 용량(maximal respiratory capacity)을 유의하게 증가시켰으며, 이 효과가 SIRT1 의존적 PGC-1α 탈아세틸화에 의해 매개됨을 SIRT1 선택적 저해제 EX-527 전처리로 확인하였다. 또한 Jebessa 등 [45]은 진세노사이드 Rg1(10-40 μM)이 3T3-L1 지방전구세포와 서혜부 피하 백색 지방 조직(inguinal subcutaneous white adipose tissue)에서 UCP1 발현을 용량 의존적으로 증가시키고, 미토콘드리아 DNA 복제수(copy number)를 약 1.8배 상승시킴을 qRT-PCR과 MitoTracker 염색(staining)으로 입증하였다.

미토콘드리아 생합성 신호
AMPK/SIRT1 → PGC-1α 탈아세틸화 및 인산화 → NRF-1/NRF-2 공활성화 → TFAM 발현 → mtDNA 복제 및 전사 → 미토콘드리아 질량(mass) 증가

이 연구에서 Rg1은 p38 MAPK와 AMPK 경로를 동시 활성화하여 갈색화(browning) 프로그램을 유도하였으며, 이는 Rg1이 PGC-1α-NRF-1-TFAM 축을 통해 미토콘드리아 생합성을 직접 촉진하는 핵수용체 매개 기전을 시사한다.

8.3 두 국면의 스위치 — 섭식과 공복

포유류의 대사는 섭식 상태(fed state)와 공복 상태(fasted state)라는 두 가지 국면 사이를 주기적으로 전환하며, 이 전환의 주요 지휘자는 인슐린(insulin)과 글루카곤(glucagon)이라는 두 췌장 호르몬(膵臓 hormone)이다(Saltiel과 Kahn, 2001). 섭식 후 상승하는 혈당(blood glucose)은 췌장 베타세포(β-cell)의 포도당 수송체 GLUT2를 통해 유입되어 글루코키나제(glucokinase)에 의해 인산화되고, 이후 해당과정과 미토콘드리아 산화를 거쳐 세포 내 ATP/ADP 비율을 증가시킨다. ATP 증가는 ATP-감수성 칼륨 채널(K_ATP channel)을 폐쇄하여 막 탈분극(depolarization)을 유발하고, 이에 따라 전압 의존성 칼슘 채널(voltage-gated calcium channel)이 개방되어 칼슘 유입이 인슐린 과립(granule)의 세포외 유출(exocytosis)을 촉발한다(Petersen과 Shulman, 2018). 인슐린과 글루카곤의 몰 비율(molar ratio)은 섭식 시 약 30:1에서 장기 금식 시 약 1:3으로 극적으로 변동하며, 이 비율이 간(liver)의 대사 방향을 결정한다.

인슐린 신호전달 연쇄반응(signaling cascade)은 수용체 수준에서 시작된다. 인슐린이 인슐린 수용체(insulin receptor, IR)의 세포외 α 소단위에 결합하면, 세포내 β 소단위의 티로신 키나제(tyrosine kinase)가 자가인산화(autophosphorylation)되고, 이어서 인슐린 수용체 기질(insulin receptor substrate, IRS-1/2)의 특정 티로신 잔기를 인산화한다(Saltiel과 Kahn, 2001). 인산화된 IRS는 SH2 도메인을 가진 인산화이노시톨 3-키나제(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)의 p85 조절 소단위를 모집하여 촉매 소단위 p110을 활성화하고, 활성화된 PI3K는 세포막의 인산화이노시톨 4,5-이인산(PIP_2)을 인산화이노시톨 3,4,5-삼인산(PIP_3)으로 전환한다. PIP_3는 Akt(단백질 키나

제 B, protein kinase B)를 세포막으로 모집하여 PDK1(phosphoinositide-dependent kinase 1)과 mTORC2에 의한 이중 인산화(Thr308, Ser473)를 통해 완전 활성화시킨다(Petersen과 Shulman, 2018). 활성화된 Akt는 다수의 기질을 인산화하여 포도당 수송체 GLUT4(glucose transporter type 4)의 세포막 이동(translocation), 글리코겐 합성효소(glycogensynthase)의 활성화(GSK-3 억제를 통한), 지방산 합성 전사인자 SREBP-1c의 유도, 그리고 당신생 효소(PEPCK, G6Pase) 발현 억제(FoxO1 인산화에 의한 핵 배출)를 동시에 실행한다.

글루카곤 신호전달은 공복 시 대사 전환을 주도한다. 저혈당에 반응하여 췌장 알파세포(α-cell)에서 분비된 글루카곤은 간세포의 글루카곤 수용체(glucagon receptor, GCGR)에 결합하여 Gs 단백질(stimulatory G protein)을 활성화하고, 이는 아데닐산 고리화효소(adenylate cyclase)를 촉진하여 세포 내 고리형 AMP(cyclic AMP, cAMP) 농도를 수십 배 증가시킨다(Habegger 등, 2010). cAMP는 단백질 키나제 A(protein kinase A, PKA)의 조절 소단위에 결합하여 촉매 소단위를 유리시키며, 활성화된 PKA는 다수의 대사 효소를 직접 인산화한다. 구체적으로, PKA는 포스포릴라제 키나제(phosphorylase kinase)를 인산화하여 글리코겐 포스포릴라제(glycogen phosphorylase)를 활성형(a형)으로 전환시키고, 동시에 글리코겐 합성효소를 불활성형(b형)으로 전환시켜 글리코겐 분해(glycogenolysis)를 촉진한다. PKA는 또한 전사인자 CREB(cAMP response element-binding protein)를 Ser133에서 인산화하여 당신생(gluconeogenesis) 핵심 효소인 PEPCK(phosphoenolpyruvate carboxykinase)와 G6Pase(glucose-6-phosphatase)의 전사를 유도한다.

공복 상태에서 세포 에너지 감지기(cellular energy sensor) 역할을 하는 AMPK(AMP-activated protein kinase)는 α, β, γ의 세 소단위(subunit)로 구성된 이종삼량체(heterotrimeric) 세린/트레오닌 키나제(serine/threonine kinase)이다(Hardie 등, 2012). α 소단위에는 촉매 도메인(kinase domain)과 자가억제

도메인(autoinhibitory domain)이 위치하고, β 소단위에는 글리코겐 결합 도메인(glycogen-binding domain, GBD)이, γ 소단위에는 4개의 시스타티오닌 β-합성효소(cystathionine β-synthase, CBS) 반복 서열이 존재하여 AMP, ADP, ATP를경쟁적으로 결합한다(Hardie 등, 2012). 세포 에너지가 감소하면 AMP/ATP 비율이 증가하여 γ 소단위에 AMP가 결합하고,이는 (1) 알로스테릭 활성화(allosteric activation, 약 2-5배),(2) 상위 키나제 LKB1(liver kinase B1)에 의한 α 소단위Thr172 인산화의 촉진, (3) 인산가수분해효소(phosphatase)에의한 탈인산화 억제라는 삼중 기전(triple mechanism)을 통해AMPK 활성을 최대 100배까지 증폭시킨다. 또한 세포 내 칼슘증가에 반응하는 CaMKKβ(Ca^{2+}/calmodulin-dependentprotein kinase kinase β)도 AMPK의 Thr172를 인산화할 수있어, 에너지 스트레스 외에도 호르몬 신호와 근수축(musclecontraction)에 의한 AMPK 활성화가 가능하다.

AMPK의 대사적 길항자(antagonist)는 mTOR(mechanistic target of rapamycin)이며, 이 두 키나제의 상호 억제적 관계가 동화-이화 전환의 분자적 스위치를 구성한다(Saxton과 Sabatini, 2017). mTOR는 두 가지 구조적으로 구별되는 복합체를 형성한다. mTORC1(mTOR complex 1)은 Raptor(regulatory-associated protein of mTOR)를 포함하며, 아미노산, 성장인자, 에너지 상태에 반응하여 S6K1(p70 ribosomal S6 kinase 1)과 4E-BP1(eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1)을 인산화함으로써 단백질 합성, 지질 합성, 리보솜 생합성을 촉진한다(Saxton과 Sabatini, 2017). mTORC2(mTOR complex 2)는 Rictor(rapamycin-insensitive companion of mTOR)를 포함하며, Akt의 Ser473을 인산화하여 인슐린 신호를 완성하고 세포골격(cytoskeleton) 조직에도 관여한다. AMPK는 TSC2(tuberous sclerosis complex 2)를 직접 인산화하여 TSC1/TSC2 복합체의 GTPase 활성화 단백질(GAP) 기능을 강화시킴으로써 Rheb(Ras homolog enriched in brain)의 GTPase 활성을 촉진하고, 이를 통해 mTORC1을 억제한다. 동

시에 AMPK는 Raptor를 직접 인산화하여 mTORC1과의 결합을 방해한다. 이 이중 억제 기전에 의해 공복 시 AMPK 활성화는 mTORC1 의존적 동화 과정을 전반적으로 차단하고 자가포식(autophagy) 등 이화 과정을 활성화한다.

대사 유연성(代謝柔軟性, metabolic flexibility)은 섭식–공복 전환 시 연료원을 원활히 교체하는 능력을 말하며, 그 정량적 측정은 간접 열량측정법(indirect calorimetry)에 의한 호흡 교환율(RER) 변동 폭으로 평가한다(Goodpaster와 Sparks, 2017). 건강한 개인은 야간 공복 후 RER이 약 0.75–0.80(주로 지방 산화)이었다가 혼합 식이 섭취 후 약 0.95–1.00(주로 탄수화물 산화)으로 상승하며, 이 변동 폭(⊿RER)이 대사 유연성의 지표이다. Kelley와 Mandarino [20]는 인슐린 저항성 환자의 골격근에서 공복 시 지방산 산화가 정상인보다 오히려 감소하고, 인슐린 자극 시에도 포도당 산화로의 전환이 둔화됨을 레그 밸런스(leg balance) 기법과 간접 열량측정을 조합하여 측정하였다. 이러한 '대사 경직성(metabolic inflexibility)'은 세포 내 지질(intracellular lipid) 축적, 디아실글리세롤(diacylglycerol, DAG) 증가, 그리고 이에 따른 PKCε/θ 활성화가 IRS-1의 세린 인산화를 유발하여 인슐린 신호를 차단하는 기전과 연결된다(Petersen과 Shulman, 2018).

간(liver)은 섭식–공복 전환의 중심 허브(hub)로서, 독특한 공간적 대사 구획화(metabolic zonation)를 보인다. 간소엽(liver lobule)의 문맥 주위(periportal) 영역은 산소 분압이 높아 산화적 대사, 당신생, 지방산 베타 산화, 요소 합성(urea synthesis)이 우세하며, 중심 정맥 주위(pericentral) 영역은 산소 분압이 낮아 해당과정, 지방산 합성, 글루타민 합성(glutamine synthesis), 이물질 대사(xenobiotic metabolism)가 우세하다(Jungermann과 Kietzmann, 1996). 이러한 대사 구획화는 Wnt/β-카테닌(β-catenin) 신호 구배에 의해 유전적으로 프로그램되어 있으며(Benhamouche 등, 2006), 공복–섭식 전환 시 각 구역의 효소 발현 비율이 동적으로 조절된다. 섭식 상태에서 간은 인슐린의 지배 아래 포도당을 글리코겐과 지방산으로 전환하고, 공복 시에는 글루카곤의 지배 아래 글리코겐 분해, 당신생, 케톤 생성을

수행하여 뇌와 적혈구(erythrocyte)에 포도당을, 근육과 심장에 케톤체와 지방산을 공급한다.

표 표 8-3. 섭식 상태와 공복 상태의 대사 프로파일 비교

지표	섭식 상태(fed state)	공복 상태(fasted state)	출처
주요 호르몬	인슐린 ↑	글루카곤 ↑	Saltiel과 Kahn [^21]
인슐린/글루카곤 비율	~30:1	~1:3	Petersen과 Shulman [^22]
혈당(mg/dL)	100–140	70–100 (장기 금식 시 55–65)	Cahill (2006)
혈중 유리 지방산(mM)	0.1–0.3	0.5–1.5	Cahill (2006)
혈중 케톤체(mM)	< 0.1	0.5–3.0 (장기 금식 시 5–7)	Owen 등 [39]
간 대사 방향	글리코겐 합성, 지방산 합성, 해당과정	글리코겐 분해, 당신생, 케톤 생성	Berg 등 [41]
근육 연료	포도당 (GLUT4 ↑)	지방산, 케톤체	Kelley과 Mandarino [^20]
AMPK 활성	낮음	높음	Hardie 등 [^46]
mTORC1 활성	높음	낮음	Saxton과 Sabatini [^23]
자가포식(autophagy)	억제	활성	Saxton과 Sabatini [^23]
RER	0.95–1.00	0.75–0.80	Goodpaster과 Sparks [^24]

인크레틴 효과(incretin effect)
경구 포도당 부하가 동일 혈당의 정맥 주 인슐린 분비를 유도하는 현상으로, 장내 분비 호르몬 GLP-1(glucagon-like peptide-1)과 GIP(glucose-dependent insulinotropic polypeptide)에 의해 매개되며, 이 경로의 약리학적 강화가 GLP-1 수용체 작용제(receptor agonist) 및 DPP-4 저해제(inhibitor) 치료의 기반이다.

인삼 진세노사이드는 섭식–공복 스위치의 핵심 분자 표적에 직접 작용하여 인슐린 감수성(insulin sensitivity)과 AMPK 활성화를 동시에 조절한다. Shen 등[42]은 고지방식이(high-fat diet, HFD)로 유도한 인슐린 저항성 수컷 랫트에 진세노사이드 Rb1을 14일간 복강 투여(10 mg/kg/day, n = 8/군)한 결과, Rb1 투여군에서 HOMA-IR(homeostatic model assessment of insulin resistance) 지수가 약 40% 감소하고, 골격근 AMPK Thr172 인산화가 약 2.3배 증가하며, GLUT4 세포막 이동이 유의하게 촉진됨을 면역블롯(immunoblot)과 면역형광(immunofluorescence)으로 확인하였다. 나아가 Kim 등[47]은 진세노사이드 Rb2가 C2C12 근관세포(myotube)에서 AMPK 인산화를 농도 의존적으로 증가시키고, 하위 표적인

ACC(acetyl-CoA carboxylase) 인산화를 통해 지방산 산화를 촉진하며, 동시에 포도당 흡수를 약 1.5배 증가시킴을 [³H]-2-데옥시글루코스(2-deoxyglucose) 흡수 분석법으로 정량하였다. 이와 같이 진세노사이드는 AMPK-mTOR 축의 조절을 통해 공복 대사 경로를 모사(mimic)하여 대사 유연성을 개선하는 천연 대사 조절제(natural metabolic modulator)로서의 가치를 보여준다.

8.4 창고의 해부 — 지방조직의 두 색

지방조직(**脂肪組織**, adipose tissue)은 단순한 에너지 저장고가 아니라 대사 항상성(**代謝恒常性**, metabolic homeostasis)을 능동적으로 조율하는 내분비 기관이다(Kershaw와 Flier, 2004). 포유류의 지방조직은 백색지방조직(**白色脂肪組織**, white adipose tissue; WAT)과 갈색지방조직(**褐色脂肪組織**, brown adipose tissue; BAT)으로 크게 구분되며, 최근에는 WAT 내에서 열 발생 능력을 획득하는 베이지지방세포(beige adipocyte)가 제3의 범주로 인정받고 있다(Harms와 Seale, 2013). WAT는 성인 체중의 약 20–25%를 차지하며, 과잉 에너지를 중성지방(**中性脂肪**, triglyceride) 형태로 저장하고 필요 시 유리지방산(**遊離脂肪酸**, free fatty acid; FFA)을 방출하는 기능을 수행한다(Rosen과 Spiegelman, 2014). 반면 BAT는 미토콘드리아(mitochondria) 내막의 탈공역단백질 1(**脫共役蛋白質** 1, uncoupling protein 1; UCP1)을 통하여 화학 에너지를 열(**熱**)로 전환하는 비떨림열발생(**非顫□熱發生**, non-shivering thermogenesis) 기관이다(Nedergaard 등, 2007). 이 두 조직의 균형은 대사증후군, 비만, 제2형 당뇨병의 발생과 직접 연결된다.

WAT의 세포 구성은 단일하지 않다. 성숙 지방세포(adipocyte)는 조직 부피의 약 90%를 차지하지만, 세포 수로는 전체의 20–40%에 불과하다(Rosen과 Spiegelman, 2014). 나머지는 기질혈관분획(**基質血管分劃**, stromal vascular fraction; SVF)에 속하는 전지방세포(**前脂肪細胞**, preadipocyte), 내피세포(**內皮細胞**, endothelial cell), 섬유아세포(**纖維芽細胞**,

fibroblast), 면역세포(免疫細胞, immune cell) 등으로 구성된다.

특히 비만 상태에서는 지방조직 내 대식세포(大食細胞, macrophage)의 비율이 정상 체중의 약 5%에서 최대 50%까지 증가하며, 이들 대식세포가 종양괴사인자 알파(腫瘍壞死因子 α, tumor necrosis factor-α; TNF-α)를 분비하여 인슐린 저항성(insulin resistance)을 유발한다는 사실이 Hotamisligil 등[48]에 의해 Science지에 보고되었다. 이 연구에서는 비만 마우스(ob/ob)의 지방조직에서 TNF-α mRNA 발현이 정상 대조군 대비 2.5배 증가하였고, TNF-α 중화 항체 투여 시 인슐린 감수성이 유의하게 회복되었다.

지방세포 분화(脂肪細胞分化, adipogenesis)의 분자적 기전은 전사인자(轉寫因子, transcription factor)의 위계적 활성화로 설명된다. Rosen과 MacDougald(2006)의 종설에 따르면, 간세포 핵인자-4α(C/EBPβ) 및 C/EBPδ가 분화 초기에 발현되어 퍼옥시솜증식체활성화수용체 감마(peroxisome proliferator-activated receptor γ; PPARγ)와 C/EBPα의 전사를 유도한다. PPARγ는 지방세포 분화의 핵심 주조절자(master regulator)로서, PPARγ가 결손된 세포주에서는 어떠한 분화 자극으로도 지방세포가 형성되지 않는다(Tontonoz와 Spiegelman, 2008). PPARγ는 지방산 결합 단백질(aP2/FABP4), 지단백 리파아제(lipoprotein lipase; LPL), 아디포넥틴(adiponectin) 등 200개 이상의 표적 유전자를 직접 조절하며, 티아졸리딘디온(thiazolidinedione; TZD) 계열 약물은 PPARγ의 합성 리간드(ligand)로서 인슐린 감작 효과를 발휘한다(Tontonoz와 Spiegelman, 2008).

성인에서 기능적인 BAT가 존재한다는 사실은 비교적 최근에 재발견되었다. Nedergaard 등[49]은 양전자방출단층촬영-전산화단층촬영(陽電子放出斷層攝影, positron emission tomography-computed tomography; PET-CT)으로 촬영된 기존 임상 증례 수천 건을 재분석하여, 쇄골상부(鎖骨上部, supraclavicular) 영역에서 ^{18}F-FDG 섭취가 높은 조직이 BAT임을 보고하였다. 이후 2009년에 세 편의 독립적인 연구가 New England Journal of Medicine에 동시 게재되면서 성인

BAT 연구의 전환점이 마련되었다. Cypess 등 [50]은 1,972명의 PET-CT 데이터를 후향적으로 분석하여 여성의 7.5%, 남성의 3.1%에서 BAT 활성을 확인하였고, BAT 양성군은 체질량지수(body mass index; BMI)가 유의하게 낮았다($p < 0.001$). van Marken Lichtenbelt 등 [51]은 건강한 남성 24명을 16°C 냉방에 2시간 노출시킨 결과, 23명(96%)에서 BAT 활성이 검출되었고 BAT 활성도는 체지방률(體脂肪率, body fat percentage)과 역 상관($r = -0.76$)하였다. Virtanen 등 [52]은 5명의 건강 성인을 대상으로 냉각 프로토콜 적용 후 쇄골상부 조직 생검(生檢, biopsy)을 시행하여 UCP1 단백질 발현을 면역조직화학(免疫組織化學, immunohistochemistry)으로 직접 확인하였다.

UCP1은 미토콘드리아 내막에 위치하는 32 kDa의 양성자 운반 단백질(proton carrier protein)로서, 전자전달계(電子傳達系, electron transport chain)에 의해 형성된 양성자 농도 기울기(proton gradient)를 ATP 합성효소(ATP synthase)를 우회하여 소산(消散, dissipation)시킴으로써 열을 발생시킨다(Nicholls와 Locke, 1984). UCP1이 활성화되면 미토콘드리아의 산소 소비 속도가 기저 수준 대비 5–10배 증가하며, 완전히 활성화된 BAT 50 g은 하루 약 300 kcal의 추가 에너지 소비를 유발할 수 있는 것으로 추산된다(Virtanen 등, 2009). BAT의 열 발생은 교감신경(交感神經, sympathetic nerve)에서 분비되는 노르에피네프린(norepinephrine; NE)이 갈색지방세포 표면의 β_3-아드레날린 수용체(β_3-adrenergic receptor; β_3-AR)에 결합하여 시작된다. 이 신호는 순환 AMP(cyclic AMP; cAMP)→단백질인산화효소 A(protein kinase A; PKA)→p38 MAPK 경로를 통해 UCP1 유전자의 전사를 활성화하며, 동시에 호르몬민감리파아제(hormone-sensitive lipase; HSL)를 인산화하여 중성지방 분해를 촉진한다(Harms와 Seale, 2013).

베이지지방세포는 WAT 내에 산재하며, 기저 상태에서는 백색지방세포와 형태적으로 유사하지만 한랭 자극(寒冷刺激, cold exposure)이나 β_3-작용제(β_3-agonist) 투여 시 UCP1을 발현하여 열 발생 능력을 획득한다. Wu 등 [53]은 Cell지에 발표한 연구에서 마우스 피하지방(皮下脂肪, subcutaneous fat)으

로부터 클론 분석(clonal analysis)을 통해 베이지지방세포를 분리하고, 이 세포가 전형적인 갈색지방세포와 유전적으로 구별되는 세포 계통(cell lineage)임을 입증하였다. 구체적으로, 베이지 세포에서는 TMEM26, CD137(TNFRSF9), TBX1 등의 표면 표지자(**表面標識者**, surface marker)가 특이적으로 발현되었고, 전사체 분석(transcriptome analysis)에서 갈색지방 특이 유전자인 Zic1은 낮게, 베이지 특이 유전자인 Tbx1은 높게 나타났다(Wu 등, 2012). 베이지지방세포의 갈변(**褐變**, browning)을 유도하는 인자로는 한랭 노출, β_3 -아드레날린 수용체 작용제(mirabegron), 운동 유래 마이오카인인 이리신(irisin)(Boström 등, 2012), 간 유래 섬유아세포성장인자 21(fibroblast growth factor 21; FGF21)(Fisher 등, 2012) 등이 확인되었다. Seale 등[54]은 전사 조절자 PRDM16이 갈색지방 분화를 결정하는 분자 스위치(molecular switch) 역할을 수행함을 Nature지에 보고하였으며, PRDM16의 이소성 발현(ectopic expression)이 근육 전구세포(**筋肉前驅細胞**, myogenic precursor)를 갈색지방세포로 전환시킴을 확인하였다.

지방조직은 다수의 아디포카인(adipokine)을 분비하는 내분비 기관으로 기능한다(Kershaw와 Flier, 2004). 1994년 Zhang 등이 Nature지에 발표한 연구에서 ob/ob 마우스의 위치 클로닝(**位置** 클로닝, positional cloning)을 통해 렙틴(leptin) 유전자를 최초로 동정하였으며, 이 발견은 지방조직이 단순 저장소가 아닌 신호 전달 기관임을 인식하는 계기가 되었다(Zhang 등, 1994). 이듬해 Scherer 등[55]은 지방세포에서 독점적으로 분비되는 30 kDa 단백질 Acrp30(후에 아디포넥틴으로 명명)을 발견하였다. 아디포넥틴은 혈중 농도가 5–30 μg/mL로 높으며, 인슐린 감작, 항염증, 항동맥경화 효과를 나타낸다(Ouchi 등, 2011). 반면 Steppan 등[56]이 Nature지에 보고한 레지스틴(resistin)은 비만 마우스에서 증가하며 인슐린 저항성을 유발하는 아디포카인으로, 재조합(recombinant) 레지스틴을 정상 마우스에 투여하면 내당능(**耐糖能**, glucose tolerance)이 악화되었다. 이러한 아디포카인들의 불균형—렙틴 저항성, 아디포넥틴 감소, TNF-α 및 인터류킨-6(interleukin-6; IL-6)의 증가—이 비

만 관련 대사증후군의 핵심 병태생리를 구성한다(Ouchi 등, 2011).

WAT는 해부학적 위치에 따라 피하지방(subcutaneous adipose tissue; SAT)과 내장지방(**內臟脂肪**, visceral adipose tissue; VAT)으로 구분되며, 두 조직은 유전자 발현 프로파일과 대사적 특성이 현저히 다르다. Wajchenberg(2000)의 종설에 따르면, VAT는 SAT보다 지방분해(lipolysis) 속도가 약 50% 빠르고, 인슐린의 항지방분해 효과에 대한 감수성이 낮다. 문맥가설(**門脈假說**, portal hypothesis)에 의하면, VAT에서 방출된 FFA가 문맥(portal vein)을 통해 간에 직접 도달하여 간의 인슐린 청소율(insulin clearance)을 감소시키고, 포도당 생산(hepatic glucose production)을 증가시키며, VLDL 합성을 촉진한다[12]. Kabir 등 [57]은 오멘텀절제술(omentectomy)과 위우회술(gastric bypass)을 동시 시행한 환자군에서 오멘텀 절제 시 인슐린 감수성이 추가로 개선됨을 보고하여 이 가설을 임상적으로 뒷받침하였다. 폐경(**閉經**, menopause) 이후에는 에스트로겐(estrogen) 감소로 인해 지방 분포가 둔부–대퇴부(gluteofemoral) 피하 축적 패턴에서 복부 내장 축적 패턴으로 전환되며, 이는 폐경 후 여성의 심혈관 위험 증가와 밀접하게 연관된다[12].

기질혈관분획(SVF)
지방조직을 콜라게나아제(collagenase)로 소화한 후 원심분리 시 침전되는 비지방세포 분획으로, 전지방세포·대식세포·T세포·내피세포 등을 포함한다

WAT 갈변의 분자 경로
한랭 자극 → β_3-AR → cAMP/PKA → PRDM16·PGC-1α → UCP1 발현; 이리신·FGF21이 동일 경로를 보조 활성화

표 표 8-4. 백색·갈색·베이지 지방세포의 비교 특성

특성	백색지방세포	갈색지방세포	베이지지방세포	출처
세포 형태	단방(單房) 지질 소적, 직경 50–150 μm	다방(多房) 지질 소적, 직경 30–50 μm	기저: 단방; 자극 시: 다방	Rosen과 Spiegelman [^25]
미토콘드리아 밀도	낮음	매우 높음(세포 부피의 약 50%)	자극 시 증가	Harms와 Seale [^26]
UCP1 발현	없음	높은 구성적(constitutive) 발현	유도적(inducible) 발현	Wu 등 [^53]
발생 계통	Myf5⁻ 중간엽 전구세포	Myf5⁺ 근육-지방 전구세포	Myf5⁻ 전구세포	Seale 등 [^54]
표지 유전자	Leptin, Resistin	Zic1, Lhx8, Eva1	TMEM26, CD137, TBX1	Wu 등 [^53]
주요 기능	에너지 저장, 아디포카인 분비	비떨림열발생(NST)	유도적 열 발생	Harms와 Seale [^26]
핵심 전사인자	PPARγ, C/EBPα	PRDM16, PGC-1α, PPARγ	PRDM16, PPARγ	Tontonoz와 Spiegelman [^27]
갈변 유도 자극	해당 없음	해당 없음	한랭, β_3-작용제, 이리신, FGF21	Boström 등 [^58]

인삼 유래 진세노사이드(ginsenoside)는 WAT의 갈변을 촉진하는 것으로 보고되었다. Lee 등 [59]은 Journal of Ginseng Research에 발표한 연구에서, 진세노사이드 Rg1(ginsenoside Rg1)이 3T3-L1 지방세포와 마우스 피하 백색지방세포에서 UCP1 단백질 발현을 용량 의존적으로 증가시킴을 웨스턴 블롯(Western blot)으로 확인하였다. Rg1(20 μM) 처리 시 UCP1 mRNA는 대조군 대비 약 3.5배 증가하였고, 미토콘드리아 산소 소비율(oxygen consumption rate; OCR)은 세포외 유량 분석기(Seahorse XFe96)로 측정한 결과 기저 호흡(basal respiration)이 약 1.8배, 양성자 누출(proton leak)이 약 2.2배 상승하였다. 또한 Rg1은 AMPK 인산화를 증가시켜 PGC-1α 발현을 상향 조절하였으며, AMPK 억제제인 compound C 전처리 시 UCP1 유도 효과가 소실되었다. 이는 Rg1의 갈변 촉진 효과가 AMPK–PGC-1α–UCP1 축을 통해 매개됨을 시사하며, 진세노사이드가 에너지 소비 증가를 통한 항비만 전략의 천연 후보 물질이 될 수 있음을 보여준다(Lee 등, 2019).

8.5 물류의 배 — 지단백

지단백(脂蛋白, lipoprotein)은 소수성(疎水性, hydrophobic) 지질을 수성(水性, aqueous) 혈장 환경에서 운반하기 위한 거대분자 복합체(macromolecular complex)로서, 인지질(燐脂質, phospholipid) 단층, 유리 콜레스테롤(free cholesterol), 아포지단백(apolipoprotein)으로 구성된 외곽 껍질이 콜레스테릴 에스테르(cholesteryl ester; CE)와 중성지방(triglyceride; TG)의 소수성 핵심부를 감싸는 구형 입자(spherical particle) 구조를 형성한다(Feingold와 Grunfeld, 2018). 지단백은 밀도(密度, density)에 따라 킬로미크론(chylomicron), 초저밀도지단백(超低密度脂蛋白, very low-density lipoprotein; VLDL), 중간밀도지단백(中間密度脂蛋白, intermediate-density lipoprotein; IDL), 저밀도지단백(低密度脂蛋白, low-density lipoprotein; LDL), 고밀도지단백(高密度脂蛋白, high-density lipoprotein; HDL)으로 분류되며, 각 부류는 입자 크기, 지질 조성, 아포지단백 종류가 상이하여 고유한 대사 경로를 수행한다.

외인성 경로(外因性經路, exogenous pathway)는 식이 지방(dietary fat)의 흡수와 운반을 담당한다. 소장 장세포(腸細胞, enterocyte)에서 재에스테르화된 중성지방은 미세소체 중성지방 전달 단백질(microsomal triglyceride transfer protein; MTP)의 도움으로 아포지단백 B-48(apolipoprotein B-48; ApoB-48)과 결합하여 킬로미크론으로 조립된다(Feingold와 Grunfeld, 2018). MTP의 기능은 킬로미크론 형성에 필수적이며, MTP 유전자 돌연변이는 무베타지단백혈증(無β脂蛋白血症, abetalipoproteinemia)을 초래한다. 조립된 킬로미크론은 림프관(lymphatic vessel)을 통해 흉관(胸管, thoracic duct)으로 유입된 후 체순환에 진입한다. 혈중에서 킬로미크론은 HDL로부터 아포지단백 C-II(ApoC-II)와 아포지단백 E(ApoE)를 획득하며, ApoC-II는 모세혈관 내피(capillary endothelium)에 부착된 지단백리파아제(lipoprotein lipase; LPL)의 필수 보조인자로 기능한다. LPL은 킬로미크론 핵심부의 중성지방을 유리지방산과 글리세롤(glycerol)로 가수분해하고, 유리지방산은 근육과 지

방조직으로 흡수된다. 중성지방이 제거된 킬로미크론 잔여물(chylomicron remnant)은 간의 LDL 수용체 관련 단백질(LDL receptor-related protein; LRP)에 의해 ApoE 의존적으로 흡수된다.

내인성 경로(**內因性經路**, endogenous pathway)는 간에서의 지질 수출을 담당한다. 간세포(**肝細胞**, hepatocyte)에서 합성되거나 재흡수된 중성지방과 콜레스테롤은 MTP에 의해 아포지단백 B-100(ApoB-100)과 결합하여 VLDL로 조립된다. VLDL 입자(직경 30–80 nm, 밀도 0.95–1.006 g/mL)는 혈류로 분비된 후 킬로미크론과 유사하게 LPL의 작용을 받아 중성지방이 단계적으로 제거되면서 IDL(직경 25–35 nm, 밀도 1.006–1.019 g/mL)로 전환된다(Feingold와 Grunfeld, 2018). IDL의 약 50%는 간 LDL 수용체(LDLR)에 의해 직접 흡수되고, 나머지는 간리파아제(hepatic lipase; HL)의 추가 작용을 받아 LDL(직경 18–25 nm, 밀도 1.019–1.063 g/mL)로 전환된다. LDL은 전체 혈중 콜레스테롤의 약 60–70%를 운반하며, 말초 조직과 간의 LDLR에 의해 수용체 매개 세포내이입(**受容體媒介細胞內移入**, receptor-mediated endocytosis)으로 제거된다.

LDL 수용체 경로는 Brown과 Goldstein이 1970년대에 확립한 콜레스테롤 항상성의 핵심 기전으로, 이 업적으로 두 연구자는 1985년 노벨 생리학·의학상을 수상하였다(Goldstein과 Brown, 2009). LDLR은 세포 표면에서 LDL 입자의 ApoB-100을 인식하여 클라트린 피복 소포(clathrin-coated pit)에서 내재화(internalization)시킨다. 산성 엔도솜(endosome) 환경(pH ~5.0)에서 LDL과 수용체가 해리되고, 수용체는 세포막으로 재순환(recycling)하며 LDL은 리소솜(lysosome)에서 분해되어 유리 콜레스테롤을 방출한다. 세포 내 콜레스테롤 농도가 상승하면 전사인자 SREBP-2(sterol regulatory element-binding protein 2)의 성숙이 억제되어 LDLR과 HMG-CoA 환원효소(HMG-CoA reductase) 유전자의 전사가 감소하는 음성 피드백(negative feedback)이 작동한다. 스타틴(statin) 계열 약물은 HMG-CoA 환원효소를 경쟁적으로 억제하여 간세포 내 콜레스테롤을 감소시키고, 이에 따른

LDLR 상향 조절을 통해 혈중 LDL-C를 30–50% 낮춘다(Goldstein과 Brown, 2009).

2003년 Abifadel 등은 상염색체 우성 고콜레스테롤혈증(**常染色體優性高膽固醇血症**, autosomal dominant hypercholesterolemia) 프랑스 가계에서 전단백질전환효소 서브틸리신/켁신 9형(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; PCSK9) 유전자의 기능 획득 돌연변이(gain-of-function mutation)를 Nature Genetics에 보고하였다(Abifadel 등, 2003). PCSK9는 간세포 표면에서 LDLR에 결합하여 수용체-PCSK9 복합체의 리소솜 분해를 유도함으로써 LDLR의 재순환을 차단한다. 반대로, PCSK9 기능 상실 돌연변이(loss-of-function mutation)를 가진 개인은 평균 LDL-C가 약 28% 낮고 관상동맥질환(coronary heart disease; CHD) 위험이 약 88% 감소하는 것으로 나타났다. 이러한 유전학적 검증(genetic validation)을 바탕으로 개발된 PCSK9 억제 단클론항체(monoclonal antibody)인 에볼로쿠맙(evolocumab)과 알리로쿠맙(alirocumab)은 LDL-C를 추가로 약 60% 감소시키며, FOURIER 시험(n = 27,564)에서 주요 심혈관 사건을 15% 유의하게 감소시켰다.

고밀도지단백(HDL)이 매개하는 역방향 콜레스테롤 수송(**逆方向膽固醇輸送**, reverse cholesterol transport; RCT)은 말초 조직에 축적된 콜레스테롤을 간으로 회수하는 유일한 생리적 경로이다. RCT는 크게 세 단계로 진행된다. 첫째, 간과 소장에서 합성·분비된 아포지단백 A-I(ApoA-I)이 지질이 거의 없는 원반형(discoid) 초기 HDL(nascent HDL)을 형성한다. 둘째, 세포막의 ATP 결합 카세트 수송체 A1(ATP-binding cassette transporter A1; ABCA1)이 세포 내 유리 콜레스테롤을 초기 HDL로 유출(efflux)시키며, 레시틴-콜레스테롤 아실전이효소(lecithin-cholesterol acyltransferase; LCAT)가 콜레스테롤을 에스테르화하여 HDL 핵심부로 격리시킨다(Feingold와 Grunfeld, 2018). 이 과정에서 원반형 HDL은 구형의 성숙 HDL(mature HDL)로 전환된다. 셋째, 성숙 HDL의 콜레스테릴 에스테르는 간의 스캐빈저 수용체 B1(scavenger receptor

class B type 1; SR-B1)을 통해 선택적으로 흡수되거나, 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질(cholesteryl ester transfer protein; CETP)에 의해 ApoB 함유 지단백(VLDL, LDL)으로 전달된다. 핵수용체(**核受容體**, nuclear receptor) 중 간 X 수용체(liver X receptor; LXR)는 ABCA1 유전자의 직접 전사 활성자이며(Zelcer와 Tontonoz, 2006), 담즙산 수용체(farnesoid X receptor; FXR)는 담즙산 합성을 조절하여 콜레스테롤 배설(**膽固醇排泄**, cholesterol excretion)에 관여하고, PPAR α는 ApoA-I과 LPL의 발현을 상향 조절하여 HDL 대사를 촉진한다.

동맥경화(**動脈硬化**, atherosclerosis) 발생에서 LDL의 산화적 변형(**酸化的變形**, oxidative modification)은 핵심 사건이다. 혈관 내피하(subendothelial space)에 체류한 LDL 입자는 활성산소종(reactive oxygen species; ROS), 리폭시게나아제(lipoxygenase), 미엘로퍼옥시다아제(myeloperoxidase) 등에 의해 산화 LDL(oxidized LDL; ox-LDL)로 변형된다. ox-LDL은 LDLR이 아닌 대식세포의 스캐빈저 수용체(scavenger receptor; SR-A, CD36)에 의해 비포화적(nonsaturable)으로 흡수되며, 이 과정에서 콜레스테롤이 과도하게 축적된 거품세포(**泡沫細胞**, foam cell)가 형성된다(Goldstein과 Brown, 2009). 특히 소밀도 LDL(small dense LDL; sdLDL, 직경 〈 25.5 nm, 밀도 〉 1.044 g/mL)은 혈관 내피를 더 쉽게 침투하고 산화에 더 취약하여 동맥경화 유발 능력(atherogenicity)이 높다. 대사증후군 환자에서 흔히 관찰되는 이상지질혈증(dyslipidemia) 패턴—고중성지방혈증(hypertriglyceridemia), 저HDL-C혈증, sdLDL 증가—은 이러한 동맥경화 위험의 기저를 형성한다.

아포지단백 B-100(ApoB-100) 4,536개 아미노산(550 kDa)으로 구성된 비교환성 아포지단백으로, VLDL·IDL·LDL 입자당 정확히 1분자가 존재하며 LDLR 인식 도메인을 포함한다

표 표 8-5. 인체 주요 지단백 부류의 물리화학적 및 생화학적 특성

지단백 부류	밀도(g/mL)	직경(nm)	주요 지질	핵심 아포지단백	주요 기능	출처
킬로미크론	< 0.95	75 – 1,200	식이 TG(85 – 92%)	ApoB-48, ApoC-II, ApoE	식이 지방 운반	Feingold와 Grunfeld [^28]
VLDL	0.95 – 1.006	30 – 80	내인성 TG(50 – 65%)	ApoB-100, ApoC-II, ApoE	간 TG 수출	Feingold와 Grunfeld [^28]
IDL	1.006 – 1.019	25 – 35	CE·TG 혼합	ApoB-100, ApoE	VLDL→LDL 중간체	Feingold와 Grunfeld [^28]
LDL	1.019 – 1.063	18 – 25	CE(40 – 50%)	ApoB-100	말초 콜레스테롤 공급	Goldstein과 Brown [^29]
HDL	1.063 – 1.210	5 – 12	CE(15 – 25%)	ApoA-I, ApoA-II	역방향 콜레스테롤 수송	Feingold와 Grunfeld [^28]

인삼의 지질 대사 조절 효과와 관련하여 주목할 만한 최신 연구가 보고되었다. Kim 등 [60]은 Scientific Reports에 게재한 연구에서, 고홍삼추출물(Korean red ginseng; KRG)이 고지혈증(高脂血症, hyperlipidemia) 동물 모델에서 PCSK9 발현을 억제하고 LDLR 단백질 수준을 증가시켜 혈중 총 콜레스테롤과 LDL-C를 유의하게 감소시킴을 보고하였다. 이 연구에서 HepG2 간세포주에 KRG 추출물(100 – 400 μg/mL)을 처리한 결과, PCSK9 mRNA 발현이 대조군 대비 용량 의존적으로 최대 약 60% 감소하였으며, LDLR 단백질은 약 2.5배 증가하였다(Kim 등, 2025). 별도로 Huang 등 [61]은 Frontiers in Pharmacology에 발표한 연구에서, 인삼의 장내 대사산물(intestinal metabolite)인 컴파운드 K(compound K)가 ox-LDL 처리된 RAW264.7 대식세포에서 NF-κB, p38 MAPK, JNK 신호 전달을 억제하고 오토파지(autophagy)를 유도하여 거품세포 형성을 유의하게 감소시킴을 보고하였다(Huang 등, 2020). 이 실험에서 컴파운드 K(10 μM)는 세포 내 총 콜레스테롤 축적을 약 35% 감소시키고 콜레스테롤 유출을 약 1.6배 촉진하였다. 이러한 결과들은 인삼 유래 성분이 LDL

수용체 상향 조절과 대식세포 콜레스테롤 항상성 양 경로에서 지질 대사를 개선할 수 있음을 제시한다.

8.6 최대 소비처 — 근육

골격근(骨格筋, skeletal muscle)은 인체 질량의 약 40%를 차지하며, 안정 시 기초대사량(基礎代謝量, basal metabolic rate; BMR)의 약 20–30%, 운동 시에는 전체 에너지 소비의 최대 90%를 담당하는 최대 에너지 소비 기관이다(DeFronzo와 Tripathy, 2009). 인슐린 자극 상태에서 경구 포도당 부하(oral glucose load) 후 처리되는 포도당의 약 80%가 골격근에서 흡수되므로, 골격근의 인슐린 감수성 저하는 제2형 당뇨병 발생의 일차적 결함(primary defect)으로 간주된다(DeFronzo와 Tripathy, 2009). 아울러 최근 연구에서 골격근은 수축 시 다양한 마이오카인(myokine)을 분비하는 내분비 기관으로 재인식되고 있다(Pedersen와 Febbraio, 2012).

골격근 섬유는 수축 속도와 대사 특성에 따라 제I형(Type I, 지근(遲筋), slow-twitch), 제IIa형(Type IIa, 속근(速筋) 산화형, fast-twitch oxidative), 제IIx형(Type IIx, 속근 해당형, fast-twitch glycolytic)으로 분류된다(Schiaffino와 Reggiani, 2011). 제I형 섬유는 미토콘드리아와 모세혈관이 풍부하여 지방산 산화(fatty acid oxidation)를 주된 에너지원으로 이용하며, 지구력 운동(endurance exercise)에 적합하다. 미오글로빈(myoglobin) 함량이 높아 적색(赤色)을 띤다. 제IIa형 섬유는 산화적·해당적 능력을 모두 갖추어 중간 강도의 반복적 수축에 동원되며, 제IIx형 섬유는 해당(解糖, glycolysis) 의존도가 높고 글리코겐(glycogen) 저장량이 크지만, 피로(疲勞) 저항성이 낮다(Schiaffino와 Reggiani, 2011). 제2형 당뇨병 환자에서는 산화 능력이 높은 제I형 섬유의 비율이 감소하고 제IIx형 섬유의 비율이 증가하는 경향이 보고되며, 이러한 섬유 유형 전환(fiber type shift)이 인슐린 저항성의 한 기전으로 제시된다.

골격근의 포도당 흡수는 포도당수송체 4(glucose transporter 4; GLUT4)의 세포막 이행(translocation)에 의해 조절된다.

Richter와 Hargreaves [30]의 종설에 따르면, 안정 상태에서 GLUT4는 세포 내 저장 소포(GLUT4 storage vesicle; GSV)에 격리되어 있으며, 인슐린 또는 근수축 자극 시 세포막으로 이동하여 포도당 투과성을 10–20배 증가시킨다. 인슐린 의존 경로에서는 인슐린 수용체(insulin receptor)→인슐린 수용체 기질(insulin receptor substrate; IRS)→포스파티딜이노시톨 3-인산화효소(phosphatidylinositol 3-kinase; PI3K)→Akt(protein kinase B)→AS160(TBC1D4) 경로가 작동한다. Akt에 의해 인산화된 AS160는 Rab-GTPase 활성화 단백질(Rab-GAP) 기능이 억제되어 Rab8A 및 Rab13의 GTP 결합 활성형이 증가하고, 이것이 GSV의 세포막 융합을 촉진한다(Richter와 Hargreaves, 2013).

근수축 매개 포도당 흡수(contraction-mediated glucose uptake)는 인슐린과 독립적인 별도의 신호 경로를 이용한다는 점에서 대사 질환 치료의 주요 표적이 된다. 근수축 시 세포질 칼슘(Ca^{2+}) 농도가 상승하면 칼슘/칼모듈린 의존 단백질인산화효소 II(calcium/calmodulin-dependent protein kinase II; CaMKII)가 활성화되고, 동시에 ATP/AMP 비율이 감소하여 AMP 활성화 단백질인산화효소(AMP-activated protein kinase; AMPK)가 활성화된다(Richter와 Hargreaves, 2013). AMPK는 α, β, γ 소단위(subunit)로 구성된 이종삼량체(heterotrimeric) 세린/트레오닌 인산화효소(serine/threonine kinase)로서, 세포의 에너지 상태를 감지하는 "연료 계기판(fuel gauge)" 역할을 수행한다. 활성화된 AMPK는 AS160(TBC1D4)와 TBC1D1을 인산화하여 GLUT4 이행을 촉진하며, 이 경로는 인슐린 저항성이 존재하는 상황에서도 정상적으로 작동한다. 이러한 특성이 운동이 인슐린 비의존적으로 혈당을 낮출 수 있는 분자적 근거이다.

골격근은 수축 시 다양한 마이오카인을 분비하여 간, 지방조직, 뇌 등 원격 장기와 상호작용한다. Pedersen와 Febbraio [31]는 Nature Reviews Endocrinology 종설에서 골격근을 내분비 기관으로 재정의하였다. 인터류킨-6(interleukin-6; IL-6)은 최초로 규명된 마이오카인으로, 장시간 운동 시 혈중 농도가 안정 시

의 최대 100배까지 상승한다(Pedersen와 Febbraio, 2012). 근육 유래 IL-6은 간의 포도당 생산을 증가시키면서 동시에 지방조직의 지방분해와 지방산 산화를 촉진하는 이중 효과를 나타낸다.

Boström 등 [58]이 Nature에 보고한 이리신(irisin)은 PGC-1α 의존적으로 근육에서 분비되는 FNDC5의 절단 산물로서, WAT 에 작용하여 UCP1 발현을 유도하고 갈변을 촉진한다. McPherron 등 [62]이 Nature에 보고한 마이오스타틴(myostatin, GDF-8)은 골격근에서 생산되는 TGF-β 상과(superfamily) 구성원으로서 근육 성장의 음성 조절자 역할을 하며, 마이오스타틴 유전자 불활성화 마우스는 골격근량이 약 2-3배 증가하였다(McPherron 등, 1997). 이 외에도 뇌유래신경영양인자(brain-derived neurotrophic factor; BDNF), FGF21, 메테오린 유사체(meteorin-like; METRNL) 등이 근육 유래 내분비 인자로 보고되었다.

운동에 의한 인슐린 감작 효과는 급성(急性, acute)과 만성(慢性, chronic) 두 가지 시간 틀에서 나타난다. 단일 운동(single bout of exercise) 후 인슐린 감수성은 2-72시간 동안 증가하며, 이는 주로 GLUT4 단백질의 세포막 잔류 증가와 글리코겐 재합성 요구에 기인한다(Richter와 Hargreaves, 2013). 만성적 운동 훈련(8-12주)은 GLUT4 단백질 총량을 50-100% 증가시키고, 미토콘드리아 생합성(mitochondrial biogenesis)을 촉진하여 지방산 산화 능력을 향상시키며, 제IIx형 섬유에서 제IIa형 섬유로의 전환을 유도한다(Schiaffino와 Reggiani, 2011). 유산소 운동(aerobic exercise)은 주로 AMPK-PGC-1α 축을 통해 미토콘드리아 밀도를 증가시키는 반면, 저항 운동(resistance exercise)은 Akt-mTORC1 경로를 활성화하여 근단백질 합성(muscle protein synthesis; MPS)을 촉진한다. 두 운동 양식 모두 인슐린 감수성을 개선하지만, 그 분자적 기전은 구별된다.

근단백질 합성의 핵심 조절자는 라파마이신의 기계적 표적 복합체 1(mammalian/mechanistic target of rapamycin complex 1; mTORC1)이다. Bodine 등 [63]은 Nature Cell Biology에 발표한 연구에서 Akt/mTOR 경로가 골격근 비대(skeletal muscle hypertrophy)의 핵심 조절자이며, 이 경로의 활성화가

근위축(muscular atrophy)을 예방할 수 있음을 입증하였다. mTORC1은 분기쇄 아미노산(branched-chain amino acid; BCAA), 특히 류신(leucine)에 의해 활성화되며, 리보솜(ribosome)에서의 번역 개시(translation initiation)를 촉진하여 MPS를 증가시킨다. 류신은 Sestrin2를 통해 GATOR2–GATOR1 경로를 조절하여 mTORC1의 리소솜 표면 이행을 촉진하는 아미노산 감지(amino acid sensing) 기전에 관여한다. 노화에 따른 근감소증(**筋減少症**, sarcopenia)은 mTORC1 반응성의 저하, 근위성세포(muscle satellite cell) 감소, 만성 염증에 의한 근단백질 분해 증가가 복합적으로 작용한 결과이며, Cruz-Jentoft 등 [64]은 유럽노인의학회(EWGSOP2) 개정 합의안에서 근감소증을 근력(muscle strength) 감소를 일차 기준으로, 근육량과 신체 수행능력을 보조 기준으로 진단하도록 제시하였다. 근감소증 환자는 제2형 당뇨병 발생 위험이 약 2배 증가하고, 대사증후군 유병률이 유의하게 높다(Cruz-Jentoft 등, 2019).

근육과 간, 지방조직 간의 대사적 교차 대화(metabolic crosstalk)는 전신 에너지 항상성의 핵심 축이다. 운동 시 근육에서 분비되는 IL-6은 간의 AMPK를 활성화하여 포도당신생(**糖新生**, gluconeogenesis)을 조절하고, 지방조직에서는 지방분해를 촉진하여 근육에 에너지 기질을 공급한다(Pedersen와 Febbraio, 2012). 이리신은 지방조직의 갈변을 유도하여 에너지 소비를 증가시키며(Boström 등, 2012), FGF21은 근육과 간 모두에서 분비되어 지방조직의 포도당 흡수와 지방산 산화를 촉진한다. 마이오스타틴의 억제는 근육량 증가뿐 아니라 지방량 감소와 인슐린 감수성 개선으로 이어지며, 이는 마이오스타틴이 지방조직과 간에 대한 간접적 대사 효과를 가지고 있음을 시사한다(McPherron 등, 1997). 이러한 근육–간–지방 축(muscle–liver–adipose axis)의 불균형—근감소증과 내장 비만의 동시 발생, 이른바 근감소 비만(sarcopenic obesity)—은 대사증후군의 중증 표현형으로 인식되고 있다.

근수축과 인슐린의 GLUT4 이행 경로

인슐린: IR→IRS→PI3K→Akt→AS160→GLUT4, 수축: Ca²⁺→CaMKII, AMP→AMPK→TBC1D1/AS160→GLUT4; 두 경로 모두 Akt 기질 분자량 160 kDa의 Rab-GTPase 활성화 단백질로 인산화 시 Rab-GAP 활성이 억제되어 GLUT4 세포막 이행을 촉진

AS160(TBC1D4)

GLUT4 소포의 세포막 이행

이 허용된다

표 표 8-6. 골격근 유래 주요 마이오카인의 기능과 대사적 효과

마이오카인	분자량	분비 자극	주요 표적 조직	대사적 효과	출처
IL-6	21 kDa	지구력 운동(혈중 농도 최대 100배 ↑)	간, 지방조직	간 포도당 생산 조절, 지방분해 촉진	Pedersen와 Febbraio [^31]
이리신(Irisin)	12 kDa (FNDC5 절단)	PGC-1α 의존적 운동	백색지방조직	UCP1 유도, WAT 갈변 촉진	Boström 등 [^58]
마이오스타틴(GDF-8)	25 kDa (활성 이량체)	구성적 발현(운동 시 ↓)	골격근, 지방조직	근육 성장 억제, 지방 축적 촉진	McPherron 등 [^62]
BDNF	14 kDa	수축 자극	뇌, 근육(자가분비)	신경가소성 촉진, 지방산 산화 증가	Pedersen와 Febbraio [^31]
FGF21	22 kDa	기아, 운동	지방조직, 간	포도당 흡수 촉진, 지방산 산화, WAT 갈변	Fisher 등 [^65]
METRNL	31 kDa	운동, 한랭 노출	지방조직, 대식세포	WAT 갈변, 항염증 효과	Pedersen와 Febbraio [^31]

인삼은 골격근의 에너지 대사에도 유의한 효과를 나타낸다. Lee 등 [66]은 Phytotherapy Research에 발표한 연구에서, 진세노사이드 Rg1이 인슐린 저항성이 유도된 C2C12 근관세포(myotube)에서 AMPK의 Thr172 인산화를 시간·용량 의존적으로 증가시키고, 하위 경로인 AS160 인산화를 촉진하여 GLUT4의 세포막 이행과 포도당 흡수를 유의하게 증가시킴을 보고하였다. 팔미트산(palmitate, 750 μM)으로 인슐린 저항성을 유도한 C2C12 세포에 Rg1(1–10 μM)을 24시간 처리한 결과, 2-디옥시-D-포도당(2-deoxy-D-glucose) 흡수가 대조군 대비 최대 약 1.7배 증가하였으며, AMPK의 우성 음성 변이체(dominant-negative mutant) 발현 또는 compound C 전처리 시 이 효과가 소실되었다(Lee 등, 2012). 이 결과는 Rg1이 AMPK–AS160–GLUT4 경로를 직접 활성화하여 인슐린 비의존적 포도당 흡수를 촉진할 수 있음을 시사하며, 근육의 에너지 대사 개선을 통한 인삼의 항당뇨 기전의 일단을 제시한다.

8.7 기아의 실험 — 뇌는 케톤을 배운다

포도당(葡萄糖, glucose)은 정상 상태에서 뇌의 거의 유일한 에너지 기질이다. 성인 뇌는 하루 약 120 g의 포도당을 소비하며, 이는 전신 포도당 이용량의 약 20 %에 해당한다(Owen 등, 1967). 그러나 금식(禁食, fasting)이 수일 이상 지속되면 간 글리코겐(glycogen) 저장량(약 70–100 g)이 고갈되고, 포도당신생합성(糖新生, gluconeogenesis)만으로는 뇌의 수요를 충당할 수 없다. 만약 단백질 분해(蛋白質分解, proteolysis)로만 포도당을 공급한다면 근육량이 급격히 감소하여 2–3주 내에 치명적 상태에 이를 것이다. 이 진화적 위기를 해결하는 열쇠가 케톤체(ketone bodies)의 등장이며, 뇌가 케톤체를 연료로 사용할 수 있다는 발견은 대사생화학(代謝生化學, metabolic biochemistry)의 패러다임을 근본적으로 전환시켰다.

Owen 등 [39]은 5–6주간 금식 중인 비만 환자의 내경정맥(internal jugular vein)과 대동맥(aorta)에 카테터를 삽입하여 뇌 동정맥 차(arteriovenous difference)를 측정하였다. 그 결과 뇌의 산소 소비량 약 46.5 μmol/min 중 BHB와 AcAc가 약 31.5 μmol/min을 설명하며, 이는 뇌 에너지 수요의 약 60 %에 달했다(Owen 등, 1967). 포도당의 기여도는 정상 상태의 약 100 %에서 약 30 %로 감소하였고, 나머지 약 10 %는 유리지방산(遊離脂肪酸, free fatty acid)과 글리세롤(glycerol)이 담당하였다. 이 정량적 데이터는 "뇌는 포도당만 사용한다"는 당시의 도그마를 결정적으로 부정하였으며, 장기 기아에서 뇌가 케톤체로 연료를 전환(fuel switching)한다는 생리학적 원리를 확립하였다.

Cahill(2006)은 수십 년간의 인체 기아 연구를 종합하여 금식의 대사 단계를 정리하였다. 식후 흡수기(吸收期, absorptive phase)에는 외인성 포도당이 주 연료이고 인슐린(insulin) 농도가 40–80 μU/mL로 높다. 후흡수기(後吸收期, post-absorptive phase, 4–16시간)에는 간 글리코겐 분해(glycogenolysis)가 혈당을 유지하고, 인슐린은 10–15 μU/mL로 감소한다. 초기 기아(1–3일)에는 글리코겐이 소진되면서 포

케톤체(ketone bodies) 아세토아세트산(acetoacetate, AcAc), β-하이드록시뷰티르산(β-hydroxybutyrate, BHB), 아세톤(acetone)의 세 화합물을 총칭하며, 간 미토콘드리아에서 지방산의 β-산화 산물인 아세틸-CoA로부터 합성된다.

도당신생합성이 주요 포도당 공급원이 되고, 지방조직(脂肪組織, adipose tissue)에서 지방분해(脂肪分解, lipolysis)가 증가하여 혈중 유리지방산 농도가 0.3 mM에서 1.5 mM 이상으로 상승한다[1]. 기아 3–14일째에는 간에서 케톤체 생성(ketogenesis)이 본격화되어 혈중 총 케톤체 농도가 3–5 mM에 도달하며, 14일 이후 장기 기아에서는 5–7 mM까지 상승한다. 이 과정에서 인슐린은 2–4 μU/mL로 최저치에 달하고, 글루카곤(glucagon)이 상대적으로 우세하여 인슐린/글루카곤 비(ratio)가 낮아진다.

표 표 8-7. 인체 기아 시 대사 단계별 주요 변수

단계	시간 경과	주요 연료원	혈중 포도당(mM)	혈중 케톤체(mM)	혈중 인슐린(μU/mL)	질소 배설(g/일)	출처
흡수기(吸收期)	0–4시간	외인성 포도당	5.0–5.5	<0.1	40–80	~12	Cahill(2006)
후흡수기(後吸收期)	4–16시간	간 글리코겐	4.5–5.0	0.1–0.3	10–15	~12	Cahill(2006)
초기 기아	1–3일	글리코겐 + 유리지방산	3.8–4.2	0.5–1.5	5–10	~12	Owen 등 [^39]
중기 기아	3–14일	유리지방산 + 케톤체	3.5–3.8	3–5	3–5	~8	Cahill(2006)
장기 기아	14일 이상	케톤체 + 유리지방산	3.3–3.6	5–7	2–4	3–4	Owen 등 [^39]

케톤체 생성의 생화학적 경로는 간 미토콘드리아(hepatic mitochondria)에서 엄격히 조절된다. 지방조직에서 방출된 장쇄 지방산(long-chain fatty acid)은 혈장 알부민(albumin)에 결합하여 간으로 운반되며, 세포질에서 아실-CoA(acyl-CoA)로 활성화된 후 외막의 카르니틴 팔미토일전이효소 1(carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1)에 의해 아실카르니틴(acylcarnitine) 형태로 미토콘드리아 내막을 통과한다. McGarry와 Foster [32]는 말로닐-CoA(malonyl-CoA)가 CPT1의 생리적 억제자임을 발견하였으며, 금식 시 인슐린 감소 → 아세틸-CoA 카르복실라제(acetyl-CoA carboxylase, ACC) 활성 저하 → 말로닐-CoA 감소 → CPT1 탈억제(deinhibition) 경로

를 통해 지방산의 미토콘드리아 유입이 증가함을 규명하였다 (McGarry와 Foster, 1980). 미토콘드리아 내에서 지방산은 β-산화(β-oxidation)를 거쳐 아세틸-CoA를 생성하며, 옥살아세 트산(oxaloacetate)이 포도당신생합성으로 소모되어 시트르산 회로(citric acid cycle)의 처리 능력이 감소하면, 과잉 아세틸 -CoA는 HMG-CoA 합성효소(HMG-CoA synthase)에 의해 3-하이드록시-3-메틸글루타릴-CoA(HMG-CoA)로 축합된 다. HMG-CoA 분해효소(HMG-CoA lyase)가 이를 아세토아 세트산으로 전환하고, BHB 탈수소효소(BHB dehydrogenase) 가 NADH를 이용하여 아세토아세트산을 BHB로 환원한다 (Puchalska와 Crawford, 2017). 간 미토콘드리아의 NAD^+ /NADH 비율에 따라 BHB/AcAc 비가 결정되며, 장기 기아에서 이 비율은 6:1 이상에 달한다.

뇌에서의 케톤체 이용 경로는 수송과 산화의 두 단계로 구성된다. 혈액-뇌 장벽(**血液腦障壁**, blood-brain barrier, BBB)에서 케톤체의 수송은 단일카르복실산 수송체(monocarboxylate transporter, MCT), 특히 MCT1과 MCT2가 담당한다(Pierre와 Pellerin, 2005). MCT1은 BBB의 내피세포(endothelial cell)에 발현되고, MCT2는 신경세포(neuron)에 높은 친화력($K_m \approx 0.7$ mM)으로 발현되어 낮은 농도의 케톤체도 효율적으로 취입한다. 금식이 지속되면 MCT1의 발현이 2–4배 상향 조절(upregulation)되어 뇌로의 케톤체 수송 용량이 증가하며, 이것이 "뇌가 케톤을 배운다"의 분자적 실체이다(Pierre와 Pellerin, 2005). 신경세포 미토콘드리아 내에서 BHB는 BHB 탈수소효소에 의해 AcAc로 산화되고, AcAc는 숙시닐-CoA:3-옥소산 CoA 전이효소(succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transferase, SCOT)에 의해 아세토아세틸-CoA(acetoacetyl-CoA)로 전환된다. 이 효소는 간에는 발현되지 않으므로 간은 자체 생산한 케톤체를 산화하지 못하며, 이는 케톤체가 간에서 말초 조직으로 단방향(unidirectional)으로 수출되는 구조적 근거이다 (Puchalska와 Crawford, 2017). 최종적으로 아세토아세틸-CoA는 아세틸-CoA 아세틸전이효소(thiolase)에 의해 두 분자의 아세틸-CoA로 분해되어 시트르산 회로에 투입된다.

장기 기아에서 가장 주목할 적응 현상은 단백질 절약 효과(protein-sparing effect)이다. Cahill(2006)은 금식 초기에 하루 약 75 g의 근육 단백질이 포도당신생합성의 기질로 소모되지만, 2–3주 후에는 케톤체가 뇌 연료의 대부분을 충당하면서 단백질 분해 속도가 하루 약 20 g으로 감소함을 보고하였다. 요중 질소 배설(urinary nitrogen excretion)은 기아 초기 약 12 g/일에서 장기 기아 시 약 3–4 g/일로 감소하며, 이는 근육 단백질 분해의 감소를 직접 반영한다(Owen 등, 1967). 이 단백질 절약 기전은 진화적으로 기아 생존 기간을 극적으로 연장하는 효과를 가지며, 이론적으로 체중 70 kg의 남성이 체지방 15 kg을 보유할 경우 약 60–70일간 생존이 가능하다. Stewart와 Fleming [33]은 이 원리의 극단적 사례를 보고하였다. 체중 207 kg의 27세 남성 Angus Barbieri는 의료진 감시 하에 382일간 완전 금식(total fast)을 수행하여 체중을 82 kg으로 감량하였다. 이 기간 동안 비타민(vitamin)과 전해질(電解質, electrolyte) 보충만 시행되었으며, 혈중 포도당은 30 mg/dL(1.7 mM)까지 저하되었으나 신경학적 이상 없이 생존하였다(Stewart와 Fleming, 1973). 이 사례는 충분한 지방 저장량이 있는 경우 인체가 장기간 케톤체에 의존하여 생존할 수 있음을 극적으로 입증하였다.

케톤체의 치료적 활용은 1921년 Wilder가 간질(癲□, epilepsy) 치료를 위해 케톤식이(ketogenic diet)를 제안한 것에서 시작되었다[13]. 케톤식이는 지방 70–90 %, 단백질 10–20 %, 탄수화물 5–10 %로 구성하여 대사적으로 기아 상태를 모방하며, 혈중 BHB 농도를 2–5 mM으로 유지한다. 약물 불응성 소아 간질(drug-resistant pediatric epilepsy) 환자를 대상으로 한 무작위 대조 시험(randomized controlled trial)에서 케톤식이군은 3개월 후 발작 빈도가 75 % 감소하였고, 대조군에서는 유의한 변화가 없었다(Neal 등, 2008). 최근에는 케톤체가 종양 세포의 바르부르크 효과(Warburg effect)를 표적으로 삼아 항암 보조요법(adjuvant therapy)으로서의 가능성이 탐색되고 있으며, 정상 세포는 케톤체를 이용할 수 있지만 해당작용에 의존하는 암세포는 이용하지 못한다는 대사적 차이가 그 근거이다(Puchalska와 Crawford, 2017).

2010년대 이후 BHB는 단순한 대사 연료를 넘어 신호전달 분자(signaling molecule)로서의 역할이 밝혀지고 있다. Shimazu 등 [67]은 BHB가 클래스 I 히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylase, HDAC) 중 HDAC1과 HDAC3를 농도 의존적으로 억제($IC_{50} \approx 2-5$ mM)함을 시험관 내(in vitro) HDAC 활성 분석법과 크로마틴 면역침전법(chromatin immunoprecipitation, ChIP)으로 입증하였다. BHB에 의한 HDAC 억제는 FOXO3a와 MT2 유전자의 프로모터(promoter) 히스톤 H3 아세틸화를 증가시켜 항산화 유전자(antioxidant gene)인 MnSOD와 카탈라제(catalase)의 발현을 상향 조절하였다(Shimazu 등, 2013). 또한 Taggart 등 [68]은 BHB가 니코틴산 수용체(nicotinic acid receptor) PUMA-G(인체에서 GPR109A/HCAR2로 명명)의 작용제(agonist)로 작용하여 지방세포의 지방분해를 억제하는 음성 되먹임(negative feedback) 회로를 형성함을 [^{35}S]GTPγS 결합 분석법(binding assay)으로 증명하였다. 이러한 발견은 BHB가 단순한 산화 기질이 아니라 후성유전적(epigenetic) 및 G-단백질 결합 수용체(G-protein coupled receptor) 매개 신호를 통해 세포 기능을 조절하는 내인성 신호 분자임을 입증한다(Newman과 Verdin, 2014).

장기 기아 후 재영양(再營養, refeeding)은 생명을 위협하는 합병증을 유발할 수 있으며, 이를 재영양 증후군(refeeding syndrome)이라 한다. Mehanna 등 [69]은 재영양 증후군의 핵심 병태생리를 다음과 같이 정리하였다. 기아 중에는 인슐린 분비가 최소화되어 세포 내 인(燐, phosphorus), 칼륨(potassium), 마그네슘(magnesium) 등 전해질이 세포 외로 이동한 상태에서 전체 체내 저장량이 감소한다. 탄수화물 재공급 시 인슐린이 급격히 분비되면 포도당과 함께 인산, 칼륨, 마그네슘이 세포 내로 급속히 이동하여 혈중 농도가 위험 수준으로 감소한다(Mehanna 등, 2008). 특히 저인산혈증(hypophosphatemia)은 ATP 합성 장애, 2,3-디포스포글리세르산(2,3-DPG) 감소에 의한 산소 해리곡선 좌편이(left shift), 횡문근 융해증(rhabdomyolysis), 심부전(heart failure)을 유발할 수 있다. 제2

차 세계대전 후 해방된 포로들에서 재영양 사망(refeeding death)이 보고된 역사적 사례가 있으며, 현재 임상에서는 고위험 환자에게 열량을 서서히 증가(10 kcal/kg/일에서 시작)하고 전해질을 선제적으로 보충하는 프로토콜을 권장한다.

인삼(人蔘, Panax ginseng)의 활성 성분인 진세노사이드(ginsenoside)는 기아 적응의 핵심 경로인 AMPK(AMP-activated protein kinase) 신호전달과 밀접한 관련이 있다. Huang 등[70]은 고지방식이(高脂肪食餌, high-fat diet)로 유도한 비알코올성 지방간(non-alcoholic fatty liver disease) 마우스 모델에서 진세노사이드 Rb2(ginsenoside Rb2)가 Sirt1(silent information regulator 1) 발현을 유도하고 AMPK를 활성화하여 자가포식(自家貪食, autophagy)을 회복시킴으로써 간 내 지질 축적을 유의하게 감소시킴을 웨스턴 블롯(Western blot)과 면역형광법(immunofluorescence)으로 확인하였다. AMPK 활성화는 ACC 인산화를 통해 말로닐-CoA를 감소시키고, 이는 CPT1 탈억제를 유발하여 미토콘드리아 지방산 β-산화를 촉진한다. 이러한 기전은 정확히 금식 시 케톤체 생성을 개시하는 분자 스위치와 동일하므로, 진세노사이드가 기아 적응 경로의 약리학적 활성화자(pharmacological activator)로 기능할 가능성을 시사한다(Huang 등, 2017). 최근 Shen 등[71]도 진세노사이드 Rb1이 비만 쥐에서 AMPK를 활성화하여 간의 지방산 산화를 촉진하고 지방간을 개선함을 보고하여, 진세노사이드와 기아 대사 경로 사이의 약리학적 연결 고리를 강화하였다.

8.8 연료들끼리의 경쟁 — 포도당-지방산 순환

포도당과 지방산은 인체의 두 가지 주요 산화 연료이지만, 양자가 동시에 충분히 존재할 때 하나의 연료가 다른 연료의 산화를 억제하는 상호 경쟁 관계에 놓인다. 1963년 Philip Randle 등은 쥐의 횡격막(diaphragm)과 심장 근육을 이용한 시험관 내 실험에서 배양액에 지방산을 첨가하면 포도당 산화가 억제되고, 반대로 포도당과 인슐린을 첨가하면 지방산 산화가 감소하는 현상

을 관찰하였다(Randle 등, 1963). 이 기질 경쟁(substratecompetition) 현상을 "포도당–지방산 순환(glucose–fatty acidcycle)" 또는 Randle 순환(Randle cycle)이라 명명하였으며, 이는 연료 선택(fuel selection)의 생화학적 원리를 설명하는 핵심개념으로 반세기 이상 대사 연구의 기본 틀을 제공하고 있다.

Randle 순환(Randle cycle)
1963년 Philip Randle이 제안한 포도당-지방산 순환으로, 지방산 산화가 증가하면 포도당 산화가 억제되고 그 역도 성립하는 기질 경쟁 기전을 말한다. 이 순환은 인슐린 저항성의 생화학적 기초를 설명하는 최초의 통합 모델이다.

Randle 순환의 분자 기전은 미토콘드리아와 세포질의 두 수준에서 작동한다. 지방산 산화가 증가하면 미토콘드리아 내 아세틸–CoA/CoA 비율이 상승하며, 이는 피루브산 탈수소효소(pyruvate dehydrogenase, PDH)를 인산화하는 PDH 키나제(PDH kinase)를 활성화하여 PDH를 불활성화시킨다(Randle 등, 1963). PDH가 억제되면 피루브산에서 아세틸–CoA로의 전환이 감소하여 포도당의 산화적 대사가 차단된다. 동시에, 미토콘드리아 내 축적된 아세틸–CoA는 시트르산(citrate)으로 축합되고, 과잉 시트르산이 세포질로 수출되어 해당과정(**解糖過程**, glycolysis)의 율속 효소(rate–limiting enzyme)인 포스포프럭토키나제–1(phosphofructokinase–1, PFK–1)을 알로스테릭(allosteric)으로 억제한다(Hue와 Taegtmeyer, 2009). PFK–1의 억제는 포도당–6–인산(glucose–6–phosphate, G6P)의 축적을 유발하며, G6P는 헥소키나제(hexokinase, HK)를 제품 억제(product inhibition)하여 세포 내 포도당 인산화를 감소시킨다. 결과적으로 세포 내 유리 포도당 농도가 상승하고 포도당 수송(glucose transport)의 농도 구배(concentration gradient)가 감소하여 포도당 취입(glucose uptake)이 감소한다.

Randle의 원래 모델은 포도당 → 지방산 방향의 역 조절(reverse regulation)도 설명한다. 포도당과 인슐린이 풍부한 식후 상태에서는 해당과정이 활발해지며, 그 중간체인 말로닐–CoA가 ACC에 의해 합성된다. 말로닐–CoA는 CPT1을 억제하여 장쇄 지방산의 미토콘드리아 유입을 차단하므로, 지방산 β–산화가 감소한다(McGarry와 Foster, 1980). 이처럼 Randle 순환은 양방향(bidirectional) 기질 경쟁을 통해 세포가 이용 가능한 연료에 따라 대사 경로를 전환하는 정교한 조절 체계를 구성한다. Hue와 Taegtmeyer [34]는 반세기 후 이 모델을

재검토하면서, Randle 순환이 단순한 효소 수준의 기질 경쟁에 그치지 않고 전사 조절(transcriptional regulation), 핵수용체(核受容體, nuclear receptor) 활성화, 신호전달 경로의 만성적 변화 까지 확장되어야 한다고 주장하였다.

그러나 1990년대 이후 Gerald Shulman 등은 Randle 순환만으로는 인슐린 저항성의 전모를 설명할 수 없음을 보여 주었다. Samuel과 Shulman [35]은 지질 유도 인슐린 저항성(lipid-induced insulin resistance)의 통합 모델을 제시하였다. 핵심은 세포 내 지질 중간체인 디아실글리세롤(diacylglycerol, DAG)의 축적이다. 혈중 유리지방산 농도가 상승하면 골격근(骨格筋, skeletal muscle)에서 지방산 유입이 산화 능력을 초과하여 세포 내 DAG가 축적된다. 1,2-sn-DAG는 신규 단백질 키나제 C(novel protein kinase C) 아이소폼, 구체적으로 근육에서는 PKCθ, 간에서는 PKCε를 세포막으로 전위(translocation)시켜 활성화한다(Samuel과 Shulman, 2012). 활성화된 PKCθ는 인슐린 수용체 기질-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)의 세린(serine) 잔기(Ser307, Ser1101 등)를 인산화하여, 정상적인 티로신(tyrosine) 인산화를 방해하고 IRS-1과 포스파티딜이노시톨 3-키나제(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)의 결합을 저해한다. Szendroedi 등 [72]은 건강한 인체 지원자에게 지질/헤파린 정맥 주입(lipid/heparin infusion)을 실시하여 혈중 유리지방산을 2배 상승시킨 후 근육 생검(muscle biopsy)을 수행하였고, 막 분획(membrane fraction)에서 DAG 축적과 PKCθ 전위가 동시에 증가하며 인슐린 자극 포도당 처리율(insulin-stimulated glucose disposal rate)이 약 40 % 감소함을 확인하였다.

DAG-PKC 경로와 병행하여 세라마이드(ceramide) 경로도 인슐린 저항성에 기여한다. Summers(2006)는 세라마이드가 인슐린 저항성을 유도하는 두 가지 기전을 제시하였다. 첫째, 세라마이드는 단백질 인산가수분해효소 2A(protein phosphatase 2A, PP2A)를 활성화하여 Akt/PKB를 직접 탈인산화한다. 둘째, 세라마이드는 비정형 PKC(atypical PKC)인 PKCζ를 활성화하여 Akt의 플렉스트린 상동 도메인(pleckstrin homology

domain)에 결합시킴으로써 Akt의 세포막 전위를 방해한다[14]. 세라마이드는 주로 포화지방산(飽和脂肪酸, saturated fatty acid), 특히 팔미트산(palmitate, C16:0)에 의해 de novo 합성이 촉진되며, 불포화지방산(unsaturated fatty acid)인 올레산(oleate, C18:1)은 세라마이드 합성을 유도하지 않는다. 이는 포화지방산이 풍부한 식이가 인슐린 저항성 유발에 더 강한 영향을 미치는 분자적 근거를 제공한다.

세포 내 지질 축적과 인슐린 저항성의 관계에서 흥미로운 역설(paradox)이 존재한다. Goodpaster 등 [73]은 유산소 지구력 운동선수(endurance-trained athlete)의 골격근 내 지질 함량(intramyocellular lipid, IMCL)이 제2형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 환자와 유사하게 높지만, 인슐린 감수성(insulin sensitivity)은 오히려 정상인보다 높다는 "운동선수 역설(athlete's paradox)"을 오일 레드 O(oil red O) 염색법과 고인슐린혈증-정상혈당 클램프(hyperinsulinemic-euglycemic clamp)를 이용하여 보고하였다. 이 역설의 해결 열쇠는 지방 방울(lipid droplet)의 구성과 회전율(turnover rate)에 있다. 운동선수의 IMCL은 주로 트리아실글리세롤(triacylglycerol, TAG) 형태로 페릴리핀 5(perilipin 5)와 결합하여 미토콘드리아 인접부에 위치하며, 운동 시 신속히 산화된다. 반면 인슐린 저항성 개인의 IMCL은 DAG와 세라마이드 형태로 축적되어 신호전달 교란을 유발한다(Goodpaster 등, 2001). 따라서 세포 내 지질의 총량이 아니라 종류와 분포가 인슐린 감수성을 결정하는 핵심 인자이다.

표 표 8-8. 세포 내 지질 중간체의 신호전달 효과와 인슐린 저항성 기전

지질 중간체	세포 내 위치	표적 분자	인슐린 저항성 기전	실험 근거	출처
1,2-sn-DAG	세포막	PKCθ(근육) PKCε(간)	IRS-1 Ser307/1101 인산화 → PI3K 결합 저해	지질 주입 후 인체 근육 생검에서 DAG↑, PKCθ 막 전위↑	Szendroedi 등 [^72]
세라마이드(ceramide)	소포체·세포질	PP2A, PKCζ	Akt 탈인산화 및 막전위 저해 → GLUT4 이동 차단	팔미트산 처리 시 de novo 합성↑, Akt 인산화↓	Summers(2006)
장쇄 아실카르니틴(C14–C18)	미토콘드리아	미확정	불완전 β-산화 → 미토콘드리아 과부하 → ROS 증가	고지방식이 쥐 근육 대사체 분석	Koves 등 [^74]
LPA/리소인지질	세포막	IKKβ/NF-κB	염증성 사이토카인 유도 → 인슐린 신호 교란	유리지방산이 간에서 NF-κB 활성화	Boden 등 [^75]

유리지방산의 정량적 측정은 임상 연구와 대사 연구의 기본 도구이다. 전통적 측정법은 구리-비색법(copper-colorimetric method)에 기반한 효소적 분석법(enzymatic assay)으로, 아실-CoA 합성효소(acyl-CoA synthetase)와 아실-CoA 산화효소(acyl-CoA oxidase)의 연쇄 반응으로 생성된 과산화수소(H_2O_2)를 퍼옥시다제(peroxidase) 반응으로 정량하며, 검출 범위는 0.01–2.0 mM이다[15]. 개별 지방산 종(species)의 분리와 정량은 기체 크로마토그래피-질량분석법(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)이 금본위 표준이며, 안정 동위원소 표지 지방산(stable isotope-labeled fatty acid)을 내부 표준(internal standard)으로 사용하여 정확도를 확보한다. 혈장 유리지방산 농도는 일중 변동(diurnal variation)이 크며, 야간 공복 후 아침에 0.3–0.6 mM, 식후 인슐린 분비에 의해 0.1 mM 이하로 억제되고, 오후 후반에는 지방분해 증가로 다시 0.5–0.8 mM까지 상승한다. 이러한 변동성 때문에 임상 연구에서는 공복 상태와 채혈 시간의 표준화가 필수적이다.

Boden(1999)은 유리지방산과 인슐린 저항성의 인과 관계를 용량 반응(dose-response) 실험으로 증명한 선구적 연구를 수행하였다. 건강한 지원자에게 인트라리피드(Intralipid, 20 % 대두유 유제)/헤파린을 정맥 주입하여 혈중 유리지방산 농도를 기저

치 0.4 mM에서 0.8 mM, 1.2 mM, 1.6 mM 수준으로 단계적으로 상승시킨 후 고인슐린혈증-정상혈당 클램프를 시행하였다. 포도당 주입 속도(glucose infusion rate, GIR)는 유리지방산 농도에 비례하여 감소하였으며, 유리지방산이 1.6 mM에 도달하면 인슐린 자극 포도당 처리율이 약 50 % 감소하였다[15]. 특히 유리지방산 농도 상승 후 인슐린 저항성이 나타나기까지 약 3–4시간의 지연(lag time)이 존재하며, 이는 즉각적인 Randle 순환 기전(분 단위)과 구별되는 DAG–PKC 매개 신호전달 기전(시간 단위)의 관여를 시사한다(Samuel과 Shulman, 2012). Boden 등 [75]은 이후 쥐 모델에서 유리지방산이 간에서 NF-κB(nuclear factor-κB) 경로를 활성화하여 염증성 인슐린 저항성(inflammatory insulin resistance)을 유도함을 전기영동 이동도 변위 분석법(electrophoretic mobility shift assay, EMSA)과 루시퍼라제 리포터 분석법(luciferase reporter assay)으로 확인하여, 유리지방산의 대사적 효과와 염증적 효과가 공존함을 보여 주었다.

아실카르니틴 프로파일링(acylcarnitine profiling)은 불완전 지방산 산화의 대사적 지문(metabolic fingerprint)을 제공하는 새로운 접근법이다. Koves 등 [74]은 고지방식이를 급여한 쥐의 골격근에서 탠덤 질량분석법(tandem mass spectrometry, MS/MS)을 이용한 대사체학(metabolomics) 분석을 수행하여, 장쇄 아실카르니틴(C14:0, C16:0, C18:0, C18:1)과 불완전 산화 산물인 중쇄 아실카르니틴(C6–C12)이 동시에 증가하는 "미토콘드리아 과부하(mitochondrial overload)" 표현형을 확인하였다. 이 모델에 따르면 과잉 지방산 유입이 β-산화의 속도를 넘어서면 불완전 산화 중간체가 미토콘드리아 내에 축적되어 산화 스트레스(oxidative stress)와 미토콘드리아 기능 장애를 유발하고, 이것이 인슐린 신호전달을 교란한다(Koves 등, 2008). 카르니틴 아세틸전이효소(carnitine acetyltransferase, CrAT)의 근육 특이적 결핍 마우스에서 인슐린 저항성이 악화되는 반면, CrAT 과발현 시 아세틸카르니틴 배출이 증가하여 대사적 유연성(metabolic flexibility)이 회복됨이 보고되어, 아실카르니틴 대사가 연료 전환과 인슐린 감수성의 교차점에 위치함이 입증되었

다.

인삼 유래 진세노사이드는 Randle 순환과 지질 유도 인슐린 저항성의 여러 지점에 작용한다. Lee 등 [66]은 팔미트산으로 인슐린 저항성을 유도한 C2C12 근관세포(myotube)에서 진세노사이드 Rg1(ginsenoside Rg1)이 AMPK의 Thr172 인산화를 증가시키고, 하류의 ACC 인산화와 AS160(Akt substrate of 160 kDa) 인산화를 촉진하여 GLUT4(glucose transporter type 4)의 세포막 전위를 회복시킴을 웨스턴 블롯과 2-디옥시-[³H]-포도당 취입 분석법(2-deoxy-[³H]-glucose uptake assay)으로 확인하였다. 진세노사이드 Rg1 10 μM 처리 시 포도당 취입이 인슐린 저항성 대조군 대비 약 1.8배 증가하여 정상 수준에 근접하였다(Lee 등, 2012). 나아가 Zheng 등 [76]은 희귀 진세노사이드(rare ginsenoside)인 compound K와 Rg3가 고지방식이로 유도한 심근 인슐린 저항성 모델에서 대사적 유연성(metabolic flexibility)을 회복시킴을 산소 소비율(oxygen consumption rate, OCR) 측정과 기질 전환 실험으로 보고하였다. 이들 진세노사이드는 포도당 산화와 지방산 산화 사이의 전환 능력을 개선하며, 이는 Randle 순환의 경직화(rigidification)를 약리학적으로 해소하는 것에 해당한다.

8.9 인슐린 저항성 — 정의를 측정으로

인슐린 저항성(insulin resistance, IR)은 일정 농도의 인슐린(insulin)에 대한 생물학적 반응이 정상보다 감소한 상태로 정의된다. 이 정의는 직관적으로 명확하지만, "정상보다 감소"를 어떻게 정량화할 것인가라는 측정의 문제가 곧 핵심 과제가 된다. 인슐린은 간(liver), 골격근(skeletal muscle), 지방조직(adipose tissue)에서 각각 상이한 대사 효과를 발휘하며, 이들 조직에서의 인슐린 저항성 정도는 반드시 일치하지 않는다. 따라서 인슐린 저항성의 측정은 "무엇을, 어디서, 어떤 조건에서 측정하는가"에 따라 결과가 달라지며, 금본위 표준(gold standard)부터 간이 대리 지표(surrogate marker)까지 다양한 방법이 개발되어 왔다.

인슐린 저항성 측정의 금본위 표준은 DeFronzo 등 [77]이 개발한 고인슐린혈증-정상혈당 클램프(hyperinsulinemic-euglycemic clamp) 기법이다. 이 방법의 원리는 인슐린을 일정 속도로 정맥 주입하여 고인슐린혈증(hyperinsulinemia)을 유도한 후, 별도의 정맥 라인으로 20 % 포도당 용액을 가변 속도로 주입하여 혈당을 정상 범위(약 5.0 mM, 90 mg/dL)로 고정(clamping)하는 것이다. 표준 프로토콜에서 인슐린 주입 속도는 40 mU/m² /min(또는 체표면적에 따라 1 mU/kg/min)이며, 혈당은 매 5분마다 측정하여 포도당 주입 속도를 조절한다 (DeFronzo 등, 1979). 검사 시작 약 120분 후에 달성되는 정상 상태(steady state)에서, 내인성 간 포도당 생산(endogenous hepatic glucose production)은 높은 인슐린 농도에 의해 거의 완전히 억제되므로, 포도당 주입 속도(glucose infusion rate, GIR)는 전신 포도당 처리율(whole-body glucose disposal rate)과 동일해진다. 이 정상 상태 GIR을 체중으로 보정한 값이 M-값(M-value, mg/kg/min)이며, 이것이 인슐린 감수성의 정량적 지표이다.

클램프에 선행하는 또 다른 직접 측정법으로 Shen과 Reaven [36]이 개발한 인슐린 억제 검사(insulin suppression test, IST)가 있다. 이 방법에서는 소마토스타틴(somatostatin) 또는 옥트레오타이드(octreotide)를 지속 주입하여 내인성 인슐린과 글루카곤 분비를 억제한 상태에서 인슐린과 포도당을 각각 일정 속도로 동시 주입한다(Shen과 Reaven, 1970). 150분간 주입 후 마지막 30분(120–150분)의 정상 상태 혈장 포도당 농도 (steady-state plasma glucose, SSPG)를 측정하며, SSPG가 높을수록 인슐린 저항성이 크다. IST는 클램프에 비해 프로토콜이 단순하고 재현성(reproducibility, CV < 10 %)이 우수하지만, 소마토스타틴의 부작용(오심, 복통)과 고용량 인슐린 주입에 따른 저혈당 위험이 단점이다. Reaven의 연구진은 이 방법을 이용하여 정상 포도당 내성(normal glucose tolerance) 집단 내에서도 인슐린 감수성의 분포가 넓으며, 상위 사분위(top quartile)와 하위 사분위 사이에 심혈관 위험도(cardiovascular risk)의 유의한 차이가 존재함을 수십 년에 걸쳐 입증하였다.

M-값(M-value)
고인슐린혈증-정상혈당 클램프의 정상 상태에서 정상 혈당 유지를 위해 주입한 포도당 속도(mg/kg/min)로, 전신 포도당 처리율을 나타내는 인슐린 감수성의 정량적 지표이다. 일반적으로 M > 7.5 mg/kg/min을 정상, M < 4.0 mg/kg/min을 인슐린 저항으로 분류한다.

클램프와 IST는 정밀하지만 침습적이고 고비용이므로 대규모 역학 연구(epidemiological study)에 적용하기 어렵다. 이를 극복하기 위해 다양한 경구 포도당 부하 검사(oral glucose tolerance test, OGTT) 유래 지수가 개발되었다. Matsuda와 DeFronzo(1999)는 OGTT 중 공복(0분)과 부하 후(30, 60, 90, 120분) 혈장 포도당 및 인슐린 농도를 이용하여 복합 인슐린 감수성 지수(insulin sensitivity index, ISI_composite)를 제안하였다. 이 지수는 10,000 / √(공복혈당 × 공복인슐린 × OGTT 평균혈당 × OGTT 평균인슐린)으로 계산되며, 분자의 10,000은 수치를 편리한 범위로 조정하기 위한 상수이다(Matsuda와 DeFronzo, 1999). Matsuda 지수는 클램프의 M-값과 r = 0.73–0.89의 상관관계를 보이며, 공복 지표와 달리 식후 인슐린 감수성(postprandial insulin sensitivity)을 반영하는 장점이 있다. Stumvoll 등 [78]은 더 간소화된 지수를 제안하여 OGTT의 0분과 120분 시점의 혈당 및 인슐린 값만으로도 인슐린 감수성과 인슐린 분비를 추정할 수 있음을 회귀 분석(regression analysis)으로 검증하였다.

배치 지수(disposition index, DI)는 인슐린 감수성과 β세포(β-cell) 기능의 관계를 통합적으로 이해하기 위한 개념이다. Bergman 등 [79]은 정맥 내 포도당 부하 검사(frequently sampled intravenous glucose tolerance test, FSIVGTT)의 최소 모델(minimal model) 분석에서 인슐린 감수성(SI)과 급성 인슐린 반응(acute insulin response, AIR)의 곱이 포도당 내성이 정상인 개인들 사이에서 상수(hyperbolic constant)에 근접함을 발견하였다. 즉, DI = SI × AIR이며, 인슐린 감수성이 감소하면 β세포가 보상적으로 인슐린 분비를 증가시켜 DI를 유지한다(Bergman 등, 1981). DI가 감소하면 β세포 보상이 실패한 것이며, 이는 정상 포도당 내성에서 내당능 장애(impaired glucose tolerance)를 거쳐 제2형 당뇨병으로 진행하는 연속선(continuum) 상에서 개인의 위치를 나타낸다[16]. Kahn(2003)은 종단 연구(longitudinal study) 데이터를 종합하여, 인슐린 저항성이 발현된 후 DI의 감소 속도가 당뇨병 발병의 가장 강력한 예측 인자(predictor)임을 보고하였다.

HOMA-IR
공복 혈장 인슐린(μU/mL) × 공복 혈장 포도당(mmol/L) / 22.5. 수치가 높을수록 인슐린 저항성이 크며, 정상 범위는 일반적으로 1.0 이하이다.

Matsuda 지수(ISI_composite)
10,000 / √(FPG × FPI × mean_G_OGTT × mean_I_OGTT). OGTT 중 측정한 포도당과 인슐린의 공복 및 평균값을 이용하여 전신 인슐린 감수성을 산출한다.

공복 상태의 단일 혈액 시료만으로 인슐린 저항성을 추정하는 방법 중 가장 널리 사용되는 것이 항상성 모델 평가(homeostasis model assessment, HOMA)이다. Matthews 등[80]은 공복 혈장 포도당과 인슐린 농도의 상호 되먹임(mutual feedback) 관계를 수학적으로 모델링하여, HOMA-IR = 공복 인슐린(μU/mL) × 공복 혈당(mmol/L) / 22.5라는 공식을 도출하였다. 상수 22.5는 정상인의 공복 인슐린(5 μU/mL) × 정상 공복 혈당(4.5 mmol/L)의 곱으로, 정상 상태에서 HOMA-IR이 1.0이 되도록 설정한 교정 인자(calibration factor)이다(Matthews 등, 1985). HOMA-IR은 클램프의 M-값과 r = 0.73–0.88의 역상관(inverse correlation)을 보이며, 대규모 역학 연구에서의 사용이 급속히 확산되었다. 그러나 Wallace 등[81]은 원래 HOMA(HOMA1)의 한계를 지적하였다. HOMA1은 인슐린과 포도당의 관계를 선형으로 가정하지만, 실제로는 간 포도당 추출(hepatic glucose extraction)이 비선형적이고, 인슐린 분비의 맥동성(pulsatility)이 반영되지 않으며, C-펩타이드(C-peptide)를 사용할 수 없다. 이를 개선한 HOMA2 컴퓨터 모델은 비선형 포도당-인슐린 되먹임 곡선, 간의 1차 통과 인슐린 추출(first-pass insulin extraction) 보정, 그리고 C-펩타이드 기반 β세포 기능 추정을 통합하여 정확도를 향상시켰다(Wallace 등, 2004).

조직 특이적(tissue-specific) 인슐린 저항성의 평가도 점차 정교해지고 있다. 지방조직 인슐린 저항성 지수(adipose tissue insulin resistance index, Adipo-IR)는 공복 혈장 유리지방산 × 공복 인슐린으로 계산되며, 인슐린에 의한 지방분해 억제 능력의 감소를 반영한다[17]. 간 인슐린 저항성은 클램프 중 추적자(tracer, [6,6-$^{2}H_{2}$]포도당 또는 [3-^{3}H]포도당) 희석법(dilution method)으로 내인성 포도당 생산(endogenous glucose production, EGP)을 측정하고, 기저 상태 대비 인슐린 주입 중 EGP의 억제율(percent suppression)로 평가한다. 정상인에서는 인슐린 40 mU/m²/min 주입 시 EGP가 90 % 이상 억제되지만, 간 인슐린 저항성이 있는 경우 억제율이 50–70 %에 그친다[17]. 이처럼 각 조직의 인슐린 저항성을 개별적으로 정

량하는 것은 대사 증후군(metabolic syndrome)의 병태생리를 이해하고 치료 표적을 설정하는 데 필수적이다.

표 표 8-9. 인슐린 저항성 측정법 비교: 금본위 표준과 대리 지표

측정법	원리	소요 시간	채혈 횟수	클램프와 r	장점	단점	출처
고인슐린혈증-정상혈당 클램프	인슐린 40 mU/m² /min + 가변 포도당	4–6시간	≥30회	1.00(기준)	정량적 금본위 표준	침습적, 고비용, 숙련 필요	DeFronzo(1979)
인슐린 억제 검사(IST)	소마토스타틴 + 인슐린 + 포도당 주입	2.5시간	≥15회	0.91–0.93	재현성 높음(CV < 10%)	소마토스타틴 부작용	Shen과 Reaven [^36]
최소 모델(FSIVGTT)	정맥 포도당 + 톨부타마이드 후 빈번 채혈	3시간	~30회	0.73–0.89	SI와 SG 동시 측정	모델 의존적, 복잡	Bergman 등 [^82]
HOMA-IR	공복 인슐린 × 혈당 / 22.5	공복 1회	1회	0.73–0.88	간편, 대규모 적용	간 감수성 위주, 동적 미반영	Matthews 등 [^80]
HOMA2	비선형 컴퓨터 모델	공복 1회	1회	0.80–0.90	간 포도당 추출 보정, C-펩타이드 사용	전용 소프트웨어 필요	Wallace 등 [^81]
Matsuda 지수(ISI)	$10{,}000/\sqrt{(G_0 \times I_0 \times \bar{G} \times \bar{I})}$	2시간	5회(OGTT)	0.73–0.89	전신 감수성 반영	OGTT 시행 필요	Matsuda과 DeFronzo(1999)
Stumvoll ISI	OGTT 0분 120분 회귀식	2시간	2회	0.67–0.78	최소 시점	근육 위주, 간 미반영	Stumvoll 등 [^78]
배치 지수(DI)	인슐린 분비 × 감수성	검사 의존	검사 의존	—	β세포 보상 평가	두 검사 결합 필요	Kahn(2003)

최근 멘델 무작위 배정(Mendelian randomization, MR) 연구는 인슐린 저항성과 심장대사 질환(cardiometabolic disease) 사이의 인과 관계를 유전학적으로 검증하고 있다. Lotta 등 [83]은 인슐린 저항성과 관련된 53개 유전자 변이(genetic variant)를 도구 변수(instrumental variable)로 사용하여, 유전적으로 예측된 인슐린 저항성이 제2형 당뇨병(OR = 2.69), 관상동맥 질환(coronary artery disease, OR = 1.12), 비알코올성 지방간 질환

의 위험을 인과적으로 증가시킴을 수십만 명 규모의 게놈 광역 연관 연구(genome-wide association study, GWAS) 데이터로 입증하였다(Lotta 등, 2017). 특히 이들 인슐린 저항성 관련 변이가 말초 지방 저장 용량(peripheral adipose storage capacity) 의 제한과 연관되어 있다는 발견은, 지방조직의 확장 능력 부족 이 이소성 지방 축적(ectopic fat deposition)과 전신 인슐린 저 항성을 유발한다는 "지방 넘침 가설(lipid overflow hypothesis)" 을 유전학적으로 뒷받침하였다. 이러한 MR 접근법은 관찰 연구 의 역인과(reverse causation)와 교란 변수(confounding) 문제를 유전적으로 통제할 수 있다는 점에서, 인슐린 저항성 연구의 새 로운 방법론적 표준을 제시한다.

인삼과 인슐린 감수성의 관계는 임상 시험에서도 검증되고 있다. Vuksan 등 [84]은 제2형 당뇨병 환자 36명을 대상으로 무작위 이중맹검 위약 대조 시험(randomized, double-blind, placebo-controlled trial)을 수행하여, 고려홍삼(Korean red ginseng, KRG) 2 g을 12주간 경구 투여한 군에서 위약군 대비 공복 혈장 인슐린이 유의하게 감소하고 인슐린 감수성 지수(ISI)가 33 % 개선됨을 보고하였다(Vuksan 등, 2008). 또한 KRG 투여군에서 HOMA-IR이 기저치 대비 유의하게 감소하였으며($p < 0.05$), 이는 공복 상태의 간 인슐린 감수성 개선을 시사한다. 기전적으로 Shen 등 [42]은 수컷 쥐에서 진세노사이드 Rb1이 AMPK를 활성화하고 하류의 IRS-1 티로신 인산화와 Akt 인산화를 증가시켜 인슐린 신호전달을 강화함을 근육과 간 조직의 웨스턴 블롯 분석으로 확인하였다. 이러한 전임상(前臨床, preclinical) 및 임상 데이터는 인삼 유래 진세노사이드가 인슐린 저항성의 핵심 경로에 다중 표적(multi-target)으로 작용하여 인슐린 감수성을 개선할 수 있음을 보여 주며, HOMA-IR과 같은 간이 지표를 통해 이 효과가 임상적으로 정량 가능함을 입증한다.

8.10 저항성은 어떻게 자라나는가

인슐린 저항성(insulin resistance)은 하루아침에 완성되지 않는다. 정상 내당능(正常耐糖能, normal glucose tolerance)에서 현성 제2형 당뇨병(顯性 第2型 糖尿病, overt type 2 diabetes mellitus)에 이르는 경로에는 이소성 지방 축적(ectopic fat deposition), 만성 저등도 염증(chronic low-grade inflammation), 유리지방산(遊離脂肪酸, free fatty acid; FFA) 과잉이 서로를 증폭하는 악순환이 자리한다. 이 절에서는 간·근육·지방 조직에서 인슐린 신호가 교란되는 분자 기전을 조직별로 구분하고, 이에 맞서 β-세포가 보상적으로 인슐린 분비를 늘리다 결국 탈진(decompensation)에 이르는 자연사(自然史, natural history)를 추적한다.

간에서 인슐린 저항성의 핵심 매개체는 디아실글리세롤(diacylglycerol, DAG)–단백질 키나아제 Cε (protein kinase Cε, PKCε) 경로이다. 간세포에 유입된 과잉 팔미트산(palmitate)은 트리아실글리세롤(triacylglycerol) 합성 경로의 중간산물인 sn-1,2-DAG를 세포막 분획에 축적시킨다. 막 결합 DAG는 PKCε를 활성화하고, 활성화된 PKCε는 인슐린 수용체(insulin receptor)의 세포질 도메인 Thr1160을 인산화하여 수용체 키나아제 활성을 억제한다(Samuel과 Shulman, 2012). 비알코올 지방간(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 래트 모델에서 PKCε를 안티센스 올리고뉴클레오타이드(antisense oligonucleotide, ASO)로 침묵시키면 간의 인슐린 감수성이 회복되었으며(Samuel 등, 2007), 이 결과는 지방간이 단순한 부수 현상이 아닌 인슐린 저항성의 원인임을 시사한다. Petersen과 Shulman [22]은 이 DAG–PKCε 축이 인간 NAFLD에서도 간 인슐린 저항성의 정도와 양의 상관관계를 보인다고 보고하였다.

세라마이드(ceramide) 합성 역시 독립적 기전으로 인슐린 신호를 차단한다. 포화지방산, 특히 팔미트산이 과잉 공급되면 세린 팔미토일전이효소(serine palmitoyltransferase, SPT)가 활성화되어 de novo 세라마이드 합성이 증가한다[14]. 세라마이드는 단백질 포스파타제 2A(protein phosphatase 2A, PP2A)를 활성화하여 Akt/PKB의 Ser473 탈인산화를 촉진하고, 동시에

PKCζ를 통해 Akt의 막 전위(membrane translocation)를 방해한다(Holland 등, 2007). 마우스에 미리오신(myriocin, SPT 억제제)을 투여하면 고지방식 유도 인슐린 저항성이 개선되었으며 (Holland 등, 2007), Chaurasia 등 [85]은 특정 세라마이드 이중 결합을 표적으로 한 유전적 조작이 간 지방증과 인슐린 저항성 을 동시에 완화함을 보여 주었다. 이들 결과는 지질 중간대사산 물(lipid intermediary metabolite)이 인슐린 저항성의 직접적 효 과기(effector)임을 증명한다.

골격근에서는 불완전 β-산화(incomplete β-oxidation)가 독자적 저항성 기전으로 부상하였다. Koves 등 [74]은 고지방식을 급여한 래트 근육에서 장쇄 아실카르니틴(long-chain acylcarnitine)이 축적되고, TCA 회로 중간산물이 감소하는 '미토콘드리아 과부하(mitochondrial overload)' 패턴을 대사체학(metabolomics)으로 규명하였다. 이 불완전 산화 산물은 미토콘드리아 스트레스를 유발하고, JNK(c-Jun N-terminal kinase)를 활성화하여 IRS-1(인슐린 수용체 기질-1, insulin receptor substrate-1)의 Ser307 인산화를 촉진한다(Muoio와 Neufer, 2012). IRS-1의 세린 인산화는 PI3K(phosphoinositide 3-kinase) 결합을 저해하여 GLUT4(glucose transporter type 4) 전위를 억제한다. 이 경로는 지방산 산화 능력과 공급의 불균형이 직접적으로 인슐린 신호 전달을 교란함을 보여 준다.

지방 조직 염증(adipose tissue inflammation)은 전신 인슐린 저항성의 주요 원천이다. 비대해진 지방세포가 괴사하면 대식세포(macrophage)가 지방세포 잔해를 둘러싸는 왕관 유사 구조(crown-like structure, CLS)가 형성된다(Cinti 등, 2005). Weisberg 등 [86]은 비만 마우스와 인간 지방 조직에서 대식세포 침윤이 체질량지수(body mass index, BMI)에 비례하여 증가함을 면역조직화학(immunohistochemistry)으로 입증하였다. Lumeng 등 [87]은 비만이 지방 조직 대식세포의 표현형을 항염증성 M2에서 전염증성 M1으로 전환시키는 '표현형 스위치'를 유세포 분석(flow cytometry)으로 관찰하였다. M1 대식세포는 종양괴사인자-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α), 인터류킨-6(interleukin-6, IL-6), 단핵구 화학유인물질 단백질

-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)을 대량 분비하여 추가 대식세포를 모집하는 양성 피드백 루프를 형성한다.

Hotamisligil 등[48]이 비만 래트 지방 조직에서 TNF-α가 과발현되며 이를 중화하면 인슐린 감수성이 회복됨을 처음 증명한 이래, 염증-인슐린 저항성 연결고리의 세포 내 기전이 상세히 규명되었다. TNF-α와 포화지방산은 공통적으로 JNK 및 IKKβ(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta) 경로를 활성화한다(Solinas와 Karin, 2010). 활성화된 JNK는 IRS-1 Ser307을 직접 인산화하고, IKKβ는 NF-κB(nuclear factor kappa-B)를 활성화하여 추가 사이토카인 전사를 유도한다(Tanti와 Jager, 2009). 이 두 경로는 수렴하여 인슐린 신호 전달을 다층적으로 차단하며, 특히 IRS-1의 다중 세린 잔기(Ser302, Ser307, Ser612, Ser1101)가 표적이 된다(Copps와 White, 2012).

인슐린 저항성에 직면한 β-세포는 인슐린 분비를 증가시키는 보상(compensation)으로 대응한다. Weir와 Bonner-Weir(2004)는 β-세포 기능의 진행을 다섯 단계(정상 적응 → 안정 보상 → 불안정 초기 탈보상 → 안정 탈보상 → 중증 탈보상)로 구분하였다. 초기에는 β-세포 증식(proliferation)과 개별 세포의 인슐린 분비 증가로 혈당이 유지되지만, 보상이 지속되면 β-세포에 대사적 부하가 누적된다. 이 과정을 '췌장의 Starling 곡선'에 비유할 수 있다. 심장의 Frank-Starling 기전에서 전부하(preload)가 과도하면 수축력이 감소하듯, β-세포에 대한 대사 부하가 역치를 넘으면 분비 능력이 급격히 저하된다.

β-세포 탈진의 분자적 기반에는 소포체 스트레스(endoplasmic reticulum stress, ER stress)가 핵심적으로 관여한다. 인슐린 수요 증가는 소포체에서의 프로인슐린(proinsulin) 접힘(folding) 부하를 가중시키고, 이는 미접힘 단백질 반응(unfolded protein response, UPR)의 세 가지 센서—IRE1α(inositol-requiring enzyme 1α), PERK(protein kinase R-like ER kinase), ATF6(activating transcription factor 6)—를 활성화한다(Eizirik 등, 2008). 초기 UPR은 적응적(adaptive)이어서 샤페론(chaperone) 발현 증가와 번역 감소

로 항상성을 유지하지만, 만성 ER 스트레스는 CHOP(C/EBPhomologous protein) 유도를 통해 β-세포 아포토시스(apoptosis)를 촉발한다(Cnop 등, 2017). 고지방-고당 환경에서 β-세포가 경험하는 이 복합 독성을 글루코지질독성(glucolipotoxicity)이라 한다.

글루코지질독성 개념은 Poitout와 Robertson [37]에 의해 체계화되었다. 이들은 고농도 포도당 단독 또는 고농도 지방산 단독보다 두 자극의 동시 노출이 β-세포 아포토시스를 상승적(synergistic)으로 증가시킴을 MIN6 세포주와 분리 췌도(isolated islet)에서 입증하였다. 그 기전에는 지질 이용 경로의 전환이 관여한다. 정상 상태에서 β-세포 내 지방산은 β-산화로 처리되지만, 고당 조건에서는 말로닐-CoA(malonyl-CoA) 상승이 CPT-1(carnitine palmitoyltransferase-1)을 억제하여 지방산이 에스테르화 경로(세라마이드, DAG 합성)로 전환된다. 이때 축적된 세라마이드와 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)이 미토콘드리아 경로의 아포토시스를 개시한다. '글루코지질독성'은 제2형 당뇨병의 자연사에서 β-세포 질량(mass) 감소의 핵심 기전으로 인정받고 있다.

β-세포 휴식(β-cell rest) 가설은 보상적 과잉 분비를 줄여 β-세포를 보호할 수 있다는 관점이다. 디아족사이드(diazoxide, KATP 채널 개방제) 투여로 β-세포 분비를 일시적으로 억제하면 분비 기능이 회복된다는 전임상 및 소규모 임상 데이터가 이를 뒷받침한다(Greenwood 등, 1976). 현대적으로는 초저칼로리 식이(very low calorie diet, VLCD)를 이용한 DiRECT 연구에서 체중 감량을 통한 간·췌장 지방 제거가 β-세포 기능을 회복시켰으며(Lean 등, 2018), 이는 Taylor(2013)의 이중 순환 가설(twin cycle hypothesis)과 부합한다. 이중 순환 가설은 간 지방 축적이 간 인슐린 저항성을 유발하고(간 순환), 이로 인한 고인슐린혈증이 췌장 지방 축적을 촉진하여 β-세포 기능 장애를 초래한다(췌장 순환)는 두 개의 연동하는 악순환을 제안한다[18].

정상 내당능에서 현성 당뇨병까지의 자연사는 전형적으로 수년에서 수십 년에 걸친다. 초기에는 인슐린 저항성이 있으나

β-세포 보상으로 공복 혈당과 내당능이 정상(NGT) 범위를 유지한다. 이후 β-세포 보상이 불충분해지면 공복 혈당 장애(impaired fasting glucose, IFG; 공복 혈당 100–125 mg/dL)또는 내당능 장애(impaired glucose tolerance, IGT; 경구 당부하 검사 2시간 혈당 140–199 mg/dL)가 나타난다(AmericanDiabetes Association, 2024). IFG와 IGT는 서로 다른 병태생리를 반영하는데, IFG는 주로 간 인슐린 저항성과 기저 인슐린 분비 결함을, IGT는 근육 인슐린 저항성과 후기 인슐린 분비 결함을 반영한다(Abdul-Ghani 등, 2006). 이 전당뇨(prediabetes)단계에서 연간 약 5–10%가 현성 당뇨병으로 진행하며, 진행률은 β-세포 기능의 잔존 정도에 의해 결정된다.

표 표 8-10. 조직별 인슐린 저항성의 주요 기전

조직	핵심 매개체	분자 기전	결과	출처
간	sn-1,2-DAG → PKCε	인슐린 수용체 Thr1160 인산화	간 당 생산 억제 실패	Samuel과 Shulman [^35]
간	세라마이드 → PP2A	Akt Ser473 탈인산화	당신생 억제 실패	Holland 등 [^88]
골격근	장쇄 아실카르니틴 축적	JNK 활성화 → IRS-1 Ser307 인산화	GLUT4 전위 차단	Koves 등 [^74]
지방 조직	M1 대식세포 침윤	TNF-α/IL-6 → JNK/IKKβ 활성화	지방 분해 항진, FFA 유출	Lumeng 등 [^87]
β-세포	ER 스트레스(PERK, IRE1α)	CHOP 유도 → 아포토시스	인슐린 분비 감소	Cnop 등 [^89]
β-세포	글루코지질독성	세라마이드 + ROS → 미토콘드리아 경로	β-세포 질량 감소	Poitout와 Robertson [^37]

진세노사이드(ginsenoside)는 이러한 다단계 저항성 경로의 여러 지점에 약한 보호 효과를 나타낸다. Kim 등[90]은 ginsenoside Rg1이 팔미트산 유도 인슐린 저항성 HepG2 세포에서 JNK 인산화를 억제하고 Akt 인산화를 회복시킴을 웨스턴 블롯(western blot)으로 확인하였다. Compound K(진세노사이드의 장내 대사체)는 제2형 당뇨 db/db 마우스 모델에서 AMPK/JNK 경로 억제를 통해 췌도 β-세포 아포토시스를 감

소시켰으며, TUNEL 염색으로 아포토시스 세포 비율이 유의하게 낮아짐을 확인하였다(Park 등, 2014). Li 등 [91]은 인삼 추출물이 고지방식 마우스의 췌도 구조를 보존하고 β-세포 재생을 촉진함을 면역형광(immunofluorescence)으로 보여 주었다. 이러한 결과는 진세노사이드가 단일 고친화력 표적이 아닌 DAG–PKCε, JNK–IRS1, ER 스트레스 경로에 걸친 '약한 다중 표적 조절자(weak multi-target modulator)'로 기능할 가능성을 시사한다.

8.11 대사증후군 — 묶음의 발견

비만, 고혈압(高血壓, hypertension), 이상지질혈증(異常脂質血症, dyslipidemia), 고혈당(高血糖, hyperglycemia)이 한 개인에서 우연 이상의 빈도로 동시 출현한다는 관찰은 20세기 초로 거슬러 올라간다. 이 대사적 군집(metabolic clustering)에 대한 명칭과 진단 기준은 수십 년에 걸쳐 진화하였고, 그 임상적 유용성을 둘러싼 논쟁은 현재까지 계속되고 있다. 이 절에서는 대사증후군(代謝症候群, metabolic syndrome; MetS) 개념의 역사적 기원, 진단 기준의 변천, 역학적 분포, 병태생리 논쟁, 그리고 임상적 예측 가치를 검토한다.

대사적 군집의 최초 기술은 스웨덴 의사 Eskil Kylin(1923)에 의해 이루어졌다. Kylin은 고혈압, 고혈당, 통풍(痛風, gout)이 동일 환자에서 빈번히 공존함을 관찰하였으나, 이를 통합적 증후군(syndrome)으로 명명하지는 않았다(Nilsson 등, 2019). 1947년 프랑스 내분비학자 Jean Vague는 체지방 분포의 성별 차이에 주목하여 남성형 비만(android obesity)과 여성형 비만(gynoid obesity)을 구분하고, 남성형 비만이 당뇨병과 심혈관 질환의 위험을 높인다고 보고하였다(Tchernof와 Després, 2013). 이 관찰은 복부 비만(abdominal obesity)이 대사 위험의 핵심 요소라는 현대적 인식의 출발점이 되었다.

대사적 군집에 대한 결정적 전환점은 1988년 미국 당뇨병학회(American Diabetes Association) Banting 강연에서 Gerald Reaven이 제시한 '증후군 X(Syndrome X)'이다. Reaven(1988)

은 인슐린 저항성이 내당능 장애, 고인슐린혈증(高인슐린血症, hyperinsulinemia), 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia), 낮은 HDL-콜레스테롤, 고혈압의 공통 원인이라는 통합 가설을 제안하였다. 그는 인슐린 매개 포도당 처리율(insulin-mediated glucose disposal)을 유글리세믹-고인슐린 클램프(euglycemic-hyperinsulinemic clamp)로 측정하여, 정상 내당능을 가진 개인에서도 인슐린 저항성의 정도가 심혈관 위험 인자 군집과 상관됨을 증명하였다. 이 강연은 대사증후군 연구의 현대적 기원으로 간주된다.

Reaven의 관찰 이후, 다양한 국제 기관이 대사증후군의 진단 기준을 공식화하였다. 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 1998년 최초의 공식 정의를 발표하여 인슐린 저항성(또는 그 대리지표)을 필수 조건으로 설정하고, 추가 기준으로 비만, 이상지질혈증, 고혈압, 미세알부민뇨(microalbuminuria) 중 2개 이상을 요구하였다(Alberti와 Zimmet, 1998). 2001년 미국 국립콜레스테롤교육프로그램 성인치료패널 III(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III)는 보다 임상 친화적인 기준을 제시하여, 5개 요소(복부 둘레, 중성지방, HDL-C, 혈압, 공복 혈당) 중 3개 이상 충족 시 진단하도록 하였다(Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001). 이 기준은 인슐린 저항성 측정을 요구하지 않아 역학 연구와 일차 의료에서 광범위하게 채택되었다.

2005년 국제당뇨병연맹(International Diabetes Federation, IDF)은 복부 비만을 필수 조건으로 격상하고, 허리 둘레 기준치를 인종·민족별로 차등 적용하는 새 정의를 발표하였다(Alberti 등, 2006). 아시아인의 경우 남성 ≥ 90 cm, 여성 ≥ 80 cm으로 서양인(남성 ≥ 94 cm, 여성 ≥ 80 cm)보다 낮게 설정되었다. 이후 2009년 주요 국제 기관들이 합동 중간성명(Joint Interim Statement)을 발표하여 '통일 기준(harmonized criteria)'을 제시하였다(Alberti 등, 2009). 통일 기준은 복부 비만을 필수가 아닌 동등 요소로 재배치하고, 허리 둘레의 인종별 기준치 적용을 유

지하면서, 5개 요소 중 3개 이상 충족 시 진단하는 원칙을 확립하였다.

표 표 8-11. 대사증후군 진단 기준의 변천

기관/연도	필수 요건	허리 둘레 기준 (남/여)	추가 요소	특이 사항	출처
WHO (1998)	인슐린 저항성	해당 없음 (BMI 〉 30 또는 WHR)	2개 이상 (BP, TG/HDL, 미세알부민뇨)	클램프 또는 HOMA 요구	Alberti와 Zimmet [^38]
NCEP ATP III (2001)	없음 (3/5 충족)	〉 102 / 〉 88 cm	TG ≥ 150, HDL 〈 40/50, BP ≥ 130/85, FG ≥ 110 mg/dL	임상 친화적, 역학 표준	NCEP (2001)
IDF (2005)	복부 비만 필수	≥ 94 / ≥ 80 (유럽); ≥ 90 / ≥ 80 (아시아)	2개 이상 (TG, HDL, BP, FG)	인종별 허리 둘레 차등	Alberti 등 [^92]
통일 기준 (2009)	없음 (3/5 충족)	인종별 기준 유지	TG ≥ 150, HDL 〈 40/50, BP ≥ 130/85, FG ≥ 100 mg/dL	합동 성명, 복부 비만 동등 요소	Alberti 등 [^93]

대사증후군의 유병률(**有病率**, prevalence)은 인구 집단과 적용 기준에 따라 상당한 차이를 보인다. 미국 NHANES(National Health and Nutrition Examination Survey) 자료에 의하면, 성인 MetS 유병률은 ATP III 기준 약 34–39%이다(Aguilar 등, 2015). 한국에서는 국민건강영양조사(KNHANES) 자료를 이용한 분석에서 성인 MetS 유병률이 1998년 24.9%에서 2007년 31.3%로 증가하였으며(Lim 등, 2011), 2001–2020년 20년 추이 분석에서 특히 젊은 남성층의 유병률 증가가 두드러졌다(Lim 등, 2023). 아시아–태평양 지역 체계적 문헌고찰에서는 MetS 유병률이 11.9–37.1%로 국가 간 편차가 크며, 이는 식이 패턴, 신체 활동, 유전적 감수성, 진단 기준의 차이를 반영한다(Ranasinghe 등, 2017).

대사증후군의 병태생리에 대해서는 단일 근원(single root cause) 가설과 다중 경로(multiple pathway) 가설이 대립한다. Reaven의 원래 가설은 인슐린 저항성을 단일 근원으로 보았으나, 복부 비만, 이소성 지방 축적, 만성 염증, 내피 기능 장애

(endothelial dysfunction) 등이 독립적으로 기여할 수 있다는 증거가 축적되었다. 특히 내장 지방(visceral adipose tissue)에서 분비되는 아디포카인(adipokine)—아디포넥틴(adiponectin) 감소, 레지스틴(resistin) 증가, 렙틴(leptin) 저항성—이 인슐린 저항성과 독립적으로 혈관 염증과 이상지질혈증에 기여한다는 관점이 강화되었다(Després와 Lemieux, 2006). 이러한 다중 경로 관점은 MetS를 인슐린 저항성의 단순 결과가 아닌, 여러 병태생리 축의 교차점으로 이해하게 한다.

MetS의 임상적 가치는 심혈관 질환(cardiovascular disease, CVD) 및 제2형 당뇨병 위험 예측에 있다. Mottillo 등 [94]의 메타분석(87개 연구, 951,083명)에서 MetS는 CVD 사건의 상대위험도(relative risk, RR) 2.35(95% CI 2.02–2.73), 심혈관 사망 RR 2.40(1.87–3.08), 제2형 당뇨병 RR 약 5배를 나타냈다. 이러한 위험 증가는 개별 구성 요소의 산술적 합 이상이어서, MetS 구성 요소 간의 시너지적 상호작용이 존재함을 시사한다. 그러나 Kahn 등 [95]은 미국당뇨병학회(ADA)와 유럽당뇨병학회(EASD) 합동 성명에서 MetS 개념의 유용성에 의문을 제기하였다. 이들은 MetS 진단이 프래밍엄 위험점수(Framingham Risk Score) 등 기존 위험 예측 도구를 능가하지 못하며, 이분법적 기준(dichotomous cutoffs)이 연속적 위험 분포를 부정확하게 반영한다고 비판하였다.

이러한 비판에도 불구하고, MetS 개념은 여러 측면에서 임상적 유용성을 유지한다. 첫째, MetS는 비알코올 지방간 질환(NAFLD)의 간 표현(hepatic manifestation)으로서 점점 중요해지고 있다. NAFLD 환자의 약 70%가 MetS를 동반하며, MetS 보유자의 NAFLD 유병률은 약 60%에 달한다(Marchesini 등, 2003). 둘째, 고요산혈증(高尿酸血症, hyperuricemia)이 MetS의 추가 구성 요소로 주목받고 있다. 요산(尿酸, uric acid)은 산화 스트레스 증가, 내피 기능 장애, 인슐린 신호 교란과 관련되며, 메타분석에서 고요산혈증이 MetS 위험을 유의하게 증가시킴이 보고되었다(Yuan 등, 2022). 셋째, MetS는 소아·청소년(pediatric) 집단에서도 정의되어 조기 대사 위험 선별에 활용되고 있다.

대사증후군의 구성 요소에 대한 인삼의 효과는 다수의 임상시험과 메타분석에서 검토되었다. Park 등 [96]은 Panax ginseng이 고혈당, 고혈압, 이상지질혈증에 미치는 효과를 체계적 문헌고찰 및 메타분석으로 종합하여, 공복 혈당을 유의하게 감소시키고(가중 평균 차이 −4.68 mg/dL, 95% CI −7.79 ~ −1.57), 수축기 혈압을 약간 낮추는 경향을 보고하였다. Kim 등 [97]의 포괄적 리뷰(umbrella review)는 인삼 보충이 혈당 조절, 염증 표지자(C-반응성 단백질, C-reactive protein), 산화 스트레스 지표에 소규모이지만 통계적으로 유의한 개선을 보인다고 결론지었다. 이러한 MetS 다중 구성 요소에 걸친 약한 개선 효과는 진세노사이드가 PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ), AMPK(AMP-activated protein kinase), NF-κB 등 다중 경로를 동시에 조절하는 약한 다중 표적 조절자로 작용한다는 본서의 중심 명제와 부합한다.

8.12 리듬 위의 대사

생물학적 시계(**生物學的 時計**, biological clock)는 대사를 단순히 조절하는 것이 아니라, 대사 자체에 내재한다. 간(**肝**)의 포도당 생산, 근육의 인슐린 감수성, 지방 조직의 지방 분해 속도는 모두 24시간 주기(circadian rhythm)에 따라 변동한다. 이 절에서는 대사 조직의 분자 시계(molecular clock), 시계 조절 대사 유전자, 식사 시간과 대사 반응의 관계, 수면 박탈의 대사 결과, 그리고 새벽 현상(dawn phenomenon)의 기전을 검토한다.

포유류 일주기 시계의 핵심 전사-번역 피드백 루프(transcription-translation feedback loop, TTFL)는 양성 팔(positive limb)의 BMAL1(brain and muscle ARNT-like 1)과 CLOCK(circadian locomotor output cycles kaput), 음성 팔(negative limb)의 PER(period)와 CRY(cryptochrome)로 구성된다. BMAL1-CLOCK 이형이량체(heterodimer)는 E-box(CACGTG) 요소에 결합하여 PER와 CRY의 전사를 활성화하고, 축적된 PER-CRY 복합체가 BMAL1-CLOCK을 억제함으로써 약 24시간의 진동이 생성된다[19]. 이 핵심 루프에 더

하여 보조 루프를 구성하는 핵수용체(核受容體, nuclear receptor) Rev-erbα (NR1D1)와 RORα (retinoic acid-related orphan receptor α)가 BMAL1 프로모터의 RORE(ROR response element)에 경쟁적으로 결합하여 BMAL1 전사를 억제하거나 활성화한다(Cho 등, 2012).

Rev-erbα는 일주기 시계와 대사를 연결하는 핵수용체로서 특별한 위치를 차지한다. 간에서 Rev-erbα는 SREBP(sterol regulatory element-binding protein) 신호를 일주기적으로 조절하여 지질 합성의 시간적 창(temporal window)을 설정한다(Le Martelot 등, 2009). Zhang 등 [98]은 Rev-erbα가 HDAC3(histone deacetylase 3)를 게놈의 시스-조절 요소(cis-regulatory element)에 모집하여 지방산 산화 유전자의 일주기적 발현을 지시함을 ChIP-seq(chromatin immunoprecipitation sequencing)으로 밝혔다. Rev-erbα 이중 녹아웃(Rev-erbα/β double knockout) 마우스에서는 일주기 리듬의 심각한 교란과 함께 간 지방증이 발생하였다(Cho 등, 2012). 이 결과는 대사 항상성이 시계 유전자(clock gene)의 정상적 진동에 의존함을 보여 준다.

췌장 β-세포에도 자율적 일주기 시계가 존재하며, 이 시계는 인슐린 분비의 시간적 프로파일을 결정한다. Marcheva 등 [99]은 β-세포 특이적 CLOCK 돌연변이 마우스에서 인슐린 분비가 감소하고 내당능이 악화됨을 경구 당부하 검사(oral glucose tolerance test, OGTT)로 확인하였다. BMAL1의 β-세포 특이적 녹아웃에서도 포도당 자극 인슐린 분비(glucose-stimulated insulin secretion, GSIS)가 손상되었으며, 이는 미토콘드리아 탈결합(mitochondrial uncoupling)과 관련되었다(Lee 등, 2011). 정상인에서도 저녁 시간대의 인슐린 분비 반응이 아침에 비해 약 20–30% 감소하며, 이는 동일 탄수화물 부하에 대한 혈당 반응이 저녁에 더 크다는 시간영양학(chrononutrition) 관찰과 일치한다(Henry 등, 2015).

시간 제한 급식(time-restricted feeding, TRF)은 칼로리 섭취를 줄이지 않고도 일주기 시계의 정상화를 통해 대사 이득을 제공할 수 있다. Hatori 등 [100]은 고지방식을 급여한 마우스에서

자유 급식(ad libitum) 군 대비 8시간 급식 창(feeding window) 군이 동일 칼로리 섭취에도 불구하고 체중 증가, 간 지방증, 내당능 장애가 유의하게 적음을 보고하였다. 이후 Chaix 등 [101]은 TRF의 이점이 일주기 시계 유전자 결핍 마우스에서도 부분적으로 유지됨을 보여, TRF의 효과가 시계 의존적 기전과 독립적 기전 모두를 포함함을 시사하였다. 인간에서도 10시간 TRF가 MetS 환자의 체중, 허리 둘레, 혈압, 이상지질혈증을 개선한다는 파일럿 연구가 보고되었다(Wilkinson 등, 2020).

교대근무(shift work)는 일주기 리듬의 만성적 교란을 통해 대사 질환 위험을 증가시킨다. Wang 등 [102]의 메타분석(12개 횡단면 연구)에서 야간 교대근무자의 MetS 교차비(odds ratio, OR)는 1.57(95% CI 1.24–1.98)이었다. Sun 등 [103]의 확대 메타분석에서도 교대근무와 MetS의 유의한 연관이 확인되었으며, 여성에서 더 강한 연관이 관찰되었다. 교대근무의 대사 교란 기전에는 멜라토닌(melatonin) 분비 억제, 코르티솔(cortisol) 리듬 평탄화, 식사 시간 이동에 의한 말초 시계(peripheral clock)와 중추 시계(central clock, 시교차상핵)의 탈동기화(desynchrony)가 포함된다.

수면 박탈(sleep deprivation)은 교대근무와 독립적으로 대사 조절을 교란한다. Spiegel 등 [104]은 건강한 젊은 남성에서 4시간 수면을 2일간 실시한 후 혈중 레프틴이 18% 감소하고 그렐린(ghrelin)이 28% 증가하며, 자기 보고 식욕이 24% 증가함을 관찰하였다. Van Cauter 등 [105]은 수면 제한이 야간 코르티솔 나디어(nadir) 상승과 교감 신경계 활성화를 유발하여 인슐린 감수성을 저하시킴을 보고하였다. 이후 대규모 역학 연구에서도 짧은 수면 시간(< 6시간/일)이 비만, 제2형 당뇨병, MetS의 독립적 위험 인자임이 반복적으로 확인되었다(Cappuccio 등, 2010).

새벽 현상(dawn phenomenon)은 이른 아침(05:00–08:00) 시간대에 외부 자극 없이 혈당이 상승하는 현상으로, 일주기 호르몬 변동의 직접적 결과이다. 기전은 다중적이다. 첫째, 코르티솔의 일주기적 아크로페이즈(acrophase)가 06:00–09:00에 위치하여 간 당신생(gluconeogenesis)을 촉진한다. 둘째, 성장 호

르몬(growth hormone, GH)의 야간 박동적 분비가 간 인슐린감수성을 일시적으로 저하시킨다(Boyle 등, 1988). 셋째, 자율신경계의 교감 신경 긴장도(sympathetic tone)가 새벽에 증가하여간 포도당 방출을 증가시킨다. 정상인에서 새벽 현상은 동시기인 슐린 분비 증가로 보상되지만, 제2형 당뇨병 환자에서는 보상이 불충분하여 공복 고혈당의 원인이 된다.

연속 혈당 측정(continuous glucose monitoring, CGM)의 보급은 일주기 혈당 변동의 정밀한 관찰을 가능하게 하였다. CGM 데이터는 동일 식사에 대한 혈당 반응이 아침보다 저녁에 더 크고, 수면 시간이 짧을수록 야간 혈당 변동성(glycemic variability)이 증가함을 보여 주었다(Danne 등, 2017). 일주기 혈당 변동의 임상적 함의는 약물 투여 시간의 최적화(시간약리학, chronopharmacology)에도 적용된다. 간에서 시토크롬 P450(cytochrome P450) 효소의 발현이 일주기적으로 변동하며, 이는 약물 생체이용률(bioavailability)의 시간 의존적 변이를 초래한다(Claudel 등, 2007). 스타틴(statin)의 취침 전 투여가 아침 투여보다 효과적이라는 전통적 관행은 HMG-CoA 환원효소(HMG-CoA reductase)의 야간 발현 피크에 기반한다.

표 표 8-12. 대사 매개변수의 일주기 변동

매개변수	아크로페이즈 (최고치 시간)	변동 폭	임상적 의의	출처
인슐린 감수성	아침 (08:00–10:00)	오전이 오후 대비 ~20–30% 높음	동일 식사의 혈당 반응 시간차	Henry 등 [^106]
코르티솔	이른 아침 (06:00–09:00)	나디어 대비 10–20배	새벽 현상, 간 당신생 촉진	Boyle 등 [^107]
성장 호르몬	수면 초기 (23:00–02:00)	박동적 분비, 최고 5–20 ng/mL	간 인슐린 감수성 일시 저하	Boyle 등 [^107]
멜라토닌	야간 (02:00–04:00)	주간 대비 5–10배	인슐린 분비 억제, 수면 촉진	Takahashi [^19]
유리지방산	이른 아침 (06:00–08:00)	야간 공복 중 점진적 상승	아침 인슐린 저항성에 기여	Van Cauter 등 [^105]
SREBP 활성 (간)	야간 (활동기 후반)	비활동기 대비 2–3배	야간 지질 합성 창	Le Martelot 등 [^108]

일주기 리듬과 진세노사이드의 관계에 대한 직접적 연구는 아직 초기 단계이나, 간접적 증거가 축적되고 있다. 진세노사이드 Rg1은 래트 모델에서 뇌간(brainstem)의 세로토닌(serotonin) 체계와 노르에피네프린(norepinephrine) 체계를 조절하여 수면 구조를 개선하였으며, 이는 수면–대사 축의 정상화를 통한 간접적 대사 이득의 가능성을 시사한다(Xie 등, 2020). 또한 인삼 추출물의 주요 성분인 ginsenoside Rb1은 AMPK 활성화를 통해 SIRT1(sirtuin 1)을 상향조절하는데, SIRT1은 BMAL1과 PER2의 탈아세틸화를 통해 일주기 시계의 정밀도(precision)를 유지하는 역할을 한다(Nakahata 등, 2008). 따라서 진세노사이드가 AMPK–SIRT1–시계 축(axis)을 통해 일주기 대사 조절에 간접적으로 관여할 가능성은 향후 검증이 필요한 흥미로운 가설이다.

8.13 요약과 예고

제8장은 생체 연료의 저장, 동원, 산화라는 대사의 근본 원리를 다층적으로 검토하였다. 탄수화물, 지방, 단백질이라는 세 가지 연료원(fuel source)은 각각 고유한 저장 형태와 동원 경로를 가지며, 이들의 선택과 전환은 인슐린–글루카곤 축, AMPK 신호, 핵수용체 전사 프로그램에 의해 통합적으로 조율된다. 본 장의 핵심 메시지를 조직별, 상태별로 종합하고, 후속 장(제9장: 영양소 신호)과의 연결고리를 제시한다.

미토콘드리아(mitochondria)는 세 연료의 공통 분해 종착지로서, 아세틸–CoA(acetyl–CoA) 생성과 산화적 인산화(oxidative phosphorylation)를 통해 ATP를 공급한다. 미토콘드리아의 기능적 유연성(metabolic flexibility)—포도당 산화에서 지방산 산화로, 또는 그 역방향으로의 전환 능력—이 대사 건강의 핵심 지표임을 앞선 절들에서 확인하였다. Randle 순환(Randle cycle)과 말로닐–CoA 스위치는 이 전환의 분자 논리를 설명하며, 대사 유연성의 상실은 인슐린 저항성과 제2형 당뇨병으로의 진행을 예고한다. 미토콘드리아 기능 장애가 원인인지 결과인지에 대한 논쟁은 여전하나, 불완전 β–산화와 아실카르니틴 축적이 인슐린 신호를 교란한다는 증거는 미토콘드리아를

치료 표적으로 부각시킨다.

섭식–공복 전환(fed–fasted transition)은 대사 조절의 기본 단위이다. 식후(postprandial) 상태에서 인슐린은 간의 당신생을 억제하고 글리코겐 합성을 촉진하며, 지방 조직에서 지방 분해를 억제하고, 근육에서 포도당 흡수를 증가시킨다. 공복(fasting) 상태에서는 글루카곤이 간 글리코겐 분해와 당신생을 활성화하고, 지방 조직에서 유리지방산이 동원되며, 간에서 케톤체(ketone body) 합성이 개시된다. 이 전환을 지시하는 전사 프로그램의 중심에는 핵수용체 PPAR α (peroxisome proliferator–activated receptor α)가 위치하며, PPAR α 는 공복 시 유리지방산에 의해 활성화되어 간의 지방산 산화와 케톤생성 유전자를 전사적으로 상향조절한다.

지방 조직은 단순한 에너지 저장고가 아닌 내분비 기관으로서 본 장 전반에 걸쳐 재조명되었다. 아디포넥틴, 레프틴, TNF–α, IL–6 등 아디포카인의 분비 프로파일은 지방 조직의 크기, 분포, 염증 상태에 따라 변화하며, 이는 전신 인슐린 감수성, 식욕, 에너지 소비를 원격으로 조절한다. 내장 지방과 피하 지방의 기능적 차이, M1/M2 대식세포 극성 전환, 크라운 유사 구조의 형성은 비만의 대사적 결과가 단순히 체지방량(fat mass)이 아닌 지방의 질적 상태(adipose tissue quality)에 의존함을 보여 준다.

리포단백질(lipoprotein) 수송은 지방 조직, 간, 근육 간의 연료 물류를 담당한다. 카일로마이크론(chylomicron)에 의한 식이 지질의 분배, VLDL(very low–density lipoprotein)에 의한 내인성 중성지방 수출, LDL(low–density lipoprotein)에 의한 콜레스테롤 전달, HDL(high–density lipoprotein)에 의한 역콜레스테롤 수송(reverse cholesterol transport)은 각각 핵수용체 LXR(liver X receptor), FXR(farnesoid X receptor), PPAR α 의 전사 조절 하에 있다. 이상지질혈증이 MetS의 핵심 구성 요소인 이유는 리포단백질 대사가 인슐린 신호와 밀접하게 연동되어 있기 때문이다.

근육은 전체 인슐린 매개 포도당 처리의 약 70–80%를 담당하는 최대 소비자이며, 골격근의 인슐린 저항성은 제2형 당뇨병

발병에서 가장 이른 시기에 검출되는 이상 중 하나이다. 근육의 대사 유연성 상실, IMCL(intramyocellular lipid) 축적과 인슐린 저항성의 관계, 운동에 의한 AMPK 활성화와 인슐린 감수성 회복은 생활습관 중재의 분자적 근거를 제공한다. 기아(starvation) 적응에서는 근육의 단백질 분해가 아미노산을 간당신생의 기질로 공급하되, 케톤체 이용의 증가로 단백질 소모를 최소화하는 전략이 작동한다.

연료 경쟁(fuel competition)에서 인슐린 저항성, 대사증후군, 일주기 대사 조절에 이르는 본 장의 논의는 모두 핵수용체 생물학(nuclear receptor biology)과 교차한다. PPARα는 공복 지방산 산화를, PPARγ는 지방 저장과 인슐린 감수성을, LXR은 콜레스테롤 항상성을, FXR은 담즙산–포도당 대사 연결을, Rev-erbα는 대사의 일주기 시간 설정을 각각 담당한다. 이 핵수용체들은 제9장 이후에서 영양소 신호(nutrient signal)와 전사 반응(transcriptional response)의 관점에서 심층적으로 다루어질 것이다. 특히 제9장 '영양은 신호다'에서는 지방산, 옥시스테롤(oxysterol), 담즙산, 아미노산 등 대사 중간체가 핵수용체의 리간드(ligand)로 기능하여 자기 자신의 대사 경로를 피드백 조절하는 논리가 검토된다.

대사증후군의 자연사와 일주기 리듬의 교란은 질병의 시간적 차원(temporal dimension)을 강조한다. 인슐린 저항성은 수년에 걸쳐 점진적으로 심화되고, β-세포 보상의 탈진은 비가역적 전환점(tipping point)을 지난 후에야 임상적으로 드러난다. 동시에, 24시간 주기의 대사 진동이 교란되면 동일한 칼로리 섭취도 더 큰 대사적 해를 초래한다. 이러한 시간적 차원은 핵수용체 활성의 일주기적 변동과 맞물려, 약물 또는 영양소 중재의 시간 최적화(chronooptimization)라는 새로운 치료 전략의 가능성을 열고 있다.

본서의 중심 명제인 '약한 다중 표적 조절자(weak multi-target modulator)' 가설에 비추어, 진세노사이드의 대사적 효과는 본 장에서 다룬 여러 경로에 걸쳐 수렴한다. 진세노사이드 Rb1은 AMPK를 활성화하여 간의 지방산 산화를 촉진하고(PPARα 경로), 진세노사이드 Rg1은 JNK–IRS1 축을 억제하

여 인슐린 신호를 보존하며, compound K는 β-세포 아포토시스를 감소시킨다. 또한 인삼 추출물은 MetS의 개별 구성 요소(혈당, 혈압, 지질)에 대해 소규모이지만 일관된 개선 효과를 보이며, AMPK–SIRT1 축을 통한 일주기 시계 조절의 가능성이시사된다. 어느 하나의 효과도 합성 약물의 강도에 미치지 못하지만, 다중 경로에 걸친 약한 조절의 총합(summation of weakmodulations)은 대사적 회복탄력성(metabolic resilience)의 강화라는 독자적 치료 틈새(therapeutic niche)를 가질 수 있다. 이가설의 분자적 검증은 제10장 이후에서 개별 핵수용체에 대한진세노사이드의 결합 친화력과 전사 활성 데이터를 통해 진행된다.

참고문헌

1. Cahill, G. F., Jr. (2006). Fuel metabolism in starvation. Annual Review of Nutrition, 26, 1–22. https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258

2. Rich, P. R. (2003). The molecular machinery of Keilin's respiratory chain. Biochemical Society Transactions, 31(6), 1095–1105. https://doi.org/10.1042/bst0311095

3. Veech, R. L. (2004). The therapeutic implications of ketone bodies: The effects of ketone bodies in pathological conditions: Ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 70(3), 309–319. https://doi.org/10.1016/j.plefa.2003.09.007

4. Lane, N. (2015). The Vital Question: Energy, Evolution, and the Origins of Complex Life. W.W. Norton.

5. Neel, J. V. (1962). Diabetes mellitus: A "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? American Journal of Human Genetics, 14(4), 353–362.

6. Sagan, L. (1967). On the origin of mitosing cells. Journal of Theoretical Biology, 14(3), 225–274. https://doi.org/10.1016/0022-5193(67)90079-3

7. Hatefi, Y. (1985). The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system. Annual Review of Biochemistry, 54, 1015–1069. https://doi.org/10.1146/annurev.bi.54.070185.005055

8. Brandt, U. (2006). Energy converting NADH:quinone oxidoreductase (complex I). Annual Review of Biochemistry, 75, 69–92. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.103004.142539

9. Mitchell, P. (1961). Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. Nature, 191(4784), 144–148. https://doi.org/10.1038/191144a0

10. Scarpulla, R. C. (2011). Metabolic control of mitochondrial biogenesis through the PGC-1 family regulatory network. Biochimica et Biophysica Acta, 1813(7), 1269–1278. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2010.09.019

11. Wallace, D. C. (2005). A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: A dawn for evolutionary medicine. Annual Review of Genetics, 39, 359–407. https://doi.org/10.1146/annurev.genet.39.110304.095751

12. Wajchenberg, B. L. (2000). Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocrine Reviews, 21(6), 697–738. https://doi.org/10.1210/edrv.21.6.0415

13. Wheless, J. W. (2008). History and origin of the ketogenic diet. In C. E. Stafstrom & J. M. Rho (Eds.), Epilepsy and the Ketogenic Diet (pp. 31–50). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-808-3_2

14. Summers, S. A. (2006). Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity. Progress in Lipid Research, 45(1), 42–72. https://doi.org/10.1016/j.plipres.2005.11.002

15. Boden, G. (1999). Free fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. Proceedings of the Association of American Physicians, 111(3), 241–248. https://doi.org/10.1046/j.1525-1381.1999.99220.x

16. Kahn, S. E. (2003). The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. Diabetologia, 46(1), 3–19. https://doi.org/10.1007/s00125-002-1009-0

17. Gastaldelli, A. (2022). Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. Obesity, 30(8), 1549–1563. https://doi.org/10.1002/oby.23503

18. Taylor, R. (2013). Type 2 diabetes: Etiology and reversibility. Diabetes Care, 36(4), 1047–1055. https://doi.org/10.2337/dc12-1805

19. Takahashi, J. S. (2017). Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. Nature Reviews Genetics, 18(3), 164–179. https://doi.org/10.1038/nrg.2016.150

20. Kelley, D. E., & Mandarino, L. J. (2000). Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: A reexamination. Diabetes, 49(5), 677-683. https://doi.org/10.2337/diabetes.49.5.677

21. Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature, 414(6865), 799-806. https://doi.org/10.1038/414799a

22. Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. Physiological Reviews, 98(4), 2133-2223. https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017

23. Saxton, R. A., & Sabatini, D. M. (2017). mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. Cell, 168(6), 960-976. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004

24. Goodpaster, B. H., & Sparks, L. M. (2017). Metabolic flexibility in health and disease. Cell Metabolism, 25(5), 1027-1036. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.015

25. Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2014). What we talk about when we talk about fat. Cell, 156(1–2), 23–44. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012

26. Harms, M., & Seale, P. (2013). Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. Nature Medicine, 19(10), 1252–1263. https://doi.org/10.1038/nm.3361

27. Tontonoz, P., & Spiegelman, B. M. (2008). Fat and beyond: the diverse biology of PPARγ. Annual Review of Biochemistry, 77, 289–312. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.061307.091829

28. Feingold, K. R., & Grunfeld, C. (2018). Introduction to lipids and lipoproteins. In K. R. Feingold et al. (Eds.), Endotext. MDText.com. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/

29. Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (2009). The LDL receptor. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 29(4), 431–438. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179564

30. Richter, E. A., & Hargreaves, M. (2013). Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. Physiological Reviews, 93(3), 993–1017. https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2012

31. Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. Nature Reviews Endocrinology, 8(8), 457–465. https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.49

32. McGarry, J. D., Mannaerts, G. P., & Foster, D. W. (1977). A possible role for malonyl-CoA in the regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis. Journal of Clinical Investigation, 60(1), 265–270. https://doi.org/10.1172/JCI108764

33. Stewart, W. K., & Fleming, L. W. (1973). Features of a successful therapeutic fast of 382 days' duration. Postgraduate Medical Journal, 49(569), 203–209. https://doi.org/10.1136/pgmj.49.569.203

34. Hue, L., & Taegtmeyer, H. (2009). The Randle cycle revisited: A new head for an old hat. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 297(3), E578-E591. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00093.2009

35. Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2012). Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. Cell, 148(5), 852–871. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.017

36. Shen, S. W., Reaven, G. M., & Farquhar, J. W. (1970). Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. Journal of Clinical Investigation, 49(12), 2151–2160. https://doi.org/10.1172/JCI106433

37. Poitout, V., & Robertson, R. P. (2008). Glucolipotoxicity: Fuel excess and β-cell dysfunction. Endocrine Reviews, 29(3), 351–366. https://doi.org/10.1210/er.2007-0023

38. Alberti, K. G. M. M., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabetic Medicine, 15(7), 539–553. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S

39. Owen, O. E., Morgan, A. P., Kemp, H. G., Sullivan, J. M., Herrera, M. G., & Cahill, G. F., Jr. (1967). Brain metabolism during fasting. Journal of Clinical Investigation, 46(10), 1589-1595. https://doi.org/10.1172/JCI105650

40. Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., & Newsholme, E. A. (1963). The glucose fatty-acid cycle: Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet, 1(7285), 785-789. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(63)91500-9

41. Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Gatto, G. J., & Stryer, L. (2015). Biochemistry (8th ed.). W.H. Freeman.

42. Shen, L., Xiong, Y., Wang, D. Q., Howles, P., Basford, J. E., Wang, J., ... & Bhatt, D. L. (2015). Ginsenoside Rb1 increases insulin sensitivity by activating AMP-activated protein kinase in male rats. Physiological Reports, 3(9), e12543. https://doi.org/10.14814/phy2.12543

43. Hou, Y., Gao, J., Song, B., Liu, Y., & Wang, X. (2018). The effects of ginsenoside Rb1 on fatty acid β-oxidation, mediated by AMPK, in the failing heart. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 21(7), 731-737. https://doi.org/10.22038/ijbms.2018.27380.6680

44. Tian, W., Su, Y., Ye, Q., Chen, L., Kou, J., & Peng, W. (2022). Major ginsenosides from Panax ginseng promote aerobic cellular respiration and SIRT1-mediated mitochondrial biosynthesis in cardiomyocytes and neurons. Journal of Ginseng Research, 46(6), 759-770. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2022.02.001

45. Jebessa, Z. H., Shanmugam, G., Engda, J. G., Gao, M., & Wang, X. (2019). Ginsenoside Rg1 promotes browning by inducing UCP1 expression and mitochondrial activity in 3T3-L1 and subcutaneous white adipocytes. Journal of Ginseng Research, 43(4), 589-599. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2018.07.005

46. Hardie, D. G., Ross, F. A., & Hawley, S. A. (2012). AMPK: A nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 13(4), 251-262. https://doi.org/10.1038/nrm3311

47. Kim, S. J., Yuan, H. D., & Chung, S. H. (2011). The antidiabetic effect of ginsenoside Rb2 via activation of AMPK. Archives of Pharmacal Research, 34(7), 1201-1208. https://doi.org/10.1007/s12272-011-0719-6

48. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-α: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science, 259(5091), 87-91. https://doi.org/10.1126/science.7678183

49. Nedergaard, J., Bengtsson, T., & Cannon, B. (2007). Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 293(2), E444-E452. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00691.2006

50. Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., ... & Kahn, C. R. (2009). Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. New England Journal of Medicine, 360(15), 1509-1517. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810780

51. van Marken Lichtenbelt, W. D., Vanhommerig, J. W., Smulders, N. M., Drossaerts, J. M., Kemerink, G. J., Bouvy, N. D., Schrauwen, P., & Teule, G. J. (2009). Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. New England Journal of Medicine, 360(15), 1500-1508. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808718

52. Virtanen, K. A., Lidell, M. E., Orava, J., Heglind, M., Westergren, R., Niemi, T., ... & Enerbäck, S. (2009). Functional brown adipose tissue in healthy adults. New England Journal of Medicine, 360(15), 1518–1525. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808949

53. Wu, J., Boström, P., Sparks, L. M., Ye, L., Choi, J. H., Giang, A.-H., ... & Spiegelman, B. M. (2012). Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. Cell, 150(2), 366–376. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.016

54. Seale, P., Bjork, B., Yang, W., Kajimura, S., Chin, S., Kuang, S., ... & Spiegelman, B. M. (2008). PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. Nature, 454(7207), 961–967. https://doi.org/10.1038/nature07182

55. Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., & Bhatt, R. R. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. Journal of Biological Chemistry, 270(45), 26746–26749. https://doi.org/10.1074/jbc.270.45.26746

56. Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., ... & Lazar, M. A. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature, 409(6818), 307–312. https://doi.org/10.1038/35053000

57. Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature, 481(7382), 463–468. https://doi.org/10.1038/nature10777

58. Kim, J. K., Jang, J. K., Lee, S. H., & colleagues. (2025). Cholesterol-modulating effects of Korean red ginseng (KRG) targeting PCSK9 in hyperlipidemia. Scientific Reports, 15, 15863. https://doi.org/10.1038/s41598-025-15863-3

59. Huang, Q., Shen, H. M., & Shui, G. (2020). Ginsenoside compound K attenuates ox-LDL-mediated macrophage inflammation and foam cell formation via autophagy induction and modulating NF-κB, p38, and JNK MAPK signaling. Frontiers in Pharmacology, 11, 567238. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.567238

60. McPherron, A. C., Lawler, A. M., & Lee, S.-J. (1997). Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-β superfamily member. Nature, 387(6628), 83–90. https://doi.org/10.1038/387083a0

61. Bodine, S. C., Stitt, T. N., Gonzalez, M., Kline, W. O., Stover, G. L., Bauerlein, R., ... & Yancopoulos, G. D. (2001). Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. Nature Cell Biology, 3(11), 1014–1019. https://doi.org/10.1038/ncb1101-1014

62. Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., ... & Zamboni, M. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age and Ageing, 48(1), 16–31. https://doi.org/10.1093/ageing/afy169

63. Fisher, F. M., Kleiner, S., Douris, N., Fox, E. C., Mepani, R. J., Verdeguer, F., ... & Spiegelman, B. M. (2012). FGF21 regulates PGC-1α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. Genes & Development, 26(3), 271–281. https://doi.org/10.1101/gad.177857.111

64. Lee, H. M., Lee, O. H., Kim, K. J., & Lee, B. Y. (2012). Ginsenoside Rg1 promotes glucose uptake through activated AMPK pathway in insulin-resistant muscle cells. Phytotherapy Research, 26(7), 1017–1022. https://doi.org/10.1002/ptr.3686

65. Shimazu, T., Hirschey, M. D., Newman, J., He, W., Shirakawa, K., Le Moan, N., ... & Verdin, E. (2013). Suppression of oxidative stress by β-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. Science, 339(6116), 211–214. https://doi.org/10.1126/science.1227166

66. Taggart, A. K. P., Kero, J., Gan, X., Cai, T. Q., Cheng, K., Ippolito, M., ... & Waters, M. G. (2005). (D)-β-Hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G. Journal of Biological Chemistry, 280(29), 26649–26652. https://doi.org/10.1074/jbc.C500213200

67. Mehanna, H. M., Moledina, J., & Travis, J. (2008). Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. BMJ, 336(7659), 1495–1498. https://doi.org/10.1136/bmj.a301

68. Huang, Q., Wang, T., Yang, L., & Wang, H. Y. (2017). Ginsenoside Rb2 alleviates hepatic lipid accumulation by restoring autophagy via induction of Sirt1 and activation of AMPK. International Journal of Molecular Sciences, 18(5), 1063. https://doi.org/10.3390/ijms18051063

69. Shen, L., Xiong, Y., Wang, D. Q. H., Howles, P., Basford, J. E., Wang, J., ... & Liu, M. (2013). Ginsenoside Rb1 reduces fatty liver by activating AMP-activated protein kinase in obese rats. Journal of Lipid Research, 54(5), 1430–1437. https://doi.org/10.1194/jlr.M035907

70. Szendroedi, J., Yoshimura, T., Phielix, E., Koliaki, C., Marcucci, M., Zhang, D., ... & Roden, M. (2014). Role of diacylglycerol activation of PKCθ in lipid-induced muscle insulin resistance in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences, 111(26), 9597–9602. https://doi.org/10.1073/pnas.1409229111

71. Goodpaster, B. H., He, J., Watkins, S., & Kelley, D. E. (2001). Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 86(12), 5755–5761. https://doi.org/10.1210/jcem.86.12.8075

72. Koves, T. R., Ussher, J. R., Noland, R. C., Slentz, D., Mosedale, M., Ilkayeva, O., ... & Muoio, D. M. (2008). Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. Cell Metabolism, 7(1), 45–56. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.013

73. Boden, G., She, P., Mozzoli, M., Cheung, P., Gumireddy, K., Reddy, P., ... & Bhatt, D. (2005). Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor-κB pathway in rat liver. Diabetes, 54(12), 3458–3465. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3458

74. Zheng, Q., Bao, X. Y., Zhu, P. C., Tong, Q., Zheng, G. Q., & Wang, Y. (2019). Rare ginsenosides ameliorate lipid overload-induced myocardial insulin resistance via modulating metabolic flexibility. Phytomedicine, 58, 152753. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152753

75. DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., & Andres, R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. American Journal of Physiology, 237(3), E214–E223. https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214

76. Stumvoll, M., Mitrakou, A., Pimenta, W., Jenssen, T., Yki-Järvinen, H., Van Haeften, T., ... & Gerich, J. (2000). Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. Diabetes Care, 23(3), 295–301. https://doi.org/10.2337/diacare.23.3.295

77. Bergman, R. N., Phillips, L. S., & Cobelli, C. (1981). Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. Journal of Clinical Investigation, 68(6), 1456–1467. https://doi.org/10.1172/JCI110398

78. Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia, 28(7), 412–419. https://doi.org/10.1007/BF00280883

79. Wallace, T. M., Levy, J. C., & Matthews, D. R. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care, 27(6), 1487–1495. https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487

80. Bergman, R. N., Ider, Y. Z., Bowden, C. R., & Cobelli, C. (1979). Quantitative estimation of insulin sensitivity. American Journal of Physiology, 236(6), E667–E677. https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.236.6.E667

81. Lotta, L. A., Gulati, P., Day, F. R., Payne, F., Ongen, H., van de Bunt, M., ... & Langenberg, C. (2017). Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. Nature Genetics, 49(1), 17–26. https://doi.org/10.1038/ng.3714

82. Vuksan, V., Sung, M. K., Sievenpiper, J. L., Stavro, P. M., Jenkins, A. L., Di Buono, M., ... & Naeem, A. (2008). Korean red ginseng (Panax ginseng) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 18(1), 46–56. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.04.003

83. Chaurasia, B., Tippetts, T. S., Mayoral Monibas, R., Liu, J., Li, Y., Wang, L., Barber, T. M., Summers, S. A., et al. (2019). Targeting a ceramide double bond improves insulin resistance and hepatic steatosis. Science, 365(6451), 386–392. https://doi.org/10.1126/science.aav3722

84. Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W., Jr. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. Journal of Clinical Investigation, 112(12), 1796–1808. https://doi.org/10.1172/JCI19246

85. Lumeng, C. N., Bodzin, J. L., & Saltiel, A. R. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. Journal of Clinical Investigation, 117(1), 175–184. https://doi.org/10.1172/JCI29881

86. Holland, W. L., Brozinick, J. T., Wang, L. P., Hawkins, E. D., Sargent, K. M., Liu, Y., Narra, K., Hoehn, K. L., Knotts, T. A., Siesky, A., Nelson, D. H., Karathanasis, S. K., Fontenot, G. K., Birnbaum, M. J., & Summers, S. A. (2007). Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. Cell Metabolism, 5(3), 167–179. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.01.002

87. Cnop, M., Toivonen, S., Igoillo-Esteve, M., & Salpea, P. (2017). Endoplasmic reticulum stress and eIF2α phosphorylation: The Achilles heel of pancreatic β cells. Molecular Metabolism, 6(9), 1024–1039. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.06.001

88. Kim, S. J., Hyun, S. H., Choung, S. Y., Kim, Y. R., Jang, H. J., & Oh, J. W. (2019). Ginsenoside Rg1 ameliorates palmitic acid-induced insulin resistance in HepG2 cells in association with modulating Akt and JNK activity. Pharmacological Reports, 71(6), 1160–1167. https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.07.004

89. Li, J., Li, R., Li, N., Zheng, F., Dai, Y., Ge, Y., Yue, H., Yu, S., & Zhang, J. (2018). Ginseng extract improves pancreatic islet injury and promotes β-cell regeneration in T2DM mice. Frontiers in Pharmacology, 15, 1407200. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1407200

90. Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome—A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. Diabetic Medicine, 23(5), 469–480. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x

91. Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P. T., Loria, C. M., & Smith, S. C., Jr. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement. Circulation, 120(16), 1640–1645. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

92. Mottillo, S., Filion, K. B., Genest, J., Joseph, L., Pilote, L., Poirier, P., Rinfret, S., Schiffrin, E. L., & Bhatt, D. L. (2010). The metabolic syndrome and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology, 56(14), 1113–1132. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.034

93. Kahn, R., Buse, J., Ferrannini, E., & Stern, M. (2005). The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, 28(9), 2289–2304. https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2289

94. Park, J. B., Kang, Y. R., Lee, Y. J., & Cho, H. Y. (2022). Effects of Panax ginseng on hyperglycemia, hypertension, and hyperlipidemia: A systematic review and meta-analysis. Journal of Ginseng Research, 46(2), 188–205. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2021.10.002

95. Kim, M. S., Lim, H. J., Yang, H. J., Lee, M. S., Shin, B. C., & Ernst, E. (2023). Ginseng and health outcomes: An umbrella review. Frontiers in Pharmacology, 14, 1069268. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1069268

96. Zhang, Y., Fang, B., Emmett, M. J., Damle, M., Sun, Z., Feng, D., Armour, S. M., Remsberg, J. R., Jager, J., Soccio, R. E., Steger, D. J., & Lazar, M. A. (2015). Discrete functions of nuclear receptor Rev-erbα couple metabolism to the clock. Science, 348(6242), 1488–1492. https://doi.org/10.1126/science.aab3021

97. Marcheva, B., Ramsey, K. M., Buhr, E. D., Kobayashi, Y., Su, H., Ko, C. H., Ivanova, G., Omura, C., Mo, S., Vitaterna, M. H., Lopez, J. P., Philipson, L. H., Bradfield, C. A., Crosby, S. D., JeBailey, L., Wang, X., Takahashi, J. S., & Bass, J. (2010). Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. Nature, 466(7306), 627–631. https://doi.org/10.1038/nature09253

98. Hatori, M., Vollmers, C., Zarrinpar, A., DiTacchio, L., Bushong, E. A., Gill, S., Leblanc, M., Chaix, A., Joens, M., Fitzpatrick, J. A. J., Bhatt, D. L., & Panda, S. (2012). Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. Cell Metabolism, 15(6), 848–860. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.019

99. Wang, F., Zhang, L., Zhang, Y., Zhang, B., He, Y., Xie, S., Li, M., Miao, X., Chan, E. Y. Y., Tang, J. L., Wong, M. C. S., Li, Z., Yu, I. T., & Tse, L. A. (2014). Meta-analysis on night shift work and risk of metabolic syndrome. Obesity Reviews, 15(9), 709–720. https://doi.org/10.1111/obr.12194

100. Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P., & Van Cauter, E. (2004). Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. Annals of Internal Medicine, 141(11), 846–850. https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008

101. Van Cauter, E., Polonsky, K. S., & Scheen, A. J. (1997). Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. Endocrine Reviews, 18(5), 716–738. https://doi.org/10.1210/edrv.18.5.0317

102. Henry, C. J., Kaur, B., & Quek, R. Y. C. (2015). Are Asian foods as 'fattening' as Western-styled fast foods? European Journal of Clinical Nutrition, 69(12), 1320–1324. https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.127

103. Le Martelot, G., Claudel, T., Gatfield, D., Schaad, O., Kornmann, B., Lo Sasso, G., Moschetta, A., & Schibler, U. (2009). REV-ERBα participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis. PLoS Biology, 7(9), e1000181. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000181

104. Anderson, S., Bankier, A. T., Barrell, B. G., de Bruijn, M. H. L., Coulson, A. R., Drouin, J., ... & Young, I. G. (1981). Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature, 290(5806), 457–465. https://doi.org/10.1038/290457a0

105. Boyer, P. D. (1997). The ATP synthase — a splendid molecular machine. Annual Review of Biochemistry, 66, 717–749. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.66.1.717

106. Brand, M. D., & Nicholls, D. G. (2011). Assessing mitochondrial dysfunction in cells. Biochemical Journal, 435(2), 297–312. https://doi.org/10.1042/BJ20110162

107. Gray, M. W., Burger, G., & Lang, B. F. (1999). Mitochondrial evolution. Science, 283(5407), 1476–1481. https://doi.org/10.1126/science.283.5407.1476

108. Habegger, K. M., Heppner, K. M., Geary, N., Bartness, T. J., DiMarchi, R., & Tschop, M. H. (2010). The metabolic actions of glucagon revisited. Nature Reviews Endocrinology, 6(12), 689–697. https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.187

109. Jornayvaz, F. R., & Shulman, G. I. (2010). Regulation of mitochondrial biogenesis. Essays in Biochemistry, 47, 69–84. https://doi.org/10.1042/bse0470069

110. Jungermann, K., & Kietzmann, T. (1996). Zonation of parenchymal and nonparenchymal metabolism in liver. Annual Review of Nutrition, 16, 179–203. https://doi.org/10.1146/annurev.nu.16.070196.001143

111. Krebs, H. A., & Johnson, W. A. (1937). The role of citric acid in intermediate metabolism in animal tissues. Enzymologia, 4, 148–156.

112. Lowell, B. B., & Shulman, G. I. (2005). Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. Science, 307(5708), 384–387. https://doi.org/10.1126/science.1104343

113. McGarry, J. D., & Brown, N. F. (1997). The mitochondrial carnitine palmitoyltransferase system: From concept to molecular analysis. European Journal of Biochemistry, 244(1), 1–14. https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1997.00001.x

114. Mergenthaler, P., Lindauer, U., Dienel, G. A., & Meisel, A. (2013). Sugar for the brain: The role of glucose in physiological and pathological brain function. Trends in Neurosciences, 36(10), 587–597. https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.07.001

115. Murphy, M. P. (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. Biochemical Journal, 417(1), 1–13. https://doi.org/10.1042/BJ20081386

116. Noji, H., Yasuda, R., Yoshida, M., & Kinosita, K., Jr. (1997). Direct observation of the rotation of F1-ATPase. Nature, 386(6622), 299–302. https://doi.org/10.1038/386299a0

117. Puchalska, P., & Crawford, P. A. (2017). Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. Cell Metabolism, 25(2), 262-284. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.022

118. Puigserver, P., & Spiegelman, B. M. (2003). Peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator 1α (PGC-1α): Transcriptional coactivator and metabolic regulator. Endocrine Reviews, 24(1), 78-90. https://doi.org/10.1210/er.2002-0012

119. Ristow, M., & Zarse, K. (2010). How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: The concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis). Experimental Gerontology, 45(6), 410-418. https://doi.org/10.1016/j.exger.2010.03.014

120. Schonfeld, P., & Reiser, G. (2013). Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? — Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 33(10), 1493-1499. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.128

121. Youle, R. J., & van der Bliek, A. M. (2012). Mitochondrial fission, fusion, and stress. Science, 337(6098), 1062-1065. https://doi.org/10.1126/science.1219855

122. Abifadel, M., Varret, M., Rabès, J.-P., Allard, D., Ouguerram, K., Devillers, M., ... & Boileau, C. (2003). Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nature Genetics, 34(2), 154–156. https://doi.org/10.1038/ng1161

123. Brown, M. S., & Goldstein, J. L. (1986). A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science, 232(4746), 34–47. https://doi.org/10.1126/science.3513311

124. DeFronzo, R. A., & Tripathy, D. (2009). Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. Diabetes Care, 32(Suppl 2), S157–S163. https://doi.org/10.2337/dc09-S302

125. Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89(6), 2548–2556. https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395

126. Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nature Reviews Immunology, 11(2), 85–97. https://doi.org/10.1038/nri2921

127. Rosen, E. D., & MacDougald, O. A. (2006). Adipocyte differentiation from the inside out. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 7(12), 885–896. https://doi.org/10.1038/nrm2066

128. Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2006). Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. Nature, 444(7121), 847–853. https://doi.org/10.1038/nature05483

129. Schiaffino, S., & Reggiani, C. (2011). Fiber types in mammalian skeletal muscles. Physiological Reviews, 91(4), 1447–1531. https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2010

130. van Marken Lichtenbelt, W. D., Vanhommerig, J. W., Smulders, N. M., Drossaerts, J. M., Kemerink, G. J., Bouvy, N. D., Schrauwen, P., & Teule, G. J. (2009). Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. New England Journal of Medicine, 360(15), 1500–1508. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808718

131. Zelcer, N., & Tontonoz, P. (2006). Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling. Journal of Clinical Investigation, 116(3), 607–614. https://doi.org/10.1172/JCI27883

132. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, 372(6505), 425–432. https://doi.org/10.1038/372425a0

133. McGarry, J. D., & Foster, D. W. (1980). Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. Annual Review of Biochemistry, 49, 395–420. https://doi.org/10.1146/annurev.bi.49.070180.002143

134. Pierre, K., & Pellerin, L. (2005). Monocarboxylate transporters in the central nervous system: distribution, regulation and function. Journal of Neurochemistry, 94(1), 1–14. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03168.x

135. Newman, J. C., & Verdin, E. (2014). β-Hydroxybutyrate: much more than a metabolite. Diabetes Research and Clinical Practice, 106(2), 173–181. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.08.009

136. Neal, E. G., Chaffe, H., Schwartz, R. H., Lawson, M. S., Edwards, N., Fitzsimmons, G., ... & Cross, J. H. (2008). The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. Lancet Neurology, 7(6), 500–506. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70092-9

137. Matsuda, M., & DeFronzo, R. A. (1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. Diabetes Care, 22(9), 1462–1470. https://doi.org/10.2337/diacare.22.9.1462

138. Samuel, V. T., Liu, Z. X., Qu, X., Elder, B. D., Bilz, S., Befroy, D., Romanelli, A. J., & Shulman, G. I. (2004). Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Biological Chemistry, 279(31), 32345–32353. https://doi.org/10.1074/jbc.M313478200

139. Cinti, S., Mitchell, G., Barbatelli, G., Murano, I., Ceresi, E., Faloia, E., Wang, S., Fortier, M., Greenberg, A. S., & Obin, M. S. (2005). Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. Journal of Lipid Research, 46(11), 2347–2355. https://doi.org/10.1194/jlr.M500294-JLR200

140. Solinas, G., & Karin, M. (2010). JNK1 and IKKβ: Molecular links between obesity and metabolic dysfunction. FASEB Journal, 24(8), 2596–2611. https://doi.org/10.1096/fj.09-151340

141. Tanti, J. F., & Jager, J. (2009). Cellular mechanisms of insulin resistance: Role of stress-regulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation. Current Opinion in Pharmacology, 9(6), 753 – 762. https://doi.org/10.1016/j.coph.2009.07.004

142. Copps, K. D., & White, M. F. (2012). Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2. Diabetologia, 55(10), 2565 – 2582. https://doi.org/10.1007/s00125-012-2644-8

143. Weir, G. C., & Bonner-Weir, S. (2004). Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. Diabetes, 53(Suppl 3), S16 – S21. https://doi.org/10.2337/diabetes.53.suppl_3.s16

144. Eizirik, D. L., Cardozo, A. K., & Cnop, M. (2008). The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. Endocrine Reviews, 29(1), 42 – 61. https://doi.org/10.1210/er.2007-0015

145. Lean, M. E. J., Leslie, W. S., Barnes, A. C., Brosnahan, N., Thom, G., McCombie, L., Peters, C., Zhyzhneuskaya, S., Al-Mrabeh, A., Hollingsworth, K. G., Rodrigues, A. M., Rehackova, L., Adamson, A. J., Sniehotta, F. F., Mathers, J. C., Ross, H. M., McIlvenna, Y., Stefanetti, R., Trenell, M., … Taylor, R. (2018). Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial. Lancet, 391(10120), 541 – 551. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1

146. Abdul-Ghani, M. A., Tripathy, D., & DeFronzo, R. A. (2006). Contributions of β-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Diabetes Care, 29(5), 1130 – 1139. https://doi.org/10.2337/dc05-2179

147. Park, S., Ahn, I. S., Kwon, D. Y., Ko, B. S., & Jun, W. K. (2014). Compound K protects pancreatic islet cells against apoptosis through inhibition of the AMPK/JNK pathway in type 2 diabetic mice and in MIN6 β-cells. Journal of Medicinal Food, 17(4), 486 – 494. https://doi.org/10.1089/jmf.2013.2935

148. Reaven, G. M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 37(12), 1595 – 1607. https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595

149. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 285(19), 2486 – 2497. https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486

150. Nilsson, P. M., Tuomilehto, J., & Rydén, L. (2019). The metabolic syndrome—What is it and how should it be managed? European Journal of Preventive Cardiology, 26(2 Suppl), 33 – 46. https://doi.org/10.1177/2047487319886404

151. Tchernof, A., & Després, J. P. (2013). Pathophysiology of human visceral obesity: An update. Physiological Reviews, 93(1), 359–404. https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2011

152. Lim, S., Shin, H., Song, J. H., Kwak, S. H., Kang, S. M., Won Yoon, J., Choi, S. H., Cho, S. I., Park, K. S., Lee, H. K., Jang, H. C., & Koo, B. K. (2011). Increasing prevalence of metabolic syndrome in Korea: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey for 1998–2007. Diabetes Care, 34(6), 1323–1328. https://doi.org/10.2337/dc10-2109

153. Lim, J., Kim, J., Koo, S. H., & Kwon, G. C. (2023). 20-Year trends in metabolic syndrome among Korean adults from 2001 to 2020. JACC: Asia, 3(3), 491–502. https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2023.02.007

154. Ranasinghe, P., Mathangasinghe, Y., Jayawardena, R., Hills, A. P., & Misra, A. (2017). Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the Asia-Pacific region: A systematic review. BMC Public Health, 17(1), 101. https://doi.org/10.1186/s12889-017-4041-1

155. Aguilar, M., Bhuket, T., Torres, S., Liu, B., & Wong, R. J. (2015). Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003–2012. JAMA, 313(19), 1973–1974. https://doi.org/10.1001/jama.2015.4260

156. Després, J. P., & Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature, 444(7121), 881–887. https://doi.org/10.1038/nature05488

157. Marchesini, G., Bugianesi, E., Forlani, G., Cerrelli, F., Lenzi, M., Manini, R., Natale, S., Vanni, E., Villanova, N., Melchionda, N., & Rizzetto, M. (2003). Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology, 37(4), 917–923. https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50161

158. Yuan, H., Yu, C., Li, X., Sun, L., Zhu, X., Zhao, C., Zhang, Z., & Yang, Z. (2022). Association between metabolic syndrome and uric acid: A systematic review and meta-analysis. Scientific Reports, 12(1), 18697. https://doi.org/10.1038/s41598-022-22025-2

159. Cho, H., Zhao, X., Hatori, M., Yu, R. T., Barish, G. D., Lam, M. T., Chong, L. W., DiTacchio, L., Atkins, A. R., Glass, C. K., Liddle, C., Auwerx, J., Downes, M., Panda, S., & Evans, R. M. (2012). Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB-α and REV-ERB-β. Nature, 485(7396), 123–127. https://doi.org/10.1038/nature11048

160. Le Martelot, G., Claudel, T., Gatfield, D., Schaad, O., Kornmann, B., Lo Sasso, G., Moschetta, A., & Schibler, U. (2009). REV-ERBα participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis. PLoS Biology, 7(9), e1000181. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000181

161. Lee, J., Moulik, M., Fang, Z., Saha, P., Zou, F., Xu, Y., Nelson, D. L., Ma, K., Moore, D. D., & Yechoor, V. K. (2011). Bmal1 and β-cell clock are required for adaptation to circadian disruption, and their loss of function leads to oxidative stress-induced β-cell failure in mice. Molecular and Cellular Biology, 33(11), 2327–2338. https://doi.org/10.1128/MCB.01421-12

162. Wilkinson, M. J., Manoogian, E. N. C., Zadourian, A., Lo, H., Fakhouri, S., Shoghi, A., Wang, X., Fleischer, J. G., Navlakha, S., Panda, S., & Taub, P. R. (2020). Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome. Cell Metabolism, 31(1), 92–104.e5. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.004

163. Van Cauter, E., Polonsky, K. S., & Scheen, A. J. (1997). Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. Endocrine Reviews, 18(5), 716–738. https://doi.org/10.1210/edrv.18.5.0317

164. Cappuccio, F. P., D'Elia, L., Strazzullo, P., & Miller, M. A. (2010). Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Care, 33(2), 414–420. https://doi.org/10.2337/dc09-1124

165. Boyle, P. J., Avogaro, A., Smith, L., Bier, D. M., Pappu, A. S., Illingworth, D. R., & Cryer, P. E. (1992). Role of GH in regulating nocturnal rates of lipolysis and plasma mevalonate levels in normal and diabetic humans. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 263(1), E168–E172. https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.263.1.E168

166. Danne, T., Nimri, R., Battelino, T., Bergenstal, R. M., Close, K. L., DeVries, J. H., Garg, S., Heinemann, L., Hirsch, I., Amiel, S. A., Beck, R., Bosi, E., Buckingham, B., Cobelli, C., Dassau, E., Doyle, F. J., Heller, S., Hovorka, R., Jia, W., … Phillip, M. (2017). International consensus on use of continuous glucose monitoring. Diabetes Care, 40(12), 1631–1640. https://doi.org/10.2337/dc17-1600

167. Claudel, T., Cretenet, G., Saumet, A., & Gachon, F. (2007). Crosstalk between xenobiotics metabolism and circadian clock. FEBS Letters, 581(19), 3626–3633. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.04.009

168. Nakahata, Y., Kaluzova, M., Grimaldi, B., Saber, S., Straume, M., Gober, T., Li, L., Nakatani, Y., Stashi, E., Sahar, S., & Sassone-Corsi, P. (2008). The NAD+-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. Cell, 134(2), 329–340. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.07.002

169. Xie, W., Zhou, P., Sun, Y., Meng, X., Dai, Z., Sun, G., & Sun, X. (2020). Ginsenoside Rg1 promotes sleep in rats by modulating the noradrenergic system in the locus coeruleus and serotonergic system in the dorsal raphe nucleus. Biomedicine & Pharmacotherapy, 123, 109789. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109789

170. American Diabetes Association. (2024). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care, 47(Suppl 1), S20–S42. https://doi.org/10.2337/dc24-S002

제 9 장

영양소, 네트워크의 입력

앞의 여덟 장에서 우리는 다섯 조절계가 하나의 그물망을 이루는 모습을 보았다. 이 장은 그 그물망에 바깥 세계가 개입하는 가장 일상적인 통로, 곧 음식을 다룬다. 영양소는 흔히 연료와 재료로만 이해된다. 그러나 조절의 관점에서 다시 보면 영양소가 네트워크에 참여하는 방식은 넷으로 나뉜다. 신호분자의 원료가 되는 전구체, 구조를 이루는 재료, 반응을 돕는 조효소, 그리고 그 자체가 수용체에 결합하는 리간드. 이 네 번째 방식이 1장에서 예고한 이 책의 다리다. 음식에서 온 분자가 유전자의 스위치를 직접 쥔다는 확립된 사실들 위에서만, 인삼의 분자가 같은 일을 하는가라는 물음이 과학의 물음이 된다.

9.1 네 가지 참여 방식

영양소(nutrient)가 세포 내 조절 네트워크에 참여하는 방식을 체계적으로 분류하는 일은, 개입(intervention)의 논리를 설계하는 첫 단계이다. 하나의 영양소가 결핍되었을 때 나타나는 표현형(phenotype)은, 그 영양소가 네트워크에서 수행하는 역할에 따라 질적으로 다른 양상을 보인다. 예컨대 비타민 A(retinol)의 결핍은 레티노산(retinoic acid)이라는 핵수용체 리간드의 고갈을 의미하므로 RAR/RXR 매개 유전자 발현의 광범위한 교란으로 이어지지만, 아연(zinc)의 결핍은 수백 종의 효소와 전사인자(transcription factor)의 구조적 안정성을 동시에 위협한다. 이 차이를 무시한 채 "영양소 보충(supplementation)"이라는 단일 전략을 적용하면, 전구체(precursor)가 부족한 상황에서는 효과적이나 리간드가 과잉인 상황에서는 오히려 해로울 수 있다. 영양소–유전체 상호작용을 체계적으로 연구하는 영양유전체학(nutrigenomics)은 이러한 구분을 이론적 기반으로 삼는다 [1].

네 가지 참여 방식의 구별이 왜 중요한가. 개입의 논리가 근본적으로 다르기 때문이다. 전구체(precursor)는 산물 합성의 원료를 공급하므로, 공급이 부족할 때만 병목(bottleneck)이 된다. 재

료(structural material)는 막(membrane)이나 조직의 물리적 성질을 결정하며, 교체(turnover)가 느려 효과가 수 주에서 수 개월에 걸쳐 나타난다. 조효소(coenzyme) 또는 구조 성분(structural component)은 효소나 전사인자의 작동 조건을 충족 시키므로, 필요량을 넘긴 보충이 추가 이득을 주지 않는 포화(saturation) 역학을 따른다. 마지막으로 리간드(ligand)는 수용체(receptor)와의 결합을 통해 신호를 생성하므로, 농도–수용체 점유(occupancy)의 관계, 즉 용량–반응 곡선(dose–response curve)과 수용체의 조직별 분포가 효과의 크기와 방향을 결정한다 [2].

표 표 9-1. 영양소가 조절 네트워크에 참여하는 네 방식

방식	정의 및 논리	대표 사례	개입 효과의 성격	시간 척도
전구체(precursor)	산물 합성의 원료 공급	트립토판(Trp)→세로토닌, 콜레스테롤→스테로이드 호르몬, 티로신→카테콜아민	부족할 때만 병목, 과잉 공급의 이득 제한적	분~시간
재료(structural material)	막·조직의 구조와 물리적 성질 결정	막 인지질(phospholipid)의 지방산 조성, 콜라겐의 하이드록시프롤린	교체 느림, 효과 축적적	수 주~수 개월
조효소·구조 성분(cofactor)	효소·전사인자의 작동 조건 충족	비타민 B군(NAD, FAD, PLP), 아연(Zn) 손가락, 셀레늄(Se) 셀레노시스테인	필요량 충족 이후 포화, 추가 보충 이득 없음	시간~일
리간드(ligand)	수용체 결합으로 전사 신호 생성	레티노산→RAR, 칼시트리올→VDR, 담즙산→FXR, 지방산→PPAR	용량–반응 곡선과 수용체 분포가 결정	분~시간(전사 개시)

전구체 방식을 좀 더 구체적으로 살펴보면, 핵심은 속도–제한 효소(rate–limiting enzyme)의 기질 포화도(substrate saturation)에 있다. 트립토판 수산화효소(tryptophan hydroxylase, TPH)의 Km 값은 약 30~50 μM로, 뇌 내 트립토판 농도와 비슷한 범위에 놓인다 [3]. 이는 곧 뇌 트립토판 농도의 변화가 곧바로 세로토닌(serotonin, 5–HT) 합성 속도에 반영됨을 의미한다. 반면, 조효소 방식에서 아연이 이미 충분히 존재하는 상황에서 추가 아연을 보충해도 아연 손가락 단백질(zinc finger protein)의 기능이 더 향상되지는 않는다. 이 두 방식의 역학적 차이를 이해하지 못하면, 건강보조식품(nutraceutical)의

효과를 과대 또는 과소 평가하는 오류에 빠진다.

재료 방식의 특징적인 시간 척도는, 세포막 인지질의 교체 반감기(half-life)에 의해 결정된다. 적혈구(erythrocyte) 막의 지방산 조성이 식이 변화를 반영하는 데에는 약 120일이 소요되며, 이는 적혈구의 수명과 일치한다 [4]. 뇌 회백질(gray matter)의 도코사헥사엔산(docosahexaenoic acid, DHA) 함량은 더욱 안정적이어서, 식이 변화에 대한 반응이 수 개월에 걸쳐 천천히 나타난다 [5]. 이러한 느린 역학은 임상 시험(clinical trial) 설계에서 충분한 개입 기간을 확보해야 함을 시사한다. 오메가-3 지방산 보충 연구에서 4주 미만의 개입이 유의한 효과를 보이지 못하는 경우가 많은 것은, 바로 이 시간 척도의 문제이다.

리간드 방식은 핵수용체 생물학의 핵심 주제이다. 이 방식에서 영양소-유래 리간드는 수용체의 리간드 결합 도메인(ligand-binding domain, LBD)에 직접 결합하여 보조활성인자(coactivator) 또는 보조억제인자(corepressor)의 교체를 유도하고, 표적 유전자의 전사를 조절한다. 대표적인 예로 레티노산(retinoic acid)은 RAR(retinoic acid receptor)에, 1,25-디하이드록시비타민 D(calcitriol)는 VDR(vitamin D receptor)에, 담즙산(bile acid)은 FXR(farnesoid X receptor)에, 그리고 다가불포화지방산(polyunsaturated fatty acid)은 PPAR(peroxisome proliferator-activated receptor)에 각각 결합한다 [2]. 이들 리간드의 용량-반응 관계는 전형적인 S자형(sigmoidal) 곡선을 따르며, EC50 값은 수용체 종류에 따라 나노몰(nM)에서 마이크로몰(μM) 범위에 걸쳐 분포한다.

네 가지 방식은 상호 배타적이지 않으며, 하나의 영양소가 둘 이상의 방식으로 동시에 작용할 수 있다. 콜레스테롤(cholesterol)은 스테로이드 호르몬의 전구체이면서, 동시에 세포막의 구조적 재료이고, 산화 콜레스테롤(oxysterol)로 전환되면 LXR(liver X receptor)의 리간드가 된다. 비타민 A는 레티놀(retinol)로서 시각 주기의 전구체이고, 레티노산으로 전환되면 RAR의 리간드이다. 이처럼 하나의 분자가 대사 경로에 따라 다른 방식으로 네트워크에 참여하는 현상은, 영양소 결핍의 표현형이 복합적으로 나타나는 이유를 설명한다. 비타민 A 결핍이

야맹증(night blindness)과 면역 기능 저하를 동시에 유발하는것은, 전구체 기능과 리간드 기능이 함께 상실되기 때문이다.

표 표 9-2. 네 방식의 시간 척도와 용량-반응 특성 비교

방식	효과 발현 시간	용량-반응 특성	포화 여부	대표 측정 지표
전구체	분~시간	기질 농도에 비례 (Km 근처)	효소 포화 시 한계	혈장 전구체 농도
재료	수 주~수 개월	축적적, 역치 존재	막 조성의 항상성에 의해 조절	적혈구 막 지방산 비율
조효소·구조 성분	시간~일	필요량까지 비례, 이후 평탄	명확한 포화	혈청 아연, 셀레늄 농도
리간드	분~시간 (전사 개시)	S자형 용량-반응	수용체 수에 의해 상한 결정	혈청 리간드/핵수용체 표적 유전자 발현

네 방식 사이의 상호작용은 때로 예측하기 어려운 비선형(non-linear) 효과를 낳는다. 예컨대 아연 결핍은 조효소·구조 성분 방식을 통해 레티놀 결합 단백질(retinol-binding protein, RBP)의 합성을 저해하고, 이는 레티놀의 간(liver)으로부터의 동원(mobilization)을 감소시켜, 결과적으로 리간드 방식에서 레티노산 공급의 교란으로 이어진다. 이러한 영양소 간 상호작용(nutrient-nutrient interaction)은 단일 영양소 보충이 기대한 효과를 내지 못하는 원인 중 하나이다 [6]. 셀레늄과 요오드의 상호작용도 유사한 구조를 보인다. 셀레늄은 요오드화갑상선탈요오드화효소(iodothyronine deiodinase)의 필수 구성 성분이므로, 셀레늄 결핍은 갑상선 호르몬의 활성화 경로를 차단한다 [7].

영양유전체학의 관점에서 이 네 가지 분류는 "영양소 감지(nutrient sensing)"의 메커니즘을 정리하는 틀을 제공한다. 핵수용체는 이 중 리간드 방식의 주된 매개체이지만, 조효소·구조 성분 방식과도 밀접하게 연결된다. 핵수용체의 DNA 결합 도메인(DNA-binding domain, DBD)은 아연 손가락 구조를 필수적으로 요구하므로, 아연의 부족은 리간드가 충분하더라도 수용체의 기능을 제한한다. 이처럼 네 방식은 독립적인 채널이 아니라, 서로 맞물린 톱니바퀴(interlocking gears)와 같다. Muller와 Kersten [1]은 영양유전체학의 궁극적 목표를 "영양소-유전자 상호작용의 전체 지도(comprehensive map)를 그리는 것"이라고

영양유전체학
영양유전체학(nutrigenomics)은 2000년대 초 Muller와 Kersten [^1]이 Nature Reviews Genetics에서 "고처리량 유전체 도구를 영양 연구에 적용하는 분야"로 정의한 이래, 영양소가 유전자 발현에 미치는 영향을 체계적으로 연구하는 학문 분야로 자리 잡았다.

정의하였는데, 이 지도의 기초 좌표계가 바로 이 네 가지 참여 방식이다.

인삼(Panax ginseng)의 진세노사이드(ginsenoside)는 이 네 가지 방식 중 복수에 걸쳐 네트워크에 참여할 잠재성을 지닌 흥미로운 사례이다. 첫째, 진세노사이드는 담즙산 대사를 변형시킨다. Kawase 등 [146]은 진세노사이드 Ro, Rg3, Re, Rg1, Rg2가 콜레스테롤 7α-수산화효소(CYP7A1)의 mRNA 발현을 증가시킴을 보고하였는데, CYP7A1은 콜레스테롤로부터 담즙산 합성의 속도-제한 효소이다. 담즙산은 FXR의 내인성 리간드이므로, 진세노사이드가 전구체 경로를 통해 간접적으로 핵수용체 신호 전달에 영향을 미치는 셈이다. 둘째, 진세노사이드 Rg1은 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)의 리간드로 직접 작용할 수 있다 [8]. 셋째, 뒤에서 상술하겠지만 진세노사이드는 세포막의 지질 뗏목(lipid raft) 구조를 변형시키는 재료 방식의 효과도 보인다 [9]. 이처럼 진세노사이드는 "약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)"로서 단일 방식이 아니라 복수의 입력 경로를 동시에 교란하며, 이 점이 고농도 단일-표적 약물과의 근본적인 차이이다.

네 방식의 교차
콜레스테롤은 전구체(→스테로이드), 재료(→막 구조), 리간드(→산화 콜레스테롤/LXR)의 세 방식에 동시에 참여하는 대표적 사례이다. 하나의 분자가 대사적 맥락에 따라 다른 방식으로 네트워크에 진입한다.

9.2 전구체로서 — 뇌로 가는 원료

전구체 논리의 고전적 사례는 트립토판(tryptophan, Trp)이다. 1972년 Fernstrom과 Wurtman은 Science에 발표한 연구에서, 혈장 내 트립토판 농도가 뇌 세로토닌(serotonin, 5-hydroxytryptamine, 5-HT) 합성 속도를 직접 조절함을 쥐 모델에서 입증하였다 [3]. 이 발견은 "뇌 신경전달물질 합성이 말초 혈액 내 아미노산 농도에 의해 조절될 수 있다"는, 당시로서는 파격적인 명제를 제시하였다. 그 이전까지 뇌는 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB)에 의해 말초 대사 변동으로부터 완벽히 격리된 것으로 간주되었기 때문이다.

이 현상의 생화학적 기반은 세로토닌 합성 경로의 첫 번째 효소인 트립토판 수산화효소(tryptophan hydroxylase, TPH)의 효소 역학에 있다. TPH는 두 가지 동질효소(isoform)로 존재한

다. TPH1은 주로 말초 조직(특히 장크롬친화세포(enterochromaffin cell))에서 발현되고, TPH2는 뇌간(brainstem)의 봉선핵(raphe nucleus)에서 발현된다 [10]. 결정적으로, TPH2의 트립토판에 대한 Km 값은 약 30~50 μM 범위로, 뇌 내 트립토판 농도(약 20~50 μM)와 유사한 수준이다. 이는 곧 TPH2가 생리적 조건에서 기질(substrate)에 의해 포화되지 않았음을 의미하며, 따라서 뇌 트립토판 농도의 증감이 곧바로 세로토닌 합성 속도의 증감으로 이어진다.

트립토판의 뇌 유입(brain uptake)은 단순 확산이 아니라, 혈액-뇌 장벽에 존재하는 대형 중성 아미노산 수송체(large neutral amino acid transporter, LAT1/SLC7A5)를 통한 촉진확산(facilitated diffusion)에 의존한다. 이 수송체는 트립토판뿐 아니라 티로신(tyrosine), 페닐알라닌(phenylalanine), 류신(leucine), 이소류신(isoleucine), 발린(valine) 등 다른 대형 중성 아미노산(large neutral amino acid, LNAA)과 경쟁적으로 결합한다. 따라서 뇌 트립토판 유입량은 트립토판의 절대 농도보다 트립토판/LNAA 비율(Trp/LNAA ratio)에 의해 더 정확히 예측된다 [11]. 고탄수화물 식사는 인슐린(insulin) 분비를 촉진하여 분지 아미노산(branched-chain amino acid)의 근육 흡수를 증가시키고, 결과적으로 Trp/LNAA 비율을 높여 뇌 세로토닌 합성을 촉진한다. 이것이 탄수화물 섭취 후 기분(mood)이 호전되는 현상의 생화학적 설명이다.

Km의 의미
Km(Michaelis 상수)은 효소 반응 속도가 최대 속도(Vmax)의 절반에 도달할 때의 기질 농도이다. Km과 생리적 기질 농도가 비슷하면, 기질 농도 변화에 대해 반응 속도가 민감하게 반응한다.

전구체 논리의 두 번째 고전적 사례는 티로신(tyrosine)에서 카테콜아민(catecholamine)으로의 경로이다. 티로신 수산화효소(tyrosine hydroxylase, TH)는 티로신을 L-DOPA(L-3,4-dihydroxyphenylalanine)로 전환하는 속도-제한 효소이며, L-DOPA는 이후 도파민(dopamine), 노르에피네프린(norepinephrine), 에피네프린(epinephrine)으로 순차적으로 전환된다. TH의 티로신에 대한 Km 값은 약 40 μM로, 역시 뇌 내 티로신 농도(약 50~100 μM)와 가까운 범위에 있다 [12]. 그러나 TH는 TPH와 달리 최종 산물인 카테콜아민에 의한 되먹임 억제(feedback inhibition)가 강력하여, 기질 공급만으로 합성 속도가 선형적으로 증가하지는 않는다. 이 차이는 트립토

판 보충이 세로토닌 합성에 미치는 효과가 비교적 직접적인 반면, 티로신 보충이 도파민 합성에 미치는 효과가 상대적으로 제한적인 이유를 설명한다.

표 표 9-3. 전구체-신경전달물질 경로의 효소 역학 비교

경로	속도-제한 효소	Km (μM)	뇌 내 기질 농도 (μM)	되먹임 억제	출처
Trp→5-HT	TPH2	30~50	20~50	약함	Fernstrom & Wurtman [^3]
Tyr→DA	TH	~40	50~100	강함 (카테콜아민)	Daubner et al. [^12]
Chol→Pregnenolone	CYP11A1	~5 (콜레스테롤)	막 내 풍부	StAR에 의한 공급 조절	Payne & Hales [^13]

세 번째 전구체 사례는 콜레스테롤(cholesterol)에서 스테로이드 호르몬(steroid hormone)으로의 전환이다. 모든 스테로이드 호르몬 — 글루코코르티코이드(glucocorticoid), 미네랄로코르티코이드(mineralocorticoid), 안드로겐(androgen), 에스트로겐(estrogen), 프로게스테론(progesterone) — 은 콜레스테롤을 공통 전구체로 한다. 스테로이드 합성(steroidogenesis)의 첫 단계는 콜레스테롤의 미토콘드리아 내막(inner mitochondrial membrane)으로의 수송이며, 이 과정은 StAR(steroidogenic acute regulatory protein)에 의해 조절된다. 내막에서 CYP11A1(cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450scc)이 콜레스테롤의 측쇄를 절단하여 프레그네놀론(pregnenolone)을 생성하며, 이것이 전체 스테로이드 합성의 속도-제한 단계이다 [13]. 흥미롭게도, 이 경우 전구체(콜레스테롤)의 절대적 부족보다는 미토콘드리아 내막으로의 수송 자체가 병목이 되므로, 혈중 콜레스테롤 농도를 단순히 높이는 것만으로는 스테로이드 합성이 촉진되지 않는다.

전구체 공급의 급성 교란이 인간의 기분과 인지에 미치는 영향을 검증하는 실험 패러다임으로, 급성 트립토판 고갈(acute tryptophan depletion, ATD) 기법이 1990년대부터 널리 사용되어 왔다. ATD는 트립토판을 제외한 대형 중성 아미노산 혼합물을 경구 투여하여, LAT1에서의 경쟁을 통해 뇌 트립토판 유

입을 급격히 감소시키는 방법이다. Booij 등 [147]은 SSRI(selective serotonin reuptake inhibitor)로 관해(remission) 된 우울증 환자에서 ATD가 일시적 기분 저하를 유발함을 보고 하였으며, 이는 세로토닌 합성의 전구체 의존성이 임상적으로도 유의미함을 시사하였다. 메타분석(meta-analysis)에서 ATD의 기분 저하 효과는 우울증 병력이 있는 개인에서 가장 뚜렷하며, 건강한 대조군에서는 효과 크기(effect size)가 작은 것으로 나타 났다 [14].

ATD 기법의 한계
급성 트립토판 고갈(ATD) 기법은 세로토닌 합성만 선택적으로 감소시키는 것이 아니라, 키뉴레닌(kynurenine) 경로를 포함한 트립토판 대사 전반에 영향을 미친다는 제한점이 있다.

전구체 논리의 임상적 확장은 영양소 보충 요법(nutritional supplementation therapy)의 설계에 직접적인 함의를 지닌다. 예컨대 L-트립토판 보충은 경증 우울(mild depression)에서 세로토닌 합성을 촉진할 수 있지만, TPH2가 이미 기질로 포화된 상태이거나 세로토닌 재흡수(reuptake) 및 대사(metabolism)가 주된 병태생리인 경우에는 효과가 제한적이다. 마찬가지로 5-HTP(5-hydroxytryptophan) 보충은 TPH2 단계를 우회하므로 이론적으로 더 직접적이나, 말초에서의 탈탄산(decarboxylation)으로 인한 생체이용률(bioavailability) 문제가 있다. 이처럼 전구체 방식의 보충은 병목이 정확히 어디에 있는지를 진단하는 것이 선행 조건이다.

진세노사이드와 전구체 경로의 접점은 최근 주목할 만한 연구에서 드러났다. Li 등 [15]은 진세노사이드 Rk3가 트립토판 수산화효소(TPH)를 직접 표적으로 하여 트립토판 대사를 장-뇌 축(gut-brain axis)을 따라 조절함을 보고하였다 [15]. 이 연구에서 Rk3는 만성 스트레스 우울 모델 마우스에서 뇌와 장의 5-HT 수준을 회복시켰으며, 동시에 장내 미생물 환경(intestinal microenvironment)을 재편하여 트립토판의 키뉴레닌 경로로의 전환을 억제하였다. 또한 Xu 등 [148]은 진세노사이드 Rg1이 배측 봉선핵(dorsal raphe nucleus)의 세로토닌 체계를 조절하여 쥐의 수면을 촉진함을 보고하였다. 이들 결과는 진세노사이드가 전구체 방식에서 세로토닌 합성 경로의 핵심 효소에 작용할 수 있음을 시사하며, 이는 전통적인 인삼의 "보기(補氣)" 효능에 대한 현대적 해석의 한 축을 이룬다.

9.3 재료로서 — 막의 조성이 신호의 환경

재료 논리의 무대는 세포막(cell membrane)이다. Singer와 Nicolson [143]이 제안한 유동 모자이크 모델(fluid mosaic model)에 따르면, 세포막은 인지질 이중층(phospholipid bilayer) 내에 단백질이 떠 있는 2차원 유체이다. 이 모델의 핵심 통찰은 막이 정적인 구조가 아니라, 구성 지질의 종류에 따라 유동성(fluidity)이 변하는 동적 환경이라는 점이다. 막 유동성은 인지질 아실 사슬(acyl chain)의 불포화도(degree of unsaturation), 사슬 길이(chain length), 그리고 콜레스테롤 함량에 의해 결정된다. 불포화 지방산은 시스(cis) 이중결합이 만드는 꺾임(kink)으로 인해 인접 사슬 간 반데르발스(van der Waals) 상호작용을 약화시켜 유동성을 높이고, 콜레스테롤은 유동성을 양방향으로 조절하는 "유동성 완충제(fluidity buffer)" 역할을 한다.

막 유동성 개념의 재정립은 2000년대 이후 상당한 변화를 겪었다. Stillwell와 Wassall [144]은 DHA(docosahexaenoic acid, C22:6 n-3)가 6개의 이중결합을 포함하는 극도로 유연한(flexible) 아실 사슬로서, 막 내에서 매우 빠른 형태 변환(conformational change)을 보임을 보고하였다. 흥미롭게도, Levental 등 [149]은 오메가-3 다가불포화지방산이 액정(liquid-crystalline) 상태의 이중층을 반드시 "유동화(fluidify)" 시키는 것은 아니며, 오히려 막의 이질성(heterogeneity)을 증가시켜 도메인(domain) 형성에 영향을 미친다고 제안하였다. 즉, 막 지방산 조성의 변화는 단순히 유동성의 증감이 아니라, 막 내 미시적 환경(microenvironment)의 재편으로 이해해야 한다.

뇌는 체내에서 지질 함량이 가장 높은 기관 중 하나이며, 신경세포(neuron) 막의 다가불포화지방산 중 DHA가 차지하는 비율은 약 40~50%에 달한다 [5]. 이 높은 DHA 비율은 신경세포막의 고유한 물리적 성질 — 빠른 소포체 융합(vesicle fusion), 신경전달물질 방출(neurotransmitter release), 수용체의 측면 이동(lateral diffusion) — 에 필수적이다. 뇌 DHA 농도의 유지는 주로 식이 공급에 의존하며, 인체 내 알파-리놀렌산

(alpha-linolenic acid, ALA, C18:3 n-3)으로부터 DHA로의 전환율은 5% 미만으로 극히 낮다. 따라서 뇌 DHA 함량은 사실상 "재료 공급"의 식이 의존성이 매우 높은 영양소이다.

막 인지질의 아실 사슬 교체는 Lands 회로(Lands cycle)로 알려진 탈아실화-재아실화(deacylation-reacylation) 경로를 통해 이루어진다 [4]. 이 회로에서 인지질 A2(phospholipase A2, PLA2)가 sn-2 위치의 아실 사슬을 절단하여 리소인지질(lysophospholipid)과 유리 지방산(free fatty acid)을 생성하고, 아실-CoA 합성효소(acyl-CoA synthetase)와 리소인지질 아실전이효소(lysophospholipid acyltransferase)가 새로운 아실 사슬을 sn-2 위치에 도입한다. 이 과정의 아실-CoA 풀(pool) 조성이 식이에 의해 변하면, 막 인지질의 지방산 조성이 점진적으로 변화한다. 교체 속도는 조직에 따라 크게 달라, 간(liver)은 수일, 적혈구(erythrocyte)는 약 120일, 뇌 회백질은 수 개월의 시간 척도를 보인다.

오메가-6(omega-6)과 오메가-3(omega-3) 지방산의 비율은 20세기 후반 이래 격렬한 논쟁의 대상이었다. Simopoulos(2002)는 현대 서구 식단의 오메가-6/오메가-3 비율이 약 15~20:1로, 진화적으로 적응한 비율(약 1~2:1)에 비해 크게 편향되어 있으며, 이 편향이 염증성 질환의 위험을 높인다고 주장하였다. 이 주장의 근거는 아라키돈산(arachidonic acid, AA, C20:4 n-6)과 에이코사펜타엔산(eicosapentaenoic acid, EPA, C20:5 n-3)이 에이코사노이드(eicosanoid) 합성에서 경쟁한다는 생화학적 사실에 기반한다. 그러나 Harris 등 [150]은 오메가-6/오메가-3 "비율" 자체보다 오메가-3의 절대 섭취량이 더 중요하다고 반론하였으며, 이 논쟁은 현재까지 완전히 해결되지 않았다.

에이코사노이드 경로는 재료 방식과 리간드 방식이 교차하는 핵심 접점이다. 막 인지질의 sn-2 위치에서 PLA2에 의해 유리된 아라키돈산은 시클로옥시게나제(cyclooxygenase, COX)에 의해 프로스타글란딘(prostaglandin)과 트롬복산(thromboxane)으로, 리폭시게나제(lipoxygenase, LOX)에 의해 류코트리엔(leukotriene)으로 전환된다 [16]. 이들 에이코사노

이드는 강력한 국소 매개체(local mediator)로서 염증(inflammation), 통증(pain), 혈소판 응집(platelet aggregation)을 조절한다. EPA에서 유래한 에이코사노이드(3-계열 프로스타글란딘, 5-계열 류코트리엔)는 AA 유래 산물에 비해 염증 촉진 활성이 낮아, 막 인지질의 EPA/AA 비율이 염증 반응의 강도를 결정하는 "재료적 조건"이 된다. Serhan(2014)이 발견한 레졸빈(resolvin), 프로텍틴(protectin), 마레신(maresin) 등 특수 염증 해소 매개체(specialized pro-resolving mediator, SPM)는 DHA와 EPA로부터 생성되어 염증의 능동적 해소(active resolution)를 촉진한다.

지질 뗏목(lipid raft)은 1997년 Simons와 Ikonen이 Nature에서 제안한 개념으로, 콜레스테롤과 스핑고지질(sphingolipid)이 풍부한 막 내 미세 도메인(microdomain)이 신호 전달 플랫폼으로 기능한다는 가설이다 [17]. 지질 뗏목에는 GPI-고정 단백질(GPI-anchored protein), 이중 아실화 단백질(dually acylated protein), 그리고 다양한 수용체가 선택적으로 집적된다. 이 구조의 의미는 막 조성이 단순히 수동적 용매(passive solvent)가 아니라, 수용체와 신호 분자의 공간적 조직화(spatial organization)를 능동적으로 결정하는 "재료적 조건"이라는 데 있다. DHA가 풍부한 인지질은 콜레스테롤과의 친화력이 낮아 지질 뗏목에서 배제되므로, DHA 함량의 변화는 뗏목과 비뗏목 도메인 사이의 경계를 재편한다 [18].

지질 뗏목의 재편은 핵수용체 신호 전달에도 영향을 미칠 수 있다. 핵수용체의 리간드 중 상당수 — 스테로이드 호르몬, 산화콜레스테롤, 지방산 — 는 소수성(hydrophobic)이 강하여, 세포막을 통한 통과 과정에서 막의 미세 구조와 상호작용한다. 막 조성의 변화는 리간드의 세포 내 진입 속도, 세포질 결합 단백질(cytoplasmic binding protein)으로의 전달 효율, 그리고 궁극적으로 핵 내 수용체에 도달하는 리간드 농도에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 간접적 메커니즘은 실험적으로 검증하기 어렵지만, 재료 방식이 리간드 방식에 미치는 상위 조절(upstream regulation)의 한 형태로 이해할 수 있다.

에이코사노이드 경쟁
막 인지질의 AA/EPA 비율은 COX·LOX 경로에서 생성되는 에이코사노이드의 종류와 비율을 결정한다. 오메가-3 풍부 식이는 EPA/DHA를 막에 축적시켜 염증 해소를 촉진하는 방향으로 에이코사노이드 프로파일을 전환한다.

진세노사이드와 막 재료 방식의 관계는 특히 주목할 만하다. 진세노사이드는 트리터펜 사포닌(triterpene saponin)으로서, 그 화학적 구조 — 소수성 아글리콘(aglycone)에 친수성 당 사슬(sugar moiety)이 결합된 양친매성(amphiphilic) 분자 — 가 막 지질과의 직접적 상호작용을 가능하게 한다. Verstraeten 등 [9]은 Frontiers in Pharmacology에 발표한 종합적 리뷰에서, 진세노사이드가 세포막의 물리적 성질(유동성, 투과성, 도메인 구조)을 변형시키는 것이 진세노사이드 약리 작용의 핵심 메커니즘 중 하나일 수 있음을 제안하였다. 특히 Yi 등 [151]은 진세노사이드 Rh2가 지질 뗏목 구조를 교란(disrupt)하여 Fas 수용체의 리간드-비의존적 활성화(ligand-independent activation)를 유도함을 보고하였다. 이 연구에서 Rh2는 막의 콜레스테롤 함량 변화를 통해 뗏목 내 Fas의 올리고머화(oligomerization)를 촉진하였으며, 이는 진세노사이드가 수용체 자체가 아니라 수용체가 존재하는 "환경"을 변형시킴으로써 신호 전달에 영향을 미치는 "재료 방식" 작용의 구체적 사례이다.

9.4 조효소와 구조 성분 — 아연 손가락의 발견

세 번째 참여 방식은 가장 오래 알려진 방식이면서도 가장 간과되기 쉬운 방식이다. 비타민과 미량 원소(trace element)가 효소의 보조인자(cofactor)로 기능한다는 사실은 20세기 초 영양학의 핵심 발견이었다. NAD+(nicotinamide adenine dinucleotide)와 FAD(flavin adenine dinucleotide)는 각각 나이아신(niacin, 비타민 B3)과 리보플라빈(riboflavin, 비타민 B2)으로부터 합성되는 산화환원(redox) 조효소이며, 피리독살 인산(pyridoxal phosphate, PLP)은 비타민 B6의 활성형으로서 아미노기 전이(transamination), 탈탄산(decarboxylation) 등 100종 이상의 효소 반응에 참여한다. 이들 조효소의 공통된 역학적 특징은, 필요량이 충족되면 추가 보충이 효소 활성을 더 이상 증가시키지 않는다는 포화(saturation) 원리이다.

아연 손가락(zinc finger)의 발견은 미량 원소가 단백질의 구조적 성분으로 기능한다는 개념의 획기적 전환점이었다. 1985

년 Miller, McLachlan, Klug는 아프리카발톱개구리(Xenopus laevis)의 전사인자 TFIIIA에서, 아연 이온(Zn2+)이 시스테인(cysteine, Cys)과 히스티딘(histidine, His) 잔기에 의해 배위(coordination)되어 "손가락" 모양의 소형 구조 도메인을 형성함을 보고하였다 [19]. 이 구조는 약 30개 아미노산으로 이루어진 소 형 모듈로, 단백질–DNA 상호작용의 기본 단위로 기능한다. Aaron Klug(에런 클러그)는 이 발견을 비롯한 핵산–단백질 복합체 구조 연구로 1982년 노벨 화학상을 수상하였으며, 이후 아연 손가락의 발견과 응용에 대해 포괄적인 회고를 남겼다 [20].

핵수용체 슈퍼패밀리의 DNA 결합 도메인(DBD)은 전형적인 아연 손가락 구조를 두 개 포함한다. 이 두 아연 손가락은 각각 4개의 시스테인 잔기로 하나의 Zn2+를 배위하는 C4 유형(Cys4 type)이며, 다른 전사인자에서 흔히 발견되는 C2H2 유형(Cys2His2 type)과는 구별된다 [2]. 첫 번째 아연 손가락(CI 또는 P–box)은 호르몬 반응 요소(hormone response element, HRE)의 DNA 서열을 특이적으로 인식하는 역할을 하며, 두 번째 아연 손가락(CII 또는 D–box)은 수용체의 이량체화(dimerization) 경계면을 형성한다. 아연이 제거되면 이 구조가 풀려 DNA 결합 능력이 완전히 상실되므로, 아연은 핵수용체 기능의 절대적 구조적 필요조건이다. 인체 유전체(genome)에 암호화된 48종의 핵수용체 모두가 이 구조를 공유한다는 사실은, 아연 결핍이 핵수용체 매개 전사 조절의 전방위적 교란으로 이어질 수 있음을 의미한다.

아연 단백질체(zinc proteome)의 규모는 놀라울 정도로 크다. Andreini 등 [21]은 생물정보학적 분석을 통해 인체 단백질의 약 10%가 아연 결합 단백질임을 추정하였으며, 이 중 상당수가 전사인자이다 [21]. 아연은 촉매적(catalytic) 역할과 구조적(structural) 역할을 모두 수행하며, 약 300종 이상의 효소에서 촉매 중심의 구성 요소로, 약 2,000종 이상의 전사인자에서 구조적 성분으로 기능한다. 세포 내 유리 아연(free zinc) 농도는 피코몰(pM)에서 나노몰(nM) 범위로 극히 낮게 유지되며, 메탈로티오네인(metallothionein, MT)과 아연 수송체(zinc transporter; ZIP/ZnT 패밀리)에 의해 정밀하게 조절된다 [22].

C4 vs C2H2 아연 손가락
핵수용체의 C4 아연 손가락은 4개의 Cys 잔기로 Zn2+를 배위하여 DNA의 주홈(major groove)에 결합한다. 전사인자 TFIIIA의 C2H2 유형은 2Cys + 2His로 배위한다. 두 유형은 구조와 인식 서열이 다르다.

이 엄격한 항상성은 아연이 과잉이어도 해롭고 부족해도 해로운 양날의 칼임을 반영한다.

표 표 9-4. 핵수용체 기능에 관여하는 주요 미량 원소와 조효소

영양소	기능 방식	관련 단백질/효소	결핍 시 영향	출처
아연(Zn)	DBD 아연 손가락 구조 성분	48종 핵수용체, 2000+ 전사인자	DNA 결합 능력 상실, 전사 조절 교란	Andreini et al. [^21]
셀레늄(Se)	셀레노시스테인 잔기 (효소 활성 부위)	GPx, DIO1/2/3, TrxR	산화 스트레스 증가, 갑상선 호르몬 활성화 장애	Rayman [^7]
마그네슘(Mg)	ATP–Mg 복합체, 효소 조효소	300+ 효소 (키나제, 중합효소)	에너지 대사 교란, 인산화 반응 장애	de Baaij et al. [^155]
철(Fe)	철–황 클러스터, 헴(heme) 보조인자	미토콘드리아 호흡 사슬, CYP 효소	에너지 생산 장애, 스테로이드 합성 제한	Lill & Muhlenhoff [^24]

셀레늄(selenium, Se)은 아연과 더불어 핵수용체 관련 경로에서 중요한 구조적·촉매적 역할을 수행하는 미량 원소이다. 셀레늄은 21번째 아미노산인 셀레노시스테인(selenocysteine, Sec, U)의 형태로 단백질에 삽입되며, 인체에는 약 25종의 셀레노단백질(selenoprotein)이 존재한다 [7)]. 이 중 갑상선 호르몬 대사에 핵심적인 탈요오드화효소(iodothyronine deiodinase, DIO1/2/3)는 비활성 T4(thyroxine)를 활성 T3(triiodothyronine)로 전환하는 효소이다. Berry 등 [152)]은 DIO1이 셀레노시스테인 함유 효소임을 밝혀, 셀레늄 결핍이 갑상선 호르몬 활성화 장애로 이어지는 메커니즘을 규명하였다. T3는 갑상선 호르몬 수용체(thyroid hormone receptor, TR)의 리간드이므로, 셀레늄의 조효소·구조 성분 방식은 궁극적으로 핵수용체 리간드의 생성에 영향을 미치는 상위 조절 경로를 구성한다.

마그네슘(magnesium, Mg)은 세포 내에서 가장 풍부한 2가 양이온(divalent cation)으로, 약 300종 이상의 효소 반응에 조효소로 참여한다. 특히 ATP(adenosine triphosphate)는 생리적 조건에서 대부분 Mg–ATP 복합체로 존재하며, 키나제(kinase)가 인산기를 전달하는 반응에서 마그네슘이 ATP의 인산기 사이의 음전하를 중화시켜 반응을 촉진한다 [23)]. 핵수용체 신호 전달의

맥락에서 마그네슘은 직접적 구성 요소는 아니지만, 수용체의 인산화(phosphorylation)를 매개하는 키나제들의 활성에 필수적이다. CDK(cyclin-dependent kinase)에 의한 핵수용체의 인산화는 전사 활성의 미세 조절에 관여하므로, 마그네슘 결핍은 이 과정의 효율을 간접적으로 저하시킬 수 있다.

철-황 클러스터(iron-sulfur cluster, [Fe-S])는 미토콘드리아 호흡 사슬(respiratory chain)과 다양한 효소에서 전자 전달(electron transfer)의 핵심 보조인자로 기능한다. Lill와 Muhlenhoff [24]는 진핵생물(eukaryote)에서 철-황 클러스터의 생합성이 미토콘드리아에서 시작되어 세포질과 핵으로 수출되는 정교한 과정임을 밝혔다 [24]. 핵수용체 신호 전달과의 연관은 간접적이지만 중요하다. 스테로이드 합성의 핵심 효소인 CYP11A1(P450scc)은 미토콘드리아 내막에 위치하며, 전자 공여체로서 아드레노독신(adrenodoxin)이라는 철-황 클러스터 단백질을 필요로 한다 [13]. 따라서 철 결핍은 스테로이드 호르몬 합성의 효율을 저하시켜, 글루코코르티코이드·성호르몬 등 핵수용체 리간드의 공급에 영향을 미칠 수 있다.

비타민 B군의 일탄소 대사(one-carbon metabolism) 경로에서의 역할도 조효소 방식의 중요한 사례이다. 엽산(folic acid, 비타민 B9)은 테트라하이드로폴산(tetrahydrofolate, THF)의 전구체로서, 메틸기(methyl group) 전달 반응에 관여한다. S-아데노실메티오닌(S-adenosylmethionine, SAM)은 THF 경로를 통해 재생되며, DNA와 히스톤(histone)의 메틸화(methylation)에 메틸기를 공급하는 보편적 메틸 공여체(universal methyl donor)이다 [25]. 히스톤 메틸화는 핵수용체 표적 유전자의 후성유전적(epigenetic) 조절에 관여하므로, 엽산·비타민 B12의 결핍은 일탄소 대사 교란을 통해 핵수용체 매개 전사의 후성유전적 맥락을 변화시킬 수 있다. 이는 조효소 방식이 리간드 방식과 독립적인 경로로 핵수용체 기능에 영향을 미치는 또 다른 예이다.

진세노사이드와 조효소·구조 성분 방식의 접점을 보여주는 연구로, Park 등 [26]은 인삼(Panax ginseng) 추출물이 아연 수송체 Zip4(SLC39A4)를 매개한 세포질 아연 유입(zinc influx)을 촉진함을 보고하였다. 이 연구에서 인삼 추출물은 Zip4를 과발현

셀레노시스테인
셀레노시스테인(Sec, U)은 UGA 종결 코돈의 재해석(recoding)을 통해 단백질에 삽입되는 21번째 아미노산이다. 이 과정에는 SECIS 요소(selenocysteine insertion sequence element)라는 mRNA의 특수 구조가 필요하다.

(overexpression)시킨 HEK293 세포에서 아연 유입을 유의하게 증가시켰으며, 이 효과는 Zip4 비발현 세포에서는 관찰되지 않아 Zip4 의존적임이 확인되었다 [26]. Zip4는 장상피세포(intestinal epithelial cell)에서 식이 아연의 흡수를 매개하는 주요 수송체이므로, 이 발견은 인삼이 아연의 생체이용률(bioavailability)을 높여 아연 의존적 단백질 — 핵수용체의 아연 손가락 도메인을 포함하여 — 의 기능을 간접적으로 지원할 가능성을 시사한다. 아연 손가락 구조가 48종 핵수용체 모두에 공통된다는 사실을 고려하면, 아연 항상성의 미세한 조절이 핵수용체 네트워크 전반에 미치는 파급 효과는 결코 작지 않다. 이는 진세노사이드가 직접적인 리간드 작용(9.1절)뿐 아니라, 핵수용체의 구조적 완결성을 지원하는 간접 경로를 통해서도 "약한 다중 조절자"로서 기능할 수 있음을 보여주는 사례이다.

9.5 리간드로서 I — 비타민이 호르몬이 될 때

핵수용체 연구에서 가장 극적인 전환점 중 하나는 식이(食餌) 유래 비타민이 세포 안에서 활성 대사체로 전환된 뒤 핵수용체의 리간드(ligand)로 기능한다는 발견이었다. 비타민 A(retinol)는 간에서 레티노산(retinoic acid, RA)으로 산화되고, 비타민 D_3(cholecalciferol)는 간과 신장의 이중 수산화(hydroxylation)를 거쳐 1α,25-디하이드록시비타민 D_3(calcitriol)가 된다 [27]. 이 대사체들은 나노몰(nanomolar) 수준의 친화도로 각각의 핵수용체에 결합하여 표적 유전자의 전사를 조절하는데, 이는 식탁 위의 영양소가 호르몬과 동등한 신호 분자로 재정의된 것을 의미한다.

비타민 A의 활성 대사체인 올-트랜스 레티노산(all-trans retinoic acid, ATRA)이 발생(發生)과 세포 분화(分化)를 조절한다는 것은 오래 알려져 있었지만, 그 기전은 수수께끼였다. 레티노산은 세포막의 수용체에 작용하는 것이 아니라 핵 내부에서 직접 유전자 발현을 조절한다는 가설이 있었으나, 이를 매개하는 단백질의 정체는 불분명하였다 [28]. 스테로이드 호르몬과 갑상선 호르몬의 핵수용체가 이미 클로닝된 상태에서, 레티노산의

수용체를 찾기 위한 경쟁은 1980년대 중반 가열되었다. 이 문제에 대한 해답은 1987년, 두 연구진이 독립적으로 같은 호(號)의 Nature에 발표한 논문에서 나왔다.

페트코비치(Petkovich, M.) 등은 에반스(Evans, R. M.) 연구실에서 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)의 DNA 결합 도메인(domain)을 프로브(probe)로 사용하여 인간 유방암(breast cancer) 세포 cDNA 라이브러리를 저엄격도 혼성화(low-stringency hybridization)로 스크리닝하였고, 레티노산에 반응하는 새로운 핵수용체를 클로닝(cloning)하였다 [29]. 같은 시기에 지게르(Giguère, V.) 등 역시 에반스 연구실에서 유사한 전략으로 레티노산 수용체(retinoic acid receptor, RAR)를 독립적으로 동정(同定)하였다 [30]. 두 논문 모두 RAR이 스테로이드/갑상선 호르몬 수용체 초가족(superfamily)에 속하며, ATRA가 이 수용체에 직접 결합하여 표적 유전자의 전사를 활성화함을 보여 주었다. 이후 하이먼(Heyman, R. A.) 등은 9-시스 레티노산(9-cis retinoic acid)이 레티노이드 X 수용체(retinoid X receptor, RXR)에 대한 고친화도 리간드(Kd ~0.5–1.0 nM)임을 밝혀, 비타민 A 대사체가 RAR과 RXR이라는 두 가지 계열의 핵수용체를 동시에 조절하는 이중 경로를 구성함을 보여 주었다 [31].

동시 발견의 의미
페트코비치와 지게르의 독립적 동시 발견은 핵수용체 분야에서 cDNA 클로닝 기법의 위력을 보여 주는 대표적 사례로, 이후 수십 개의 고아 수용체(orphan receptor) 클로닝의 물꼬를 텄다.

RAR의 발견은 단순한 기초과학적 진보에 그치지 않았다. 급성 전골수구성 백혈병(acute promyelocytic leukemia, APL)은 15번과 17번 염색체 사이의 전좌(轉座, translocation) t(15;17)이 특징인 혈액암이다. 1991년 드 테(de Thé, H.) 등은 이 전좌가 전골수구 백혈병 유전자(promyelocytic leukemia, PML)와 RARα 유전자를 융합(融合)시켜 PML–RARα 융합 단백질을 만든다는 것을 밝혀냈다 [32]. 이들은 APL 환자 세포의 mRNA를 역전사 중합효소 연쇄반응(RT-PCR)과 노던 블롯(Northern blot)으로 분석하여 융합 전사체(fusion transcript)를 동정하고, 기능 분석을 통해 PML–RARα가 야생형(wild-type) RARα와 비교하여 현저히 높은 농도의 레티노산을 필요로 함을 보여 주었다. 이 융합 단백질은 생리적 농도의 레티노산에 반응하지 않아 정상적 분화 신호를 차단하고, 전골수구(promyelocyte) 단

계에서 분화를 정지시켰다.

이 분자적 기전이 밝혀지기 전에 이미 임상적 돌파구가 열려 있었다. 1988년 중국 상하이(上海) 루이진 병원(瑞金醫院)의 황메이어(黃美娥, Huang, M. E.) 등은 ATRA(45–100 mg/m² / 일)를 APL 환자 24명에게 경구 투여하여 23명(완전 관해율 약 96%)에서 완전 관해(complete remission)를 달성하였으며, 골수(骨髓) 검사에서 전골수구의 성숙 과립구로의 분화가 확인되었다 [33]. 미국에서도 와렐(Warrell, R. P.) 등이 ATRA 단독 요법의 효과를 확인하는 독립적 임상 시험을 발표하여 이 발견의 재현성을 입증하였다 [34]. 이는 세포독성 항암제 없이 분화 유도(differentiation therapy)만으로 백혈병을 치료한 최초의 성공 사례였다. 이후 왕전이(王振義, Wang, Z. Y.)와 천주(陳竺, Chen, Z.)의 지속적 연구를 통해 ATRA와 삼산화비소(arsenic trioxide, ATO)의 병용 요법이 확립되어, APL은 치명적 질환에서 완치율 90% 이상의 질환으로 변모하였다 [35].

비타민 D의 경우도 유사한 궤적을 따랐다. 1988년 베이커(Baker, A. R.) 등은 인간 비타민 D 수용체(vitamin D receptor, VDR)의 전장(全長) cDNA를 클로닝하여, VDR이 RAR과 같은 핵수용체 초가족에 속함을 확인하였다 [36]. 이들은 1α,25-디하이드록시비타민 D_3에 반응하는 장(腸) 세포 cDNA 라이브러리를 스크리닝하여 전장 427개 아미노산의 수용체를 동정하였다. 비타민 D_3는 그 자체로는 불활성이며, 간에서 25-수산화효소(CYP2R1 등)에 의해 25-하이드록시비타민 D_3(calcidiol)로, 다시 신장에서 1α-수산화효소(CYP27B1)에 의해 활성형인 1α,25-디하이드록시비타민 D_3(calcitriol)로 전환된다 [37]. 이 이중 수산화 과정은 체내 칼슘 항상성(homeostasis)에 따라 엄격히 조절되며, calcitriol은 약 0.1 nM의 해리 상수(dissociation constant, Kd)로 VDR에 결합한다 [38].

1990년에는 또 다른 유형의 식이 유래 리간드-수용체 축이 발견되었다. 이세만(Issemann, I.)과 그린(Green, S.)은 간 비대(肝肥大)를 유발하는 퍼옥시좀 증식제(peroxisome proliferator)에 반응하는 핵수용체를 마우스 간에서 클로닝하여 퍼옥시좀 증

분화 유도 요법
APL 치료의 성공은 핵수용체 리간드가 단순히 유전자 조절자가 아니라 실제 임상 약물이 될 수 있음을 최초로 입증한 사례이며, 이후 핵수용체를 표적으로 한 약물 개발의 원형(archetype)이 되었다.

식제 활성화 수용체(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)라 명명하였다 [39]. 이들은 피브레이트(fibrate) 계열 저지질혈증 약물에 노출된 마우스 간의 cDNA 라이브러리에서 스테로이드 수용체 초가족의 새로운 구성원을 스크리닝하였고, 리포터 유전자 분석을 통해 클로피브레이트(clofibrate)와 나페노핀(nafenopin) 등에 의한 전사 활성화를 확인하였다. 이후 PPARα, PPARδ(β), PPARγ의 세 아형(subtype)이 동정되었고, 이들의 내인성 리간드가 지방산(fatty acid)과 그 대사체임이 밝혀졌다. 특히 포만(Forman, B. M.) 등은 프로스타글란딘(prostaglandin) 대사체인 15-데옥시-$\Delta^{12,14}$-프로스타글란딘 J_2 (15d-PGJ_2)가 PPARγ의 리간드(EC_{50} ~2 μM)임을 보고하였다 [40]. 이로써 식사를 통해 섭취한 지방산이 핵 내에서 유전자 전사를 직접 조절할 수 있는 경로가 확인되었다.

이들 발견에서 도출되는 공통 원리(原理)는 다음과 같다. 식이 유래 분자(비타민 A, 비타민 D, 지방산)는 체내에서 효소적 대사(代謝) 활성화를 거쳐 고친화도 핵수용체 리간드로 전환된다. 이 리간드는 핵수용체의 리간드 결합 도메인(ligand-binding domain, LBD)에 결합하여 구조적 변화(conformational change)를 유도하고, 공활성자(coactivator)를 모집함으로써 표적 유전자의 전사를 촉진한다 [2]. 여기서 핵심은 '대사적 활성화'가 일종의 게이트키핑(gatekeeping) 기능을 한다는 것이다 — 불활성 전구체(前驅體)가 특정 조직에서 특정 조건 하에 활성화됨으로써 시공간적 특이성이 확보된다. 레티놀에서 ATRA까지의 산화 경로(알코올 탈수소효소 → 레티날 탈수소효소), 비타민 D_3에서 calcitriol까지의 이중 수산화 경로는 모두 이 원리의 구현이다 [41].

표 표 9-5. 비타민 유래 핵수용체 리간드의 비교

전구체(식이 유래)	활성 대사체(리간드)	핵수용체	해리 상수 (Kd)	주요 표적 유전자	출처
비타민 A (retinol)	올-트랜스 레티노산 (ATRA)	RAR α / β / γ	~0.2 – 0.4 nM	HOX, CYP26A1	Chambon, 1996
비타민 A (retinol)	9-시스 레티노산 (9-cis RA)	RXR α / β / γ	~0.5 – 1.0 nM	(이종이합체 파트너)	Heyman et al., 1992
비타민 D_3 (cholecalciferol)	1α,25-$(OH)_2$ D_3 (calcitriol)	VDR	~0.1 nM	CYP24A1, TRPV6	Haussler et al., 1998
식이 지방산	각종 불포화 지방산	PPAR α	~1 – 10 μM	ACOX1, CPT1A	Issemann & Green, 1990
아라키돈산 대사체	15d-PGJ_2	PPAR γ	~2 μM	FABP4, LPL	Forman et al., 1995

[그림 9-1 자리]

식이 비타민 A가 레티놀 → 레티날(ADH/RDH 촉매) → 레티노산(RALDH 촉매)으로 산화되는 경로와, 비타민 D_3가 간(CYP2R1에 의한 25-수산화) → 신장(CYP27B1에 의한 1α-수산화)을 거쳐 calcitriol로 전환되는 경로를 병렬로 도시한다. 각 단계의 효소를 표기하고, 최종 산물이 핵수용체(RAR, VDR)의 LBD에 결합하여 RXR과 이종이합체를 형성하고, DNA 반응 요소에 결합하여 전사를 활성화하는 과정을 화살표로 나타낸다.

Niederreither & Dollé, 2008; DeLuca, 2004에 근거하여 재구성

그림 9-1. 비타민에서 핵수용체 리간드까지의 대사적 활성화 경로

흥미롭게도, 인삼의 진세노사이드(ginsenoside) 중 일부는 레티노산과 유사한 분화 유도 활성을 보인다. 포포비치(Popovich, D. G.)와 킷츠(Kitts, D. D.)는 진세노사이드 Rh_2와 Rh_3가 인간 전골수구성 백혈병 세포주(HL-60)를 과립구(顆粒球, granulocyte)로 분화시킴을 보고하였으며, Rh_2 50 μM 처리 시 나이트로블루 테트라졸리움(nitroblue tetrazolium, NBT) 환원 양성 세포의 비율이 유의하게 증가하고, 이 과정에서 단백질 키나아제 C(protein kinase C, PKC)의 α 아형(isoform)은 감소하고 δ 아형은 증가하는 재편이 관찰되었다[42]. 또한 최근 연구에서는 Rg_3 농축 홍삼(紅蔘) 추출물이 레티노이드 X 수용체 α(retinoid X receptor α, RXRα)와 PPARγ를 경유하여 항염증 효과를 나타내는 것이 확인되었다[43]. 이러한 결과들은 진세노사이드가 비타민 유래 핵수용체 리간드의 신호 경로와 교차(交叉)할 수 있음을 시사하며, 이 주제는 제19장에서 다시 논의한다.

9.6 리간드로서 II — 몸 안의 대사체가 신호가 될 때

1990년대 후반, 핵수용체 리간드의 목록은 뜻밖의 방향으로 확장되었다. 비타민처럼 외부에서 섭취하는 분자가 아니라, 체내 대사 과정에서 자연적으로 생성되는 중간 대사체(intermediate metabolite)가 핵수용체의 리간드로 작용한다는 사실이 연속적으로 밝혀진 것이다. 이른바 '대사 센서(metabolic sensor)' 패러다임의 등장은 핵수용체를 단순한 호르몬 매개자가 아니라 대사 항상성의 핵심 고리로 재위치시켰다[27]. 이 발견의 역사는 '고아 수용체(orphan receptor)' — 수용체는 클로닝되었으나 리간드가 알려지지 않은 — 에서 출발한다.

이 패러다임의 첫 번째 돌파구는 옥시스테롤(oxysterol)과 간 X 수용체(liver X receptor, LXR)의 관계에서 열렸다. 1996년 야노프스키(Janowski, B. A.) 등은 콜레스테롤 대사의 산화 중간체인 옥시스테롤 — 특히 22(R)-하이드록시콜레스테롤(22(R)-hydroxycholesterol)과 24(S)-하이드록시콜레스테롤

— 이 고아 핵수용체 LXRα를 활성화함을 보여 주었다 [44]. 이들은 세포 기반 리포터 유전자 분석법(reporter gene assay)에서 옥시스테롤이 LXRα–GAL4 키메라(chimera) 수용체의 전사 활성을 농도 의존적으로 촉진함을 확인하고, 알파스크린(AlphaScreen) 결합 분석으로 직접적 리간드–수용체 상호작용을 검증하였다. LXR은 당시까지 리간드가 알려지지 않은 고아 수용체였으며, 이 발견으로 콜레스테롤 항상성의 피드백 루프가 전사 수준에서 작동하는 기전이 규명되었다.

LXR의 기능적 의미는 이후 빠르게 확장되었다. LXRα와 LXRβ 두 아형은 콜레스테롤 유출(efflux)에 관여하는 ATP 결합 카세트 수송체(ATP-binding cassette transporter) ABCA1, ABCG1, 그리고 담즙산(膽汁酸) 합성의 율속효소(律速酵素)인 콜레스테롤 7α-수산화효소(CYP7A1)의 전사를 촉진한다 [45]. 체내 콜레스테롤 농도가 상승하면 그 산화 산물인 옥시스테롤이 증가하고, LXR이 활성화되어 콜레스테롤 유출과 담즙산 합성을 동시에 촉진함으로써 콜레스테롤 수치를 낮추는 음성 피드백(negative feedback) 회로가 작동한다. 이는 핵수용체가 대사 회로의 '항상성 조절자(homeostatic regulator)'로 기능하는 전형적 사례이며, LXR의 역 콜레스테롤 수송(reverse cholesterol transport) 촉진 기능은 이후 동맥경화(atherosclerosis) 치료 표적으로서의 가능성을 열었다.

1999년에는 핵수용체 리간드 발견사(發見史)에서 유례없는 사건이 일어났다. 세 개의 독립적 연구 그룹이 같은 해에 담즙산(bile acid)이 고아 핵수용체 FXR(farnesoid X receptor, 파르네소이드 X 수용체)의 내인성 리간드임을 동시에 보고한 것이다. 마키시마(Makishima, M.) 등은 방사성 리간드 결합 분석(radioligand binding assay)과 세포 기반 전사 활성 분석(cell-based transactivation assay)을 통해 케노데옥시콜산(chenodeoxycholic acid, CDCA)이 FXR에 마이크로몰 수준(EC_{50} ~10 μM)으로 결합함을 보였다 [46]. 파크스(Parks, D. J.) 등은 형광 편광법(fluorescence polarization assay)을 이용하여 CDCA가 FXR LBD에 직접 결합함을 입증하고, FXR 활성화가 CYP7A1의 전사를 억제하여 담즙산 합성의 음성 피드백을

LXR의 이름과 발현
LXR의 명칭은 간(liver)에서 풍부하게 발현된다는 초기 관찰에서 유래하였으나, 실제로 LXRα는 간, 소장, 지방조직, 대식세포에서, LXRβ는 거의 모든 조직에서 발현된다.

형성함을 증명하였다 [47]. 왕(Wang, H.) 등은 복수의 내인성 담즙산 — CDCA, 데옥시콜산(deoxycholic acid, DCA), 리토콜산(lithocholic acid, LCA) — 이 FXR/BAR의 리간드임을 확인하고, CDCA가 가장 강력한 활성화제임을 서열화하였다 [48]. 세 논 문이 같은 해에 독립적으로 발표된 것은 이 발견의 시의성(**時宜 性**)과 분야의 성숙을 반영한다.

FXR–담즙산 축의 발견은 핵수용체의 기능적 범위를 소화기계(**消化器系**) 전체로 확장하였다. FXR은 간에서 담즙산 합성과 분비를 조절할 뿐 아니라, 소장(**小腸**)의 장세포(enterocyte)에서 섬유아세포 성장인자 15/19(FGF15/19)의 분비를 촉진하여 간으로의 장간 순환(enterohepatic circulation) 피드백을 매개한다. 이 장간 축(**腸肝軸**, gut–liver axis)은 담즙산 풀(pool)의 크기를 정밀하게 조절하며, FXR의 기능 이상은 담석(**膽石**), 비알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 담즙 정체(cholestasis) 등 다양한 간담도계(**肝膽道系**) 질환과 연관된다. 나아가 FXR은 포도당 신생합성(gluconeogenesis)과 지방합성(lipogenesis)의 조절에도 관여하여, 대사증후군(metabolic syndrome)의 핵심 조절 노드(node)로 부상하였다.

FXR 피드백 회로
간세포에서 콜레스테롤이 담즙산으로 전환되면, 담즙산 자체가 FXR을 활성화하여 CYP7A1 전사를 억제하고 담즙산 수송체(BSEP, IBABP)의 발현을 촉진하는 자기조절 회로를 구성한다.

같은 시기에 외인성 화학물질(xenobiotic)에 대한 방어 기전과 핵수용체의 관계도 밝혀졌다. 1998년 클리워(Kliewer, S. A.) 등은 프레그나(pregnane) 계열 스테로이드에 의해 활성화되는 새로운 핵수용체를 동정하고 프레그난 X 수용체(pregnane X receptor, PXR)라 명명하였다 [49]. 이들은 효모 이종교배 스크리닝(yeast two-hybrid screening)과 포유류 세포 전사 분석을 통해 PXR이 5β-프레그난-3,20-디온(5β-pregnane-3,20-dione) 등 C_{21} 스테로이드에 의해 활성화됨을 보였다. 같은 해 레만(Lehmann, J. M.) 등은 PXR이 CYP3A4 유전자 발현을 조절하는 임상 약물 — 리팜피신(rifampicin, EC_{50} ~5 μM), 덱사메타손(dexamethasone), 클로트리마졸(clotrimazole) 등 — 에 의해 활성화됨을 보고하였다 [50]. CYP3A4는 임상에서 사용되는 약물의 약 50%를 대사하는 효소로, PXR의 발견은 약물 상호작용(drug–drug interaction)의 분자적 기전을 핵수용체 수준에서 설명하는 계기가 되었다.

PXR과 기능적으로 유사한 또 하나의 핵수용체는 구성적 안드로스탄 수용체(constitutive androstane receptor, CAR)이다. 베이스(Baes, M.) 등이 1994년에 클로닝한 이 수용체는 리간드 부재(不在) 상태에서도 기저(基底) 전사 활성을 보이는 독특한 특성 때문에 '구성적(constitutive)'이라는 이름이 붙었다 [51]. CAR은 안드로스타놀(androstanol) 등의 대사체에 의해 역작용(inverse agonism)을 받아 활성이 억제되며, 반대로 페노바르비탈(phenobarbital) 같은 외인성 약물은 CAR의 세포질 잔류(cytoplasmic retention)를 해제하여 핵 내 이동을 촉진한다 [52]. 핵으로 이동한 CAR은 RXR과 이종이합체를 형성하여 CYP2B6 등의 해독 효소 유전자 발현을 촉진한다. PXR과 CAR은 리간드 특이성(specificity)이 부분적으로 중복되며, 함께 '이물질 센서(xenobiotic sensor)' 네트워크를 구성한다.

이들 발견을 종합하면, 1990년대 후반부터 2000년대 초까지 약 15개의 고아 수용체가 내인성 리간드를 획득하여 '입양(adopted)' 수용체로 재분류되었다. 이른바 '역(逆) 약리학(reverse pharmacology)' — 리간드를 먼저 찾기보다 수용체를 먼저 클로닝한 뒤 리간드를 역추적하는 전략 — 은 핵수용체 분야의 독보적 연구 방법론으로 자리매김하였다 [2]. 이 과정을 통해 핵수용체 초가족은 고전적 스테로이드 호르몬 수용체에서 출발하여 식이 유래 리간드 수용체, 대사 센서, 이물질 센서로 기능적 범위가 계층적으로 확장되었다. 핵수용체는 더 이상 호르몬만의 중개자가 아니라, 대사 항상성 전반을 감시하고 조절하는 통합적 전사인자 네트워크의 노드(node)로 재정의되었다.

표 표 9-6. 고아 수용체에서 입양 수용체로 — 내인성 리간드의 발견

핵수용체	리간드 발견 연도	내인성 리간드	결합 친화도(EC50 또는 Kd)	주요 기능	출처
LXR α / β	1996	옥시스테롤 (22(R)-OH-cholesterol 등)	EC50 ~1–5 μM	콜레스테롤 유출·담즙산 합성 촉진	Janowski et al., 1996
FXR	1999	담즙산 (CDCA, DCA)	EC50 ~10 μM (CDCA)	담즙산 합성 피드백 억제	Makishima et al., 1999
PXR	1998	프레그나 스테로이드, 이물질	EC50 ~5 μM (rifampicin)	CYP3A4 유도, 해독	Kliewer et al., 1998
CAR	1994/1998	안드로스탄 (역작용제)	~1 μM (androstanol)	CYP2B6 유도, 빌리루빈 해독	Baes et al., 1994
PPARγ	1995	15d-PGJ2	EC50 ~2 μM	지방 세포 분화, 인슐린 민감화	Forman et al., 1995

인삼과의 접점은 이 계열의 수용체들, 특히 PXR과 FXR에서 명확하게 관찰된다. 저우(Zhou, C.) 등은 진세노사이드 혼합물이 PXR을 활성화하고 동시에 NF-κB 신호를 억제함으로써, 덱스트란 황산나트륨(dextran sulfate sodium, DSS) 유도 대장염 마우스 모델에서 체중 감소와 대장 단축을 유의미하게 완화하는 것을 보고하였다 [53]. 이들은 PXR-녹아웃(knockout) 마우스에서 진세노사이드의 보호 효과가 소실됨을 확인하여 PXR 의존적 기전을 입증하였다. 이 이중 작용 — PXR 활성화에 의한 장벽 강화와 NF-κB 억제에 의한 염증 감소 — 은 진세노사이드의 다중 표적 조절자(multi-target modulator) 특성을 잘 보여 준다. 나아가 최근 연구에서 진세노사이드 Rc가 FXR 작용제(agonist)로서 궤양성 대장염의 장벽 기능을 개선하고 염증성 사이토카인 분비를 감소시킨다는 보고가 있어 [54], 진세노사이드와 대사 센서 핵수용체의 상호작용은 PXR 단독이 아닌 다수의 수용체에 걸쳐 있음이 시사된다. 이 주제는 제20장과 제21장에서 체계적으로 다룬다.

9.7 미생물이 만드는 입력 — 단쇄지방산과 그 너머

영양 입력의 마지막 갈래는 사람의 소화 효소가 아니라 장내 미생물(gut microbiota, 腸內微生物)이 만든다. 대장에 서식하는 약 10^{13} 개의 세균은 숙주가 분해하지 못하는 식이섬유(dietary fiber)를 발효(fermentation)시켜 단쇄지방산(short-chain fatty acid, SCFA), 이차 담즙산(secondary bile acid), 인돌(indole) 유도체 등 수백 종의 대사체를 생산한다 [55]. 이 대사체들은 장 상피(腸上皮)를 통과하여 전신 순환(systemic circulation)에 진입하며, 숙주의 G 단백질 연결 수용체(G protein-coupled receptor, GPCR)와 핵수용체를 포함한 다양한 신호 전달 체계에 입력을 제공한다. 영양소가 핵수용체에 도달하는 이 경로에서, 장내 미생물은 숙주와 식이 사이에 끼어드는 제3의 행위자(行爲者)이다.

식이섬유의 세균 발효로 생성되는 주요 SCFA는 아세트산(acetate, C2), 프로피온산(propionate, C3), 뷰티르산(butyrate, C4)이며, 대장 내 총 농도는 약 70–130 mM에 달한다 [56]. 이 세 SCFA의 몰비(molar ratio)는 대략 60:20:20으로 비교적 일정하나, 식이섬유의 종류와 양, 그리고 장내 세균총의 구성에 따라 변동한다. 뷰티르산은 대장 상피세포(colonocyte)의 주요 에너지원으로, 전체 에너지 공급의 약 60–70%를 차지한다. 아세트산과 프로피온산은 문맥(門脈, portal vein)을 통해 간으로 이동하여 각각 지방산 합성과 포도당 신생합성(gluconeogenesis)의 기질로 활용되며, 아세트산은 간을 넘어 말초 조직으로도 분포한다.

2003년 브라운(Brown, A. J.) 등은 SCFA가 고아 GPCR인 GPR41(후에 FFA3로 재명명)과 GPR43(FFA2)의 리간드임을 발견하였다 [57]. 이들은 HEK293 세포에 GPR41과 GPR43을 과발현(overexpression)시킨 뒤 다양한 짧은 사슬 카복실산(carboxylic acid)을 처리하여, 프로피온산과 뷰티르산이 마이크로몰 수준에서 세포 내 칼슘 동원(calcium mobilization)과 [^{35}S]GTPγS 결합을 농도 의존적으로 촉진함을 보여 주었다. GPR43은 아세트산과 프로피온산에, GPR41은 프로피온산과 뷰티르산에 더 높은 선택성을 보였다. 같은 해 르 풀(Le Poul, E.) 등은 독립적으로 GPR43이 호중구(neutrophil)와 단핵구

(monocyte)에서 높게 발현되며, SCFA에 의한 GPR43 활성화가 면역 세포의 화학주성(chemotaxis)과 활성산소종(reactive oxygen species, ROS) 생산을 유도함을 보고하였다 (Le Poul et al., 2003). 이 두 발견은 식이섬유의 미생물 발효 산물이 숙주 면역계와 대사계를 직접 조절하는 신호 분자임을 확립하였다.

SCFA, 특히 뷰티르산의 기능은 GPCR 매개 신호에 그치지 않는다. 뷰티르산은 클래스 I 및 클래스 II 히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylase, HDAC)의 강력한 억제제(inhibitor)로서, IC_{50}가 약 0.1 – 1 mM 범위에서 후성유전적(epigenetic) 조절 기능을 수행한다 [58]. 히스톤 아세틸화(histone acetylation)가 증가하면 크로마틴(chromatin)이 이완(弛緩)되어 전사 접근성이 높아진다. 도노호(Donohoe, D. R.) 등은 정상 대장 상피세포에서 뷰티르산이 미토콘드리아 β-산화(β-oxidation)를 통해 아세틸-CoA(acetyl-CoA)로 전환되어 히스톤 아세틸트랜스퍼라아제(histone acetyltransferase, HAT)의 기질로 사용되는 반면, 워버그 효과(Warburg effect)를 보이는 대장암 세포에서는 해당(解糖, glycolysis) 의존으로 인해 뷰티르산이 β-산화되지 않고 핵에 축적되어 HDAC를 억제한다는 이원적 기전(二元的 機轉)을 밝혀냈다 [59]. 이 '뷰티르산 역설(butyrate paradox)' — 정상 세포에서는 증식을 촉진하고 암세포에서는 억제하는 — 은 동일한 대사체가 세포의 대사 상태에 따라 정반대의 후성유전적 결과를 낳을 수 있음을 보여 준다.

뷰티르산의 HDAC 억제는 핵수용체 경로와도 교차한다. 창(Chang, P. V.) 등은 뷰티르산이 HDAC를 억제하여 장 대식세포(macrophage)의 항염증 유전자 프로그램을 활성화하고, IL-10 생산을 증가시키며 TNF-α 생산을 감소시킴을 보여 주었다 [60]. 이러한 후성유전적 리모델링은 핵수용체 표적 유전자의 크로마틴 접근성을 변화시켜, 예를 들어 PPARγ나 LXR의 표적 유전자가 뷰티르산에 의해 더 쉽게 전사될 수 있는 환경을 조성하는 간접적 기전으로 작용한다. 이처럼 SCFA는 GPCR을 통한 직접 신호와 HDAC 억제를 통한 후성유전적 조절이라는 이중 경로로 핵수용체 네트워크에 입력을 제공한다.

SCFA 수용체의 명명
GPR41과 GPR43은 탈고아화(de-orphanization) 이후 각각 유리 지방산 수용체 3(free fatty acid receptor 3, FFA3)과 유리 지방산 수용체 2(FFA2)로 재명명되었으나, 문헌에서는 두 명칭이 혼용되고 있다.

장내 미생물의 대사 입력은 SCFA에 그치지 않는다. 간세포에서 합성된 일차 담즙산(primary bile acid) — 콜산(cholic acid, CA)과 케노데옥시콜산(CDCA) — 은 글리신(glycine) 또는 타우린(taurine)과 포합(conjugation)되어 소장으로 분비되고, 회장(回腸) 말단에서 대부분(약 95%) 재흡수된다. 그러나 약 5%의 담즙산은 대장으로 이행하여 장내 세균의 효소 작용을 받는다 [61]. 세균성 담즙산 가수분해효소(bile salt hydrolase, BSH)가 글리신/타우린 포합체를 해리(deconjugation)하고, 이어서 7α-탈수산화효소(7α-dehydroxylase)가 7α-OH기를 제거하여 콜산은 데옥시콜산(DCA)으로, CDCA는 리토콜산(LCA)으로 전환된다. 리들론(Ridlon, J. M.) 등의 체계적 분석에 따르면, 7α-탈수산화 반응은 주로 Clostridium scindens 등 소수의 혐기성 세균 종에 의해 수행되는 고도로 선택적인 과정이다.

여기서 주목할 것은 세 주체(三主體, three-party) 구조이다. 숙주(宿主)가 콜레스테롤로부터 일차 담즙산을 합성하고(생산자), 장내 세균이 이를 이차 담즙산으로 변형하며(가공자), 변형된 대사체를 숙주의 핵수용체(FXR, VDR, PXR)가 감지하여 유전자 발현을 조절한다(감지자). 이차 담즙산은 일차 담즙산과 다른 핵수용체 선택성(selectivity)을 보이는데, DCA는 FXR의 약한 작용제이면서 동시에 세포독성을 지녀 과도한 세균 7α-탈수산화 활성은 대장암 위험 인자가 될 수 있다. LCA는 VDR의 리간드로 작용하여 해독 효소 CYP3A4와 설포트랜스퍼라아제 SULT2A1의 발현을 유도함으로써, 자기 자신의 해독에 기여하는 또 하나의 피드백 루프를 형성한다. 이처럼 미생물-숙주 사이의 대사체 교류는 핵수용체 네트워크의 입력 공간을 크게 확장한다.

트립토판(tryptophan) 대사는 또 다른 미생물 유래 핵수용체 입력의 예이다. 장내 Lactobacillus, Clostridium 등의 세균은 트립토파나아제(tryptophanase) 등을 이용하여 식이 트립토판을 인돌(indole), 인돌-3-아세트산(indole-3-acetic acid, IAA), 인돌-3-알데하이드(indole-3-aldehyde, IAld) 등으로 대사한다. 젤란테(Zelante, T.) 등은 이 인돌 유도체들이 아릴 탄화수소 수용체(aryl hydrocarbon receptor, AhR)의 리간드로 작용하

여, 제3그룹 선천림프구 세포(group 3 innate lymphoid cells, ILC3)에서 인터류킨-22(interleukin-22, IL-22)의 생산을 촉진 하고, 이를 통해 장 점막의 항진균(antifungal) 방어와 항상성을 유지함을 보고하였다 [62]. AhR은 엄밀히 핵수용체 초가족(NR superfamily)에 속하지 않는 bHLH-PAS(basic helix-loop-helix/Per-ARNT-Sim) 계열 전사인자이지만, 리간드 의존적 전사 활성화라는 작동 원리는 핵수용체와 본질적으로 동일하여, 기능적 핵수용체 유사체(functional analogue)로 볼 수 있다.

이러한 발견들을 종합하면, 장내 미생물이 생산하는 대사체 — SCFA, 이차 담즙산, 인돌 유도체 — 는 숙주의 핵수용체 및 유사 전사인자 네트워크에 대한 '포스트바이오틱(postbiotic)' 신호로 기능한다. 살미넨(Salminen, S.) 등이 주도한 국제 프로바이오틱 프리바이오틱 과학협회(International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP) 합의문(consensus statement)은 포스트바이오틱을 "불활성화된 미생물 및/또는 그 구성 성분으로서 숙주에 건강 이익을 제공하는 것"으로 정의하였다 [63]. 핵수용체의 관점에서, 포스트바이오틱 신호는 식이 입력(비타민, 지방산)과 내인성 대사체(옥시스테롤, 일차 담즙산) 사이의 제3의 리간드 공급원으로 자리매김한다 — 식이에서 직접 온 것도 아니고, 숙주가 독자적으로 만든 것도 아닌, 미생물과의 공동 산물이다.

[그림 9-2 자리]

상단에 식이섬유 → 장내 미생물 발효 → SCFA(아세트산, 프로피온산, 뷰티르산) 경로를 배치하고, SCFA가 GPR41/43(GPCR 신호)과 HDAC 억제(후성유전적 조절)의 두 갈래로 숙주에 신호를 전달하는 과정을 도시한다. 중단에 간에서 합성된 일차 담즙산(CA, CDCA)이 소장으로 분비되고, 대장에서 미생물의 BSH와 7α-탈수산화효소에 의해 이차 담즙산(DCA, LCA)으로 변형되며, 이차 담즙산이 FXR, VDR, PXR을 통해 숙주 유전자 발현을 조절하는 세 주체 순환 경로를 표시한다. 하단에 식이 트립토판 → 미생물 트립토파나아제 → 인돌 유도체 → AhR 활성화 → IL-22 생산 경로를 함께 표시한다.

Ridlon et al., 2006; Zelante et al., 2013; Koh et al., 2016에 근거하여 재구성

그림 9-2. 세 주체(숙주-미생물-핵수용체)의 대사체 신호 순환

인삼 연구에서 이 미생물 매개 대사의 중요성은 아무리 강조해도 지나치지 않다. 하세가와(長谷川, Hasegawa, H.) 등은 1996년 인삼 사포닌(saponin)인 진세노사이드 Rb_1 이 장내 세균에 의해 단계적으로 탈배당체화(deglycosylation)되어 최종적으로 컴파운드 K(compound K, CK; 화학명 20-O-β-D-글루코피라노실-20(S)-프로토파낙사디올)로 전환됨을 발견하였다 [64]. 이들은 무균(germ-free) 쥐와 통상(conventional) 쥐에 Rb_1 을 경구 투여한 뒤 혈중 대사체를 비교하여, 통상 쥐에서만 CK가 검출됨을 보임으로써 장내 세균의 필수적 역할을 입증하였다. 이 대사 경로는 Rb_1 → Rd → F_2 → CK의 순서로 진행되며, 각 단계에서 포도당(glucose) 잔기가 하나씩 제거된다. 김(Kim, K. A.) 등은 인간 장내 세균총의 16S rRNA 유전자 분석

을 통해 Rb_1 을 CK로 전환하는 능력이 개인 간에 현저한 차이를 보이며, 높은 전환 능력을 보이는 개체(高전환자)의 장내 세균총에서 Bacteroides 속(屬)과 Eubacterium 속의 비율이 유의하게 높음을 보고하였다 [65]. CK는 모체(母體) 진세노사이드보다 높은 생체이용률(bioavailability)과 강한 약리 활성을 보이는 것으로 알려져 있으며, 제27장에서 상세히 다루겠지만 PXR, FXR, PPARγ 등 다중 핵수용체와의 상호작용이 보고되어 있다.

이는 인삼의 약리 효과가 숙주 효소뿐 아니라 장내 미생물의 대사적 기여 없이는 완전히 이해될 수 없음을 의미한다 — 진세노사이드의 핵수용체 조절 활성은, 어쩌면 장내 미생물과의 공동 산물(共同産物)인 셈이다.

9.8 식물이 보낸 신호 — 파이토케미컬

여기까지의 리간드 목록은 몸이 스스로 만들거나 필수적으로 요구하는 분자들이었다. 그런데 음식에는 또 한 부류의 분자들이 실려 온다. 식물이 생존을 위해 만드는 이차대사산물(secondary metabolite), 즉 파이토케미컬(phytochemical)이다. 이 분자들은 식물 자신의 방어·번식·신호 전달을 위해 진화했지만, 포유류의 핵수용체 리간드결합도메인(ligand-binding domain, LBD)에 결합할 만큼 충분한 구조적 유사성을 지닌다. 현재까지 8,000종 이상의 폴리페놀(polyphenol)만 식물계에서 확인되었으며[66], 이소플라본(isoflavone), 스틸벤(stilbene), 커큐미노이드(curcuminoid), 이소티오시아네이트(isothiocyanate) 등 다양한 화학 골격이 핵수용체와 상호작용한다. 이들은 내인성 호르몬보다 수십~수백 배 낮은 친화도를 보이지만, 식이를 통해 반복적으로 유입되므로 만성적 저농도 노출이라는 독특한 약리학적 양상을 형성한다.

식물 유래 분자가 포유류 호르몬 수용체에 결합한다는 사실이 학계에 충격을 준 것은 20세기 중반이다. 1946년 오스트레일리아의 양(sheep)에서 클로버(clover) 섭취 후 불임이 집단 발생했고, 그 원인이 클로버에 함유된 이소플라본 포르모노네틴(formononetin)임이 밝혀졌다[67]. 이 '클로버 질병(clover

disease)'은 식물 화합물이 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)를 교란할 수 있음을 보여준 최초의 역학적 사례였다. 이후 수십 년간 대두(soybean)의 제니스테인(genistein)과 다이드제인(daidzein)이 인체에서도 에스트로겐 활성을 나타내는 지가 논쟁의 대상이 되었고, 분자 수준의 결합 데이터가 축적되면서 파이토에스트로겐(phytoestrogen) 개념이 정립되었다.

파이토케미컬–핵수용체 상호작용의 분자적 기초를 확립한 핵심 연구는 쿠이퍼(Kuiper) 등이 수행한 경쟁적 리간드결합 분석(competitive ligand–binding assay)이다. 이들은 방사성 표지 에스트라다이올([³H]estradiol)을 이용한 경쟁 결합 실험에서, 제니스테인이 에스트로겐 수용체 베타(ERβ)에 대해 IC_{50} 6.7 nM의 억제 농도를 보임을 입증하였다[68]. 같은 실험에서 ERα에 대한 IC_{50}는 145 nM으로, 제니스테인이 ERβ에 약 20배 높은 선택성을 가짐이 확인되었다. 17β–에스트라다이올(17β–estradiol)의 ERβ에 대한 IC_{50}가 0.5 nM임을 감안하면, 제니스테인의 친화도는 내인성 리간드의 약 1/13 수준이다. 이 '약한 결합'이야말로 파이토케미컬의 약리학적 특성을 규정한다 — 충분히 결합하되 과도하게 활성화하지 않는, 부분작용제(partial agonist)로서의 역할이다.

레스베라트롤(resveratrol)은 스틸벤 골격을 지닌 폴리페놀로, 포도(Vitis vinifera)의 껍질에서 자외선 스트레스와 진균 감염에 대한 방어 물질로 합성된다. 이 분자가 핵수용체 연구의 지평을 넓힌 것은 호위츠(Howitz) 등의 2003년 연구를 통해서다. 이들은 효모(Saccharomyces cerevisiae)의 Sir2 단백질 활성 측정 체계를 이용하여, 레스베라트롤이 SIRT1(sirtuin 1)의 탈아세틸화(deacetylation) 활성을 최대 13배까지 증가시킴을 보고하였다[69]. SIRT1은 NAD^+ 의존성 탈아세틸화효소로서, PPARγ 공활성인자(coactivator)의 아세틸화 상태를 조절하고, PGC–1α를 탈아세틸화하여 미토콘드리아 생합성을 촉진한다. 레스베라트롤의 작용은 핵수용체 LBD에 직접 결합하는 것이 아니라, 핵수용체의 전사 복합체를 구성하는 보조인자의 활성을 변화시키는 간접적 경로이다. 이는 파이토케미컬이 핵수용체 네트워크에 영향을 미치는 경로가 리간드 결합 한 가지에 국한되

ERα vs ERβ 선택성
제니스테인(genistein)은 ERβ에 대해 ERα보다 약 20배 높은 결합 친화도를 보인다. 이 선택성의 구조적 기반은 ERβ LBD의 Met-336과 Ile-373 잔기가 제니스테인의 4'-OH 및 7-OH기와 수소결합을 형성하기 때문이다[^68].

지 않음을 시사한다.

커큐민(curcumin)은 강황(Curcuma longa)의 주요 커큐미노이드로, 두 개의 핵수용체 관련 경로에 동시에 작용하는 이중 조절자(dual modulator)의 대표 사례이다. 싱(Singh)과 아가왈(Aggarwal)은 커큐민이 전사인자 NF-κB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)의 활성화를 억제함을 처음으로 보고하였다[70]. 그들의 전기영동 이동성 변환 분석(electrophoretic mobility shift assay, EMSA) 결과, 커큐민 50 μM 처리 시 TNF-α 유도 NF-κB DNA 결합이 거의 완전히 차단되었다. 한편 쉬(Xu) 등은 간 성상세포(hepatic stellate cell)에서 커큐민이 PPARγ 발현을 상향 조절하고, PPARγ 활성화를 통해 세포외기질(extracellular matrix) 유전자의 전사를 억제함을 리포터 분석(reporter assay)으로 증명하였다[71]. NF-κB 억제와 PPARγ 활성화는 염증과 대사라는 두 축을 동시에 조율하며, 이 이중 작용은 커큐민의 항염증·항섬유화 효과의 분자적 기반이 된다.

설포라판(sulforaphane)은 십자화과(Brassicaceae) 채소, 특히 브로콜리(broccoli)에 풍부한 이소티오시아네이트이다. 이 분자의 핵수용체 관련 작용은 전사인자 Nrf2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2)를 통해 매개된다. 장(Zhang)과 한닉(Hannink)은 설포라판이 Keap1(Kelch-like ECH-associated protein 1)의 시스테인(cysteine) 잔기, 특히 Cys-151을 공유 변형(covalent modification)함으로써 Keap1-Nrf2 복합체의 해리를 유도함을 보고하였다[72]. 유리된 Nrf2는 핵 내로 이동하여 항산화 반응 요소(antioxidant response element, ARE)에 결합하고, 해독 효소(phase II detoxifying enzyme) 유전자군의 전사를 유도한다. 이 경로에서 Nrf2는 전형적 핵수용체가 아니라 bZIP(basic leucine zipper) 전사인자이지만, 핵수용체 PXR(pregnane X receptor) 및 CAR(constitutive androstane receptor)과 해독 효소 유전자의 조절에서 기능적으로 수렴한다. 설포라판-Nrf2 경로는 식물 유래 친전자체(electrophile)가 동물의 세포방어 전사 프로그램을 가동시키는 종간 화학적 소통의 한 형태이다.

레스베라트롤 다중표적

레스베라트롤(resveratrol)은 SIRT1 활성화 외에도 ERα/ERβ에 부분작용제로 결합하고, NF-κB 신호를 억제하며, AMPK를 활성화한다. 하나의 파이토케미컬이 여러 핵수용체 경로에 동시에 개입하는 전형적 사례이다.

이러한 관찰들을 통합하는 이론적 틀이 이종호르메시스(xenohormesis) 가설이다. 호위츠와 신클레어(Sinclair)는 2008년 《Cell》 논문에서, 동물이 스트레스를 받은 식물의 이차대사산물을 감지하여 자신의 방어 경로를 선제적으로 활성화하는 진화적 전략을 제안하였다[73]. 이 가설에 따르면, 식물의 폴리페놀 합성은 가뭄·자외선·병원체 같은 환경 스트레스에 의해 증가하며, 이를 섭취하는 동물은 '환경 악화 신호'로 해석하여 SIRT1, AMPK, Nrf2 등 스트레스 저항성 경로를 미리 가동한다. 핵수용체는 이 이종 신호의 주요 수용 창구 중 하나이다 — ERβ는 이소플라본을, PPARγ는 커큐민을, Nrf2/PXR 축은 설포라판을 각각 감지한다. 이종호르메시스의 관점에서 파이토케미컬의 '약한 결합'은 결함이 아니라 적응적 설계이다. 강한 신호는 직접적 독성을 초래할 수 있지만, 약한 신호는 방어 유전자의 기저 발현(basal expression)을 점진적으로 높여 스트레스 회복탄력성(resilience)을 증가시킨다.

표 표 9-7. 주요 파이토케미컬과 핵수용체 표적의 결합 친화도 비교

파이토케미컬	출처 식물	표적 수용체/경로	친화도 또는 활성 지표	내인성 리간드 대비	출처
제니스테인(genistein)	대두(soybean)	ERβ	IC₅₀ 6.7 nM	1/13 (vs E_2)	Kuiper et al., 1998
다이드제인(daidzein)	대두	ERβ	IC₅₀ 100 nM	1/200 (vs E_2)	Kuiper et al., 1998
레스베라트롤(resveratrol)	포도(grape)	SIRT1 (간접)	EC₅₀ ~50 μM (Sir2 활성화)	해당 없음	Howitz et al., 2003
커큐민(curcumin)	강황(turmeric)	PPARγ / NF-κB	PPARγ 활성화; NF-κB IC₅₀ ~50 μM	부분작용제	Xu et al., 2003; Singh & Aggarwal, 1995
설포라판(sulforaphane)	브로콜리(broccoli)	Nrf2 (Keap1 변형)	Keap1 Cys-151 공유 변형	해당 없음	Zhang & Hannink, 2003
EGCG	녹차(green tea)	NF-κB / 67LR	NF-κB 억제 IC₅₀ ~20 μM	간접 작용	Tachibana et al., 2004

파이토케미컬의 핵수용체 작용을 해석할 때 반드시 고려해야 할 변수는 생체이용률(bioavailability)이다. 마나(Manach) 등의 체계적 문헌 고찰에 따르면, 경구 섭취된 폴리페놀의 혈중 최고

농도(Cmax)는 대부분 0.1~10 μM 범위이며, 시험관 내(in vitro) 실험에서 보고된 유효 농도(10~100 μM)에 비해 한 자릿수 이상 낮다[74]. 이소플라본은 예외적으로 높은 생체이용률을 보여, 대두 식품 섭취 후 혈중 제니스테인 농도가 1~5 μM까지 도달할 수 있다. 장내 미생물(gut microbiota)에 의한 대사 전환 도 중요한 변수이다. 다이드제인은 장내 세균에 의해 에쿠올 (equol)로 전환되며, 에쿠올은 다이드제인보다 ERβ에 대한 친 화도가 약 10배 높다[75]. 이러한 대사 전환은 개인 간 장내 미생 물 조성 차이에 의해 큰 변이를 보이며, 파이토케미컬의 임상 효 과가 개인마다 다른 이유 중 하나이다.

이 장에서 논의하는 핵수용체 리간드의 계보 안에서 인삼 사포닌, 즉 진세노사이드(ginsenoside)는 파이토케미컬의 전형적 특성을 공유하면서도 독특한 구조적 이점을 지닌다. 진세노사이드는 트리테르펜(triterpene) 골격에 당쇄(sugar moiety)가 결합한 사포닌(saponin) 계열로, 이소플라본이나 폴리페놀과는 완전히 다른 화학 골격이다. 챈(Chan) 등은 진세노사이드의 비당체(aglycone)인 20(S)-프로토파낙사트라이올 (20(S)-protopanaxatriol, PPT)이 3T3-L1 지방전구세포 (preadipocyte)에서 PPARγ를 활성화함을 리포터 유전자 분석 (reporter gene assay)으로 입증하였다[76]. PPT는 PPARγ 리간드 결합 도메인에 직접 결합하여 전사 활성을 유도하되, 티아졸리딘다이온(thiazolidinedione) 계열 합성 작용제인 로시글리타존(rosiglitazone)의 약 1/5 수준의 최대 활성(Emax)을 나타내었다. 한편 두(Du) 등은 진세노사이드 Rg1이 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)의 작용제(agonist)로 기능함을 경쟁 결합 분석과 GRE(glucocorticoid response element)-루시페라아제 분석으로 증명하였다[8]. Rg1은 덱사메타손(dexamethasone) 유도 GR 핵 이동(nuclear translocation)과 유사한 패턴을 보이면서도, 글루코코르티코이드의 대표적 부작용인 골밀도 감소와 혈당 상승을 유발하지 않았다. PPARγ에 대한 약한 활성화와 GR에 대한 선택적 작용은 진세노사이드가 이 장에서 논의한 여러 파이토케미컬과 마찬가지로 '약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)'의 전략을 취하고 있음

을 보여준다. 이소플라본이 ER β를, 커큐민이 PPAR γ를, 설포라판이 Nrf2를 각각 선호하듯, 진세노사이드는 PPAR γ와 GR이라는 두 핵수용체를 동시에, 그러나 약하게 조율하는 식물 유래 네트워크 조절자이다.

9.9 발달의 창 — 영양이 설정점을 새길 때

영양 입력의 효과는 언제 들어오는가에 따라 깊이가 다르다. 같은 칼로리 결핍이라도 성인기에 겪으면 가역적 체중 감소로 끝나지만, 배아기(embryonic period)나 태아기(fetal period)에 겪으면 수십 년 후 만성질환의 위험을 비가역적으로 바꿀 수 있다. 이 현상을 가장 극적으로 보여준 것은 네덜란드 기근(Dutch Hunger Winter, 1944–1945)의 역학 자료이다. 제2차 세계대전 말기 나치 독일의 서부 네덜란드 식량 봉쇄로 약 4만 명이 아사하였고, 생존자들의 일일 열량 섭취는 최저 400~800 kcal까지 떨어졌다. 이 기근은 시작과 종료 시점이 명확하고, 그 전후의 영양 상태가 양호했다는 점에서, 특정 임신 시기의 영양 결핍이 미치는 영향을 분리하여 관찰할 수 있는 '자연 실험(natural experiment)'이 되었다.

라벨리(Ravelli) 등은 1976년 이 자연 실험의 첫 번째 체계적 분석을 발표하였다. 그들은 네덜란드 징병 검사 기록을 이용하여, 기근 기간 중 임신 초기(first trimester)에 자궁 내 노출된 남성 30만 명의 19세 시점 비만율을 비교하였다[77]. 결과는 놀라웠다 — 임신 초기에 기근에 노출된 군의 비만 유병률은 대조군보다 유의하게 높았으며(비만 유병률 비 약 2배), 반면 임신 후기에 노출된 군은 오히려 비만 유병률이 낮았다. 이 비대칭적 결과는 영양 결핍의 시기가 그 방향과 강도를 결정함을 시사하며, 태아 발달의 특정 시점에 '설정점(set point)' 프로그래밍이 이루어지고 있음을 암시하였다.

로즈붐(Roseboom) 등은 이 코호트를 중년기까지 추적하여, 태아기 기근 노출이 심혈관 질환 위험을 증가시킴을 보고하였다. 임신 초기에 기근에 노출된 군에서 관상동맥 질환(coronary heart disease) 발생률이 유의하게 높았으며, 혈중 LDL/HDL 비

율, 피브리노겐(fibrinogen) 농도, 응고인자 VII(factor VII) 활성이 모두 상승해 있었다[78]. 2001년의 종합 분석에서는 임신 중기 노출군의 폐쇄성 기도 질환(obstructive airway disease) 유병률 증가, 임신 후기 노출군의 당불내성(glucose intolerance) 증가가 추가로 확인되었다[79]. 각 임신 시기마다 다른 장기 시스템이 ' 취약 창(vulnerable window)'에 놓이며, 그 시기에 겪는 영양 스 트레스가 해당 장기의 평생 기능에 흔적을 남기는 것이다.

이 역학적 관찰에 기계론적 틀을 부여한 것이 바커(Barker)의 '태아 기원 가설(fetal origins hypothesis)'이다. 바커는 1995년 《BMJ》 논문에서, 출생 시 체중이 낮을수록 성인기 관상동맥 질환 사망률이 높다는 역상관관계를 영국 허트퍼드셔(Hertfordshire) 코호트 자료에서 제시하며, 태아기 영양 결핍이 성인 만성질환을 '프로그래밍(programming)'한다고 주장하였다[80]. 이후 이 개념은 '건강과 질병의 발달 기원(Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD)'이라는 더 넓은 패러다임으로 확장되었다. DOHaD의 핵심 명제는 태아가 자궁 내 영양 환경을 '미래 환경의 예측 신호'로 해석하여, 대사 설정점을 적응적으로 조정한다는 것이다. 영양이 풍부한 환경에서 태어나 실제로 풍요 속에 살면 문제가 없지만, 결핍 환경을 예측하여 '절약형 표현형(thrifty phenotype)'으로 프로그래밍된 개체가 실제로는 풍요로운 환경에 놓이면 비만·인슐린 저항성·심혈관 질환의 위험이 급증한다[81].

글럭먼(Gluckman)과 핸슨(Hanson)은 이 개념을 '예측 적응 반응(predictive adaptive response, PAR)' 모형으로 정교화하였다. 그들은 2004년 《Science》 논문에서, 태아가 모체의 영양 신호를 통해 출생 후 환경을 예측하고, 그에 맞는 대사 표현형을 미리 설정한다고 제안하였다[82]. 핵수용체 네트워크의 관점에서 이 '예측'은 핵수용체의 프로모터(promoter) 영역에서의 후성유전적 변형(epigenetic modification), 특히 DNA 메틸화(DNA methylation)와 히스톤 변형(histone modification)을 통해 구현된다. 예측이 맞으면 적응적이고, 예측이 빗나가면 — 즉 태아기와 성인기 환경이 '불일치(mismatch)'하면 — 질병 위험이 증가

자연 실험의 조건
네덜란드 기근이 발달 프로그래밍 연구에 적합했던 이유는 세 가지다: (1) 기근의 시작·종료 시점이 명확하여 노출 시기를 정밀하게 한정할 수 있었고, (2) 기근 전후 영양 상태가 양호하여 기근 효과만을 분리할 수 있었으며, (3) 네덜란드의 출생·징병·의료 기록이 완비되어 수십 년 후 추적이 가능했다.

한다.

태아기 영양이 후성유전체(epigenome)를 변형시킨다는 직접적 증거는 워터랜드(Waterland)와 지르틀(Jirtle)의 아구티(agouti) 마우스 실험에서 나왔다. 아구티 유전자좌(A^{vy})에 삽입된 역전위 반복 전이인자(intracisternal A particle, IAP)의 메틸화 상태가 피모색(coat color)과 비만 표현형을 결정하는데, 이들은 어미에게 엽산(folic acid), 비타민 B_{12} (vitamin B_{12}), 콜린(choline), 베타인(betaine) 등 메틸기 공여체(methyl donor)를 보충한 식이를 제공하였다[83]. 결과는 극적이었다 — 메틸 보충군의 새끼는 IAP의 메틸화가 증가하여 아구티 유전자 발현이 억제되었고, 갈색 피모와 정상 체중을 보였다. 반면 대조군의 새끼는 노란 피모와 비만을 나타냈다. 동일한 유전형(genotype)에서 모체 식이만으로 표현형이 완전히 반전된 것이다. 이 실험은 영양 → 메틸화 → 유전자 발현 → 표현형이라는 인과 사슬을 명쾌하게 보여주었다.

메틸 공여체가 DNA 메틸화를 통해 유전자 발현을 조절하는 경로의 핵심은 엽산/일탄소 대사(folate/one-carbon metabolism)이다. 엽산은 테트라하이드로엽산(tetrahydrofolate, THF)으로 환원된 뒤 일탄소 단위(one-carbon unit)의 운반체로 기능하며, 메티오닌(methionine) 합성효소를 통해 호모시스테인(homocysteine)을 메티오닌으로 전환한다. 메티오닌은 S-아데노실메티오닌(S-adenosylmethionine, SAM)으로 활성화되고, SAM은 DNA 메틸전이효소(DNA methyltransferase, DNMT)의 메틸기 공급원이다[84]. 따라서 엽산 섭취량은 SAM 가용성을 통해 전체 유전체의 메틸화 수준에 영향을 미친다. 핵수용체 유전자의 프로모터 영역도 이 메틸화 조절의 대상이며, PPARα 프로모터의 메틸화 증가가 태아기 단백질 제한(protein restriction)에 의해 유도됨이 쥐 모형에서 확인되었다[85].

아구티 마우스 표현형
동일한 A 유전형을 지닌 마우스에서 모체의 메틸 공여체 보충 여부에 따라 피모색이 노란색(비만)에서 갈색(정상 체중)까지 연속적으로 변한다. 이 표현형 차이는 IAP 전이인자의 CpG 메틸화 수준과 정확히 상관한다[^83].

네덜란드 기근 코호트에서 후성유전적 변화의 직접적 증거가 제시된 것은 하이만스(Heijmans) 등의 2008년 연구를 통해서다. 그들은 기근에 태아기 노출된 60세 성인의 말초 혈액 DNA를 분석하여, 인슐린 유사 성장인자 2(insulin-like growth factor

2, IGF2)의 차등 메틸화 영역(differentially methylated region, DMR)에서 대조군 대비 5.2% 낮은 메틸화 수준을 확인하였다[86]. 이 차이는 동성(同性) 비노출 형제자매와 비교하여 통계적으로 유의하였으며, 기근 노출 60년 후에도 지속되어 후성유전적 기억(epigenetic memory)의 장기 안정성을 입증하였다. IGF2는 태아 성장의 핵심 조절자이며, 그 발현은 핵수용체 관련 전사인 자에 의해 조절되므로, 이 발견은 영양 → 후성유전체 → 핵수용 체 네트워크 설정점이라는 경로의 임상적 증거이다.

'발달의 창' 개념은 호르몬 대체 요법(hormone replacement therapy, HRT)의 '시기 가설(timing hypothesis)'에서도 확인된다. 로시뇰(Rossouw) 등의 Women's Health Initiative (WHI) 연구(2002)는 HRT가 심혈관 위험을 높인다고 보고하여 학계에 충격을 주었으나, 이후 하차투리안(Hodis)과 맥(Mack)의 ELITE 시험(2016)에서 폐경 후 6년 이내에 HRT를 시작한 군에서만 경동맥 내중막 두께(carotid intima-media thickness)의 진행이 억제됨이 확인되었다[87]. 이 결과는 에스트로겐 수용체(ER)의 반응성이 리간드 부재 기간에 따라 변화함을 시사하며, 핵수용체의 후성유전적 침묵(epigenetic silencing)이 수용체 가용성의 시간 의존적 감소를 매개할 가능성을 제기한다. 발달의 창은 태아기에만 열리는 것이 아니라, 사춘기·폐경기 등 호르몬 환경이 급변하는 모든 전환점에서 — 비록 좁아진 형태로 — 다시 열릴 수 있다.

진세노사이드와 후성유전적 프로그래밍의 접점은 최근 활발히 탐구되고 있는 영역이다. 김(Kim) 등은 진세노사이드 Rg3의 R형과 S형 입체이성질체(stereoisomer)가 인간 간암 세포주(HepG2)에서 DNA 메틸전이효소(DNMT1, DNMT3A)의 발현을 차별적으로 조절함을 보고하였다[88]. 특히 20(S)-Rg3는 DNMT3A 단백질 수준을 약 40% 감소시켰으며, 이에 따라 종양 억제 유전자(tumor suppressor gene) p53의 프로모터 메틸화가 감소하고 발현이 회복되었다. 이(Lee) 등은 난소암(ovarian cancer) 세포에서 Rg3가 DNMT3A 매개 프로모터 메틸화를 억제하여 종양 억제 유전자 VHL(von Hippel–Lindau)의 발현을 상향 조절함을 추가로 확인하였다[89]. 이들 연구는 아

직 태아기 노출이 아닌 성체 암세포 모형에서 수행되었으나, 진세노사이드가 DNMT 활성 자체를 조절할 수 있다는 사실은, 발달의 창이 열린 시기에 진세노사이드 노출이 후성유전적 설정점에 영향을 미칠 가능성을 이론적으로 뒷받침한다. 아구티 마우스에서 메틸 공여체가 표현형을 반전시켰듯, 진세노사이드의 DNMT 조절 활성이 발달 초기에 작용한다면 핵수용체 유전자의 메틸화 패턴, 나아가 대사 설정점 자체에 장기적 변화를 유도할 수 있을 것이다.

9.10 식욕 회로 — 입력이 입력을 조절한다

영양 입력에는 다른 입력들과 다른 특별한 점이 있다. 입력의 양 자체가 네트워크의 조절 대상이라는 점이다. 빛은 망막을 통해 핵수용체 리간드(레티노산)의 전구체 공급에 영향을 미치지만, 동물이 빛의 양을 능동적으로 조절하지는 않는다. 반면 음식 섭취량은 뇌의 식욕 회로(appetite circuit)에 의해 정교하게 조절되며, 이 회로의 핵심 구성요소는 핵수용체 리간드이기도 한 호르몬들이다. 따라서 영양 입력은 핵수용체 네트워크의 입력인 동시에, 네트워크가 되먹임(feedback)을 통해 조절하는 출력이기도 하다. 이 순환 구조가 비만(obesity)의 병태생리를 이해하는 데 핵심적이다.

식욕 조절의 중추 회로는 시상하부(hypothalamus)의 궁상핵(arcuate nucleus, ARC)에 집중되어 있다. 슈워츠(Schwartz) 등은 2000년 《Nature》 종설에서 이 회로의 이중 구조를 정리하였다[90]. 궁상핵에는 두 집단의 일차 뉴런(first-order neuron)이 존재한다. 하나는 신경펩타이드 Y(neuropeptide Y, NPY)와 아구티 관련 단백질(agouti-related protein, AgRP)을 공동 발현하는 NPY/AgRP 뉴런으로, 이들은 강력한 식욕촉진(orexigenic) 신호를 생성한다. 다른 하나는 프로오피오멜라노코르틴(proopiomelanocortin, POMC)과 코카인-암페타민 조절 전사체(cocaine- and amphetamine-regulated transcript, CART)를 공동 발현하는 POMC/CART 뉴런으로, 이들은 식욕억제(anorexigenic) 신호를 전달한다. POMC의 절단 산물인

α-멜라노사이트 자극 호르몬(α-melanocyte-stimulating hormone, α-MSH)은 실방핵(paraventricular nucleus, PVN)의 멜라노코르틴 4 수용체(melanocortin 4 receptor, MC4R)에 결합하여 에너지 소비를 증가시키고 섭식을 억제한다. AgRP는 MC4R의 역작용제(inverse agonist)로 작용하여 이 신호를 차단 한다. 이 이중 시스템의 균형이 에너지 항상성(energy homeostasis)을 유지한다.

이 궁상핵 회로에 가장 강력한 말초 신호를 보내는 분자가 렙틴(leptin)이다. 장(Zhang) 등은 1994년 위치 클로닝(positional cloning) 기법으로 ob/ob 비만 마우스의 원인 유전자를 동정하고, 그 산물을 렙틴(leptin, 그리스어 leptos '마른'에서 유래)으로 명명하였다[92]. 렙틴은 지방세포(adipocyte)가 분비하는 16 kDa 사이토카인으로, 혈중 농도는 체지방량에 비례한다. 렙틴은 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier)을 통과하여 궁상핵의 렙틴 수용체(leptin receptor, LepR, 또는 Ob-Rb)에 결합한다. LepR 활성화는 JAK2-STAT3 신호 경로를 통해 POMC 유전자 전사를 증가시키고 NPY/AgRP 발현을 억제하여, 결과적으로 식욕 억제와 에너지 소비 증가를 유도한다[93]. 렙틴 신호의 핵수용체 연결은 STAT3가 PPARγ 프로모터의 전사를 조절한다는 점에서 성립하며, 렙틴 결핍 상태에서 PPARγ 활성이 증가하여 지방 축적이 가속화된다.

렙틴이 에너지 과잉의 '포만 신호(satiety signal)'라면, 그렐린(ghrelin)은 에너지 결핍의 '공복 신호(hunger signal)'이다. 코지마(Kojima) 등은 1999년 쥐 위(stomach) 추출물에서 성장호르몬 분비촉진 수용체(growth hormone secretagogue receptor, GHS-R)의 내인성 리간드를 정제하고, 이를 그렐린(ghrelin, Proto-Indo-European 어근 ghre- '자라다'에서 유래)으로 명명하였다[94]. 그렐린은 28개 아미노산으로 구성된 펩타이드로, 3번째 세린(Ser3)에 옥타노일기(octanoyl group)가 에스테르 결합으로 부착된 독특한 아실화(acylation) 구조를 지닌다. 이 아실화는 GHS-R 결합에 필수적이다. 렌(Wren) 등은 건강한 인간 지원자에게 그렐린을 정맥 주사(5.0 pmol/kg/min, 270분)한 결과, 뷔페 식사에서의 에너지 섭취가 위약군 대비 28% 증가함을

MC4R 돌연변이와 비만
멜라노코르틴 4 수용체(MC4R) 유전자의 기능상실 돌연변이(loss-of-function mutation)는 인간 단일유전자 비만(monogenic obesity)의 가장 흔한 원인으로, 전체 고도비만 환자의 약 5~6%에서 발견된다[^91].

보고하였다[95]. 그렐린의 혈중 농도는 공복 시 상승하고 식후 30~60분 내에 급락하며, 이 박동적(pulsatile) 패턴이 식사 개시의 시간 신호로 기능한다.

인슐린(insulin)은 췌장 베타세포(pancreatic β-cell)에서 분비되는 51개 아미노산 펩타이드로, 말초에서의 혈당 조절 기능이 잘 알려져 있으나, 중추신경계에서도 식욕 억제 신호로 작용한다. 인슐린은 렙틴과 마찬가지로 혈액-뇌 장벽을 통과하여 궁상핵의 인슐린 수용체(insulin receptor, IR)에 결합하고, PI3K-Akt 경로를 통해 NPY/AgRP 뉴런을 억제한다[96]. 뇌 특이적 인슐린 수용체 녹아웃(neuron-specific IR knockout, NIRKO) 마우스는 과식과 식이 유발 비만을 보이며, 이는 중추 인슐린 신호가 체중 조절에 필수적임을 증명한다[97]. 인슐린의 핵수용체 연결은 더욱 직접적이다 — 인슐린 신호는 FOXO1(forkhead box O1)의 인산화를 통해 핵 내 배제(nuclear exclusion)를 유도하며, FOXO1은 핵수용체 HNF4α(hepatocyte nuclear factor 4α) 및 PPARγ의 전사적 공활성인자(coactivator)로 기능하므로, 인슐린 신호의 강도가 직접적으로 핵수용체 전사 활성을 조절한다.

최근 식욕 회로 연구에서 가장 주목받는 분자는 글루카곤 유사 펩타이드-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)이다. 드러커(Drucker)는 2006년 종설에서 인크레틴(incretin) 호르몬의 생물학을 체계적으로 정리하였다[98]. GLP-1은 장(intestine) L세포에서 프로글루카곤(proglucagon)의 번역 후 가공(post-translational processing)으로 생성되는 30(또는 31)개 아미노산 펩타이드로, 식후 수분 이내에 분비된다. GLP-1 수용체(GLP-1R)는 궁상핵 POMC 뉴런에 발현되어 있으며, GLP-1R 활성화는 POMC 뉴런을 흥분시켜 식욕을 억제한다. 또한 GLP-1은 위 배출(gastric emptying)을 지연시키고, 췌장 베타세포의 인슐린 분비를 포도당 의존적으로 촉진한다. 세마글루타이드(semaglutide)와 같은 GLP-1 수용체 작용제(GLP-1 receptor agonist)가 비만 치료제로서 극적인 체중 감소 효과를 보이는 것은, GLP-1이 식욕 회로의 여러 노드(node)를 동시에 조절하기 때문이다. 핵수용체 네트워크의 관점에서, GLP-1 신

호는 cAMP–PKA 경로를 통해 CREB(cAMP response element–binding protein)을 활성화하며, CREB은 PPARγ 공활성인자 PGC–1α의 전사를 유도한다 — 식욕 조절과 대사 프로그래밍이 GLP–1이라는 하나의 펩타이드를 통해 연결되는 것이다.

[그림 9-3 자리]

궁상핵(ARC)의 NPY/AgRP 뉴런과 POMC/CART 뉴런을 중심으로 렙틴, 그렐린, 인슐린, GLP-1의 입력과 MC4R을 통한 출력을 보여주는 모식도. 각 호르몬이 핵수용체 경로와 연결되는 지점을 표시한다.

저자 작성

그림 9-3. 식욕 조절의 말초-중추 통합 회로

체중 조절의 이론적 모형에서 오랜 논쟁 대상이 된 것은 '설정점(set point)'과 '안착점(settling point)'의 구분이다. 설정점 이론은 케네디[99]에서 유래하며, 체중이 체온처럼 되먹임 제어(feedback control)에 의해 특정 값으로 능동적으로 유지된다고 본다. 반면 안착점 이론은 체중이 에너지 섭취와 소비의 수동적

균형에 의해 결정되며, 능동적 방어 기전은 없다고 주장한다. 스피크먼(Speakman) 등은 2011년 종설에서 두 모형의 예측력을 비교하고, 체중이 단일 설정점이 아니라 '조절 범위(regulated range)' 내에서 유지된다는 '이중 개입점(dual intervention point)' 모형을 제안하였다[100]. 이 모형에서 핵수용체는 개입점의 위치를 결정하는 분자적 기반이 된다 — PPARγ 활성이 높으면 지방 축적 용량이 증가하여 상한 개입점이 올라가고, 렙틴–STAT3–PPARγ 되먹임이 약화되면 하한 개입점이 내려가 체중 방어가 느슨해진다.

표 표 9-8. 주요 식욕 조절 호르몬과 수용체·핵수용체 연결

호르몬	분비 조직	수용체	식욕 효과	핵수용체 경로 연결	출처
렙틴(leptin)	지방세포	LepR (Ob-Rb)	억제	STAT3 → PPARγ 조절	Zhang et al., 1994
그렐린(ghrelin)	위 바닥샘	GHS-R1a	촉진	AMPK → ACC 인산화	Kojima et al., 1999
인슐린(insulin)	췌장 β세포	IR	억제	FOXO1 → HNF4α / PPARγ	Porte et al., 2005
GLP-1	장 L세포	GLP-1R	억제	cAMP → CREB → PGC-1α	Drucker, 2006
CCK	장 I세포	CCK_1 R	억제	미주신경 경유	Gibbs et al., 1973
PYY_{3-36}	장 L세포	Y_2 R	억제	ARC NPY 뉴런 억제	Batterham et al., 2002
아디포넥틴(adiponectin)	지방세포	AdipoR1/R2	간접 억제	AMPK → PPARα 활성화	Yamauchi et al., 2003

진세노사이드는 이 식욕 회로의 여러 노드에 동시에 개입하는 것으로 보고되고 있다. 우(Wu) 등은 고지방식이(high-fat diet) 유도 비만 마우스에 진세노사이드 Rb1을 복강 내 주사(20 mg/kg/day, 4주)한 결과, 시상하부의 렙틴 저항성(leptin resistance)이 유의하게 개선됨을 보고하였다[101]. 구체적으로, Rb1 처리군에서 시상하부 SOCS3(suppressor of cytokine signaling 3) 발현이 감소하고, 렙틴 수용체 하류의 STAT3 인산화(phosphorylation)가 회복되었다. SOCS3는 렙틴 신호의 음

성 되먹임 조절자로, 비만 상태에서 과발현되어 렙틴 저항성을 유발하는 핵심 분자이다. 또한 이(Lee) 등은 진세노사이드 Rg1이 3T3-L1 지방전구세포와 고지방식이 비만 마우스에서 AMPK(AMP-activated protein kinase) 인산화를 증가시켜 지방 축적을 억제함을 보고하였다[102]. AMPK 활성화는 ACC(acetyl-CoA carboxylase) 인산화를 통해 지방산 합성을 억제하고, 동시에 PPARγ의 전사 활성을 감소시켜 지방세포 분화를 저해한다. 쉔(Shen) 등은 Rb1이 비만 쥐의 간에서 AMPK를 활성화하여 지방간(hepatic steatosis)을 개선함을 추가로 확인하였다[103]. 이들 결과를 종합하면, 진세노사이드는 렙틴 감수성 회복(SOCS3 억제), AMPK 활성화(PPARγ 하향 조절), 그 리고 앞 절에서 논의한 PPARγ 직접 조절이라는 세 경로를 통 해, 식욕 회로와 에너지 대사 네트워크에 동시에 개입한다. 이는 다시 한번 진세노사이드가 하나의 강력한 표적을 타격하는 것 이 아니라, 여러 노드를 약하게 동시에 조율하는 '약한 다중 조절 자'의 전략을 따르고 있음을 확인시켜 준다.

9.11 성분이 아니라 식탁 — 매트릭스의 문제

지금까지 영양소를 하나씩 다루었지만, 사람은 성분을 먹지 않고 음식을 먹는다. 비타민 A(vitamin A)를 예로 들면, 레티놀(retinol)은 간이나 우유에 에스터(ester) 형태로 존재하고, 베타카로틴(β-carotene)은 당근이나 시금치에 세포벽(cell wall)에 갇힌 채 들어 있다. 같은 프로비타민(provitamin)이라도 식물 세포 기질(matrix)을 파괴하지 않으면 장 흡수율이 크게 떨어진다[104]. 식품 매트릭스(food matrix)란 영양소가 존재하는 물리·화학적 구조 전체를 가리키며, 이 구조가 생체이용률(bioavailability)을 결정하는 일차 변수임이 지난 이십 년간 반복적으로 확인되었다[105]. 핵수용체(nuclear receptor) 리간드가 되려면 먼저 세포까지 도달해야 하므로, 매트릭스 문제는 곧 리간드 공급 문제이다.

지용성 비타민(fat-soluble vitamin)의 흡수는 식사 중 지방(fat) 함량에 민감하게 의존한다. Roodenburg 등 [106]은 무작위

교차 설계(randomized crossover design)로 지방 함량을 3 g에서 36 g으로 변화시키며 루테인 에스터(lutein ester)의 혈장 반응을 측정했다. 지방이 적은 식사에서 루테인 흡수는 유의하게 낮았으나, 흥미롭게도 알파카로틴(α-carotene)과 베타카로틴에는 같은 정도의 영향이 나타나지 않았다[106]. 이는 매트릭스 내 성분 간 상호작용이 단순 '지방 존재/부재'로 환원되지 않음을 보여 준다. 비타민 D(vitamin D)의 경우에도 식사와 함께 섭취할 때 공복 투여 대비 흡수가 약 50 % 증가한다는 보고가 있으며[107], 이는 VDR(vitamin D receptor)을 통한 핵수용체 활성화의 전제 조건이 식탁 위에서 이미 결정됨을 의미한다.

미량 무기질(trace mineral) 역시 매트릭스의 지배를 받는다. 비헴 철(non-heme iron)의 흡수에서 아스코르브산(ascorbic acid, 비타민 C)은 가장 강력한 촉진인자이며, 피트산(phytate)과 탄닌(tannin)은 억제인자이다[108]. 동일한 시금치(spinach) 한 접시라도 레몬즙을 뿌리면 비헴 철 흡수율이 두 배 이상 증가하고, 차(tea)와 함께 섭취하면 흡수율이 60 % 이상 감소할 수 있다[109]. 이러한 성분 간 상호작용은 단일 영양소 보충(supplementation)으로는 재현할 수 없는 '식사 맥락(meal context)'의 고유한 효과이다. 철 상태(iron status)는 헵시딘(hepcidin) 발현을 통해 간의 핵수용체 네트워크에 영향을 주므로[110], 매트릭스가 핵수용체 신호를 간접적으로 조절하는 경로가 존재한다.

식품 가공(food processing)은 매트릭스를 의도적으로 변형시키는 행위이다. 열처리(thermal processing)는 세포벽을 파괴하여 카로티노이드(carotenoid) 방출을 증가시키지만, 동시에 비타민 C를 분해하고 마이야르 반응(Maillard reaction)을 유도하여 최종당화산물(advanced glycation end products, AGEs)을 생성한다[111]. AGEs는 RAGE(receptor for AGEs)를 통해 NF-κB 경로를 활성화하며, 이는 PPARγ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma)의 전사 활성을 억제하는 방향으로 작용할 수 있다[112]. 따라서 같은 식품이라도 조리 방법에 따라 핵수용체에 대한 순효과(net effect)가 달라진다. 토마토(tomato)의 리코펜(lycopene)은 열처리 후 생체이용률이

매트릭스 효과
식품 매트릭스(food matrix)란 영양소가 존재하는 물리적 구조(세포벽, 에멀션, 결정 등)와 화학적 환경(pH, 공존 성분)의 총체로, 동일 영양소라도 매트릭스에 따라 생체이용률이 수 배 차이 난다.

증가하지만[113], 브로콜리(broccoli)의 설포라판(sulforaphane) 전구체는 과도한 가열로 미로시나제(myrosinase)가 불활성화되면 오히려 생성이 감소한다[114].

발효(fermentation)는 매트릭스 변환의 또 다른 전략이다. 대두(soybean)의 이소플라본(isoflavone)은 비발효 상태에서 주로 배당체(glycoside) 형태로 존재하나, 발효 과정에서 미생물의 β-글루코시데이스(β-glucosidase)에 의해 비배당체(aglycone)로 전환된다. Izumi 등 [115]은 인체 실험에서 비배당체 형태의 이소플라본이 배당체보다 빠르고 많이 흡수됨을 보였다[115]. 비배당체인 제니스테인(genistein)은 ERβ(estrogen receptor beta)에 대한 결합 친화력이 배당체인 제니스틴(genistin)보다 높으므로, 발효 식품에서의 핵수용체 활성화 효율은 비발효 식품과 질적으로 다르다. 일본의 낫토(natto)나 한국의 청국장(cheonggukjang)이 비발효 두부보다 에스트로겐 수용체(estrogen receptor) 관련 효과에서 우위를 보인다는 관찰은 이 원리의 실제적 표현이다.

Jacobs와 Steffen [116]은 '식품 시너지(food synergy)'라는 개념을 제안하며, 영양소를 개별적으로 분리·투여하는 환원주의적(reductionist) 접근의 한계를 지적하였다. 그들은 과일(fruit)과 채소(vegetable)의 보호 효과가 개별 항산화제(antioxidant) 보충으로는 재현되지 않는 이유를, 수백 가지 파이토케미컬(phytochemical)의 상호작용이 만들어 내는 시너지에서 찾았다[116]. 이 관점은 이후 Jacobs와 Tapsell [145]에 의해 '조작적 개념(operational concept)'으로 정교화되었다. 실제로 사과(apple) 한 개의 항산화 활성은 그 안에 포함된 비타민 C 양(약 5.7 mg)만으로는 설명할 수 없으며, 케르세틴(quercetin), 카테킨(catechin), 클로로겐산(chlorogenic acid) 등 폴리페놀(polyphenol)들의 조합이 비타민 C 단독 효과의 수십 배에 달하는 항산화력을 발휘한다[117].

식품 시너지
음식 내 성분들이 개별적으로 섭취할 때보다 함께 섭취할 때 건강 효과가 크게 나타나는 현상. Jacobs & Steffen(2003)이 제안한 개념으로, 환원주의적(reductionist) 영양학에 대한 대안을 제시한다.

전체 식이 패턴(dietary pattern) 연구는 매트릭스 개념의 거시적 확장이다. 지중해 식단(Mediterranean diet)에 대한 PREDIMED 시험(Prevención con Dieta Mediterránea trial)은 엑스트라 버진 올리브유(extra virgin olive oil)와 견과류(nuts)

를 포함한 식단이 주요 심혈관 사건(major cardiovascular events)을 약 30 % 감소시킴을 보였다[118]. 이 효과를 올레산(oleic acid)이나 알파리놀렌산(α-linolenic acid) 같은 개별 지방산(fatty acid)으로 분해하면 설명력이 사라진다. Hu(2002)는 식이 패턴 분석(dietary pattern analysis)이 개별 영양소 분석보다 만성 질환(chronic disease)과의 관련성을 더 일관되게 포착한다고 주장하였다. 핵수용체 관점에서 보면, 지중해 식단은 PPARα를 활성화하는 올레산, LXR(liver X receptor)을 자극하는 피토스테롤(phytosterol), FXR(farnesoid X receptor)에 영향을 주는 식이 섬유(dietary fiber)의 장내 미생물 대사산물(gut microbial metabolites) 등이 동시에 작동하는 '다중 리간드 칵테일(multi-ligand cocktail)'이다.

미국심장학회(American Heart Association, AHA)는 2006년 식이 지침 개정에서 '개별 영양소(individual nutrient)'가 아니라 '전체 식품(whole food)과 식이 패턴'에 초점을 맞추어야 한다고 명시적으로 권고하였다[119]. 이 전환은 베타카로틴 보충 시험(ATBC, CARET)의 실패와 항산화 비타민 보충의 이익 부재가 축적된 뒤에 이루어진 것이다. Bjelakovic 등 [153]의 메타분석은 베타카로틴, 비타민 A, 비타민 E 보충이 오히려 전체 사망률(all-cause mortality)을 증가시킬 수 있음을 보고하였다. 식품 내의 동일 성분이 보호적이었던 것은 매트릭스 안에서 다른 성분들과 함께 작동했기 때문이며, 분리·농축·고용량 투여는 그 맥락을 파괴한다.

표 표 9-9. 식품 매트릭스가 영양소 생체이용률에 미치는 영향 사례

영양소	매트릭스 요인	생체이용률 변화	기전	출처
베타카로틴(β-carotene)	식사 중 지방 함량	지방 ↑ → 흡수 ↑	미셀(micelle) 형성 촉진	Roodenburg et al., 2000
비헴 철(non-heme iron)	아스코르브산 공존	비타민 C ↑ → 흡수 2배 ↑	$Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$ 환원	Hallberg et al., 1989
리코펜(lycopene)	열처리 여부	가열 → 흡수 ↑	세포벽 파괴, 트랜스→시스 이성질화	Stahl & Sies, 1992
이소플라본(isoflavone)	발효 여부	발효(비배당체) → 흡수 ↑	β-글루코시데이스에 의한 당 제거	Izumi et al., 2000
설포라판(sulforaphane)	가열 온도	과가열 → 생성 ↓	미로시나제 불활성화	Vermeulen et al., 2009
진세노사이드(ginsenoside)	증숙(steaming) 횟수	Rb1 ↓, Rg3·Rg5·Rk1 ↑	열분해에 의한 당 제거	Kim et al., 2012

인삼(人蔘, Panax ginseng)은 매트릭스 문제가 가장 극적으로 표현되는 소재 가운데 하나이다. 수삼(fresh ginseng), 백삼(white ginseng), 홍삼(red ginseng, 紅蔘)은 동일한 원료에서 출발하지만, 가공(processing) 방식에 따라 진세노사이드 프로파일(ginsenoside profile)이 근본적으로 달라진다. 홍삼 제조 과정의 핵심인 증숙(蒸熟, steaming)은 98–100°C에서 2–3시간 수증기 처리하는 공정으로, 이 과정에서 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD)계 배당체인 Rb1이 열분해되어 Rg3, Rg5, Rk1 등 희귀 진세노사이드(rare ginsenoside)로 전환된다[120]. Kim 등[120]은 HPLC-ESI-MS/MS(고성능 액체 크로마토그래피-전기분무 이온화-텀뎀 질량분석법)를 이용한 다성분 정량 분석에서, 1회 증숙으로 Rg3 함량이 수삼 대비 약 30배 증가하고, 9회 반복 증숙(흑삼, black ginseng 공정)에서는 Rk1과 Rg5가 주요 성분으로 대두됨을 확인하였다. Rg3는 PPARγ를 활성화하고[121], GR(glucocorticoid receptor)의 전사 활성을 조절한다는 보고가 있으므로, 증숙이라는 식품 가공이 핵수용체 리간드의 종류와 양을 결정하는 셈이다. 발효 홍삼(fermented red ginseng)은 여기서 한 걸음 더 나아가, 장내 미생물(gut microbiota)이 수행하는 대사 전환을 미리 공정 중에 구현한다. 유산균(Lactobacillus) 발효를 통해 Rb1은 compound K(CK,

20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol)로 전환되며, CK의 경구 생체이용률은 Rb1보다 현저히 높다[65]. 즉 인삼에서 '무엇을 먹느냐'는 원료가 아니라 가공이 결정하며, 이는 매트릭스 문제의 전형적 사례이다.

9.12 영양을 연구한다는 것 — 방법론의 늪

영양 연구의 근거는 왜 자주 뒤집히는가. 커피(coffee)가 발암물질(carcinogen)로 분류되었다가 보호인자(protective factor)로 격상되고, 달걀(egg)의 콜레스테롤(cholesterol)이 위험하다는 합의가 철회되며, 저지방 식이(low-fat diet)의 우위가 부정되는 일은 일반 대중뿐 아니라 전문가에게도 혼란을 준다. Ioannidis(2018)는 JAMA 관점(Viewpoint)에서 영양역학(nutritional epidemiology)의 구조적 결함을 체계적으로 지적하였다. 그가 든 핵심 문제는 세 가지로 요약된다: 식이 측정(dietary measurement)의 부정확성, 교란 변수(confounding variable)의 불충분한 통제, 그리고 다중 비교(multiple comparison)에 의한 거짓양성(false positive)의 범람이다. 이 세 가지 문제는 핵수용체 연구에서 '식이 리간드(dietary ligand)의 효과 크기(effect size)를 정량하라'는 요구와 직접 충돌한다.

식이 측정의 표준 도구인 식품빈도조사표(food frequency questionnaire, FFQ)는 지난 1년간의 식품 섭취를 회상(recall)하는 방식이다. Willett(2012)는 FFQ가 대규모 코호트(cohort)에서 식이 패턴의 순위(ranking)를 매기는 데 유용하지만, 절대 섭취량(absolute intake)의 추정에는 심각한 오류가 있음을 인정하였다. 24시간 회상법(24-hour dietary recall)은 FFQ보다 구체적이나, 일상 변이(day-to-day variation)를 포착하지 못하고 사회적 바람직성 편향(social desirability bias)에 취약하다. Kipnis 등 [122]은 OPEN(Observing Protein and Energy Nutrition) 바이오마커 연구에서, FFQ로 측정한 에너지 섭취량이 이중표지수법(doubly labeled water method)으로 측정한 실제 에너지 소비량과 비교할 때 단백질은 11–16 %, 에너지는 27–35 %의 과소보고(underreporting)를 보임을 확인하였다

[122]. 이 정도의 측정 오류(measurement error)는 영양소–질병 관계의 상대위험도(relative risk)를 체계적으로 희석(attenuate)시킨다.

건강 사용자 편향(healthy user bias)은 영양역학에서 특히 심각하다. 비타민 보충제(vitamin supplement)를 복용하는 사람은 그렇지 않은 사람보다 운동을 많이 하고, 흡연을 적게 하며, 건강검진을 규칙적으로 받는 경향이 있다[123]. Shrank 등 [123]은 이를 '건강 사용자 및 관련 편향(healthy user and related biases)'으로 범주화하며, 관찰 연구(observational study)에서 보충제 사용과 양호한 건강 결과 사이의 양의 상관(positive association)이 인과(causal)가 아닌 교란(confounding)의 산물일 가능성을 경고하였다. 이 편향은 영양소의 핵수용체 활성화 효과를 역학적으로 입증하려 할 때 근본적 장애가 된다. 예컨대 비타민 D 보충과 VDR 활성화를 통한 면역 조절(immune modulation) 사이의 관계를 관찰 연구로 보여 주더라도, 비타민 D 보충자의 전반적 건강 행태가 교란인자로 작용하여 인과 관계를 확정할 수 없다.

무작위 대조 시험(randomized controlled trial, RCT)은 교란을 통제하는 황금률(gold standard)이지만, 영양 연구에서는 고유한 한계에 직면한다. 첫째, 맹검(blinding)이 어렵다 — 올리브유와 옥수수유를 구별하지 못하게 하기는 쉽지 않다. 둘째, 위약(placebo) 식이란 존재하지 않는다 — 한 영양소를 빼면 반드시 다른 것이 대체되므로 진정한 '비노출군(unexposed group)'을 만들 수 없다. 셋째, 추적 기간(follow-up period)의 문제가 있다. 핵수용체를 통한 유전자 발현 변화가 대사 표현형(metabolic phenotype)으로 나타나기까지 수년에서 수십 년이 걸릴 수 있으나, 대부분의 영양 RCT는 수 주에서 수 개월에 그친다. PREDIMED 시험의 중앙추적기간(median follow-up)은 4.8년이었으나, 무작위 배정(randomization)의 일부 결함이 발견되어 철회 후 재출판(retraction and republication)되는 사건을 겪었다[118]. 이 사건은 영양 RCT에서도 방법론적 엄밀성이 얼마나 유지하기 어려운지를 보여 준다.

FFQ의 한계
식품빈도조사표(FFQ)는 비용이 적고 대규모 적용이 가능하지만, 기억 의존적이며 음식 목록의 문화적 편향, 분량 추정의 부정확성 등 구조적 한계를 지닌다. 바이오마커(biomarker) 기반 보정(calibration)이 필수적이다.

증거의 삼각측량
서로 독립적인 연구 방법(관찰 역학, RCT, 멘델 무작위화 등)에서 같은 방향의 결과가 나올 때 인과 관계의 신뢰도가 높아진다는 원리. Lawlor 등 [^154]이 역학 연구에서 제안하였다.

Patel 등 [124]이 제안한 '효과의 진동(vibration of effects)' 개념은 영양역학의 불안정성을 정량적으로 드러낸다. 이 방법은 동일한 노출–결과 관계를 분석하면서 공변량(covariate) 조합만 달리하여 수백에서 수천 가지 모델을 돌리고, 추정치(estimate)의 범위를 보여 준다. 그 결과 많은 영양소–질병 관계에서 보호 효과(protective effect)와 유해 효과(harmful effect)가 공변량 선택에 따라 모두 나타남이 확인되었다[124]. 이는 "커피가 좋다/나쁘다"는 상반된 헤드라인이 동일한 데이터셋(dataset)에서도 산출될 수 있음을 의미한다. 핵수용체 연구자가 '식이 리간드 X가 NR Y를 활성화하여 질병 Z를 예방한다'는 역학적 증거를 제시할 때, 이 진동의 폭을 함께 보고해야 한다.

대사체학(metabolomics)은 식이 측정의 한계를 보완하는 새로운 접근이다. 혈장(plasma)이나 소변(urine)의 대사체 프로파일(metabolite profile)은 자가보고(self-report)에 의존하지 않는 객관적 식이 바이오마커(dietary biomarker)를 제공한다. 프롤린 베타인(proline betaine)은 감귤류(citrus) 섭취의, 알킬레소르시놀(alkylresorcinol)은 전곡(whole grain) 섭취의 바이오마커로 검증되었다[125]. 핵자기공명(NMR) 또는 질량분석(mass spectrometry) 기반 비표적 대사체학(untargeted metabolomics)은 식이 패턴 전체의 '대사적 지문(metabolic fingerprint)'을 제공할 수 있으며[126], 이는 FFQ의 측정 오류를 우회하는 전략이다. 다만 대사체학의 비용, 표준화(standardization)의 어려움, 그리고 인과가 아닌 상관(correlation)을 보여 준다는 근본적 한계는 여전하다.

증거의 삼각측량(triangulation of evidence)은 이러한 방법론적 한계를 극복하기 위한 전략이다. Lawlor 등 [154]은 멘델 무작위화(Mendelian randomization, MR)를 영양역학에 도입하여, 유전적 도구 변수(genetic instrumental variable)를 이용한 인과 추론(causal inference)의 가능성을 제시하였다. 예컨대 FADS(fatty acid desaturase) 유전자 변이는 오메가-3 지방산(omega-3 fatty acid) 대사 효율의 개인차를 결정하며, 이 변이와 심혈관 질환(cardiovascular disease)의 관계를 분석하면 교란을 우회할 수 있다. 관찰 역학, RCT, MR이라는 세 가지 독립

적 방법에서 동일한 방향의 결과가 나올 때 인과 관계의 신뢰도가 비약적으로 높아진다. 핵수용체 연구에서도 이 원리는 동일하게 적용된다: 세포 실험(in vitro)에서의 리간드–수용체 결합, 동물 모델(animal model)에서의 표적 유전자 발현 변화, 인체 역학에서의 질병 위험도 감소가 모두 수렴해야 비로소 '식이 성분 X가 핵수용체 Y를 통해 건강에 기여한다'는 명제가 정당화된다.

멘델 무작위화의 실제 적용은 영양 분야에서 이미 중요한 결과를 산출하였다. 비타민 D와 관련하여, CYP2R1 유전자 변이를 도구 변수로 사용한 MR 연구에서 25(OH)D 수치와 전체 사망률 사이의 인과적 관계가 시사되었으나[127], 그 효과 크기는 관찰 연구에서 추정된 것보다 작았다. 이는 관찰 연구의 교란이 효과를 과대추정(overestimate)할 수 있음을 보여 주며, 동시에 완전한 영양소 무효(null effect)도 아님을 확인해 준다. 비타민 D가 VDR을 통해 면역, 골대사, 세포 분화에 관여한다는 기전적 증거는 견고하므로, 방법론의 선택에 따라 효과의 크기가 달라지더라도 기전 자체는 부정되지 않는다.

표 표 9-10. 영양 연구 방법론의 비교

방법	장점	단점	교란 통제	핵수용체 연구 적용 사례
FFQ 기반 코호트	대규모, 장기 추적 가능	측정 오류 27–35 %	불완전	비타민 D 섭취–VDR 관련 질환
24시간 회상법	구체적 식품 정보	일상 변이 미포착	불완전	이소플라본–ERβ 활성화
대사체학 바이오마커	객관적, 자가보고 불요	고비용, 인과 추론 한계	부분적	혈중 레티놀–RARα 발현
무작위 대조 시험 (RCT)	교란 통제 가능	맹검 곤란, 단기	완전(이론상)	PREDIMED 올리브유 –PPARα
멘델 무작위화 (MR)	교란 우회, 인과 추론	약한 도구 변수 문제	유전적으로 통제	FADS 변이–오메가-3–PPARα

인삼 연구에서 방법론의 늪은 특히 깊다. 첫째, 인삼 제품(ginseng product)의 표준화(standardization)가 사실상 불가능에 가깝다. Harkey 등 [128]은 미국 시장의 25개 상업용 인삼 제품을 HPLC로 분석하여, 제품 간 총 진세노사이드 함량의 변이

계수(coefficient of variation)가 극히 크고, 일부 제품은 라벨에 표기된 함량과 실제 함량 사이에 수 배의 차이가 있음을 보고하였다[128]. 둘째, 진세노사이드 프로파일은 인삼의 종(species, P. ginseng vs. P. quinquefolius vs. P. notoginseng), 재배 연수(cultivation year), 재배지 토양(soil), 가공 방법(processing)에 따라 근본적으로 달라진다. 셋째, 경구 투여 후 장내 미생물에 의한 대사 전환(metabolic transformation)이 개인 간 변이(interindividual variation)를 추가적으로 야기한다 — 동일한 Rb1을 섭취하더라도 compound K로의 전환율은 장내 세균총(gut flora) 구성에 따라 크게 다르다[65]. 이 삼중의 변이는 인삼의 핵수용체 활성화 효과를 역학적으로 추적하는 것을 극도로 어렵게 만든다. 따라서 인삼 연구에서 '표준화된 추출물(standardized extract)'의 사용과 혈중 진세노사이드 대사체(circulating ginsenoside metabolites)의 측정이 병행되어야 하며, 제품 수준(product level)이 아니라 대사체 수준(metabolite level)에서 노출(exposure)을 정의하는 접근이 필요하다.

9.13 결핍과 과잉 사이 — 비선형의 문법

영양소의 용량–반응(dose–response)은 약물의 그것과 모양이 다르다. 약물은 대개 단조(monotonic) 용량–반응 곡선을 따른다 — 용량이 증가하면 효과가 증가하다가 최대 효과(Emax)에 수렴하고, 더 높은 용량에서는 독성(toxicity)이 나타난다. 그러나 많은 필수 영양소(essential nutrient)는 U자형(U-shaped) 또는 J자형(J-shaped) 곡선을 보인다. 결핍(deficiency)에서는 질병이, 적정 범위(optimal range)에서는 건강이, 과잉(excess)에서는 다시 질병이 나타난다. 이 비선형(nonlinear) 패턴은 핵수용체의 생물학과 깊이 연결되어 있다: 리간드가 너무 적으면 수용체가 활성화되지 않고(결핍), 너무 많으면 과활성화(overactivation) 또는 탈감작(desensitization)이 일어나며(과잉), 적정 범위에서만 항상성(homeostasis)이 유지된다.

비타민 A(vitamin A)의 기형발생(teratogenicity)은 과잉의 독성을 보여 주는 고전적 사례이다. Rothman 등 [129]은 22,748명

의 임신 여성(pregnant women)을 대상으로 한 코호트 연구에서, 일일 비타민 A 섭취량이 15,000 IU를 초과할 때 두개신경능(cranial neural crest) 유래 기형의 위험이 3.5배 증가함을 보고하였다[129]. 비타민 A의 활성 형태인 레티노산(retinoic acid)은 RAR(retinoic acid receptor)과 RXR(retinoid X receptor)의 이종이합체(heterodimer)를 통해 Hox 유전자(homeobox gene)의 발현을 조절하는데, 과량의 레티노산은 이 발현 패턴을 교란하여 배아 발생(embryonic development)의 위치 정보(positional information)를 왜곡한다[130]. 결핍도 마찬가지로 기형을 유발하므로, 비타민 A는 '결핍도 과잉도 위험한' 대표적 양날의 칼이다. 핵수용체 관점에서 이 현상은 RAR/RXR 활성화의 '적정 창 (therapeutic window)'이 좁음을 의미한다.

베타카로틴(β-carotene) 보충 시험들은 이 비선형성의 가장 놀라운 사례를 제공한다. ATBC(Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention) 시험은 핀란드 남성 흡연자 29,133명을 대상으로 한 RCT로, 베타카로틴 20 mg/일 보충이 폐암(lung cancer) 발생을 18 % 증가시켰다(The ATBC Cancer Prevention Study Group, 1994). 이 결과는 같은 시기에 진행된 CARET(Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial) 시험에서도 확인되었다 — Omenn 등 [131]은 흡연자와 석면(asbestos) 노출자 18,314명에서 베타카로틴 30 mg + 레티닐 팔미테이트(retinyl palmitate) 25,000 IU/일 보충이 폐암 위험을 28 %, 전체 사망률을 17 % 증가시킴을 보고하여 시험이 조기 중단되었다[131]. 관찰 역학에서 과일·채소 섭취와 폐암 위험의 역상관(inverse association)이 일관되게 보고되었기에, 이 결과는 영양학계에 충격을 주었다.

비타민 E(vitamin E) 역시 비선형의 함정에 빠졌다. SELECT(Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) 시험은 건강한 남성 35,533명을 대상으로 비타민 E(α-토코페롤, α-tocopherol) 400 IU/일을 보충하여 전립선암(prostate cancer) 예방 효과를 검증한 대규모 RCT였다. Klein 등 [132]은 중앙추적기간 7년의 분석에서 비타민 E 보충군의 전립선암 발생이 위약군보다 17 % 유의하게 증가함을 보고하였다[132]. 비타

U자형 곡선
필수 영양소에서 자주 관찰되는 용량-반응 곡선으로, 낮은 섭취량과 높은 섭취량 모두에서 질병 위험이 증가하고 중간 범위에서 위험이 최소화되는 형태이다. 핵수용체 리간드의 '적정 농도 범위(optimal concentration window)'와 직접 대응된다.

민 E는 PXR(pregnane X receptor)의 리간드로 알려져 있으며[133], 고용량에서 PXR의 과활성화가 약물 대사 효소(drug-metabolizing enzyme)의 유도를 통해 다른 보호적 대사산물(protective metabolite)의 제거를 촉진할 가능성이 제기되었다. 또한 α-토코페롤의 고용량 보충은 γ-토코페롤(γ-tocopherol)의 혈중 농도를 감소시키며[134], γ-토코페롤이 독자적 항암 기전을 가진다는 점에서 매트릭스의 파괴가 역효과를 낳은 것일 수 있다.

[그림 9-4 자리]

X축: 영양소 섭취량(좌측 결핍, 중앙 적정, 우측 과잉), Y축: 질병 위험. U자형 곡선(비타민 A, 셀레늄), J자형 곡선(비타민 D, 엽산), 역J자형 곡선(식이 섬유). 각 곡선에 해당 핵수용체(RAR/RXR, VDR, PPARγ 등)를 주석으로 표시. 하단에 ATBC/CARET/SELECT 시험의 투여 용량 위치를 화살표로 표시하여 '적정 범위를 벗어난 보충'의 개념을 시각화

저자 작성; 데이터 종합: Rothman et al., 1995; ATBC, 1994; Omenn et al., 1996; Klein et al., 2011

그림 9-4. 영양소 용량-반응의 비선형 패턴

호르메시스(hormesis)는 저용량에서 유익하고 고용량에서 유해한 이상성(biphasic) 용량-반응을 가리키는 독성학

(toxicology) 개념이다. Calabrese와 Baldwin [135]은 수천 건의 독성학 문헌을 체계적으로 검토하여, 호르메시스가 예외가 아니라 보편적 생물학적 현상임을 주장하였다[135]. 이 관점에서 파이토케미컬(phytochemical)의 저용량 보호 효과는 '약한 스트레스 (mild stress)'에 대한 적응 반응(adaptive response)의 결과이다. 설포라판이 저용량에서 Nrf2(nuclear factor erythroid 2–related factor 2)를 활성화하여 해독 효소(detoxification enzyme)를 유도하지만, 고용량에서는 세포 독성(cytotoxicity)을 나타내는 것이 전형적 사례이다[136]. 핵수용체의 관점에서, 호르메시스는 리간드–수용체 상호작용의 농도 의존적 전환(concentration–dependent switching)으로 해석할 수 있다: 저농도에서는 보조활성인자(coactivator) 모집이 우세하고, 고농도에서는 보조억제인자(corepressor) 모집이나 수용체 분해(receptor degradation)가 우세해지는 것이다.

'기저 상태(baseline status)' 원칙은 비선형성을 이해하는 또 다른 열쇠이다. 동일한 영양소 보충이 결핍 상태(deficient state)의 인구에서는 극적인 이익을 보이지만, 충분 상태(sufficient state)의 인구에서는 이익이 없거나 해로울 수 있다. 비타민 D 보충이 25(OH)D 〈 20 ng/mL인 결핍 인구에서 골절(fracture) 위험을 유의하게 감소시키지만, ≥ 20 ng/mL인 인구에서는 유의한 효과가 없다는 메타분석 결과가 이를 보여 준다[137]. VDR 활성화의 관점에서 보면, 결핍 상태에서는 수용체가 리간드 미점유(unoccupied) 상태이므로 보충이 곧 활성화를 의미하지만, 충분 상태에서는 이미 수용체가 포화(saturated)되어 있으므로 추가 리간드가 기능적 변화를 만들지 못한다. 이는 약물학의 수용체 점유 이론(receptor occupancy theory)과 정확히 일치한다.

개인 간 변이(interindividual variation)는 비선형성을 더욱 복잡하게 만든다. 동일한 비타민 D 용량을 투여하더라도, VDR 유전자의 다형성(polymorphism, 예: FokI, BsmI, TaqI)에 따라 수용체 감수성(receptor sensitivity)이 다르고, CYP2R1 및 CYP27B1 유전자 변이에 따라 활성 대사체(active metabolite) 생성 효율이 다르다[138]. 영양유전체학(nutrigenomics)은 이 개인차를 체계적으로 연구하는 학문이며, 궁극적으로 개인 맞춤

영양(personalized nutrition)의 과학적 근거를 제공한다. 그러나 현재로서는 대부분의 영양소에 대해 유전–영양소 상호작용(gene–nutrient interaction)의 효과 크기가 작고, 임상적 유용성(clinical utility)이 검증된 사례가 제한적이다[139]. 핵수용체 유전 자 다형성에 기반한 맞춤 영양 권고는 아직 연구 단계에 머물러 있다.

셀레늄(selenium)은 비선형성이 극단적으로 표현되는 영양소이다. 토양 셀레늄 함량이 낮은 중국(中國) 케샨(Keshan) 지역에서 발견된 케샨병(Keshan disease, 확장성 심근병증)은 셀레늄 결핍의 결과이며, 보충으로 극적인 예방 효과가 입증되었다[140]. 반면 SELECT 시험에서 셀레늄 200 μg/일 보충은 전립선암에 대해 아무런 효과를 보이지 않았으며, 셀레늄 단독군에서 당뇨병(diabetes) 위험이 유의하지는 않으나 증가 경향을 보였다[141]. 이 차이는 기저 상태의 차이로 설명된다: 케샨 지역 주민은 혈중 셀레늄이 극도로 낮았으나, SELECT 참가자의 평균 기저 셀레늄 수치는 이미 충분 범위에 있었다. 셀레늄은 셀레노프로테인(selenoprotein)의 구성 성분으로서 산화환원 항상성(redox homeostasis)에 관여하며, GPx(glutathione peroxidase)와 TrxR(thioredoxin reductase)의 활성을 조절한다. 이들 효소의 과활성화는 세포의 산화환원 신호전달(redox signaling)을 교란하여 의도하지 않은 결과를 낳을 수 있다.

표 표 9-11. 주요 영양소 보충 시험에서 나타난 비선형 용량-반응 사례

시험명	영양소/용량	대상	기대 효과	실제 결과	해석	출처
ATBC	β-카로틴 20 mg/일	흡연자 29,133명	폐암 예방	폐암 18 % ↑	과량 보충의 산화촉진(pro-oxidant) 효과	ATBC Group, 1994
CARET	β-카로틴 30 mg + 비타민 A	흡연자·석면 노출자 18,314명	폐암 예방	폐암 28 % ↑, 사망 17 % ↑	조기 중단	Omenn et al., 1996
SELECT	비타민 E 400 IU/일	건강 남성 35,533명	전립선암 예방	전립선암 17 % ↑	충분 상태에서 과잉 보충	Klein et al., 2011
SELECT	셀레늄 200 μg/일	건강 남성 35,533명	전립선암 예방	효과 없음, 당뇨 경향 ↑	기저 셀레늄 이미 충분	Lippman et al., 2009
PREDIMED	올리브유/견과류	심혈관 고위험 7,447명	CVD 예방	CVD 30 % ↓	전체 식이 패턴 효과	Estruch et al., 2018

인삼과 진세노사이드는 호르메시스적 용량-반응의 전형적 사례를 보여 준다. Calabrese(2020)는 "호르메시스와 인삼(Hormesis and Ginseng)"이라는 제목의 체계적 문헌 검토에서, 인삼 전체 추출물과 개별 진세노사이드 모두에서 이상성 용량-반응이 광범위하게 관찰됨을 확인하였다[142]. 특히 신경보호(neuroprotective) 효과에서 이 패턴이 두드러졌는데, 진세노사이드 Rb1은 1–10 μM 농도에서 신경세포 생존을 촉진하지만 50 μM 이상에서는 세포 독성을 나타내었다. Rg1 역시 저용량에서 해마(hippocampus) 신경줄기세포(neural stem cell)의 증식을 촉진하지만 고용량에서는 억제하는 이상성 패턴을 보였다. 이러한 패턴은 본서의 핵심 명제인 '약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)' 개념과 정확히 일치한다: 진세노사이드는 단일 핵수용체에 대한 강력한 작용제(potent agonist)가 아니라, 여러 핵수용체에 대해 약한 친화력(weak affinity)을 보이는 부분 작용제(partial agonist)이며, 이 약한 친화력이 오히려 치료 창(therapeutic window)을 넓혀 주는 특성이 된다. 강력한 합성 리간드(potent synthetic ligand)는 좁은 농도 범위에서만 유익하고 벗어나면 독성을 보이지만, 약한 천연 리간드(weak natural ligand)는 넓은 농도 범위에서 미세 조정(fine-tuning)

을 수행할 수 있다.

9.14 요약과 예고

제9장은 영양소를 핵수용체 네트워크의 '입력(input)'으로 재정의하고, 이 입력을 네 가지 방식으로 탐색하였다. 첫째, 개별 영양소가 핵수용체의 직접 리간드(direct ligand)로 작용하는 경로 — 레티노산–RAR, 칼시트리올–VDR, 지방산–PPAR, 옥시스테롤–LXR, 담즙산–FXR — 를 확인하였다. 둘째, 미량영양소(micronutrient)와 파이토케미컬(phytochemical)이 핵수용체의 보조인자(cofactor) 또는 신호전달 조절자(signaling modulator)로서 간접적으로 핵수용체 활성에 영향을 미치는 경로를 추적하였다. 셋째, 장내 미생물(gut microbiota)이 식이 성분을 핵수용체 리간드로 전환하는 대사적 중계(metabolic relay)의 역할을 다루었다. 넷째, 이 장의 후반부에서 다룬 매트릭스(matrix), 방법론(methodology), 비선형성(nonlinearity)이라는 세 가지 구조적 쟁점을 통해, 영양소–핵수용체 연결의 현실적 복잡성을 직시하였다.

이 네 가지 탐색에서 도출되는 핵심 원칙은 다음과 같다. 첫째, 작용 양식(mode of action)이 개입 논리(intervention logic)를 결정한다. 직접 리간드인 비타민 A의 결핍은 보충으로 교정 가능하지만, 장내 미생물 매개 리간드의 부족은 보충이 아니라 미생물 생태계(microbial ecosystem) 복원을 요구한다. 둘째, 용량–반응은 비선형이다. 결핍의 교정과 과잉의 해악 사이에 좁은 적정 구간(optimal zone)이 존재하며, 이 구간의 폭은 영양소마다, 개인마다, 기저 상태마다 다르다. 셋째, 식품은 매트릭스이다. 개별 성분의 분리·고용량 투여는 식품 내에서의 시너지를 파괴하며, 이는 ATBC, CARET, SELECT 시험의 실패가 경고하는 교훈이다. 넷째, 방법론에는 구조적 한계가 있다. 식이 측정의 부정확성, 교란 변수의 통제 불가능성, 그리고 효과 크기의 진동은 영양–핵수용체 연결의 인과적 입증을 어렵게 만든다.

식이 분자(dietary molecule)가 핵수용체 리간드로 기능할 수 있다는 것은 더 이상 가설(hypothesis)이 아니라 확립된 사실

(established fact)이다. 비타민 A, D, 지방산, 담즙산은 이미 내인성 리간드(endogenous ligand)의 지위를 얻었고, 이소플라본, 레스베라트롤(resveratrol), 커큐민(curcumin) 등 다수의 파이토케미컬이 약한 리간드(weak ligand) 또는 조절자(modulator)로서 핵수용체와 상호작용함이 확인되었다. 문제는 '가능성(possibility)'이 아니라 '증거의 질(quality of evidence)'이다 — 세포 실험에서의 결합이 곧 인체에서의 효과를 보장하지 않으며, 경구 생체이용률, 조직 분포, 기저 상태, 유전적 배경이라는 다중 필터(multiple filter)를 통과해야 비로소 임상적 의미를 획득한다.

제10장은 폐경(menopause, 閉經)을 핵수용체 네트워크의 '재편(reorganization)' 사건으로 다룬다. 폐경은 단순한 에스트로겐(estrogen) 감소가 아니라, ER α (estrogen receptor alpha)와 ER β 의 발현 비율(expression ratio) 변화, 보조인자 스위칭(cofactor switching), 에피유전적 재프로그래밍(epigenetic reprogramming)을 포함하는 다차원적 전환이다. 이 전환은 지질 대사(lipid metabolism), 골대사(bone metabolism), 인지 기능(cognitive function), 면역 체계(immune system)에 동시다발적으로 영향을 미치며, 핵수용체 네트워크의 새로운 균형점(new equilibrium)을 찾는 과정이다. 제9장에서 확인한 식이 리간드들 — 특히 이소플라본(isoflavone)과 같은 식물성 에스트로겐(phytoestrogen) — 이 이 재편 과정에 어떻게 개입할 수 있는지가 제10장의 핵심 질문이다.

인삼과 진세노사이드는 이 전환에서 독특한 위치를 점한다. 진세노사이드는 에스트로겐 수용체에 대한 약한 부분 작용제이면서 동시에 PPAR γ , LXR, GR 등 다른 핵수용체에도 영향을 미치는 다중 표적 조절자이다. 이 '약하고 넓은(weak and broad)' 프로파일은 폐경이라는 다차원적 전환에 대응하기에 오히려 적합할 수 있다 — 단일 수용체에 대한 강력한 작용은 한 경로를 교정하면서 다른 경로를 교란할 위험이 있지만, 여러 수용체에 대한 약한 조절은 네트워크 수준의 항상성을 유지하는 데 기여할 수 있다. 이것이 본서의 중심 가설이며, 제10장 이후에서 이를 검증해 나갈 것이다. 그 전에, 이 장의 결론을 표로 요

리간드 문의 비유
제9장이 보여 준 것은 핵수용체라는 문이 식이 분자에게 '열려 있다(open)'는 사실이다. 그러나 열린 문을 통과하려면 생체이용률, 조직 분포, 적정 농도라는 세 개의 관문을 추가로 넘어야 한다.

약한다.

표 표 9-12. 제9장 핵심 개념 종합

주제	핵심 원칙	핵수용체 연결	인삼/진세노사이드 함의	대표 근거
직접 리간드	필수 영양소가 핵수용체의 내인성 리간드	레티노산→RAR, 칼시트리올→VDR, 지방산→PPAR	PPD/PPT계 진세노사이드의 다중 수용체 약한 결합	Chawla et al., 2001
간접 조절	미량영양소가 보조인자로 작용	아연→AR/GR 아연 핑거(zinc finger)	진세노사이드의 보조인자 모집 조절	Kliewer et al., 1999
장내 미생물 매개	식이 성분의 미생물 대사 전환	담즙산→FXR, 단쇄지방산→PPARγ	Rb1→compound K 장내 전환	Kim, 2013
매트릭스	식품 구조가 생체이용률 결정	흡수율이 리간드 공급량 결정	증숙/발효에 의한 진세노사이드 프로파일 변화	Kim et al., 2012
비선형 용량-반응	U/J자형 곡선, 호르메시스	수용체 점유율의 비선형 효과	저용량 촉진-고용량 억제 이상성 반응	Calabrese, 2020
방법론	측정 오류, 교란, 효과 진동	역학적 인과 입증의 구조적 어려움	인삼 제품 표준화 불가, 대사체 수준 노출 정의 필요	Harkey et al., 2001

요컨대, 제9장이 그린 풍경은 이것이다: 핵수용체라는 전사 스위치(transcription switch)는 식탁에서 매일 공급되는 영양소와 파이토케미컬에 의해 끊임없이 조율(modulated)되고 있다. 이 조율은 선형적이지도, 단일하지도, 측정하기 쉽지도 않다. 그러나 조율이 '존재한다'는 사실은 부정할 수 없으며, 그 존재를 인정하는 순간 영양학(nutrition science)과 핵수용체 생물학(nuclear receptor biology)은 하나의 학문으로 수렴한다. 진세노사이드는 이 수렴의 현장에서 '약한 다중 조절자'로서의 자리를 주장하고 있으며, 그 주장의 정당성은 이후의 장들에서 폐경, 대사증후군(metabolic syndrome), 염증(inflammation), 면역(immunity)이라는 구체적 맥락 속에서 검증될 것이다.

다음 장의 무대는 폐경이라는 내분비적 전환(endocrine transition)이다. 에스트로겐이 물러나고 핵수용체 네트워크가 재편되는 그 순간에, 식이 리간드가 어떤 역할을 할 수 있는지 — 그리고 진세노사이드가 그 역할의 후보로서 어떤 증거를 가지고 있는지 — 를 제10장에서 본격적으로 탐구한다. 이 장에서 열어 놓은 '리간드의 문(ligand door)'이 과연 어디까지 열려 있

는지, 그 한계와 가능성을 함께 살펴볼 것이다.

참고문헌

1. Muller, M., & Kersten, S. (2003). Nutrigenomics: Goals and strategies. Nature Reviews Genetics, 4(4), 315–322. https://doi.org/10.1038/nrg1047

2. Mangelsdorf, D. J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schutz, G., Umesono, K., ... & Evans, R. M. (1995). The nuclear receptor superfamily: The second decade. Cell, 83(6), 835–839. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90199-X

3. Fernstrom, J. D., & Wurtman, R. J. (1972). Brain serotonin content: Physiological regulation by plasma neutral amino acids. Science, 178(4059), 414–416. https://doi.org/10.1126/science.178.4059.414

4. Lands, W. E. M. (2000). Stories about acyl chains. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids, 1483(1), 1–14. https://doi.org/10.1016/S1388-1981(99)00177-8

5. Bazinet, R. P., & Laye, S. (2014). Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. Nature Reviews Neuroscience, 15(12), 771–785. https://doi.org/10.1038/nrn3820

6. Prasad, A. S. (2008). Zinc in human health: Effect of zinc on immune cells. Molecular Medicine, 14(5–6), 353–357. https://doi.org/10.2119/2008-00033.Prasad

7. Rayman, M. P. (2012). Selenium and human health. Lancet, 379(9822), 1256–1268. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61452-9

8. Du, J., Cheng, B., Zhu, X., & Ling, C. (2011). Ginsenoside Rg1, a novel glucocorticoid receptor agonist of plant origin, maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects. Journal of Immunology, 187(2), 942–950. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002579

9. Verstraeten, S. L., Lorent, J. H., & Mingeot-Leclercq, M.-P. (2020). Lipid membranes as key targets for the pharmacological actions of ginsenosides. Frontiers in Pharmacology, 11, 576887. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.576887

10. Walther, D. J., Peter, J.-U., Bashammakh, S., Hortnagl, H., Voits, M., Fink, H., & Bader, M. (2003). Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. Science, 299(5603), 76. https://doi.org/10.1126/science.1078197

11. Fernstrom, J. D. (2013). Large neutral amino acids: Dietary effects on brain neurochemistry and function. Amino Acids, 45(3), 419–430. https://doi.org/10.1007/s00726-012-1330-y

12. Daubner, S. C., Le, T., & Wang, S. (2011). Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. Archives of Biochemistry and Biophysics, 508(1), 1–12. https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.12.017

13. Payne, A. H., & Hales, D. B. (2004). Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. Endocrine Reviews, 25(6), 947–970. https://doi.org/10.1210/er.2003-0030

14. Ruhe, H. G., Mason, N. S., & Schene, A. H. (2007). Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: A meta-analysis of monoamine depletion studies. Molecular Psychiatry, 12(4), 331–359. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001949

15. Li, Z., Wang, Y., Xu, Q., Ma, J., Li, X., Tian, Y., ... & Wen, Y. (2024). Ginsenoside Rk3 regulates tryptophan metabolism along the brain–gut axis by targeting tryptophan hydroxylase and remodeling the intestinal microenvironment to alleviate depressive-like behavior in mice. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 72(12), 6403–6416. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c07599

16. Funk, C. D. (2001). Prostaglandins and leukotrienes: Advances in eicosanoid biology. Science, 294(5548), 1871–1875. https://doi.org/10.1126/science.294.5548.1871

17. Simons, K., & Ikonen, E. (1997). Functional rafts in cell membranes. Nature, 387(6633), 569–572. https://doi.org/10.1038/42408

18. Stillwell, W., & Wassall, S. R. (2008). Docosahexaenoic acid domains: The ultimate non-raft membrane domain. Chemistry and Physics of Lipids, 153(1), 1–2. https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2008.02.010

19. Miller, J., McLachlan, A. D., & Klug, A. (1985). Repetitive zinc-binding domains in the protein transcription factor IIIA from Xenopus oocytes. EMBO Journal, 4(6), 1609–1614. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1985.tb03825.x

20. Klug, A. (2010). The discovery of zinc fingers and their development for practical applications in gene regulation and genome manipulation. Quarterly Reviews of Biophysics, 43(1), 1–21. https://doi.org/10.1017/S0033583510000089

21. Andreini, C., Banci, L., Bertini, I., & Rosato, A. (2006). Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. Journal of Proteome Research, 5(1), 196–201. https://doi.org/10.1021/pr0603699

22. Maret, W. (2013). Zinc and the zinc proteome. Metal Ions in Life Sciences, 12, 479–501. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5561-1_14

23. de Baaij, J. H. F., Hoenderop, J. G. J., & Bindels, R. J. M. (2015). Magnesium in man: Implications for health and disease. Physiological Reviews, 95(1), 1–46. https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2014

24. Lill, R., & Muhlenhoff, U. (2005). Iron–sulfur-protein biogenesis in eukaryotes. Trends in Biochemical Sciences, 30(3), 133–141. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2005.01.006

25. Lucock, M. (2000). Folic acid: Nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. Molecular Genetics and Metabolism, 71(1–2), 121–138. https://doi.org/10.1006/mgme.2000.3027

26. Park, J., Jang, H., Kim, K., Lee, S., & Kim, Y. (2022). Enhancing effect of Panax ginseng on Zip4-mediated zinc influx into the cytosol. Journal of Ginseng Research, 46(4), 560–566. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2021.06.004

27. Evans, R. M., & Mangelsdorf, D. J. (2014). Nuclear receptors, RXR, and the Big Bang. Cell, 157(1), 255–266. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.012

28. Chambon, P. (1996). A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. FASEB Journal, 10(9), 940–954. https://doi.org/10.1096/fasebj.10.9.8801176

29. Petkovich, M., Brand, N. J., Krust, A., & Chambon, P. (1987). A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. Nature, 330(6147), 444–450. https://doi.org/10.1038/330444a0

30. Giguère, V., Ong, E. S., Segui, P., & Evans, R. M. (1987). Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. Nature, 330(6149), 624–629. https://doi.org/10.1038/330624a0

31. Heyman, R. A., Mangelsdorf, D. J., Dyck, J. A., Stein, R. B., Eichele, G., Evans, R. M., & Thaller, C. (1992). 9-cis retinoic acid is a high affinity ligand for the retinoid X receptor. Cell, 68(2), 397–406. https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90479-V

32. de Thé, H., Lavau, C., Marchio, A., Chomienne, C., Degos, L., & Dejean, A. (1991). The PML-RARα fusion mRNA generated by the t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. Cell, 66(4), 675–684. https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90113-D

33. Huang, M. E., Ye, Y. C., Chen, S. R., Chai, J. R., Lu, J. X., Zhoa, L., Gu, L. J., & Wang, Z. Y. (1988). Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood, 72(2), 567–572. https://doi.org/10.1182/blood.V72.2.567.567

34. Warrell, R. P., Jr., Frankel, S. R., Miller, W. H., Jr., Scheinberg, D. A., Itri, L. M., Hittelman, W. N., Vyas, R., Andreeff, M., Tafuri, A., Jakubowski, A., Gabrilove, J., Gordon, M. S., & Dmitrovsky, E. (1991). Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid). New England Journal of Medicine, 324(20), 1385–1393. https://doi.org/10.1056/NEJM199105163242002

35. Wang, Z. Y., & Chen, Z. (2008). Acute promyelocytic leukemia: From highly fatal to highly curable. Blood, 111(5), 2505–2515. https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-102798

36. Baker, A. R., McDonnell, D. P., Hughes, M., Crisp, T. M., Mangelsdorf, D. J., Haussler, M. R., Pike, J. W., Shine, J., & O'Malley, B. W. (1988). Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences, 85(10), 3294–3298. https://doi.org/10.1073/pnas.85.10.3294

37. DeLuca, H. F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. American Journal of Clinical Nutrition, 80(6), 1689S–1696S. https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1689S

38. Haussler, M. R., Whitfield, G. K., Haussler, C. A., Hsieh, J. C., Thompson, P. D., Selznick, S. H., Dominguez, C. E., & Jurutka, P. W. (1998). The nuclear vitamin D receptor: Biological and molecular regulatory properties revealed. Journal of Bone and Mineral Research, 13(3), 325–349. https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.3.325

39. Issemann, I., & Green, S. (1990). Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. Nature, 347(6294), 645–650. https://doi.org/10.1038/347645a0

40. Forman, B. M., Tontonoz, P., Chen, J., Brun, R. P., Spiegelman, B. M., & Evans, R. M. (1995). 15-Deoxy-Δ12,14-prostaglandin J_2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPARγ. Cell, 83(5), 803–812. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90193-0

41. Niederreither, K., & Dollé, P. (2008). Retinoic acid in development: Towards an integrated view. Nature Reviews Genetics, 9(7), 541–553. https://doi.org/10.1038/nrg2340

42. Popovich, D. G., & Kitts, D. D. (1998). Ginsenoside Rh2 and Rh3 induce differentiation of HL-60 cells into granulocytes: Modulation of protein kinase C isoforms during differentiation by ginsenoside Rh2. International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 30(4), 469–480. https://doi.org/10.1016/S1357-2725(97)00141-6

43. Lee, W., Cho, S. H., Kim, J. E., Lee, C., Lee, J. H., Baek, M. C., Song, G. Y., & Bae, J. S. (2019). Mediation of antiinflammatory effects of Rg3-enriched red ginseng extract from Korean Red Ginseng via retinoid X receptor α–peroxisome-proliferating receptor γ nuclear receptors. Journal of Ginseng Research, 43(3), 442–453. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2018.06.005

44. Janowski, B. A., Willy, P. J., Devi, T. R., Falck, J. R., & Mangelsdorf, D. J. (1996). An oxysterol signalling pathway mediated by the nuclear receptor LXRα. Nature, 383(6602), 728–731. https://doi.org/10.1038/383728a0

45. Zelcer, N., & Tontonoz, P. (2006). Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling. Journal of Clinical Investigation, 116(3), 607–614. https://doi.org/10.1172/JCI27883

46. Makishima, M., Okamoto, A. Y., Repa, J. J., Tu, H., Learned, R. M., Luk, A., Hull, M. V., Lustig, K. D., Mangelsdorf, D. J., & Shan, B. (1999). Identification of a nuclear receptor for bile acids. Science, 284(5418), 1362–1365. https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1362

47. Parks, D. J., Blanchard, S. G., Bledsoe, R. K., Chandra, G., Consler, T. G., Kliewer, S. A., Stimmel, J. B., Willson, T. M., Zavacki, A. M., Moore, D. D., & Lehmann, J. M. (1999). Bile acids: Natural ligands for an orphan nuclear receptor. Science, 284(5418), 1365–1368. https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1365

48. Wang, H., Chen, J., Hollister, K., Sowers, L. C., & Forman, B. M. (1999). Endogenous bile acids are ligands for the nuclear receptor FXR/BAR. Molecular Cell, 3(5), 543–553. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80348-2

49. Kliewer, S. A., Moore, J. T., Wade, L., Staudinger, J. L., Watson, M. A., Jones, S. A., McKee, D. D., Oliver, B. B., Willson, T. M., Zetterström, R. H., Perlmann, T., & Lehmann, J. M. (1998). An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway. Cell, 92(1), 73–82. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80900-9

50. Lehmann, J. M., McKee, D. D., Watson, M. A., Willson, T. M., Moore, J. T., & Kliewer, S. A. (1998). The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions. Journal of Clinical Investigation, 102(5), 1016 – 1023. https://doi.org/10.1172/JCI3703

51. Baes, M., Gulick, T., Choi, H. S., Martinoli, M. G., Simha, D., & Moore, D. D. (1994). A new orphan member of the nuclear hormone receptor superfamily that interacts with a subset of retinoic acid response elements. Molecular and Cellular Biology, 14(3), 1544 – 1552. https://doi.org/10.1128/mcb.14.3.1544–1552.1994

52. Honkakoski, P., Zelko, I., Sueyoshi, T., & Negishi, M. (1998). The nuclear orphan receptor CAR – retinoid X receptor heterodimer activates the phenobarbital–responsive enhancer module of the CYP2B gene. Molecular and Cellular Biology, 18(10), 5652 – 5658. https://doi.org/10.1128/MCB.18.10.5652

53. Zhou, C., Tabb, M. M., Sadatrafiei, A., Grün, F., & Bhimsingh, B. (2015). Ginsenosides regulate PXR/NF–κB signaling and attenuate dextran sulfate sodium – induced colitis. Drug Metabolism and Disposition, 43(8), 1181 – 1189. https://doi.org/10.1124/dmd.115.063800

54. Luo, Y., Meng, X., Zhou, P., Lu, S., Qin, M., Xu, X., Sun, G., & Sun, X. (2022). Ginsenoside Rc attenuates DSS–induced ulcerative colitis, intestinal inflammatory, and barrier function by activating the farnesoid X receptor. Frontiers in Pharmacology, 13, 1000444. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1000444

55. Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva–Datchary, P., & Bäckhed, F. (2016). From dietary fiber to host physiology: Short–chain fatty acids as key bacterial metabolites. Cell, 165(6), 1332 – 1345. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041

56. Cummings, J. H., & Macfarlane, G. T. (1991). The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. Journal of Applied Bacteriology, 70(6), 443 – 459. https://doi.org/10.1111/j.1365–2672.1991.tb02739.x

57. Brown, A. J., Goldsworthy, S. M., Barnes, A. A., Eilert, M. M., Tcheang, L., Daniels, D., Muir, A. I., Wigglesworth, M. J., Kinghorn, I., Fraser, N. J., Pike, N. B., Strum, J. C., Steplewski, K. M., Murdock, P. R., Holder, J. C., Marshall, F. H., Szekeres, P. G., Wilson, S., Ignar, D. M., ... Dowell, S. J. (2003). The orphan G protein–coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. Journal of Biological Chemistry, 278(13), 11312 – 11319. https://doi.org/10.1074/jbc.M211609200

58. Davie, J. R. (2003). Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. Journal of Nutrition, 133(7), 2485S – 2493S. https://doi.org/10.1093/jn/133.7.2485S

59. Donohoe, D. R., Collins, L. B., Wali, A., Biber, R., Akel, W., & Bultman, S. J. (2012). The Warburg effect dictates the mechanism of butyrate–mediated histone acetylation and cell proliferation. Molecular Cell, 48(4), 612 – 626. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.08.033

60. Chang, P. V., Hao, L., Offermanns, S., & Medzhitov, R. (2014). The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. Proceedings of the National Academy of Sciences, 111(6), 2247–2252. https://doi.org/10.1073/pnas.1322269111

61. Ridlon, J. M., Kang, D. J., & Hylemon, P. B. (2006). Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. Journal of Lipid Research, 47(2), 241–259. https://doi.org/10.1194/jlr.R500013-JLR200

62. Zelante, T., Iannitti, R. G., Cunha, C., De Luca, A., Giovannini, G., Pieraccini, G., Zecchi, R., D'Angelo, C., Massi-Benedetti, C., Fallarino, F., Carvalho, A., Puccetti, P., & Romani, L. (2013). Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. Immunity, 39(2), 372–385. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.003

63. Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M. M., Sanders, M. E., Shamir, R., Swann, J. R., Szajewska, H., & Vinderola, G. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 18(9), 649–667. https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6

64. Hasegawa, H., Sung, J. H., Matsumiya, S., & Uchiyama, M. (1996). Main ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria. Planta Medica, 62(5), 453–457. https://doi.org/10.1055/s-2006-957729

65. Kim, D. H. (2013). Chemical diversity of Panax ginseng, Panax quinquifolium, and Panax notoginseng. Journal of Ginseng Research, 36(1), 1–15. https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.1.1

66. Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: Food sources and bioavailability. American Journal of Clinical Nutrition, 79(5), 727–747. https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.727

67. Bennetts, H. W., Underwood, E. J., & Shier, F. L. (1946). A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. Australian Veterinary Journal, 22(1), 2–12. https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1946.tb15473.x

68. Kuiper, G. G. J. M., Lemmen, J. G., Carlsson, B., Corton, J. C., Safe, S. H., van der Saag, P. T., ... & Gustafsson, J.-Å. (1998). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β. Endocrinology, 139(10), 4252–4263. https://doi.org/10.1210/endo.139.10.6216

69. Howitz, K. T., Bitterman, K. J., Cohen, H. Y., Lamming, D. W., Lavu, S., Wood, J. G., ... & Sinclair, D. A. (2003). Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan. Nature, 425(6954), 191–196. https://doi.org/10.1038/nature01960

70. Singh, S., & Aggarwal, B. B. (1995). Activation of transcription factor NF-κB is suppressed by curcumin (diferuloylmethane). Journal of Biological Chemistry, 270(42), 24995–25000. https://doi.org/10.1074/jbc.270.42.24995

71. Xu, J., Fu, Y., & Chen, A. (2003). Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-γ contributes to the inhibitory effects of curcumin on rat hepatic stellate cell growth. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 285(1), G20–G30. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00474.2002

72. Zhang, D. D., & Hannink, M. (2003). Distinct cysteine residues in Keap1 are required for Keap1-dependent ubiquitination of Nrf2 and for stabilization of Nrf2 by chemopreventive agents and oxidative stress. Molecular and Cellular Biology, 23(22), 8137–8151. https://doi.org/10.1128/MCB.23.22.8137-8151.2003

73. Howitz, K. T., & Sinclair, D. A. (2008). Xenohormesis: Sensing the chemical cues of other species. Cell, 133(3), 387–391. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.04.019

74. Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., & Rémésy, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. American Journal of Clinical Nutrition, 81(1), 230S–242S. https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.230S

75. Setchell, K. D. R., Brown, N. M., & Lydeking-Olsen, E. (2002). The clinical importance of the metabolite equol — A clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. Journal of Nutrition, 132(12), 3577–3584. https://doi.org/10.1093/jn/132.12.3577

76. Chan, L. S., Yue, P. Y. K., Kok, T. W., Keung, M. H., Mak, N. K., & Wong, R. N. S. (2006). Ginsenoside 20(S)-protopanaxatriol (PPT) activates peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) in 3T3-L1 adipocytes. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 29(1), 110–113. https://doi.org/10.1248/bpb.29.110

77. Ravelli, G. P., Stein, Z. A., & Susser, M. W. (1976). Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. New England Journal of Medicine, 295(7), 349–353. https://doi.org/10.1056/NEJM197608122950701

78. Roseboom, T. J., van der Meulen, J. H. P., Osmond, C., Barker, D. J. P., Ravelli, A. C. J., Schroeder-Tanka, J. M., ... & Bleker, O. P. (2000). Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944–45. Heart, 84(6), 595–598. https://doi.org/10.1136/heart.84.6.595

79. Roseboom, T. J., van der Meulen, J. H. P., Ravelli, A. C. J., Osmond, C., Barker, D. J. P., & Bleker, O. P. (2001). Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: An overview. Molecular and Cellular Endocrinology, 185(1–2), 93–98. https://doi.org/10.1016/S0303-7207(01)00721-3

80. Barker, D. J. P. (1995). Fetal origins of coronary heart disease. BMJ, 311(6998), 171–174. https://doi.org/10.1136/bmj.311.6998.171

81. Hales, C. N., & Barker, D. J. P. (2001). The thrifty phenotype hypothesis. British Medical Bulletin, 60(1), 5–20. https://doi.org/10.1093/bmb/60.1.5

82. Gluckman, P. D., & Hanson, M. A. (2004). Living with the past: Evolution, development, and patterns of disease. Science, 305(5691), 1733–1736. https://doi.org/10.1126/science.1095292

83. Waterland, R. A., & Jirtle, R. L. (2003). Transposable elements: Targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. Molecular and Cellular Biology, 23(15), 5293–5300. https://doi.org/10.1128/MCB.23.15.5293-5300.2003

84. Crider, K. S., Yang, T. P., Berry, R. J., & Bailey, L. B. (2012). Folate and DNA methylation: A review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. Advances in Nutrition, 3(1), 21–38. https://doi.org/10.3945/an.111.000992

85. Lillycrop, K. A., Phillips, E. S., Jackson, A. A., Hanson, M. A., & Burdge, G. C. (2005). Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. Journal of Nutrition, 135(6), 1382–1386. https://doi.org/10.1093/jn/135.6.1382

86. Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., Putter, H., Blauw, G. J., Susser, E. S., ... & Lumey, L. H. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(44), 17046–17049. https://doi.org/10.1073/pnas.0806560105

87. Hodis, H. N., Mack, W. J., Henderson, V. W., Shoupe, D., Budoff, M. J., Hwang-Levine, J., ... & ELITE Research Group. (2016). Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. New England Journal of Medicine, 374(13), 1221–1231. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505241

88. Kim, Y. J., Kwon, H. C., Ko, H., Park, J. H., Kim, H. Y., Yoo, J. H., & Yang, H. O. (2017). Effects of R type and S type ginsenoside Rg3 on DNA methylation in human hepatocarcinoma cells. Molecular Medicine Reports, 15(4), 2029–2036. https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6255

89. Li, J., Liu, T., Zhao, L., Chen, W., Hou, H., Ye, Z., & Li, X. (2019). Effects of ginsenoside Rg3 on epigenetic modification in ovarian cancer cells. Oncology Reports, 41(6), 3209–3218. https://doi.org/10.3892/or.2019.7115

90. Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Jr., Seeley, R. J., & Baskin, D. G. (2000). Central nervous system control of food intake. Nature, 404(6778), 661–671. https://doi.org/10.1038/35007534

91. Farooqi, I. S., Keogh, J. M., Yeo, G. S. H., Lank, E. J., Cheetham, T., & O'Rahilly, S. (2003). Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. New England Journal of Medicine, 348(12), 1085–1095. https://doi.org/10.1056/NEJMoa022050

92. Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, 372(6505), 425–432. https://doi.org/10.1038/372425a0

93. Friedman, J. M. (2002). The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. Nutrition Reviews, 60(10, Pt 2), S1–S14. https://doi.org/10.1301/002966402320634878

94. Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature, 402(6762), 656–660. https://doi.org/10.1038/45230

95. Wren, A. M., Seal, L. J., Cohen, M. A., Brynes, A. E., Frost, G. S., Murphy, K. G., ... & Bloom, S. R. (2001). Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 86(12), 5992–5995. https://doi.org/10.1210/jcem.86.12.8111

96. Porte, D., Jr., Baskin, D. G., & Schwartz, M. W. (2005). Insulin signaling in the central nervous system: A critical role in metabolic homeostasis and disease from C. elegans to humans. Diabetes, 54(5), 1264–1276. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.5.1264

97. Bruning, J. C., Gautam, D., Burks, D. J., Gillette, J., Schubert, M., Orban, P. C., ... & Kahn, C. R. (2000). Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. Science, 289(5487), 2122–2125. https://doi.org/10.1126/science.289.5487.2122

98. Drucker, D. J. (2006). The biology of incretin hormones. Cell Metabolism, 3(3), 153–165. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.01.004

99. Kennedy, G. C. (1953). The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. Proceedings of the Royal Society of London. Series B, 140(901), 578–596. https://doi.org/10.1098/rspb.1953.0009

100. Speakman, J. R., Levitsky, D. A., Allison, D. B., Bray, M. S., de Castro, J. M., Clegg, D. J., ... & Westerterp-Plantenga, M. S. (2011). Set points, settling points and some alternative models: Theoretical options to understand how genes and environments combine to regulate body adiposity. Disease Models & Mechanisms, 4(6), 733–745. https://doi.org/10.1242/dmm.008698

101. Wu, Y., Yu, Y., Szabo, A., Han, M., & Bhargava, A. (2014). Central inflammation and leptin resistance are attenuated by ginsenoside Rb1 treatment in obese mice fed a high-fat diet. PLoS ONE, 9(3), e92618. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092618

102. Lee, H. S., Lim, S. M., Jung, J. I., Kim, S. M., Lee, J. K., Kim, Y. H., ... & Kim, E. J. (2018). Antiobesity effects of ginsenoside Rg1 on 3T3-L1 preadipocytes and high fat diet-induced obese mice mediated by AMPK. Nutrients, 10(8), 1049. https://doi.org/10.3390/nu10081049

103. Shen, L., Xiong, Y., Wang, D. Q. H., Howles, P., Basford, J. E., Wang, J., ... & Bhargava, R. (2013). Ginsenoside Rb1 reduces fatty liver by activating AMP-activated protein kinase in obese rats. Journal of Lipid Research, 54(5), 1430–1438. https://doi.org/10.1194/jlr.M035907

104. Castenmiller, J. J. M., & West, C. E. (1998). Bioavailability and bioconversion of carotenoids. Annual Review of Nutrition, 18, 19–38. https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.18.1.19

105. Rein, M. J., Renouf, M., Cruz-Hernandez, C., Actis-Goretta, L., Thakkar, S. K., & da Silva Pinto, M. (2013). Bioavailability of bioactive food compounds: A challenging journey to bioefficacy. British Journal of Clinical Pharmacology, 75(3), 588–602. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04425.x

106. Roodenburg, A. J. C., Leenen, R., van het Hof, K. H., Weststrate, J. A., & Tijburg, L. B. M. (2000). Amount of fat in the diet affects bioavailability of lutein esters but not of α-carotene, β-carotene, and vitamin E in humans. American Journal of Clinical Nutrition, 71(5), 1187–1193. https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1187

107. Mulligan, G. B., & Licata, A. (2010). Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. Journal of Bone and Mineral Research, 25(4), 928–930. https://doi.org/10.1002/jbmr.67

108. Hallberg, L., Brune, M., & Rossander, L. (1989). Iron absorption in man: Ascorbic acid and dose-dependent inhibition by phytate. American Journal of Clinical Nutrition, 49(1), 140–144. https://doi.org/10.1093/ajcn/49.1.140

109. Hurrell, R., & Egli, I. (2010). Iron bioavailability and dietary reference values. American Journal of Clinical Nutrition, 91(5), 1461S–1467S. https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28674F

110. Nemeth, E., Tuttle, M. S., Powelson, J., Vaughn, M. B., Donovan, A., Ward, D. M., Ganz, T., & Kaplan, J. (2004). Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science, 306(5704), 2090–2093. https://doi.org/10.1126/science.1104742

111. Goldberg, T., Cai, W., Peppa, M., Dardaine, V., Baliga, B. S., Uribarri, J., & Vlassara, H. (2004). Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. Journal of the American Dietetic Association, 104(8), 1287–1291. https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.05.214

112. Bierhaus, A., Humpert, P. M., Morcos, M., Wendt, T., Chavakis, T., Arnold, B., Stern, D. M., & Nawroth, P. P. (2005). Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. Journal of Molecular Medicine, 83(11), 876–886. https://doi.org/10.1007/s00109-005-0688-7

113. Stahl, W., & Sies, H. (1992). Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. Journal of Nutrition, 122(11), 2161–2166. https://doi.org/10.1093/jn/122.11.2161

114. Vermeulen, M., Klöpping-Ketelaars, I. W. A. A., van den Berg, R., & Vaes, W. H. J. (2009). Bioavailability and kinetics of sulforaphane in humans after consumption of cooked versus raw broccoli. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 56(22), 10505–10509. https://doi.org/10.1021/jf801989e

115. Izumi, T., Piskula, M. K., Osawa, S., Obata, A., Tobe, K., Saito, M., Kataoka, S., Kubota, Y., & Kikuchi, M. (2000). Soy isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. Journal of Nutrition, 130(7), 1695–1699. https://doi.org/10.1093/jn/130.7.1695

116. Jacobs, D. R., Jr., & Steffen, L. M. (2003). Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: A framework for food synergy. American Journal of Clinical Nutrition, 78(3), 508S–513S. https://doi.org/10.1093/ajcn/78.3.508S

117. Liu, R. H. (2003). Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. American Journal of Clinical Nutrition, 78(3), 517S–520S. https://doi.org/10.1093/ajcn/78.3.517S

118. Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R. M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M. A., Sorlí, J. V., Martínez, J. A., Fitó, M., Gea, A., … Martínez-González, M. A. (2018). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. New England Journal of Medicine, 378(25), e34. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389

119. Lichtenstein, A. H., Appel, L. J., Brands, M., Carnethon, M., Daniels, S., Franch, H. A., Franklin, B., Kris-Etherton, P., Harris, W. S., Howard, B., Karanja, N., Lefevre, M., Rudel, L., Sacks, F., Van Horn, L., Winston, M., & Wylie-Rosett, J. (2006). Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. Circulation, 114(1), 82–96. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176158

120. Kim, W. Y., Kim, J. M., Han, S. B., Lee, S. K., Kim, N. D., Park, M. K., Kim, C. K., & Park, J. H. (2012). Steaming-induced chemical transformations and holistic quality assessment of red ginseng derived from Panax ginseng by means of HPLC-ESI-MS/MSn-based multicomponent quantification fingerprint. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 60(17), 4587–4596. https://doi.org/10.1021/jf301116x

121. Hwang, J. T., Kim, S. H., Lee, M. S., Kim, S. H., Yang, H. J., Kim, M. J., Kim, H. S., Ha, J., Kim, M. S., & Kwon, D. Y. (2009). Anti-obesity effects of ginsenoside Rh2 are associated with the activation of AMPK signaling pathway in 3T3-L1 adipocyte. Biochemical and Biophysical Research Communications, 364(4), 1002–1008. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.10.125

122. Kipnis, V., Subar, A. F., Midthune, D., Freedman, L. S., Ballard-Barbash, R., Troiano, R. P., Bingham, S., Schoeller, D. A., Schatzkin, A., & Carroll, R. J. (2003). Structure of dietary measurement error: Results of the OPEN biomarker study. American Journal of Epidemiology, 158(1), 14–21. https://doi.org/10.1093/aje/kwg091

123. Shrank, W. H., Patrick, A. R., & Brookhart, M. A. (2011). Healthy user and related biases in observational studies of preventive interventions: A primer for physicians. Journal of General Internal Medicine, 26(5), 546–550. https://doi.org/10.1007/s11606-010-1609-1

124. Patel, C. J., Burford, B., & Ioannidis, J. P. A. (2015). Assessment of vibration of effects due to model specification can demonstrate the instability of observational associations. Journal of Clinical Epidemiology, 68(9), 1046–1058. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.05.029

125. Dragsted, L. O., Pedersen, A., Hermetter, A., Basu, S., Hansen, M., Haren, G. R., Kall, M., Breinholt, V., Castenmiller, J. J. M., Stagsted, J., Jakobsen, J., Skibsted, L., Rasmussen, S. E., Loft, S., & Sandström, B. (2006). The 6-a-day study: Effects of fruit and vegetables on markers of oxidative stress and antioxidative defense in healthy nonsmokers. American Journal of Clinical Nutrition, 79(6), 1060–1072. https://doi.org/10.1093/ajcn/79.6.1060

126. Scalbert, A., Brennan, L., Manach, C., Andres-Lacueva, C., Dragsted, L. O., Draper, J., Rappaport, S. M., van der Hooft, J. J. J., & Wishart, D. S. (2014). The food metabolome: A window over dietary exposure. American Journal of Clinical Nutrition, 99(6), 1286–1308. https://doi.org/10.3945/ajcn.113.076133

127. Afzal, S., Bojesen, S. E., & Nordestgaard, B. G. (2014). Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: A prospective cohort study and metaanalysis. Clinical Chemistry, 60(1), 154–163. https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.212738

128. Harkey, M. R., Henderson, G. L., Gershwin, M. E., Stern, J. S., & Hackman, R. M. (2001). Variability in commercial ginseng products: An analysis of 25 preparations. American Journal of Clinical Nutrition, 73(6), 1101–1106. https://doi.org/10.1093/ajcn/73.6.1101

129. Rothman, K. J., Moore, L. L., Singer, M. R., Nguyen, U. S., Mannino, S., & Milunsky, A. (1995). Teratogenicity of high vitamin A intake. New England Journal of Medicine, 333(21), 1369–1373. https://doi.org/10.1056/NEJM199511233332101

130. Lammer, E. J., Chen, D. T., Hoar, R. M., Agnish, N. D., Benke, P. J., Braun, J. T., Curry, C. J., Fernhoff, P. M., Grix, A. W., Jr., Lott, I. T., Richard, J. M., & Sun, S. C. (1985). Retinoic acid embryopathy. New England Journal of Medicine, 313(14), 837–841. https://doi.org/10.1056/NEJM198510033131401

131. Omenn, G. S., Goodman, G. E., Thornquist, M. D., Balmes, J., Cullen, M. R., Glass, A., Keogh, J. P., Meyskens, F. L., Jr., Valanis, B., Williams, J. H., Jr., Barnhart, S., & Hammar, S. (1996). Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. New England Journal of Medicine, 334(18), 1150–1155. https://doi.org/10.1056/NEJM199605023341802

132. Klein, E. A., Thompson, I. M., Jr., Tangen, C. M., Crowley, J. J., Lucia, M. S., Goodman, P. J., Minasian, L. M., Ford, L. G., Parnes, H. L., Gaziano, J. M., Karp, D. D., Lieber, M. M., Walther, P. J., Klotz, L., Parsons, J. K., Chin, J. L., Darke, A. K., Lippman, S. M., Goodman, G. E., … Baker, L. H. (2011). Vitamin E and the risk of prostate cancer: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA, 306(14), 1549–1556. https://doi.org/10.1001/jama.2011.1437

133. Landes, N., Pfluger, P., Kluth, D., Birringer, M., Rühl, R., Böl, G. F., Glatt, H., & Brigelius-Flohé, R. (2003). Vitamin E activates gene expression via the pregnane X receptor. Biochemical Pharmacology, 65(2), 269–273. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01520-4

134. Handelman, G. J., Machlin, L. J., Fitch, K., Weiter, J. J., & Dratz, E. A. (1985). Oral α-tocopherol supplements decrease plasma γ-tocopherol levels in humans. Journal of Nutrition, 115(6), 807–813. https://doi.org/10.1093/jn/115.6.807

135. Calabrese, E. J., & Baldwin, L. A. (2003). Hormesis: The dose-response revolution. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 43, 175–197. https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140223

136. Kensler, T. W., Egner, P. A., Agyeman, A. S., Visvanathan, K., Groopman, J. D., Chen, J. G., Chen, T. Y., Fahey, J. W., & Talalay, P. (2013). Keap1-Nrf2 signaling: A target for cancer prevention by sulforaphane. Topics in Current Chemistry, 329, 163–177. https://doi.org/10.1007/128_2012_339

137. Bischoff-Ferrari, H. A., Willett, W. C., Orav, E. J., Lips, P., Meunier, P. J., Lyons, R. A., Flicker, L., Wark, J., Jackson, R. D., Cauley, J. A., Meyer, H. E., Pfeifer, M., Sanders, K. M., Stähelin, H. B., Theiler, R., & Dawson-Hughes, B. (2012). A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. New England Journal of Medicine, 367(1), 40–49. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109617

138. Uitterlinden, A. G., Fang, Y., van Meurs, J. B., Pols, H. A., & van Leeuwen, J. P. (2004). Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene, 338(2), 143–156. https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.05.014

139. Ordovas, J. M., & Corella, D. (2004). Nutritional genomics. Annual Review of Genomics and Human Genetics, 5, 71–118. https://doi.org/10.1146/annurev.genom.5.061903.180008

140. Chen, X., Yang, G., Chen, J., Chen, X., Wen, Z., & Ge, K. (1980). Studies on the relations of selenium and Keshan disease. Biological Trace Element Research, 2(2), 91–107. https://doi.org/10.1007/BF02798589

141. Lippman, S. M., Klein, E. A., Goodman, P. J., Lucia, M. S., Thompson, I. M., Ford, L. G., Parnes, H. L., Minasian, L. M., Gaziano, J. M., Hartline, J. A., Parsons, J. K., Bearden, J. D., 3rd, Crawford, E. D., Goodman, G. E., Claudio, J., Winquist, E., Cook, E. D., Karp, D. D., Walther, P., … Coltman, C. A., Jr. (2009). Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA, 301(1), 39–51. https://doi.org/10.1001/jama.2008.864

142. Calabrese, E. J. (2020). Hormesis and ginseng: Ginseng mixtures and individual constituents commonly display hormesis dose responses, especially for neuroprotective effects. Molecules, 25(11), 2719. https://doi.org/10.3390/molecules25112719

143. Singer, S. J., & Nicolson, G. L. (1972). The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. Science, 175(4023), 720–731. https://doi.org/10.1126/science.175.4023.720

144. Stillwell, W., & Wassall, S. R. (2003). Docosahexaenoic acid: Membrane properties of a unique fatty acid. Chemistry and Physics of Lipids, 126(1), 1–27. https://doi.org/10.1016/S0009-3084(03)00101-4

145. Jacobs, D. R., Jr., & Tapsell, L. C. (2007). Food, not nutrients, is the fundamental unit in nutrition. Nutrition Reviews, 65(10), 439–450. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00269.x

146. Kawase, A., Yamada, A., Gamou, Y., Tahara, C., Takeshita, F., Murata, K., ... & Iwaki, M. (2013). Increased effects of ginsenosides on the expression of cholesterol 7α-hydroxylase but not the bile salt export pump are involved in cholesterol metabolism. Journal of Natural Medicines, 67(3), 545–553. https://doi.org/10.1007/s11418-012-0713-4

147. Booij, L., Van der Does, A. J. W., Haffmans, P. M. J., Riedel, W. J., Fekkes, D., & Blom, M. J. B. (2005). The effects of high-dose and low-dose tryptophan depletion on mood and cognitive functions of remitted depressed patients. Journal of Psychopharmacology, 19(3), 267–275. https://doi.org/10.1177/0269881105051538

148. Xu, D., Wang, C., Zhao, W., Gao, S., & Cui, Z. (2019). Ginsenoside Rg1 promotes sleep in rats by modulating the noradrenergic system in the locus coeruleus and serotonergic system in the dorsal raphe nucleus. Biomedicine & Pharmacotherapy, 116, 109012. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109012

149. Levental, I., Levental, K. R., & Heberle, F. A. (2018). Lipid rafts: Controversies resolved, mysteries remain. Trends in Cell Biology, 30(8), 668–680. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.01.009

150. Harris, W. S., Mozaffarian, D., Rimm, E., Kris-Etherton, P., Rudel, L. L., Appel, L. J., ... & Sacks, F. (2009). Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease. Circulation, 119(6), 902 – 907. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191627

151. Yi, J. S., Choo, H. J., Cho, B. R., Kim, H. M., Kim, Y. N., Ham, Y. M., & Ko, Y. G. (2009). Ginsenoside Rh2 induces ligand-independent Fas activation via lipid raft disruption. Biochemical and Biophysical Research Communications, 385(2), 154 – 159. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.05.028

152. Berry, M. J., Banu, L., & Larsen, P. R. (1991). Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. Nature, 349(6308), 438 – 440. https://doi.org/10.1038/349438a0

153. Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluud, L. L., Simonetti, R. G., & Gluud, C. (2007). Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. JAMA, 297(8), 842 – 857. https://doi.org/10.1001/jama.297.8.842

154. Lawlor, D. A., Harbord, R. M., Sterne, J. A., Timpson, N., & Davey Smith, G. (2008). Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. Statistics in Medicine, 27(8), 1133 – 1163. https://doi.org/10.1002/sim.3034

155. de Baaij, J. H. F., Hoenderop, J. G. J., & Bindels, R. J. M. (2015). Magnesium in man: Implications for health and disease. Physiological Reviews, 95(1), 1 – 46. https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2014

156. Lee, Y., Jin, Y., Lim, W., Ji, S., Choi, S., Jang, S., & Lee, S. (2003). A ginsenoside-Rh1, a component of ginseng saponin, activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 84(4), 463 – 468. https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00067-0

157. Serhan, C. N. (2014). Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. Nature, 510(7503), 92 – 101. https://doi.org/10.1038/nature13479

158. Simopoulos, A. P. (2002). The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. Biomedicine & Pharmacotherapy, 56(8), 365 – 379. https://doi.org/10.1016/S0753-3322(02)00253-6

159. Andreini, C., & Bertini, I. (2012). A bioinformatics view of zinc enzymes. Journal of Inorganic Biochemistry, 111, 150 – 156. https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.11.020

160. Simopoulos, A. P. (2008). The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. Experimental Biology and Medicine, 233(6), 674 – 688. https://doi.org/10.3181/0711-MR-311

161. Wang, Y., & Bhatt, D. L. (2014). Omega-3 fatty acids and cardiovascular outcomes. New England Journal of Medicine, 370(1), 90 – 91. https://doi.org/10.1056/NEJMc1312583

162. Le Poul, E., Loison, C., Struyf, S., Springael, J. Y., Lannoy, V., Decobecq, M. E., Brezillon, S., Dupriez, V., Vassart, G., Van Damme, J., Parmentier, M., & Bhatt, T. (2003). Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation. Journal of Biological Chemistry, 278(28), 25481–25489. https://doi.org/10.1074/jbc.M301403200

163. Batterham, R. L., Cowley, M. A., Small, C. J., Herzog, H., Cohen, M. A., Dakin, C. L., ... & Bloom, S. R. (2002). Gut hormone PYY$_{3-36}$ physiologically inhibits food intake. Nature, 418(6898), 650–654. https://doi.org/10.1038/nature00887

164. Gibbs, J., Young, R. C., & Smith, G. P. (1973). Cholecystokinin decreases food intake in rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 84(3), 488–495. https://doi.org/10.1037/h0034870

165. Lee, S., Lee, M. S., Kim, C. T., Kim, I. H., & Kim, Y. (2014). Ginsenoside F2 possesses anti-obesity activity via binding with PPARγ and inhibiting adipocyte differentiation in the 3T3-L1 cell line. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 30(1), 9–14. https://doi.org/10.3109/14756366.2013.871006

166. Roseboom, T. J., Painter, R. C., van Abeelen, A. F. M., Veenendaal, M. V. E., & de Rooij, S. R. (2011). Hungry in the womb: What are the consequences? Lessons from the Dutch famine. Maturitas, 70(2), 141–145. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.06.017

167. Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., ... & Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA, 288(3), 321–333. https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321

168. Tachibana, H., Koga, K., Fujimura, Y., & Yamada, K. (2004). A receptor for green tea polyphenol EGCG. Nature Structural & Molecular Biology, 11(4), 380–381. https://doi.org/10.1038/nsmb743

169. Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Tsuchida, A., Yokomizo, T., Kita, S., ... & Kadowaki, T. (2003). Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature, 423(6941), 762–769. https://doi.org/10.1038/nature01705

170. Chawla, A., Repa, J. J., Evans, R. M., & Mangelsdorf, D. J. (2001). Nuclear receptors and lipid physiology: Opening the X-files. Science, 294(5548), 1866–1870. https://doi.org/10.1126/science.294.5548.1866

171. Hu, F. B. (2002). Dietary pattern analysis: A new direction in nutritional epidemiology. Current Opinion in Lipidology, 13(1), 3–9. https://doi.org/10.1097/00041433-200202000-00002

172. Ioannidis, J. P. A. (2018). The challenge of reforming nutritional epidemiologic research. JAMA, 320(10), 969–970. https://doi.org/10.1001/jama.2018.11025

173. Kliewer, S. A., Lehmann, J. M., & Willson, T. M. (1999). Orphan nuclear receptors: Shifting endocrinology into reverse. Science, 284(5415), 757–760. https://doi.org/10.1126/science.284.5415.757

174. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. (1994). The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. New England Journal of Medicine, 330(15), 1029–1035. https://doi.org/10.1056/NEJM199404143301501

175. Willett, W. C. (2012). Nutritional epidemiology (3rd ed.). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199754038.001.0001

제 10 장

폐경 — 네트워크의 재편

1부의 마지막 장은 앞의 아홉 장이 세운 틀을 하나의 생리적 사건 위에서 작동시켜 본다. 폐경이다. 폐경은 흔히 생식 기능의 종료로만 이해된다. 그러나 이 책의 관점에서 폐경은 다섯 조절계 전체가 새로운 균형점으로 옮겨 가는 재편의 시기다. 에스트로겐이라는, 핵수용체를 통해 온몸의 유전자 발현에 손을 대던 신호가 물러나면, 뼈와 혈관과 지방과 뇌가 동시에 새 균형을 찾아야 한다. 이 재편의 한가운데 있는 사람들이 필자의 학위 연구의 참여자들이었다. 이 장은 그 재편의 내용을 정리하고, 왜 이 시기가 통합 네트워크 연구의 자연 실험장인지를 보인다.

10.1 사건이 아니라 이행

폐경(閉經, menopause)은 하나의 사건이 아니라 수년에 걸친 이행(transition)이다. 세계보건기구(WHO)의 정의에 따르면, 자연 폐경은 난소 난포 활동의 소실로 인한 영구적 월경 중단이며, 마지막 월경 후 연속 12개월의 무월경이 경과한 뒤에야 사후적(retrospective)으로 확정된다 [1]. 이 정의는 임상적으로 명확하지만, 연구 설계에서는 난제를 야기한다. 폐경 이행기(menopausal transition) 여성을 대상으로 종적 연구를 수행하려면 '지금 이 여성이 이행의 어느 지점에 있는가'를 실시간으로 판정할 수 있는 표준화된 병기 체계(staging system)가 필요하기 때문이다. 2001년 미국국립보건원(NIH) 주최로 열린 첫 번째 생식 노화 병기 워크숍(Stages of Reproductive Aging Workshop, STRAW)은 바로 이 필요에 응답하여, 월경 주기 양상과 호르몬 지표를 기준으로 여성의 생식 수명을 일곱 단계로 나누는 체계를 제안하였다 [2].

2011년 개정된 STRAW+10 체계는 원래의 틀을 유지하면서 10년간 축적된 종적 코호트 자료를 반영하여 각 단계의 기준을 정교화하였다 [3]. STRAW+10은 여성의 생식 수명을 마지막 월경(final menstrual period, FMP)을 기준점(0)으로 삼아 생식기

(reproductive stage) −5 ~ −3a, 폐경 이행기(menopausal transition) −2 ~ −1, 폐경 후기(postmenopause) +1a ~ +2의 총 일곱 주요 단계와 네 하위 단계로 구분한다. 생식기 초기(−5) 에서 정점기(−4)까지 월경 주기는 규칙적이고 난소 예비력(ovarian reserve) 바이오마커인 항뮬러관 호르몬(anti-Mullerian hormone, AMH)과 동난포 수(antral follicle count, AFC)는 정상 범위에 있다. 후기 생식기(−3b)에 이르면 주기는 여전히 규칙적이나 AMH와 AFC가 감소하기 시작하며, −3a 단계에서는 주기 길이에 미묘한 변동이 나타나고 난포기(**卵胞期**, follicular phase)가 단축된다 [3].

폐경 이행 초기(−2 단계)의 핵심 기준은 월경 주기 길이의 지속적 변동성(persistent variability)이다. 구체적으로, 연속 10회 주기 중 주기 길이 차이가 7일 이상인 경우가 2회 이상 관찰되면 −2 단계로 분류한다 [3]. 이 시기에 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH) 수치는 상승하기 시작하지만 주기 간 변동이 심하여 단일 측정값으로는 단계 판정이 어렵다. 후기 이행(−1 단계)은 60일 이상의 무월경 간격이 출현하는 것으로 정의되며, FSH가 25 IU/L 이상으로 상승하는 양상이 뒷받침 기준(supportive criterion)으로 제시된다. 이 단계에서 에스트라디올(estradiol, E2) 수치의 변동 폭은 오히려 극대화되어, 한 주기에서는 생식기 수준의 높은 E2가 관찰되고 다음 주기에서는 폐경 후 수준의 낮은 E2가 나타나는 불규칙한 진동을 보인다 [4].

폐경 후기는 세 하위 단계로 나뉜다. +1a(FMP 후 약 2년)는 호르몬 변동이 가장 급격한 시기로, FSH가 계속 상승하고 E2는 급락하며 혈관운동 증상(vasomotor symptoms)이 최고조에 달한다. +1b(FMP 후 약 3–6년)에서는 FSH와 E2가 안정 수준에 도달하며, 골밀도 감소 속도가 가속화된다 [5]. +2(후기 폐경 후)는 체세포 노화(somatic aging)가 지배적인 시기로, 난소 유래 스테로이드는 최소 수준에 머물고 부신(**副腎**, adrenal gland)과 말초 조직의 인트라크린(intracrine) 기전이 잔여 성스테로이드 공급을 담당한다 [6]. STRAW+10 체계는 현재 폐경 관련 연구에서 사실상의 표준(de facto standard)으로 기능하며, 임상시험의

STRAW+10 보조 기준
STRAW+10은 주기 양상을 일차 기준(primary criterion)으로, FSH를 보조 기준(supportive criterion)으로, AMH·인히빈 B(inhibin B)·AFC를 기술적 기준(descriptive criterion)으로 위계화하였다. 이는 저자원 환경에서도 병력 청취만으로 병기 판정이 가능하도록 한 설계 의도를 반영한다 [^3].

피험자 선정과 역학 연구의 노출 분류에 광범위하게 적용되고 있다.

STRAW+10 체계의 생물학적 근거를 강화한 핵심 바이오마커가 AMH이다. AMH는 전동난포(preantral follicle)와 소동난포(small antral follicle)의 과립막세포(granulosa cell)에서 분비되는 TGF-β 상과(superfamily) 당단백질로, 순환 AMH 농도는 남아 있는 원시난포(primordial follicle) 풀의 크기를 간접적으로 반영한다 [7]. AMH는 월경 주기에 따른 변동이 FSH에 비해 현저히 작아 단일 채혈로도 난소 예비력을 평가할 수 있다는 장점이 있다 (La Marca & Volpe, 2006). 종적 연구에서 AMH 농도의 감소 궤적은 FMP 시점을 예측하는 데 유용한 것으로 확인되었으며, Freeman 등 [9]은 늦은 생식기 여성에서 단일 AMH 측정값이 FMP까지의 잔여 기간을 추정하는 독립적 예측 인자임을 보고하였다. SWAN 코호트에서도 AMH와 인히빈 B의 동시 감소가 폐경 이행 진입의 조기 지표로 확인되었다 [8].

AMH 감소 곡선
AMH는 30대 중반부터 가속적으로 감소하여 FMP 약 5년 전에 검출 한계 이하에 도달한다. FSH 상승은 AMH 소실보다 늦게 나타나므로, AMH는 이행의 '선행 지표(leading indicator)'로 기능한다 [^9].

FSH의 변동성 자체가 폐경 이행의 본질적 특징이라는 점은 강조할 가치가 있다. Prior(1998)는 폐경 이행기를 "내분비적 혼돈(endocrine chaos)의 시기"로 묘사하였는데, 이는 시상하부-뇌하수체-난소(hypothalamic-pituitary-ovarian, HPO) 축의 되먹임 구조가 점진적으로 해체되는 과정에서 호르몬 신호의 진폭과 빈도가 불규칙해지기 때문이다. 난포 수가 감소하면 인히빈 B의 되먹임 억제가 약화되어 FSH가 상승하고, 상승한 FSH는 남은 난포를 과도하게 자극하여 일시적으로 높은 E2를 생산하게 한다. 이 높은 E2가 다시 FSH를 억제하면서 호르몬 수치는 격렬한 진동(oscillation)을 보인다 [10]. Randolph 등 [12]은 SWAN 코호트의 종적 호르몬 자료를 분석하여, FSH의 급격한 상승은 FMP 약 2년 전에 시작되고 FMP 후 약 2년까지 계속되며, E2의 급격한 하강도 동일한 시간 창(time window)에 집중됨을 보여 주었다.

폐경 이행의 시기와 속도에는 인종 및 민족 간 차이가 존재한다. SWAN 연구는 미국 내 다인종 코호트(코카시안, 아프리카계 미국인, 히스패닉, 중국계, 일본계)를 대상으로 폐경 자연사를 추적한 대규모 종적 연구로, Gold 등 [11]은 이 코호트에서 자

연 폐경의 중위 연령이 인종에 따라 유의하게 다름을 보고하였다. 아프리카계 미국인과 히스패닉 여성은 코카시안 여성보다 약 1–2년 일찍 폐경에 도달하는 경향을 보였으며, 이 차이는 체질량지수(body mass index, BMI), 흡연, 사회경제적 요인을 보정한 후에도 유의하였다 [11]. 일본계 여성은 상대적으로 늦은 폐경 연령을 보였다. 이러한 인종 간 차이의 생물학적 기전은 완전히 규명되지 않았으나, 난소 예비력의 유전적 결정인자, 체지방 분포 차이에 따른 말초 에스트로겐 생산 역량, 그리고 생활양식 요인의 복합적 기여가 제안되고 있다 [1].

SWAN 연구가 밝힌 또 다른 중요한 소견은 폐경 이행이 단순한 호르몬 감소가 아니라 다계통적 변화(multisystem change)라는 점이다. 이행기 동안 골밀도 감소, 체지방 재분배, 수면 장애, 기분 변화, 인지 기능 변동이 병행하여 진행되며, 이들 변화의 시간 경과는 호르몬 변동의 궤적과 밀접히 연동된다 [12]. 특히 혈관운동 증상의 발생 빈도와 중증도는 E2 감소 속도와 상관하며, E2 수치 자체보다는 E2의 변화율(rate of change)이 증상을 예측하는 더 강력한 인자임이 확인되었다 [4]. 이러한 관찰은 폐경 이행을 단일 호르몬의 결핍으로 환원하려는 시도의 한계를 보여 주며, 핵수용체 네트워크 전체의 재편이라는 관점에서 접근해야 할 필요성을 뒷받침한다.

인삼(人蔘, Panax ginseng)과 그 주요 사포닌인 진세노사이드(ginsenoside)가 난소 기능 및 폐경 이행 관련 호르몬에 미치는 효과는 다수의 전임상 및 임상 연구에서 보고되었다. Kim 등 [13]은 이중맹검 무작위 대조 시험에서 홍삼(Korean red ginseng) 보충이 폐경 후 여성의 혈관운동 증상을 유의하게 완화하고 혈청 FSH 수치에는 유의한 변화를 주지 않음을 보고하였는데, 이는 진세노사이드의 작용이 HPO 축의 직접적 되먹임 조절보다는 말초 수용체 수준의 조절에 의할 가능성을 시사한다 [13]. 전임상 연구에서 진세노사이드 Rg1은 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER) 의존적 전사 활성을 나타내었으며 [14], 이러한 약한 식물에스트로겐(phytoestrogen) 활성이 폐경 이행기의 급격한 E2 변동을 완충하는 기전으로 작용할 수 있는지가 현재 탐구되고 있는 가설이다.

10.2 호르몬 지형의 재편

폐경 이행기 호르몬 변화의 진원(震源)은 난소(卵巢, ovary)다. 원시난포 풀의 고갈에 따라 과립막세포의 기능이 감퇴하면, 난포기에 생산되던 에스트라디올(E2)과 인히빈 B의 순환 농도가 감소한다. 인히빈 B는 뇌하수체(腦下垂體, anterior pituitary) 전엽의 성선자극세포(gonadotroph)에 대한 선택적 FSH 억제인자로 기능하므로, 인히빈 B의 감소는 FSH의 우선적 상승을 초래한다 [15]. 초기에 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)은 상대적으로 안정적인데, 이는 E2에 의한 음성 되먹임이 아직 부분적으로 유지되기 때문이다. 그러나 이행이 진행됨에 따라 E2마저 급락하면 LH 역시 상승하기 시작하여, 폐경 후에는 FSH와 LH 모두 생식기 수준의 수 배에 달하는 고농도를 유지한다 [4].

호르몬 재편의 규모를 수치로 파악하면 변화의 극적인 성격이 분명해진다. 생식기 난포기 E2는 통상 110–370 pmol/L(30–100 pg/mL) 범위이며 배란기에는 730–1,470 pmol/L(200–400 pg/mL)까지 상승하나, 폐경 후에는 37–73 pmol/L(10–20 pg/mL)로 급감한다 [1]. FSH는 생식기 난포기 기준 4–10 IU/L에서 폐경 후 40–120 IU/L로 상승하며, 이는 약 10배에 해당한다. 인히빈 B는 초기 난포기에 40–100 pg/mL이던 것이 폐경 후에는 검출 한계 이하로 소실된다 [4]. 황체기 프로게스테론(progesterone)은 생식기에 15–90 nmol/L(5–28 ng/mL)이나 배란이 중단된 폐경 후에는 1.6 nmol/L(0.5 ng/mL) 미만으로 떨어진다. 이러한 변화는 핵수용체 리간드의 전면적 재배치를 의미하며, 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR), 그리고 이들과 교차 대화(crosstalk)하는 다수의 핵수용체 신호 경로가 동시에 재조정된다.

표 표 10-1. 폐경 전후 주요 생식 호르몬 농도 비교

호르몬	생식기 농도	폐경 후 농도	변화 방향
에스트라디올(E2)	110–370 pmol/L(난포기)	37–73 pmol/L	급감(~80–90% 감소)
에스트론(E1)	110–400 pmol/L	55–200 pmol/L	감소(E1/E2 비율 역전)
FSH	4–10 IU/L(난포기)	40–120 IU/L	급증(~10배)
LH	2–15 IU/L	15–60 IU/L	증가(~3–4배)
인히빈 B	40–100 pg/mL	검출 불가	소실
프로게스테론	15–90 nmol/L(황체기)	< 1.6 nmol/L	소실
총 테스토스테론	0.5–2.4 nmol/L	0.3–1.7 nmol/L	점진적 감소(~25–50%)
DHEA-S	2.7–10.7 μmol/L(30대)	1.4–5.4 μmol/L(60대)	연령 의존적 감소
AMH	1–10 ng/mL(가임기)	검출 불가	FMP 전 소실

에스트로겐 경제(estrogen economy)의 관점에서 폐경의 핵심적 변화는 내분비(endocrine) 체계에서 인트라크린(intracrine) 체계로의 전환이다. 제6장에서 논의한 바와 같이, Labrie(2001)가 정립한 인트라크린 개념에 따르면, 폐경 후 여성에서 에스트로겐은 난소가 아니라 지방조직(adipose tissue), 피부, 뼈, 뇌 등 말초 표적 조직 내부에서 부신 유래 전구체인 디히드로에피안드로스테론(dehydroepiandrosterone, DHEA)과 DHEA 황산염(DHEA-S)으로부터 국소적으로 합성된다 [6]. 이 과정에서 핵심 효소는 아로마타제(aromatase, CYP19A1)로, 지방조직의 간질세포(stromal cell)에 풍부하게 발현되어 안드로스텐디온(androstenedione)과 테스토스테론을 각각 에스트론(estrone, E1)과 E2로 전환한다 [16].

이 전환의 생리적 의미는 심대하다. 내분비 체계에서는 난소가 E2를 혈중으로 분비하여 전신적 농도를 결정하며, 시상하부–뇌하수체의 되먹임 회로가 생산량을 정밀하게 조절한다. 반면 인트라크린 체계에서는 각 조직이 자체 효소 장비를 이용해 필요한 양의 에스트로겐을 국소적으로 생산하고 소비하며, 그 산

물은 혈중으로 유의하게 유출되지 않는다 [6]. 따라서 폐경 후 여성의 혈청 E2가 낮다고 해서 모든 조직의 에스트로겐 노출이 균일하게 낮은 것은 아니다. 지방조직이 풍부한 여성에서는 지방 내 아로마타제 활성이 높아 국소 에스트로겐 생산이 상당할 수 있으며, 이는 비만 폐경 후 여성에서 유방암 위험이 증가하는 역학적 관찰의 기전적 근거가 된다 [16]. 이러한 인트라크린 에스트로겐 경제의 존재는 폐경을 단순한 에스트로겐 '결핍(deficiency)'으로 정의하는 것이 과도한 단순화임을 시사한다.

프로게스테론의 소실은 에스트로겐의 감소만큼 주목받지 못하지만, 핵수용체 네트워크의 재편에서 간과할 수 없는 축이다. 생식기에 황체(corpus luteum)가 생산하는 프로게스테론은 PR을 통해 자궁내막의 분비기 전환, 유방 소엽(lobule) 분화, 시상하부 체온 조절점(thermoregulatory set point) 상승 등 다양한 기능을 수행한다 [17]. 폐경 이행기에 무배란 주기(anovulatory cycle)가 증가하면서 프로게스테론 생산은 E2보다 먼저 감소하기 시작하며, 이는 자궁내막이 에스트로겐의 단독 자극(unopposed estrogen stimulation)에 노출되는 기간을 증가시켜 자궁내막 증식증(endometrial hyperplasia) 위험을 높인다 [10]. 프로게스테론의 조기 소실은 또한 GABA_A 수용체를 통한 신경활성 스테로이드(neuroactive steroid) 효과의 감소와 연관되어 이행기의 수면 장애 및 불안 증상에 기여할 수 있다.

테스토스테론(testosterone)의 변화 양상은 에스트로겐 및 프로게스테론과 구별된다. Davison 등 [18]의 대규모 횡단면 연구에 따르면, 여성의 총 테스토스테론과 유리 테스토스테론은 20대 초반부터 연령에 비례하여 점진적으로 감소하며, 자연 폐경 자체가 테스토스테론 수치에 추가적인 급락을 야기하지는 않는다. 이는 테스토스테론의 주요 공급원이 난소의 난포뿐 아니라 난소 간질(ovarian stroma)과 부신 피질(adrenal cortex)을 포함하며, 폐경 후에도 난소 간질과 부신이 안드로겐 생산을 지속하기 때문이다 [18]. 그러나 성호르몬 결합 글로불린(sex hormone–binding globulin, SHBG)이 E2 감소에 따라 함께 감소하므로, 유리 테스토스테론의 상대적 비중은 오히려 증가할 수 있다. 이 상대적 안드로겐 우세(relative androgen excess)는

폐경 후 여성에서 관찰되는 체모 증가(hirsutism)와 안드로겐형 탈모의 기전적 배경이 된다.

부신 유래 전구체 DHEA와 DHEA-S의 감소는 폐경과 독립적으로 진행되는 부신 노화(adrenopause)의 일환이다. 순환 DHEA-S 농도는 20대에 정점에 달한 후 연간 약 2%씩 감소하여 70대에는 정점의 20–30%에 불과하다 [19]. 폐경이 이 감소를 가속하지는 않지만, 인트라크린 에스트로겐 합성의 기질 공급이 연령에 따라 줄어든다는 점에서 부신 노화와 난소 노화(gonadal aging)는 시너지적으로 말초 에스트로겐 생산 역량을 감소시킨다 [6]. 이 이중 감소(dual decline)는 연령이 높을수록 폐경의 대사적 영향이 심화되는 현상의 한 설명이 될 수 있다. 결국 폐경 후 여성의 성스테로이드 환경은 난소 내분비 기능의 소실, 부신 전구체의 점진적 감퇴, 말초 인트라크린 기전의 조직별 차등적 활성이라는 세 요인의 합산에 의해 결정된다.

인삼 사포닌의 식물에스트로겐 활성은 이러한 호르몬 지형 재편의 맥락에서 주목된다. Chan 등 [14]은 삼칠삼(三七蔘, Panax notoginseng) 유래 진세노사이드 Rg1이 MCF-7 유방암 세포에서 ER 의존적 전사를 활성화하되, 그 효력은 E2의 약 1/1,000에 불과한 약한 부분적 작용제(weak partial agonist)로 기능함을 보고하였다. 또한 Lee 등 [102]은 진세노사이드 Rh1이 ERα와 ERβ 모두를 활성화하나 ERβ에 대한 선택성이 상대적으로 높음을 확인하였다. ERβ 선택적 리간드는 자궁내막과 유방에 대한 증식 자극 없이 뼈, 심혈관계, 중추신경계에서 에스트로겐 유사 보호 효과를 발휘할 수 있다는 점에서 [21], 진세노사이드의 ERβ 선호적 활성은 폐경 후 에스트로겐 결핍 상태에서 선택적 조직 보호를 제공할 가능성을 시사한다. 나아가 진세노사이드가 말초 조직의 아로마타제 발현을 조절할 수 있는지는 인트라크린 에스트로겐 경제의 맥락에서 중요한 연구 과제로 남아 있다.

에스트론/에스트라디올 비율 역전 생식기에는 E2가 주요 순환 에스트로겐이고 E1은 부차적이다(E2/E1 > 1). 폐경 후에는 말초 아로마타제에 의한 안드로스텐디온 → E1 전환이 주경로가 되어 E1이 E2보다 높아진다(E1/E2 > 1). 이 비율 역전은 ER 아형(subtype)별 결합 친화도 차이를 통해 표적 유전자 발현 패턴을 변화시킨다 [^20].

10.3 대사의 재편 — 창고가 이사한다

폐경 이행기 여성의 대사 변화를 전향적으로 추적한 연구 가운데 Lovejoy 등 [22]의 관찰은 핵심적인 참조점을 제공한다. 이

연구는 폐경 이행 전후 여성을 약 4년간 추적하여 체성분(body composition)과 에너지 소비(energy expenditure)를 반복 측정하였다. 결과는 명확하였다: 폐경 이행기 동안 내장지방(visceral adipose tissue, VAT)은 유의하게 증가하고, 안정 시 에너지 소비(resting energy expenditure, REE)와 신체활동 에너지 소비(physical activity energy expenditure)는 모두 감소하였다 [22]. 결정적으로, 이러한 변화는 연령 자체의 효과를 보정한 후에도 폐경 이행과 독립적으로 연관되었으며, 이행을 경험하지 않은 동일 연령 여성에서는 관찰되지 않았다. 이는 체지방 재분배가 단순한 노화의 결과가 아니라 폐경 이행에 특이적인 현상임을 시사한다.

SWAN 연구는 이 관찰을 대규모 다인종 코호트에서 확인하고 확장하였다. Greendale 등 [26]은 SWAN 코호트의 종적 체성분 자료를 분석하여, 폐경 이행기에 체지방량(fat mass)이 연간 약 1.7% 증가하고 제지방량(lean mass)은 연간 약 0.2% 감소하며, 이 변화가 FMP 전 2년에서 FMP 후 2년 사이에 가속화됨을 보고하였다. 특히 체간(trunk) 지방의 증가가 사지(extremity) 지방 증가보다 두드러져, 지방 분포의 중심형(central) 전환이 확인되었다. 이러한 지방 재분배는 인슐린 저항성, 이상지질혈증, 심혈관 위험 증가와 직접적으로 연결되는 점에서 단순한 미용적 변화가 아니라 대사 위험의 본질적 재편이다.

지방 재분배의 기전은 에스트로겐의 지방조직 대사 조절 효과의 소실에 근거한다. 생식기 여성에서 E2는 피하지방(subcutaneous adipose tissue, SAT)에 대해서는 항지방분해(antilipolytic) 효과를 발휘하면서도 내장지방에 대해서는 지방 축적을 억제하는 방향으로 작용하여, 전체적으로 여성형 지방분포(gynoid fat distribution, 둔부-대퇴부 우세)를 유지한다 [23]. E2는 내장지방세포에서 리포단백질 리파제(lipoprotein lipase, LPL) 활성을 억제하고 호르몬 민감성 리파제(hormone-sensitive lipase, HSL)를 활성화하여 내장지방 축적을 제한한다. 폐경에 의한 E2 소실은 이 억제를 해제하여 내장지방세포의 지방산 흡수(fatty acid uptake)를 증가시키고, 동시에 피하지방의 지방산 저장 역량은 상대적으로 감소시킨다 [24]. 비

유하자면, 에스트로겐이라는 교통 경찰이 사라지면서 지방의 '창고'가 피하에서 내장으로 이사하는 것이다.

[그림 10-1 자리]

좌: 생식기 — E2가 내장지방 축적을 억제하고 피하지방 저장을 촉진하여 여성형 분포 유지. 우: 폐경 후 — E2 소실로 내장지방 축적 제한이 해제되고, 안드로겐 상대적 우세가 중심형 지방 축적을 촉진. 화살표 굵기는 지방산 유입량을 나타냄.

Cooke & Naaz [^23]; Toth et al. [^24] 기반 재구성

그림 10-1. 폐경 전후 지방 분배 전환 모식도

근감소증(sarcopenia)은 폐경 이행의 또 다른 대사적 측면이다. 에스트로겐은 골격근(skeletal muscle)의 단백질 합성 촉진, 근위성세포(satellite cell) 활성화, 미토콘드리아 기능 유지에 기여하며, E2 소실은 이들 경로의 약화를 통해 근량 및 근력 감소를 가속한다 [25]. SWAN 코호트에서도 폐경 이행기 동안 제지방량의 감소가 확인되었으며, 이 감소는 단순한 노화에 의한 것과 구별되는 폐경 특이적 성분을 포함하였다 [26]. 근량 감소와 내장지방 증가의 동시 진행은 에너지 소비의 감소(근량 감소에 의한 기초대사율 저하)와 에너지 저장의 증가(내장지방 축적)라는 이중 부담(double burden)을 초래하며, 이는 폐경 이행기 체중 증가의 핵심 기전이다.

지질 대사(lipid metabolism)의 변화는 폐경 이행에 따른 심혈관 위험 증가의 주요 매개 경로이다. Derby 등 [75]은 SWAN 코호트의 종적 지질 자료를 분석하여, 폐경 이행기에 총 콜레스테롤, 저밀도 지질단백(low-density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤, 중성지방(triglyceride)이 유의하게 증가하고 고밀도 지질단백(high-density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤은 감소함을 보고하였다. Matthews 등 [103]은 이러한 지질 변화가 연대기적 연령(chronological aging)만으로는 설명되지 않으며, 폐경 이행 자체가 독립적 기여인자임을 확인하였다. 기전적으로, E2는 간세포(hepatocyte)의 LDL 수용체(LDL receptor) 발현을 상향 조절하여 순환 LDL의 간 흡수(hepatic uptake)를 촉진한다. 폐경에 의한 E2 소실은 간 LDL 수용체 발현을 감소시켜 LDL 청소율(clearance)을 저하시키며, 이는 혈중 LDL 콜레스테롤 상승의 직접적 기전이다 [27].

인슐린 저항성(insulin resistance)의 증가는 폐경 이행에 수반되는 또 다른 대사적 변화이다. E2는 인슐린 신호전달(insulin signaling)을 촉진하고 간의 포도당 생산(hepatic glucose production)을 억제하며, 골격근의 포도당 흡수(glucose uptake)를 증진하는 복합적 인슐린 감작(insulin-sensitizing) 효과를 발휘한다 [28]. 폐경에 의한 E2 소실과 동시에 진행되는 내장지방 축적은 인슐린 저항성을 상승적으로 악화시키는데, 내장지방은 피하지방에 비해 유리지방산(free fatty acid), 인터루킨-6(interleukin-6, IL-6), 종양괴사인자-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α) 등의 염증성 아디포카인(adipokine)을 더 많이 분비하여 전신적 인슐린 저항성을 유발하기 때문이다 [27]. 이러한 인슐린 저항성 증가는 폐경 후 여성에서 제2형 당뇨병 위험이 상승하는 배경이 된다.

대사증후군(metabolic syndrome)의 유병률은 폐경 상태와 밀접히 연관된다. Janssen 등 [29]은 SWAN 코호트에서 대사증후군 유병률이 폐경 전 여성의 약 12%에서 폐경 후 여성의 약 35%로 증가함을 보고하였으며, 이 증가는 연령, BMI, 인종, 신체활동 수준을 보정한 후에도 유의하였다. 대사증후군의 다섯 가지 구성 요소—복부비만, 고중성지방혈증, 저HDL콜레스테롤혈증,

고혈압, 공복 고혈당—가 모두 폐경 이행에 의해 악화되는 방향으로 변화한다는 점은, 폐경이 심혈관 대사 위험의 전면적 상향 조정(upward resetting)을 초래함을 의미한다 [29]. 이러한 다요인적 위험 증가는 단일 경로의 교정으로는 완전히 해소되기 어렵다는 점에서, 복수의 핵수용체를 동시에 조절할 수 있는 다표적 중재(multi-target intervention)의 잠재적 가치를 부각시킨다.

인삼과 진세노사이드의 항비만 및 인슐린 감작 효과는 폐경 후 대사 재편의 맥락에서 특히 관련이 깊다. Hwang 등 [104]은 진세노사이드 Rg3가 3T3-L1 지방전구세포(preadipocyte)에서 AMP 활성화 단백질 키나제(AMP-activated protein kinase, AMPK) 활성화와 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ) 발현 억제를 통해 지방세포 분화를 저해함을 보고하였다. Attele 등 [105]은 인삼 열매 추출물이 ob/ob 마우스에서 혈당을 유의하게 감소시키고 인슐린 감수성을 개선함을 보여 주었으며, 이 효과의 활성 성분으로 진세노사이드 Re를 동정하였다. Vuksan 등 [106]은 임상 시험에서 홍삼이 제2형 당뇨병 환자의 포도당 및 인슐린 조절을 개선함을 확인하였다. 이러한 소견은 진세노사이드가 PPARγ, AMPK 등 대사 관련 핵수용체 및 에너지 감지 경로에 작용하여 폐경 후 대사 재편에 수반되는 인슐린 저항성과 내장지방 축적을 완화할 수 있는 잠재적 다표적 조절자임을 시사한다.

대사증후군 구성 요소와 에스트로겐
복부비만 ← E2의 내장지방 억제 효과 소실; 고중성지방 ← 간 VLDL 생산 증가; 저HDL ← HDL 합성 촉진 효과 소실; 고혈압 ← 혈관 NO 생산 감소; 고혈당 ← 인슐린 감작 효과 소실 [^27].

10.4 체온의 재편 — 홍조의 회로

안면홍조(hot flash)는 폐경 이행기 여성의 가장 대표적 혈관운동 증상(vasomotor symptom, VMS)으로, 단순한 "열감"이 아니라 시상하부(hypothalamus) 체온 조절 회로가 구조적으로 재편되는 사건이다. 건강한 성인의 체온 조절 중추는 약 0.4 ℃ 폭의 체온 중립 구간(thermoneutral zone)을 유지하며, 이 구간 안에서는 발한(sweating)도 전율(shivering)도 일어나지 않는다 [30]. 에스트로겐이 충분할 때 이 중립 구간의 상한과 하한은 적절

한 여유를 갖지만, 폐경 이행기에 에스트라디올(estradiol) 농도가 급락하면 중립 구간이 현저히 좁아져 사실상 소멸에 가까운 상태가 된다[31]. 핵심 온도(core temperature)의 미세한 상승 — 0.1~0.2 ℃에 불과한 변동 — 만으로도 상한이 돌파되어 말초 혈관 확장, 발한, 피부 온도 급상승이라는 일련의 방열 반응(heat dissipation response)이 격발된다. 이 반응이 주관적으로는 가슴에서 목, 얼굴로 상행하는 열감과 홍조로 경험되며, 이어 지는 증발 냉각 때문에 오한(chills)이 뒤따르는 이중적 양상을 보인다.

이 중립 구간 축소의 신경생물학적 기전에서 핵심 행위자로 부상한 것이 KNDy 뉴런(KNDy neuron)이다. KNDy는 키스펩틴(kisspeptin), 뉴로키닌 B(neurokinin B, NKB), 다이노르핀(dynorphin)이라는 세 가지 신경펩티드를 공동 발현(co-expression)하는 시상하부 궁상핵(arcuate nucleus) 뉴런 집단의 약칭이며, 원래 성선자극호르몬 분비호르몬(GnRH) 박동 생성기(pulse generator)로 규명되었다(Lehman 등, 2010). Rance 등 [107]은 KNDy 뉴런이 GnRH 분비 조절뿐 아니라 체온 조절 회로에도 직접 투사(projection)한다는 이중 기능 가설(dual function hypothesis)을 제안하였다. 이 가설에 따르면 에스트로겐 감소는 KNDy 뉴런에서 NKB 발현을 탈억제(de-repression)하고, 과잉 분비된 NKB가 뉴로키닌 3 수용체(neurokinin 3 receptor, NK3R)를 활성화하여 중립 구간 상한을 하향 이동시킨다. 동시에 다이노르핀의 억제성 톤(inhibitory tone)이 약화되면서 이 효과가 증폭된다.

KNDy 가설은 동물 모델에서 강력한 실험적 지지를 받았다. Mittelman-Smith 등 [108]은 난소 절제(ovariectomy) 랫트에서 궁상핵 KNDy 뉴런을 선택적으로 파괴하면 에스트로겐 결핍에 의한 피부 꼬리 혈관 확장(tail skin vasodilation) — 설치류의 방열 반응 지표 — 이 소실됨을 보여 KNDy 뉴런이 방열 반응의 필수 매개자임을 증명하였다. 또한 NKB를 시상하부 내 미세주입(microinjection)하면 체온 방출 반응이 유발되고, NK3R 길항제(antagonist)를 전처리하면 이 반응이 차단되었다(Rance 등, 2013). 이러한 전임상 결과는 NK3R이 안면홍조의 치료 표적

(therapeutic target)이 될 수 있다는 번역 연구(translational research)의 기반이 되었다.

NK3R 길항제의 임상 개발은 놀라운 속도로 진행되었다. Prague 등 [109]은 《Lancet》에 발표한 제2상(phase 2) 무작위 이중맹검 위약 대조 시험에서 NK3R 길항제 MLE4901이 폐경 후 여성의 안면홍조 빈도를 위약 대비 45 % 추가 감소시키고, 심각도(severity)를 유의하게 낮춤을 보고하였다. 이 결과는 KNDy 가설이 인간에서도 유효함을 입증한 최초의 대규모 임상 증거였다. 이후 개발된 페졸리네탄트(fezolinetant)는 선택적 NK3R 길항제로, 제3상 SKYLIGHT 시험에서 중등도–중증 VMS의 빈도와 심각도를 12주 시점에서 위약 대비 유의하게 감소시켰고(Lederman 등, 2023), 2023년 미국 FDA 승인을 받아 비호르몬 치료제(non-hormonal therapy)로서 새로운 시대를 열었다. 이 경로는 에스트로겐 수용체를 경유하지 않기 때문에 유방암 생존자 등 호르몬 치료 금기 환자에게 특히 중요한 선택지가 된다.

안면홍조가 단순히 불편한 증상에 그치지 않고 심혈관 위험(cardiovascular risk)의 바이오마커(biomarker)일 수 있다는 인식은 지난 10여 년간 축적된 역학 증거에 기반한다. Thurston 등 [110]은 SWAN(Study of Women's Health Across the Nation) 심장 연구(Heart Study)에서 안면홍조를 보고한 여성이 경동맥 내중막 두께(carotid intima-media thickness, cIMT)가 유의하게 두꺼우며, 대동맥 석회화(aortic calcification) 점수가 높음을 확인하였다. 후속 연구에서 Thurston 등 [111]은 VMS와 인슐린 저항성(insulin resistance) 사이의 독립적 연관성을 보고하였고, 객관적으로 측정한(physiologically assessed) 홍조가 내피 기능(endothelial function) 저하와 연관됨도 제시하였다(Thurston 등, 2017). 이러한 결과들은 안면홍조가 혈관 노화(vascular aging)의 표면 표현(surface manifestation)일 가능성을 시사하며, 단순 증상 관리를 넘어 심혈관 위험 계층화(risk stratification)의 도구로 활용될 수 있음을 함의한다.

안면홍조의 역학적 프로파일은 인종·민족에 따라 현저한 차이를 보인다. SWAN 연구의 종단 분석에서 Gold 등 [79]은 아프리

카계 미국 여성이 가장 높은 VMS 유병률(prevalence)을 보이고, 동아시아계 여성 — 특히 중국계와 일본계 — 이 가장 낮은 유병률을 나타냄을 보고하였다. 히스패닉계 여성은 중간 수준이었다. Avis 등 [112]은 VMS의 총 지속 기간(total duration)이 중앙값 7.4년이지만, 아프리카계 미국 여성에서는 중앙값 10.1년에 달하여 인종 간 격차가 극명함을 확인하였다. 이러한 차이에는 체질량지수(body mass index, BMI), 흡연, 식이 요인, 스트레스, 유전적 다형성(genetic polymorphism) 등 다인자적 요소가 관여하며, 식이 식물에스트로겐(dietary phytoestrogen) 섭취량의 차이 — 아시아 식단의 대두 이소플라본(soy isoflavone) 함량 — 도 부분적 설명 변수로 제시되었다(Gold 등, 2006).

안면홍조의 평가에는 표준화된 도구가 사용된다. 폐경 평가 척도(Menopause Rating Scale, MRS)는 신체, 심리, 비뇨생식 세 영역 11개 항목으로 구성된 자기 보고(self-report) 도구로, 국제적으로 검증된 다국어 버전이 사용되고 있다(Heinemann 등, 2003). 임상 시험에서는 홍조 일지(hot flash diary)가 표준 결과 지표로 채택되며, 빈도(frequency)와 심각도를 각각 정량화한다. Sloan 등 [113]은 홍조 연구의 방법론적 교훈을 정리하며, 1주일 이상의 기저선(baseline) 기록과 심각도 가중 점수(severity-weighted score) 사용의 중요성을 강조하였다. 최근에는 피부 전도도(skin conductance) 모니터를 이용한 객관적 홍조 측정이 보완적으로 사용되어, 주관적 보고와 객관적 측정 사이의 일치도(concordance)가 연구의 질적 수준을 높이는 데 기여하고 있다.

체온 재편의 맥락에서 인삼(人蔘, Panax ginseng)과 진세노사이드(ginsenoside)의 역할은 주목할 만하다. 한국 홍삼(Korean red ginseng)의 폐경기 증상 개선 효과를 검증한 이중맹검 무작위 대조 시험에서 Kim 등 [13]은 홍삼 보충(6 g/일, 12주) 군이 위약 군에 비해 MRS 총점과 VMS 항목에서 유의한 개선을 보임을 보고하였다. 또한 심혈관 위험 인자인 총 콜레스테롤(total cholesterol)과 저밀도 지질단백질(LDL) 수치도 개선 경향을 보여, 인삼이 증상 완화와 심혈관 보호의 이중 이점을 제공할 가능성을 시사하였다. 이보다 앞선 연구에서 Tode 등 [48]은 중증 갱

체온 중립 구간과 홍조 역치
에스트로겐이 충분한 여성에서 체온 중립 구간 폭은 약 0.4 ℃이나, 폐경 이행기에 이 구간이 사실상 0 ℃에 수렴하여 미세한 핵심 온도 상승만으로도 방열 반응이 격발된다[^30]. NK3R 길항제는 이 좁아진 중립 구간을 확장시키는 기전으로 홍조를 억제한다.

년기 증후군(climacteric syndrome) 환자를 대상으로 홍삼의 심리적 기능 개선 효과를 확인하였으며, 피로(fatigue), 불면(insomnia), 우울(depression) 점수의 유의한 감소를 보고하였다.

진세노사이드의 작용 기전으로는 에스트로겐 수용체 β(ERβ)에 대한 약한 작용(weak agonism), 세로토닌(serotonin) 및 노르에피네프린(norepinephrine) 경로의 조절, 그리고 시상하부 KNDy 회로에 대한 간접적 조절 가능성이 제시되고 있으나 (Kim 등, 2013), 정확한 분자 기전의 규명을 위해서는 추가 연구가 필요하다. 핵수용체(nuclear receptor) 관점에서 특히 흥미로운 것은 진세노사이드가 에스트로겐 수용체뿐 아니라 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)와 PPAR-γ에도 작용하여 시상하부 염증(hypothalamic inflammation)을 억제할 수 있다는 점이며, 이는 체온 조절 중추의 감수성(sensitivity)을 재조정하는 간접 경로로 기능할 수 있다.

10.5 뼈의 재편 — 가장 빠른 손실

뼈는 겉보기에는 정적(static) 구조물이지만, 실제로는 파골세포(osteoclast, **破骨細胞**)와 조골세포(osteoblast, **造骨細胞**)가 끊임없이 분해와 재건을 반복하는 동적 조직(dynamic tissue)이다. 이 과정을 뼈 재형성(bone remodeling)이라 하며, 성인 골격(skeleton)은 매년 약 10 %가 교체된다(Riggs 등, 2002). 재형성의 기본 단위(basic multicellular unit, BMU)에서 파골세포가 먼저 일정 부피의 오래된 뼈를 흡수(resorption)하고, 이어 조골세포가 그 공간에 새로운 유골(osteoid)을 침착(deposition)한 후 광화(mineralization)시킨다. 이상적 상태에서는 흡수와 형성이 균형(coupling)을 이루지만, 에스트로겐 결핍은 이 균형을 극적으로 깨뜨린다.

파골세포 생물학의 핵심 조절 축은 RANKL–RANK–OPG 체계이다. 수용체 활성화 핵인자 κB 리간드(receptor activator of nuclear factor κB ligand, RANKL)는 조골세포 계열 세포가 표면에 발현하는 막결합 사이토카인(membrane-bound

cytokine)으로, 파골세포 전구체(osteoclast precursor)의 RANK 수용체에 결합하여 파골세포 분화(differentiation), 융합(fusion), 활성화(activation), 생존(survival)을 촉진한다(Lacey 등, 1998; Boyle 등, 2003). 오스테오프로테게린(osteoprotegerin, OPG)은 RANKL의 가용성 유인 수용체(soluble decoy receptor)로서 RANKL이 RANK에 결합하는 것을 경쟁적으로 차단함으로써 파골세포 형성을 억제한다. 에스트로겐은 이 체계의 다층적 감독자(multilayered supervisor)로 기능한다 — 조골세포에서 OPG 발현을 증가시키고 RANKL 발현을 억제하며, 파골세포에서 Fas 리간드(FasL)를 유도하여 파골세포의 세포 사멸(apoptosis)을 촉진하고, 동시에 조골세포의 수명을 연장한다(Khosla 등, 2012).

폐경 후 에스트로겐이 소실되면 이 감독 체계가 일제히 해제(release)된다. OPG/RANKL 비율이 RANKL 쪽으로 기울면서 파골세포 형성이 가속화되고, 동시에 파골세포 사멸이 지연되어 각 BMU에서의 흡수 깊이(resorption depth)가 깊어진다(Riggs 등, 2002). 에스트로겐 결핍은 또한 종양괴사인자 α(tumor necrosis factor α, TNF-α), 인터루킨-1(interleukin-1, IL-1), 인터루킨-6(IL-6) 등 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)의 골수 내 생산을 증가시켜 파골세포 활성을 더욱 강화한다(Eastell 등, 2016). 결과적으로 뼈 흡수가 형성을 초과하는 음의 균형(negative balance)이 확립되며, 이는 폐경 초기의 급속 골소실(rapid bone loss)로 나타난다.

폐경 후 골소실의 속도는 비선형적(non-linear)이다. Finkelstein 등 [5]은 SWAN 코호트의 다민족 여성을 추적 관찰하여 최종 월경(final menstrual period) 전후 5년간의 골밀도(bone mineral density, BMD) 변화를 분석하였다. 요추(lumbar spine) BMD는 폐경 이행 후기(late perimenopause)와 폐경 후 초기(early postmenopause)에 연간 2~3 %의 가속적 소실을 보였으며, 이 급속 소실기는 약 5~7년간 지속되었다. 대퇴골 경부(femoral neck) BMD도 유사한 패턴을 보였으나 소실 속도는 요추보다 약간 느렸다. 이 급속 소실기가 지나면 연간

소실 속도는 1~1.5 %로 감소하여 노년기 저속 소실(slow phase)로 전환된다. 총 폐경 관련 골소실량은 소주골(trabecular bone)에서 20~30 %, 피질골(cortical bone)에서 5~10 %에 달할 수 있다(Eastell 등, 2016).

골밀도 측정의 임상 표준은 이중에너지 X선 흡수계측법(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)이다. DXA는 두 가지 에너지의 X선을 투과시켜 골무기질 함량(bone mineral content, BMC)과 면적(area)으로부터 면적 BMD(areal BMD, g/cm²)를 산출한다. 세계보건기구(WHO)는 젊은 성인 평균(young adult mean)으로부터의 표준편차(standard deviation) 수로 T-점수를 정의하며, T ≤ −2.5를 골다공증(osteoporosis), −2.5 〈 T 〈 −1.0을 골감소증(osteopenia)으로 분류한다[32]. 골다공증성 골절(osteoporotic fracture)의 위험은 T-점수 1 표준편차 감소당 약 1.5~2.5배 증가한다. 특히 척추 압박 골절(vertebral compression fracture)은 50세 이후 여성의 잔여 생애 위험(remaining lifetime risk)이 약 16 %이며, 대퇴골 골절(hip fracture)은 약 17 %에 달하여 중대한 공중보건 부담을 구성한다(Johnell과 Kanis, 2006).

뼈 재형성의 역동성을 실시간으로 반영하는 지표가 골대사 표지자(bone turnover marker, BTM)이다. 흡수 표지자로는 혈청 C-말단 텔로펩티드(serum C-terminal telopeptide of type I collagen, CTX)가, 형성 표지자로는 혈청 I형 프로콜라겐 N-말단 프로펩티드(serum procollagen type I N-terminal propeptide, P1NP)가 국제골다공증재단(IOF)과 국제임상화학연맹(IFCC)에 의해 참조 표지자(reference marker)로 권고되었다(Vasikaran 등, 2011). 폐경 이행기에 CTX와 P1NP 모두 상승하지만, CTX의 상승 폭이 더 크며 더 일찍 나타나 흡수 우위의 역학을 반영한다(Garnero 등, 1996). BTM은 치료 반응 모니터링에도 유용하여 — 비스포스포네이트(bisphosphonate) 치료 3~6개월 후 CTX가 기저선 대비 〉 50 % 감소하면 적절한 반응으로 판정한다.

현재 골다공증 약물 치료의 두 축은 항흡수제(antiresorptive agent)와 동화제(anabolic agent)이다. 비스포스포네이트(알렌

드로네이트, 리세드로네이트, 졸레드론산 등)는 하이드록시아파타이트(hydroxyapatite)에 결합하여 파골세포 내로 유입된 후파르네실 이인산 합성효소(farnesyl pyrophosphate synthase)를억제함으로써 파골세포의 세포골격(cytoskeleton) 조직화와 소포 수송(vesicular trafficking)을 교란하여 기능적 무력화와 사멸을 유도한다(Russell 등, 2008). 데노수맙(denosumab)은RANKL에 대한 완전 인간 단클론 항체(fully humanmonoclonal antibody)로서 RANKL–RANK 상호작용을 차단하여 파골세포 형성과 활성을 억제하며, 대규모 제3상 시험(FREEDOM trial)에서 척추 골절 68 %, 대퇴골 골절 40 % 감소를 입증하였다(Cummings 등, 2009). 이들 약제는 핵수용체자체를 표적으로 하지 않지만, 에스트로겐 수용체 결핍이 촉발한 RANKL 과잉 상태를 하류(downstream)에서 보상하는 전략에 해당한다.

뼈 재편의 맥락에서 진세노사이드의 골형성 촉진(osteogenic) 및 항파골 효과가 주목받고 있다. 진세노사이드 Rg1은 골수 유래 중간엽 줄기세포(bone marrow–derived mesenchymal stem cell, BMSC)의 조골세포 분화를 촉진하며, 이 과정에서 Wnt/β-카테닌(β-catenin) 경로와 BMP-2(bone morphogenetic protein-2) 신호를 활성화한다(He 등, 2020). 한편 진세노사이드 Rb1은 RANKL 유도 파골세포 형성을 억제하며, 그 기전으로 NF-κB와 MAPK 신호 전달의 하향 조절(downregulation)이 확인되었다(Cheng 등, 2012). 난소 절제 동물 모델에서 삼칠 사포닌(Panax notoginseng saponin) 투여는 BMD 감소를 유의하게 억제하고, 소주골 미세 구조(trabecular microarchitecture)를 보존하였다(Shen 등, 2010). 이러한 결과들은 진세노사이드가 RANKL–RANK–OPG 축의 균형을 OPG 쪽으로 이동시키고, 동시에 조골세포 분화를 강화하는 이중 작용(dual action)을 통해 폐경 후 골소실을 완화할 수 있음을 시사한다. 핵수용체 관점에서 ERβ 활성화에 의한 OPG 발현 유도, 그리고 PPAR-γ 길항을 통한 BMSC의 지방세포(adipocyte) 분화 억제와 조골세포 분화 촉진이 핵심 기전으로 제시되며, 이는 인삼이 뼈 재형성 네트워크에 다중 접점(multiple nodes)에서 개입할 수 있는 식물

유래 핵수용체 조절자(phyto-nuclear receptor modulator)임을 의미한다.

10.6 수면의 재편

수면은 폐경 이행기에 가장 흔히 호소되는 증상 가운데 하나이면서, 체온 조절 및 대사 변화와 양방향으로 연결되어 전체 네트워크 재편의 증폭기(amplifier) 역할을 한다. SWAN 연구의 다민족 횡단면 분석에서 Kravitz 등[114]은 폐경 이행기 여성의 약 38 %가 수면 곤란(sleep difficulty)을 보고하며, 이는 폐경 전 여성의 약 27 %에 비해 유의하게 높음을 확인하였다. 특히 폐경 후기(late perimenopause)와 조기 폐경 후(early postmenopause)에서 수면 장애 유병률이 정점에 도달하며, 이 시기는 에스트라디올의 급락과 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH)의 급등이 가장 극적인 구간과 일치한다. 수면 장애의 양상은 입면 곤란(sleep onset difficulty)보다 수면 유지 장애(sleep maintenance difficulty)와 조기 각성(early morning awakening)이 더 빈번하여, 수면 구조(sleep architecture) 자체의 변화를 시사한다.

수면다원검사(polysomnography, PSG) 연구들은 폐경과 관련된 객관적 수면 구조 변화를 문서화하였다. Baker 등[115]의 체계적 종설에 따르면, 폐경 이행기와 폐경 후 여성에서 서파 수면(slow-wave sleep, SWS, N3 단계)의 비율이 감소하고, 수면 중 각성 횟수(number of awakenings)와 각성 후 각성 시간(wake after sleep onset, WASO)이 증가한다. 총 수면 시간(total sleep time, TST)의 감소는 비교적 완만하지만, 수면 효율(sleep efficiency) — 총 침상 시간(time in bed) 대비 수면 시간의 비율 — 의 저하가 현저하다. Young 등[116]은 위스콘신 수면 코호트(Wisconsin Sleep Cohort)에서 폐경 후 여성이 폐경 전 여성에 비해 PSG상 수면 효율이 유의하게 낮음을 확인하였으나, 흥미롭게도 주관적 수면 불만(subjective sleep complaint)의 크기가 객관적 측정치의 변화보다 더 큰 폭으로 증가하여, 주관적-객관적 불일치(subjective-objective discrepancy)가 폐경기 수면 연

RANKL-RANK-OPG 축의 에스트로겐 :
에스트로겐은 조골세포의 OPG 전사를 ERα 매개로 증가시키고, T 세포와 골수 기질세포에서 RANKL 발현을 억제한다. 폐경에 의한 에스트로겐 소실은 OPG/RANKL 비율을 급격히 역전시켜 파골세포 활성을 가속화하며, 이것이 폐경 후 급속 골소실의 분자적 기초이다(Khosla 등, 2012).

폐경 후 급속 골소실 공식
폐경 후 초기 5~7년간 요추 소주골 BMD 소실 속도는 연간 2~3 %이며, 이후 연간 1~1.5 %의 저속 소실기로 전환된다. 총 소주골 소실량은 20~30 %, 피질골 소실량은 5~10 %에 달한다(Finkelstein 등, 2008; Eastell 등, 2016).

구의 중요한 특징임을 부각하였다.

안면홍조와 수면 장애의 관계에 대해서는 두 가지 경쟁 가설이 존재한다. 도미노 가설(domino hypothesis)은 야간 홍조(nocturnal hot flash)가 각성을 유발하고, 이 각성이 수면 분절(sleep fragmentation)을 초래하여 수면의 질을 저하시킨다는 순차적 인과 모형이다. 이 가설을 지지하는 증거로, PSG와 동시 기록한 피부 전도도 모니터링에서 야간 홍조의 약 50~70 %가 객관적 각성과 시간적으로 동기화(temporally synchronized)됨이 관찰되었다(Freedman과 Roehrs, 2007). 반면, 독립 가설(independent hypothesis)은 에스트로겐 결핍이 체온 조절 회로와 수면-각성 조절 회로에 각각 독립적으로 영향을 미쳐 두 증상이 병행적으로 발생한다고 본다. 이 가설의 근거로는 안면홍조가 없는 폐경 후 여성에서도 수면 구조 변화가 관찰된다는 점, 그리고 호르몬 치료로 홍조가 완전히 해소된 후에도 수면 장애가 잔존하는 사례가 있다는 점이 제시된다(Baker 등, 2018). 현재의 합의는 두 기전이 공존(coexist)하며, 야간 홍조가 수면 장애를 악화시키지만 수면 장애의 유일한 원인은 아니라는 통합적 관점이다.

수면-각성 조절에서 에스트로겐의 직접적 역할은 여러 경로를 통해 매개된다. 에스트로겐 수용체(ER α, ER β)는 시상하부의 시교차상핵(suprachiasmatic nucleus, SCN) — 생체 시계(biological clock)의 중추 — 과 복외측 시상하부(ventrolateral preoptic area, VLPO) — 수면 촉진 핵(sleep-promoting nucleus) — 에 발현되어 있다. 에스트로겐은 VLPO의 감마아미노뷰티르산(γ-aminobutyric acid, GABA) 뉴런 활성을 강화하고, 각성 촉진 시스템(ascending arousal system)의 활동을 억제하여 수면 유도를 돕는다. 폐경에 의한 에스트로겐 소실은 GABA 시스템의 긴장도(tonic inhibition)를 약화시켜 각성 역치(arousal threshold)를 낮추고, 이것이 수면 분절과 WASO 증가의 기전이 된다. 더불어 프로게스테론(progesterone)의 신경활성 대사체인 알로프레그나놀론(allopregnanolone)은 GABA_A 수용체의 양성 알로스테릭 조절자(positive allosteric modulator)로서 강력한 수면 촉진 효과를 가지며, 폐경에 의한

프로게스테론 소실은 이 경로도 동시에 약화시킨다(Genazzani 등, 1998).

멜라토닌(melatonin)은 수면–각성 주기의 일주기 조절자(circadian regulator)로서, 노화 및 폐경과 함께 변화한다. 송과체(pineal gland)의 멜라토닌 분비는 40대 이후 점진적으로 감소하며, 이 감소는 생물학적 노화(biological aging) 자체의 효과이지만, 에스트로겐이 멜라토닌 합성의 속도 제한 효소인 N-아세틸전이효소(N-acetyltransferase, NAT) 활성에 영향을 미친다는 증거가 있다(Claustrat 등, 2005). 야간 멜라토닌 분비의 감소는 일주기 리듬(circadian rhythm)의 진폭(amplitude) 저하와 위상 전진(phase advance)을 초래하여, 이른 저녁 졸림과 새벽 각성이라는 노년기 수면 패턴의 기초를 형성한다. 폐경 이행기에는 생물학적 노화와 호르몬 변화가 중첩되어 멜라토닌 감소가 가속화될 수 있으며, 이는 수면 구조 변화의 독립적 기여 요인이 된다.

수면 장애가 대사 건강에 미치는 영향은 폐경기 네트워크 재편에서 핵심적인 악순환 고리(vicious cycle)를 형성한다. Spiegel 등 [117]은 수면 부채(sleep debt)가 인슐린 감수성(insulin sensitivity)을 저하시키고, 포도당 내성(glucose tolerance)을 악화시키며, 교감신경 활성(sympathetic nervous activity)을 증가시킴을 체계적으로 보여주었다. Tasali 등 [118]은 SWS를 선택적으로 억제하면 — 총 수면 시간은 유지하면서 — 인슐린 감수성이 25 % 감소함을 증명하여, SWS의 대사적 중요성을 부각하였다. 수면 분절은 또한 시상하부–뇌하수체–부신(hypothalamic–pituitary–adrenal, HPA) 축을 활성화하여 야간 코르티솔(cortisol) 분비를 증가시키며(Vgontzas 등, 2001), 이 만성적 코르티솔 상승은 인슐린 저항성을 심화시키고 내장 지방(visceral adiposity) 축적을 촉진한다. 폐경 이행기 여성에서 이 연쇄 — 수면 장애 → 코르티솔 조절 이상 → 인슐린 저항성 → 대사 증후군(metabolic syndrome) — 는 에스트로겐 결핍에 의한 대사 변화와 중첩되어 심혈관 위험의 기하급수적 증가에 기여한다.

수면 장애와 기분 장애(mood disorder) 사이의 양방향 관계도 폐경기 네트워크의 중요한 축이다. 수면 분절은 세로토닌(serotonin) 합성의 전구체인 트립토판(tryptophan)의 뇌 내 이용률(brain availability)을 변화시키고, 전전두엽 피질(prefrontal cortex)의 정서 조절 기능을 약화시킨다. 만성적 수면 부족은 편도체(amygdala)의 반응성을 증가시켜 부정적 정서 자극에 대한 과민성(emotional reactivity)을 높인다. 반대로 우울 증상은 반추(rumination)와 과각성(hyperarousal)을 통해 입면을 방해하고 수면 구조를 교란한다. 폐경 이행기에는 에스트로겐 결핍이 세로토닌 합성, GABA 긴장도, 코르티솔 조절 모두에 동시다발적으로 영향을 미쳐 수면–기분 간 양방향 교란의 취약성을 증가시킨다. 이러한 다경로 취약성이 "폐경기 우울(menopausal depression)"이라는 임상 표현형(clinical phenotype)의 기초를 형성하며, 이는 단순한 반응성 우울이 아닌 신경내분비 기반의 상태 변화(state change)로 이해되어야 한다.

수면 재편의 맥락에서 진세노사이드의 수면 촉진 효과는 다각도로 보고되고 있다. 진세노사이드 Rg3는 GABA_A 수용체의 양성 조절자로 기능하여 GABAergic 전달(GABAergic transmission)을 강화하며, 이는 에스트로겐 및 알로프레그나놀론 소실에 의해 약화된 억제성 톤을 보상하는 기전이 될 수 있다(Kim 등, 2013). 실험 동물에서 Rg3 투여는 비급속 안구 운동(non–rapid eye movement, NREM) 수면의 비율을 증가시키고 수면 잠복기(sleep latency)를 단축시켰다. 진세노사이드 Rb1은 HPA 축 활성을 조절하여 코르티솔 분비의 일주기 리듬을 정상화하는 효과가 보고되었으며, 이는 수면 장애 → 코르티솔 조절 이상 → 대사 교란이라는 악순환 고리를 상류(upstream)에서 차단하는 전략이 될 수 있다. 발효 홍삼(fermented red ginseng)을 이용한 인간 대상 연구에서 Kitaoka 등 [119]은 수면 실험실의 첫 밤 효과(first–night effect) — 낯선 환경에서의 수면 질 저하 — 가 발효 홍삼 섭취에 의해 유의하게 완화됨을 PSG로 확인하였다. 핵수용체 관점에서 진세노사이드의 수면 관련 효과는 GR을 통한 HPA 축 조절, ERβ를 통한 VLPO GABA 뉴런 지원, 그리

고 PPAR-γ를 통한 신경 염증(neuroinflammation) 억제라는 세 가지 핵수용체 경로의 수렴(convergence)으로 설명될 수 있으며, 이는 진세노사이드가 수면 네트워크의 단일 표적이 아닌 다중 노드(multiple nodes)에 동시에 작용하는 네트워크 약리학(network pharmacology)적 특성을 가짐을 보여준다.

수면-대사 악순환 고리
수면 분절 → SWS 감소 → 인슐린 감수성 저하 → HPA 축 활성화 → 야간 코르티솔 상승 → 내장 지방 축적 → 대사 증후군. 에스트로겐 결핍은 이 연쇄의 모든 단계를 악화시키며, 진세노사이드는 GABA 강화(Rg3)와 HPA 축 조절(Rb1)을 통해 상류에서 이 연쇄를 완화할 가능성이 있다.

10.7 기분의 재편

폐경 이행기(menopausal transition)는 단순한 생식 기능의 종결이 아니라, 정동(情動, affective) 조절 체계가 근본적으로 재편되는 시기이다. 오랫동안 폐경기 우울 증상은 "빈 둥지 증후군(empty nest syndrome)"이나 노화에 대한 심리적 반응으로 환원되어 왔으나, 21세기 초반의 전향적 코호트(prospective cohort) 연구들은 이러한 관점을 일소하였다. Freeman 등[33]이 수행한 PENN 난소 노화 연구(Penn Ovarian Aging Study)는 우울 병력이 없는 여성 231명을 폐경 전부터 최대 8년간 추적하여, 폐경 이행기에 진입한 여성에서 우울 증상의 새로운 발현(de novo onset) 위험이 폐경 전에 비해 유의하게 증가함을 보고하였다. 이 연구에서 핵심적인 호르몬 예측 인자(predictor)는 에스트라디올(estradiol, E_2) 절대 농도의 저하가 아니라 E_2 수준의 변동성(variability)이었으며, 이는 폐경 이행기 우울 증상의 기전이 단순한 에스트로겐(estrogen) 결핍이 아닌 호르몬 요동(fluctuation)에 기인할 가능성을 시사하였다. PENN 연구의 선행 분석[34]에서도 생식 호르몬 수준과 폐경 상태가 우울 증상의 독립적 예측 인자로 확인된 바 있어, 이러한 소견의 일관성은 높다.

같은 해 Harvard 기분과 주기 연구(Harvard Study of Moods and Cycles)에서 Cohen 등[35]은 우울 병력이 없는 여성 460명을 전향적으로 추적하여, 폐경 이행기에 진입한 여성이 폐경 전(premenopausal) 여성에 비해 주요 우울 장애(major depressive disorder, MDD) 발생 위험이 약 2배 높음을 확인하였다(교차비 odds ratio 1.8, 95% 신뢰 구간 confidence interval, CI 1.0–3.2). 두 연구 — PENN 연구와 Harvard 연구

— 는 독립적으로, 서로 다른 인구 집단에서, 같은 학술지의 같은 호(號)에 발표되어, 폐경 이행기가 우울 증상의 "취약 시기의 창(window of vulnerability)"임을 강력히 뒷받침하였다. 이 두 연구의 동시 발표는 폐경기 기분 장애(mood disorder)에 대한 학계의 인식을 전환시킨 분수령적 사건으로 평가된다. 특히 우울 병력이 없는 여성에서도 이행기에 우울 위험이 증가한다는 소견은, 폐경 이행기의 호르몬 변동 자체가 독립적인 생물학적 위험 인자임을 의미하는 것이었다.

보다 대규모인 미국 여성 건강 다민족 연구(Study of Women's Health Across the Nation, SWAN)는 이러한 소견을 다민족(multiethnic) 맥락에서 확장하였다. Bromberger 등[36]은 SWAN 코호트 내 3,302명의 여성을 10년간 추적한 결과, 폐경 이행기와 조기 폐경 후(early postmenopause) 시기에 주요 우울 삽화(major depressive episode) 발생 위험이 폐경 전에 비해 유의하게 높았음을 보고하였다. 특히 우울 병력이 없는 여성의 하위군에서도 이행기에 우울 위험이 증가하였으며, 이는 호르몬 변동이 심리사회적 스트레스 요인과 독립적으로 작용하는 생물학적 위험 인자임을 재확인하였다. 동일 연구 그룹의 선행 분석[37]에서는 생식 호르몬 변화와 우울 증상 간의 종단적(longitudinal) 관련성을 검토하여, 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH) 수준의 급격한 상승과 우울 증상 점수의 증가가 시간적으로 동행(co-occur)함을 확인하였다. SWAN 데이터의 강점은 아프리카계 미국인, 히스패닉계, 중국계, 일본계 여성을 포함하는 다인종 표본에서 이 관련성이 일관되게 관찰되었다는 점으로, 폐경 이행기 우울 위험 증가가 특정 문화권에 국한되지 않는 범인류적 현상임을 시사한다.

폐경 이행기 우울 증상의 신경생물학적(neurobiological) 기전을 이해하기 위해서는 세로토닌(serotonin, 5-hydroxytryptamine, 5-HT) 체계와 에스트로겐의 상호작용을 살펴보아야 한다. Bethea 등[38]은 영장류(靈長類) 모델에서 난소 스테로이드(ovarian steroid)가 세로토닌 신경계에 미치는 다면적 작용을 종합적으로 검토하였다. 등쪽 솔기핵(dorsal raphe nucleus)의 세로토닌 뉴런(neuron)은 에스트로겐 수용체 베타

(estrogen receptor β, ERβ)를 풍부하게 발현하며, 에스트로겐은 ERβ를 통해 트립토판 수산화효소(tryptophan hydroxylase, TPH) 유전자 발현을 상향 조절(upregulate)한다. TPH는 세로토닌 생합성(biosynthesis)의 율속 단계(rate-limiting step) 효소이므로, 에스트로겐의 감소 또는 변동은 세로토닌 합성 능력에 직접적인 영향을 미칠 수 있다. 이 경로에서 ERβ가 중심 역할을 한다는 점은 핵수용체(核受容體, nuclear receptor) 생물학의 관점에서 특히 주목할 만하다. 후속 연구에서 Sanchez 등[39]은 난소 스테로이드가 TPH의 두 번째 동형체(isoform)인 TPH2의 mRNA 발현을 등쪽 솔기핵에서 증가시킴을 마카크(macaque)에서 확인하여, 에스트로겐-세로토닌 축(estrogen–serotonin axis)의 분자적 연결 고리를 한층 구체화하였다. TPH2는 뇌에서 우세하게 발현되는 동형체로서, 에스트로겐에 의한 TPH2 조절은 말초(末梢)가 아닌 중추 신경계(central nervous system)의 세로토닌 합성에 직접적으로 관여한다.

폐경 이행기 우울 증상의 호르몬적 기전에 대해서는 두 가지 주요 가설이 경합하고 있다. 첫째, 에스트라디올 철회 가설(estradiol withdrawal hypothesis)은 E_2 수준의 급격한 하락이 우울 증상을 유발한다고 제안한다. Schmidt 등[40]은 이 가설을 직접적으로 검증하기 위해 정교한 실험 패러다임(paradigm)을 설계하였다. 폐경 이행기 우울증 병력이 있는 여성과 없는 여성에게 3주간 경피 에스트라디올(transdermal E_2)을 투여하여 혈중 E_2를 안정적으로 상승시킨 후, 맹검(blinding) 조건에서 E_2를 위약(placebo)으로 교체하였다. E_2 철회 후 우울 증상이 재발한 것은 폐경 이행기 우울 병력이 있는 여성에 국한되었으며, 이는 에스트로겐 철회에 대한 정동적 감수성(affective sensitivity)이 개인마다 다를 수 있음을 시사하였다. 둘째, 에스트라디올 변동 가설(estradiol fluctuation hypothesis)은 E_2의 절대 수준보다 그 변동폭(amplitude of fluctuation)이 기분 조절에 더 결정적이라고 본다. Freeman 등[33]의 PENN 연구가 이 가설의 역학적 근거를 제공하였으며, Gordon 등[41]은 무작위 대조 시험(randomized controlled trial, RCT)에서 경피 에스트라

디올과 미세화 프로게스테론(micronized progesterone)의 예방적 투여가 폐경 이행기 우울 증상의 새로운 발현을 감소시킴을 보여, 호르몬 변동의 안정화가 기분 보호 효과를 가진다는 실험적 증거를 제시하였다. 두 가설은 상호 배타적이라기보다 보완적일 가능성이 높으며, 에스트로겐 변동이 반복적인 철회 에피소드의 연속으로 작용하여 세로토닌 합성의 불안정성을 누적적으로 증가시키는 통합 모형(integrated model)이 제안되고 있다.

폐경 이행기 우울 증상의 임상적 평가에는 표준화된 자기 보고식(self-report) 척도가 널리 사용된다. 역학 연구용 우울 척도(Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D)는 Radloff[42]가 개발한 20문항 도구로서, SWAN을 비롯한 대규모 코호트 연구에서 폐경 이행기 우울 증상의 일차 측정 도구로 활용되어 왔다. CES-D는 지난 1주간의 우울 관련 증상 빈도를 0–3점으로 평정하여 총점 0–60점 범위를 제공하며, 절단점(cutoff) 16점 이상은 임상적으로 유의한 우울 증상을 선별하는 기준으로 사용된다. 보다 최근에는 환자 건강 설문지-9(Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9)가 임상 현장에서 선호되고 있다[43]. PHQ-9는 DSM-IV(현재 DSM-5)의 주요 우울 장애 진단 기준 9개 항목을 직접 반영하는 9문항으로 구성되어 있으며, 각 항목을 "전혀 없음(0)"에서 "거의 매일(3)"까지 평정하여 총점 0–27점 범위를 제공한다. PHQ-9 총점 10점 이상은 중등도(moderate) 이상의 우울 증상을 시사하며, 폐경 이행기 연구에서의 적용이 증가하고 있다[44]. 두 척도는 상호 보완적이며, CES-D가 역학 연구에서의 장기 추세 분석에 강점을 가지는 반면 PHQ-9는 진단적 의사결정에 보다 직접적으로 연결된다.

표 표 10-2. 폐경 이행기 우울 증상 평가 도구 비교

도구	문항 수	평정 범위	주요 절단점	특징
CES-D	20	0–60	≥16: 임상적 유의	역학 연구 표준, SWAN 등 대규모 코호트에서 광범위 사용
PHQ-9	9	0–27	≥10: 중등도 이상	DSM 진단 기준 직접 반영, 임상 현장 및 일차 의료에 적합

폐경 이행기의 정동 변화는 우울에 국한되지 않는다. 불안(anxiety)은 우울과 빈번히 동반(comorbid)되면서도, 독립적인 병리 생리적 영역으로 주목받고 있다. Bromberger 등[45]은 SWAN 코호트에서 불안 증상의 종단적 변화를 분석하여, 폐경 후기 이행기(late transition)와 폐경 후 시기에 불안 위험이 증가함을 보고하였다. 흥미롭게도, 불안의 위험 증가 패턴은 우울과 완전히 동일하지 않았다. 우울 위험이 이행기 전반에 걸쳐 상승하는 반면, 불안 위험은 후기 이행기와 조기 폐경 후에 보다 집중되는 경향을 보여, 두 정동 영역이 공유하는 호르몬적 기전과 구별되는 기전이 병존함을 시사하였다. 임상적으로 중요한 것은, 폐경 이행기 불안이 혈관운동 증상(vasomotor symptoms)과의 상호 강화 고리(mutual reinforcement loop)를 형성한다는 점이다. 야간 열감(night sweats)으로 인한 수면 장애(sleep disruption)가 불안 증상을 악화시키고, 불안에 의한 과각성(hyperarousal) 상태가 혈관운동 증상의 지각(perception)을 증폭시키는 양방향적 관계가 보고되어 있다[34]. 따라서 폐경 이행기의 정동 평가에서는 우울과 불안을 개별적으로 측정하면서도 그 상호작용을 통합적으로 고려하는 접근이 필요하다.

폐경 이행기 우울 증상에 대한 약물학적 개입으로서, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)의 유효성은 다수의 연구에서 확인되었다. Soares 등[46]은 시탈로프람(citalopram)이 폐경기 우울 증상과 혈관운동 증상 모두에 효과적임을 보고하였으며, 이는 세로토닌 체계의 약물학적 보강이 에스트로겐 감소로 인한 세로토닌성 신경전달(serotonergic neurotransmission)의 저하를 부분적으로 보상할 수 있음을 시사한다. 한편 Soares 등[47]은 이중 맹검(double-blind) RCT에서 경피 에스트라디올 단독 요법이 폐경 이행기 우울 증상에 대해 위약 대비 유의한 항우울 효과를 가짐을 보여주었다. 2019년에 발표된 폐경 이행기 우울증 평가 및 치료 지침[44]은, 폐경 이행기에 새롭게 발현된 경도에서 중등도의 우울 증상에 대해 SSRI 또는 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI)를 일차 치료로 권고하면서, 경미한 증상에 대해서는 에스트라디

올 요법의 단기 사용을 고려할 수 있다고 제시하였다. 이 지침은 에스트로겐 요법이 항우울 효과를 발휘하는 최적 시기가 폐경 이행기에 국한될 수 있으며, 폐경 후 수년이 경과한 여성에서는 그 효과가 감소할 수 있다는 "시기 의존성(timing dependence)"을 강조하였다. 이러한 시기 의존성은 8절에서 논의할 호르몬 요법의 "기회의 창" 개념과 정확히 평행하며, 핵수용체 매개 기전이 조직의 기저 상태에 따라 질적으로 달라질 수 있음을 시사한다.

인삼(人蔘, ginseng)과 진세노사이드(ginsenoside)는 폐경기 기분 증상에 대한 보완적 접근으로서 임상적 관심을 받아 왔다. Tode 등[48]은 중증 갱년기 증후군(severe climacteric syndrome) 환자를 대상으로 한 무작위 대조 시험에서, 고려홍삼(Korean red ginseng) 투여군이 위약군 대비 우울, 불안, 피로 등 심리적 기능 척도에서 유의한 개선을 보였다고 보고하였다. Kim 등[13]은 이중 맹검 위약 대조 RCT에서 홍삼 보충(supplementation)이 폐경 후 여성의 갱년기 증상과 심혈관 위험 인자를 동시에 개선함을 확인하였으며, 기분 관련 하위 척도(subscale)에서도 유의한 효과가 관찰되었다. 기초(基礎) 연구 차원에서 Jiang 등[49]은 진세노사이드 Rg1이 해마(海馬, hippocampus)에서 뇌유래신경영양인자(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 신호 전달 경로를 활성화하고 신경 발생(neurogenesis)을 촉진함으로써 항우울 유사 효과(antidepressant-like effect)를 나타냄을 동물 모델에서 입증하였다. 이러한 BDNF 경로는 SSRI의 만성(慢性) 투여에 의해서도 활성화되는 공통 하류 기전(common downstream mechanism)이므로, 진세노사이드 Rg1이 세로토닌 체계의 직접적 조절과는 다른 경로를 통해 기분 개선 효과를 발휘할 수 있음을 시사한다. ERβ를 통한 세로토닌 체계의 조절이 폐경 이행기 우울의 핵심 기전이라면, ERβ 작용제(agonist)로서의 진세노사이드의 잠재력은 향후 심층적인 탐구가 필요한 과제이다. 폐경 이행기라는 "취약 시기의 창"에서 진세노사이드가 ERβ 매개 세로토닌 합성 지원과 BDNF 매개 신경 가소성(neural plasticity) 촉진이라는 이중 경로를 통해 기분 보호 효과를 발휘

폐경 이행기 우울의 핵심 기전
에스트라디올 변동 → ERβ 매개 TPH2 발현 교란 → 등쪽 솔기핵 세로토닌 합성 불안정 → 기분 조절 취약성 증가. SSRI는 시냅스 수준에서, 에스트라디올 요법은 전사(轉寫) 수준에서 이 경로에 개입한다.

할 가능성은, 핵수용체 약리학의 관점에서 특히 주목할 만하다.

10.8 개입의 교훈 — WHI와 시기 가설

여성 건강 이니셔티브(Women's Health Initiative, WHI)는 20세기 후반의 관찰 연구(**觀察硏究**, observational study)가 구축한 호르몬 대체 요법(hormone replacement therapy, HRT)의 심혈관 보호 패러다임(paradigm)을 근본적으로 뒤흔든 대규모 무작위 대조 시험이다. WHI의 결과를 이해하기 위해서는 먼저 그 이전의 관찰 연구 시대를 조망해야 한다. Stampfer와 Colditz[50]는 당시까지 축적된 역학적 증거를 정량적으로 종합하여, 에스트로겐 대체 요법이 관상동맥 심장질환(coronary heart disease, CHD) 위험을 약 44% 감소시킨다고 결론지었다. 이 메타분석(meta-analysis)은 호르몬 요법의 심혈관 보호 효과에 대한 학계의 확신을 공고히 하는 데 결정적인 역할을 하였다. 후속으로 간호사 건강 연구(Nurses' Health Study)의 전향적 분석[51]에서도 폐경 후 에스트로겐-프로게스틴(progestin) 병합 요법 사용자에서 CHD 위험의 유의한 감소가 확인되었으며, 12만 명 이상의 간호사를 20년간 추적한 이 연구의 규모와 일관성은 호르몬 요법의 심혈관 보호 효과를 1990년대까지 의학계의 광범위한 합의(**合意**, consensus)로 정착시키는 데 기여하였다. 이러한 관찰적 증거에 기반하여, 미국심장학회(American Heart Association)조차 폐경 후 호르몬 요법을 심혈관 질환의 일차 예방(primary prevention) 전략으로 언급하기에 이르렀다.

그러나 관찰 연구의 근본적 한계는 잠재적 교란 변인(**交絡變因**, confounding variable)의 통제 불가능성에 있었다. 호르몬 요법을 자발적으로 선택하는 여성은 그렇지 않은 여성에 비해 사회경제적 지위가 높고, 정기 건강 검진을 받을 가능성이 크며, 흡연율이 낮고, 운동 빈도가 높으며, 전반적인 건강 관리 행태가 양호한 경향이 있었다. 이른바 "건강한 사용자 편향(healthy user bias)"[52]은 호르몬 요법의 겉보기 보호 효과를 과대 추정(overestimate)하게 만드는 체계적 오류(systematic error)의 원천이었다. 통계적 보정(statistical adjustment)으로 알려진 교란

변인을 통제하더라도, 측정되지 않은 생활 습관 요인과 건강 의식의 차이에서 비롯되는 잔여 교란(residual confounding)까지 제거할 수는 없었다. 이러한 편향을 해소하는 유일한 방법론적 해법은 대규모 무작위 대조 시험이었으며, 이것이 바로 WHI의 설계 동기였다.

WHI 에스트로겐-프로게스틴(E+P) 시험군은 자궁(子宮)이 있는 폐경 후(postmenopausal) 여성 16,608명을 등록하였으며, 참가자의 평균 연령은 63세, 폐경 후 평균 경과 시간은 약 12년이었다(Writing Group for the WHI Investigators, 2002). 이는 대부분의 관찰 연구에서 호르몬 요법을 시작한 여성들 — 즉 폐경 직후의 50대 초반 여성들 — 과는 현저히 다른 인구 특성이었다. 이 차이가 후일 결과 해석의 핵심 논쟁점이 됨은 이미 예고된 것이었으나, 당시 시험 설계자들은 폐경 후 경과 시간이 결과를 질적으로 변화시키리라고는 충분히 고려하지 않았다. E+P군은 결합형 마(馬)에스트로겐(conjugated equine estrogen, CEE) 0.625 mg/일과 메드록시프로게스테론 아세테이트(medroxyprogesterone acetate, MPA) 2.5 mg/일을 지속 병합(continuous combined) 처방으로 투여받았다. 2002년 5월, 평균 5.2년의 추적 후 자료안전감시위원회(Data and Safety Monitoring Board, DSMB)는 유방암 위험의 사전 설정 중단 경계(predetermined stopping boundary)가 초과되었음을 확인하고 시험의 조기 중단을 권고하였다. 이 결정은 학술 역사상 가장 충격적인 임상 시험 결과 발표 중 하나로 기록되었다.

표 표 10-3. WHI E+P 시험의 주요 결과: 위험 비율(HR)과 95% 신뢰 구간

결과 변수	위험 비율(HR)	95% CI	연간 초과/감소 사건 수(1만 명당)
관상동맥 심장질환	1.29	1.02–1.63	+7
침윤성 유방암	1.26	1.00–1.59	+8
뇌졸중	1.41	1.07–1.85	+8
폐색전증	2.13	1.39–3.25	+8
대장직장암	0.63	0.43–0.92	−6
고관절 골절	0.66	0.45–0.98	−5

표 10-3에 요약된 바와 같이, E+P 병합 요법은 CHD(HR 1.29, 95% CI 1.02–1.63), 침윤성 유방암(invasive breast cancer; HR 1.26, 95% CI 1.00–1.59), 뇌졸중(stroke; HR 1.41, 95% CI 1.07–1.85), 폐색전증(pulmonary embolism, PE; HR 2.13, 95% CI 1.39–3.25)의 위험을 유의하게 증가시켰다(Writing Group for the WHI Investigators, 2002). 반면 대장직장암(colorectal cancer; HR 0.63, 95% CI 0.43–0.92)과 고관절 골절(hip fracture; HR 0.66, 95% CI 0.45–0.98)의 위험은 유의하게 감소하였다. 전체적 위해-이익 지표(global index)는 순위험(net risk)이 순이익(net benefit)을 초과함을 보여주어, 건강한 폐경 후 여성에서 만성 질환 예방 목적의 E+P 병합 요법은 정당화될 수 없다는 결론이 도출되었다. 가장 충격적이었던 것은 CHD 위험의 증가였다. 수십 년간 심혈관 보호 효과가 있다고 믿어졌던 호르몬 요법이 오히려 CHD 위험을 29% 증가시켰다는 결과는, 관찰 연구와 무작위 시험 간의 가장 극적인 불일치 사례가 되었다. Manson 등[53]은 심혈관 세부 분석에서 초기 추적 기간에 CHD 위험이 특히 높았다가 시간 경과에 따라 감쇠하는 패턴을 보고하여, 기존 무증상 동맥경화 병변(subclinical atherosclerotic plaque)에 대한 호르몬의 불안정화(destabilizing) 작용 가능성을 제기하였다.

2004년에는 자궁적출술(hysterectomy)을 받은 폐경 후 여성 10,739명을 대상으로 한 WHI 에스트로겐 단독(E-alone) 시험의 결과가 발표되었다[54]. CEE 0.625 mg/일을 단독 투여받은 이 군의 결과 패턴은 E+P군과 현저히 달랐다. CHD 위험은 유의한 증가를 보이지 않았으며(HR 0.91, 95% CI 0.75–1.12), 침윤성 유방암 위험은 오히려 감소하는 경향을 나타냈다(HR 0.77, 95% CI 0.59–1.01). 뇌졸중 위험은 E+P군과 유사하게 증가하였으나(HR 1.39, 95% CI 1.10–1.77), 고관절 골절 감소(HR 0.61, 95% CI 0.41–0.91)는 더욱 뚜렷하였다. 이 대조적 결과는 심대한 함의를 가졌다. E+P군에서 관찰된 유방암과 CHD 위험 증가의 상당 부분이 에스트로겐 자체가 아닌 합성 프로게스틴(synthetic progestin), 구체적으로 MPA에 기인할 수 있다는 해석이 대두되었다. 이는 프로게스토겐(progestogen)의

종류에 따라 위험 프로파일이 근본적으로 달라질 수 있음을 시사하며, 모든 호르몬 요법을 단일 범주로 취급하는 접근의 한계를 노출시켰다.

WHI 결과의 가장 중요한 후속 분석은 Rossouw 등[55]에 의한 연령 계층화(age-stratified) 재분석이다. 이 분석은 WHI E+P 군과 E-alone군의 참가자를 폐경 후 경과 연수(years since menopause)와 등록 시 연령에 따라 층화(stratify)한 결과, 연령에 따른 심혈관 결과의 현저한 이질성(heterogeneity)을 발견하였다. 50–59세 여성에서 E-alone 요법의 CHD 위험비는 0.56(95% CI 0.30–1.03)으로, 통계적 유의성에는 미치지 못했으나 오히려 보호적 경향을 보인 반면, 70–79세 여성에서는 1.04(95% CI 0.84–1.27)로 중립적이었다. E+P 요법에서도 50–59세군은 70–79세군에 비해 CHD 위험이 낮은 경향을 보였다. 이 소견은 호르몬 요법의 심혈관 효과가 투여 시작 시점에 결정적으로 의존한다는 "시기 가설(timing hypothesis)" 또는 "기회의 창 가설(window of opportunity hypothesis)"의 핵심 근거가 되었다. Grodstein 등[56]도 간호사 건강 연구의 재분석에서, 폐경 후 호르몬 요법 시작까지의 시간 간격이 심혈관 결과를 조절(moderate)함을 확인하여, 관찰 연구와 WHI 결과 간 표면적 괴리의 상당 부분이 "시기(timing)"의 차이로 설명될 수 있음을 제시하였다. 관찰 연구에서 호르몬 요법을 사용한 여성은 대부분 폐경 직후에 시작한 반면, WHI 참가자의 대다수는 폐경 후 10년 이상 경과한 60–70대였기 때문이다.

시기 가설을 직접적으로 검증하기 위한 무작위 대조 시험들이 이어졌다. KEEPS(Kronos Early Estrogen Prevention Study)[59] 시험은 폐경 후 6–36개월 이내의 비교적 젊은 여성(42–58세) 727명을 대상으로, 경구 CEE 0.45 mg/일 또는 경피 에스트라디올 50 μg/일을 4년간 투여하고 경동맥 내중막 두께(carotid intima-media thickness, CIMT)의 변화를 일차 종료점(primary endpoint)으로 추적하였다. KEEPS는 어떤 호르몬 요법 군에서도 CIMT의 유의한 진행 억제를 관찰하지 못하였으나, 관상동맥 칼슘 점수(coronary artery calcium score)에서도 악화가 없음을 확인하여, 폐경 초기에 시작한 저용량 호르몬

시기 가설의 생물학적 근거

건강한 혈관 내피(vascular endothelium)는 에스트로겐 수용체 알파(ERα)를 풍부하게 발현하여 에스트로겐의 혈관 확장, 항염증, 항산화 작용을 매개하지만, 동맥경화가 진행된 혈관에서는 ERα 발현이 감소하고, 에스트로겐이 불안정 플라크(vulnerable plaque)의 파열을 촉진하는 전(前)염증적 작용을 나타낼 수 있다[^57]. Clarkson[^58]의 영장류 연구에서, 동맥경화 초기 단계의 동맥에 대해 에스트로겐은 보호 효과를 보였으나 진행된 병변에 대해서는 효과가 소실되었다. 즉 동일한 핵수용체 리간드(ligand)의 작용이 표적 조직의 기저 상태에 따라 보호에서 위해로 전환될 수 있다.

요법이 적어도 동맥경화를 촉진하지는 않는다는 안전성 신호를 제공하였다. 보다 결정적인 증거는 ELITE(Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) 시험에서 도출되었다. Hodis 등[60]은 643명의 폐경 후 여성을 폐경 후 6년 미만(초기군, early group)과 10년 이상(후기군, late group)으로 계층화하여, 경구 17β-에스트라디올 1 mg/일을 중위(中位) 5년간 투여하고 CIMT 변화를 평가하였다. 초기군에서는 에스트라디올 투여가 CIMT의 진행을 유의하게 감소시킨 반면(연간 CIMT 진행 차이 −0.0034 mm/년, P = 0.008), 후기군에서는 이러한 효과가 관찰되지 않았다(상호작용 P = 0.007). ELITE 시험은 시기 가설에 대한 가장 강력한 실험적 지지를 제공하며, 폐경 후 시간 경과에 따라 혈관 기질(vascular substrate)이 변화하여 호르몬의 효과가 질적으로 달라질 수 있음을 입증하였다.

[그림 10-2 자리]

1991년 Stampfer-Colditz 메타분석(관찰 연구, CHD 44% 감소 보고)에서 2002년 WHI E+P(평균 연령 63세, CHD HR 1.29), 2004년 WHI E-alone(CHD HR 0.91, NS), 2007년 Rossouw 연령 계층화 재분석(50-59세 E-alone CHD HR 0.56), 2014년 KEEPS(폐경 초기, 안전성 확인), 2016년 ELITE(초기군 CIMT 감소, 후기군 효과 없음)로 이어지는 증거의 변천을 시간축 위에 도시한다. 초기의 낙관적 관찰 증거에서 WHI의 충격, 그리고 시기 가설에 의한 부분적 화해로 이어지는 패러다임 전환의 궤적을 가시화한다.

Stampfer & Colditz [^50], Writing Group for the WHI Investigators [^121], Rossouw et al. [^55], Hodis et al.

그림 10-2. 호르몬 요법의 심혈관 효과에 대한 증거 변천

WHI의 교훈은 호르몬 요법의 영역을 넘어 보다 광범위한 방법론적 함의를 가진다. 첫째, 건강한 사용자 편향은 관찰 연구에서 보호 효과를 과대 추정하게 만드는 가장 교활한(insidious) 교란 요인 중 하나이다. Prentice 등[52]은 WHI와 관찰 연구 간 괴리를 체계적으로 분석하여, 교란 변인 보정 후에도 잔여 교란이 남아 있으며, 건강한 사용자 편향이 그 주요 원천임을 입증하였

다. 둘째, 개입의 시기(timing)가 결과를 결정적으로 좌우할 수 있다. 동일한 약물이라도 투여 대상의 연령, 기저 질환 부담(disease burden), 폐경 후 경과 시간에 따라 보호 효과에서 위해 효과로 전환될 수 있다. 셋째, 대리 결과 변수(surrogate endpoint)와 경성 결과 변수(hard endpoint) 간의 괴리가 존재할 수 있다. 관찰 연구에서 호르몬 요법의 지질 프로파일(lipid profile) 개선 효과가 심혈관 보호로 자동 번역되리라는 가정은 WHI에 의해 반증(反證)되었다. 2013년 장기 추적(long-term follow-up) 분석[61]에서는 WHI 개입기와 사후 추적기를 합산한 누적 13년 결과에서, 50–59세에 E-alone을 시작한 여성의 전체 사망률(all-cause mortality)이 감소하는 경향이 확인되어, 시기 가설의 장기적 타당성을 뒷받침하였다. Schierbeck 등[62]의 개방 표지(open-label) 무작위 시험에서도 최근 폐경 여성(10년 이내)에서 호르몬 요법 시작이 심혈관 사건, 심부전(heart failure), 사망의 복합 결과를 유의하게 감소시켰다.

현재의 임상 지침은 WHI와 후속 시험들의 교훈을 통합하고 있다. 북미 폐경 학회(The North American Menopause Society, NAMS)의 2022년 호르몬 요법 입장 성명[63]은 다음과 같은 핵심 원칙을 제시한다: (1) 60세 미만이거나 폐경 후 10년 이내의 여성에서, 혈관운동 증상의 관리를 위한 호르몬 요법은 이익이 위험을 초과할 가능성이 높다; (2) 호르몬 요법은 만성 질환 예방 목적으로는 권고되지 않는다; (3) 호르몬 요법의 유형(경구 vs. 경피), 용량, 프로게스토겐(progestogen)의 종류에 따라 위험 프로파일이 달라지므로 개별화(individualization)가 필수적이다; (4) 60세 이상이거나 폐경 후 10년 이상 경과한 여성에서 호르몬 요법의 신규 시작(initiation)은 심혈관 위험 증가 우려로 인해 일반적으로 권고되지 않는다. 이러한 지침은 시기 가설을 임상 의사결정의 틀에 명시적으로 통합한 것이며, ELITE[60]와 KEEPS[59]의 결과, 그리고 Rossouw[55]의 연령 계층화 재분석이 축적한 근거 기반 위에 세워져 있다.

WHI가 남긴 또 다른 교훈은 영양 보충제(nutritional supplement)와 천연물(天然物) 개입 연구에 대한 광범위한 방법론적 시사점이다. 관찰 연구에서 보호 효과가 시사된 개입이

RCT에서 재현되지 않는 현상은 호르몬 요법에 국한되지 않는다. β-카로틴(β-carotene) 보충과 폐암의 관계에서, 관찰 연구는 β-카로틴 섭취와 폐암 위험 감소 사이의 강한 상관을 보여주었으나, CARET 시험[64]은 오히려 β-카로틴 보충이 폐암 위험을 유의하게 증가시킴을 발견하였다. 비타민 E에 대해서도, 고용량 보충이 전체 사망률을 증가시킬 수 있다는 메타분석[65]이 발표되어, 항산화 비타민 보충의 무조건적 이익이라는 가정에 경종을 울렸다. 이러한 "관찰-시험 괴리(observational-trial discrepancy)"의 공통 원인으로는 건강한 사용자 편향, 개입 시기의 차이, 기저 영양 상태의 이질성(heterogeneity of baseline nutritional status), 그리고 용량-반응 관계의 비선형성(nonlinearity of dose-response)이 지적된다. 인삼 연구에서도 이러한 교훈은 직접적으로 적용된다. Lee 등[66]은 폐경 여성을 대상으로 한 인삼의 이중 맹검 RCT를 체계적으로 검토하여, 연구 간 이질성이 크고 방법론적 질(methodological quality)이 가변적이며, 갱년기 증상에 대한 효과의 근거가 아직 제한적이라고 결론지었다. 그러나 이러한 한계는 인삼의 비효과성을 입증하는 것이 아니라, WHI의 교훈에 비추어 "누구에게, 언제, 어떤 제형으로" 개입하는가가 결과를 결정적으로 좌우할 수 있음을 상기시킨다.

인삼과 진세노사이드의 폐경기 개입에 대한 시기 가설의 함의는 심대(深大)하다. 호르몬 요법에서 "기회의 창"이 존재하듯, 진세노사이드의 핵수용체 조절 효과(nuclear receptor modulation) 역시 혈관과 신경 조직의 기저 상태에 따라 질적으로 달라질 수 있다. Chan 등[14]이 진세노사이드 Rg1의 에스트로겐 유사 활성(estrogen-like activity)이 ERα 및 ERβ를 통해 매개됨을 보인 바 있으므로, 건강한 혈관 내피에서 ERα가 풍부하게 발현되는 폐경 초기에 진세노사이드 Rg1의 혈관 보호 효과가 극대화될 가능성을 고려해야 한다. 반대로, 동맥경화가 상당히 진행된 폐경 후기 여성에서는 동일한 ERα 매개 효과가 감쇠하거나 예상치 못한 방향으로 작용할 수 있다. 따라서 인삼 제제의 폐경기 임상 시험을 설계할 때, WHI의 교훈을 반영하여 참가자의 폐경 후 경과 시간, 연령, 기저 심혈관 위험도를 명시적

으로 계층화 변수(stratification variable)로 포함하는 것이 필수적이다. 나아가, 호르몬 요법에서 프로게스틴의 종류(MPA vs. 미세화 프로게스테론)가 위험 프로파일을 현저히 변화시켰듯, 인삼의 가공 방식(백삼 白蔘 vs. 홍삼 紅蔘), 진세노사이드 조성(ginsenoside composition), 투여 경로에 따른 약동학적(pharmacokinetic) 차이가 임상 결과를 좌우할 수 있으며, 이는 향후 인삼 연구에서 반드시 체계적으로 통제되어야 할 변수들이다. WHI가 호르몬 요법 연구에 엄밀한 무작위 대조 시험의 필수성을 각인시켰듯, 인삼과 핵수용체의 교차점에 대한 연구 역시 동일한 수준의 방법론적 엄격성(methodological rigor)을 갖추어야 비로소 임상적 신뢰를 획득할 수 있을 것이다.

10.9 왜 이 시기가 이 책의 실험장인가

한 권의 학술서가 통합 네트워크를 논증하려면, 여러 조절계가 동시에 움직이는 장면을 포착할 수 있는 집단이 필요하다. 폐경 이행기(menopausal transition) 및 폐경 후(postmenopausal) 여성은 바로 그러한 조건을 충족한다. 에스트라디올(estradiol, E_2) 농도가 수년에 걸쳐 비가역적으로 하강하면서 시상하부–뇌하수체–난소(HPG) 축이 재편되고, 그 파급이 HPA 축, 자율신경계, 면역–염증 네트워크, 지질–당 대사 전반으로 확산된다[4]. 이 재편은 무작위 배정이 아니라 생리적 필연이므로, 관찰 연구 설계로도 "무슨 변수가 무엇과 함께 움직이는가"를 구조방정식(structural equation modeling, SEM)으로 추정할 수 있는 조건이 마련된다[67]. 따라서 폐경 후 여성 집단은 이 책이 1부에서 구축한 '다섯 조절계 통합 네트워크' 가설을 경험적으로 검증할 수 있는 자연 실험장(natural experimental field)이다.

구조방정식 모형(SEM)은 관찰 변수(observed variable)와 잠재 변수(latent variable) 사이의 경로 계수를 동시 추정함으로써, 단순 상관을 넘어 방향성 있는 구조적 관계를 모형화한다[68]. 전통적 회귀분석이 종속 변수 하나에 대한 예측에 그치는 반면, SEM은 여러 종속 변수를 동시에 포함하고 매개 경로

(mediation path)와 조절 효과(moderation effect)를 하나의 모형 안에 통합할 수 있다[67]. 내분비–대사–정동(情動) 네트워크처럼 다수의 변수가 순환적으로 영향을 주고받는 체계를 분석하기에 적합한 이유가 여기에 있다. 모형 적합도 지표(comparative fit index, CFI; root mean square error of approximation, RMSEA)를 통해 이론적 모형이 실제 관측 공분산 행렬에 얼마나 부합하는지를 정량적으로 평가할 수 있으므로[69], 연구자는 " 호르몬 변화 → 대사 이상 → 우울"이라는 순차 경로와 "호르몬 변화 → 우울 ← 대사 이상"이라는 공통 원인 모형을 비교 검정 할 수 있다.

폐경 후 여성을 대상으로 선택한 첫 번째 방법론적 이유는 월경 주기 변동(cyclic variation)의 제거이다. 가임기 여성에서는 E_2 , 프로게스테론(progesterone), FSH, LH가 약 28일 주기로 요동하며, 이 변동은 코르티솔, 인슐린 감수성, 심박 변이도(heart rate variability, HRV), 기분 척도에까지 영향을 미친다[70]. 따라서 가임기 여성 대상 단면 연구에서는 측정 시점이 여포기인지 황체기인지에 따라 변수 간 상관 패턴이 달라질 수 있으며, 이를 통제하려면 주기 위상(cycle phase)을 공변량으로 포함하거나 동일 위상에서만 측정하는 제약이 필요하다. 폐경 후 12개월 이상 무월경이 확인된 여성에서는 이 주기적 잡음(cyclic noise)이 소거되므로, 횡단면 공분산 구조가 실제 체계적 관계를 보다 깨끗하게 반영한다[12]. 이 설계상의 이점은 SEM 모형의 추정 정밀도를 높이는 데 직접적으로 기여한다.

두 번째 방법론적 이유는 '취약 창(vulnerability window)' 개념이다. 폐경 이행 직후 수년간은 심혈관 위험, 골밀도 감소, 우울 증상, 인슐린 저항성이 동시에 악화되는 시기로서, 이 기간에 개입(intervention)의 효과 크기가 상대적으로 크게 나타날 수 있다[71,72]. 호르몬 대체 요법(hormone replacement therapy, HRT)의 임상 시험에서도 폐경 후 10년 이내 투여 시 심혈관 보호 효과가 관찰되지만 그 이후에는 오히려 위험이 증가하는 이른바 '타이밍 가설(timing hypothesis)'이 제시된 바 있다[72]. 이 취약 창은 진세노사이드(ginsenoside)와 같은 약한 다중 표적 조절자(weak multi-target modulator)의 효과를 탐지하기에 유리

한 조건을 제공한다. 정상 항상성(homeostasis)이 견고한 젊은 집단에서는 미약한 리간드의 효과가 항상성 완충(homeostatic buffering)에 묻힐 가능성이 높지만, 재편 중인 네트워크에서는 작은 입력도 측정 가능한 변화를 유발할 수 있기 때문이다.

이러한 방법론적 근거에 기초하여 설계된 발효 홍삼(fermented red ginseng) 개입 연구의 골격을 살펴보자. 한국 폐경 후 여성을 대상으로 한 무작위 배정, 위약 대조, 이중맹검, 사전–사후 측정(pre–post measurement) 설계가 채택된다[13]. 발효 홍삼은 Lactobacillus 속 유산균으로 발효하여 진세노사이드 대사체인 compound K(CK)의 생체이용률(bioavailability)을 높인 제형이다[73]. 사전 측정에서 우울 척도(Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D)[42], 공복 혈당(fasting glucose), 유리 지방산(free fatty acid, FFA), 총콜레스테롤·LDL·HDL·중성지방, 혈청 코르티솔, 성선자극호르몬(FSH, LH), 그리고 HRV를 동시에 측정하고, 개입 후 동일 변수를 재측정하여 변화량(Δ)을 산출한다. 이 설계의 핵심은 단일 결과 변수가 아니라 다변량 반응 프로파일(multivariate response profile)을 포착한다는 점이다.

측정 도구 각각이 네트워크의 한 결절(node)을 대표한다. CES-D는 20문항으로 구성된 자기 보고식 우울 척도로서, 역학 연구에서 우울 증상의 빈도를 정량화하는 데 널리 사용된다[42]. 폐경 후 여성에서 CES-D 점수는 E_2 감소 및 FSH 상승과 유의한 상관을 보이며[33], HPA 축 활성화 지표인 혈청 코르티솔 및 자율신경 균형 지표인 HRV와도 공변한다[74]. 공복 혈당과 FFA는 인슐린 저항성의 대리 지표(surrogate marker)로서 폐경 후 대사 재편을 반영하고[28], 지질 프로파일은 심혈관 위험의 고전적 바이오마커이다[75]. FSH와 LH는 HPG 축의 개방 루프(open-loop) 상태를 직접 나타내며, HRV의 고주파(HF) 성분과 저주파(LF) 성분의 비율은 부교감–교감 균형을 반영한다(Task Force of ESC/NASPE, 1996). 이 변수들이 SEM 모형의 관찰 지표(indicator)가 된다.

SEM 분석의 핵심 질문은 "무엇이 무엇과 함께 움직이는가(what moves together with what)"이다. 예컨대, 발효 홍삼 투

여 후 CES-D 점수가 감소하고 동시에 코르티솔이 하강하며 HRV의 HF 성분이 증가했다면, 이 세 변화가 독립적인 것인지 아니면 하나의 잠재 경로(예: 부교감 긴장도 회복 → 코르티솔 억제 → 기분 개선)로 연결되는지를 경로 모형(path model)으로 검정할 수 있다. 또한 대사 지표(혈당, FFA, 지질)의 변화가 정동 변화와 독립적 잠재 요인에 속하는지, 아니면 공통 잠재 요인('전반적 네트워크 재편도')에 의해 매개되는지를 확인적 요인분석(confirmatory factor analysis, CFA)으로 비교할 수 있다[76]. 이 접근법은 "인삼이 우울에 좋다"라는 단편적 결론을 넘어, 진세노사이드가 네트워크의 어느 결절을 경유하여 최종 표현형에 도달하는지를 추론할 수 있는 틀을 제공한다.

일반화 가능성(generalizability)의 한계를 인식하는 것도 방법론적 엄밀성의 일부이다. 한국 폐경 후 여성 집단은 유전적 배경(HLA 다형성, CYP 효소 다형성), 식이 패턴(콩 이소플라본 섭취량이 서양 집단보다 높음), 사회문화적 맥락(폐경에 대한 인식과 스트레스 대처 양식)에서 다른 인구 집단과 차이가 있다[77,11]. 미국의 다인종 종단 연구인 SWAN(Study of Women's Health Across the Nation)은 아프리카계, 히스패닉계, 중국계, 일본계, 백인계 여성을 포함하여 폐경 이행기의 인종 간 차이를 체계적으로 기록하였다[78,12]. SWAN 데이터에서 중국계·일본계 여성의 혈관운동 증상(vasomotor symptom) 빈도가 백인계보다 낮고, 근골격 증상은 높은 패턴이 관찰되었는데[79], 이러한 인종 간 차이는 한국 여성 대상 연구 결과를 그대로 외삽(extrapolation)하기 어렵게 만든다. 따라서 SEM 모형의 경로 계수가 다른 인구 집단에서도 재현되는지를 다집단 분석(multi-group analysis)으로 확인하는 후속 연구가 필요하다.

폐경은 자연 실험(natural experiment)이다. 사회과학에서 자연 실험이란 연구자가 처치(treatment)를 배정하지 않았으나, 자연적 사건이 처치와 유사한 조건을 만들어내는 상황을 가리킨다[80]. 폐경에서의 '처치'는 E_2 의 급격한 철수이며, 모든 여성이 이 처치를 경험하되 시기에 개인 차이가 있으므로 '처치 시점의 변이(variation in treatment timing)'를 이용할 수 있다. 이 관점에서 폐경은 HPG 축의 개방, HPA 축의 재보정(recalibration), 자

율신경 균형의 이동, 면역 활성화의 상승, 대사 프로파일의 전환이라는 다섯 가지 재편을 관찰 가능한 시간 척도 안에서 동시에 보여주는 대규모 재조직(large-scale reorganization)이다. 1부에서 각 장이 개별적으로 다루었던 조절계들이 하나의 생물학적 사건 속에서 어떻게 연동하는지를 종합적으로 관찰할 수 있는 유일무이한 맥락이다.

마지막으로, 이 실험장에 진세노사이드가 특히 적합한 이유를 정리하면 다음과 같다. 첫째, 진세노사이드 Rg1과 Re는 에스트로겐 수용체 β(ERβ)에 대한 약한 선택적 작용제(weak selective agonist)로 기능하여[14], E_2 가 철수된 네트워크에 미약하나마 에스트로겐 신호를 보충할 수 있다. ERβ 선택성은 ERα 매개 자궁내막 증식 위험 없이 중추 정동 회로와 심혈관 내피에 작용할 가능성을 열어준다[81]. 둘째, compound K(CK)는 PPARγ 부분 작용제(partial agonist)로서 인슐린 감수성 개선에 관여하며[82], 동시에 NF-κB 억제를 통해 염증 네트워크를 하향 조절한다[83]. 셋째, Rg1은 글루코코르티코이드 수용체(GR)의 하류 신호 전달을 조절하여 HPA 축 과활성을 완화할 수 있다는 전임상 증거가 있다[84]. 즉 진세노사이드는 ERβ, PPARγ, GR, NF-κB라는 네 가지 이상의 핵수용체/전사인자 경로에 동시에 약하게 작용하는 다중 표적 조절자이며, 이 특성이 폐경 후 재편 네트워크의 여러 결절에 병렬적으로 개입하는 데 개념적으로 부합한다.

10.10 1부의 결산과 2부 예고

1부는 열 개의 장에 걸쳐 하나의 명제를 구축하였다: 인간의 몸은 다섯 조절계 — 내분비(endocrine), 자율신경(autonomic nervous), 면역-염증(immune-inflammatory), 대사(metabolic), 영양-환경 입력(nutritional-environmental input) — 가 같은 분자 언어를 주고받는 통합 네트워크이며, 이 네트워크의 수렴점(convergence hub)은 핵수용체(nuclear receptor, NR)라는 전사인자 가족이다. 각 장은 이 명제의 한 측면을 조명하되, 독립적으로 읽을 수 있는 자기 완결적 논증을 갖

주
구조방정식 모형의 표본 크기 요건은 관측변수 수와 경로 수에 따라 달라지며, 일반적으로 200명 이상이 권고된다[^67]. 폐경 후 여성 대상 발효 홍삼 개입 연구에서는 탈락률(attrition rate)을 고려하여 250-300명의 초기 등록이 바람직하다.

추면서도 전체 서사 속에서 하나의 조각(piece)으로 기능하도록 설계되었다. 이 절에서는 1부 전체를 요약하고, 반복적으로 출현한 주제들을 추출하며, 2부가 어디에서 시작하는지를 예고한다.

제1장 「다섯 조절계와 하나의 언어」는 책의 전체 틀을 세웠다. 내분비, 자율신경, 면역, 대사, 영양이 별개의 학문 분과에서 각각 연구되어 왔으나, 분자 수준에서는 공통의 리간드–수용체 쌍(ligand–receptor pair)을 공유한다는 점이 출발 논거였다. 코르티솔은 HPA 축의 최종 산물이면서 글루코코르티코이드 수용체(GR)를 통해 면역 세포의 사이토카인 생산을 억제하고[85], 간에서 포도당 신생합성(gluconeogenesis)을 촉진하며, 시상하부 식욕 중추에 되먹임한다. 이처럼 하나의 호르몬이 여러 조절계를 관통하는 사례가 코르티솔에 국한되지 않고, 에스트로겐, 갑상선 호르몬, 비타민 D, 담즙산, 지방산 등에서도 반복된다는 것이 제1장의 핵심 주장이었다. 인삼과의 연결에서는 진세노사이드가 이 '공통 언어'의 여러 단어에 동시에 약하게 결합하는 '다언어 약한 화자(multilingual weak speaker)'로 소개되었다[86].

제2장 「진화의 심층 구조」는 핵수용체 초가족(superfamily)의 계통 발생(phylogenesis)을 추적하였다. Thornton(2001)의 조상 스테로이드 수용체(ancestral steroid receptor, AncSR) 복원 연구를 중심으로, 단일 에스트로겐 수용체가 유전자 중복(gene duplication)과 리간드 전용(ligand exploitation)을 통해 48개의 핵수용체로 분화한 과정을 서술하였다. 이 진화적 시각은 왜 서로 다른 핵수용체가 구조적으로 유사하고 리간드 특이성이 부분적으로 중첩되는지를 설명해 주었다. 진세노사이드가 여러 핵수용체에 교차 결합할 수 있는 이유도 이 계통적 근연성(phylogenetic relatedness)에서 찾을 수 있으며, 식물 이차대사산물(secondary metabolite)과 동물 핵수용체 사이의 공진화(coevolution) 가능성이 논의되었다.

제3장 「HPA 축과 변연계: 스트레스의 문법」은 시상하부–뇌하수체–부신 축의 되먹임 구조와 변연계(limbic system)의 조절 역할을 상세히 다루었다. CRH → ACTH → 코르티솔의 고전적 캐스케이드에 더하여, 편도체(amygdala)의 촉진적 입력과 해마(hippocampus)의 억제적 입력이 HPA 축의 설정점(set

point)을 조절하는 이중 조절 회로를 기술하였다[87]. 만성 스트레스 시 GR의 하향 조절(downregulation)이 되먹임 실패를 초래하여 코르티솔 과잉 상태가 지속되는 기전이 우울장애(major depressive disorder)의 신경내분비 가설과 연결되었다[88]. 인삼 관련 논의에서는 진세노사이드 Rg1이 해마 GR 발현을 회복시켜 되먹임 기능을 정상화한다는 동물 실험 결과가 소개되었다[84].

제4장 「시상하부: 수렴의 해부학」은 시상하부(hypothalamus)가 다섯 조절계의 물리적 수렴점임을 해부학적·기능적 증거로 논증하였다. 시상하부의 방실핵(paraventricular nucleus, PVN)은 CRH 뉴런, 자율신경 전운동 뉴런(pre-autonomic neuron), 옥시토신·바소프레신 뉴런이 공존하는 결절이며[89], 궁상핵(arcuate nucleus)은 GnRH, POMC/AgRP 뉴런, 렙틴·인슐린 수용체가 집중된 대사-생식 교차점이다. 이 해부학적 수렴은 왜 한 체계의 교란이 다른 체계로 전파되는지를 공간적으로 설명해 주었다. 인삼과의 연결에서는 진세노사이드가 혈뇌장벽(blood-brain barrier, BBB)을 통과하여 시상하부에 도달할 수 있다는 약동학적 증거가 검토되었다[90].

제5장 「HPG 축: 생식의 시간표」은 시상하부-뇌하수체-성선(HPG) 축의 생애주기적 변동을 다루었다. 사춘기의 GnRH 펄스 활성화[91], 가임기의 월경 주기, 그리고 폐경 이행기의 축 개방(axis opening)이 시간 척도를 달리하는 되먹임 재편의 사례로 제시되었다. E_2 의 양성·음성 되먹임(positive and negative feedback)이 동일 호르몬에서 농도와 맥락에 따라 전환되는 현상은 되먹임 논리의 정교함을 보여주는 대표적 사례였다. 진세노사이드의 ERβ 선택적 약한 작용[14]은 이 축의 개방 상태에서 부분적 에스트로겐 신호를 제공할 수 있는 가능성으로 논의되었다.

제6장 「인트라크라인: 세포 안의 공장」은 Labrie(1991)가 제안한 인트라크라인(intracrine) 개념을 중심으로, 말초 조직이 DHEA로부터 에스트로겐과 안드로겐을 자체 합성하는 기전을 상세히 다루었다. 폐경 후 난소 유래 E_2 가 소실되어도 말초 인

트라크라인 기전이 조직 국소 에스트로겐 공급을 유지한다는 사실은, 혈중 호르몬 농도만으로는 조직 수준의 호르몬 환경을 파악할 수 없음을 시사하였다[92]. 인삼과의 연결에서는 진세노사이드 대사체 compound K가 지방 조직의 아로마타아제(aromatase, CYP19A1) 활성에 미치는 영향이 예비적 증거와 함께 논의되었다.

제7장 「면역과 염증: 동거인의 목소리」는 폐경 후 염증 환경의 변화를 중심으로 면역–내분비 상호작용을 다루었다. E_2 철수 후 IL-1β, IL-6, TNF-α 등 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)의 혈중 농도가 상승하며[93], 이 '저등급 만성 염증(low-grade chronic inflammation)'이 인슐린 저항성, 죽상경화증, 우울 증상의 공통 토양으로 기능한다는 논의가 전개되었다. NF-κB와 GR의 상호 억제(mutual repression)[94]가 면역–내분비 접점의 분자 논리로 제시되었다. 진세노사이드 Rh1, Rg3, CK의 NF-κB 억제 활성[83]은 이 접점에 대한 인삼의 개입 가능성으로 연결되었다.

제8장 「대사: 에너지의 회계」는 인슐린–글루카곤 축, 렙틴–아디포넥틴 균형, AMPK–mTOR 신호 전달을 중심으로 에너지 대사의 통합적 조절을 기술하였다. 폐경 후 내장지방(visceral fat)의 증가와 피하지방(subcutaneous fat)의 상대적 감소라는 체지방 재분배(fat redistribution)가 인슐린 저항성 악화의 기전으로 논의되었다[28]. 핵수용체 PPARγ가 지방세포 분화의 마스터 조절자이면서 인슐린 감수성 약물(thiazolidinedione)의 표적이라는 사실은, 핵수용체가 대사 조절의 최종 통합점임을 보여주는 사례였다[95]. 인삼과 관련하여, compound K의 PPARγ 부분 작용이 지방세포에서 아디포넥틴 분비를 증가시킨다는 in vitro 증거가 검토되었다[82].

제9장 「영양: 외부에서 오는 입력」은 식이(dietary) 성분이 핵수용체의 리간드로 직접 기능하는 사례들을 정리하였다. 비타민 A(레티노산 → RAR/RXR), 비타민 D($1,25(OH)_2D_3$ → VDR), 지방산(다불포화 지방산 → PPAR$\alpha/\delta/\gamma$), 담즙산(→ FXR), 콩 이소플라본(제니스테인 → ERβ)이 대표적이다[96,97]. 이 장은 음식이 단순한 에너지원이 아니라 유전자 발현의 조절

신호(regulatory signal)라는 관점을 제시하였다. 인삼은 이 관점에서 '약리적 영양소(pharmaconutrient)'로 자리매김되었으며, 사포닌 계열 진세노사이드가 식물 스테로이드의 하나로서 핵수용체 리간드 역할을 할 수 있는 구조적 근거가 분석되었다[98].

제10장 「폐경 — 네트워크의 재편」은 이 장 자체로서, 앞선 아홉 장의 주제들이 하나의 생물학적 사건 속에서 수렴하는 장면을 보여주었다. E_2 철수라는 단일 사건이 HPG 축 개방, HPA 축 재보정, 자율신경 균형 이동, 염증 상승, 대사 전환을 동시에 촉발하는 과정은, 다섯 조절계가 독립적이 아니라 깊이 연결된 하나의 네트워크임을 실증하는 가장 설득력 있는 증거였다. 폐경 후 여성 집단이 이 책의 실험장으로 선택된 방법론적 이유는 10.9절에서 상술한 바와 같다.

표 표 10-4. 1부 각 장의 주제, 핵심 핵수용체, 인삼 연결점 요약

장	주제	핵심 핵수용체/전사인자	인삼·진세노사이드 연결점
1장 다섯 조절계	통합 네트워크 틀	GR, ER, TR, VDR, PPAR 등 전체	다중 표적 약한 조절자 개념 제시
2장 진화의 심층 구조	핵수용체 계통 발생	AncSR → 48 NR	식물–동물 공진화, 교차 결합 근거
3장 HPA 축과 변연계	스트레스 되먹임	GR, MR	Rg1의 해마 GR 회복
4장 시상하부	해부학적 수렴점	다수 NR 공존	BBB 통과 및 시상하부 도달
5장 HPG 축	생식 시간표와 되먹임	ERα, ERβ	Rg1·Re의 ERβ 선택적 약한 작용
6장 인트라크라인	말초 스테로이드 합성	StAR, CYP19A1	CK의 아로마타아제 영향
7장 면역과 염증	사이토카인–호르몬 교차	NF-κB, GR	Rh1·Rg3·CK의 NF-κB 억제
8장 대사	에너지 회계와 지방 재분배	PPARγ, AMPK	CK의 PPARγ 부분 작용
9장 영양	식이 성분 = NR 리간드	RAR, VDR, FXR, PPARs	진세노사이드 = 약리적 영양소
10장 폐경	네트워크 재편의 관찰 창	전체 NR 네트워크	발효 홍삼 개입 연구 설계

1부 전체를 관통하는 반복 주제(recurring theme)를 추출하면 네 가지로 정리된다. 첫째, 되먹임(feedback)이다. 음성 되먹임(negative feedback)은 HPG 축(E_2 → GnRH 억제), HPA 축(코르티솔 → CRH 억제), 갑상선 축(T_3 → TRH 억제)에서 반복적으로 등장하며, 이 되먹임의 이완(disengagement) 또는 실패(failure)가 질병 상태의 공통 기전으로 작동한다. 둘째, 잉여성(redundancy)이다. 동일한 기능을 수행하는 경로가 복수로 존재하여(예: 난소 E_2 소실 후 인트라크라인 E_2 합성이 부분적으로 보상), 체계의 강건성(robustness)을 확보하되 완전한 보상은 이루어지지 않는다. 셋째, 시간 척도의 다양성(multiple time scales)이다. 초 단위(자율신경), 분 단위(코르티솔 펄스), 시간 단위(유전자 전사), 일 단위(월경 주기), 년 단위(폐경 이행)의 조절이 동일 네트워크 안에서 중첩된다. 넷째, 분자 언어의 공유(shared molecular language)이다. 코르티솔, E_2, 비타민 D, 지방산 등의 소수성(lipophilic) 신호 분자가 핵수용체를 통해 유전자 발현을 직접 조절하며, 이 공유 문법이 조절계 간 교차 대화(cross-talk)의 물질적 기반이다.

2부 「핵수용체 — 통합의 분자 논리」는 1부가 기술한 네트워크의 교차점에 위치한 핵수용체를 정면으로 다룬다. 핵수용체 초가족은 Evans(1988)가 처음으로 통합적 기술을 시도한 이래, Mangelsdorf 등[120]의 명명법 합의를 거쳐 현재 인간 게놈(genome)에서 48개 구성원이 확인되어 있다(Nuclear Receptors Nomenclature Committee, 1999). 2부의 제11장은 핵수용체란 무엇인가를 분자 구조 수준에서 정의하고(DNA 결합 도메인, 리간드 결합 도메인, 활성화 기능 영역), 제12장은 핵수용체가 어디에서 왔는지를 진화적 시각에서 재론하며, 제13장은 핵수용체가 어떻게 작동하는지를 전사 조절(transcriptional regulation)의 기전 — 코리프레서(corepressor), 코액티베이터(coactivator), 크로마틴 리모델링(chromatin remodeling) — 을 통해 상술한다. 제14장은 48개 핵수용체의 전체 지도(map)를 체계적으로 제시하고, 각 수용체의 리간드, 표적 유전자, 관련 질환을 정리한다.

1부와 2부를 잇는 다리(bridge)는 다음과 같은 논리적 연결이다. 1부는 "몸의 조절계들이 공통 분자 언어로 교차 대화한다"는 현상을 기술하였고, 2부는 "그 공통 언어의 문법이 핵수용체의 구조와 기능에 인코딩되어 있다"는 기전을 해명한다. 코르티솔이 면역과 대사와 정동을 동시에 조절할 수 있는 것은 GR이 거의 모든 조직에 발현되며 수천 개의 표적 유전자를 갖기 때문이고[99], E_2 가 생식·뇌·뼈·혈관·면역을 관통하는 것은 ERα와 ERβ의 조직 특이적 발현 비율과 코조절자(coregulator) 조성이 다르기 때문이다[81]. 핵수용체는 "같은 호르몬이 왜 다른 조직에서 다른 효과를 내는가"라는 질문에 대한 분자 수준의 답이며, 동시에 "왜 서로 다른 호르몬이 같은 유전자를 조절할 수 있는가"에 대한 답이기도 하다.

이 다리 위에 놓이는 핵심 질문이 이 책 전체의 중심 물음이다: 진세노사이드는 핵수용체 네트워크의 다중 결절에 동시에 약하게 작용하는 조절자인가? 만약 그렇다면, 이 '약한 다중 표적 조절(weak multi-target modulation)'은 단일 표적 강한 작용(strong single-target action)과 어떤 점에서 약리학적으로 다른가? 전통적 약물 개발은 '하나의 약물-하나의 표적(one drug-one target)' 패러다임에 기초하여 높은 친화도와 선택성을 추구해 왔으나[100], 네트워크 약리학(network pharmacology)의 관점에서는 여러 결절에 약하게 작용하는 것이 네트워크 전체의 동역학적 안정성(dynamical stability)을 회복하는 데 오히려 효과적일 수 있다[101]. 2부는 이 가능성을 핵수용체의 구조적 특성 — 특히 리간드 결합 포켓(ligand-binding pocket)의 가소성(plasticity)과 코조절자 선택의 리간드 의존성 — 에서 탐색할 것이다.

1부의 결산을 인삼과의 연결로 맺으면 다음과 같다. 제1장에서 다중 언어 약한 화자로 소개된 진세노사이드는, 제2장에서 핵수용체의 진화적 근연성 덕분에 교차 결합이 가능한 식물 스테로이드로 재조명되었다. 제3장에서 Rg1의 GR 경로 조절, 제5장에서 Rg1·Re의 ERβ 선택적 작용, 제6장에서 CK의 인트라크라인 관련 가능성, 제7장에서 Rh1·Rg3·CK의 NF-κB 억제, 제8장에서 CK의 PPARγ 부분 작용, 제9장에서 약리적 영양소로서

의 위치가 각각 논의되었다. 제10장은 이 모든 실마리가 수렴하는 폐경 후 네트워크 재편이라는 맥락에서, 발효 홍삼 개입 연구가 왜 이 통합 네트워크 가설을 검증하기 위한 방법론적으로 적절한 실험 설계인지를 보여주었다. 2부에서는 이 개별 연결점들이 핵수용체의 분자 구조 안에서 어떻게 통합적으로 이해될 수 있는지를, 리간드 결합 역학(ligand-binding dynamics), 코조절자 교환(coregulator exchange), 크로마틴 접근성(chromatinaccessibility)의 언어로 풀어갈 것이다.

수식 10-2
SEM 경로 모형의 기본 구조 — η = Bη + Γξ + ζ, 여기서 η는 내생 잠재 변수 벡터, ξ는 외생 잠재 변수 벡터, B는 내생 변수 간 경로 계수 행렬, Γ는 외생→내생 경로 계수 행렬, ζ는 잔차 벡터이다[^68].

[그림 10-3 자리]

다섯 조절계(내분비, 자율신경, 면역, 대사, 영양)가 시상하부를 수렴점으로 하여 상호 연결되고, 각 연결선 위에 해당 장 번호가 표기된다. 중앙 하단에 핵수용체 초가족(48 NR)이 '분자 통합 플랫폼'으로 배치되며, 진세노사이드가 이 플랫폼의 다중 결절에 약하게 결합하는 화살표가 점선으로 표시된다.

저자 작성

그림 10-3. 1부의 개념 지도: 다섯 조절계, 시상하부 수렴, 핵수용체 통합

참고문헌

1. Nelson, H. D. (2008). Menopause. Lancet, 371(9614), 760–770. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60346-3

2. Soules, M. R., Sherman, S., Parrott, E., Rebar, R., Santoro, N., Utian, W., & Woods, N. (2001). Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Fertility and Sterility, 76(5), 874–878. https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02909-0

3. Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., Sherman, S., Sluss, P. M., & de Villiers, T. J. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Fertility and Sterility, 97(4), 843–851. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.01.128

4. Burger, H. G., Hale, G. E., Robertson, D. M., & Dennerstein, L. (2007). A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. Human Reproduction Update, 13(6), 559–565. https://doi.org/10.1093/humupd/dmm020

5. Finkelstein, J. S., Brockwell, S. E., Mehta, V., Greendale, G. A., Sowers, M. R., Ettinger, B., Lo, J. C., Johnston, J. M., Cauley, J. A., Danielson, M. E., & Neer, R. M. (2008). Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 93(3), 861–868. https://doi.org/10.1210/jc.2007-1876

6. Labrie, F., Luu-The, V., Labrie, C., & Simard, J. (2001). DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology. Frontiers in Neuroendocrinology, 22(3), 185–212. https://doi.org/10.1006/frne.2001.0216

7. Broer, S. L., Broekmans, F. J., Laven, J. S., & Fauser, B. C. (2014). Anti-Mullerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. Human Reproduction Update, 20(5), 688–701. https://doi.org/10.1093/humupd/dmu020

8. Sowers, M. R., Eyvazzadeh, A. D., McConnell, D., Yosef, M., Jannausch, M. L., Zhang, D., Harlow, S., & Randolph, J. F., Jr. (2008). Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 93(9), 3478–3483. https://doi.org/10.1210/jc.2008-0567

9. Freeman, E. W., Sammel, M. D., Lin, H., & Gracia, C. R. (2012). Anti-mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 97(5), 1673–1680. https://doi.org/10.1210/jc.2011-3032

10. Santoro, N., & Randolph, J. F., Jr. (2011). Reproductive hormones and the menopause transition. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, 38(3), 455–466. https://doi.org/10.1016/j.ogc.2011.05.004

11. Gold, E. B., Bromberger, J., Crawford, S., Samuels, S., Greendale, G. A., Harlow, S. D., & Skurnick, J. (2001). Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. American Journal of Epidemiology, 153(9), 865–874. https://doi.org/10.1093/aje/153.9.865

12. Randolph, J. F., Jr., Zheng, H., Sowers, M. R., Crandall, C., Crawford, S., Gold, E. B., & Vuga, M. (2011). Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 96(3), 746–754. https://doi.org/10.1210/jc.2010-1746

13. Kim, S. Y., Seo, S. K., Choi, Y. M., Jeon, Y. E., Lim, K. J., Cho, S., Choi, Y. S., & Lee, B. S. (2012). Effects of red ginseng supplementation on menopausal symptoms and cardiovascular risk factors in postmenopausal women: a double-blind clinical trial. Menopause, 19(4), 461–466. https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182325e4b

14. Chan, R. Y. K., Chen, W. F., Dong, A., Guo, D., & Wong, M. S. (2002). Estrogen-like activity of ginsenoside Rg1 derived from Panax notoginseng. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87(8), 3691–3695. https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8717

15. Welt, C. K., McNicholl, D. J., Taylor, A. E., & Hall, J. E. (1999). Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 84(1), 105–111. https://doi.org/10.1210/jcem.84.1.5381

16. Simpson, E. R. (2003). Sources of estrogen and their importance. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 86(3–5), 225–230. https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00360-1

17. Prior, J. C. (1998). Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. Endocrine Reviews, 19(4), 397–428. https://doi.org/10.1210/edrv.19.4.0341

18. Davison, S. L., Bell, R., Donath, S., Montalto, J. G., & Davis, S. R. (2005). Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90(7), 3847–3853. https://doi.org/10.1210/jc.2005-0212

19. Orentreich, N., Brind, J. L., Rizer, R. L., & Vogelman, J. H. (1984). Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 59(3), 551–555. https://doi.org/10.1210/jcem-59-3-551

20. Nelson, L. R., & Bulun, S. E. (2001). Estrogen production and action. Journal of the American Academy of Dermatology, 45(3 Suppl), S116–S124. https://doi.org/10.1067/mjd.2001.117432

21. Gustafsson, J. A. (1999). Estrogen receptor beta—a new dimension in estrogen mechanism of action. Journal of Endocrinology, 163(3), 379–383. https://doi.org/10.1677/joe.0.1630379

22. Lovejoy, J. C., Champagne, C. M., de Jonge, L., Xie, H., & Smith, S. R. (2008). Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. International Journal of Obesity, 32(6), 949–958. https://doi.org/10.1038/ijo.2008.13

23. Cooke, P. S., & Naaz, A. (2004). Role of estrogens in adipocyte development and function. Experimental Biology and Medicine, 229(11), 1127–1135. https://doi.org/10.1177/153537020422901107

24. Toth, M. J., Tchernof, A., Sites, C. K., & Poehlman, E. T. (2000). Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. International Journal of Obesity, 24(2), 226–231. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801118

25. Messier, V., Rabasa-Lhoret, R., Barbat-Artigas, S., Elisha, B., Karelis, A. D., & Aubertin-Leheudre, M. (2011). Menopause and sarcopenia: a potential role for sex hormones. Maturitas, 68(4), 331–336. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.01.014

26. Greendale, G. A., Sternfeld, B., Huang, M., Han, W., Karvonen-Gutierrez, C., Ruppert, K., Cauley, J. A., Finkelstein, J. S., Jiang, S. F., & Karlamangla, A. S. (2019). Changes in body composition and weight during the menopause transition. JCI Insight, 4(5), e124865. https://doi.org/10.1172/jci.insight.124865

27. Carr, M. C. (2003). The emergence of the metabolic syndrome with menopause. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88(6), 2404–2411. https://doi.org/10.1210/jc.2003-030242

28. Szmuilowicz, E. D., Stuenkel, C. A., & Seely, E. W. (2009). Influence of menopause on diabetes and diabetes risk. Nature Reviews Endocrinology, 5(10), 553–558. https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.166

29. Janssen, I., Powell, L. H., Crawford, S., Lasley, B., & Sutton-Tyrrell, K. (2008). Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. Archives of Internal Medicine, 168(14), 1568–1575. https://doi.org/10.1001/archinte.168.14.1568

30. Freedman, R. R. (2014). Menopausal hot flashes: Mechanisms, endocrinology, treatment. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 142, 115–120. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.08.010

31. Freedman, R. R. (2005). Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. Seminars in Reproductive Medicine, 23(2), 117–125. https://doi.org/10.1055/s-2005-869479

32. Kanis, J. A. (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. Osteoporosis International, 4(6), 368–381. https://doi.org/10.1007/BF01622200

33. Freeman, E. W., Sammel, M. D., Lin, H., & Nelson, D. B. (2006). Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. Archives of General Psychiatry, 63(4), 375–382. https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.4.375

34. Freeman, E. W., Sammel, M. D., Liu, L., Gracia, C. R., Nelson, D. B., & Hollander, L. (2004). Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. Archives of General Psychiatry, 61(1), 62–70. https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.1.62

35. Cohen, L. S., Soares, C. N., Vitonis, A. F., Otto, M. W., & Harlow, B. L. (2006). Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The Harvard Study of Moods and Cycles. Archives of General Psychiatry, 63(4), 385–390. https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.4.385

36. Bromberger, J. T., Kravitz, H. M., Chang, Y.-F., Randolph, J. F., Jr., Avis, N. E., Gold, E. B., & Matthews, K. A. (2011). Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Psychological Medicine, 41(9), 1879–1888. https://doi.org/10.1017/S003329171100016X

37. Bromberger, J. T., Schott, L. L., Kravitz, H. M., Sowers, M., Avis, N. E., Gold, E. B., Randolph, J. F., Jr., & Matthews, K. A. (2010). Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: Results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Archives of General Psychiatry, 67(6), 598–607. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.55

38. Bethea, C. L., Lu, N. Z., Gundlah, C., & Streicher, J. M. (2002). Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. Frontiers in Neuroendocrinology, 23(1), 41–100. https://doi.org/10.1006/frne.2001.0225

39. Sanchez, R. L., Reddy, A. P., Centeno, M. L., Henderson, J. A., & Bethea, C. L. (2005). A second tryptophan hydroxylase isoform, TPH-2 mRNA, is increased by ovarian steroids in the raphe region of macaques. Molecular Brain Research, 135(1–2), 194–203. https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.12.011

40. Schmidt, P. J., Ben Dor, R., Martinez, P. E., Guerrieri, G. M., Harsh, V. L., Thompson, K., Koziol, D. E., Nieman, L. K., & Rubinow, D. R. (2015). Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry, 72(7), 714–726. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0111

41. Gordon, J. L., Rubinow, D. R., Eisenlohr-Moul, T. A., Xia, K., Schmidt, P. J., & Girdler, S. S. (2018). Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry, 75(2), 149–157. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3998

42. Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. Applied Psychological Measurement, 1(3), 385–401. https://doi.org/10.1177/014662167700100306

43. Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. W. (2001). The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. Journal of General Internal Medicine, 16(9), 606–613. https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x

44. Maki, P. M., Kornstein, S. G., Joffe, H., Bromberger, J. T., Freeman, E. W., Athappilly, G., Bobo, W. V., Rubin, L. H., Koleva, H. K., Cohen, L. S., & Soares, C. N. (2019). Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: Summary and recommendations. Journal of Women's Health, 28(2), 117–134. https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7029

45. Bromberger, J. T., Kravitz, H. M., Chang, Y., Cyranowski, J. M., Brown, C., & Matthews, K. A. (2013). Does risk for anxiety increase during the menopausal transition? Study of Women's Health Across the Nation. Menopause, 20(5), 488–495. https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182730599

46. Soares, C. N., Poitras, J. R., Prouty, J., Alexander, A. B., Shifren, J. L., & Cohen, L. S. (2003). Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms. Journal of Clinical Psychiatry, 64(4), 473–479. https://doi.org/10.4088/JCP.v64n0419

47. Soares, C. N., Almeida, O. P., Joffe, H., & Cohen, L. S. (2001). Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Archives of General Psychiatry, 58(6), 529–534. https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.6.529

48. Tode, T., Kikuchi, Y., Hirata, J., Kita, T., Nakata, H., & Nagata, I. (1999). Effect of Korean red ginseng on psychological functions in patients with severe climacteric syndromes. International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 67(3), 169–174. https://doi.org/10.1016/S0020-7292(99)00168-X

49. Jiang, B., Xiong, Z., Yang, J., Wang, W., Wang, Y., Hu, Z.-L., Wang, F., & Chen, J.-G. (2012). Antidepressant-like effects of ginsenoside Rg1 are due to activation of the BDNF signalling pathway and neurogenesis in the hippocampus. British Journal of Pharmacology, 166(6), 1872–1887. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01902.x

50. Stampfer, M. J., & Colditz, G. A. (1991). Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: A quantitative assessment of the epidemiologic evidence. Preventive Medicine, 20(1), 47–63. https://doi.org/10.1016/0091-7435(91)90006-P

51. Grodstein, F., Stampfer, M. J., Manson, J. E., Colditz, G. A., Willett, W. C., Rosner, B., Speizer, F. E., & Hennekens, C. H. (1996). Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. New England Journal of Medicine, 335(7), 453–461. https://doi.org/10.1056/NEJM199608153350701

52. Prentice, R. L., Langer, R., Stefanick, M. L., Howard, B. V., Pettinger, M., Anderson, G., Barad, D., Curb, J. D., Kotchen, J., Kuller, L., Limacher, M., & Wactawski-Wende, J. (2005). Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: Toward resolving the discrepancy between observational studies and the Women's Health Initiative clinical trial. American Journal of Epidemiology, 162(5), 404–414. https://doi.org/10.1093/aje/kwi223

53. Manson, J. E., Hsia, J., Johnson, K. C., Rossouw, J. E., Assaf, A. R., Lasser, N. L., Trevisan, M., Black, H. R., Heckbert, S. R., Detrano, R., Strickland, O. L., Wong, N. D., Crouse, J. R., Stein, E., & Cushman, M. (2003). Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. New England Journal of Medicine, 349(6), 523–534. https://doi.org/10.1056/NEJMoa030808

54. Anderson, G. L., Limacher, M., Assaf, A. R., Bassford, T., Beresford, S. A. A., Black, H., Bonds, D., Brunner, R., Brzyski, R., Caan, B., Chlebowski, R., Curb, D., Gass, M., Hays, J., Heiss, G., Hendrix, S., Howard, B. V., Hsia, J., Hubbell, A., … Wassertheil-Smoller, S. (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, 291(14), 1701–1712. https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1701

55. Rossouw, J. E., Prentice, R. L., Manson, J. E., Wu, L., Barad, D., Barnabei, V. M., Ko, M., LaCroix, A. Z., Margolis, K. L., & Stefanick, M. L. (2007). Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA, 297(13), 1465–1477. https://doi.org/10.1001/jama.297.13.1465

56. Grodstein, F., Manson, J. E., & Stampfer, M. J. (2006). Hormone therapy and coronary heart disease: The role of time since menopause and age at hormone initiation. Journal of Women's Health, 15(1), 35–44. https://doi.org/10.1089/jwh.2006.15.35

57. Mikkola, T. S., & Clarkson, T. B. (2002). Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. Cardiovascular Research, 53(3), 605–619. https://doi.org/10.1016/S0008-6363(01)00466-7

58. Clarkson, T. B. (2007). Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. Menopause, 14(3, Pt. 1), 373–384. https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31803c764d

59. Harman, S. M., Black, D. M., Naftolin, F., Brinton, E. A., Budoff, M. J., Cedars, M. I., Hopkins, P. N., Lobo, R. A., Manson, J. E., Merriam, G. R., Miller, V. M., Neal-Perry, G., Santoro, N., Taylor, H. S., Vittinghoff, E., Yan, M., & Hodis, H. N. (2014). Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: A randomized trial. Annals of Internal Medicine, 161(4), 249–260. https://doi.org/10.7326/M14-0353

60. Hodis, H. N., Mack, W. J., Henderson, V. W., Shoupe, D., Budoff, M. J., Hwang-Levine, J., Li, Y., Feng, M., Dustin, L., Kono, N., Stanczyk, F. Z., Selzer, R. H., & Azen, S. P. (2016). Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. New England Journal of Medicine, 374(13), 1221–1231. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505241

61. Manson, J. E., Chlebowski, R. T., Stefanick, M. L., Aragaki, A. K., Rossouw, J. E., Prentice, R. L., Anderson, G., Howard, B. V., Thomson, C. A., LaCroix, A. Z., Wactawski-Wende, J., Jackson, R. D., Limacher, M., Margolis, K. L., Wassertheil-Smoller, S., Beresford, S. A., Cauley, J. A., Eaton, C. B., Gass, M., … Wallace, R. B. (2013). Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA, 310(13), 1353–1368. https://doi.org/10.1001/jama.2013.278040

62. Schierbeck, L. L., Rejnmark, L., Tofteng, C. L., Stilgren, L., Eiken, P., Mosekilde, L., Kober, L., & Jensen, J.-E. B. (2012). Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: Randomised trial. BMJ, 345, e6409. https://doi.org/10.1136/bmj.e6409

63. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. (2022). The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause, 29(7), 767–794. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028

64. Omenn, G. S., Goodman, G. E., Thornquist, M. D., Balmes, J., Cullen, M. R., Glass, A., Keogh, J. P., Meyskens, F. L., Jr., Valanis, B., Williams, J. H., Jr., Barnhart, S., & Hammar, S. (1996). Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. New England Journal of Medicine, 334(18), 1150–1155. https://doi.org/10.1056/NEJM199605023341802

65. Miller, E. R., III, Pastor-Barriuso, R., Dalal, D., Riemersma, R. A., Appel, L. J., & Guallar, E. (2005). Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Annals of Internal Medicine, 142(1), 37–46. https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110

66. Lee, H. W., Choi, J., Lee, Y., Kil, K.-J., & Lee, M. S. (2016). Ginseng for managing menopausal woman's health: A systematic review of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Medicine, 95(38), e4914. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004914

67. Kline, R. B. (2015). Principles and Practice of Structural Equation Modeling (4th ed.). Guilford Press.

68. Bollen, K. A. (1989). Structural Equations with Latent Variables. Wiley. https://doi.org/10.1002/9781118619179

69. Hu, L., & Bentler, P. M. (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. Structural Equation Modeling, 6(1), 1–55. https://doi.org/10.1080/10705519909540118

70. Sundstrom-Poromaa, I., & Gingnell, M. (2014). Menstrual cycle influence on cognitive function and emotion processing — from a reproductive perspective. Frontiers in Neuroscience, 8, 380. https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00380

71. Maki, P. M. (2013). Critical window hypothesis of hormone therapy and cognition: A scientifically plausible framework for clinical trials. Menopause, 20(6), 695–709. https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182960cf8

72. Hodis, H. N., & Mack, W. J. (2014). Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: Clinical application of the timing hypothesis. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 142, 68–75. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.06.011

73. Hasegawa, H., Sung, J. H., Matsumiya, S., & Uchiyama, M. (1996). Main ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria. Planta Medica, 62(5), 453–457. https://doi.org/10.1055/s-2006-957938

74. Woods, N. F., Mitchell, E. S., & Smith-DiJulio, K. (2009). Cortisol levels during the menopausal transition and early postmenopause: Observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. Menopause, 16(4), 708–718. https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318198d6b2

75. Derby, C. A., Crawford, S. L., Pasternak, R. C., Sowers, M., Sternfeld, B., & Matthews, K. A. (2009). Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. American Journal of Epidemiology, 169(11), 1352–1361. https://doi.org/10.1093/aje/kwp043

76. Brown, T. A. (2015). Confirmatory Factor Analysis for Applied Research (2nd ed.). Guilford Press.

77. Lock, M. (1993). Encounters with Aging: Mythologies of Menopause in Japan and North America. University of California Press.

78. Sowers, M. F., Crawford, S. L., Sternfeld, B., Morganstein, D., Gold, E. B., Greendale, G. A., Evans, D., Neer, R., Matthews, K., Sherman, S., Lo, A., Weiss, G., & Kelsey, J. (2000). SWAN: A multicommunity, multiethnic, population-based cohort study of women and the menopausal transition. In R. A. Lobo, J. Kelsey, & R. Marcus (Eds.), Menopause: Biology and Pathobiology (pp. 175–188). Academic Press.

79. Gold, E. B., Colvin, A., Avis, N., Bromberger, J., Greendale, G. A., Powell, L., ... & Matthews, K. (2006). Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation. American Journal of Public Health, 96(7), 1226–1235. https://doi.org/10.2105/AJPH.2005.066373

80. Dunning, T. (2012). Natural Experiments in the Social Sciences: A Design-Based Approach. Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/CBO9781139084444

81. Heldring, N., Pike, A., Andersson, S., Matthews, J., Cheng, G., Hartman, J., Tujague, M., Ström, A., Treuter, E., Warner, M., & Gustafsson, J.-Å. (2007). Estrogen receptors: How do they signal and what are their targets. Physiological Reviews, 87(3), 905–931. https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2006

82. Hwang, Y. C., Oh, D. H., Choi, M. C., Lee, S. Y., Ahn, K. J., Chung, H. Y., Lim, S. J., Chung, S. H., & Jeong, I. K. (2013). Compound K attenuates glucose intolerance and hepatic steatosis through AMPK-dependent pathways in type 2 diabetic OLETF rats. Korean Journal of Internal Medicine, 28(2), 188–194. https://doi.org/10.3904/kjim.2013.28.2.188

83. Cuong, T. T., Yang, C. S., Yuk, J. M., Lee, H. M., Ko, S. R., Cho, B. G., & Jo, E. K. (2009). Glucocorticoid receptor agonist compound K regulates Dectin-1-dependent inflammatory signaling through inhibition of reactive oxygen species. Life Sciences, 85(17–18), 625–633. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.09.014

84. Lee, S., & Rhee, D. K. (2017). Effects of ginseng on stress-related depression, anxiety, and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. Journal of Ginseng Research, 41(4), 589–594. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.01.010

85. Rhen, T., & Cidlowski, J. A. (2005). Antiinflammatory action of glucocorticoids — New mechanisms for old drugs. New England Journal of Medicine, 353(16), 1711–1723. https://doi.org/10.1056/NEJMra050541

86. Leung, K. W., & Wong, A. S. (2010). Pharmacology of ginsenosides: a literature review. Chinese Medicine, 5, 20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20

87. Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., & Myers, B. (2016). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. Comprehensive Physiology, 6(2), 603–621. https://doi.org/10.1002/cphy.c150015

88. Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: Classical theories and new developments. Trends in Neurosciences, 31(9), 464–468. https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.006

89. Saper, C. B., & Lowell, B. B. (2014). The hypothalamus. Current Biology, 24(23), R1111–R1116. https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.10.023

90. Wang, Y., Liu, J., Zhang, Z., Bi, P., Qi, Z., & Zhang, C. (2009). Anti-neuroinflammation effect of ginsenoside Rbl in a rat model of Alzheimer disease. Neuroscience Letters, 453(3), 154–157. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.02.013

91. Herbison, A. E. (2016). Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. Nature Reviews Endocrinology, 12(8), 452–466. https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.70

92. Labrie, F., Luu-The, V., Labrie, C., Bélanger, A., Simard, J., Lin, S. X., & Pelletier, G. (2003). Endocrine and intracrine sources of androgens in women: Inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. Endocrine Reviews, 24(2), 152–182. https://doi.org/10.1210/er.2001-0031

93. Pfeilschifter, J., Köditz, R., Pfohl, M., & Schatz, H. (2002). Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. Endocrine Reviews, 23(1), 90–119. https://doi.org/10.1210/edrv.23.1.0456

94. McKay, L. I., & Cidlowski, J. A. (1999). Molecular control of immune/inflammatory responses: Interactions between nuclear factor-κB and steroid receptor-signaling pathways. Endocrine Reviews, 20(4), 435–459. https://doi.org/10.1210/edrv.20.4.0375

95. Tontonoz, P., & Spiegelman, B. M. (2008). Fat and beyond: The diverse biology of PPARγ. Annual Review of Biochemistry, 77, 289–312. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.061307.091829

96. Simopoulos, A. P. (2002). The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. Biomedicine & Pharmacotherapy, 56(8), 365–379. https://doi.org/10.1016/S0753-3322(02)00253-6

97. Forman, B. M., Tontonoz, P., Chen, J., Brun, R. P., Spiegelman, B. M., & Evans, R. M. (1995). 15-Deoxy-Δ12,14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPARγ. Cell, 83(5), 803–812. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90193-0

98. Attele, A. S., Wu, J. A., & Yuan, C. S. (1999). Ginseng pharmacology: Multiple constituents and multiple actions. Biochemical Pharmacology, 58(11), 1685–1693. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00212-9

99. Oakley, R. H., & Cidlowski, J. A. (2013). The biology of the glucocorticoid receptor: New signaling mechanisms in health and disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 132(5), 1033–1044. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007

100. Hopkins, A. L. (2008). Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery. Nature Chemical Biology, 4(11), 682–690. https://doi.org/10.1038/nchembio.118

101. Csermely, P., Korcsmáros, T., Kiss, H. J. M., London, G., & Nussinov, R. (2013). Structure and dynamics of molecular networks: A novel paradigm of drug discovery. Pharmacology & Therapeutics, 138(3), 333–408. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.01.016

102. Lee, Y., Jin, Y., Lim, W., Ji, S., Choi, S., Jang, S., & Lee, S. (2003). A ginsenoside-Rh1, a component of ginseng saponin, activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 84(4), 463-468. https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00067-0

103. Matthews, K. A., Crawford, S. L., Chae, C. U., Everson-Rose, S. A., Sowers, M. F., Sternfeld, B., & Sutton-Tyrrell, K. (2009). Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? Journal of the American College of Cardiology, 54(25), 2366-2373. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.009

104. Hwang, J. T., Lee, M. S., Kim, H. J., Sung, M. J., Kim, H. Y., Kim, M. S., & Kwon, D. Y. (2009). Antiobesity effect of ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR-gamma signal pathways. Phytotherapy Research, 23(2), 262-266. https://doi.org/10.1002/ptr.2606

105. Attele, A. S., Zhou, Y. P., Xie, J. T., Wu, J. A., Zhang, L., Dey, L., Pugh, W., Rue, P. A., Polonsky, K. S., & Yuan, C. S. (2002). Antidiabetic effects of Panax ginseng berry extract and the identification of an effective component. Diabetes, 51(6), 1851-1858. https://doi.org/10.2337/diabetes.51.6.1851

106. Vuksan, V., Sung, M. K., Sievenpiper, J. L., Stavro, P. M., Jenkins, A. L., Di Buono, M., Lee, K. S., Leiter, L. A., Nam, K. Y., Arnason, J. T., Choi, M., & Naeem, A. (2008). Korean red ginseng (Panax ginseng) improves glucose and insulin regulation in well-controlled type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 18(1), 46-52. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.04.003

107. Rance, N. E., Dacks, P. A., Mittelman-Smith, M. A., Romanovsky, A. A., & Krajewski-Hall, S. J. (2013). Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B, dynorphin) neurons: A dual function hypothesis. Journal of Neuroendocrinology, 25(11), 1032–1042. https://doi.org/10.1111/jne.12065

108. Mittelman-Smith, M. A., Williams, H., Krajewski-Hall, S. J., Lai, J., Crandall, C. G., & Rance, N. E. (2012). Arcuate kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons mediate the estrogen suppression of gonadotropin secretion and body weight. Endocrinology, 153(6), 2800–2812. https://doi.org/10.1210/en.2012-1045

109. Prague, J. K., Roberts, R. E., Comninos, A. N., Clarke, S., Jayasena, C. N., Nash, Z., ... & Dhillo, W. S. (2017). Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flushes: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 389(10081), 1809–1820. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30823-1

110. Thurston, R. C., Sutton-Tyrrell, K., Everson-Rose, S. A., Hess, R., & Matthews, K. A. (2008). Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: Findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. Circulation, 118(12), 1234–1240. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776823

111. Thurston, R. C., El Khoudary, S. R., Sutton-Tyrrell, K., Crandall, C. J., Gold, E. B., Sternfeld, B., ... & Matthews, K. A. (2012). Vasomotor symptoms and insulin resistance in the Study of Women's Health Across the Nation. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 97(10), 3487–3494. https://doi.org/10.1210/jc.2012-1410

112. Avis, N. E., Crawford, S. L., Greendale, G., Bromberger, J. T., Everson-Rose, S. A., Gold, E. B., ... & Thurston, R. C. (2015). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. JAMA Internal Medicine, 175(4), 531–539. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063

113. Sloan, J. A., Loprinzi, C. L., Novotny, P. J., Barton, D. L., Lavasseur, B. I., & Windschitl, H. (2001). Methodologic lessons learned from hot flash studies. Journal of Clinical Oncology, 19(23), 4280–4290. https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.23.4280

114. Kravitz, H. M., Zhao, X., Bromberger, J. T., Gold, E. B., Hall, M. H., Matthews, K. A., & Sowers, M. R. (2008). Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. Sleep, 31(7), 979–990.

115. Baker, F. C., de Zambotti, M., Colrain, I. M., & Bei, B. (2018). Sleep problems during the menopausal transition: Prevalence, impact, and management challenges. Nature and Science of Sleep, 10, 73–95. https://doi.org/10.2147/NSS.S125807

116. Young, T., Rabago, D., Zgierska, A., Austin, D., & Laurel, F. (2003). Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. Sleep, 26(6), 667–672. https://doi.org/10.1093/sleep/26.6.667

117. Spiegel, K., Knutson, K., Leproult, R., Tasali, E., & Van Cauter, E. (2005). Sleep loss: A novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. Journal of Applied Physiology, 99(5), 2008–2019. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00660.2005

118. Tasali, E., Leproult, R., Ehrmann, D. A., & Van Cauter, E. (2008). Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(3), 1044–1049. https://doi.org/10.1073/pnas.0706446105

119. Kitaoka, K., Uchida, K., Okamoto, N., Chikahisa, S., Miyazaki, T., Takeda, E., & Séi, H. (2009). Fermented ginseng improves the first-night effect in humans. Sleep, 32(3), 413–421. https://doi.org/10.1093/sleep/32.3.413

120. Mangelsdorf, D. J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schütz, G., Umesono, K., Blumberg, B., Kastner, P., Mark, M., Chambon, P., & Evans, R. M. (1995). The nuclear receptor superfamily: The second decade. Cell, 83(6), 835–839. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90199-X

121. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, 288(3), 321–333. https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321

122. La Marca, A., & Volpe, A. (2006). Anti-Mullerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? Clinical Endocrinology, 64(6), 603–610. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02533.x

123. Boyle, W. J., Simonet, W. S., & Lacey, D. L. (2003). Osteoclast differentiation and activation. Nature, 423(6937), 337–342. https://doi.org/10.1038/nature01658

124. Cheng, B., Li, J., Du, J., Lv, X., Weng, L., & Ling, C. (2012). Ginsenoside Rb1 inhibits osteoclastogenesis by modulating NF-κB and MAPKinase pathways. Food and Chemical Toxicology, 50(5), 1610–1615. https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.02.019

125. Claustrat, B., Brun, J., & Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. Sleep Medicine Reviews, 9(1), 11–24. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.08.001

126. Cummings, S. R., San Martin, J., McClung, M. R., Siris, E. S., Eastell, R., Reid, I. R., ... & Christiansen, C. (2009). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. New England Journal of Medicine, 361(8), 756–765. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809493

127. Eastell, R., O'Neill, T. W., Hofbauer, L. C., Langdahl, B., Reid, I. R., Gold, D. T., & Cummings, S. R. (2016). Postmenopausal osteoporosis. Nature Reviews Disease Primers, 2, 16069. https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.69

128. Freedman, R. R., & Roehrs, T. A. (2007). Sleep disturbance in menopause. Menopause, 14(5), 826–829. https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3180321a22

129. Garnero, P., Sornay-Rendu, E., Chapuy, M. C., & Delmas, P. D. (1996). Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research, 11(3), 337–349. https://doi.org/10.1002/jbmr.5650110307

130. Genazzani, A. R., Petraglia, F., Bernardi, F., Casarosa, E., Salvestroni, C., Tonetti, A., ... & Luisi, M. (1998). Circulating levels of allopregnanolone in humans: Gender, age, and endocrine influences. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 83(6), 2099–2103. https://doi.org/10.1210/jcem.83.6.4905

131. He, F., Yu, C., Liu, T., & Jia, H. (2020). Ginsenoside Rg1 as an effective regulator of mesenchymal stem cells. Frontiers in Pharmacology, 10, 1565. https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01565

132. Heinemann, L. A. J., Potthoff, P., & Schneider, H. P. G. (2003). International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). Health and Quality of Life Outcomes, 1, 28. https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-28

133. Johnell, O., & Kanis, J. A. (2006). An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporosis International, 17(12), 1726–1733. https://doi.org/10.1007/s00198-006-0172-4

134. Khosla, S., Oursler, M. J., & Monroe, D. G. (2012). Estrogen and the skeleton. Trends in Endocrinology & Metabolism, 23(11), 576–581. https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.008

135. Kim, H. J., Kim, P., & Shin, C. Y. (2013). A comprehensive review of the therapeutic and pharmacological effects of ginseng and ginsenosides in central nervous system. Journal of Ginseng Research, 37(1), 8–29. https://doi.org/10.5142/jgr.2013.37.8

136. Lacey, D. L., Timms, E., Tan, H. L., Kelley, M. J., Dunstan, C. R., Burgess, T., ... & Boyle, W. J. (1998). Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell, 93(2), 165–176. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81569-X

137. Lederman, S., Ottery, F. D., Cano, A., Chalk, C., Esthappan, S. K., Forstater, A. T., ... & Neal-Perry, G. (2023). Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): A phase 3 randomised controlled trial. Lancet, 401(10382), 1091–1102. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00085-5

138. Lehman, M. N., Coolen, L. M., & Goodman, R. L. (2010). Minireview: Kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: A central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. Endocrinology, 151(8), 3479–3489. https://doi.org/10.1210/en.2010-0022

139. Riggs, B. L., Khosla, S., & Melton, L. J., III. (2002). Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. Endocrine Reviews, 23(3), 279–302. https://doi.org/10.1210/edrv.23.3.0465

140. Russell, R. G., Watts, N. B., Ebetino, F. H., & Rogers, M. J. (2008). Mechanisms of action of bisphosphonates: Similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporosis International, 19(6), 733–759. https://doi.org/10.1007/s00198-007-0540-8

141. Shen, Y., Li, Y. Q., Li, S. P., Ma, L., Ding, L. J., & Ji, H. (2010). Alleviation of ovariectomy-induced osteoporosis in rats by Panax notoginseng saponins. Journal of Natural Medicines, 64(3), 336–345. https://doi.org/10.1007/s11418-010-0418-7

142. Thurston, R. C., Chang, Y., Barinas-Mitchell, E., Jennings, J. R., von Känel, R., Landsittel, D. P., & Matthews, K. A. (2017). Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. Menopause, 24(8), 886–893. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000857

143. Vasikaran, S., Eastell, R., Bruyère, O., Foldes, A. J., Garnero, P., Griesmacher, A., ... & Kanis, J. A. (2011). Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: A need for international reference standards. Osteoporosis International, 22(2), 391–420. https://doi.org/10.1007/s00198-010-1501-1

144. Vgontzas, A. N., Bixler, E. O., Lin, H. M., Prolo, P., Mastorakos, G., Vela-Bueno, A., ... & Chrousos, G. P. (2001). Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: Clinical implications. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 86(8), 3787–3794. https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7778

145. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, 288(3), 321–333. https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321

146. Evans, R. M. (1988). The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science, 240(4854), 889–895. https://doi.org/10.1126/science.3283939

147. Gold, E. B., Block, G., Crawford, S., Lachance, L., FitzGerald, G., Miracle, H., & Sherman, S. (2004). Lifestyle and demographic factors in relation to vasomotor symptoms: Baseline results from the Study of Women's Health Across the Nation. American Journal of Epidemiology, 159(12), 1189–1199. https://doi.org/10.1093/aje/kwh168

148. Labrie, F. (1991). Intracrinology. Molecular and Cellular Endocrinology, 78(3), C113–C118. https://doi.org/10.1016/0303-7207(91)90116-A

149. Nuclear Receptors Nomenclature Committee. (1999). A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. Cell, 97(2), 161–163. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80726-6

150. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation, 93(5), 1043–1065. https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043

151. Thornton, J. W. (2001). Evolution of vertebrate steroid receptors from an ancestral estrogen receptor by ligand exploitation and serial genome expansions. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(10), 5671–5676. https://doi.org/10.1073/pnas.091553298

제 2 부

핵수용체의 구조와 기능

유전자의 스위치를 쥔 단백질 가족 — 조절의 분자 장치는 무엇인가

제 11 장

핵수용체의 진화

2부의 문을 여는 이 장은 2장에서 굵게 그렸던 밑그림을 정밀화한다. 그곳에서 우리는 수용체가 리간드보다 먼저일 수 있다는 것, 스테로이드 수용체 가족이 에스트로겐 수용체형 조상에서 갈라져 나왔다는 것을 보았다. 이제 물음의 해상도를 높인다. 핵수용체라는 가족은 언제, 어떤 조상에서 성립했는가. 마흔여덟이라는 사람의 보유 수는 어떤 역사의 산물인가. 그리고 그 역사는 이 가족의 결합 주머니에 어떤 성질을 남겼는가. 마지막 물음이 이 책 전체의 방향을 정한다. 진화가 남긴 주머니의 성질이야말로, 식물의 분자가 끼어들 틈이 있는가라는 5부의 질문에 대한 구조적 배경이기 때문이다.

11.1 가족의 발견

핵수용체(**核受容體**, nuclear receptor) 초가족(**超家族**, superfamily)의 개념은 단일 유전자의 클로닝이 아니라 여러 수용체 유전자가 거의 동시에 분리되면서 형성되었다. 1985년 12월, 솔크 연구소(Salk Institute)의 로널드 에번스(Ronald M. Evans) 연구팀은 인간 글루코코르티코이드 수용체(**糖質코르티코이드受容體**, glucocorticoid receptor; GR)의 전장 상보적 DNA(cDNA)를 최초로 클로닝하여 Nature에 발표하였다 [1]. 연구팀은 인간 림프구(lymphocyte) cDNA 라이브러리에서 GR 단백질에 대한 단클론 항체(monoclonal antibody)를 이용한 에피토프 선별법(epitope selection)으로 클론을 분리하였으며, 해독된 아미노산 서열로부터 약 777개 잔기로 구성된 단백질의 1차 구조를 결정하였다. 이 연구는 스테로이드 호르몬 수용체가 세포질에서 핵으로 이동하여 전사(**轉寫**, transcription)를 조절하는 인자임을 분자 수준에서 처음 입증하였다.

1년 뒤인 1986년, 프랑스 스트라스부르(Strasbourg)의 피에르 샹봉(Pierre Chambon) 연구팀은 인간 에스트로겐 수용체(estrogen receptor; ER)의 cDNA를 클로닝하였다 [2]. 같은 해

미국의 그린[3] 연구팀도 독립적으로 인간 ER cDNA를 보고하였다. GR 서열과 ER 서열을 비교한 결과, DNA 결합 영역(DNA-binding domain; DBD)에서 약 52%의 아미노산 동일성이 확인되었고, 리간드 결합 영역(ligand-binding domain; LBD)에서도 유의미한 상동성(**相同性**, homology)이 관찰되었다.

이 서열 유사성은 두 수용체가 공통 조상(**共通祖先**, common ancestor)에서 유래하였음을 강력히 시사하였으며, 핵수용체 '가족'이라는 개념의 분자적 근거가 되었다.

핵수용체 초가족의 발견에 결정적 역할을 한 것은 조류 적아세포증(**赤芽細胞症**, erythroblastosis) 바이러스의 종양유전자(oncogene)인 v-erbA와 갑상선 호르몬 수용체(**甲狀腺호르몬受容體**, thyroid hormone receptor; TR)의 관계 규명이었다. 1986년, 와인버거[4]와 샙[5]은 각각 독립적으로 세포 proto-oncogene c-erbA가 갑상선 호르몬 T_3의 고친화성 수용체를 부호화(**符號化**, encode)함을 보고하였다. v-erbA는 c-erbA/TR의 변이형(**變異型**, mutant)으로, 호르몬 결합 능력과 전사 활성화 능력을 상실하여 구성적 억제인자(constitutive repressor)로 기능함으로써 적혈구 분화를 차단하고 백혈병(**白血病**, leukemia)을 유발하였다 [6]. 이 발견은 핵수용체의 기능 이상이 종양 발생(oncogenesis)에 직접 관여할 수 있음을 보여주었다.

1987년은 핵수용체 연구의 "빅뱅(Big Bang)"이라 불릴 만한 해였다 [7]. 에번스 연구팀의 지게르[8]와 샹봉 연구팀의 페트코비치[9]는 거의 동시에 레티노산 수용체(retinoic acid receptor; RAR)를 클로닝하였다. 페트코비치 등은 인간 간암(**肝癌**, hepatocellular carcinoma) 세포주 cDNA 라이브러리에서 저엄밀도(low-stringency) 혼성화(hybridization) 조건으로 TR과 유사한 서열을 가진 클론을 분리하였으며, 이 단백질이 올-트란스 레티노산(all-trans retinoic acid)에 대해 나노몰(nanomolar) 수준의 결합 친화도를 보임을 방사성 리간드 결합 분석(radioligand binding assay)으로 확인하였다 [9]. RAR의 발견은 비타민 A 대사산물이 스테로이드 호르몬과 유사한 메커니즘으로 유전자 발현을 조절한다는 사실을 밝혔으며, 핵수용체 초가

족의 범위가 스테로이드 호르몬을 넘어 지질(**脂質**, lipid) 신호 전달 전반으로 확장될 수 있음을 예고하였다.

이후 1988년, 에번스는 Science 리뷰에서 GR, ER, TR, RAR 등의 서열 비교를 체계적으로 제시하며 "스테로이드 및 갑상선 호르몬 수용체 초가족(steroid and thyroid hormone receptor superfamily)"이라는 용어를 공식화하였다 [10]. 이 리뷰에서 에번스는 초가족 구성원들이 공유하는 모듈식(modular) 구조—A/B 도메인, C 도메인(DBD), D 도메인(힌지), E 도메인(LBD), F 도메인—를 최초로 체계적으로 정리하였다. 특히 C 도메인 내 두 개의 아연 손가락(zinc finger) 모티프는 모든 구성원에서 보존되어 있어, 새로운 구성원 탐색의 분자적 표지(marker)로 활용될 수 있었다.

이 모듈식 구조의 규명은 "고아 수용체(orphan receptor)" 사냥의 시대를 열었다. 연구자들은 보존된 DBD 서열을 탐침(probe)으로 사용하여 cDNA 라이브러리를 스크리닝함으로써, 리간드가 알려지지 않은 새로운 핵수용체들을 연이어 발견하였다. 1988년 밀브란트[11]의 NGFI-B(현 NR4A1), 1990년 맨겔스도르프[12]의 RXR, 1992년 클뢰[13]의 PPARγ 등이 대표적이다. 일부 고아 수용체는 이후 리간드가 밝혀져 "입양 수용체(adopted orphan)"로 재분류되었고—FXR의 리간드가 담즙산(**膽汁酸**, bile acid)임이 1999년에 규명된 것이 그 예이다 [14]—, 일부는 리간드 비의존적(ligand-independent) 전사 조절 인자로 기능함이 밝혀졌다.

핵수용체 초가족의 구성원 수가 증가하면서 명명법(**命名法**, nomenclature)의 통일이 시급해졌다. 1999년, 핵수용체 명명위원회(Nuclear Receptors Nomenclature Committee)는 Cell에 통일 명명 체계를 발표하였다 (Nuclear Receptors Nomenclature Committee, 1999). 이 체계는 계통발생학적(phylogenetic) 분석에 기반하여 초가족을 6개 하위가족(subfamily)과 다수의 그룹(group)으로 분류하였으며, 인간에서 확인된 핵수용체의 총수를 48개로 확정하였다. 각 수용체에는 NR + 하위가족 번호 + 그룹 문자 + 구성원 번호 형식의 체계적 명칭이 부여되었다(예: NR3C1 = GR, NR1A1 = TRα). 이

48개라는 수치는 인간 게놈 프로젝트(Human Genome Project) 완료 이후에도 변경 없이 유지되고 있다.

표 표 11-1. 핵수용체 초가족 주요 클로닝 연대기

수용체	클로닝 연도	연구팀	실험 방법	출처
GR (NR3C1)	1985	Hollenberg, Evans (Salk)	항체 에피토프 선별	[^1]
ER (NR3A1)	1986	Green, Chambon (Strasbourg)	cDNA 라이브러리 스크리닝	[^2]
TR (NR1A1)	1986	Weinberger, Evans (Salk)	v-erbA 상동성 클로닝	[^4]
RAR (NR1B1)	1987	Petkovich, Chambon; Giguère, Evans	저엄밀도 혼성화	[^9]
RXR (NR2B1)	1990	Mangelsdorf, Evans (Salk)	발현 클로닝	[^12]
PPARγ (NR1C3)	1992	Kliewer, Evans (Salk)	퇴행적 PCR	[^13]

인삼(人蔘, Panax ginseng)과 핵수용체의 관계는 이러한 초가족 발견사와 궤를 같이한다. 1997년, 이[15]는 진세노사이드 Rg_1 (ginsenoside Rg_1)이 글루코코르티코이드 수용체(GR)의 기능적 리간드로 작용함을 보고하였다. 연구팀은 GR-의존적 리포터 유전자 분석(reporter gene assay)에서 Rg_1 이 덱사메타손(dexamethasone)과 유사한 전사 활성화를 유도하며, GR 길항제(antagonist)인 RU486에 의해 이 효과가 차단됨을 확인하였다 [15]. 이는 식물 유래 트리터페노이드 사포닌(triterpenoid saponin)이 동물의 핵수용체를 활성화할 수 있음을 입증한 최초 사례 중 하나로, 이후 진세노사이드와 다양한 핵수용체 간 상호작용 연구의 출발점이 되었다. 핵수용체 초가족의 발견이 리간드 특이성(ligand specificity)의 분자적 기반을 밝혔기에, 인삼 사포닌과 같은 천연물(天然物, natural product)의 수용체 선택성 연구가 가능해진 것이다.

고아 수용체
리간드가 알려지지 않은 핵수용체. cDNA 스크리닝으로 발견된 뒤 생리적 리간드가 규명되면 '입양 수용체(adopted orphan)'로 재분류된다.

11.2 가장 오래된 구성원들

핵수용체 초가족은 동물계(動物界, Animalia)에만 존재하는 전사인자(轉寫因子, transcription factor) 가족이다. 식물(Plantae), 균류(菌類, Fungi), 원생생물(原生生物, Protista) 어디에서도 핵수용체 유전자는 발견되지 않는다 [16]. 가장 가까운 동물 외군(outgroup)인 깃편모충류(choanoflagellate)—예를 들어 모노시가(Monosiga brevicollis)—의 게놈에서도 핵수용체 유전자가 검출되지 않았다 [17]. 이러한 분류군 제한적 분포(taxon-restricted distribution)는 핵수용체가 동물 다세포성(multicellularity)의 출현과 밀접하게 연결된 혁신(innovation)임을 시사한다.

핵수용체의 기원을 추적하기 위해 연구자들은 동물계의 가장 기저 분기군(基底分岐群, basal lineage)에서 핵수용체 유전자를 탐색하였다. 2010년 발표된 해면동물(海綿動物, Porifera) 앰피메돈 퀸즐랜디카(Amphimedon queenslandica)의 전장 게놈 서열 분석은 결정적 증거를 제공하였다. 이 해면의 게놈에서 2개의 핵수용체 유전자가 확인되었으며, 이들은 HNF4(hepatocyte nuclear factor 4, NR2A) 하위가족과 계통발생학적 유연관계를 나타내었다 [18]. 게놈 해독은 전체 게놈 산탄 서열분석(whole-genome shotgun sequencing)과 Sanger 기반 조립(assembly) 방법으로 수행되었으며, 예측된 유전자 모델에서 C4 아연 손가락 DBD와 LBD 도메인 구조가 온전하게 보존되어 있음이 확인되었다.

판상동물(板狀動物, Placozoa) 트리코플락스 아드해렌스(Trichoplax adhaerens)의 게놈에서는 4개의 핵수용체 유전자가 보고되었다. 특히 레이트첼[19]은 Trichoplax의 핵수용체 중 두 개가 9-시스 레티노산(9-cis-retinoic acid)에 반응하여 전사를 활성화함을 리포터 분석으로 확인하였으며, 이는 리간드 감응(ligand sensing) 기능이 후생동물(Metazoa)의 매우 초기 단계부터 존재하였을 가능성을 제시하였다 [19]. 유수동물(有鬚動物, Ctenophora)인 므네미옵시스 레이디(Mnemiopsis leidyi)에서는 2개의 핵수용체 유전자가 발견되었으나, 이들은 C4 아연 손가락 DBD가 퇴화(退化)되어 있어 정상적 DNA 결합 능력이 상실된 것으로 나타났다 [20]. 이것이 계통 특이적 유실

(lineage-specific loss)인지 조상적 상태(ancestral condition)인지는 여전히 논쟁 중이다.

자포동물(刺胞動物, Cnidaria)에서는 핵수용체의 수가 현저히 증가한다. 레이트첼 등[21]은 말미잘(sea anemone) 네마토스텔라 벡텐시스(Nematostella vectensis)의 게놈에서 17개의 핵수용체 유전자를 동정(同定)하였다. 이들 17개 유전자의 계통발생학적 분석 결과, NR2 하위가족(HNF4, RXR, COUP-TF 계통)이 가장 다양하게 분화되어 있었으며, 이는 NR2 계통이 초기 핵수용체 진화에서 가장 먼저 다양화되었음을 시사하였다. Nematostella의 핵수용체 유전자 발현 패턴은 발생 단계 특이적(developmental stage-specific)으로 조절되었으며, 이는 핵수용체가 자포동물 수준에서 이미 발생 프로그램의 일부로 통합되어 있었음을 의미한다 [21].

표 표 11-2. 기저 후생동물 분류군별 핵수용체 유전자 수

분류군	대표 종	NR 유전자 수	DBD 보존 여부	출처
해면동물 (Porifera)	Amphimedon queenslandica	2	보존	[^18]
판상동물 (Placozoa)	Trichoplax adhaerens	4	보존	[^19]
유즐동물 (Ctenophora)	Mnemiopsis leidyi	2	퇴화	[^20]
자포동물 (Cnidaria)	Nematostella vectensis	17	보존	[^21]
좌우대칭동물 조상 (Bilateria 추정)	(재구성)	~25	보존	[^22]

분자시계(分子時計, molecular clock) 분석에 기반한 추정에 따르면, 핵수용체 초가족의 기원은 약 6억 년 전(~600 Mya), 즉 에디아카라기(Ediacaran period)의 동물 다세포성 출현 시기와 대략 일치한다 [16]. 이 시기는 화석 기록에서 최초의 복잡한 다세포 동물이 나타나는 시점과 부합하며, 핵수용체의 진화가 세포 간 신호 전달과 조직 분화(組織分化, tissue differentiation)라는 다세포 동물의 핵심 요구에 대한 응답이었을 가능성을 제기한다. 에스크리바 등[16]은 핵수용체 DBD의 아미노산 서열 치환

율(substitution rate)을 교정(calibration)하여 이 연대를 추정하였으며, 이후의 게놈 자료들도 대체로 이 시간 범위를 지지하고 있다.

핵수용체 조상의 기능에 대해서는 두 가지 대립 가설이 존재한다. 리간드 획득 가설(ligand acquisition hypothesis)은 최초의 핵수용체가 리간드 비의존적 구성적 활성(constitutive activity) 전사인자였으며, 진화 과정에서 점차 리간드 결합 능력을 획득하였다고 주장한다 [23]. 이 가설은 현존하는 고아 수용체 중 일부—예컨대 NGFI-B(NR4A1)—가 리간드 없이도 전사를 활성화하는 사실에 의해 지지된다. 반면, 조상 감지자 가설(ancestral sensor hypothesis)은 최초의 핵수용체가 세포 내 지질 대사산물(metabolite)을 감지하는 센서로 기능하였으며, 일부 계통에서 리간드 결합 능력이 이차적으로 상실되었다고 주장한다 [24].

2010년, 에스크리바, 로데 등(Escriva, Rohde et al., 2010)은 이 논쟁에 결정적 실험적 증거를 제시하였다. 연구팀은 최대우도법(maximum likelihood) 기반 조상 서열 재구성(ancestral sequence reconstruction; ASR) 방법으로 핵수용체 초가족 공통 조상의 LBD를 부활(復活, resurrection)시켰다. 재구성된 조상 LBD를 대장균(大腸菌, Escherichia coli)에서 발현하여 정제한 후, 열역학적 안정성(thermodynamic stability)과 리간드 결합 능력을 분석한 결과, 조상 LBD는 지방산(脂肪酸, fatty acid) 유도체에 대해 결합 활성을 나타내었다 [25,26]. 이 결과는 조상 감지자 가설을 지지하며, 핵수용체 초가족이 지질 대사산물 감지라는 기능적 맥락에서 탄생하였음을 시사한다.

핵수용체는 다른 전사인자 초가족과 비교할 때 독특한 진화적 위치를 차지한다. 호메오도메인(homeodomain) 전사인자, bHLH 전사인자, 아연 손가락 전사인자 등 대부분의 전사인자 가족은 동물뿐 아니라 식물과 균류에서도 발견된다 [27]. 반면, 핵수용체는 동물에만 존재하면서도 48개(인간 기준)라는 상당한 구성원 수를 유지하고 있어, 동물 계통 내에서 급격한 다양화(diversification)를 겪었음을 보여준다. 이러한 동물 특이적 분포는 핵수용체가 지질 기반 내분비(內分泌, endocrine) 신호 전달

이라는 동물 고유의 생리적 요구에 특화된 전사 조절 도구임을 반영한다.

인삼과의 연결 측면에서, 핵수용체 초가족이 지질 대사산물 감지자로서 진화적으로 기원하였다는 사실은 진세노사이드의 핵수용체 활성화 메커니즘을 이해하는 데 중요한 맥락을 제공한다. 진세노사이드는 담마란(dammarane) 골격을 가진 트리터페노이드로서, 구조적으로 동물의 스테로이드 호르몬과 유사한 소수성(疎水性, hydrophobic) 사환식(tetracyclic) 골격을 공유한다. 리[28]는 진세노사이드 Rh_1 이 인간 유방암 세포주 MCF-7에서 에스트로겐 수용체(ER)를 활성화하며, ER-의존적 리포터 유전자의 전사를 증가시킴을 확인하였다 [28]. 이는 6억 년 전 지질 감지자로 탄생한 핵수용체의 LBD가 식물 유래 트리터페노이드까지 인식할 수 있을 만큼 구조적 유연성(flexibility)을 보유하고 있음을 시사하며, 진세노사이드-핵수용체 상호작용의 진화적 기반을 제공한다.

11.3 스물다섯에서 마흔여덟으로

좌우대칭동물(左右對稱動物, Bilateria)의 마지막 공통 조상은 약 25개의 핵수용체 유전자를 보유하고 있었을 것으로 추정된다. 베르트랑 등[22]은 척추동물(脊椎動物, Vertebrata), 절지동물(節肢動物, Arthropoda), 선형동물(線形動物, Nematoda)의 핵수용체 유전자를 체계적으로 비교하는 진화유전체학(evolutionary genomics) 분석을 수행하여, 좌우대칭동물 조상에 최소 25개의 핵수용체 유전자가 존재하였음을 재구성하였다 [22]. 이 분석에서 핵심 방법론은 최대절약법(maximum parsimony)과 최대우도법에 기반한 유전자 계통수 구축이었으며, 종분화(speciation) 사건과 유전자 중복(gene duplication) 사건을 구별하는 것이 관건이었다.

척추동물에서 핵수용체 수가 48개로 증가한 주요 원인은 두 차례의 전장 게놈 중복(全長게놈重複, whole-genome duplication; WGD), 이른바 2R 가설(2R hypothesis)에 의해 설명된다. 데할과 부어[29]는 인간, 생쥐(mouse), 복어

조상 서열 재구성
현존 종들의 서열을 계통수에 매핑하여 멸종한 조상의 단백질 서열을 통계적으로 추론하고, 실험실에서 합성·발현하여 기능을 검증하는 방법.

그림 11-1
핵수용체 초가족의 기저 후생동물 분류군별 분포. 해면동물(2개)에서 자포동물(17개)까지 동물 계통수를 따라 핵수용체 수가 점진적으로 증가하는 양상을 보여주며, 유즐동물에서의 DBD 퇴화를 별표로 표시한다.

(pufferfish) 등 다수 척추동물 게놈의 파라로곤(paralogon) 분석—즉, 게놈 내 중복된 염색체 분절(chromosomal segment)의 공선성(synteny) 비교—을 수행하여, 척추동물 조상에서 두 차례의 WGD가 발생하였음을 통계적으로 입증하였다 [29]. 이 2R 사건은 약 5억~4억 5천만 년 전, 즉 캄브리아기(Cambrian)에서 오르도비스기(Ordovician) 사이에 발생한 것으로 추정된다.

2R WGD는 핵수용체를 포함한 모든 유전자를 이론적으로 4배체(tetraploid) 수준으로 증가시켰으나, 중복된 유전자 사본(copy)은 세 가지 운명 중 하나를 따랐다. 첫째, 유전자 유실(gene loss)은 중복 사본 중 하나가 위유전자화(pseudogenization)를 통해 기능을 상실하는 경우이다. 실제로 인간 게놈에는 기능적 핵수용체 48개 외에도 여러 핵수용체 위유전자(pseudogene)가 잔존한다. 둘째, 하위기능분화(subfunctionalization)는 조상 유전자의 기능이 두 사본에 분할되어 각 사본이 원래 기능의 일부만 수행하게 되는 과정이다 [30]. 셋째, 신기능화(neofunctionalization)는 중복 사본 중 하나가 돌연변이를 축적하여 완전히 새로운 기능을 획득하는 경우이다 [31]. 핵수용체의 진화에서는 세 가지 운명이 모두 관찰된다.

하위기능분화의 대표적 사례는 에스트로겐 수용체 알파(ERα, NR3A1)와 에스트로겐 수용체 베타(ERβ, NR3A2)의 분기(divergence)이다. 이 두 수용체는 2R WGD 시기에 단일 조상 ER에서 유래하였으며, 리간드 결합 특이성은 유사하지만(둘 다 17β-에스트라디올에 결합) 조직 발현 양상이 뚜렷이 분화되었다. 코라크 등[32,33]은 생쥐 조직에서 정량적 RT-PCR과 원위치 혼성화(in situ hybridization)를 이용하여, ERα가 자궁(uterus), 간(liver), 유선(mammary gland)에서 우세하게 발현되는 반면, ERβ는 난소(ovary), 전립선(prostate), 폐(lung), 중추신경계(CNS)에서 우세함을 보고하였다 [33]. 이러한 발현 양상의 분화는 DDC(duplication-degeneration-complementation) 모델로 설명되며, 중복 후 각 사본이 조상 발현 영역의 일부를 상실함으로써 두 유전자 모두 유지되는 선택압(selective pressure)이 작용한 결과이다.

신기능화의 대표적 사례는 광질코르티코이드 수용체(鑛質코르티코이드受容體, mineralocorticoid receptor; MR, NR3C2)의 알도스테론(aldosterone) 특이성 획득이다. 브리지엄, 캐럴, 손턴(Bridgham, Carroll, & Thornton, 2006)은 조상 서열 재구성 방법으로 척추동물 MR과 GR의 공통 조상 수용체(ancestral corticoid receptor; AncCR)를 부활시켰다. AncCR은 코르티솔(cortisol)과 알도스테론 모두에 반응하였으나, MR 계통에서는 알도스테론 특이성이 강화되었고, GR 계통에서는 코르티솔 특이성이 강화되었다. 특히 MR LBD의 두 개 아미노산 치환(S106P, L111Q)이 알도스테론에 대한 선택성을 결정하는 핵심 잔기임이 부위 지정 돌연변이유발(site-directed mutagenesis)로 확인되었다 [34]. 주목할 점은 알도스테론 자체가 육기어류(sarcopterygian) 이후에야 합성되는 호르몬이므로, MR의 알도스테론 결합 능력은 호르몬보다 수용체가 먼저 존재한 "분자적 활용(molecular exploitation)"의 사례로 해석된다.

핵수용체 수의 종간(種間) 변이는 극단적이다. 예쁜꼬마선충(Caenorhabditis elegans)은 약 284개의 핵수용체 유전자(nhr 유전자)를 보유하여 동물계에서 가장 많은 핵수용체를 가진 종 중 하나이다 [35]. 이 극단적 확장은 HNF4 하위가족의 반복적 유전자 중복(tandem duplication)에 의한 것으로, 284개 중 약 250개가 HNF4 계통에 속한다. 이 중복된 nhr 유전자들은 대사 조절, 탈피(脫皮, molting), 수명(lifespan) 조절, 병원체 방어 등 다양한 기능으로 분화되어 있다 [36]. 반면, 초파리(Drosophila melanogaster)는 약 21개의 핵수용체만 보유하고 있어, 좌우대칭동물 조상의 25개보다 오히려 감소하였다. 초파리에서 가장 잘 알려진 핵수용체인 엑디손 수용체(ecdysone receptor; EcR, NR1H1)는 초파리형 호르몬인 20-하이드록시엑디손(20-hydroxyecdysone)에 의해 활성화되며, RXR의 상동체(homolog)인 울트라스피라클(Ultraspiracle; USP)과 이형이량체(heterodimer)를 형성하여 탈피와 변태(變態, metamorphosis)를 조절한다 [37,38].

표 표 11-3. 주요 동물 분류군별 핵수용체 유전자 수 비교

분류군	대표 종	NR 유전자 수	주요 확장/축소 기전	출처
해면동물	Amphimedon queenslandica	2	—	[^18]
자포동물	Nematostella vectensis	17	초기 다양화	[^21]
선형동물	Caenorhabditis elegans	~284	HNF4 탠덤 중복	[^35]
절지동물	Drosophila melanogaster	21	계통 특이적 유실	[^39]
두삭동물	Branchiostoma floridae	33	2R 이전 상태	[^22]
경골어류	Danio rerio	73	3R 추가 WGD	[^22]
포유류	Homo sapiens	48	2R 후 안정화	(Nuclear Receptors Nomenclature Committee, 1999)

척추동물 내에서도 핵수용체 수는 일정하지 않다. 경골어류(**硬骨魚類**, teleost)는 조상 척추동물의 2R에 더하여 세 번째 WGD(3R, 어류 특이적 게놈 중복)를 경험하여, 제브라피시(Danio rerio)에서 73개의 핵수용체 유전자가 보고되었다 [22]. 한편, 무악류(**無顎類**, agnathan)인 칠성장어(lamprey, Petromyzon marinus)에서는 2R 중 첫 번째만 경험한 증거가 있어, 핵수용체 수가 약 30~35개 수준이다 [40]. 두삭동물(**頭索動物**, Cephalochordata)인 창고기(Branchiostoma floridae)는 2R 이전 상태를 대표하며 33개의 핵수용체를 보유하고 있어, 25개 조상 유전자에서 약간의 계통 특이적 중복이 추가된 것으로 해석된다 [22].

파라로곤(paralogon)—즉, WGD에 의해 생성된 동조적 중복 영역(syntenic duplicated regions)—의 분석은 핵수용체 유전자가 2R에 의해 확장된 직접적 증거를 제공한다. 예를 들어, 인간 게놈에서 RAR의 세 아형(isoform)인 RAR α (17번 염색체), RAR β (3번 염색체), RAR γ (12번 염색체)는 각각 HOX 유전자 클러스터(HOXA, HOXB, HOXD)와 동일한 파라로곤에 위

치하여, 이들이 동일한 WGD 사건에 의해 중복되었음을 공선성(synteny) 수준에서 입증한다 [40]. 네 번째 파라로곤(7번 염색체, HOXC 위치)에서는 RAR 사본이 유실되어 위유전자화의 사례를 보여준다.

핵수용체 유전자 중복 후 기능 분화의 분자적 기반은 주로 LBD의 리간드 결합 주머니(ligand-binding pocket)와 조절 표면(regulatory surface)의 아미노산 변화에 의해 결정된다. 에스크리바와 로데(Escriva & Rohde et al., 2010)는 핵수용체 LBD의 진화를 "분자적 땜질(molecular tinkering)"이라 표현하였는데, 이는 기존 단백질 골격(scaffold) 위에서 소수의 아미노산 치환만으로 리간드 특이성이 전환될 수 있음을 의미한다 [25]. 이러한 땜질의 용이성은 핵수용체가 진화 과정에서 새로운 내분비 신호에 빠르게 적응할 수 있었던 분자적 기반이 된다.

인삼과의 연결에서, 핵수용체의 2R 확장은 진세노사이드의 다중 표적(多重標的, multi-target) 약리학의 진화적 배경을 제공한다. 2R에 의해 하나의 조상 수용체에서 파생된 GR, MR, AR, PR 등은 LBD 구조가 유사하지만 미세한 차이를 가진다. 진세노사이드 Rg_1은 GR 작용제(agonist)로 기능하면서도 전통적 글루코코르티코이드의 부작용을 줄이는 선택적 프로파일을 나타내며 [41], 진세노사이드 20(S)-프로토파낙사트리올(20(S)-protopanaxatriol; PPT)은 PPARγ를 활성화하여 3T3-L1 지방세포(adipocyte)에서 인슐린 감수성(insulin sensitivity)을 개선한다 [42]. 또한 진세노사이드 Rc는 파르네소이드 X 수용체(farnesoid X receptor; FXR)의 활성화제로 작용하여 대장염(colitis) 모델에서 장벽 기능을 보호하는 것으로 보고되었다 [43]. 이처럼 하나의 식물(인삼)이 생산하는 구조적으로 유사한 트리터페노이드 사포닌들이 2R에 의해 분기된 다수의 핵수용체에 차별적으로 작용하는 현상은, 핵수용체 LBD의 "분자적 땜질"에 의한 미세 구조 차이가 진세노사이드 선택성의 분자적 기반이 됨을 시사한다.

그림 11-2 2R 가설. 척추동물 조상에서 전장 게놈 중복(WGD) 이후 핵수용체 유전자 수의 증가 비교. 해면동물(2개)에서 *C. elegans*(284개)까지의 큰 차이를 보이는 반면, 척추동물은 2R WGD와 3R WGD 사건의 두 차례 연속 발생으로 유전자 수가 약 4배로 증가하였다. 이 가설은 오노 수스무(大野乾)가 1970년 최초로 제안하였다.

11.4 스테로이드 가지의 정밀사

척추동물(**脊椎動物**, vertebrates) 스테로이드 수용체 계통의 진화사를 재구성하는 작업은 2001년 Thornton의 분자계통학 연구에서 본격적으로 시작되었다. 계통수(**系統樹**) 분석 결과, 현존하는 여섯 종류의 스테로이드 수용체 — 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER) $\alpha \cdot \beta$, 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR), 미네랄로코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR), 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR), 안드로겐 수용체(androgen receptor, AR) — 는 단일 조상 수용체에서 두 차례의 전장(**全長**) 유전체 중복(whole-genome duplication)과 이후의 국소 중복을 거쳐 분화하였으며, 그 조상 수용체는 에스트로겐에 반응하는 형태였다 [24]. 이 결론은 분자시계(**分子時計**, molecular clock) 추정에 근거하여 조상 스테로이드 수용체의 출현 시점을 약 6억 년 전(Mya)으로, 에스트로겐 수용체와 3-케토스테로이드 수용체(3-ketosteroid receptor, 3-ketoSR) 계통의 분기를 약 5억 4천만 년 전으로 배치하였다.

이 가설을 실험적으로 검증한 것이 Thornton 연구진의 조상 단백질 부활(ancestral protein resurrection) 실험이다. 최대우도법(**最大尤度法**, maximum likelihood)을 이용하여 현존 스테로이드 수용체 59종의 아미노산 서열을 정렬(**整列**, alignment)하고, 계통수의 내부 마디(internal node)에 해당하는 조상 서열을 통계적으로 추론하였다. 이 조상 서열을 합성 유전자(**合成遺傳子**)로 복원하여 세포에서 발현시킨 결과, 조상 스테로이드 수용체(ancestral steroid receptor, AncSR1)는 에스트라디올(estradiol, E_2)에 나노몰(nanomolar) 수준의 친화도로 반응하여 전사(**轉寫**)를 활성화하였으나, 코르티솔(cortisol)·알도스테론(aldosterone)·프로게스테론(progesterone)·디하이드로테스토스테론(dihydrotestosterone, DHT) 등 3-케토스테로이드에는 반응하지 않았다 [44]. 이 결과는 에스트로겐 수용체가 스테로이드 수용체 가계(**家系**)의 '장남(**長男**)'임을 분자 수준에서 실증하였다.

조상 스테로이드 수용체에서 3-케토스테로이드 수용체 계통이 분기된 뒤, 첫 번째 중간 조상인 조상 3-케토스테로이드 수용

체(ancestral 3-ketosteroid receptor, Anc3-ketoSR)가 출현하였다. Bridgham, Carroll, 및 Thornton [106]은 Anc3-ketoSR을 부활시켜, 이 수용체가 프로게스테론·코르티솔·알도스테론·DHT 모두에 반응하는 다기능(多機能) 수용체였음을 보였다. 특히 주목할 점은 알도스테론에 대한 높은 친화도(EC_{50} ≈ 0.34 nM)였는데, 알도스테론 합성 효소인 CYP11B2(알도스테론 합성효소, aldosterone synthase)는 사지동물(四肢動物, tetrapods)에서만 확인되므로, 조상 수용체가 아직 존재하지 않는 리간드에 미리 민감했던 셈이다. Bridgham 등은 이를 '분자적 착취(molecular exploitation)'라 명명하였다 [34].

분자적 착취
진화에서 기존 분자가 나중에 등장하는 새 리간드나 기능에 전용(轉用)되는 현상. Bridgham et al. [^34]이 명명.

Anc3-ketoSR에서 글루코코르티코이드 수용체(GR) 계통과 미네랄로코르티코이드·프로게스테론·안드로겐 수용체 계통이 분기한 시점은 약 4억 4천만 년 전으로 추정된다. 이 분기 이전의 조상 코르티코이드 수용체(ancestral corticoid receptor, AncCR)는 코르티솔과 알도스테론 모두에 반응하였으나, GR 계통에서는 알도스테론 반응성이 상실되고 코르티솔 선택성이 확립되었다 [45]. Ortlund 등의 결정구조(結晶構造) 분석에 따르면, AncCR에서 GR로의 전환에는 리간드 결합 주머니(binding pocket) 내부의 두 잔기(殘基) 치환(S106P, L111Q)이 핵심적이었으나, 이 두 치환만으로는 기능 전환이 불완전하였고, 주머니 외부에서 일어난 '허용적(permissive)' 치환이 선행되어야 했다.

프로게스테론 수용체와 안드로겐 수용체의 분기는 약 4억 년 전에 일어난 것으로 추정된다. Anc3-ketoSR에서 PR은 프로게스테론에 대한 높은 선택성을 발달시켰는데, 리간드 결합 도메인(ligand-binding domain, LBD) 내 헬릭스 3(helix 3)과 헬릭스 5(helix 5) 사이의 소수성(疏水性, hydrophobic) 접촉 변화가 핵심이었다. Souza 등 [46]은 조상 3-케토스테로이드 수용체와 프로게스테론·미페프리스톤(mifepristone) 복합체의 X선 결정구조(PDB: 4LTW)를 2.1 Å 분해능(分解能, resolution)으로 해석하여, 미페프리스톤이 보조활성인자(coactivator) 결합면에 위치함을 밝혔다 [46]. 이 구조는 PR의 길항제(拮抗劑, antagonist) 메커니즘이 이미 조상 단백질 단계에서 잠재되어 있었음을 시사한다.

안드로겐 수용체의 기질 특이성(基質特異性) 확립은 스테로이드 수용체 진화에서 가장 늦게 완성된 사건 중 하나이다. 최근 연구에 따르면, AR의 테스토스테론(testosterone)·DHT 선택성은 LBD 헬릭스 12(helix 12)와 인접한 'τ 5 루프'의 서열 변화가 누적된 결과이며, 특히 헬릭스 10(helix 10)의 미세 조정(fine-tuning)이 안드로겐 결합 주머니의 부피를 축소하여 에스트라디올이나 프로게스테론 같은 더 큰 리간드를 배제하였다[47]. 이 과정은 단일 돌연변이가 아닌 여러 잔기의 공동 진화(co-evolution)를 필요로 하여, AR이 독립적 중복에서 현대적 기능을 획득하기까지 수천만 년이 소요되었음을 보여준다.

표 표 11-7. 스테로이드 수용체 분기 시점과 리간드 선택성 요약

수용체	분기 시점 (Mya)	조상 리간드 반응	현대 리간드 선택성	출처
AncSR1 → ER / 3-ketoSR 계통	~540	에스트라디올 (E_2)	ER: E_2 전용	Thornton, 2001
Anc3-ketoSR → GR/MR 계통 + PR/AR 계통	~440	코르티솔, 알도스테론, 프로게스테론, DHT	분기 후 각 리간드로 좁아짐	Bridgham et al., 2006
AncCR → GR + MR	~420	코르티솔 + 알도스테론	GR: 코르티솔; MR: 알도스테론	Ortlund et al., 2007
PR / AR 분기	~400	프로게스테론 + 안드로겐	PR: 프로게스테론; AR: DHT/테스토스테론	Souza et al., 2014; McInerney et al., 2021

에스트로겐 수용체가 가장 오래된 스테로이드 수용체라는 사실은 ER이 거의 모든 조직에서 기초적(基礎的) 역할을 수행하는 이유를 설명한다. 뼈, 심혈관계, 면역계, 중추신경계에서 ER의 기능은 '최초의 스테로이드 신호전달(signaling) 체계'가 다중복(多重複)으로 확장되기 전부터 확립된 유산이다. Eick 등[48]은 조상 ER의 결정구조를 해석하여, 에스트라디올 결합 주머니의 기하(幾何)가 현존 ER α와 놀라울 만큼 유사함을 보였다[48]. 이는 5억 년 이상의 시간에도 불구하고 ER LBD의 핵심 구조가 보존되어 있음을 의미하며, 진화적 제약(constraint)의 강도를 반영한다.

스테로이드 수용체 계통수
AncSR1(에스트로겐 반응성)에서 ER과 3-ketoSR이 분기하고, 3-ketoSR에서 GR/MR과 PR/AR이 다시 분기하는 이분지(bifurcation) 패턴. Thornton [^24] 원도 기반.

이러한 스테로이드 수용체 진화사는 인삼(人蔘, Panax ginseng) 연구에 직접적 함의를 갖는다. 진세노사이드(ginsenoside)는 다마란(dammarane)형 트리터펜 사포닌(triterpene saponin)으로서 스테로이드 골격과 구조적 유사성을 공유한다. Lee 등 [28]은 진세노사이드 Rh_1 이 인간 유방암 세포주 MCF-7에서 에스트로겐 수용체를 활성화하여 에스트로겐 반응 요소(estrogen response element, ERE) 의존적 전사를 유도함을 보고하였으며, 그 EC_{50}는 마이크로몰(micromolar) 수준이었다 [28]. 스테로이드 수용체의 조상이 에스트로겐 반응형이었다는 진화적 사실과, 진세노사이드가 그 '가장 오래된' 수용체에 결합한다는 약리학적 사실을 병치(竝置)하면, 진세노사이드–핵수용체 상호작용이 수억 년에 걸쳐 보존된 리간드 결합 구조를 매개로 이루어진다는 가설이 자연스럽게 도출된다.

11.5 원자 수준의 역사 읽기

조상단백질 부활(ancestral protein resurrection)은 1963년 Pauling과 Zuckerkandl이 제안한 개념적 틀에 기원하지만, 실험적 실현은 2000년대에 이르러서야 본격화되었다. 핵심 절차는 다음과 같다. 첫째, 현존 생물종에서 상동(相同) 단백질의 아미노산 서열을 수집하여 다중서열정렬(multiple sequence alignment, MSA)을 수행한다. 둘째, 계통수를 구축하고 내부 마디의 조상 서열을 최대우도법 또는 베이지안(Bayesian) 추론으로 복원한다. 셋째, 복원된 서열을 합성 유전자로 제작하여 발현 벡터(vector)에 삽입하고, 대장균(大腸菌, Escherichia coli) 또는 세포주에서 발현·정제한다. 마지막으로, 부활된 단백질의 생화학적·구조적 성질을 현존 단백질과 비교한다 [49].

이 방법론이 결정적 성과를 거둔 것은 Ortlund 등 [45]의 연구이다. 이들은 약 4억 5천만 년 전에 존재했던 조상 코르티코이드 수용체(AncCR)의 LBD를 부활시키고, 알도스테론·코르티솔·11-데옥시코르티코스테론(11-deoxycorticosterone, DOC)과의 복합체 결정구조를 각각 해석하였다. AncCR–알도스테론 복합체(PDB: 2Q1H)의 분해능은 1.9 Å, AncCR–코르티솔 복

합체(PDB: 2Q1V)는 2.0 Å에 달하여, 원자 수준에서 4억 년 전 단백질의 리간드 인식 방식을 직접 관찰하는 것이 가능하였다[45]. 이 구조들은 AncCR이 현대 MR과 유사한 접힘(fold)을 가지면서도, 현대 GR에서 발견되는 특징적 잔기들이 아직 출현하지 않은 '중간 형태(intermediate form)'임을 보여주었다.

결정구조 분해능
X선 회절(回折)에서 단백질 구조를 구별할 수 있는 최소 거리. 2.0 이하이면 개별 원자의 위치를 높은 신뢰도로 결정할 수 있다.

Ortlund 등[45]이 도입한 핵심 개념이 '구조적 인식소(conformational epistasis)'이다. AncCR에서 GR로의 기능 전환에 필요한 치환을 크게 두 그룹으로 나눌 수 있다. 첫째, 리간드 접촉면의 직접적 치환(S106P, L111Q)으로 결합 주머니의 부피와 극성(極性)을 변화시킨다. 둘째, 이 직접적 치환이 단백질 접힘의 안정성을 파괴하지 않도록 미리 구조적 여유를 마련하는 '허용적 치환(permissive substitutions)'이다. 구체적으로, 그룹 X의 허용적 치환 7개(예: N35S, R82K, Y27R 등)가 먼저 도입되어야 그룹 Y의 기능적 치환(예: S106P, L111Q)이 단백질을 불안정화시키지 않으면서 리간드 특이성을 전환할 수 있었다. 그룹 Y를 먼저 도입하면 단백질이 미접힘(misfolding) 상태로 전락하여 기능을 상실한다[45].

이 발견은 '경로 의존성(path dependence)'이라는 진화의 근본적 속성을 분자 수준에서 실증하였다. Stephen Jay Gould가 제안한 사고실험 — "생명의 테이프를 되감아 다시 재생하면 같은 결과가 나올 것인가?" — 에 대해, Ortlund 등의 결과는 단호한 "아니오"를 제시한다. 허용적 치환은 그 자체로는 표현형(phenotype)에 영향을 주지 않으므로 자연선택(自然選擇)의 직접적 표적이 아니지만, 이들이 우연히 고정(固定)된 뒤에야 기능적 치환이 허용된다. 만약 허용적 치환이 고정되지 않았다면, 코르티솔 전문 수용체인 GR은 출현하지 못했을 가능성이 높다[49].

Harms, Eick 등[99]은 이 경로 의존성의 생물물리학적 기초를 심층 분석하였다. 허용적 치환이 하는 일은 분자역학(分子力學) 수준에서 LBD의 국소 유연성(local flexibility)을 변화시키는 것이었다. 구체적으로, 허용적 치환은 헬릭스 7(helix 7) 부근의 수소 결합 네트워크(hydrogen bond network)를 재배열하여, 이후 도입될 기능적 치환이 야기하는 입체적(steric) 충돌을 흡수할

공간을 확보하였다. 이들은 분자동역학(molecular dynamics) 시뮬레이션과 결정구조 B-인자(B-factor) 분석을 결합하여, 허용적 치환이 없는 상태에서 기능적 치환을 도입하면 헬릭스 7이 붕괴하여 결합 주머니 자체가 소실됨을 보였다 [49].

Harms와 Thornton [50]은 이 인식소 개념을 더욱 확장하여, AncCR에서 GR로의 진화 경로에서 총 37개 대체 역사적 경로(alternative evolutionary trajectories)를 구축·검증하였다. 11개의 핵심 치환을 순서를 바꾸어 도입할 수 있는 경로 중, 실제로 자연선택 하에서 접근 가능한(fitness valley를 거치지 않는) 경로는 극소수에 불과하였다. 이 결과는 Nature에 발표되어, 단백질 진화의 역사적 우연성(historical contingency)이 단순한 철학적 사변이 아니라 물리화학적으로 측정 가능한 제약임을 보여주었다 [50].

표 표 11-7. 조상단백질 부활 연구의 주요 사례

연구 대상	부활 시점 (Mya)	분해능 (Å)	주요 발견	출처
조상 스테로이드 수용체 (AncSR1)	~540	—	에스트라디올 반응, 3-케토스테로이드 무반응	Thornton, 2003
조상 코르티코이드 수용체 (AncCR)	~450	1.9–2.0	구조적 인식소 발견, 알도스테론·코르티솔 이중 반응	Ortlund et al., 2007
조상 GR 중간체 (AncGR1)	~420	—	GR 코르티솔 선택성 확립 과정	Carroll et al., 2011
조상 3-케토스테로이드 수용체	~440	2.1	프로게스테론·미페프리스톤 결합 구조	Souza et al., 2014
조상 EF-Tu (신장인자)	~3500	—	선캄브리아대 고온 환경 추론	Gaucher et al., 2008
조상 GFP 유사 단백질	~400	—	적색 형광의 진화 경로 추적	Field & Matz, 2010

조상단백질 부활 방법론에는 중요한 한계가 있다. 가장 근본적인 것은 통계적 불확실성(統計的不確實性)이다. 깊은 마디(deep node)에서의 조상 서열 복원은 사후확률(posterior probability)이 개별 잔기(residue) 수준에서 0.5 이하로 떨어질 수 있으며, 이는 복원된 단백질이 실제 조상과 다를 가능성을 의

미한다. Williams 등 [100]은 조상 서열의 불확실성에 대한 정량적 분석을 수행하여, 기능적으로 중요한 잔기에서의 불확실성이 전체 결론을 뒤집을 수 있음을 경고하였다. 이에 대응하여 Thornton 연구진은 '대안 조상(alternative ancestor)' 전략을 도입하여, 사후확률이 낮은 잔기에서 2순위·3순위 아미노산으로 대체한 대안 단백질을 제작·검증하는 방식으로 결론의 강건성(robustness)을 평가하고 있다 [51].

조상단백질 부활은 핵수용체 외에도 다양한 단백질 계에 적용되고 있다. Gaucher 등 [52]은 약 35억 년 전의 조상 신장인자(elongation factor, EF-Tu)를 부활시켜, 부활 단백질의 열안정성(thermostability)이 현대 호열성(好熱性) 세균의 것보다 높음을 보이고, 이를 근거로 선캄브리아대(Precambrian) 생명체가 고온 환경에서 진화하였다는 가설을 제시하였다 [52]. Field와 Matz [53]는 산호(珊瑚) GFP 유사 형광단백질의 조상을 부활시켜 녹색에서 적색으로의 형광 전환 경로를 추적하였다 [53]. 이러한 다양한 적용 사례는 조상단백질 부활이 특정 단백질 가계에 국한된 기법이 아니라, 분자 수준의 역사학(歷史學)을 가능케 하는 일반적 연구 패러다임임을 입증한다.

이 모든 발견이 함축하는 바는 리간드 특이성의 경계가 논리적 필연이 아니라 역사적 산물이라는 것이다. 현대 GR이 코르티솔에 반응하고 알도스테론에 반응하지 않는 것은, 물리화학적으로 '최선'이어서가 아니라 4억 년 전 특정 순서로 돌연변이가 축적된 결과이다. 이 인식은 인삼 연구에 구체적 함의를 갖는다. 진세노사이드의 다마란형 골격은 코르티솔이나 알도스테론과 유사한 삼차원(三次元) 형태를 취할 수 있으며, 조상 코르티코이드 수용체의 넓은 리간드 수용성을 고려하면, 현대 GR·MR이 진세노사이드에 부분적으로 반응하는 현상은 '완전히 닫히지 않은 진화적 창(窓)'으로 해석할 수 있다. 실제로 진세노사이드 Rg_1 이 GR 의존적 경로를 통해 항염증(抗炎症) 효과를 발휘한다는 보고 [41]는 이 해석을 지지하며, 조상단백질 부활 기법을 인삼 활성 성분 연구에 적용하여 '진세노사이드가 어떤 진화적 단계의 수용체에 최적화되어 있는가'를 탐구하는 것은 향후 유망한 연구 방향이다.

AncCR 결정구조 모식도

AncCR LBD의 헬릭스 7 부근에서 허용적 치환(파란색)과 기능적 치환(빨간색)이 위치하는 모습. Ortlund et al. [^45] 원도 기반 재구성.

11.6 낯선 것을 읽는 가지 — 이종물질 센서

핵수용체 계통수에서 가장 이색적인 가지는 이종물질(異種物質, xenobiotic) 센서 군(群)이다. 프레그난 X 수용체(pregnane X receptor, PXR; NR1I2)와 구성형 안드로스탄 수용체(constitutive androstane receptor, CAR; NR1I3)는 NR1I 아과(亞科, subfamily)에 속하며, 체내에 유입되는 외래 화합물을 감지하여 해독(解毒) 유전자의 전사를 유도하는 기능을 수행한다. Kliewer 등 [54]의 종설(綜說)에 따르면, PXR은 "이종물질 대사(metabolism)의 주요 조절자(key regulator)"로서, 제1상(Phase I) 산화효소(cytochrome P450, 특히 CYP3A4)와 제2상(Phase II) 결합효소(conjugating enzyme), 그리고 제3상(Phase III) 약물 수송체(drug transporter, 예: MDR1/P-glycoprotein)의 발현을 포괄적으로 조절한다 [54].

PXR의 구조적 특징은 다른 핵수용체와 뚜렷이 대비된다. Watkins 등 [55]이 인간 PXR LBD와 합성 리간드 SR12813의 복합체 결정구조(PDB: 1ILH)를 해석한 결과, PXR의 리간드 결합 주머니 부피는 약 1,150 Å³ 으로 측정되었다. 이는 에스트로겐 수용체 α(ERα)의 결합 주머니 부피(~450 Å³)의 2.5배를 초과하며, 다른 핵수용체(RAR ~400 Å³, TR ~600 Å³)와 비교해도 현저히 크다 [55]. 결정구조에서 SR12813은 결합 주머니 내에서 세 가지 상이한 배향(配向, orientation)으로 결합할 수 있어, PXR의 리간드 수용 방식이 '지향적 무차별성(directed promiscuity)'으로 명명되었다.

지향적 무차별성
PXR이 구조적으로 다양한 리간드를 수용하되, 결합 주머니의 소수성 표면과 유연한 루프 구조를 통해 결합을 조절하는 특성. Watkins et al. [^55] 제안.

이 '지향적 무차별성'의 구조적 기반은 PXR LBD의 독특한 삽입 서열(insertion sequence)에 있다. 다른 핵수용체에 비해 PXR은 헬릭스 2(helix 2)와 헬릭스 6(helix 6) 사이에 약 60개 아미노산의 추가 서열을 보유하며, 이 삽입 구간이 5개의 추가 β-가닥(β-strand)을 형성하여 결합 주머니의 천장(ceiling)을 이룬다. 이 β-시트(β-sheet) 구조는 높은 유연성을 가져, 리간드의 크기에 따라 주머니 부피가 ~1,150 Å³ 에서 ~1,544 Å³ 까지 변동할 수 있다 [56]. Watkins 등 [56]이 세인트존스워트(St. John's wort)의 활성 성분인 하이퍼포린(hyperforin)과 PXR 복

합체의 결정구조(PDB: 1M13)를 2.1 Å 분해능으로 해석하였을 때, 하이퍼포린은 결합 주머니의 거의 전체를 채우며 β-시트 천장을 외측으로 밀어내는 양상을 보였다.

표 표 11-7. PXR의 대표적 리간드와 결합 특성

리간드	분자량 (Da)	출처/기원	PXR 활성화 EC_{50}	출처
리팜피신 (Rifampicin)	823	세균 유래 항생제	~1 μM (인간 PXR)	Chrencik et al., 2005
하이퍼포린 (Hyperforin)	537	세인트존스워트	~0.023 μM	Moore et al., 2000
파클리탁셀 (Paclitaxel)	854	태평양주목	~5 μM	Synold et al., 2001
SR12813	505	합성 콜레스테롤 저하제	~0.2 μM	Watkins et al., 2001
프레그네놀론 16α-카보니트릴 (PCN)	357	합성 스테로이드	~1 μM (마우스 PXR)	Kliewer et al., 1998

PXR의 진화에서 가장 주목할 현상은 종간(**種間**) 차이의 극심함이다. 인간과 마우스 PXR의 LBD 아미노산 서열 동일성(identity)은 약 77%에 불과하며, 이는 같은 NR1I 아과의 비타민 D 수용체(VDR; ~90% 동일성)에 비해 현저히 낮다. 이 차이의 기능적 결과는 극적이다. 리팜피신은 인간 PXR을 강력히 활성화하지만 마우스 PXR에는 거의 반응하지 않으며, 반대로 PCN(pregnenolone 16α-carbonitrile)은 마우스 PXR을 활성화하나 인간 PXR에는 약하게 작용한다 [54]. 이 종 특이적(species-specific) 차이는 PXR의 결합 주머니를 구성하는 잔기가 양성 선택(positive selection)의 표적이 되어 빠르게 진화해 왔음을 시사한다.

이 종간 차이를 극복하기 위해 '인간화(humanized)' 동물 모델이 표준 도구로 자리 잡았다. Xie 등 [57]은 최초로 인간 PXR(SXR) 유전자를 마우스에 도입한 인간화 마우스(humanized SXR mouse)를 제작하여, 인간 PXR 리간드인 리팜피신이 이 마우스에서 CYP3A 유도를 일으킴을 확인하였다 [57]. 이후 Ma 등 [58]은 PXR과 CYP3A4를 동시에 인간화한 이중 인간화 마우스(double humanized mouse)를 개발하여, 약물-약물 상호작용(drug-drug interaction) 예측의 정확도를 높였다

[58]. Cheng 등 [59]의 종설에 따르면, 이 모델은 전임상(前臨床) 단계에서 인간 약물 대사를 예측하는 데 필수적인 도구로 인정받고 있다 [59].

구성형 안드로스탄 수용체(CAR)는 PXR과 기능적으로 중첩되면서도 고유한 조절 방식을 갖는다. CAR의 가장 독특한 특성은 이름에서 알 수 있듯이 구성적 활성(構成的活性, constitutive activity)이다. 리간드가 없는 상태에서도 CAR은 전사(轉寫)를 활성화하며, 안드로스타놀(androstanol)이나 안드로스테놀(androstenol) 같은 내인성(內因性) 스테로이드가 역작용제(逆作用劑, inverse agonist)로 작용하여 기저 활성을 억제한다. 반대로 CITCO(6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-carbaldehyde O-(3,4-dichlorobenzyl)oxime)는 인간 CAR의 작용제(agonist)로서 구성적 활성을 더욱 증강한다 [60]. CAR의 결합 주머니는 PXR보다 작으나(~525 Å³), 여전히 다수의 구조적으로 상이한 리간드를 수용할 수 있다.

PXR과 CAR이 유도하는 주요 표적 유전자인 CYP3A4는 인간 간(肝)에서 가장 풍부한 시토크롬(cytochrome) P450 동위효소(isoenzyme)로서, 임상(臨床)에서 사용되는 약물의 약 50%의 산화적 대사에 관여한다. PXR이 활성화되면 RXR(retinoid X receptor)과 이종이량체(heterodimer)를 형성하고, CYP3A4 프로모터(promoter)의 이종물질 반응 요소(xenobiotic response element, XRE)에 결합하여 전사를 유도한다. 이 경로의 임상적 중요성은 세인트존스워트의 사례에서 극명하게 드러난다. Moore 등 [61]은 하이퍼포린이 PXR을 활성화하여 CYP3A4를 유도함을 밝혔고, 이것이 세인트존스워트와 사이클로스포린(cyclosporine)·인디나비르(indinavir) 등의 약물 간 위험한 상호작용의 분자적 기전임을 증명하였다 [61]. 이 발견은 식물 유래 물질(phytochemical)과 PXR의 상호작용이 임상적으로 심각한 결과를 초래할 수 있음을 경고하였다.

표 표 11-7. PXR과 CAR의 구조·기능 비교

특성	PXR (NR1I2)	CAR (NR1I3)	출처
LBD 주머니 부피	~1,150 – 1,544 Å³	~525 Å³	Watkins et al., 2001; Xu et al., 2004
기저 활성	없음 (리간드 의존적)	있음 (구성적 활성)	Maglich et al., 2003
대표 작용제	리팜피신, 하이퍼포린	CITCO, 페노바르비탈(간접)	Moore et al., 2000; Maglich et al., 2003
대표 역작용제	해당 없음	안드로스타놀, 안드로스테놀	Forman et al., 1998
인간–마우스 LBD 서열 동일성	~77%	~72%	Kliewer et al., 2002
주요 표적 유전자	CYP3A4, MDR1, CYP2B6	CYP2B6, CYP3A4, UGT1A1	Kliewer et al., 2002; Wei et al., 2000

이 책의 맥락에서 PXR과 CAR의 이중적 중요성을 강조할 필요가 있다. 첫째, PXR의 생물학적 역할 자체가 식물 유래 분자를 감지하는 것이다. 육상(陸上) 척추동물은 식이(食餌)를 통해 끊임없이 식물 이차대사산물(secondary metabolite)에 노출되며, PXR은 이들 물질의 체내 해독·배출을 조율하는 1차 방어선이다. 인삼의 진세노사이드 역시 PXR의 감시 대상에 해당한다. 둘째, 진세노사이드와 PXR의 상호작용은 실험적으로 확인되어 있다. Lau 등 [62]은 인간 간세포주(hepatocyte)에서 여러 진세노사이드가 PXR을 활성화하여 CYP3A4 프로모터 활성을 증가시킴을 리포터 유전자(reporter gene) 분석으로 보고하였으며, 분자도킹(molecular docking) 결과 진세노사이드의 다마란 골격이 PXR LBD의 소수성 주머니에 들어맞는 결합 양식을 취함을 보였다 [62].

더 나아가, Zhou 등 [63]은 진세노사이드가 PXR/NF-κB 신호전달 축(axis)을 조절하여 덱스트란 황산나트륨(dextran sulfate sodium, DSS) 유도 대장염(大腸炎) 모델에서 항염증 효과를 발휘함을 보고하였다 [63]. 이 연구에서 진세노사이드 혼합물(총 사포닌 추출물)은 PXR을 활성화하여 NF-κB의 핵 이동(nuclear translocation)을 억제하였고, PXR 녹아웃(knockout) 마우스에서는 이 효과가 소실되었다. 이는 진세노사이드의 항염

증 기전에서 PXR이 필수적인 매개체(mediator)임을 유전학적으로 증명한 결과이다. PXR의 '지향적 무차별성' — 구조적으로 다양한 분자를 수용하는 넓은 결합 주머니 — 은 진세노사이드가 이 수용체에 접근할 수 있는 구조적 전제 조건이며, 인간화 PXR 마우스 모델은 진세노사이드–PXR 상호작용의 체내(in vivo) 검증에 필수적인 실험 플랫폼이 될 것이다.

11.7 식물 쪽의 사정 — 같은 화학, 다른 수용체

스테로이드 호르몬(steroid hormone)은 동물의 전유물이 아니다. 식물도 스테로이드 골격을 가진 호르몬을 합성하며, 그 대표 주자가 브라시노스테로이드(brassinosteroid, BR)이다. BR의 발견은 1970년 미국 농무부(USDA)의 미첼(Mitchell, J. W.)이 유채(Brassica napus) 꽃가루 추출물에서 콩 제2절간(second internode) 신장을 촉진하는 활성 물질, 이른바 '브라신(brassin)'을 보고한 데서 시작되었다 [64]. 그러나 이 물질의 화학적 실체가 밝혀지기까지는 거의 10년이 걸렸다. 1979년 그로브(Grove, M. D.)와 동료들은 약 40 kg의 유채 꽃가루에서 겨우 4 mg의 결정체를 분리하여 X선 결정학으로 그 구조를 규명하고, 이를 브라시놀라이드(brassinolide, BL)로 명명하였다 [65]. BL은 C_{28} 스테로이드에 B-고리(B-ring)에 7-옥사락톤(7-oxalactone)이 결합된 독특한 구조를 가지고 있어, 동물의 콜레스테롤(cholesterol) 유래 스테로이드와 골격은 공유하되 세부 치환기에서 차이를 보인다.

브라시놀라이드
$C_{28}H_{48}O_7$ 분자량 480.7; B-고리에 7-옥사락톤 구조를 가진 최초 확인 브라시노스테로이드. 유채 꽃가루 40 kg에서 4 mg 분리 [^65].

BR이 식물 성장에 필수적임이 유전학적으로 입증된 것은 1990년대 모델 식물 애기장대(Arabidopsis thaliana)에서의 돌연변이 분석을 통해서였다. 1996년 리(Li, J.)와 초리(Chory, J.)는 BR에 반응하지 않는 애기장대 돌연변이체 bri1(brassinosteroid insensitive 1)을 분리하고, BRI1 유전자가 류신-풍부 반복(leucine-rich repeat, LRR) 세포외 도메인과 세포내 세린/트레오닌 인산화효소(serine/threonine kinase) 도메인을 동시에 가진 수용체 유사 인산화효소(receptor-like kinase, RLK)를 암호화함을 보고하였다 [66]. 이 발견은 진화적으

로 심대한 함의를 지닌다. 동물에서 스테로이드 호르몬은 세포막을 자유롭게 통과하여 세포질이나 핵 내의 핵수용체(nuclear receptor, NR)에 결합하지만, 식물에서 스테로이드 호르몬은 세포 표면의 막관통 인산화효소에 의해 인식된다. 같은 화학 부류(chemical class)가 완전히 다른 수용 기전(reception mechanism)을 통해 신호를 전달하는 것이다.

BRI1 수용체의 BR 인식 기전은 2011년 두 연구 그룹이 동시에 발표한 결정 구조에 의해 원자 수준에서 해명되었다. 셰(She, J.)와 동료들은 BRI1의 세포외 LRR 도메인과 BL의 복합체 결정 구조를 2.5 Å 분해능으로 결정하고, BL이 나선형 솔레노이드(solenoid) 구조의 '섬 도메인(island domain)'이라 불리는 70개 아미노산 삽입부에 결합함을 밝혔다 [67]. 같은 호에 핫혼(Hothorn, M.)과 동료들은 독립적으로 BRI1–BL 복합체를 결정하여, BL의 A/B-고리가 섬 도메인의 소수성 그루브(hydrophobic groove)에 끼워지는 방식을 확인하였다 [68]. 이 결합 양식은 동물 NR의 리간드 결합 도메인(ligand-binding domain, LBD)에서 리간드가 단백질 내부 공동(cavity)에 매몰되는 것과 근본적으로 다르다. BRI1에서 BL은 단백질 표면의 얕은 홈에 결합하며, 이는 수용체–리간드 공진화(co-evolution)의 경로가 동물과 식물에서 전혀 다른 구조적 해법으로 귀결되었음을 보여준다.

BR 신호는 BRI1 단독으로는 완결되지 않는다. BR이 BRI1에 결합하면, 공수용체(co-receptor)인 BAK1(BRI1-associated kinase 1, 또는 SERK3)이 BRI1과 이종이량체(heterodimer)를 형성하고, 양쪽의 세포내 인산화효소 도메인이 상호 인산화(transphosphorylation)된다 [69,70]. 2013년 산티아고(Santiago, J.)와 동료들은 BRI1–BL–BAK1 삼자 복합체의 결정 구조를 결정하여, BAK1이 BRI1에 결합된 BL을 직접 인식하며 BL이 두 수용체 사이의 '분자 접착제(molecular glue)' 역할을 한다는 것을 밝혔다 [71]. 하류 신호전달 경로에서, 활성화된 BRI1–BAK1 복합체는 BSK1(BR-signaling kinase 1)을 인산화하고, 이는 탈인산화효소 BSU1(BRI1-suppressor 1)을 활성화하여, 음성 조절자인 글리코겐 합성효소 인산화효소-3(glycogen synthase

BRI1 신호전달
BRI1-BAK1 이량체화 → BSK1 인산화 → BSU1 탈인산화 → BIN2 불활성화 → BES1/BZR1 핵 이동 → 표적 유전자 발현

kinase-3, GSK-3) 상동체 BIN2(brassinosteroid insensitive 2)를 불활성화한다. BIN2가 억제되면, 전사인자 BES1(BRI1-EMS-suppressor 1)과 BZR1(brassinazole-resistant 1)이 탈인산화 상태로 핵에 축적되어 BR 반응 유전자를 활성화한다 [72].

표 표 11-8. 동물 핵수용체(NR) 신호전달과 식물 BR 신호전달의 비교

특성	동물 NR 신호전달	식물 BR 신호전달	출처
수용체 위치	세포질/핵 내	세포막 표면	Mangelsdorf et al., 1995; Li & Chory, 1997
수용체 유형	리간드-활성화 전사인자	수용체 유사 인산화효소 (RLK)	Evans, 1988; She et al., 2011
리간드 결합 방식	LBD 내부 공동에 매몰	LRR 표면 홈에 결합	Brzozowski et al., 1997; Hothorn et al., 2011
신호 전달 기전	전사 직접 조절	인산화 캐스케이드→전사인자 탈억제	Glass & Rosenfeld, 2000; Kim & Wang, 2010
공수용체 필요 여부	일부 (RXR 이량체)	필수 (BAK1)	Mangelsdorf & Evans, 1995; Santiago et al., 2013
리간드 화학 골격	C_{18}–C_{27} 스테로이드	C_{27}–C_{28} 스테로이드	Miller, 1988; Grove et al., 1979

식물은 브라시노스테로이드 외에도 동물 스테로이드와 구조적으로 유사한 화합물을 상당량 축적한다. 그 가운데 피토엑디스테로이드(phytoecdysteroid)는 곤충의 탈피 호르몬인 엑디손(ecdysone)과 동일하거나 매우 유사한 구조를 가진 식물 유래 스테로이드이다. 현재까지 약 300종 이상의 피토엑디스테로이드가 식물계 전반에서 보고되었으며, 대표적인 것이 20-하이드록시엑디손(20-hydroxyecdysone, 20E)이다 [73]. 시금치(Spinacia oleracea)의 경우 건조 중량 기준 0.01–0.1%에 이르는 20E를 함유한다. 피토엑디스테로이드의 생태학적 기능은 식물 자체의 호르몬이 아니라, 초식 곤충에 대한 화학적 방어(chemical defense)로 간주된다. 곤충이 이 식물을 섭취하면 외

래 엑디스테로이드가 탈피 시기를 교란하여 발달 이상을 유발하기 때문이다 [73].

이 사실은 진화적으로 두 가지 교훈을 남긴다. 첫째, 스테로이드 기반 신호전달(steroid-based signaling)은 진핵생물(eukaryote) 전반에서 수렴 진화(convergent evolution)한 보편적 전략이다. 동물은 핵수용체를, 식물은 막 인산화효소를, 그리고 진균(fungi)까지도 지질 변형 신호를 짝짓기(mating) 조절에 활용한다 [74]. 둘째, 식물이 만드는 스테로이드 화합물은 '동물의 핵수용체를 위해' 설계된 것이 아니다. BR의 수용체인 BRI1은 핵수용체와 일절 관련이 없는 독립적 계통의 단백질이다. 그럼에도 불구하고 식물 유래 트리테르페노이드(triterpenoid)와 스테로이드가 동물의 NR에 결합하는 현상이 다수 보고되어 있다. 이것이 순전한 우연(coincidence)인지, 아니면 식물-동물 상호작용의 선택압(selective pressure) 아래에서의 공진화인지는 아직 열린 질문이다.

피토엑디스테로이드
곤충 탈피 호르몬(엑디손)과 동일·유사 구조의 식물 스테로이드. 약 300종 이상이 알려져 있으며, 식물의 대곤충 화학 방어에 관여 [^73].

진균에서도 스테로이드 유사 신호가 발달과 생식을 조절한다. 자낭균류(Ascomycota)의 에르고스테롤(ergosterol)은 콜레스테롤과 유사한 C_{28} 스테롤로, 세포막 유동성(membrane fluidity) 조절 외에도 포자 형성과 유성 생식에 관여한다. 물곰팡이(Oomycota)에서는 안테리디올(antheridiol)과 오오고니올(oogoniol) 등 스테로이드 구조의 호르몬이 암수 배우체(gametangia) 간 화학 소통(chemical communication)을 매개한다 [75]. 그러나 이들 역시 NR이 아닌 막 수용체 또는 아직 미동정된 수용 체계를 통해 작용한다. 이는 스테로이드 리간드의 생합성 능력이 진핵생물의 공통 조상에서 유래했을 가능성을 시사하되, 그 신호를 해석하는 수용체는 각 계통(lineage)에서 독립적으로 진화했음을 의미한다.

인삼(Panax ginseng)의 진세노사이드(ginsenoside)는 이러한 '같은 화학, 다른 수용체' 맥락에서 특히 주목할 만한 사례를 제공한다. 진세노사이드의 기본 골격인 담마란(dammarane)형 트리테르페노이드는 C_{30} 골격에서 사이클로아르테놀(cycloartenol)을 경유하여 합성되며, 이는 식물 스테롤과 동일한 전구체 경로를 공유한다. 프로토파낙사디올

(protopanaxadiol, PPD)과 프로토파낙사트리올 (protopanaxatriol, PPT)의 4환 골격은 BL의 스테로이드 골격과 A–D 고리 배열이 유사하지만, 7-옥사락톤 대신 다수의 수산기(hydroxyl group)와 당 사슬(sugar moiety)이 치환되어 있다. 렁(Leung, K. W.)과 동료들은 경쟁 결합 분석(competitive binding assay)을 통해 PPD와 PPT가 각각 인간 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)와 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)에 μM 수준의 친화도(IC_{50} = 12.5–67.5 μM)로 결합함을 입증하였다 [76]. 식물이 자신의 BR 수용체(BRI1)를 위해 합성한 스테로이드 전구체 경로의 '부산물'이 동물 핵수용체의 리간드 결합 포켓에 끼어들 수 있다는 이 발견은, 식물 스테로이드와 동물 NR 사이의 구조적 호환성이 우연만으로 설명되기 어려울 수 있음을 시사한다.

표 표 11-9. 식물 스테로이드 화합물과 동물 핵수용체 결합 사례

식물 화합물	기원 식물	표적 동물 NR	결합 친화도	출처
프로토파낙사디올 (PPD)	인삼(Panax ginseng)	GR, ERβ	IC_{50} 12.5–67.5 μM	Leung et al., 2009
프로토파낙사트리올 (PPT)	인삼(Panax ginseng)	GR, ERα	IC_{50} 25–50 μM	Leung et al., 2009
20(S)-PPT	인삼(Panax ginseng)	LXRα (억제)	IC_{50} ~10 μM	MedChemExpress 데이터
20-하이드록시엑디손 (20E)	시금치 등 다수	EcR (곤충)	Kd ~1 nM	Dinan, 2001
위타놀라이드(withanolide)	아슈와간다(Withania)	GR	IC_{50} ~20 μM	Bargagna-Mohan et al., 2006

11.8 잃어버린 가지와 남은 가지

핵수용체 초가족(NR superfamily)의 진화 역사를 계통수(phylogenetic tree)로 그리면, 현존 동물들이 보유한 NR 레퍼토리에는 눈에 띄는 비대칭이 존재한다. 에스크리바(Escriva, H.)와 로데(Laudet, V.)는 후생동물(Metazoa) 전체의 NR을 체계적으로 분석하여, 좌우대칭동물(Bilateria)의 공통 조상에 최소

25개의 조상 NR 유전자가 존재했음을 추정하였다 [77]. 이 25개 조상 유전자에서 인간은 48개로 확장되었고, 초파리(Drosophila melanogaster)는 18개로 축소되었으며, 예쁜꼬마선충(Caenorhabditis elegans)은 대규모 중복을 통해 약 270개 이상으로 폭발적으로 증가하였다 [78]. 이러한 극단적 차이는 NR 진화가 단순한 선형 확장이 아니라, 계통별로 독립적인 유전자 획득과 상실(gene gain and loss)의 복잡한 역사를 거쳤음을 드러낸다.

표 표 11-10. 주요 동물 분류군별 핵수용체 유전자 수

분류군	대표 종	NR 유전자 수	특이사항	출처
자포동물	말미잘(Nematostella vectensis)	17	NR1–NR6 모두 보유	Reitzel et al., 2009
절지동물	초파리(Drosophila melanogaster)	18	척추동물형 SR 부재	Maglich et al., 2001
선충류	예쁜꼬마선충(C. elegans)	~270	대규모 종특이적 증폭	Sluder et al., 1999
경골어류	복어(Fugu rubripes)	68	어류 특이적 중복	Maglich et al., 2003
포유류	인간(Homo sapiens)	48	6개 아과 모두 보유	Robinson-Rechavi et al., 2001

곤충(Insecta)의 탈피 호르몬인 엑디손(ecdysone)은 콜레스테롤 유래 C_{27} 스테로이드로, 화학적으로는 척추동물의 스테로이드 호르몬과 동일한 부류에 속한다. 그러나 엑디손의 수용체인 EcR(ecdysone receptor)은 NR 초가족의 NR1H 아과에 속하며, 이는 척추동물에서 간 X 수용체(liver X receptor, LXR)와 파네소이드 X 수용체(farnesoid X receptor, FXR)가 속한 아과와 동일하다 [39]. 즉 EcR은 척추동물의 스테로이드 수용체(에스트로겐 수용체 ER, 안드로겐 수용체 AR, 프로게스테론 수용체 PR 등이 속하는 NR3 아과)와는 계통적으로 구별되는 별도의 가지에 있다. 동일한 화학 부류의 리간드(스테로이드)를 인식하지만, 수용체 자체는 별도로 진화한 것이다.

EcR의 리간드 결합 도메인(LBD) 결정 구조는 빌라스(Billas, I. M. L.)와 동료들에 의해 2003년 해석되었다. 초파리 EcR의 LBD와 합성 작용제(agonist) BYI06830의 복합체를 2.9 Å 분해능으로 결정한 결과, EcR의 리간드 결합 포켓은 부피가 약 690 ų으로 척추동물 NR(보통 300–600 ų)에 비해 현저히 크며, 이 넓은 포켓이 다양한 스테로이드 및 비스테로이드 리간드를 수용할 수 있는 '구조적 적응성(structural adaptability)'의 기반임이 밝혀졌다 [79]. 중요한 점은, EcR은 단독으로 기능하지 않고 반드시 초가리 RXR 상동체(ortholog)인 USP(ultraspiracle)와 이종이량체를 형성해야 DNA에 결합할 수 있다는 것이다 [80]. USP는 척추동물 RXR과 DNA 결합 도메인(DBD) 서열이 약 90% 동일하여, RXR 계통이 절지동물에서도 보존되어 있음을 보여준다.

USP(ultraspiracle)
절지동물의 RXR 상동체. 초파리에서 EcR과 이종이량체를 형성하여 엑디손 신호전달을 매개. DBD 서열이 척추동물 RXR과 ~90% 동일 [^80].

절지동물에서 '잃어버린 가지'의 대표적 사례는 척추동물형 스테로이드 수용체(NR3 아과)의 부재이다. 척추동물은 ER, AR, GR, MR(mineralocorticoid receptor), PR의 5종 스테로이드 수용체를 보유하지만, 초파리를 포함한 곤충 게놈에는 NR3 아과 유전자가 단 하나도 존재하지 않는다 [77]. 이는 절지동물 계통에서 NR3 아과가 공통 조상 이후에 상실되었거나, 혹은 NR3 아과 자체가 후구동물(deuterostome) 계통에서만 발생한 신생(innovation) 사건임을 시사한다. 어떤 시나리오든, 곤충은 스테로이드 호르몬 신호전달을 NR1H 계열의 EcR에 전적으로 의존하는 '단순화된(streamlined)' 체계를 발달시킨 셈이다. 반면, 자포동물(Cnidaria)인 말미잘(Nematostella vectensis)의 게놈에는 NR3 아과에 가까운 서열이 발견되어, 좌우대칭동물의 공통 조상에 NR3 유전자가 존재했을 가능성을 지지한다 [21].

이러한 유전자 상실과 보존의 와중에서도 흔들림 없이 살아남은 '남은 가지'가 있다. 바로 RXR(retinoid X receptor)이다. RXR은 자포동물에서 절지동물, 연체동물, 극피동물, 척추동물에 이르기까지 거의 모든 후생동물 계통에서 보존되어 있으며, NR 초가족에서 가장 오래된 구성원 중 하나로 간주된다 [77]. RXR의 독보적 위상은 그 기능적 역할에서 비롯된다. 척추동물에서 RXR은 갑상선 호르몬 수용체(thyroid hormone

receptor, TR), 레티노산 수용체(retinoic acid receptor, RAR), 비타민 D 수용체(vitamin D receptor, VDR), 퍼옥시좀 증식체-활성화 수용체(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR), LXR, FXR, PXR(pregnane X receptor) 등 다수의 NR 과 이종이량체를 형성하는 보편적 파트너(universal partner)로 기능한다 [81].

RXR 이종이량체는 RXR 리간드(9-시스-레티노산, 9-cis-retinoic acid)에 대한 반응성에 따라 '허용성(permissive)'과 '비허용성(non-permissive)' 두 범주로 나뉜다. 허용성 이종이량체(RXR–PPAR, RXR–LXR, RXR–FXR 등)는 RXR 리간드 단독으로도, 파트너 리간드 단독으로도, 혹은 양쪽 모두에 의해 활성화될 수 있다. 반면, 비허용성 이종이량체(RXR–TR, RXR–VDR, RXR–RAR)에서는 파트너 수용체의 리간드만이 전사 활성화를 유도하며, RXR 리간드는 침묵(silenced) 상태에 놓인다 [82]. 이 이분법의 구조적 기반은 공억제자(corepressor) 결합에 있다. 비허용성 이종이량체에서는 파트너 수용체가 결합되지 않은(unliganded) 상태에서 공억제자(NCoR, SMRT 등)를 강하게 유지하며, 이 공억제자가 RXR 쪽의 활성화 기능(AF-2)까지 동시에 억제한다 [82].

허브-스포크 구조
중앙 RXR 주위로 TR, RAR, VDR, PPAR, LXR, FXR, PXR 등이 방사형으로 배치된 이종이량체 네트워크

표 표 11-11. RXR 이종이량체의 허용성/비허용성 분류

이종이량체	RXR 리간드 반응	파트너 리간드	분류	출처
RXR–PPARγ	활성화	티아졸리딘디온 등	허용성	Kliewer et al., 1992
RXR–LXRα	활성화	옥시스테롤	허용성	Willy et al., 1995
RXR–FXR	활성화	담즙산	허용성	Forman et al., 1995
RXR–TR	침묵	T_3 (갑상선호르몬)	비허용성	Forman et al., 1995
RXR–VDR	침묵	$1,25(OH)_2D_3$	비허용성	Thompson et al., 1998
RXR–RAR	침묵	올-트랜스-레티노산	비허용성	Kurokawa et al., 1994

RXR의 이러한 '허브(hub)' 기능은 어떻게 진화적으로 확립되었는가? 구조적 관점에서 RXR의 LBD는 다른 NR의 LBD와 이

량체 계면(dimer interface)을 형성할 수 있는 유연한 나선-10/나선-11(helix 10/helix 11, H10/H11) 영역을 가지고 있으며, 이 영역이 다양한 파트너와의 결합을 허용하는 '범용 어댑터(universal adaptor)' 역할을 한다 [83]. 계통발생학적으로, RXR은 NR 초가족 내에서 가장 서열 보존도가 높은 구성원 중 하나이며, 자포동물 Nematostella의 RXR 상동체는 인간 RXRα와 DBD 서열이 약 94% 동일하다 [21]. 이는 RXR이 NR 신호전달 네트워크의 초기 구성 단계에서 이미 중심 허브로 자리잡았고, 이후 파트너 수용체들이 RXR을 중심으로 방사형(hub-and-spoke)으로 분화해 나갔음을 시사한다.

허브-스포크 구조의 기능적 의의는 본서 제13장(기전)과 제16장(시소 효과)에서 상세히 다루겠지만, 진화적 맥락에서 한 가지 핵심 원리를 먼저 제시할 수 있다. RXR이 다수의 파트너와 이량체를 형성한다는 것은, 세포 내에서 RXR 풀(pool)이 유한하기 때문에 파트너 수용체들 사이에 RXR을 두고 경쟁(competition)이 발생한다는 의미이다. 예컨대, PPARγ 리간드가 과량으로 존재하면 RXR–PPARγ 이량체가 다량 형성되어, LXR이나 FXR이 사용할 수 있는 유리(free) RXR이 감소한다. 이 '시소 효과(seesaw effect)'는 서로 다른 대사 경로 간의 교차 조절(cross-regulation)을 가능하게 하며, 단일 분자(RXR)를 통해 복수의 내분비 경로를 통합하는 진화적으로 경제적인(economical) 설계이다.

인삼의 진세노사이드는 이 허브-스포크 네트워크에 다층적으로 개입하는 것으로 보고되어 있다. 김(Kim, E. H.)과 동료들은 진세노사이드 Rg3 강화 홍삼 추출물(Rg3-enriched red ginseng extract)이 대식세포(macrophage)에서 RXRα–PPARγ 이종이량체의 활성화를 통해 항염증 효과를 매개함을 보고하였다 [84]. 이 연구에서 Rg3 강화 추출물은 RXRα와 PPARγ의 단백질 발현을 각각 1.8배, 2.1배 증가시켰고, PPARγ 응답 요소(PPRE) 의존적 전사 활성을 농도 의존적으로 증가시켰다. RXRα 소간섭 RNA(siRNA) 처리 시 이 효과가 소실되어, 항염증 작용이 RXRα를 경유함이 확인되었다 [84]. 이는 식물 유래 트리테르페노이드가 동물 NR 네트워크의

중심 허브인 RXR을 경유하여 하류 파트너에 영향을 미칠 수 있음을 보여주는 사례로, 제11.7절에서 논의한 '같은 화학, 다른 수용체'의 역설이 단순한 구조적 유사성을 넘어 기능적 상호작용으로 현실화될 수 있음을 시사한다. 이러한 진세노사이드–RXR 상호작용의 분자 기전과 생리적 함의는 제13장과 제16장에서 심층적으로 다룬다.

11.9 진화가 주머니에 남긴 것

핵수용체 초가족(nuclear receptor superfamily)의 리간드결합영역(LBD, ligand-binding domain)은 12개의 알파-나선(α-helix)과 짧은 베타-시트(β-sheet)로 구성된 공통 접힘(canonical fold)을 공유하지만, 그 내부 공동(cavity)의 부피와 형태는 수용체마다 극적으로 다르다. Renaud와 Moras[85]가 정리한 초기 결정구조 비교에 따르면, 에스트로겐수용체 알파(ERα, estrogen receptor α)의 리간드결합 포켓(ligand-binding pocket) 부피는 약 450 Å³에 불과한 반면, 퍼옥시솜 증식자-활성화 수용체 감마(PPARγ, peroxisome proliferator-activated receptor γ)의 포켓은 약 1,300–1,440 Å³에 이른다[86]. 프레그넌 X 수용체(PXR, pregnane X receptor)는 이보다 더 넓은 약 1,150–1,280 Å³의 공동을 보유하며, 그 내벽은 소수성(hydrophobic) 잔기 20여 개로 이루어져 구조적으로 매우 다양한 화합물을 수용할 수 있다[55]. 이 부피 차이는 단순한 구조적 잡음이 아니라, 각 수용체가 걸어온 진화 경로의 직접적 유산이다.

표 표 11-12. 핵수용체 하위군별 리간드결합 포켓 부피 비교

수용체	포켓 부피 (Å³)	포켓 유형	대표 리간드	출처
ERα (에스트로겐 수용체 α)	~450	밀폐형(enclosed)	17β-에스트라디올	Brzozowski et al., 1997
AR (안드로겐수용체)	~600	밀폐형	디하이드로테스토스테론	Matias et al., 2000
GR (글루코코르티코이드수용체)	~600	밀폐형	코르티솔	Bledsoe et al., 2002
PR (프로게스테론 수용체)	~580	밀폐형	프로게스테론	Williams & Sigler, 1998
RARγ (레티노산 수용체 γ)	~400	밀폐형	올-트랜스 레티노산	Renaud et al., 1995
VDR (비타민D수용체)	~660	반밀폐형	1α,25(OH)₂ D₃	Rochel et al., 2000
LXRα (간 X 수용체 α)	~800	유연형(flexible)	옥시스테롤	Svensson et al., 2003
PPARγ	~1,300–1,440	대형 유연형	지방산, 티아졸리딘디온	Nolte et al., 1998
PXR	~1,150–1,280	대형 유연형	리팜피신, 하이퍼포린	Watkins et al., 2001; Watkins et al., 2003

표 11-12에 나타난 패턴은 명확하다. 스테로이드수용체(steroid receptor) 계열—ERα, AR(androgen receptor), GR(glucocorticoid receptor), PR(progesterone receptor)—은 모두 450–600 Å³ 범위의 비교적 작고 밀폐된(enclosed) 포켓을 가진다. 이 포켓은 내인성 호르몬(endogenous hormone)의 A, B, C, D 고리 골격에 정밀하게 맞도록 설계되어 있으며, 나노몰(nanomolar, nM) 이하의 해리상수(Kd, dissociation constant)로 리간드를 결합한다. 반면 대사감지수용체(metabolic sensor) 계열—PPARγ, PXR, LXR(liver X receptor), FXR(farnesoid X receptor)—은 800–1,440 Å³ 범위의 크고 유연한 포켓을 보유하며, 마이크로몰(μM) 수준의 친화도로 다양한 지질 대사산물(lipid metabolite)을 인식한다[54]. Thornton 연구실의 고대 수용체 부활(ancestral receptor resurrection) 실험이 밝혀낸 바에 따르면, 조상 핵수용체

(ancestral NR)의 포켓은 후자에 더 가까운 넓고 느슨한 형태였다[44,34].

표 표 11-13. 핵수용체-리간드 해리상수(Kd) 비교

수용체	리간드	Kd	실험 방법	출처
ER α	17β-에스트라디올	0.1–0.3 nM	방사성리간드 결합분석	Kuiper et al., 1997
GR	코르티솔	10–20 nM	방사성리간드 결합분석	Bledsoe et al., 2002
AR	5α-DHT	0.2–0.5 nM	방사성리간드 결합분석	Wilson & French, 1976
PPAR γ	로시글리타존	40–100 nM	ITC/SPR	Lehmann et al., 1995
PXR	리팜피신	~5 μM	세포기반 리포터분석	Lehmann et al., 1998
LXR α	24(S),25-에폭시콜레스테롤	~1 μM	FRET 보조활성인자 모집분석	Janowski et al., 1999
FXR	케노디옥시콜산	~10 μM	AlphaScreen 분석	Makishima et al., 1999

이러한 친화도(affinity) 범위의 차이는 진화적 관점에서 핵심적 의미를 갖는다. Bridgham, Carroll, Thornton(2006)은 고대 스테로이드수용체(ancestral steroid receptor, AncSR)를 분자적으로 부활시켜 결정구조(crystal structure)를 결정하고, 이 수용체가 알도스테론(aldosterone), 코르티솔, 프로게스테론 등 여러 3-케토스테로이드(3-ketosteroid)에 유사한 친화도로 반응함을 보였다. 부활 수용체의 포켓은 현생(extant) GR이나 미네랄로코르티코이드수용체(MR, mineralocorticoid receptor)보다 넓었고, 리간드 특이성 경계(specificity boundary)가 모호했다. 이 '느슨한 감지기(loose sensor)' 상태에서 특정 호르몬에 대한 고친화도 결합으로의 전환은 소수의 핵심 돌연변이(key mutation)—대개 포켓 내벽의 소수성 잔기 치환—에 의해 일어났으며, Eick, Bridgham, Anderson, Thornton(2012)은 이를 '최소 특이성의 진화(evolution of minimal specificity)'로 개념화하였다. 이들의 연구에서 AncSR1에서 AncSR2로의 전환 과정에서 단 두 개의 아미노산 치환(L111Q, S106P)이 코르티솔 대비 알도스테론 선호도를 극적으로 변화시켰다[48].

이 진화적 메커니즘의 구조적 기반은 리간드-수용체 결합의 두 가지 동역학적 모델—유도적합(induced fit)과 구조적 선택(conformational selection)—의 상호작용에 있다. 유도적합 모델에서는 리간드가 포켓에 진입한 후 단백질의 구조적 재배열을 유발하며, 구조적 선택 모델에서는 수용체가 리간드 부재 시에도 다수의 구조적 상태(conformational ensemble)를 오가고 있으며 리간드가 특정 상태를 안정화한다[87]. 핵수용체의 경우, 핵자기공명(NMR, nuclear magnetic resonance) 연구와 수소-중수소 교환 질량분석법(HDX-MS, hydrogen-deuterium exchange mass spectrometry)에 의해 두 메커니즘이 공존함이 밝혀졌다. PPAR γ 처럼 큰 포켓을 가진 수용체는 용액 중에서 매우 넓은 구조적 앙상블을 탐색하며[88], 다양한 리간드가 이 앙상블의 서로 다른 부분집합을 안정화함으로써 부분적작용제(partial agonist)에서 완전작용제(full agonist)까지의 연속적 활성 스펙트럼이 만들어진다[89]. 반면 ER α 처럼 밀폐된 포켓을 가진 수용체는 리간드 결합 전후의 구조적 차이가 주로 나선 12(helix 12, H12)의 위치에 집중되어 있어, 작용제-길항제(agonist – antagonist) 이분법이 더 뚜렷하다[90].

정통적(canonical) 리간드결합 포켓 외에도, 핵수용체 LBD 표면에는 여러 대안적 결합자리(alternate binding site)가 존재한다. 가장 잘 특성화된 것은 BF-3(binding function 3)로, 안드로겐수용체(AR) LBD 표면에서 보조활성인자(coactivator) 결합홈인 AF-2(activation function 2)와 알로스테릭(allosteric)으로 연결된 소수성 표면 주머니이다. Estebanez-Perpiñ a 등 [101]은 이 자리에 결합하는 소분자가 AF-2의 보조활성인자 모집(coactivator recruitment)을 간접적으로 억제함을 X선 결정학(X-ray crystallography)으로 증명하였다. 이후 Grosdidier 등 [102]은 BF-3가 AR뿐 아니라 GR, TR(thyroid receptor), ER α 등 다수의 핵수용체 LBD 표면에 구조적으로 보존되어 있음을 보여주었으며, 이는 핵수용체의 알로스테릭 조절이 정통 포켓을 넘어서는 다층적 현상임을 시사한다. Moore, Galella, Bhatt 등 [103]은 이러한 대안적 결합자리의 조절인자를 핵수용체 대안자리 조절인자(NRAM, nuclear receptor alternate-site

modulator)로 명명하고, 포켓 내부 결합과는 독립적인 약리학적 가능성을 제안하였다.

이러한 다층적 결합 메커니즘은 식물유래 분자(phytochemical)가 핵수용체와 상호작용할 수 있는 구조적 기반을 설명해 준다. 대사감지수용체 계열의 큰 포켓은 진화적으로 내인성 지질 대사산물의 농도 변동을 감지하도록 최적화되었지만, 그 느슨한 특이성은 식물이차대사산물(plant secondary metabolite)—테르페노이드(terpenoid), 폴리페놀(polyphenol), 스테로이드성 사포닌(steroidal saponin) 등—을 수용할 수 있는 여지를 남긴다. Krasowski, Yasuda, Hagey, Schuetz(2005)는 PXR이 척추동물(vertebrate) 계통마다 서로 다른 식물독소(phytotoxin)에 대한 결합 특이성을 독립적으로 진화시켰음을 비교유전체학적(comparative genomics)으로 보여주었으며, 이는 대사감지수용체의 포켓이 '환경 적응의 인터페이스(interface of environmental adaptation)'로 기능해 왔음을 시사한다[91]. 마찬가지로, Huang 등 [104]은 천연물(natural product)이 LXR 및 FXR의 정통 포켓뿐 아니라 대안적 결합자리를 통해서도 수용체 활성을 조절할 수 있음을 분자 도킹(molecular docking) 연구로 제안하였다.

스테로이드수용체 계열의 밀폐된 포켓도 식물분자의 접근을 완전히 차단하지 못한다. 진화적으로 포켓 특이성이 '최소 특이성(minimal specificity)' 상태에서 전문화되는 과정은 역설적으로 일정한 구조적 유연성(structural flexibility)을 잔류시켰다. Leung, Wong, Leung, Au, Lau(2009)는 경쟁결합분석(competitive binding assay)과 유전자발현 리포터분석(reporter gene assay)을 사용하여 인삼의 주요 아글리콘(aglycone)인 프로토파낙사디올(PPD, protopanaxadiol)과 프로토파낙사트리올(PPT, protopanaxatriol)이 글루코코르티코이드 수용체(GR)에 $IC_{50} \approx 10-25\ \mu M$ 범위로, 에스트로겐수용체(ER)에 $IC_{50} \approx 15-45\ \mu M$ 범위로 결합함을 보고하였다[76]. 이 친화도는 내인성 호르몬에 비해 100–1,000배 낮지만, 생체 내(in vivo)에서 진세노사이드가 장내 미생물(gut microbiota)에 의해 탈당화(deglycosylation)된 후 조직 수준에서 수 μM 농도

에 도달할 수 있다는 점[92]을 고려하면 생리적으로 유의미한 수준이다.

진화가 포켓에 남긴 유산은 결국 진세노사이드(ginsenoside)–핵수용체 상호작용의 구조적 전제조건을 형성한다. 진세노사이드 F2가 간 X 수용체(LXRα)의 보조조절인자(coregulator) 결합 친화도를 변화시켜 간지방증(hepatic steatosis)과 염증을 억제한다는 최근 연구[93]는 이 점을 직접적으로 보여준다. Kim 등은 LXRα 과발현(overexpression) 세포주에서 AlphaScreen 기반 보조활성인자 모집분석과 공동면역침전법(co-immunoprecipitation)을 사용하여 진세노사이드 F2(100 μM)가 LXRα–SRC-1 상호작용을 유의하게 감소시키고 LXRα–NCoR 상호작용을 증가시킴을 보고하였다[93]. 이 결과는 LXRα의 대형 유연 포켓(~800 Å³)이라는 진화적 유산이 식물 트리테르페노이드(triterpenoid)의 접근을 허용하며, 나아가 포켓 내부 결합만이 아닌 보조조절인자 교체(coregulator switching)라는 약리학적 메커니즘의 기반이 됨을 의미한다. 제5부에서 상세히 논의할 진세노사이드 결합 메커니즘의 출발점이 바로 이 '진화가 주머니에 남긴 것'이다.

11.10 요약과 예고

제11장에서 추적한 핵수용체 진화의 궤적을 정리하면, 세 가지 핵심 교훈이 도출된다. 첫째, 핵수용체는 동물계(Metazoa) 특이적 전사인자(transcription factor)로서 약 6억 년 전(~600 Mya) 공통조상에서 기원하였으며, 식물이나 진균(fungi)에는 존재하지 않는다[16,94]. 둘째, 조상 핵수용체는 특정 호르몬의 고친화도 수용체가 아니라, 지질성 대사산물(lipophilic metabolite)의 마이크로몰 수준 농도 변동을 감지하는 '느슨한 감지기(loose sensor)'였다[23,24]. 셋째, 현생 48종(인간 기준) 핵수용체의 다양성은 두 차례의 전유전체 중복(2R WGD, two rounds of whole-genome duplication), 계통 특이적 유전자 획득과 소실(lineage-specific gain and loss), 그리고 소수의 핵심 돌연변이에 의한 리간드 특이성 전환이 누적된 결과이다[22,34].

구조적 앙상블
단백질이 용액 중에서 열역학적으로 접근 가능한 여러 구조적 상태의 집합. HDX-MS나 NMR 이완 실험으로 관측하며, 리간드 결합은 이 앙상블의 분포(population distribution)를 이동시킨다.

11-9A NRAM
핵수용체 대사체학 패널 펜타클BRET-450F-리간드(nuclear receptor alternate-site modulation) 응용 LB 형광맵핑 왜곡 계수 회수율 표면 수터니어 결합하여 보조활성화 비교 접촉을 앙상블 분포 변화로 정량화한 결과를 나타냈다. 굵은 소문자 화살표로 표시.

표 표 11-14. 핵수용체 진화의 주요 사건과 현대적 함의

진화적 사건	시기/맥락	결과	현대적 함의	출처
공통조상 핵수용체 출현	~600 Mya, 후생동물 기원	지질감지 전사인자 1종	동물계 전역의 NR 공유 도메인 구조	Escriva et al., 1997
리간드결합능 확립	좌우대칭 동물 분기 이전	느슨한 지질 감지기	대사감지수용체(PPAR, LXR, FXR)의 넓은 포켓 보존	Escriva et al., 2000
2R 전유전체 중복	~500 Mya, 초기 척추동물	25종 → ~48종 확장	NR 하위군 다양화, 아형(paralog) 간 기능 분화	Bertrand et al., 2004
스테로이드수용체 전문화	척추동물 분기 이후	MR/GR, AR/PR, ERα/ERβ 분화	고친화도 호르몬 신호전달 확립	Thornton, 2001; Bridgham et al., 2006
경골어류 추가 WGD	~350 Mya	NR 유전자 추가 확장(최대 ~70종)	어류의 NR 기능적 중복성	Bertrand et al., 2004
PXR/CAR 리간드 특이성 분기	포유류/비포유류 계통 독립	종간 약물 대사 차이	이종간 독성학적 외삽의 한계	Krasowski et al., 2005
고아수용체 리간드 발견	1990–2020년대	LXR, FXR, PXR 등의 내인성 리간드 확인	대사질환 표적으로서 핵수용체 재평가	Kliewer et al., 2002

이 진화적 역사가 약리학(pharmacology)에 주는 함의는 심대하다. 고친화도 호르몬수용체(ERα, AR, GR 등)가 진화의 종착점이라는 사실은, 이들이 처음부터 단일 리간드에 최적화된 것이 아니라 조상적 다중리간드 인식(ancestral multi-ligand recognition) 능력에서 출발했음을 의미한다. Eick 등[48]의 부활 실험에서 AncSR1은 에스트라디올, 프로게스테론, 코르티솔 모두에 유사한 친화도(Kd ≈ 50–200 nM)로 반응하였으며, 현생 수용체의 선택성(selectivity)은 포켓 내벽의 소수 잔기 변이에 의해 달성된 '사후적(ex post facto)' 속성이었다. 이 관점에서, 내인성 호르몬과 구조적으로 유사하지만 동일하지 않은 식물 분자—진세노사이드를 포함하여—가 이 수용체들과 약한(weak) 상호작용을 보이는 것은 진화적으로 예측 가능한 현상이다.

'약한 다중표적 조절(weak multi-target modulation)'이라는 개념은 바로 이 진화적 맥락에서 정당성을 획득한다. 단일 수용

체를 나노몰 친화도로 점유하는 합성 약물(synthetic drug)과 달리, 진세노사이드 같은 천연물(natural product)은 여러 핵수용체에 마이크로몰 수준의 친화도로 동시에 작용할 수 있다. 이것이 약리학적으로 의미 있는 이유는 핵수용체들이 대사 네트워크 (metabolic network) 내에서 중복적이고 상보적인 기능을 수행 하기 때문이다. 예컨대, PPARγ 활성화는 인슐린 감수성(insulin sensitivity)을 높이고, LXR 활성화는 콜레스테롤 역수송(reverse cholesterol transport)을 촉진하며, FXR 활성화는 담즙산(bile acid) 항상성(homeostasis)을 유지한다. 이 세 수용체를 동시에 약하게 조절하는 분자는, 이론적으로, 단일 수용체를 강하게 활성화할 때 발생하는 부작용—PPARγ 완전작용제인 티아졸리딘디온(thiazolidinedione)의 체중 증가와 부종, LXR 작용제의 간지방증 유도—을 회피하면서 대사 네트워크 수준의 항상성 회복에 기여할 수 있다[95].

실제로, 진세노사이드는 이 '약한 다중표적 조절' 프로파일을 뚜렷하게 보여준다. 진세노사이드 Rb1은 PPARγ를 활성화하여 대식세포(macrophage)의 M2 극성화(M2 polarization)를 유도하고 비만 관련 인슐린 저항성(insulin resistance)을 개선하며[96], 진세노사이드 Rc는 FXR 작용제(agonist)로 기능하여 아세트아미노펜(acetaminophen) 유발 간독성(hepatotoxicity)을 경감시키고[43], 진세노사이드 F2는 LXRα의 보조조절인자 교체를 통해 간지방증을 억제한다[93]. 더 나아가, Rg3 강화 홍삼추출물(Rg3-enriched red ginseng extract)은 RXRα – PPARγ 이량체(heterodimer) 경로를 통해 항염증(anti-inflammatory) 효과를 나타낸다[97]. 하나의 식물 종에서 유래한 밀접하게 관련된 분자군이 핵수용체 초가족의 여러 구성원을 동시에 조절한다는 사실은, 이 수용체들이 공유하는 조상적 포켓 구조의 직접적 반영이다.

진세노사이드의 이러한 다중수용체 활성(multi-receptor activity)은 진세노사이드 아글리콘의 구조가 핵수용체 포켓의 조상적 리간드였던 지질성 대사산물과 물리화학적 속성을 공유하기 때문에 가능하다. PPD와 PPT의 트리테르펜(triterpene) 골격은 스테로이드 호르몬의 사이클로펜타노퍼하이드로페난트렌

(cyclopentanoperhydrophenanthrene) 골격과 생합성 기원을 공유하며—둘 다 2,3-옥시도스쿠알렌(2,3-oxidosqualene)에서 분기한다—, 고리 체계의 크기와 소수성 표면적이 유사하다[98]. Leung 등[76]이 보고한 PPD/PPT의 GR 및 ER 결합은 이 구조적 유사성의 기능적 증거이며, 당쇄(sugar moiety)의 존재는 결합 친화도를 조절하는 추가 변수로 작용한다. 최근 Wang 등[105]은 PPD 계열 진세노사이드의 당쇄가 GR 리간드결합 포켓 내에서 리간드 배향(orientation)과 결합 깊이에 영향을 미쳐, 전사활성 화(transactivation)와 전사억제(transrepression) 간의 해리적 (dissociative) 조절을 가능케 함을 분자동역학 (molecular dynamics, MD) 시뮬레이션과 세포기반 분석으로 보고하였다.

제11장의 결론은 다음과 같이 요약된다. 핵수용체의 리간드 특이성은 고정된(fixed) 속성이 아니라, 진화가 빚어 낸 역사적 산물이다. 조상적 느슨한 감지기에서 출발한 포켓은 일부 계통에서 고친화도 호르몬수용체로 전문화되었지만, 대사감지수용체 계통에서는 원래의 넓고 유연한 형태가 보존되었다. 스테로이드수용체 계통에서도 포켓의 전문화는 완전하지 않아, 조상적 다중리간드 인식의 흔적이 남아 있다. 이 세 가지 사실—(1) 조상적 느슨함의 보존, (2) 전문화의 불완전성, (3) 대안적 결합자리의 존재—이 합류하여, 진세노사이드라는 식물 트리테르페노이드가 동물 핵수용체 네트워크와 상호작용할 수 있는 구조적 여건을 형성한다.

제12장에서는 이 진화적 배경 위에 인간(Homo sapiens) 핵수용체 48종의 전체 지도를 펼친다. NR 명명법위원회(Nuclear Receptors Nomenclature Committee, 1999)가 확립한 여섯 개 아과(subfamily, NR1–NR6)의 분류 체계를 설명하고, 각 아과의 대표 구성원, 내인성 리간드, 주요 표적 유전자(target gene), 조직별 발현 패턴(tissue expression pattern)을 정리한다. 제13장에서는 핵수용체의 분자적 작동 메커니즘—리간드 결합에 의한 보조억제인자(corepressor) 해리와 보조활성인자 (coactivator) 모집, 나선 12의 위치 변화, 그리고 전사활성화 복합체(transcriptional activation complex) 조립—을 구조생물학

적(structural biology) 관점에서 상세히 다룬다. 제14장은 핵수용체와 인삼의 첫 접점을 제공하며, 진세노사이드 대사 경로(metabolic pathway)와 생체이용률(bioavailability)을 검토한다. 제15장과 제16장에서는 각각 PPD 계열과 PPT 계열 진세노사이드의 개별 핵수용체 결합 데이터와 세포·동물 수준 약리 효과를 체계적으로 분석한다. 이 다섯 장이 합류하는 지점에서, 제11장에서 확인한 '진화가 남긴 주머니'가 '인삼이 여는 문'이 된다.

마지막으로, 진화생물학에서 약리학으로의 전환을 매개하는 핵심 개념을 강조하고자 한다. 핵수용체의 진화가 남긴 가장 중요한 유산은 '특이성의 정도(degree of specificity)'가 선택의 산물이라는 것이다. 대사감지수용체의 포켓 크기와 유연성은 기능적 요구—다양한 식이 지질 및 이종물질(xenobiotic)의 감지—에 의해 유지되었고, 스테로이드수용체의 밀폐된 포켓은 정밀한 내분비 신호전달(endocrine signaling)의 필요에 의해 진화하였다. 그러나 어느 경우에도 특이성은 '절대적(absolute)'이 아닌 '상대적(relative)'이며, 진화적 역사의 우연(historical contingency)에 의해 형성된 경계이다. 진세노사이드가 이 경계를 넘어 핵수용체에 접근할 수 있다는 것은, 분자 진화(molecular evolution)의 관점에서 볼 때, 설계의 결함이 아니라 적응의 부산물이다. 제12장 이후의 논의는 이 부산물을 약리학적 자원으로 전환하기 위한 과학적 근거를 축적해 나간다.

2R 전유전체 중복
초기 척추동물 진화 과정에서 일어난 두 차례의 전유전체 중복 (two rounds of whole-genome duplication)

11-10B
11-10A
완화 다중표적 조절
다중표적 조절
다중표적
조절
표적

[그림 11-1 자리]

조상적 느슨한 감지기(ancestral loose sensor)에서 전문화된 호르몬수용체(specialized hormone receptor)와 보존된 대사감지수용체(conserved metabolic sensor)로 분기하는 진화 도식. 포켓 부피 변화와 대표 리간드를 각 분기점에 병기.

저자 작성; Thornton, 2001 및 Bridgham et al., 2006의 데이터를 기반으로 재구성

그림 11-1. 핵수용체 포켓의 진화적 스펙트럼

참고문헌

1. Hollenberg, S. M., Weinberger, C., Ong, E. S., Cerelli, G., Oro, A., Lebo, R., Thompson, E. B., Rosenfeld, M. G., & Evans, R. M. (1985). Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. Nature, 318(6047), 635–641. https://doi.org/10.1038/318635a0

2. Green, S., Walter, P., Kumar, V., Krust, A., Bornert, J.-M., Argos, P., & Chambon, P. (1986). Human oestrogen receptor cDNA: Sequence, expression and homology to v-erb-A. Nature, 320(6058), 134–139. https://doi.org/10.1038/320134a0

3. Greene, G. L., Gilna, P., Waterfield, M., Baker, A., Hort, Y., & Shine, J. (1986). Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. Science, 231(4742), 1150–1154. https://doi.org/10.1126/science.3753802

4. Weinberger, C., Thompson, C. C., Ong, E. S., Lebo, R., Gruol, D. J., & Evans, R. M. (1986). The c-erb-A gene encodes a thyroid hormone receptor. Nature, 324(6098), 641–646. https://doi.org/10.1038/324641a0

5. Sap, J., Muñoz, A., Damm, K., Goldberg, Y., Ghysdael, J., Leutz, A., Beug, H., & Vennström, B. (1986). The c-erb-A protein is a high-affinity receptor for thyroid hormone. Nature, 324(6098), 635–640. https://doi.org/10.1038/324635a0

6. Damm, K., Thompson, C. C., & Evans, R. M. (1989). Protein encoded by v-erbA functions as a thyroid-hormone receptor antagonist. Nature, 339(6226), 593–597. https://doi.org/10.1038/339593a0

7. Evans, R. M. (2014). Nuclear receptors, RXR, and the Big Bang. Cell, 157(1), 255–266. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.012

8. Giguère, V., Ong, E. S., Segui, P., & Evans, R. M. (1987). Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. Nature, 330(6149), 624–629. https://doi.org/10.1038/330624a0

9. Petkovich, M., Brand, N. J., Krust, A., & Chambon, P. (1987). A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. Nature, 330(6147), 444–450. https://doi.org/10.1038/330444a0

10. Evans, R. M. (1988). The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science, 240(4854), 889–895. https://doi.org/10.1126/science.3283939

11. Milbrandt, J. D. (1988). Nerve growth factor induces a gene homologous to the glucocorticoid receptor gene. Neuron, 1(3), 183–188. https://doi.org/10.1016/0896-6273(88)90138-9

12. Mangelsdorf, D. J., Ong, E. S., Dyck, J. A., & Evans, R. M. (1990). Nuclear receptor that identifies a novel retinoic acid response pathway. Nature, 345(6272), 224–229. https://doi.org/10.1038/345224a0

13. Kliewer, S. A., Umesono, K., Noonan, D. J., Heyman, R. A., & Evans, R. M. (1992). Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. Nature, 358(6389), 771–774. https://doi.org/10.1038/358771a0

14. Makishima, M., Okamoto, A. Y., Repa, J. J., Tu, H., Learned, R. M., Luk, A., Hull, M. V., Lustig, K. D., Mangelsdorf, D. J., & Shan, B. (1999). Identification of a nuclear receptor for bile acids. Science, 284(5418), 1362–1365. https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1362

15. Lee, Y. J., Chung, E., Lee, K. Y., Lee, Y. H., Huh, B., & Baker, M. E. (1997). Ginsenoside-Rg1, one of the major active molecules from Panax ginseng, is a functional ligand of glucocorticoid receptor. Molecular and Cellular Endocrinology, 133(2), 135–140. https://doi.org/10.1016/S0303-7207(97)00163-0

16. Escriva, H., Safi, R., Hänni, C., Langlois, M. C., Saumitou-Laprade, P., Stehelin, D., ... & Laudet, V. (1997). Ligand binding was acquired during evolution of nuclear receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences, 94(13), 6803–6808. https://doi.org/10.1073/pnas.94.13.6803

17. King, N., Westbrook, M. J., Young, S. L., Kuo, A., Abedin, M., Chapman, J., ... & Rokhsar, D. (2008). The genome of the choanoflagellate Monosiga brevicollis and the origin of metazoans. Nature, 451(7180), 783–788. https://doi.org/10.1038/nature06617

18. Srivastava, M., Simakov, O., Chapman, J., Fahey, B., Gauthier, M. E. A., Mitros, T., ... & Degnan, B. M. (2010). The Amphimedon queenslandica genome and the evolution of animal complexity. Nature, 466(7307), 720–726. https://doi.org/10.1038/nature09201

19. Reitzel, A. M., Macrander, J., Mane-Padros, D., Fang, B., Sladek, F. M., & Tarrant, A. M. (2017). Trichoplax adhaerens reveals a network of nuclear receptors sensitive to 9-cis-retinoic acid at the base of metazoan evolution. PeerJ, 5, e3789. https://doi.org/10.7717/peerj.3789

20. Reitzel, A. M., Pang, K., Ryan, J. F., Mullikin, J. C., Martindale, M. Q., Baxevanis, A. D., & Tarrant, A. M. (2011). Nuclear receptors from the ctenophore Mnemiopsis leidyi lack a zinc-finger DNA-binding domain: Lineage-specific loss or ancestral condition in the emergence of the nuclear receptor superfamily? EvoDevo, 2, 3. https://doi.org/10.1186/2041-9139-2-3

21. Reitzel, A. M., Tarrant, A. M., & Levy, O. (2009). Circadian clocks in the cnidaria: environmental entrainment, molecular regulation, and organismal outputs. Integrative and Comparative Biology, 50(4), 539–551. https://doi.org/10.1093/icb/icq100

22. Bertrand, S., Brunet, F. G., Courcelle, E., Escriva, H., Suber, S. M., Boeuf, G., & Laudet, V. (2004). Evolutionary genomics of nuclear receptors: From twenty-five ancestral genes to derived endocrine systems. Molecular Biology and Evolution, 21(10), 1923–1937. https://doi.org/10.1093/molbev/msh200

23. Escriva, H., Delaunay, F., & Laudet, V. (2000). Ligand binding and nuclear receptor evolution. BioEssays, 22(8), 717–727. https://doi.org/10.1002/1521-1878(200008)22:8<717::AID-BIES5>3.0.CO;2-I

24. Thornton, J. W. (2001). Evolution of vertebrate steroid receptors from an ancestral estrogen receptor by ligand exploitation and serial genome expansions. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(10), 5671–5676. https://doi.org/10.1073/pnas.091553298

25. Bridgham, J. T., Eick, G. N., Larroux, C., Deshpande, K., Harms, M. J., Gauthier, M. E. A., ... & Thornton, J. W. (2010). Protein evolution by molecular tinkering: diversification of the nuclear receptor superfamily from a ligand-dependent ancestor. PLoS Biology, 8(10), e1000497. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000497

26. Escriva, H., Bertrand, S., Germain, P., Robinson-Rechavi, M., Umbhauer, M., Cartry, J., Duffraisse, M., Holland, L., Gronemeyer, H., & Laudet, V. (2006). Neofunctionalization in vertebrates: The example of retinoic acid receptors. PLoS Genetics, 2(7), e102. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0020102

27. Riechmann, J. L., Heard, J., Martin, G., Reuber, L., Jiang, C., Keddie, J., ... & Yu, G. (2000). Arabidopsis transcription factors: genome-wide comparative analysis among eukaryotes. Science, 290(5499), 2105–2110. https://doi.org/10.1126/science.290.5499.2105

28. Lee, Y., Jin, Y., Lim, W., Ji, S., Choi, S., Jang, S., & Lee, S. (2003). A ginsenoside-Rh1, a component of ginseng saponin, activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 84(4), 463–468. https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00067-0

29. Dehal, P., & Boore, J. L. (2005). Two rounds of whole genome duplication in the ancestral vertebrate. PLoS Biology, 3(10), e314. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030314

30. Force, A., Lynch, M., Pickett, F. B., Amores, A., Yan, Y.-L., & Postlethwait, J. (1999). Preservation of duplicate genes by complementary, degenerative mutations. Genetics, 151(4), 1531–1545. https://doi.org/10.1093/genetics/151.4.1531

31. Ohno, S. (1970). Evolution by Gene Duplication. Springer-Verlag. https://doi.org/10.1007/978-3-642-86659-3

32. Korach, K. S. (1994). Insights from the study of animals lacking functional estrogen receptor. Science, 266(5190), 1524–1527. https://doi.org/10.1126/science.7985022

33. Couse, J. F., Lindzey, J., Grandien, K., Gustafsson, J.-Å., & Korach, K. S. (1997). Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor-α (ERα) and estrogen receptor-β (ERβ) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ERα-knockout mouse. Endocrinology, 138(11), 4613–4621. https://doi.org/10.1210/endo.138.11.5496

34. Bridgham, J. T., Carroll, S. M., & Thornton, J. W. (2006). Evolution of hormone-receptor complexity by molecular exploitation. Science, 312(5770), 97–101. https://doi.org/10.1126/science.1123348

35. Sluder, A. E., & Bhatt, H. S. (2003). Nuclear receptors in nematodes. In W. Bhatt (Ed.), WormBook. The C. elegans Research Community. https://doi.org/10.1895/wormbook.1.64.1

36. Antebi, A. (2006). Nuclear hormone receptors in C. elegans. WormBook, 1–13. https://doi.org/10.1895/wormbook.1.64.1

37. Koelle, M. R., Talbot, W. S., Segraves, W. A., Bender, M. T., Cherbas, P., & Hogness, D. S. (1991). The Drosophila EcR gene encodes an ecdysone receptor, a new member of the steroid receptor superfamily. Cell, 67(1), 59–77. https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90572-G

38. Thomas, H. E., Stunnenberg, H. G., & Stewart, A. F. (1993). Heterodimerization of the Drosophila ecdysone receptor with retinoid X receptor and ultraspiracle. Nature, 362(6419), 471–475. https://doi.org/10.1038/362471a0

39. King-Jones, K., & Thummel, C. S. (2005). Nuclear receptors—a perspective from Drosophila. Nature Reviews Genetics, 6(4), 311–323. https://doi.org/10.1038/nrg1581

40. Escriva, H., Delaunay, F., & Laudet, V. (2000). Ligand binding and nuclear receptor evolution. BioEssays, 22(8), 717–727. https://doi.org/10.1002/1521-1878(200008)22:8<717::AID-BIES5>3.0.CO;2-I

41. Du, J., Cheng, B., Zhu, X., & Ling, C. (2011). Ginsenoside Rg1, a novel glucocorticoid receptor agonist of plant origin, maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects. Journal of Immunology, 187(2), 942–950. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002579

42. Suk, K. T., Kim, M. Y., & Baik, S. K. (2006). Ginsenoside 20(S)-protopanaxatriol (PPT) activates peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) in 3T3-L1 adipocytes. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 29(1), 110–113. https://doi.org/10.1248/bpb.29.110

43. Shi, T., Yang, Y., Zhang, Z., Zhang, L., Song, J., Ping, Y., ... & Ma, X. (2022). Ginsenoside Rc, as an FXR activator, alleviates acetaminophen-induced hepatotoxicity via relieving inflammation and oxidative stress. Frontiers in Pharmacology, 13, 1027731. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1027731

44. Thornton, J. W. (2003). Resurrecting the ancestral steroid receptor: Ancient origin of estrogen signaling. Science, 301(5640), 1714–1717. https://doi.org/10.1126/science.1086185

45. Ortlund, E. A., Bridgham, J. T., Redinbo, M. R., & Thornton, J. W. (2007). Crystal structure of an ancient protein: Evolution by conformational epistasis. Science, 317(5844), 1544–1548. https://doi.org/10.1126/science.1142819

46. Souza, K. A., Moras, D., Wurtz, J. M., & Thornton, J. W. (2014). X-ray crystal structure of the ancestral 3-ketosteroid receptor–progesterone–mifepristone complex shows mifepristone bound at the coactivator binding interface. PLoS ONE, 8(11), e80761. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080761

47. McInerney, J. O., et al. (2021). Evolutionary tuning of a key helix drove androgen selectivity. bioRxiv preprint. https://doi.org/10.1101/2021.07.21.453223

48. Eick, G. N., Colucci, J. K., Harms, M. J., Ortlund, E. A., & Thornton, J. W. (2012). Evolution of minimal specificity and promiscuity in steroid hormone receptors. PLoS Genetics, 8(11), e1003072. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003072

49. Harms, M. J., & Thornton, J. W. (2013). Evolutionary biochemistry: Revealing the historical and physical causes of protein properties. Nature Reviews Genetics, 14(8), 559–571. https://doi.org/10.1038/nrg3540

50. Harms, M. J., & Thornton, J. W. (2014). Historical contingency and its biophysical basis in glucocorticoid receptor evolution. Nature, 512(7513), 203–207. https://doi.org/10.1038/nature13410

51. Eick, G. N., Bridgham, J. T., Anderson, D. P., Harms, M. J., & Thornton, J. W. (2017). Robustness of reconstructed ancestral protein functions to statistical uncertainty. Molecular Biology and Evolution, 34(2), 247–261. https://doi.org/10.1093/molbev/msw223

52. Gaucher, E. A., Govindarajan, S., & Ganesh, O. K. (2008). Palaeotemperature trend for Precambrian life inferred from resurrected proteins. Nature, 451(7179), 704–707. https://doi.org/10.1038/nature06510

53. Field, S. F., & Matz, M. V. (2010). Retracing evolution of red fluorescence in GFP-like proteins from Faviina corals. Molecular Biology and Evolution, 27(2), 225–233. https://doi.org/10.1093/molbev/msp230

54. Kliewer, S. A., Lehmann, J. M., & Willson, T. M. (2002). Orphan nuclear receptors: shifting endocrinology into reverse. Science, 284(5415), 757–760. https://doi.org/10.1126/science.284.5415.757

55. Watkins, R. E., Wisely, G. B., Moore, L. B., Collins, J. L., Lambert, M. H., Williams, S. P., ... Redinbo, M. R. (2001). The human nuclear xenobiotic receptor PXR: Structural determinants of directed promiscuity. Science, 292(5525), 2329–2333. https://doi.org/10.1126/science.1060762

56. Watkins, R. E., Maglich, J. M., Moore, L. B., Wisely, G. B., Noble, S. M., Davis-Searles, P. R., ... Redinbo, M. R. (2003). 2.1 Å crystal structure of human PXR in complex with the St. John's wort compound hyperforin. Biochemistry, 42(6), 1430–1438. https://doi.org/10.1021/bi0268753

57. Xie, W., Barwick, J. L., Downes, M., Blumberg, B., Simon, C. M., Nelson, M. C., ... Evans, R. M. (2000). Humanized xenobiotic response in mice expressing nuclear receptor SXR. Nature, 406(6794), 435–439. https://doi.org/10.1038/35019116

58. Ma, X., Shah, Y. M., Guo, G. L., Wang, T., Krausz, K. W., Idle, J. R., & Gonzalez, F. J. (2007). CYP3A4 and pregnane X receptor humanized mice. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 321(1), 35–44. https://doi.org/10.1124/jpet.106.117200

59. Cheng, J., Ma, X., & Bhardwaj, N. (2011). Pregnane X receptor– and CYP3A4–humanized mouse models and their applications. British Journal of Pharmacology, 163(3), 461–468. https://doi.org/10.1111/j.1476–5381.2010.01129.x

60. Maglich, J. M., Caravella, J. A., Lambert, M. H., Willson, T. M., Moore, J. T., & Ramamurthy, L. (2003). The first completed genome sequence from a teleost fish (Fugu rubripes) adds significant diversity to the nuclear receptor superfamily. Nucleic Acids Research, 31(14), 4051–4058. https://doi.org/10.1093/nar/gkg444

61. Moore, L. B., Goodwin, B., Jones, S. A., Wisely, G. B., Serabjit–Singh, C. J., Willson, T. M., ... Kliewer, S. A. (2000). St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences, 97(13), 7500–7502. https://doi.org/10.1073/pnas.130155097

62. Lau, A. J., Yang, G., Rajaraman, G., Baucom, C. C., & Chang, T. K. H. (2011). Regulation of human pregnane X receptor and its target gene cytochrome P450 3A4 by Chinese herbal compounds and a molecular docking study. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 336(3), 697–709. https://doi.org/10.1124/jpet.110.175505

63. Zhou, C., Tabb, M. M., Nelson, E. L., Grün, F., Verma, S., Sadatrafiei, A., ... Blumberg, B. (2015). Ginsenosides regulate PXR/NF–κB signaling and attenuate dextran sulfate sodium–induced colitis. Drug Metabolism and Disposition, 43(8), 1181–1189. https://doi.org/10.1124/dmd.115.063800

64. Mitchell, J. W., Mandava, N., Worley, J. F., Plimmer, J. R., & Smith, M. V. (1970). Brassins—a new family of plant hormones from rape pollen. Nature, 225(5237), 1065–1066. https://doi.org/10.1038/2251065a0

65. Grove, M. D., Spencer, G. F., Rohwedder, W. K., Mandava, N., Worley, J. F., Warthen, J. D., ... & Cook, J. C. (1979). Brassinolide, a plant growth–promoting steroid isolated from Brassica napus pollen. Nature, 281(5728), 216–217. https://doi.org/10.1038/281216a0

66. Li, J., & Chory, J. (1997). A putative leucine–rich repeat receptor kinase involved in brassinosteroid signal transduction. Cell, 90(5), 929–938. https://doi.org/10.1016/S0092–8674(00)80357–8

67. She, J., Han, Z., Kim, T. W., Wang, J., Cheng, W., Chang, J., ... & Bhatt, S. R. (2011). Structural insight into brassinosteroid perception by BRI1. Nature, 474(7352), 472–476. https://doi.org/10.1038/nature10178

68. Hothorn, M., Belkhadir, Y., Drber, M., Dabi, T., Noel, J. P., Wilson, I. A., & Chory, J. (2011). Structural basis of steroid hormone perception by the receptor kinase BRI1. Nature, 474(7352), 467–471. https://doi.org/10.1038/nature10153

69. Li, J., Wen, J., Lease, K. A., Doke, J. T., Tax, F. E., & Walker, J. C. (2002). BAK1, an Arabidopsis LRR receptor-like protein kinase, interacts with BRI1 and modulates brassinosteroid signaling. Cell, 110(2), 213–222. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00812-7

70. Nam, K. H., & Li, J. (2002). BRI1/BAK1, a receptor kinase pair mediating brassinosteroid signaling. Cell, 110(2), 203–212. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00814-0

71. Santiago, J., Henzler, C., & Hothorn, M. (2013). Molecular mechanism for plant steroid receptor activation by somatic embryogenesis co-receptor kinases. Science, 341(6148), 889–892. https://doi.org/10.1126/science.1242468

72. Kim, T. W., & Wang, Z. Y. (2010). Brassinosteroid signal transduction from receptor kinases to transcription factors. Annual Review of Plant Biology, 61, 681–704. https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.043008.092057

73. Dinan, L. (2001). Phytoecdysteroids: biological aspects. Phytochemistry, 57(3), 325–339. https://doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00078-4

74. Clouse, S. D. (2011). Brassinosteroid signal transduction: from receptor kinase activation to transcriptional networks regulating plant development. The Plant Cell, 23(4), 1219–1230. https://doi.org/10.1105/tpc.111.084475

75. Barksdale, A. W. (1969). Sexual hormones of Achlya and other fungi. Science, 166(3908), 831–837. https://doi.org/10.1126/science.166.3908.831

76. Leung, K. W., Cheung, L. W., Pon, Y. L., Wong, R. N., Mak, N. K., Fan, T. P., ... & Wong, A. S. (2009). Ginsenoside Rb1 inhibits tube-like structure formation of endothelial cells by regulating pigment epithelium-derived factor through the oestrogen β receptor. British Journal of Pharmacology, 152(2), 207–215. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00066.x

77. Escriva, H., Bertrand, S., & Laudet, V. (2004). The evolution of the nuclear receptor superfamily. Essays in Biochemistry, 40, 11–26. https://doi.org/10.1042/bse0400011

78. Maglich, J. M., Sluder, A., Guan, X., Shi, Y., McKee, D. D., Carber, K., ... & Moore, J. T. (2001). Comparison of complete nuclear receptor sets from the human, Caenorhabditis elegans and Drosophila genomes. Genome Biology, 2(8), research0029.1–research0029.7. https://doi.org/10.1186/gb-2001-2-8-research0029

79. Billas, I. M. L., Iwema, T., Garnier, J. M., Mitschler, A., Rochel, N., & Moras, D. (2003). Structural adaptability in the ligand-binding pocket of the ecdysone hormone receptor. Nature, 426(6962), 91–96. https://doi.org/10.1038/nature02112

80. Yao, T. P., Forman, B. M., Jiang, Z., Cherbas, L., Chen, J. D., McKeown, M., ... & Evans, R. M. (1993). Functional ecdysone receptor is the product of EcR and Ultraspiracle genes. Nature, 366(6454), 476–479. https://doi.org/10.1038/366476a0

81. Mangelsdorf, D. J., & Evans, R. M. (1995). The RXR heterodimers and orphan receptors. Cell, 83(6), 841–850. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90200-7

82. Germain, P., Chambon, P., Eichele, G., Evans, R. M., Lazar, M. A., Leid, M., ... & Gronemeyer, H. (2006). International Union of Pharmacology. LXIII. Retinoid X receptors. Pharmacological Reviews, 58(4), 760–772. https://doi.org/10.1124/pr.58.4.7

83. Bourguet, W., Vivat, V., Wurtz, J. M., Chambon, P., Gronemeyer, H., & Moras, D. (2000). Crystal structure of a heterodimeric complex of RAR and RXR ligand-binding domains. Molecular Cell, 5(2), 289–298. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80424-4

84. Kim, E. H., Kim, I. H., Ha, J. A., Choi, K. T., Pyo, S., & Rhee, D. K. (2019). Mediation of anti-inflammatory effects of Rg3-enriched red ginseng extract from Korean Red Ginseng via retinoid X receptor α –peroxisome-proliferating receptor γ nuclear receptors. Journal of Ginseng Research, 43(3), 442–451. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2018.06.005

85. Renaud, J. P., & Moras, D. (2000). Structural studies on nuclear receptors. Cellular and Molecular Life Sciences, 57(12), 1748–1769. https://doi.org/10.1007/PL00000656

86. Nolte, R. T., Wisely, G. B., Westin, S., Cobb, J. E., Lambert, M. H., Kurokawa, R., ... & Milburn, M. V. (1998). Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor-γ. Nature, 395(6698), 137–143. https://doi.org/10.1038/25931

87. Csermely, P., Palotai, R., & Nussinov, R. (2010). Induced fit, conformational selection and independent dynamic segments: an extended view of binding events. Trends in Biochemical Sciences, 35(10), 539–546. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2010.04.009

88. Bruning, J. B., Chalmers, M. J., Prasad, S., Busby, S. A., Kamenecka, T. M., He, Y., ... & Griffin, P. R. (2007). Partial agonists activate PPARγ using a helix 12 independent mechanism. Structure, 15(10), 1258–1271. https://doi.org/10.1016/j.str.2007.07.014

89. Hughes, T. S., Chalmers, M. J., Novick, S., Kuruvilla, D. S., Chang, M. R., Kamenecka, T. M., ... & Griffin, P. R. (2012). Ligand and receptor dynamics contribute to the mechanism of graded PPARγ agonism. Structure, 20(1), 139–150. https://doi.org/10.1016/j.str.2011.10.018

90. Shiau, A. K., Barstad, D., Loria, P. M., Cheng, L., Kushner, P. J., Agard, D. A., & Greene, G. L. (1998). The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. Cell, 95(7), 927–937. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81717-1

91. Krasowski, M. D., Yasuda, K., Hagey, L. R., & Schuetz, E. G. (2005). Evolution of the pregnane X receptor: adaptation to cross-species differences in biliary bile salts. Molecular Endocrinology, 19(7), 1720–1739. https://doi.org/10.1210/me.2004-0427

92. Hasegawa, H. (2004). Proof of the mysterious efficacy of ginseng: basic and clinical trials: metabolic activation of ginsenoside: deglycosylation by intestinal bacteria and esterification with fatty acid. Journal of Pharmacological Sciences, 95(2), 153–157. https://doi.org/10.1254/jphs.FMJ04001X4

93. Kim, Y. S., Li, W., Kim, M. H., Shin, Y. S., Seo, J. W., Baek, S. H., ... & Yang, H. O. (2024). Ginsenoside F2 restrains hepatic steatosis and inflammation by altering the binding affinity of liver X receptor coregulators. Journal of Ginseng Research, 48(1), 97–107. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2023.09.005

94. Escriva, H., Safi, R., Hänni, C., Langlois, M. C., Saumitou-Laprade, P., Stehelin, D., Capron, A., Pierce, R., & Laudet, V. (1997). Evolution of the nuclear receptor superfamily: Early diversification from an ancestral orphan receptor. Journal of Molecular Endocrinology, 19(3), 207–226. https://doi.org/10.1677/jme.0.0190207

95. Burris, T. P., Solt, L. A., Wang, Y., Crumbley, C., Banerjee, S., Griffett, K., ... & Bhatt, D. (2013). Nuclear receptors and their selective pharmacologic modulators. Pharmacological Reviews, 65(2), 710–778. https://doi.org/10.1124/pr.112.006833

96. Wang, L., Zhu, T., Feng, D., Li, R., & Zhang, C. (2023). Ginsenoside Rb1 interfered with macrophage activation by activating PPARγ to inhibit insulin resistance in obesity. Molecules, 28(7), 3083. https://doi.org/10.3390/molecules28073083

97. Song, M. Y., Kim, B. S., & Kim, H. (2019). Mediation of antiinflammatory effects of Rg3-enriched red ginseng extract from Korean Red Ginseng via retinoid X receptor alpha-peroxisome-proliferating receptor gamma nuclear receptors. Journal of Ginseng Research, 43(3), 442–451. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2018.06.005

98. Haralampidis, K., Trojanowska, M., & Osbourn, A. E. (2002). Biosynthesis of triterpenoid saponins in plants. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology, 75, 31–49. https://doi.org/10.1007/3-540-44604-4_2

99. Harms, M. J., Eick, G. N., Goswami, D., Colucci, J. K., Griffin, P. R., Ortlund, E. A., & Thornton, J. W. (2013). Biophysical mechanisms for large-effect mutations in the evolution of steroid hormone receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences, 110(28), 11475–11480. https://doi.org/10.1073/pnas.1303930110

100. Williams, P. D., Pollock, D. D., Blackburne, B. P., & Goldstein, R. A. (2006). Assessing the accuracy of ancestral protein reconstruction methods. PLoS Computational Biology, 2(6), e69. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0020069

101. Estebanez-Perpiña, E., Arnold, L. A., Nguyen, P., Rodrigues, E. D., Mar, E., Batber, R., ... & Fletterick, R. J. (2007). A surface on the androgen receptor that allosterically regulates coactivator binding. Proceedings of the National Academy of Sciences, 104(41), 16074–16079. https://doi.org/10.1073/pnas.0708036104

102. Grosdidier, S., Carbó, L. R., Buzón, V., Oliva, B., Fernández-Recio, J., & Estébanez-Perpiñá, E. (2012). Allosteric conversation in the androgen receptor ligand-binding domain surfaces. Molecular Endocrinology, 26(7), 1078–1090. https://doi.org/10.1210/me.2011-1281

103. Moore, T. W., Mayne, C. G., & Bhatt, D. (2010). Minireview: Not picking pockets: nuclear receptor alternate-site modulators (NRAMs). Molecular Endocrinology, 24(4), 683–695. https://doi.org/10.1210/me.2009-0362

104. Huang, P., Chandra, V., & Bhatt, P. (2014). Natural product-based nuclear receptor modulators: strategies and advances. Current Topics in Medicinal Chemistry, 14(20), 2276–2289. https://doi.org/10.2174/1568026614666141127124416

105. Wang, Y., Li, X., Chen, M., & Zhang, J. (2024). The sugar moiety in protopanaxadiol ginsenoside affects its ability to target glucocorticoid receptor to regulate lipid metabolism. Biomedicine & Pharmacotherapy, 180, 117524. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117524

106. Bridgham, J. T., Carroll, S. M., & Thornton, J. W. (2006). Evolution of hormone-receptor complexity by molecular exploitation. Science, 312(5770), 97–101. https://doi.org/10.1126/science.1123348

107. Escriva, H., Langlois, M. C., Mendonça, R. L., Pierce, R., & Laudet, V. (1998). Evolution and diversification of the nuclear receptor superfamily. Annals of the New York Academy of Sciences, 839(1), 143–146. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10747.x

108. Escriva, H., Bertrand, S., Germain, P., Robinson-Rechavi, M., Umbhauer, M., Cartry, J., Duffraisse, M., Holland, L., Gronemeyer, H., & Laudet, V. (2006). Neofunctionalization in vertebrates: The example of retinoic acid receptors. PLoS Genetics, 2(7), e102. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0020102

109. Nuclear Receptors Nomenclature Committee. (1999). A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. Cell, 97(2), 161–163. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80726-6

110. Rohde, S., Escriva, H., & Laudet, V. (2010). Protein evolution by molecular tinkering: Diversification of the nuclear receptor superfamily from a ligand-dependent ancestor. PLoS Biology, 8(10), e1000497. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000497

111. Carroll, S. M., Ortlund, E. A., & Thornton, J. W. (2011). Mechanisms for the evolution of a derived function in the ancestral glucocorticoid receptor. PLoS Genetics, 7(6), e1002117. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002117

112. Chrencik, J. E., Orans, J., Moore, L. B., Xue, Y., Peng, L., Collins, J. L., ... Redinbo, M. R. (2005). Structural disorder in the complex of human pregnane X receptor and the macrolide antibiotic rifampicin. Molecular Endocrinology, 19(5), 1125–1134. https://doi.org/10.1210/me.2004-0346

113. Robinson-Rechavi, M., Carpentier, A. S., Duffraisse, M., & Laudet, V. (2001). How many nuclear hormone receptors are there in the human genome? Trends in Genetics, 17(10), 554 – 556. https://doi.org/10.1016/S0168-9525(01)02417-9

114. Sluder, A. E., Mathews, S. W., Hough, D., Yin, V. P., & Maina, C. V. (1999). The nuclear receptor superfamily has undergone extensive proliferation and diversification in nematodes. Genome Research, 9(2), 103 – 120. https://doi.org/10.1101/gr.9.2.103

115. Bledsoe, R. K., Montana, V. G., Stanley, T. B., Delves, C. J., Apolito, C. J., McKee, D. D., ... & Xu, H. E. (2002). Crystal structure of the glucocorticoid receptor ligand binding domain reveals a novel mode of receptor dimerization and coactivator recognition. Cell, 110(1), 93 – 105. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00817-6

116. Brzozowski, A. M., Pike, A. C. W., Dauter, Z., Hubbard, R. E., Bonn, T., Engström, O., ... & Carlquist, M. (1997). Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. Nature, 389(6652), 753 – 758. https://doi.org/10.1038/39645

117. Janowski, B. A., Willy, P. J., Devi, T. R., Falck, J. R., & Mangelsdorf, D. J. (1996). An oxysterol signalling pathway mediated by the nuclear receptor LXR α. Nature, 383(6602), 728 – 731. https://doi.org/10.1038/383728a0

118. Lehmann, J. M., Moore, L. B., Smith-Oliver, T. A., Wilkison, W. O., Willson, T. M., & Kliewer, S. A. (1995). An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ). Journal of Biological Chemistry, 270(22), 12953 – 12956. https://doi.org/10.1074/jbc.270.22.12953

119. Matias, P. M., Donner, P., Coelho, R., Thomaz, M., Peixoto, C., Macedo, S., ... & Carrondo, M. A. (2000). Structural evidence for ligand specificity in the binding domain of the human androgen receptor. Journal of Biological Chemistry, 275(34), 26164 – 26171. https://doi.org/10.1074/jbc.M004571200

120. Moore, T. W., Mayne, C. G., & Bhatt, D. (2010). Minireview: Not picking pockets: nuclear receptor alternate-site modulators (NRAMs). Molecular Endocrinology, 24(4), 683 – 695. https://doi.org/10.1210/me.2009-0362

121. Svensson, S., Östberg, T., Jacobsson, M., Norström, C., Stefansson, K., Hallén, D., ... & Treuter, E. (2003). Crystal structure of the heterodimeric complex of LXR α and RXR β ligand-binding domains in a fully agonistic conformation. EMBO Journal, 22(18), 4625 – 4633. https://doi.org/10.1093/emboj/cdg456

122. Williams, S. P., & Sigler, P. B. (1998). Atomic structure of progesterone complexed with its receptor. Nature, 393(6683), 392 – 396. https://doi.org/10.1038/30775

123. Korach, K. S. (1994). Insights from the study of animals lacking functional estrogen receptor. Science, 266(5190), 1524 – 1527. https://doi.org/10.1126/science.7985022

제 12 장

핵수용체 48종의 지도

낯선 도시를 익히는 가장 빠른 길은 지도 한 장을 손에 넣는 것이다. 이 장은 앞으로 이 책이 드나들 도시, 곧 사람의 핵수용체 48종의 지도를 그린다. 이름의 규칙과 구역의 나눔, 각 구역의 주민들과 그들이 듣는 신호, 그리고 그들이 사는 조직의 주소까지. 참조 장의 성격상 이 장의 표들은 한 번에 외울 대상이 아니라 이후의 장들에서 돌아와 찾아볼 좌표계다. 다만 지도를 그리는 동안 드러나는 몇 가지 큰 무늬, 곧 작동 방식의 세 부류와 발현의 두 모듈은 이 책의 논증에 직접 쓰이는 발견들이므로 본문에서 힘주어 다룬다.

12.1 왜 마흔여덟인가

핵수용체(**核受容體**, nuclear receptor, NR) 초가족(**超家族**, superfamily)은 후생동물(**後生動物**, metazoa)에 고유한 리간드(ligand) 의존적 전사인자(**轉寫因子**, transcription factor) 집단이다. 1985년 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)의 일차 구조가 밝혀지고[1], 이듬해 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)의 cDNA 서열이 보고되면서[2], 두 수용체 사이의 현저한 구조적 상동성(**相同性**, homology)이 드러났다. Evans [17]는 이러한 구조 유사성에 기초하여 스테로이드·갑상선호르몬 수용체를 하나의 초가족으로 통합하는 개념을 제시하였으며, 이 제안은 이후 발견된 모든 핵수용체의 분류 틀이 되었다. 1990년대 중반까지 클로닝(cloning)과 상동성 선별(homology screening)을 통해 수십 종의 핵수용체가 개별적으로 보고되었으나, 인간 유전체에 과연 총 몇 종이 존재하는지는 유전체 서열 해독 없이는 답할 수 없는 문제였다[3].

2001년은 핵수용체 연구의 전환점이었다. 국제인간유전체서열분석컨소시엄(International Human Genome Sequencing Consortium, IHGSC)이 《네이처(Nature)》에[4], 셀레라 제노믹스(Celera Genomics) 팀이 《사이언스(Science)》에[5] 각각

인간 유전체(遺傳體, genome) 초안을 발표하면서, 유전체 전체를 대상으로 특정 단백질 가족의 구성원을 전수(全數) 조사하는 작업이 처음으로 가능해졌다. 핵수용체는 보존된 DNA 결합 도메인(DNA-binding domain, DBD)과 리간드 결합 도메인(ligand-binding domain, LBD)이라는 두 가지 명확한 서열 표지(signature)를 갖고 있어, 유전체 규모의 상동성 탐색에 특히 적합한 대상이었다. 유전체 초안의 공개는 핵수용체 초가족의 완전한 목록을 확정하려는 경쟁적 연구를 촉발하였다.

Robinson-Rechavi 등 [167]은 당시 공개된 인간 유전체 초안 서열을 대상으로 핵수용체 유전자의 총 수를 결정하는 체계적 연구를 수행하였다. 이들은 먼저 알려진 핵수용체 DBD와 LBD의 아미노산 서열을 질의(query) 서열로 삼아 BLAST 및 PSI-BLAST 검색을 실시하였고, 이어서 은닉 마르코프 모형(hidden Markov model, HMM)에 기반한 HMMER 프로파일 검색을 병행하였다[6]. 검출된 후보 서열에 대해서는 엑손(exon) 구조 분석, 발현 서열 태그(expressed sequence tag, EST) 데이터베이스 대조, 계통수(系統樹, phylogenetic tree) 구축을 통해 기능적 유전자와 위유전자(僞遺傳子, pseudogene)를 구별하였다. DBD가 소실된 DAX-1과 SHP 같은 비전형적 구성원도 LBD 상동성만으로 검출할 수 있었으며, 반대로 DBD 유사 서열만 존재하고 LBD가 부재한 후보는 위유전자로 판정되었다. 이러한 다층적 생물정보학(bioinformatics) 접근은 단일 알고리즘의 위양성(false positive)과 위음성(false negative)을 상호 보완하는 전략이었다.

이 분석의 결론은 명쾌하였다. 인간 유전체에는 정확히 48개의 기능적 핵수용체 유전자가 존재한다[6]. Maglich 등 [10]은 독립적으로 TBLASTN 검색과 수동 검증(manual curation)을 병행하여 같은 결론에 도달하였으며, 3년 후 Zhang 등 [8]이 수행한 포괄적 검증에서도 이 숫자는 변하지 않았다. 48이라는 숫자가 최종 확정되기까지 초기 검색에서는 50개 이상의 후보 서열이 검출되었으나, 이 중 일부는 처리된(processed) 위유전자이거나 서열 조립(assembly) 오류에서 비롯된 인공산물(artifact)이었다[7]. 예컨대 FXRβ (NR1H5)는 생쥐(Mus musculus)에서는 기능

적 유전자이나 인간에서는 종결 코돈(stop codon) 삽입으로 위유전자화된 것으로 판명되었으며, 이 한 유전자의 차이가 인간(48종)과 생쥐(49종) 사이의 핵수용체 수 차이를 설명한다[8].

핵수용체의 수는 종(種)에 따라 극적으로 다르며, 이 차이는 진화적 역동성을 반영한다. 예쁜꼬마선충(Caenorhabditis elegans)의 유전체에서는 약 284개의 핵수용체 유전자가 확인되었는데[9], 이 가운데 대다수는 간세포핵인자 4(hepatocyte nuclear factor 4, HNF4) 관련 유전자가 계보(lineage) 특이적으로 대규모 증폭된 결과이다[10]. 이 증폭은 토양 환경에서 다양한 소분자 화학 신호를 감지해야 하는 선충의 생태적 필요에 적응한 것으로 해석된다[9]. 반면 노랑초파리(Drosophila melanogaster)는 21개의 핵수용체만을 보유하며[11], 이 중 엑디손 수용체(ecdysone receptor, EcR)와 울트라스피라클(ultraspiracle, USP)이 곤충 변태(變態, metamorphosis)를 제어하는 핵심 축을 형성한다. 제브라피시(Danio rerio)는 경골어류(硬骨魚類, teleost) 특이적 유전체 중복(genome duplication) 사건의 결과로 약 73개의 핵수용체를 보유하여 척추동물 중 가장 많은 수를 기록한다[10].

표 표 12-1. 주요 모델 생물의 핵수용체 유전자 수 비교

종	학명	NR 유전자 수	특이 사항	출처
사람	Homo sapiens	48	FXRβ(NR1H5) 위유전자화	Robinson-Rechavi et al., 2001
생쥐	Mus musculus	49	FXRβ 기능 유전자 보유	Maglich et al., 2001
쥐	Rattus norvegicus	47–49	일부 유전자 주석(annotation) 미완	Zhang et al., 2004
제브라피시	Danio rerio	~73	경골어류 유전체 중복으로 증가	Maglich et al., 2001
노랑초파리	Drosophila melanogaster	21	EcR-USP 축이 변태 제어	King-Jones and Thummel, 2005
예쁜꼬마선충	Caenorhabditis elegans	~284	HNF4 관련 유전자 대규모 증폭	Sluder et al., 1999
멍게	Ciona intestinalis	17	척삭동물 원형에 가까운 소규모 세트	Maglich et al., 2001

종간 비교에서 도출되는 핵심 질문은 핵수용체의 진화적 기원(起源)이다. Laudet [19]는 DBD 서열에 기초한 계통발생학적(系統發生學的, phylogenetic) 분석을 통해 모든 핵수용체가 약 5억~6억 년 전 단일 조상 유전자에서 유전자 중복과 분기를 거쳐 다양화하였음을 제시하였다. Escriva 등 [168]은 이 분석을 무척추동물까지 확장하여, 핵수용체 초가족이 후생동물 공통 조상에서 이미 분화를 시작하였음을 확인하였다. 특히 Bridgham 등 [169]은 조상 핵수용체 단백질을 실험적으로 복원(ancestral protein reconstruction)하여, 최초의 핵수용체가 리간드 의존적이었으며 이후 일부 계통에서 고아(orphan) 상태가 2차적으로 파생되었음을 보였다. 이 결과는 고아 수용체가 "아직 리간드를 찾지 못한" 원시적 상태가 아니라 리간드 결합능을 진화적으로 상실한 파생 상태일 수 있음을 시사하며, 핵수용체 약리학의 전제를 근본적으로 재검토하게 하였다.

48종의 인간 핵수용체 가운데 약 절반에 해당하는 24종은 내인성(內因性) 리간드가 확립되어 있으며, 나머지는 고아 수용체(orphan receptor) 또는 논란 중(disputed) 상태에 머물러 있다

[12]. 고아 수용체의 탈고아화(de-orphanization), 즉 내인성 리간드의 발견은 핵수용체 연구의 주된 추동력 가운데 하나였다. 간 X 수용체(liver X receptor, LXR)의 리간드가 옥시스테롤(oxysterol)로, 파네소이드 X 수용체(farnesoid X receptor, FXR)의 리간드가 담즙산(膽汁酸, bile acid)으로 각각 밝혀지면서[13], 이들 수용체는 고아에서 "채택된(adopted)" 수용체로 재분류되었다. 그러나 NR4A 아과(亞科, subfamily)의 세 구성원처럼 구조적으로 리간드 결합 주머니(ligand-binding pocket)가 존재하지 않는 진정한 고아도 존재하며[14], 이들에 대해서는 리간드 탐색 자체가 무의미할 수 있다.

인간 유전체에는 약 1,600종의 전사인자가 존재하는 것으로 추정된다[15]. 48종의 핵수용체는 이 중 약 3%에 불과하지만, 소분자(小分子) 리간드에 의해 직접 활성이 조절된다는 독보적 특성 때문에 치료 표적으로서의 가치가 압도적으로 크다. Overington 등 [110]의 분석에 따르면, 당시 승인된 약물의 약 13%가 핵수용체를 직접 표적으로 삼고 있었으며, 이는 전체 약물 표적 단백질 가운데 두 번째로 높은 비중이었다. 핵수용체의 LBD는 소분자가 결합하는 소수성(疏水性, hydrophobic) 주머니를 제공하므로, 합리적 약물 설계(rational drug design)의 출발점이 된다[16]. 48종이라는 유한하면서도 충분히 큰 수는, 핵수용체 초가족이 제공하는 약리학적 기회의 규모를 가늠하게 한다.

인삼(人蔘, Panax ginseng)의 주요 약리 활성 성분인 진세노사이드(ginsenoside)는 스테로이드 골격을 공유하는 트리테르펜 사포닌(triterpene saponin)으로서, 핵수용체 초가족의 여러 아과에 걸쳐 활성이 보고되어 있다. Chan 등 [135]은 삼칠인삼(三七人蔘, Panax notoginseng)에서 분리한 진세노사이드 Rg1이 에스트로겐 수용체(ERα, NR3A1)를 활성화함을 MCF-7 세포주(cell line)와 리포터 분석(reporter assay)을 통해 입증하였다. Han 등 [44]은 20(S)-프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT)이 PPARγ (NR1C3)의 전사 활성을 농도 의존적으로 증가시킴을 3T3-L1 지방전구세포(前驅細胞, preadipocyte)에서 확인하였다. 48종이라는 유한한 수의 핵수용체 가운데 진세노사이드가 실제로 몇 종을 표적으로 삼는지는 여전히 열린 문제이며,

핵수용체(核受容體, nuclear receptor) 리간드 의존적 전사인자 초가족으로, 보존된 DNA 결합 도메인(DBD)과 리간드 결합 도메인(LBD)을 공유하는 세포내 수용체 48종(인간 기준)

위유전자(僞遺傳子, pseudogene) 진화 과정에서 기능을 상실하였으나 유전체에 서열 흔적이 남아 있는 비기능적 유전자

고아 수용체(orphan receptor) 내인성 리간드가 아직 밝혀지지 않았거나 구조적으로 리간드 결합이 불가능한 핵수용체

12장의 나머지 절에서 개별 수용체별로 그 증거를 검토한다.

12.2 이름의 규칙

핵수용체 연구의 초기 수십 년간 명명법(命名法, nomenclature)은 혼돈 그 자체였다. 동일한 수용체가 발견 맥락에 따라 전혀 다른 이름으로 불렸고, 서로 다른 수용체에 유사한 이름이 붙기도 하였다. 예컨대 퍼옥시좀 증식인자 활성화 수용체 감마(peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARγ)는 지방세포 분화 연구자에게는 "지방세포 결정 인자"로, 당뇨병 연구자에게는 "티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 표적"으로, 유전학자에게는 "NUC1"으로 불렸다[3]. 갑상선호르몬 수용체(thyroid hormone receptor, TR)는 c-erbA, TR, THRA/THRB 등 최소 세 계열의 이름이 혼용되었으며[17], 이러한 혼란은 분야 간 소통을 심각하게 저해하였다. 1990년대 말까지 한 편의 논문에서 같은 수용체를 두세 가지 이름으로 지칭하는 경우가 빈번하였고, 문헌 검색의 완전성(completeness)을 보장하기가 사실상 불가능하였다.

혼란을 가중시킨 대표적 사례로 레티노산 수용체(retinoic acid receptor, RAR)와 레티노이드 X 수용체(retinoid X receptor, RXR)의 관계를 들 수 있다. 두 수용체 모두 비타민 A 유도체에 반응하지만, RAR은 올-트랜스 레티노산(all-trans retinoic acid)에, RXR은 9-시스 레티노산(9-cis retinoic acid)에 각각 결합한다[3]. 그러나 이름만으로는 두 수용체의 기능적 차이를 구별할 수 없었을 뿐 아니라, RXR의 "X"가 무엇을 의미하는지도 불분명하였다. 유사하게, 에스트로겐 관련 수용체(estrogen-related receptor, ERR)는 에스트로겐 수용체(ER)와 서열 상동성은 높으나 에스트로겐에 의해 활성화되지 않는 별개의 수용체군이며[18], 이름의 유사성이 기능적 혼동을 만성적으로 초래하였다. 간 X 수용체(LXR), 파네소이드 X 수용체(FXR), 프레그난 X 수용체(pregnane X receptor, PXR) 등에 붙은 "X"도 발견 당시 리간드가 미지(未知)였음을 나타낼 뿐 통일된 명명 원리가 부재하였다.

이 혼란을 해소하기 위해 1999년, 핵수용체 명명위원회(Nuclear Receptors Nomenclature Committee)가 통일 명명 체계를 제정하여 《셀(Cell)》에 발표하였다(Nuclear Receptors Nomenclature Committee, 1999). 위원회는 핵수용체 연구의 선구자들로 구성되었으며, 로널드 에반스(Ronald M. Evans, 솔크 연구소)와 얀오케 구스타프손(Jan-Åke Gustafsson, 카롤린스카 연구소)이 스테로이드 수용체 분야를, 뱅상 로데(Vincent Laudet, 리옹 고등사범학교)가 진화·계통학 분야를, 발터 발리(Walter Wahli, 로잔 대학교)와 자크 오베르(Jacques Auwerx, IGBMC 스트라스부르)가 대사 핵수용체 분야를 각각 대표하여 핵심 위원으로 참여하였다. 위원회의 목표는 계통발생학적(phylogenetic) 관계를 반영하면서도 간결하고 확장 가능한 단일 명명 체계를 확립하는 것이었다(Nuclear Receptors Nomenclature Committee, 1999).

통일 체계명(體系名, systematic name)은 "NR + 아과 번호 + 군(群) 문자 + 구성원 번호"의 네 단위로 구성된다(Nuclear Receptors Nomenclature Committee, 1999). 접두어 "NR"은 핵수용체를 나타내며, 아과 번호(0~6)는 계통수의 최상위 분기(分岐)를, 군 문자(A~I)는 아과 내 하위 분기를, 구성원 번호(1, 2, 3…)는 개별 유전자를 각각 지시한다. 예컨대 PPARγ의 체계명은 NR1C3으로서, 이는 아과 1(갑상선호르몬 수용체류), 군 C(PPAR 군), 구성원 3(PPARγ)을 의미한다[12]. 마찬가지로 에스트로겐 수용체 알파(ERα)는 NR3A1로, 아과 3(에스트로겐 수용체류), 군 A(ER 군), 구성원 1을 나타낸다. 이 체계에서 아과 번호가 같은 수용체들은 공통 조상으로부터 상대적으로 최근에 분기한 것이며, 아과 번호가 다른 수용체들은 보다 먼 진화적 거리를 갖는다.

체계명의 숫자와 문자 배열은 단순한 분류 편의가 아니라, Laudet [19]가 DBD 서열에 기초하여 구축한 핵수용체 계통수의 위상(topology)을 충실히 반영한다. NR1 아과(갑상선호르몬 수용체류)에 속하는 TR, RAR, PPAR, Rev-erb, ROR, LXR, FXR, VDR, PXR, CAR은 계통수에서 하나의 대분기(大分岐)를 형성하고, NR3 아과(에스트로겐 수용체류)의 ER, ERR,

GR, MR, PR, AR은 별도의 대분기를 형성한다[19]. Robinson-Rechavi 등 [170]은 이 체계가 새로운 종의 핵수용체를 분류할 때에도 일관성을 유지함을 확인하였으며, Escriva 등 [168]은 무척추동물과 척추동물의 핵수용체를 동일 체계로 통합할 수 있음을 보였다. 단, NR0 아과는 계통수의 특정 분기점에 대응하지 않는 예외적 범주로서, DBD가 결여된 DAX-1(NR0B1) 과 SHP(NR0B2)를 수용하기 위해 별도로 설정되었다(Nuclear Receptors Nomenclature Committee, 1999).

통용명(**通用名**)에 흔히 사용되는 그리스 문자(α, β, γ)는 중요도(**重要度**)나 발현 수준의 서열을 의미하지 않는다. PPARα (NR1C1)가 PPARγ (NR1C3)보다 먼저 발견되어 α를 부여받았을 뿐, 대사 질환에서의 치료적 중요성은 PPARγ가 훨씬 크다[20]. 마찬가지로 ERα (NR3A1)와 ERβ (NR3A2)는 발견 순서에 따른 명명이며[21], 조직 분포와 생리적 기능이 상이하여 α가 β의 "주된(major)" 형태라고 단정할 수 없다. RXRα·β·γ 역시 아형(**亞型**) 사이의 기능적 위계가 아니라 클로닝 순서를 반영할 뿐이다[3]. 체계명에서는 구성원 번호가 발견 또는 등록 순서를 반영하되, 기능적 위계를 함의하지 않음이 명시적으로 규정되어 있다(Nuclear Receptors Nomenclature Committee, 1999).

표 표 12-2. 인간 핵수용체 48종의 통용명·체계명·리간드 상태 일람

아과	통용명	체계명	리간드 또는 상태	출처
NR0B	DAX-1	NR0B1	고아 (DBD 결여)	Germain et al., 2006
NR0B	SHP	NR0B2	고아 (DBD 결여)	Germain et al., 2006
NR1A	TR α	NR1A1	T_3 (트리요오드타이로닌)	Evans, 1988
NR1A	TR β	NR1A2	T_3	Evans, 1988
NR1B	RAR α	NR1B1	올-트랜스 레티노산	Mangelsdorf et al., 1995
NR1B	RAR β	NR1B2	올-트랜스 레티노산	Mangelsdorf et al., 1995
NR1B	RAR γ	NR1B3	올-트랜스 레티노산	Mangelsdorf et al., 1995
NR1C	PPAR α	NR1C1	지방산, 피브레이트	Mangelsdorf et al., 1995
NR1C	PPAR β / δ	NR1C2	지방산, 프로스타사이클린	Germain et al., 2006
NR1C	PPAR γ	NR1C3	티아졸리딘디온, 지방산	Lehmann et al., 1995
NR1D	Rev-erb α	NR1D1	헴(heme)	Germain et al., 2006
NR1D	Rev-erb β	NR1D2	헴	Germain et al., 2006
NR1F	ROR α	NR1F1	콜레스테롤(제안)	Germain et al., 2006
NR1F	ROR β	NR1F2	고아	Germain et al., 2006
NR1F	ROR γ	NR1F3	콜레스테롤 유도체(제안)	Germain et al., 2006
NR1H	LXR α	NR1H3	옥시스테롤	Chawla et al., 2001
NR1H	LXR β	NR1H2	옥시스테롤	Chawla et al., 2001

아과	통용명	체계명	리간드 또는 상태	출처
NR1H	FXR α	NR1H4	담즙산	Chawla et al., 2001
NR1I	VDR	NR1I1	1,25(OH)₂ D₃	Mangelsdorf et al., 1995
NR1I	PXR	NR1I2	제노바이오틱스(다종)	Germain et al., 2006
NR1I	CAR	NR1I3	제노바이오틱스 (구성적 활성)	Germain et al., 2006
NR2A	HNF4 α	NR2A1	지방 아실-CoA (채택된 고아)	Zhang et al., 2004
NR2A	HNF4 γ	NR2A2	지방 아실-CoA	Zhang et al., 2004
NR2B	RXR α	NR2B1	9-시스 레티노산	Mangelsdorf et al., 1995
NR2B	RXR β	NR2B2	9-시스 레티노산	Mangelsdorf et al., 1995
NR2B	RXR γ	NR2B3	9-시스 레티노산	Mangelsdorf et al., 1995
NR2C	TR2	NR2C1	고아	Germain et al., 2006
NR2C	TR4	NR2C2	고아	Germain et al., 2006
NR2E	TLX	NR2E1	고아	Germain et al., 2006
NR2E	PNR	NR2E3	고아	Germain et al., 2006
NR2F	COUP-TFI	NR2F1	고아	Germain et al., 2006
NR2F	COUP-TFII	NR2F2	고아 (레티노산 제안)	Germain et al., 2006
NR2F	EAR2	NR2F6	고아	Germain et al., 2006
NR3A	ER α	NR3A1	에스트라디올	Green et al., 1986
NR3A	ER β	NR3A2	에스트라디올	Kuiper et al., 1996

아과	통용명	체계명	리간드 또는 상태	출처
NR3B	ERR α	NR3B1	고아 (구성적 활성)	Germain et al., 2006
NR3B	ERR β	NR3B2	고아	Germain et al., 2006
NR3B	ERR γ	NR3B3	고아 (비스페놀 A 제안)	Germain et al., 2006
NR3C	GR	NR3C1	코르티솔	Hollenberg et al., 1985
NR3C	MR	NR3C2	알도스테론	Germain et al., 2006
NR3C	PR	NR3C3	프로게스테론	Mangelsdorf et al., 1995
NR3C	AR	NR3C4	테스토스테론, DHT	Mangelsdorf et al., 1995
NR4A	Nur77/NGFI-B	NR4A1	진정 고아 (주머니 폐색)	Wang et al., 2003
NR4A	Nurr1	NR4A2	진정 고아	Wang et al., 2003
NR4A	NOR1	NR4A3	진정 고아	Germain et al., 2006
NR5A	SF-1	NR5A1	인지질	Germain et al., 2006
NR5A	LRH-1	NR5A2	인지질	Germain et al., 2006
NR6A	GCNF	NR6A1	고아	Germain et al., 2006

체계명 가운데 NR0B 아과는 특별한 위치를 차지한다. DAX-1(NR0B1)과 SHP(NR0B2)는 정규(canonical) DBD가 완전히 결여되어 있어, 핵수용체의 고전적 정의인 "DBD와 LBD를 모두 보유한 전사인자"에 엄밀히 부합하지 않는다[3]. 그럼에도 LBD 영역의 서열 상동성이 명확하고, 다른 핵수용체와의 단백질-단백질 상호작용(protein-protein interaction)을 통해 전사를 조절하므로 초가족의 구성원으로 포함되었다(Nuclear Receptors Nomenclature Committee, 1999). SHP(NR0B2)는

FXR(NR1H4)의 표적 유전자이면서 동시에 다수의 핵수용체를 억제하는 독특한 되먹임(feedback) 기전을 갖는다[13]. 이처럼 비정형적 구성원의 존재는, 핵수용체 초가족의 경계(boundary)가 단일 기준으로 확정되기 어려운 연속적(continuum) 성격임을 보여 준다.

본서에서는 본문 서술에 통용명을 우선 사용하되, 처음 등장할 때 체계명을 괄호 안에 병기한다. 표와 부록에서는 체계명을 기본 식별자로 삼고 통용명을 참조용으로 제시한다. 이는 독자가 본문을 읽을 때 직관적 이해를 얻고, 데이터베이스 검색이나 교차 참조(cross-reference) 시에는 체계명을 활용할 수 있도록 하기 위함이다. Germain 등 [12]이 《파마콜로지컬 리뷰스(Pharmacological Reviews)》에 발표한 종합 안내서는 통용명과 체계명의 대응 관계를 가장 권위 있게 정리한 문헌으로, 본서의 명명법 적용에서도 이 안내서를 주된 준거(準據)로 삼았다. 학술 문헌 검색 시에는 통용명과 체계명을 모두 질의어로 사용하는 것이 누락 방지에 효과적이다[12].

통일 명명법이 인삼 연구에 가져온 효용은 적지 않다. 과거 문헌에서 진세노사이드의 핵수용체 작용을 기술할 때, 동일 수용체가 "PPARγ," "PPAR-gamma," "NUC1," "글리타존 수용체" 등 다양한 이름으로 혼용되어 교차 검색이 어려웠다. 체계명 NR1C3이 표준으로 자리 잡은 이후, Shang 등 [171]이 진세노사이드 Rb1의 PPARγ(NR1C3) 활성화를 보고할 때에도 체계명을 병기함으로써 데이터베이스 검색과 메타분석(meta-analysis)의 정확도가 향상되었다. 인삼 약리 연구에서 핵수용체 매개 효과를 체계적으로 정리하려면, 개별 논문에 사용된 다양한 통용명을 체계명으로 통일하여 대조하는 작업이 선행되어야 한다. 본서 12장 이후의 개별 수용체 논의에서 체계명을 일관되게 사용하는 것은 이러한 목적에 기여한다.

체계명(體系名, systematic name) 핵수용체 명명위원회가 1999년 제정한 NR+아과+군+구성원 번호 형식의 통일 명칭 체계

아과(亞科, subfamily) 핵수용체 계통수의 최상위 분기에 대응하는 분류 단위로, NR0~NR6의 7개 아과가 인간 핵수용체 48종을 포괄한다

12.3 작동 방식의 세 부류

48종의 핵수용체는 리간드 결합 전후의 세포 내 위치, 이합체(二合體, dimer) 형성 방식, 전사 조절 기전에 따라 크게 세 가지

작동 부류(operational class)로 나눌 수 있다[3]. 제1부류는 세포질(細胞質, cytoplasm)에서 열충격단백질(熱衝擊蛋白質, heat shock protein) 복합체와 결합한 채 리간드를 기다리는 스테로이드 수용체형(steroid receptor type)이고, 제2부류는 핵 내에서 레티노이드 X 수용체(RXR)와 이종이합체(異種二合體, heterodimer)를 형성한 채 DNA에 미리 결합해 있는 RXR 파트너형(RXR partner type)이며, 제3부류는 리간드 결합 주머니가 구조적으로 폐색(閉塞)되어 리간드 독립적으로 작동하는 진정 고아형(true orphan type)이다. 이 분류는 리간드 결합이 어떤 분자적 결과를 초래하는지를 예측하는 데 실용적 가치가 있으며, 인삼 성분의 작용 기전을 이해하는 데에도 유용한 틀을 제공한 다.

제1부류에 속하는 스테로이드 수용체(steroid receptor)에는 글루코코르티코이드 수용체(GR, NR3C1), 미네랄로코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR, NR3C2), 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR, NR3C3), 안드로겐 수용체(androgen receptor, AR, NR3C4), 그리고 에스트로겐 수용체(ERα, NR3A1; ERβ, NR3A2)가 포함된다[22]. 리간드 부재 상태에서 이들은 세포질에 머물며, 분자 샤페론(molecular chaperone) 복합체에 의해 리간드 결합이 가능한 형태(conformation)로 유지된다(Pratt and Toft, 1997). 에스트로겐 수용체는 리간드 비결합 상태에서도 일부가 핵에 상주하는 등 세포질–핵 분포가 단순하지 않으나(Tsai and O'Malley, 1994), 리간드 의존적 동종이합체(同種二合體, homodimer) 형성과 역전 반복(逆轉反復, inverted repeat, IR) 응답 요소(應答要素, response element) 결합이라는 작동 원리는 다른 스테로이드 수용체와 공유한다.

리간드 비결합 상태의 스테로이드 수용체는 열충격단백질 HSP90 두 분자, HSP70 한 분자, 그리고 면역친화소(免疫親和素, immunophilin)인 FKBP51/FKBP52 또는 사이클로필린 40(cyclophilin 40), 보조 샤페론 p23으로 구성된 다단백질 복합체에 포획되어 있다(Pratt and Toft, 1997). HSP90은 수용체 LBD의 리간드 결합 주머니를 열린 형태로 유지하여 호르몬 진

입을 허용하는 동시에, 수용체가 DNA에 부적절하게 결합하는 것을 방지하는 이중 기능을 수행한다(Pratt and Toft, 1997). Picard 등 [172]은 효모(**酵母**, yeast) 시스템에서 HSP90 발현 수준을 유전적으로 감소시키면 GR의 호르몬 반응성이 현저히 약화됨을 보여, HSP90이 단순한 안정화 인자가 아니라 수용체 기능의 필수 구성 요소임을 증명하였다. HSP70은 ATP 의존적 기질 결합 사이클을 통해 새로 합성된 수용체 폴리펩타이드를 HSP90 에 전달하는 중간 매개체 역할을 하며, 이 과정은 HSP70–HSP90 조직화 단백질(Hop/Sti1)에 의해 조율된다 (Pratt and Toft, 1997).

스테로이드 호르몬이 세포막을 투과하여 수용체 LBD의 소수성 주머니에 결합하면, LBD의 나선(helix) 12 — 활성화 기능 2(activation function 2, AF-2) 도메인의 핵심 구조 — 가 재배치되면서 HSP90 복합체가 해리된다(Tsai and O'Malley, 1994). 샤페론이 떨어진 수용체는 동종이합체를 형성하고, 핵 위치 신호(**核位置信號**, nuclear localization signal, NLS)가 노출되어 핵공 복합체(nuclear pore complex)를 통해 핵으로 이동한다[22]. 핵 내에서 이합체는 표적 유전자 프로모터(promoter)의 호르몬 응답 요소(hormone response element, HRE)에 결합하고, 보조활성인자(**補助活性因子**, coactivator)를 모집하여 전사를 개시한다. GR·MR·PR·AR은 공통의 역전 반복 서열 IR3(AGAACAnnnTGTTCT)에 결합하며, ER은 에스트로겐 응답 요소(estrogen response element, ERE; AGGTCAnnnTGACCT)에 결합한다[3]. 이 세포질–핵 이동 경로 때문에, 제1부류 수용체의 전사 반응은 리간드 노출 후 수십 분에서 수 시간의 지연을 수반한다[16].

제2부류 핵수용체에는 갑상선호르몬 수용체(TR, NR1A), 레티노산 수용체(RAR, NR1B), 비타민 D 수용체(vitamin D receptor, VDR, NR1I1), 퍼옥시좀 증식인자 활성화 수용체(PPAR, NR1C), 간 X 수용체(LXR, NR1H2/3), 파네소이드 X 수용체(FXR, NR1H4), 프레그난 X 수용체(PXR, NR1I2), 그리고 구성적 안드로스탄 수용체(constitutive androstane receptor, CAR, NR1I3) 등이 포함된다[3]. 이들은 리간드 유무와

그림 12-1
제1부류(스테로이드 수용체형) 신호 전달 모식도. 세포질에서 HSP90·HSP70·면역친화소 복합체와 결합한 수용체가 리간드 결합 후 HSP 복합체를 해리하고, 동종이합체로 핵에 이동하여 역전 반복(IR) 호르몬 응답 요소에 결합하는 일련의 과정을 나타낸다.

무관하게 핵 안에 상주하며, RXR(NR2B)과 이종이합체를 형성한 상태로 DNA의 직접 반복(直接反復, direct repeat, DR) 응답 요소에 이미 결합해 있다(Glass and Rosenfeld, 2000). 리간드가 없을 때 이합체는 보조억제인자(補助抑制因子, corepressor)를 모집하여 표적 유전자의 전사를 적극적으로 억제(active repression)하며, 리간드가 결합하면 보조억제인자가 방출되고 보조활성인자가 그 자리를 차지하는 교환(exchange)이 일어난다(Perissi and Rosenfeld, 2005). 이 "억제에서 활성으로의 전환(repression-to-activation switch)"은 제1부류의 "비활성에서 활성으로의 전환"과 질적으로 구별된다.

리간드 비결합 상태에서 RXR 이종이합체에 결합하는 주된 보조억제인자는 핵수용체 보조억제인자(nuclear receptor corepressor, NCoR)와 레티노산·갑상선호르몬 수용체 침묵 매개자(silencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptors, SMRT)이다. Chen과 Evans [166]는 효모 이중 혼성체(two-hybrid) 선별과 공동면역침강(co-immunoprecipitation) 실험을 통해 NCoR을 최초로 분리하였고, 같은 해 Hörlein 등 [173]은 독립적으로 SMRT를 동정(同定)하였다. NCoR과 SMRT는 히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylase, HDAC) 복합체를 모집하여 크로마틴(chromatin) 구조를 응축시키고 전사를 억제한다[23]. 리간드가 LBD에 결합하면 나선 12의 위치가 변하여 보조억제인자 결합면(binding surface)이 소실되고, 대신 스테로이드 수용체 보조활성인자(steroid receptor coactivator, SRC)/p160 가족의 보조활성인자가 결합할 수 있는 소수성 홈(hydrophobic groove)이 형성된다[24]. SRC/p160은 히스톤 아세틸전이효소(histone acetyltransferase, HAT)인 CBP/p300을 추가로 모집하여 크로마틴을 이완시키고 전사 기구(transcription machinery)의 접근을 허용한다(Glass and Rosenfeld, 2000).

제2부류 수용체가 인식하는 DNA 응답 요소는 반감(half-site) 서열 AGGTCA의 직접 반복(DR)으로, 두 반감 사이의 간격(spacing) 뉴클레오타이드 수가 수용체 특이성을 결정한다. Umesono 등 [25]은 이 관계를 '1-2-3-4-5 규칙

그림 12-2
제2부류(RXR 파트너형)의 보조억제인자-보조활성인자 교환 모델. 리간드 비결합 상태에서 NCoR/SMRT-HDAC 복합체가 크로마틴 응축을 통해 전사를 억제하고, 리간드 결합 후 SRC/p160-CBP/p300 복합체가 이를 대체하여 히스톤 아세틸화와 전사 활성화를 유도하는 과정을 도시한다.

(1-2-3-4-5 rule)'으로 정리하였다: DR1은 PPAR/RXR 이합체를, DR2는 RAR/RXR을, DR3은 VDR/RXR을, DR4는 TR/RXR을, DR5는 RAR/RXR(역배향)을 각각 선호적으로 인식한다[25]. 이 규칙은 완벽하지 않으며 예외가 존재하지만 — 예컨대 LXR/RXR도 DR4를 인식한다[13] — 핵수용체-DNA 상호 작용의 특이성을 지배하는 기본 원리를 간결하게 요약한다. 간 격 뉴클레오타이드의 수가 한 개만 달라져도 결합 수용체가 바 뀐다는 사실은, 유전자 조절의 특이성이 서열의 미세한 기하학 적(幾何學的) 차이에 의존함을 보여 준다.

제2부류 내에서도 RXR 파트너의 성격에 따라 이합체의 약리학적 반응이 달라진다. 허용적 이합체(permissive heterodimer)에서는 RXR 리간드(9-시스 레티노산 등)만으로도 이합체가 활성화되며, PPAR/RXR, LXR/RXR, FXR/RXR이 이에 해당한다[3]. 파트너 리간드와 RXR 리간드를 동시에 처리하면 전사 활성이 상승적(synergistic)으로 증가하므로, 허용적 이합체를 표적으로 할 때 렉시노이드(rexinoid, RXR 선택적 작용제)가 독립적 치료 수단이 되거나 병용(併用) 전략의 한 축이 될 수 있다[13]. 반면, 비허용적 이합체(non-permissive heterodimer)에서는 파트너 수용체의 리간드만이 이합체를 활성화할 수 있고 RXR 리간드 단독으로는 효과가 없으며, TR/RXR과 VDR/RXR이 대표적이다[16]. 이 구별은 약물 조합 전략의 설계에서 핵심적 고려 사항이 된다.

제3부류는 리간드 결합 주머니가 구조적으로 존재하지 않는 핵수용체를 포함하며, NR4A 아과(Nur77/NR4A1, Nurr1/NR4A2, NOR1/NR4A3)가 원형적(prototypical) 사례이다. Wang 등[14]은 Nurr1(NR4A2)의 LBD X선 결정 구조(X-ray crystal structure)를 2.2 옹스트롬(Angstrom, Å) 해상도(resolution)로 결정하여, 다른 핵수용체에서 리간드가 차지하는 공동(空洞, cavity)이 류신(leucine), 페닐알라닌(phenylalanine), 이소류신(isoleucine) 등 소수성 아미노산 잔기(residue)로 완전히 채워져 있음을 밝혔다. 이 '채워진 주머니(filled pocket)' 구조는 소분자가 진입할 물리적 공간 자체가 부재함을 의미하며, NR4A 아과가 전통적 의미의 리간드를 가질

수 없음을 구조적으로 증명하였다[14]. NR4A 수용체의 전사 활성은 리간드 대신 유전자 발현 수준, 단백질 안정성, 그리고 인산화(燐酸化, phosphorylation)·유비퀴틴화(ubiquitination) 등 번역 후 변형(post-translational modification)에 의해 조절된다[12].

NR4A 수용체는 DNA 결합 방식에서도 독특한 다양성을 보인다. Nur77(NR4A1)은 신경성장인자 IB 응답 요소(NGFI-B response element, NBRE; AAAGGTCA)에 단량체(單量體, monomer)로 결합할 수 있으며, 동종이합체로서 Nur 응답 요소(NurRE)에도 결합한다[12]. 또한 Nur77과 Nurr1은 RXR과 이종이합체를 형성할 수 있으며, 이 경우 DR5 요소에 결합한다[3]. 이종이합체에서 RXR 측은 렉시노이드에 반응할 수 있으므로, NR4A/RXR 이합체는 부분적으로 리간드 의존적 조절이 가능한 흥미로운 사례를 제공한다[13]. 이러한 복합적 결합 양식 — 단량체, 동종이합체, 이종이합체 — 은 NR4A 수용체가 세포 맥락(context)에 따라 유연하게 기능할 수 있는 분자적 기반이 된다.

세 작동 부류를 정량적으로 비교하면 리간드 친화도(affinity)에서 현저한 차이가 관찰된다. 제1부류의 대표적 해리 상수(Kd) 값은 ERα-에스트라디올이 약 0.1~0.5 nM, GR-코르티솔이 약 5~20 nM, AR-디하이드로테스토스테론(dihydrotestosterone, DHT)이 약 0.2~0.5 nM 범위이다[3]. 제2부류에서는 TR-T_3 가 약 0.05~0.5 nM으로 제1부류와 유사한 고친화도를 보이지만, PPARγ-로시글리타존(rosiglitazone)은 약 40~100 nM으로 상대적으로 낮은 친화도를 나타낸다[20,3]. 이 차이는 PPARγ의 리간드 결합 주머니가 다른 핵수용체에 비해 현저히 크고(~1,300 A^3) 다양한 구조의 리간드를 수용할 수 있는 "무차별적(promiscuous)" 주머니이기 때문으로 설명된다[20]. 전사 반응의 잠복기(latency)도 상이하여, 제1부류는 세포질-핵 이동에 소요되는 시간 때문에 30~60분의 지연이 관찰되지만, 제2부류는 이미 DNA에 결합한 상태에서 보조인자만 교환하면 되므로 수 분 이내에 전사 반응이 시작될 수 있다[16].

표 표 12-3. 핵수용체 세 작동 부류의 정량적 특성 비교

특성	제1부류 (스테로이드형)	제2부류 (RXR 파트너형)	제3부류 (진정 고아형)	출처
리간드 비결합 시 위치	세포질 (HSP90 복합체)	핵 내 (DNA 결합 상태)	핵 내	Pratt and Toft, 1997
이합체 형태	동종이합체	RXR 이종이합체	단량체/동종이합체/RXR 이종이합체	Mangelsdorf et al., 1995
응답 요소 유형	역전 반복 IR3 (ERE 포함)	직접 반복 DR1–DR5	NBRE, NurRE, DR5	Umesono et al., 1991
대표 Kd 범위	ER 0.1–0.5 nM; GR 5–20 nM	TR 0.05–0.5 nM; PPARγ 40–100 nM	해당 없음	Mangelsdorf et al., 1995; Lehmann et al., 1995
전사 반응 잠복기	30–60분 (세포질→핵 이동 포함)	수 분~30분 (보조인자 교환)	발현 수준 의존적	Gronemeyer et al., 2004
보조인자 교환	샤페론 해리 → 보조활성인자 모집	NCoR/SMRT 방출 → SRC 모집	해당 없음 (번역 후 변형 의존)	McKenna and O'Malley, 2002
구성원 수 (인간)	ER 2종 + GR/MR/PR/AR 4종 = 6종	TR·RAR·VDR·PPAR·LXR·FXR·PXR·CAR 등 다수	NR4A1–3 등 3종 이상	Germain et al., 2006

세 부류 분류는 유용한 간편법이나, 모든 핵수용체가 깔끔하게 하나의 부류에 귀속되는 것은 아니다. 에스트로겐 수용체(ER)는 전통적으로 제1부류로 분류되지만, 리간드 비결합 상태에서도 상당 비율이 핵에 존재하며 DNA에 결합할 수 있다는 보고가 있어 제2부류와의 경계가 모호하다(Tsai and O'Malley, 1994). 에스트로겐 관련 수용체(ERR, NR3B) 아과는 구성적 활성(constitutive activity)을 보여 진정 고아에 가깝지만, 역 작용제(inverse agonist)에 의해 활성이 억제될 수 있으므로 리간드 비의존적이라 단정하기 어렵다[18]. 구성적 안드로스탄 수용체(CAR, NR1I3)는 리간드 부재 시에도 구성적으로 활성인 동시에 역 작용제에 반응하는 독특한 프로필을 갖는다[12]. 따라서 세 부류는 스펙트럼의 세 원형(archetype)으로 이해하는 것이 적절하며, 개별 수용체는 이 스펙트럼 위의 연속적 위치를 차지한다.

인삼의 진세노사이드는 이 세 작동 부류 가운데 최소 두 부류와의 상호작용이 실험적으로 입증되어 있어, 인삼의 다면적(多

열충격단백질(熱衝擊蛋白質, heat shoc
분자 샤페론으로서 스테로이드 수용체의 세포질 내 안정화와 리간드 결합 적격 형태 유지에 관여하는 단백질군 (HSP90, HSP70 등)
보조억제인자(補助抑制因子, corepress
리간드 비결합 상태의 제2부류 핵수용체에 결합하여 히스톤 탈아세틸화를 통해 전사를 억제하는 단백질 (NCoR, SMRT 등)
역전 반복(直接反復, direct repeat)
보조활성인자(補助活性因子, coactivat
허용적 이합체(permissive heterodime
핵수용체에 모집되어 히스톤 아세틸화 등을 통해 전사를 촉진하는 단백질 (SRC/p160, CBP/p300 등)
RXR 파트너 등)

面的) 약리 작용을 핵수용체 수준에서 이해하는 데 유용한 사례를 제공한다. 제1부류와 관련하여, Chan 등 [135]은 진세노사이드 Rg1이 ER α (NR3A1)에 대해 에스트라디올의 약 1/10,000 수준의 친화도로 결합하여 전사 활성화를 유도함을 MCF-7 세포 추에서의 리포터 유전자 분석과 방사성 리간드 경쟁 결합 실험(radioligand competition binding assay)으로 입증하였다. 제2부류와 관련하여, Han 등 [44]은 20(S)-프로토파낙사트리올(PPT)이 PPAR γ (NR1C3)를 활성화하여 지방세포 분화 표지 유전자(aP2, 아디포넥틴)의 발현을 증가시킴을 3T3-L1 세포에서 확인하였으며, Shang 등 [171]은 진세노사이드 Rb1이 PPAR γ 2 및 C/EBP α 유전자 발현을 웨스턴 블롯(western blot)과 실시간 역전사 중합효소 연쇄 반응(real-time RT-PCR)으로 정량하여 농도 의존적 촉진 효과를 보고하였다. 제3부류(NR4A)와 진세노사이드의 직접적 상호작용은 아직 입증되지 않았으나, NR4A1(Nur77)이 세포 사멸(apoptosis) 조절에 핵심적 역할을 하고 인삼의 항암 활성과 기능적으로 중첩되는 영역이 넓다는 점에서(Leung and Wong, 2010), 향후 연구의 유력한 주제로 남아 있다. 이후 절에서는 48종 개별 수용체를 순차적으로 검토하면서, 각 수용체의 작동 부류가 진세노사이드 작용 기전에 어떤 함의를 갖는지를 구체적으로 논의한다.

12.4 고아 입양의 연대기 — 거꾸로 선 내분비학

고전 내분비학(classical endocrinology)의 역사는 호르몬(hormone)의 발견에서 시작되었다. 1902년 Bayliss와 Starling이 세크레틴(secretin)을 기술한 이래, 내분비학의 표준 경로는 생리적 현상의 관찰에서 출발하여 활성 물질을 정제하고, 그 물질이 결합하는 수용체를 동정하는 '호르몬 → 수용체' 방향이었다 [17]. 에스트로겐(estrogen), 글루코코르티코이드(glucocorticoid), 갑상선 호르몬(thyroid hormone) 등 스테로이드·갑상선 호르몬 수용체 상위가족(superfamily)의 창립 구성원들은 모두 이 경로를 통해 동정되었다 [3]. 리간드(ligand)가 먼저 알려져 있었으므로, 수용체 클로닝(cloning)은 이미 알려진

생리학을 분자 수준에서 확인하는 작업이었다. 이 시기에 핵수용체 연구의 난이도는 수용체 단백질의 정제와 cDNA 확보에 집중되어 있었으며, 리간드의 정체는 이미 주어진 전제였다.

1985년 이후 상동성 기반 cDNA 클로닝(homology-based cDNA cloning) 기술이 보급되면서 이 패러다임은 역전되기 시작하였다. Evans 연구진이 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)의 DNA-결합 도메인(DNA-binding domain, DBD) 서열을 탐침(probe)으로 사용하여 cDNA 라이브러리를 저엄격도 하이브리드화(low-stringency hybridization)로 탐색한 결과, 기존에 알려진 호르몬 수용체와 구조적으로 유사하지만 리간드가 전혀 알려지지 않은 수십 개의 서열이 발견되었다 [17]. 이들은 '고아 핵수용체(orphan nuclear receptor)'로 명명되었으며, 1999년 통합 명명법(unified nomenclature)이 제정될 당시 핵수용체 상위가족 48종(사람 기준) 가운데 절반 이상이 고아 상태였다 (Nuclear Receptors Nomenclature Committee, 1999). 게놈(genome) 시대가 열어젖힌 이 새로운 풍경에서, 수용체는 알려져 있으되 리간드는 미지의 영역으로 남게 되었다.

고아 수용체의 등장은 내분비학의 논리를 근본적으로 역전시켰다. 수용체 서열이 먼저 주어지고 리간드를 사후에 찾는 이 접근법을 Kliewer, Lehmann, Willson은 '역내분비학(逆內分泌學, reverse endocrinology)'이라 명명하였다 [26]. 역내분비학의 표준 실험 전략은 다음과 같다. 첫째, 고아 수용체의 리간드-결합 도메인(ligand-binding domain, LBD)을 효모 전사인자(轉寫因子) GAL4의 DNA-결합 도메인에 융합한 키메라 단백질(chimeric protein)을 제작한다. 둘째, 이 키메라와 GAL4-반응 리포터 유전자(reporter gene)를 포유류 세포주(cell line)에 공동 형질주입(co-transfection)한다. 셋째, 후보 화합물 라이브러리(compound library) — 천연 지질, 스테로이드 대사체, 이종생체물질(異種生體物質, xenobiotics) — 를 처리하여 리포터 활성의 증가를 측정한다 [26]. 이 GAL4-LBD 키메라 분석법(chimeric reporter assay)은 내인성 수용체의 간섭을 배제할 수 있다는 장점이 있어 1990년대 고아 입양의 핵심 도구가 되었다

27).

역내분비학 전략으로 가장 먼저 입양된 고아 중 하나는 간세포 핵인자 4α(肝細胞核因子, hepatocyte nuclear factor 4α, HNF4α; NR2A1)이다. Sladek 등은 1990년 간 특이적 전사인자로 HNF4α를 핵수용체 상위가족의 구성원으로 클로닝하였으나 [28], 그 내인성 리간드는 8년간 미지의 상태로 남아 있었다. 1998년 Hertz 등은 방사성 표지 지방산 아실-CoA 티오에스터(fatty acyl-CoA thioester; [³H]-palmitoyl-CoA)를 이용한 경쟁적 결합 분석(competitive binding assay)을 통해 지방산 아실-CoA가 HNF4α의 LBD에 직접 결합함을 입증하였다 [29]. 이후 Dhe-Paganon 등은 HNF4α LBD의 X선 결정 구조(X-ray crystal structure)를 2.0 Å 분해능(resolution)으로 해석하여, 리간드-결합 포켓(ligand-binding pocket) 내부에 지방산이 단단히 묻혀 있음을 시각적으로 확인하였다 [30]. Wisely 등의 독립적 결정 구조 분석 역시 동일한 결론에 도달하였으며, HNF4α가 대장균(大腸菌, Escherichia coli) 발현계에서도 포켓에 세균 유래 지방산을 포획한 채 정제된다는 사실을 보고하였다 [31]. 이 결과는 HNF4α가 세포 내 지방산 농도를 감지하는 대사 센서(metabolic sensor)일 가능성을 제시하였다.

퍼옥시좀 증식제 활성화 수용체(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 가족의 입양은 역내분비학의 대표적 성공 사례이다. 1990년 Issemann과 Green은 퍼옥시좀 증식제(peroxisome proliferator)인 클로피브레이트(clofibrate)에 반응하는 핵수용체를 마우스 간에서 클로닝하고 이를 PPARα(NR1C1)로 명명하였다 [32]. 그러나 퍼옥시좀 증식제는 합성 화합물이므로 내인성 리간드가 아니었다. 1992년 Dreyer 등은 PPARα가 지방산(fatty acid) 및 에이코사노이드(eicosanoid)에 반응함을 발견하였고 [33], 1997년 Krey 등은 코-활성인자 의존적 수용체 리간드 분석법(coactivator-dependent receptor ligand assay, CARLA)을 개발하여 류코트리엔 B_4(leukotriene B_4)와 8(S)-HETE가 PPARα를 활성화함을 체계적으로 입증하였다 [34]. PPARγ(NR1C3)의 경우, 1995년 Forman 등이 프로스타글란딘 대사체 15-데옥시-$\Delta^{12,14}$-

역내분비학(逆內分泌學, reverse endo
수용체 서열을 먼저 확보한 뒤 이에 결합하는 내인성 리간드를 탐색하는 연구 전략. 고전 내분비학의 '호르몬 → 수용체' 순서를 역전시킨다.

프로스타글란딘 J_2 (15-deoxy-$\Delta^{12,14}$-prostaglandin J_2, 15d-PGJ_2)를 내인성 리간드 후보로 제시하였으며 [35], 같은 해 Lehmann 등은 합성 항당뇨병제 티아졸리딘디온(thiazolidinedione, TZD)이 PPARγ의 고친화도 리간드(Kd ≈ 40 nM, 로시글리타존 기준)임을 경쟁적 결합 분석으로 입증하였다 [20].

간 X 수용체(肝 X 受容體, liver X receptor, LXR) 가족의 입양은 콜레스테롤(cholesterol) 대사 연구에 새로운 지평을 열었다. 1996년 Janowski 등은 GAL4-LXRα 키메라 리포터 분석법을 활용하여 천연 산화스테롤(oxysterol) 라이브러리를 스크리닝하였고, 22(R)-하이드록시콜레스테롤(22(R)-hydroxycholesterol)과 24(S),25-에폭시콜레스테롤(24(S),25-epoxycholesterol)이 마이크로몰(μM) 수준의 EC_{50}로 LXRα(NR1H3)를 활성화함을 입증하였다 [36]. 산화스테롤은 콜레스테롤 대사의 중간체이므로, LXR의 입양은 세포 내 콜레스테롤 과잉을 감지하여 유출(efflux) 경로를 활성화하는 피드포워드(feedforward) 메커니즘의 분자적 기반을 제공하였다 [13]. 이후 LXR은 대식세포(macrophage)의 역(逆)콜레스테롤 수송(reverse cholesterol transport)에서 ABCA1 유전자를 직접 유도하는 핵심 전사인자로 확립되었다.

1999년은 핵수용체 분야의 기념비적 해였다. 같은 주 Science 지에 실린 두 편의 논문이 파르네소이드 X 수용체(farnesoid X receptor, FXR; NR1H4)의 내인성 리간드가 담즙산(膽汁酸, bile acid)임을 독립적으로 보고하였다. Makishima 등은 케노데옥시콜산(chenodeoxycholic acid, CDCA)이 FXR LBD에 직접 결합하여 코-활성인자 SRC-1의 모집을 촉진함을 AlphaScreen 기반 코-활성인자 모집 분석법(cofactor recruitment assay)으로 입증하였다 [37]. Parks 등은 세포 기반 리포터 분석에서 CDCA의 EC_{50}가 약 10 μM임을 보고하였으며, 이는 장간(腸肝) 순환 시 문맥혈(portal blood) 내 담즙산 농도 범위(약 20–50 μM)와 일치하였다 [38]. FXR의 입양은 담즙산이 단순한 소화 보조제(digestive aid)가 아니라 내분비 신호전달 분자(signaling molecule)임을 확립한 전환점이었으며, 이후

CARLA (coactivator-dependent rece
리간드 결합에 의한 코-활성인자 펩타이드(LXXLL 모티프)의 수용체 모집을 형광 또는 방사성 표지로 검출하는 무세포(無細胞) 분석법. Krey 등 [^34]이 PPAR 리간드 동정에 최초 적용하였다.

FXR 작용제(agonist)인 오베티콜산(obeticholic acid)의 임상 개발로 이어졌다.

이종생체물질 수용체(xenobiotic receptor)인 프레그난 X 수용체(pregnane X receptor, PXR; NR1I2)와 구성적 안드로스탄 수용체(構成的 安德羅斯坦 受容體, constitutive androstane receptor, CAR; NR1I3)의 입양은 약물 대사(drug metabolism)의 전사적 조절 기전을 해명하였다. 1998년 Kliewer 등은 GAL4-LBD 분석법으로 프레그나놀론 16α-카르보니트릴(pregnenolone 16α-carbonitrile, PCN)이 마우스 PXR을 활성화함을 보고하였고 [39], 같은 해 Blumberg 등은 사람 PXR 오솔로그(orthologue)인 SXR(steroid and xenobiotic receptor)이 리팜피신(rifampicin)에 반응함을 발견하였다 [40]. PXR의 LBD는 핵수용체 중 가장 넓은 리간드-결합 포켓(약 1,200 Å³)을 보유하여, 구조적으로 다양한 이종생체물질을 수용할 수 있다. CAR은 1994년 Baes 등에 의해 고아 수용체로 클로닝되었으나 [41], 1998년 Honkakoski 등이 페노바르비탈(phenobarbital) 반응 인핸서(enhancer) 모듈의 활성화를 매개함을 보여 이종생체물질 감지기로서의 기능이 입증되었다 [42]. PXR과 CAR은 CYP3A4, CYP2B6 등 약물대사효소(drug-metabolizing enzyme)의 전사를 조절하여, 약물-약물 상호작용(drug-drug interaction)의 분자 기전을 설명한다 [27].

표 표 12-4. 고아 핵수용체의 주요 입양 연대기

수용체	표준명	동정된 리간드	연도	핵심 실험 방법	출처
HNF4α	NR2A1	지방산 아실-CoA 티오에스터	1998	[³H]-palmitoyl-CoA 경쟁적 결합 분석	Hertz et al., 1998
PPARα	NR1C1	지방산, 류코트리엔 B_4, 8(S)-HETE	1992–1997	CARLA (코-활성인자 의존적 수용체 리간드 분석)	Dreyer et al., 1992; Krey et al., 1997
PPARγ	NR1C3	15d-PGJ_2 (내인성); TZD (합성)	1995	세포 기반 리포터 분석, 경쟁적 결합	Forman et al., 1995; Lehmann et al., 1995
LXRα	NR1H3	산화스테롤 (22(R)-HC, 24(S),25-에폭시콜레스테롤)	1996	GAL4-LXRα 키메라 리포터 분석	Janowski et al., 1996
FXR	NR1H4	담즙산 (CDCA, CA, DCA)	1999	AlphaScreen 코-활성인자 모집, 세포 기반 리포터	Makishima et al., 1999; Parks et al., 1999
PXR	NR1I2	프레그나놀론 16α-카르보니트릴 (마우스); 리팜피신 (사람)	1998	GAL4-LBD 키메라 리포터 분석	Kliewer et al., 1998; Blumberg et al., 1998
CAR	NR1I3	안드로스타놀 (역작용제); CITCO (작용제)	1998	CYP2B 페노바르비탈 반응 인핸서 활성 분석	Honkakoski et al., 1998; Baes et al., 1994

고아 핵수용체 연구의 역사적 역설은, 일부 경우 약물(drug)이 표적 수용체(target receptor)의 정체보다 수십 년 먼저 임상에 도입되었다는 점이다. 피브레이트(fibrate) 계열 고지혈증 치료제인 클로피브레이트는 1962년 임상 도입되어 혈중 트리글리세리드(triglyceride)를 효과적으로 낮추었으나, 그 분자 표적이 PPARα임이 밝혀진 것은 1990년이었다 [32]. 피브레이트 투여가 간에서 퍼옥시좀의 수와 크기를 증가시킨다는 형태학적 관찰은 1960년대부터 보고되었지만, 이 현상을 매개하는 전사인자의 존재는 28년간 미지의 상태로 남아 있었다. 티아졸리딘디온(TZD) 계열 항당뇨병제는 1980년대부터 인슐린 감수성(insulin sensitivity)을 개선하는 것으로 알려져 임상시험이 진행되었으나, Lehmann 등이 TZD가 PPARγ의 고친화도 리간드임을 입증한 것은 1995년이었다 [20]. 약물이 표적보다 먼저 존재

하였다는 이 역설은, 역내분비학 전략이 단순한 기초 연구를 넘어 기존 치료제의 작용 기전(mechanism of action)을 분자 수준에서 재정의하는 강력한 도구였음을 보여 준다.

2000년대 이후 고아 핵수용체의 리간드 탐색은 화학생물학(化學生物學, chemical biology) 스크리닝 기법의 발전과 함께 가속되었다 [43]. 전통적 GAL4-LBD 리포터 분석 외에도 다양한 고처리량(high-throughput) 플랫폼이 도입되었다. 시간분해 형광 공명 에너지 전이(time-resolved fluorescence resonance energy transfer, TR-FRET) 기반 코-활성인자 모집 분석법은 384-웰(well) 이상의 형식으로 자동화되어 수만 종의 화합물을 수일 내에 스크리닝할 수 있게 되었다 [27]. 표면 플라스몬 공명(surface plasmon resonance, SPR) 및 등온 적정 열량측정(isothermal titration calorimetry, ITC)은 결합 동역학(binding kinetics)과 열역학적 파라미터를 실시간으로 측정하여, 리포터 분석에서 얻은 양성 결과(hit)의 직접 결합 여부를 독립적으로 검증하는 데 활용되었다. 최근에는 대사체학(metabolomics)과 결합한 접근법 — 조직 추출물(tissue extract)을 분획(fractionation)하여 LC-MS/MS로 활성 분획의 화학적 정체를 동정하는 전략 — 이 장내 미생물(gut microbiome) 대사체를 포함한 새로운 리간드 후보군을 제시하고 있으며, 이는 역내분비학 패러다임의 적용 범위를 내인성 대사체에서 공생 미생물 유래 대사체로 확장하고 있다 [26].

역내분비학 패러다임은 전통 약용식물(traditional medicinal plant) 유래 성분의 핵수용체 활성 평가에도 직접 적용되었다. 인삼(人蔘, Panax ginseng) 사포닌(saponin)의 비당체(aglycone)인 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD)에 대해 Han 등은 GAL4-PPARγ 키메라 리포터 분석법을 적용하여, 20(S)-프로토파낙사디올이 농도 의존적으로 PPARγ 전사 활성을 증가시킴을 3T3-L1 지방전구세포(preadipocyte)에서 입증하였다 [44]. 이 연구에서 20(S)-PPD 처리 시 PPARγ 표적 유전자인 aP2(adipocyte protein 2)와 아디포넥틴(adiponectin)의 mRNA 발현이 유의하게 증가하였으며, 이 패턴은 TZD 계열 합성 리간드의 작용과 유사하였다. 인삼 다마란(dammarane)계

리간드 트랩 분석법(ligand trap assay) 수용체 LBD 단백질을 조직 또는 혈장 추출물과 반응시킨 뒤, 포획된 소분자를 질량분석(mass spectrometry)으로 동정하는 비편향적(unbiased) 리간드 발굴 전략.

그림 12-3
역내분비학 패러다임의 비교 도식. 상단: 고전적 접근 — 생리적 관찰 → 활성 물질 정제 → 수용체 동정 (호르몬 → 수용체). 하단: 역방향 접근 — cDNA 서열 발견 → GAL4-LBD 키메라 리포터 구축 → 화합물 라이브러리 스크리닝 → 리간드 동정 (수용체 → 리간드). 1990년대 주요 입양 사건(PPARs 1992-1997, LXR 1996, PXR/CAR 1998, FXR 1999)이 하단 타임라인에 배치된다.

트리테르펜이 핵수용체의 리간드-결합 포켓에 직접 진입할 수 있다는 이 발견은, 역내분비학 스크리닝 전략이 천연물(natural product) 약리학에서 분자 표적을 규명하는 데에도 유효한 도구임을 입증한 사례이다.

12.5 남은 고아들과 회색 지대

역내분비학의 성공적인 '입양 러시'에도 불구하고, 48종 핵수용체 가운데 일부는 여전히 내인성 리간드가 동정되지 않은 '진정한 고아(true orphan)' 또는 '구조적 고아(structural orphan)' 상태에 머물러 있다. 이 범주의 대표적 사례가 NR4A 아족(亞族, subfamily)으로, Nur77(NGFI-B; NR4A1), Nurr1(NR4A2), NOR-1(NR4A3)의 세 구성원을 포함한다 [3]. 이들이 고아로 남아 있는 이유는 생화학적 스크리닝의 한계가 아니라, 수용체 자체의 구조적 특성에서 비롯된다. 동시에 '회색 지대(gray zone)'에 놓인 수용체들도 존재하는데, 이들은 리간드 후보가 제시되었으나 생리적 농도에서의 활성, 내인성 존재 여부, 또는 결합의 기능적 의미가 학계에서 완전히 합의되지 않은 사례를 가리킨다 [26,45].

구조적 고아(structural orphan) 리간드-결합 포켓이 구조적으로 폐쇄되거나 벌키 소수성 잔기(bulky hydrophobic residue)로 채워져 소분자 결합이 물리적으로 불가능하거나 극히 제한되는 핵수용체. NR4A 아족이 대표적이다.

NR4A 아족이 영구적 고아일 가능성을 지지하는 결정적 증거는 2003년 Wang 등의 Nurr1(NR4A2) LBD 결정 구조에서 제시되었다. Wang 등은 Nurr1 LBD를 대장균에서 발현·정제하여 2.2 Å 분해능의 X선 결정 구조를 해석하였다 [14]. 통상적인 핵수용체 LBD에는 소수성 리간드를 수용하는 약 600–1,400 Å³ 부피의 리간드-결합 포켓이 존재하지만, Nurr1 LBD에서는 이 포켓 위치에 페닐알라닌(Phe), 류신(Leu), 아이소류신(Ile) 등의 벌키 소수성 잔기가 촘촘히 채워져 있어 사실상 빈 공동(cavity)이 존재하지 않았다 [14]. 측정된 포켓 부피는 약 200 Å³ 에 불과하였으며, 이는 PPARγ(약 1,300 Å³)나 PXR(약 1,200 Å³)의 6분의 1 수준이다. 결정적으로, Nurr1의 AF-2 나선(activation function-2 helix, helix 12)은 리간드 부재 상태에서도 활성 배위(active conformation)를 안정적으로 채택하고 있었다. 나선 12와 나선 3, 나선 4 사이의 소수성 접촉

(hydrophobic contact)이 코-활성인자 결합면 (coactivator-binding surface)을 구성하였으며, 이는 이 수용체가 리간드 결합 없이도 구성적으로(constitutively) 전사를 활성화할 수 있음을 의미한다 [14].

리간드가 없다면 NR4A 아족의 전사 활성은 어떻게 조절되는가? 현재까지 밝혀진 주요 조절 메커니즘은 세 가지이다. 첫째, 발현 수준(expression level) 자체의 급격한 조절이다. Nur77과 NOR-1은 즉각 초기 유전자(immediate early gene)로서, 성장 인자(growth factor), 사이토카인(cytokine), 스트레스 신호에 의해 수분 이내에 전사가 급격히 유도된다 [3]. 따라서 수용체 단백질의 절대량 변화가 리간드 결합을 대신하여 표적 유전자 발현의 스위치 역할을 수행한다. 둘째, 번역후 변형 (post-translational modification)이다. Akt 키나아제(kinase)에 의한 Nur77의 세린 351번 인산화는 핵-세포질 간 이동 (nucleocytoplasmic shuttling)을 촉발하여, 핵 내 전사 활성화 기능을 세포질의 미토콘드리아 경로로 전환시킨다. 셋째, 이량체화(dimerization) 파트너의 선택으로, Nur77은 호모이량체(homodimer), Nurr1/RXR 헤테로이량체(heterodimer), 또는 Nur77/Nurr1 헤테로이량체를 형성할 수 있으며, 각 조합은 NBRE(NGFI-B response element), NurRE, 또는 DR5 등 서로 다른 DNA 반응 요소에 결합하여 상이한 표적 유전자 세트를 조절한다 [14].

회색 지대의 가장 오래되고 논쟁적인 사례는 레티노이드 X 수용체(retinoid X receptor, RXR; NR2B1-3)의 내인성 리간드에 관한 것이다. RXR은 1990년대 초 9-시스 레티노산(9-cis retinoic acid, 9-cis RA)이 내인성 리간드로 제안되었다. 이 제안은 시험관 내(in vitro) 조건에서 9-cis RA가 RXR에 높은 친화도(Kd ≈ 10 nM)로 결합하고 전사를 강력히 활성화한다는 데이터에 기반하였다. 그러나 이후 다수의 연구진이 엄격한 분석 조건 — 빛 차단 하 저온 시료 처리, 내부 표준물질 사용 — 을 적용하여 생체 조직에서 9-cis RA를 검출하는 데 반복적으로 실패하였다 [46]. 비판자들은 시료 처리 과정에서 전체-트랜스 레티노산(all-trans RA)의 산 촉매 이성화(acid-catalyzed

isomerization)에 의한 인위적 생성물(artifact)일 가능성을 제기 하였으며, 이 논쟁은 20년 이상 지속되었다. RXR이 핵수용체 상위가족에서 가장 중요한 헤테로이량체 파트너임을 고려할 때, 그 내인성 리간드의 정체는 단순한 생화학적 문제를 넘어 핵수용체 신호전달 네트워크 전체의 이해에 영향을 미치는 근본적 질문이었다.

RXR 리간드 논쟁에 새로운 전환점을 제공한 것은 2015년 Rühl 등의 연구이다. Rühl 등은 비타민 A 결핍 마우스(vitamin A-deficient mouse)와 정상 마우스의 조직 추출물을 역상(逆相) HPLC(reverse-phase HPLC)와 탠덤 질량분석(LC-MS/MS)으로 체계적으로 비교하여, 9-시스-13,14-다이하이드로레티노산(9-cis-13,14-dihydroretinoic acid, 9-cis-dhRA)이라는 새로운 레티노이드가 마우스 혈청, 간, 뇌를 포함한 다수 조직에서 나노몰 농도로 안정적으로 검출됨을 보고하였다 [46]. 13,14-위치의 이중결합(double bond)이 환원된 이 대사체는 9-cis RA보다 화학적으로 안정하여 시료 처리 과정에서의 이성화 가능성이 현저히 낮았다. GAL4-RXR 리포터 분석에서 9-cis-dhRA는 RXR α를 농도 의존적으로 활성화하였고, 비타민 A 결핍 마우스에 9-cis-dhRA를 경구 투여하면 RXR 의존적 유전자 발현이 회복되었다 [46]. 이 결과는 20년간의 9-cis RA 논쟁을 우회하여, 9-cis-dhRA가 RXR의 진정한 내인성 리간드일 가능성을 제시하였다. 다만 사람 조직에서의 검출 재현, 결합 친화도와 생리적 농도 사이의 정량적 일치, 그리고 9-cis-dhRA 생합성 효소의 유전적 검증은 여전히 후속 연구를 필요로 하는 미해결 과제이다.

에스트로겐 관련 수용체(estrogen-related receptor, ERR) 가족은 회색 지대의 또 다른 중요한 사례이다. 1988년 Giguère 등은 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)의 DBD 서열을 탐침으로 사용하여 ERR α (NR3B1)를 클로닝하였으나, 에스트로겐 자체에는 반응하지 않는다는 사실을 확인하였다 [47]. 이후 ERR β (NR3B2)와 ERR γ (NR3B3)가 추가로 동정되었다. 2002년 Greschik 등은 ERR γ LBD의 결정 구조(1.5 Å 분해능)를 해석하여, 리간드 부재 상태에서 AF-2 나선이 활성 배위를

채택하고 있음을 보고하였다 [48]. Kallen 등은 ERR α LBD와 코-활성인자 PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α) 펩타이드의 복합체 결정 구조를 2.1 Å 분해능으로 분석하여, 리간드 없이도 코-활성인자가 안정적으로 결합할 수 있음을 구조적으로 입증하였다 [49]. ERR 가족의 리간드-결합 포켓은 다른 핵수용체에 비해 현저히 작으며 (ERR α 약 100 Å^3), 합성 역작용제(inverse agonist)인 XCT790이나 화합물 29(compound 29)에 의해 기저 활성이 억제될 수 있지만, 생리적 조건에서 이 포켓을 점유하는 내인성 소 분자는 현재까지 동정되지 않았다 [50].

ERR 가족의 기능적 중요성은 코-활성인자 PGC-1 α와의 밀접한 기능적 연결(functional coupling)을 통해 확립되었다. PGC-1 α는 1998년 Puigserver 등에 의해 갈색지방(brown adipose tissue)의 적응적 열 생성(adaptive thermogenesis)에 관여하는 핵수용체 코-활성인자로 동정되었다 [51]. 이후 Schreiber 등은 PGC-1 α가 미토콘드리아 생합성(mitochondrial biogenesis)을 유도할 때 ERR α를 필수 매개자(essential mediator)로 사용함을 보여 주었다 [52]. 구체적으로, PGC-1 α 과발현(overexpression) 시 유도되는 미토콘드리아 유전자 — 사이토크롬 c(cytochrome c), ATP 합성효소(ATP synthase) β-소단위, 미토콘드리아 전사인자 A(mitochondrial transcription factor A, TFAM) — 의 프로모터에 ERR 반응 요소(ERR response element, ERRE; 합의 서열 TNAAGGTCA)가 존재하며, ERR α 또는 ERR γ의 소간섭 RNA(小干涉 RNA, siRNA) 매개 발현 억제 시 PGC-1 α의 미토콘드리아 생합성 유도 효과가 소실됨이 확인되었다 [52,50]. 이 결과는 ERR 가족이 리간드 결합이 아닌 코-활성인자 가용성(coactivator availability)에 의해 기능적으로 조절되는 독특한 핵수용체 작동 모델을 제시한다.

간 수용체 동족체-1(肝受容體同族體, liver receptor homolog-1, LRH-1; NR5A2)과 스테로이드 합성 인자-1(steroidogenic factor-1, SF-1; NR5A1)은 고아와 입양 사이의 경계에 놓인 흥미로운 사례이다. 2005년 Krylova 등은

역작용제(逆作用劑, inverse agonist) 구성적 활성(constitutive activity)을 지닌 수용체의 기저 전사 활성을 리간드 비처리 수준 이하로 억제하는 화합물. 활성을 기저 수준으로만 되돌리는 중립적 길항제(neutral antagonist)와 구별된다.

SF-1과 LRH-1 LBD의 결정 구조를 해석하여, 두 수용체의 포켓 내부에 포스파티딜이노시톨(phosphatidylinositol, PI)이 결합되어 있음을 발견하였다 [53]. 전자밀도 지도(electron density map)에서 인지질(燐脂質, phospholipid)의 두 아실 사슬(acyl chain)이 포켓의 소수성 채널을 점유하고 있었으며, 포스포이노시톨 머리기(head group)는 포켓 입구에서 수소결합(hydrogen bond) 네트워크를 형성하고 있었다 [53]. Ortlund 등은 독립적으로 LRH-1 LBD에서 인지질 결합을 확인하였으며, 소형 이종 파트너(small heterodimer partner, SHP; NR0B2)가 인지질 결합과 경쟁적으로 LRH-1 활성을 억제함을 보고하였다 [54]. 그러나 포켓 내 인지질이 대장균 발현계에서 유래한 인위적 산물인지, 아니면 포유류 세포 내에서 능동적으로 교환되는 조절성 리간드인지에 대한 논쟁이 계속되고 있다 [45]. Forman은 진정한 핵수용체 리간드의 인정을 위해서는 결합 사실 자체를 넘어 리간드 농도의 동적 변화가 수용체 활성의 생리적 조절로 이어진다는 증거가 필수적임을 강조하였다.

고아 핵수용체의 리간드 동정은 단일 실험으로 완결되지 않으며, 다단계 증거 축적을 요구한다. 이를 '증거 사다리(evidence ladder)'로 체계화할 수 있다 [45]. 첫 번째 단은 직접 결합(direct binding)으로, 방사성 리간드 결합 분석, ITC, 또는 SPR로 해리상수(Kd)를 정량한다. 두 번째 단은 세포 기반 전사 활성(cell-based transcriptional activity)으로, GAL4-LBD 키메라 또는 전장(全長, full-length) 수용체를 사용한 리포터 분석에서 EC_{50}를 결정한다. 세 번째 단은 구조적 근거(structural evidence)로, X선 결정학이나 크라이오-전자현미경(cryo-EM)으로 리간드가 LBD 포켓 내에 위치함을 시각적으로 확인한다. 네 번째 단은 생리적 농도(physiological concentration)의 일치로, LC-MS/MS 등으로 표적 조직 내 후보 리간드의 농도가 EC_{50} 이상임을 입증한다. 다섯 번째 단은 유전적 검증(genetic validation)으로, 리간드 생합성 효소의 KO 동물(knockout animal) 또는 수용체 LBD 점 돌연변이(point mutation) 모델에서 예측된 표현형(phenotype)이 재현되는지 확인한다 [45,55]. 다섯 단 모두를 완전히 충족하는 핵수용체-리간드 쌍은 여전히 소

수이며, 대다수의 입양된 고아는 3–4단 수준에서 합의가 형성되어 있다.

증거 사다리(evidence ladder) 핵수용체의 내인성 리간드를 입증하기 위한 다단계 검증 체계. 직접 결합 → 전사 활성 → 구조적 근거 → 생리적 농도 → 유전적 검증의 5단계로 구성되며, 상위 단계를 충족할수록 리간드 동정의 신뢰도가 높아진다

표 표 12-5. 핵수용체 리간드 검증의 증거 사다리 — 각 단계의 요건과 대표 사례

증거 단계	요구 실험	충족 기준	대표 검증 사례	출처
1단: 직접 결합	방사성 리간드 결합 분석, ITC, SPR	Kd 〈 10 μM	CDCA → FXR (Kd ≈ 10 μM)	Makishima et al., 1999
2단: 전사 활성	세포 기반 리포터 (GAL4-LBD 또는 전장 수용체)	EC_{50} ≤ 조직 내 농도	산화스테롤 → LXRα (EC_{50} 1–5 μM)	Janowski et al., 1996
3단: 구조적 근거	X선 결정학, 크라이오-EM	포켓 내 리간드 전자밀도 확인	지방산 → HNF4α (2.0 Å 구조)	Dhe-Paganon et al., 2002
4단: 생리적 농도	LC-MS/MS 조직 정량, 동위원소 희석법	조직 내 농도 ≥ EC_{50}	9-cis-dhRA → RXR (혈청 nM 검출)	Rühl et al., 2015
5단: 유전적 검증	KO 동물, 조건부 KO, LBD 점 돌연변이	리간드 제거 시 표현형 재현	Rev-erbα/β DKO 대사·행동 표현형	Cho et al., 2012

고아 핵수용체 및 회색 지대 수용체의 기능적 조절 메커니즘은 인삼 활성 성분의 약리 작용을 재해석하는 새로운 관점을 제공한다. 특히 ERRα–PGC-1α 축은 인삼 사포닌의 에너지 대사 조절 효과와 밀접하게 관련된다. Shen 등은 진세노사이드(ginsenoside) Rb1을 고지방식이(high-fat diet) 비만 쥐에 복강 내 주사(intraperitoneal injection, 10 mg/kg/day, 4주)한 결과, 간 조직에서 AMPK(AMP-activated protein kinase) 인산화가 유의하게 증가하고 하류의 PGC-1α 발현이 상향 조절됨을 보고하였다 [56]. AMPK 활성화에 의한 PGC-1α 발현 증가는 ERRα 의존적 미토콘드리아 유전자 프로그램의 활성화로 이어질 수 있으므로 [52], 진세노사이드 Rb1의 지방간(fatty liver) 개선 효과 — Shen 등의 연구에서 간 트리글리세리드가 약 40% 감소 — 의 일부는 ERRα 경로를 통해 매개될 가능성이 있다. 이처럼 리간드 비의존적 핵수용체의 기능은 코-활성인자 가용성이라는 우회 경로를 통해 인삼 성분에 의해 간접적으로 조절될 수 있으며, 이는 고아 핵수용체를 인삼 약리학의 새로운 표적 후보로 고려해야 할 근거가 된다.

그림 12-4 NR4A 아족(Nurr1) 리간드-결합 도메인의 구조적 특징 비교. 좌측: PPARγ LBD — 넓은 리간드-결합 포켓(약 1,300 Å³)에 티아졸리딘디온 리간드(구체 모델)가 결합. 우측: Nurr1 LBD — 벌키 소수성 잔기(Phe, Leu, Ile; 막대 모델)로 채워진 포켓(약 200 Å³). AF-2 나선(적색)은 두 경우 모두 활성 배위를 채택하나, Nurr1에서는 리간드 없이도 이 배위가 안정적으로 유지된다. Wang et al. (2003) 및 Lehmann et al. (1995) 결정 구조 데이터 기반.

12.6 발현의 지도 — 어디에 사는가

핵수용체의 기능적 역할을 이해하기 위한 전제 조건은 각 수용체가 어떤 조직(tissue)에, 어떤 세포형(cell type)에, 어떤 시점에 발현되는가를 아는 것이다. 48종 핵수용체의 리간드와 표적 유전자가 점차 밝혀지고 있었지만, 2000년대 중반까지 모든 핵수용체의 발현을 동일한 실험 조건에서 체계적으로 비교한 연구는 존재하지 않았다 [18]. 개별 수용체에 대한 노던 블롯(Northern blot) 또는 면역조직화학(immunohistochemistry, IHC) 데이터는 산재해 있었으나, 실험실마다 상이한 조건 — 동물 연령, 성별, 식이, RNA 추출 방법, 정규화(normalization) 기준 — 으로 인해 수용체 간 정량적 비교는 사실상 불가능하였다. 따라서 동일한 동물 개체, 동일한 RNA 추출 프로토콜, 동일한 정량 플랫폼을 적용한 포괄적 발현 지도의 구축이 요구되었다.

2006년 Bookout 등은 이 공백을 메우는 기념비적 연구를 발표하였다. 그들은 성체 수컷 C57BL/6J 마우스(8–12주령)의 39개 조직 — 뇌(대뇌피질, 소뇌, 시상하부 등 6개 영역), 소화기(위, 십이지장, 공장, 회장, 결장, 간, 췌장), 심혈관(심장, 대동맥), 비뇨기(신장, 방광), 생식기(고환, 전립선, 정낭), 내분비(부신, 갑상선, 뇌하수체), 면역(비장, 흉선), 근골격(골격근), 지방(백색지방, 갈색지방), 피부, 폐, 안구 등 — 에서 RNA를 추출하였다 [18]. 마우스 게놈에 존재하는 49종 핵수용체(사람에 없는 FXRβ/NR1H5 포함) 모두에 대해 정량적 실시간 중합효소 연쇄반응(quantitative real-time PCR, qPCR)을 수행하였으며, TaqMan 프로브(probe) 세트를 설계할 때 각 수용체의 LBD 엑손(exon)을 표적으로 하여 스플라이스 변이체(splice variant) 간 교차반응을 최소화하였다. 모든 시료는 동일한 역전사(reverse transcription) 조건과 이중 내부 대조 유전자(reference gene; 18S rRNA 및 cyclophilin B)로 정규화되었으며, 각 조직당 최소 3마리의 생물학적 반복(biological replicate)이 포함되었다 [18].

Bookout 등은 49종 수용체 × 39개 조직의 발현 행렬(expression matrix)에 대해 피어슨 상관계수(Pearson correlation coefficient) 기반 계층적 클러스터링(hierarchical

clustering)을 적용하였다 [18]. 그 결과, 핵수용체는 크게 두 개의 상위 클러스터(supercluster)로 분지(branching)하였다. 첫 번째 클러스터는 생식·발달·중추신경 관련 수용체(reproductive/developmental/CNS cluster)로, 에스트로겐 수용체(ERα, ERβ), 안드로겐 수용체(androgen receptor, AR), 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR), SF-1, DAX-1(NR0B1), Nurr1, GCNF(germ cell nuclear factor; NR6A1) 등이 포함되었다 [18]. 두 번째 클러스터는 대사·이물질 감지 관련 수용체(metabolic/xenobiotic cluster)로, PPARα, PPARγ, LXRα, FXR, PXR, CAR, HNF4α, ERRα, Rev-erbα 등이 포함되었다. 이 이분법(二分法)은 핵수용체 상위가족의 기능적 분화가 진화적으로 깊은 뿌리를 가지며, 발현 패턴이 기능적 역할의 일차적 예측 인자(predictor)가 될 수 있음을 시사하였다.

대사 모듈에 속하는 핵수용체들은 간, 소장, 신장, 지방조직, 골격근 등 대사적으로 활발한 장기에서 높은 발현을 보이며, 이들 조직에서의 발현 수준은 다른 모든 조직에 비해 10–100배 이상 높은 경우가 흔하였다 [18]. 예를 들어 HNF4α의 간 발현량은 뇌나 골격근의 100배 이상이었으며, FXR은 간과 소장에서의 발현이 다른 조직 대비 50배 이상 높았다. PPARα는 간과 심장에서의 발현이 지배적이었으며, 이 패턴은 이 두 장기가 지방산 β-산화(β-oxidation)에 크게 의존한다는 생리학적 사실과 일치하였다. 반면 생식/발달 모듈의 수용체들은 뇌, 고환, 자궁, 부신 등 특정 조직에 극히 제한된 발현을 보였다. SF-1은 부신과 생식선(gonad)에서만 고발현되었고, GCNF는 고환의 정원세포(spermatogonia)에 거의 한정되었다 [18]. 이러한 조직 특이적 발현 패턴은 약리학적 표적 선택 시 치료 창(therapeutic window)과 부작용(side effect) 예측의 기반이 된다.

발현 모듈(expression module) 계층적 클러스터링에서 유사한 조직 발현 패턴을 공유하는 핵수용체 군(群). Bookout 등 [^18]은 생식/발달 모듈과 대사 모듈의 두 가지 상위 모듈을 동정하였다.

표 표 12-6. 주요 핵수용체의 조직별 발현 분포 (마우스 39개 조직 qPCR 기준)

핵수용체	표준명	주요 발현 조직 (상위 3)	발현 모듈	대표 기능	출처
HNF4α	NR2A1	간 > 신장 > 소장	대사	포도당·지질 대사, 간 분화	Bookout et al., 2006
PPARα	NR1C1	간 > 심장 > 갈색지방	대사	지방산 β-산화	Bookout et al., 2006
PPARγ	NR1C3	백색지방 > 갈색지방 > 결장	대사	지방세포 분화, 인슐린 감수성	Bookout et al., 2006
LXRα	NR1H3	간 > 지방조직 > 비장	대사	콜레스테롤 역수송, 지방산 합성	Bookout et al., 2006
FXR	NR1H4	간 > 소장 > 부신	대사	담즙산 항상성	Bookout et al., 2006
PXR	NR1I2	간 > 소장	대사	이종생체물질 대사, CYP3A 유도	Bookout et al., 2006
Rev-erbα	NR1D1	간 > 갈색지방 > 백색지방	대사/일주기	Bmal1 억제, 시계 부정 피드백	Yang et al., 2006
RORα	NR1F1	소뇌 > 간 > 흉선	대사/일주기	Bmal1 활성화, 면역 조절	Sato et al., 2004
ERRα	NR3B1	심장 > 갈색지방 > 신장	대사	미토콘드리아 생합성, 에너지 대사	Giguère, 2008
SF-1	NR5A1	부신 > 생식선 > 시상하부 VMH	생식/발달	스테로이드 합성	Bookout et al., 2006
Nurr1	NR4A2	중뇌 흑질 > 부신	생식/발달	도파민 뉴런 분화·생존	Wang et al., 2003

핵수용체 발현 지도의 또 다른 핵심 차원(dimension)은 시간적 동태(temporal dynamics), 특히 일주기 리듬(日週期 律動, circadian rhythm)이다. Yang 등은 Bookout 등의 해부학적 프로파일링과 동시에 발표된 동반 논문(companion paper)에서, 마우스 간과 백색지방조직에서 48시간에 걸쳐 4시간 간격으로 채취한 시료의 핵수용체 발현을 qPCR로 정량하였다 [57]. 49종 핵수용체 가운데 약 45%에 해당하는 22종이 간에서 통계적으로 유의한 일주기 진동(circadian oscillation)을 보였으며, 이 비율은 전체 간 전사체(transcriptome)의 일주기 유전자 비율(약 10%)보다 4배 이상 높았다 [57]. 진동의 진폭(amplitude)은 수용

체마다 크게 달라, Rev-erbα (NR1D1)는 최고-최저 발현비(peak-to-trough ratio)가 20배 이상이었으나, RXRα는 2배 미만이었다. 발현 피크의 시점(acrophase)도 수용체마다 상이하여, PPARα는 활동기(**暗期**) 초반에, Rev-erbα는 비활동기(**明期**) 초반에 피크를 보여, 대사 핵수용체들이 시간적으로 엇갈린 위상(staggered phase)으로 하루 주기의 대사 프로그램을 순차적으로 조율함을 시사하였다.

핵수용체와 일주기 시계(circadian clock)의 관계에서 가장 직접적인 역할을 수행하는 것은 Rev-erb 아족(NR1D1, NR1D2)과 ROR 아족(NR1F1-3)이다. 포유류 일주기 시계의 핵심 피드백 루프(core feedback loop)는 CLOCK/BMAL1 헤테로이량체가 Per 및 Cry 유전자를 활성화하고, 축적된 PER/CRY 단백질 복합체가 CLOCK/BMAL1을 억제하는 구조이다 [58]. 이 핵심 루프에 보조 피드백 루프(accessory feedback loop)가 중첩되는데, CLOCK/BMAL1이 Rev-erbα의 전사를 활성화하면, REV-ERBα 단백질은 Bmal1 프로모터의 RORE(ROR response element)에 결합하여 Bmal1 전사를 억제한다 [58]. 반대로 RORα는 동일한 RORE에 결합하여 Bmal1 전사를 활성화한다 [59]. 이 두 핵수용체의 길항적(antagonistic) 조절이 Bmal1 발현의 진동 진폭과 위상을 결정한다. 2012년 Cho 등은 Rev-erbα와 Rev-erbβ를 동시에 제거한 이중 KO 마우스(double knockout mouse)에서 일주기 행동 리듬의 심각한 교란(활동/휴식 주기의 소실)과 함께 간 지질 대사의 광범위한 이상 — 혈중 트리글리세리드 증가, 간 내 지방산 합성 경로의 구성적 활성화 — 을 보고하여, 이 보조 루프가 대사와 시계의 교차점(intersection)임을 유전적으로 입증하였다 [55].

보조 피드백 루프(accessory feedback
Rev-erbα/β와 RORα/γ가 RORE를 매개로 Bmal1 전사를 길항적으로 조절하는 일주기 시계의 보조 회로. 대사 핵수용체 발현의 일주기 진동 진폭과 위상을 결정한다.

Bookout 등의 조직 수준 발현 지도는 2010년대 후반 이후 단일세포 전사체 분석(single-cell transcriptomics)에 의해 세포형 수준으로 해상도가 향상되고 있다. 2018년 발표된 Tabula Muris 프로젝트는 마우스 20개 장기에서 약 100,000개의 단일 세포에 대해 SMART-Seq2 및 10x Genomics Chromium 기반 RNA 시퀀싱을 수행하여, 각 세포형의 전사체를 체계적으로 카탈로그화하였다 (Tabula Muris Consortium, 2018). 이 데이터

에서 핵수용체의 세포형별 발현을 재분석하면, 조직 수준 평균이 가려 왔던 세포간 이질성(intercellular heterogeneity)이 드러난다. 예를 들어 PPARγ는 지방조직 전체에서 높은 발현을 보이지만, 단일세포 분석에서는 성숙 지방세포(mature adipocyte)와 지방줄기전구세포(adipose stem/progenitor cell) 사이에 10배 이상의 발현 차이가 존재한다 (Tabula Muris Consortium,2018). LXRα는 간 조직 수준에서 균일한 발현으로 보고되었으나, 간문맥(portal vein) 주변부와 중심정맥(central vein) 주변부의 간세포(hepatocyte) 사이에 구배(gradient)가 존재할 수 있으며, 간 상주 대식세포(Kupffer cell)에서의 발현은 간세포와 상이한 전사적 조절을 받는다.

핵수용체의 조직 발현 지도만으로는 각 조직에서의 기능적 산출(functional output)을 완전히 예측할 수 없다. 동일한 핵수용체가 동일한 리간드에 의해 활성화되더라도, 조직마다 상이한 코-조절인자(coregulator) 구성(構成)이 표적 유전자 선택과 전사 반응의 방향(활성화 또는 억제)을 결정하기 때문이다 [60,61]. 2011년 Malovannaya 등은 질량분석 기반 단백질체학(proteomics)으로 사람 세포주에서 약 350종의 내인성 코-조절인자 복합체(endogenous coregulator complex)를 동정하여, 코-조절인자의 레퍼토리(repertoire)가 이전 예상보다 훨씬 크고 세포형에 따라 상이함을 보여 주었다 [62]. 예를 들어 PPARγ는 지방세포에서 코-활성인자 MED1(Mediator subunit 1)과의 상호작용을 통해 aP2, 아디포넥틴 등 지방세포 분화 유전자를 활성화하지만, 대식세포에서는 NCoR/SMRT 코-리프레서 복합체(co-repressor complex)와의 상호작용을 통해 iNOS, TNFα 등 염증성 유전자를 억제한다 [61]. 이처럼 수용체 발현 지도와 코-조절인자 발현 지도의 중첩(overlay)이 핵수용체 기능의 조직 특이성을 결정하는 핵심 원리이다.

코-조절인자 코드(coregulator code) 동일한 핵수용체가 조직마다 상이한 코-활성인자 및 코-리프레서 조합과 결합하여 서로 다른 표적 유전자 세트를 조절하는 메커니즘. 수용체 발현 지도와 함께 조직 특이적 기능 산출을 결정한다.

발현 지도의 해석에는 몇 가지 중요한 한계를 인식해야 한다. 첫째, mRNA 발현량과 단백질 발현량은 반드시 비례하지 않는다. 핵수용체 단백질의 반감기(half-life)는 유비퀴틴-프로테아좀(ubiquitin-proteasome) 경로에 의해 조절되며, 리간드 결합 자체가 단백질 안정성을 변화시키는 경우가 있다 [61]. 둘째, 조직

수준 측정은 세포형 간 평균을 보여 줄 뿐, 희소한 세포형(예: 간의 성상세포(stellate cell), Kupffer 세포)에서의 고발현이 다수 세포형(간세포)의 저발현에 의해 희석(dilution)될 수 있다(Tabula Muris Consortium, 2018). 셋째, 정적(static) 발현 지도는 일주기 리듬, 식이 상태(공복/식후), 호르몬 수준, 병리적 조건(비만, 당뇨, 염증)에 따른 동적 변화를 반영하지 못한다[57]. 넷째, 마우스와 사람 사이의 종간 차이(species difference)가 존재한다. PXR의 리간드 특이성은 마우스와 사람 사이에 현저히 다르며[40,39], CAR의 활성 조절 메커니즘도 종에 따라 상이하다. 이러한 한계에도 불구하고 Bookout 등의 발현 지도는 핵수용체 연구의 출발점이자 기본 좌표계(coordinate system)로서 발표 후 20년 가까이 참조되고 있으며, 인용 횟수 기준으로 핵수용체 분야의 가장 영향력 있는 자원 논문(resource paper) 중 하나이다.

핵수용체 발현의 조직 지도는 인삼 성분의 약리 작용을 예측하고 해석하는 데 실용적 기준선(baseline)을 제공한다. 경구 투여된 인삼 사포닌은 장내 미생물(gut microbiota)에 의해 당쇄(糖鎖, sugar chain)가 순차적으로 제거되어 컴파운드 K(compound K, 20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol) 등 활성 대사체로 전환되며[63,64], 이들은 문맥혈을 통해 간에 가장 높은 농도로 도달한 뒤 전신 순환으로 분배된다. 간은 FXR, PXR, CAR, HNF4α, LXRα, PPARα, Rev-erbα 등 대사 모듈 핵수용체의 발현이 집중된 장기이므로[18], 이 수용체들이 경구 투여된 인삼 대사체의 일차적 표적 후보군이 된다. 실제로 인삼 사포닌이 CYP3A4 발현을 변화시킨다는 다수의 약물상호작용 보고가 존재하며, 이는 PXR/CAR 축을 통한 전사적 조절을 시사한다[27]. 장 상피세포(腸上皮細胞, intestinal epithelial cell)에서 높게 발현되는 FXR은 장간 순환 중 진세노사이드 대사체가 최초로 접촉하는 핵수용체 표적이며, PPARγ가 고발현되는 결장(結腸, colon)은 장내 미생물에 의한 진세노사이드 대사가 가장 활발히 일어나는 부위와 일치한다[18,44]. 따라서 핵수용체 발현의 해부학적 지도는 인삼 약리학에서 '어디에서 어떤 수용체가 표적이 되는가'를 평가하는 필수적

그림 12-5
핵수용체 발현의 계층적 클러스터링 히트맵(heat map). 가로축: 39개 마우스 조직(뇌 6개 영역, 소화기, 심혈관, 비뇨기, 생식기, 내분비, 면역, 근골격, 지방, 피부, 폐 등). 세로축: 49종 핵수용체. 색상 강도: 정규화된 qPCR 발현량(저발현 = 청색, 고발현 = 적색). 상위 덴드로그램(dendrogram)에서 좌측 생식/발달 모듈(SF-1, GCNF, ERβ, Nurr1 등)과 우측 대사 모듈(PPARα, LXRα, FXR, HNF4α 등)이 명확히 구분된다. Bookout et al. (2006) 데이터 기반.

첫 번째 관문(first gate)으로 기능하며, 무차별적 핵수용체 활성 주장에 대한 생물학적 타당성 필터(biological plausibility filter) 로도 활용될 수 있다.

12.7 사람과 생쥐 — 두 장의 지도

핵수용체(核受容體, nuclear receptor) 연구의 대부분은 설치류(齧齒類) 모델에서 수행되지만, 사람과 생쥐 사이의 핵수용체 생물학에는 무시할 수 없는 종차(種差, species difference)가 존재한다. 48종 핵수용체의 아미노산 서열 상동성(相同性, homology)은 리간드결합영역(ligand-binding domain, LBD)에서 평균 80 % 이상이나, 리간드 결합 포켓(pocket)의 미세한 잔기 차이가 리간드 선택성을 극적으로 바꿀 수 있다 [65]. 이 종차는 전임상(前臨床) 독성시험 결과를 인체에 외삽(外揷, extrapolation)할 때 심각한 오류를 초래하며, 실제로 피브레이트(fibrate) 계열 약물의 설치류 간종양(肝腫瘍) 유발이 사람에게 재현되지 않는 대표적 사례로 남아 있다 [66]. 따라서 핵수용체 48종의 지도를 읽을 때, 종(種)이라는 좌표축을 반드시 고려해야 한다.

페록시좀 증식인자 활성화 수용체 알파(peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPARα; NR1C1)는 종차가 가장 극명한 핵수용체이다. 생쥐 간(肝)에서 PPARα 발현량은 사람 간의 약 10배에 달하며, 피브레이트 투여 시 생쥐 간세포에서는 페록시좀(peroxisome) 수가 현저히 증가하고 간비대(肝肥大)가 뒤따르지만, 사람 간세포에서는 이러한 반응이 관찰되지 않는다 [67]. 이 차이의 기전(機轉)은 오랫동안 논쟁의 대상이었으나, Gonzalez와 Shah [68]는 인간화(人間化, humanized) PPARα 생쥐 — 생쥐 PPARα 유전자를 제거하고 사람 PPARα cDNA를 간 특이적으로 발현시킨 모델 — 를 이용하여 결정적 증거를 제시하였다. 인간화 PPARα 생쥐에 Wy-14,643(합성 PPARα 작용제)을 11개월간 투여한 결과, 야생형(野生型) 생쥐에서 100 % 발생한 간종양이 인간화 생쥐에서는 전혀 발생하지 않았다 [68]. 이는 사람 PPARα가 c-Myc,

cyclin D1 등 세포증식 관련 유전자를 활성화하지 않기 때문으로 확인되었으며, let-7C microRNA의 종 특이적 조절이 핵심 기전으로 제안되었다 [69].

프레그난 X 수용체(pregnane X receptor, PXR; NR1I2)의 종차는 리간드 선택성에서 두드러진다. 사람 PXR(hPXR)은 리팜피신(rifampicin)에 의해 강력하게 활성화되지만(EC50 ≈ 1 μM), 생쥐 PXR(mPXR)은 리팜피신에 거의 반응하지 않는다 [70]. 반대로, 프레그네놀론 16α-카르보니트릴(pregnenolone 16α-carbonitrile, PCN)은 mPXR의 강력한 활성화제이나 hPXR에 대한 활성은 미약하다 [39]. 이 차이는 LBD 내 잔기 위치 308(사람: His, 생쥐: Tyr)과 위치 210(사람: Leu, 생쥐: Phe)의 차이에 기인하며, X선 결정구조(X-ray crystallography) 분석에서 사람 PXR의 리간드 결합 포켓이 약 1,200 Å³ 로 생쥐보다 넓어 구조적으로 다양한 화합물을 수용함이 확인되었다 [71]. PXR이 약물대사효소 CYP3A의 주요 조절자이므로, 이 종차는 약물 상호작용(drug-drug interaction) 예측에서 설치류 데이터의 직접 적용을 불가능하게 만드는 핵심 요인이다 [27].

구성적 안드로스탄 수용체(constitutive androstane receptor, CAR; NR1I3)도 현저한 종차를 보인다. CAR는 리간드 비결합 상태에서 구성적 활성(constitutive activity)을 가지는 독특한 핵수용체로, 역작용제(逆作用劑, inverse agonist)인 안드로스탄올(androstanol)에 의해 억제된다 [72]. 사람 CAR과 생쥐 CAR의 LBD 아미노산 상동성은 약 71 %에 불과하여 핵수용체 가운데 종차가 가장 크고, 그 결과 리간드 프로파일이 현저히 다르다 [73]. 예를 들어, TCPOBOP(1,4-bis[2-(3,5-dichloropyridyloxy)]benzene)는 생쥐 CAR의 강력한 작용제(EC50 ≈ 50 nM)이나 사람 CAR에 대한 활성은 미미하며, 반대로 CITCO(6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-carbaldehyde O-(3,4-dichlorobenzyl)oxime)는 사람 CAR 선택적 작용제이다 [74]. 페노바르비탈(phenobarbital)은 양 종(種)에서 CAR를 활성화하지만, 그 기전은 직접 리간드 결합이 아닌 핵 이행(核移行, nuclear translocation) 촉진으로, EGFR–ERK 신호전달 경로의 탈인산화(dephosphorylation)를

통해 이루어진다 [75]. CAR 활성화에 의한 설치류 간종양 역시 사람에서는 재현되지 않으며, 이는 CAR가 생쥐 간세포에서 Gadd45β를 통해 세포 증식을 촉진하지만 사람 간세포에서는 이 경로가 작동하지 않기 때문이다 [76].

파르네소이드 X 수용체(farnesoid X receptor, FXR; NR1H4)에서도 종차가 보고된다. 사람과 생쥐 FXR LBD의 아미노산 상동성은 약 95 %로 높으나, 담즙산(膽汁酸, bile acid) 조성(組成)의 종차가 내인성(內因性) 리간드 환경을 크게 다르게 만든다. 생쥐 담즙산 풀(pool)에서는 타우로뮤리콜산(tauromuricholic acid, TβMCA)이 주요 성분(약 50 %)으로 존재하며, TβMCA는 FXR의 길항제(拮抗劑, antagonist)로 작용한다 [77]. 반면, 사람에서는 TβMCA가 거의 존재하지 않고, 케노데옥시콜산(chenodeoxycholic acid, CDCA)이 가장 강력한 FXR 작용제(EC50 ≈ 10 μM)로 기능한다 [37]. 따라서 동일한 FXR 유전자형(genotype)이라 하더라도 내인성 리간드 환경의 차이로 인해 생체 내(in vivo) FXR 활성화 정도가 종에 따라 상이하다. 이 차이는 장내미생물(腸內微生物, gut microbiota)이 담즙산 대사를 변형시키는 방식에도 의존하므로, FXR 관련 연구에서 종차는 숙주 유전자뿐 아니라 미생물 군집의 차이까지 포함하는 복합적 문제이다 [78].

에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)와 안드로겐 수용체(androgen receptor, AR)의 종차는 상대적으로 작지만, 보조조절인자(補助調節因子, coregulator) 발현 패턴의 종차가 조직 특이적 반응을 다르게 만들 수 있다. 예컨대, SRC-1(steroid receptor coactivator-1) 녹아웃(knockout) 생쥐에서 ER 매개 유선(乳腺) 발달이 정상인 반면, SRC-3 녹아웃 생쥐에서는 현저한 저형성(低形成)이 관찰되는데 [79], 사람 유선 조직에서의 SRC 아형(亞型) 비율은 생쥐와 다르다. 또한, 비타민 D 수용체(vitamin D receptor, VDR; NR1I1)의 경우 사람과 생쥐 LBD 상동성이 약 90 %이나, 1,25-dihydroxyvitamin D3에 대한 표적 유전자 세트가 부분적으로만 겹치며, CYP24A1 유도(誘導) 정도에서 양적 차이가 확인된다 [80].

이러한 종차를 극복하기 위한 실험적 전략은 크게 세 가지로 분류된다. 첫째, 앞서 언급한 인간화 생쥐 모델로서, PPARα 인간화 생쥐[68] 외에도 PXR 인간화 생쥐(hPXR 생쥐)가 개발되어 약물대사 연구에 활용되고 있다 [81]. 둘째, 사람 일차(一次) 간세포(primary human hepatocyte)를 이용한 체외(in vitro) 시스템으로, 샌드위치 배양(sandwich culture) 조건에서 약 7–14일간 핵수용체 발현과 약물대사 기능을 유지할 수 있다 [82]. 셋째, 사람 유도만능줄기세포(induced pluripotent stem cell, iPSC) 유래 간세포양(肝細胞樣) 세포(hepatocyte-like cell)가 최근 대안으로 부상하였으나, 현재까지 분화된 세포의 핵수용체 발현 수준은 성인 간세포의 약 10–50 %에 머물러 완전한 대체에는 한계가 있다 [83]. 이 세 전략은 상호 보완적이며, 진세노사이드의 핵수용체 작용 연구에서도 설치류 데이터의 사람 적용 가능성을 검증하는 데 적극 활용되어야 한다.

표 표 12-7. 주요 핵수용체의 종차 비교

핵수용체	사람-생쥐 LBD 상동성 (%)	주요 리간드 종차	기능적 차이	출처
PPARα (NR1C1)	약 91	피브레이트 반응 유사	생쥐: 페록시좀 증식·간종양, 사람: 불발생	Gonzalez & Shah, 2008
PXR (NR1I2)	약 76	사람: 리팜피신, 생쥐: PCN	CYP3A 유도 패턴 상이	Jones et al., 2000
CAR (NR1I3)	약 71	사람: CITCO, 생쥐: TCPOBOP	생쥐: 페노바르비탈 간비대, 사람: 미약	Maglich et al., 2003
FXR (NR1H4)	약 95	담즙산 풀 조성 상이 (TβMCA 유무)	내인성 FXR 활성화 정도 차이	Sayin et al., 2013
VDR (NR1I1)	약 90	1,25(OH)2D3 반응 유사	표적 유전자 세트 부분적 중복	Meyer et al., 2010
LXRα (NR1H3)	약 90	옥시스테롤 반응 유사	생쥐 간: 지질합성 유도 강력, 사람: 약함	Groot et al., 2005

이러한 종차의 지형(地形) 위에서, 인삼(人蔘) 유래 진세노사이드(ginsenoside)의 핵수용체 연구는 대부분 설치류 세포 또는 설치류 개체를 이용하여 수행되었다는 점을 반드시 인식해야 한다. 예를 들어, 진세노사이드 Rg1이 PPARγ 활성화를 통해 인

슐린 감수성을 개선한다는 보고는 db/db 당뇨병 생쥐 모델에서 얻어졌으며 [84], protopanaxadiol(PPD) 계열 진세노사이드가 PXR을 활성화하여 CYP3A를 유도한다는 관찰은 생쥐 PXR 리포터(reporter) 시스템에서 확인되었다 [85]. 또한, 진세노사이드 Rh1이 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)의 리간드로 작용한다는 연구는 생쥐 흉선세포(胸腺細胞, thymocyte)를 사용하였다 [86]. 앞서 논의한 종차를 감안하면, 이들 결과를 사람 핵수용체 시스템에 직접 적용하기 어려우며, 사람 세포주(細胞株) 또는 인간화 동물 모델에서의 검증이 필수적이다. 최근 사람 간세포주(HepG2)를 이용한 연구에서 compound K(CK, 20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol)가 사람 FXR를 활성화하여 SHP(small heterodimer partner) 발현을 증가시킴이 확인되었는데, 이는 진세노사이드의 핵수용체 작용을 사람 시스템에서 검증한 주목할 만한 사례이다 [87].

12.8 지도 읽기의 연습 — GR의 좌표

글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)는 핵수용체 명명법으로 NR3C1에 해당하며, 48종 핵수용체 지도에서 스테로이드 수용체 아군(亞群, subfamily 3, group C)의 첫 번째 구성원이다. GR은 1985년 Hollenberg 등이 사람 림프구(lymphocyte) cDNA 라이브러리에서 처음 클로닝(cloning)하였으며, 777개 아미노산으로 구성된 단일 폴리펩타이드(polypeptide)가 N-말단 전사활성화영역(AF-1), 중앙의 아연 손가락 DNA결합영역(DBD), C-말단 리간드결합영역(LBD/AF-2)이라는 전형적인 핵수용체 모듈(module) 구조를 취함이 밝혀졌다 [1]. GR 유전자는 염색체 5q31.3에 위치하고, 선택적 스플라이싱(alternative splicing)에 의해 GRα와 GRβ 두 이형(異型, isoform)이 생성되며, 리간드 결합 능력을 가진 것은 GRα만이다 [88]. GRβ는 GRα에 대한 우성 음성(dominant negative) 억제자로 기능하여, 글루코코르티코이드 저항성(glucocorticoid resistance)의 한 기전으로 제시된다 [89].

종차(種差)
동일 핵수용체가 종(種)에 따라 리간드 선택성, 표적 유전자, 생리적 반응에서 보이는 질적·양적 차이

인간화 생쥐(humanized mouse)
특정 유전자를 사람 상동 유전자로 치환한 유전자 변형 생쥐로, 종차를 극복하기 위한 전임상 모델

그림 12-6
PPARα 종차의 핵심 기전 — 생쥐 PPARα는 피브레이트 투여 시 c-Myc·cyclin D1 등 증식 유전자를 활성화하여 간종양을 유발하나, 사람 PPARα는 이들 유전자를 활성화하지 않아 간종양이 발생하지 않는다 (Gonzalez & Shah, 2008 모식도 기반)

GR의 내인성 리간드는 코르티솔(cortisol, 사람) 또는 코르티코스테론(corticosterone, 설치류)이다. 방사성 리간드 결합 분석(radioligand binding assay)에서 GR에 대한 코르티솔의 해리상수(**解離常數**, dissociation constant, Kd)는 약 5 nM이며, 합성 리간드 덱사메타손(dexamethasone)의 Kd는 약 1 nM으로 내인성 리간드보다 약 5배 높은 친화력(**親和力**, affinity)을 보인다 [90]. 프레드니솔론(prednisolone)은 Kd ≈ 10 nM, 부데소니드(budesonide)는 Kd ≈ 0.5 nM의 결합력을 가진다 [91]. 이러한 리간드 친화력의 차이는 임상에서 역가(**力價**, potency)의 차이로 직결되어, 덱사메타손은 코르티솔 대비 약 25–30배의 항염증 역가를 가진다 [92]. 혈중 코르티솔의 대부분(약 90–95 %)은 코르티코스테로이드 결합 글로불린(corticosteroid-binding globulin, CBG; 또는 transcortin)에 결합되어 있어 GR에 접근하지 못하며, 유리(**遊離**) 코르티솔 농도만이 생리적으로 유효하다 [93].

리간드 비결합 상태의 GR은 세포질(**細胞質**)에서 열충격단백질(heat shock protein) HSP90 이량체(**二量體**), HSP70, FKBP51(FK506-binding protein 51), p23 등으로 구성된 샤프롱 복합체(chaperone complex)와 결합하여 불활성 상태를 유지한다 [94]. 코르티솔 결합 시 GR은 구조 변화를 일으켜 HSP90 복합체로부터 해리되고, FKBP51이 FKBP52로 교환되면서 다이네인(dynein) 의존적 핵 이행이 개시된다 [95]. 핵 내에서 GR 동종이량체(homodimer)는 글루코코르티코이드 반응 요소(glucocorticoid response element, GRE; 합의(**合意**) 서열: 5′-AGAACAnnnTGTTCT-3′)에 결합하여 항염증 단백질(예: annexin A1, IκBα, GILZ)의 전사(**轉寫**)를 활성화한다. 동시에 GR 단량체(monomer)는 NF-κB나 AP-1과 같은 전사인자(**轉寫因子**)와 단백질–단백질 상호작용을 통해 염증성 사이토카인(cytokine) 유전자의 전사를 억제하는데, 이 기전을 전사억제(transrepression)라 한다 (De Bosscher et al., 2003). 전임상(**前臨床**)·임상적으로 GR의 항염증 효과는 주로 전사억제에, 대사 부작용(**副作用**)은 전사활성화(transactivation)에 기인하는 것으로 분리 가능하다는 가설이 제기되었으며, 이는 해리형(**解離型**)

글루코코르티코이드(dissociated glucocorticoid) 개발의 이론적 근거가 되었다 [96].

GR의 표적 유전자(target gene) 수는 세포 유형과 실험 조건에 따라 달라지나, 전사체(轉寫體, transcriptome) 분석에 의하면 약 1,000–4,000개 유전자가 덱사메타손 처리에 의해 직·간접적으로 조절된다 [97]. ChIP-seq(chromatin immunoprecipitation followed by sequencing) 분석에서 GR 결합 부위는 A549 폐(肺) 상피세포에서 약 4,400개, U2OS 골육종(骨肉腫) 세포에서 약 1,600개가 확인되었으며, 이들의 약 50 %만이 두 세포 유형 간에 중복되어 GR의 시스-조절(cis-regulatory) 랜드스케이프가 세포 유형 특이적임을 보여주었다 [98]. 이는 GR이 사전에 개방된(pre-accessible) 크로마틴 영역에 우선적으로 결합하며, 세포 유형에 따른 크로마틴 접근성(chromatin accessibility)의 차이가 GR 표적 유전자 세트를 결정한다는 모델로 설명된다 (GrØntved et al., 2013). GR LBD의 X선 결정구조는 2002년 Bledsoe 등이 덱사메타손–GR LBD 복합체로 처음 해석하였으며(분해능 2.5 Å), 이 구조에서 덱사메타손은 소수성(疏水性) 포켓 내부에 묻혀 H3, H5, H11, H12 나선(helix)과 접촉하고, AF-2 나선(H12)이 작용제 결합 시 닫힌 구조(closed conformation)를 취하여 LXXLL 모티프(motif)를 가진 보조활성인자(coactivator)의 결합면(結合面)을 형성함이 확인되었다 [99].

GR과 같은 아군에 속하는 무기질코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR; NR3C2)는 GR과 DBD 상동성 약 94 %, LBD 상동성 약 57 %를 공유한다 [100]. 주목할 점은 MR의 코르티솔에 대한 Kd가 약 0.5–1 nM으로 GR보다 약 5–10배 높은 친화력을 가진다는 것이다 [101]. 그럼에도 MR이 코르티솔에 의해 과도하게 활성화되지 않는 것은 MR 발현 조직(신장 원위세관, 결장 상피)에서 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2(11β-HSD2)가 코르티솔을 불활성 대사물 코르티손(cortisone)으로 전환하기 때문이다 [102]. GR과 MR의 교차반응성(cross-reactivity)은 글루코코르티코이드 치료 시 MR 매개 나트륨(Na+) 저류(貯留)와 칼륨(K+) 배설 증가라는

부작용으로 나타날 수 있으며, 이는 제16장에서 상세히 다룬다.

48종 핵수용체 지도에서 GR이 스테로이드 수용체(단량체 경로, homodimer pathway)의 대표라면, RXR 이종이량체(heterodimer) 경로의 대표로서 PPARγ(NR1C3)의 좌표를 읽어보자. PPARγ는 지방세포(脂肪細胞, adipocyte) 분화의 마스터 조절자(master regulator)로, 1994년 Tontonoz 등이 지방 전구세포(前驅細胞, preadipocyte) 3T3-L1에서 PPARγ의 강제 발현만으로 지방세포 분화가 유도됨을 증명하였다 [103]. PPARγ의 내인성 리간드로는 15-deoxy-Δ12,14-prostaglandin J2(15d-PGJ2, Kd ≈ 2.5 μM)가 제안되었으나, 생리적 농도에서의 활성화 여부에 대해 논란이 있으며 [35], 산화 지방산(oxidized fatty acid) 유도체와 9-HODE, 13-HODE 등이 진정한 내인성 리간드 후보로 거론된다 [104]. PPARγ는 반드시 RXRα(NR2B1)와 이종이량체를 형성하여 PPRE(peroxisome proliferator response element; 합의 서열: 5'-AGGTCA n AGGTCA-3', DR1 배열)에 결합한다. GR이 단독으로 동종이량체를 형성하여 GRE(역방향 반복, inverted repeat)에 결합하는 것과 대비되며, 이 차이가 핵수용체 지도에서 두 수용체의 신호전달 논리(logic)를 근본적으로 구별한다.

PPARγ LBD의 X선 결정구조는 로시글리타존(rosiglitazone) 복합체로 해석되었으며(분해능 2.3 Å), 리간드 결합 포켓의 부피가 약 1,440 Å³ 에 달하여 핵수용체 중 가장 큰 포켓을 가진다 [105]. 이 넓은 포켓은 다양한 구조의 리간드를 수용할 수 있는 '잡식성(雜食性, promiscuous)' 결합의 구조적 기반이다. PPARγ의 ChIP-seq 분석에서 3T3-L1 분화 지방세포에서 약 5,200개의 결합 부위가 확인되었으며, 이 중 다수가 C/EBPα와 공동 점유(co-occupancy)되어 지방세포 특이적 유전자 프로그램을 조절한다 [106]. PPARγ가 GR과 가장 크게 다른 점은 허용적(許容的, permissive) 이종이량체를 형성하여 RXR 리간드(9-cis-retinoic acid 등)만으로도 전사를 활성화할 수 있다는 것이며, 이는 비허용적(non-permissive) 이종이량체를 형성하는 RAR, TR, VDR과 대조된다 [107].

진세노사이드와 GR 신호전달의 관련성은 여러 연구에서 보고되었다. 진세노사이드 Rh1(20(S)-ginsenoside Rh1)은 GR의 리간드결합영역에 직접 결합하여 GR 의존적 전사를 활성화하며, 생쥐 흉선세포에서 덱사메타손과 유사한 세포자멸사(細胞自滅死, apoptosis)를 유도한다는 것이 GR 길항제 RU486(mifepristone) 전처리에 의한 효과 소실로 확인되었다[86]. 또한, 진세노사이드 Rg1은 해마(海馬, hippocampus) 신경세포에서 GR 신호전달을 조절하여 코르티코스테론 유발 신경독성(neurotoxicity)을 완화하는데, 이 효과는 GR 인산화(phosphorylation) 상태의 변화와 HSP90 복합체 재구성을 수반한다[108]. 최근 compound K가 대식세포(大食細胞, macrophage)에서 GR과 NF-κB의 상호작용을 강화하여 GR 전사억제 기능을 증진시킨다는 보고[109]는, 진세노사이드가 GR 리간드로서의 직접 작용뿐 아니라 GR 신호전달의 보조 조절자로서도 기능할 가능성을 시사한다.

표 표 12-8. GR 리간드의 결합 친화력 비교

리간드	Kd (nM)	GR 대비 항염증 역가	임상 용도	출처
코르티솔(cortisol)	약 5	1×	내인성 호르몬	Szapary et al., 1999
덱사메타손(dexamethasone)	약 1	25–30×	전신 항염증	Dahlberg et al., 1984
프레드니솔론(prednisolone)	약 10	4×	경구 항염증	Buttgereit et al., 2005
부데소니드(budesonide)	약 0.5	60×(국소)	흡입·국소 항염증	Dahlberg et al., 1984
플루티카손 프로피오네이트	약 0.3	100×(국소)	흡입 항염증	Hogger et al., 1994

12.9 약장 속의 가족

핵수용체는 현대 약학에서 가장 성공적인 약물 표적 가족(family) 가운데 하나이다. Overington 등[110]이 미국 FDA 승인 의약품의 분자 표적을 체계적으로 분류한 결과, 전체 승인 약물

해리상수(Kd)
수용체-리간드 복합체가 해리하여 평형에 작을수록 결합 친화력이 높다

전사억제(transrepression)
핵수용체가 DNA에 직접 결합하지 않고 다른 전사인자와의 단백질-단백질 상호작용을 통해 표적 유전자 전사를 억제하는 기전

허용적 헤테로이량체(permissive hetero
RXR 파트너의 리간드로 인해 RXR 활성화 시 이종이량체 전체가 활성화되는 RXR 함유 이종이량체 (예: PPAR:RXR, LXR:RXR, VDR:RXR)

그림 12-7
GR과 PPARγ의 신호전달 경로. GR은 세포질에서 리간드 결합 후 핵으로 이동하여 GRE에 결합(전사활성화) 또는 NF-κB 등과 상호작용(전사억제)하며, PPARγ는 RXR과 이종이량체를 형성하여 PPRE(DR1)에 결합, RXR 리간드에 의한 허용적 활성화 가능

의 약 13 %가 핵수용체를 직접 표적으로 하며, 이는 G단백질 결합 수용체(GPCR, 약 27 %)와 이온 채널(ion channel, 약 19 %) 에 이어 세 번째로 큰 표적군(標的群)이었다 [110]. 핵수용체를 표 적으로 하는 약물의 역사는 1950년대 합성 글루코코르티코이드 의 임상 도입으로 거슬러 올라가며, 이후 경구 피임약(oral contraceptive), 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM), 항안드로겐(anti-androgen), 티아졸리딘디온(thiazolidinedione, TZD) 계열 PPARγ 작용제, 피브레이트 계열 PPARα 작용제 등이 순차적으로 개발되어 핵수용체 약리학의 폭을 넓혀 왔다.

표 표 12-9. 핵수용체를 표적으로 하는 주요 승인 약물

핵수용체	약물 (예시)	작용 기전	적응증	승인 연도 (미국)	출처
GR (NR3C1)	덱사메타손	작용제	항염증, 면역억제	1958	Buttgereit et al., 2005
ER (NR3A1)	타목시펜	SERM	유방암	1977	Jordan, 2003
ER (NR3A1)	랄록시펜	SERM	골다공증 예방	1997	Ettinger et al., 1999
PR (NR3C3)	미페프리스톤	길항제	임신 중절	2000	Spitz et al., 1998
AR (NR3C4)	엔잘루타미드	길항제	전립선암	2012	Scher et al., 2012
PPARγ (NR1C3)	피오글리타존	작용제	제2형 당뇨병	1999	Yki-Jarvinen, 2004
PPARα (NR1C1)	페노피브레이트	작용제	이상지질혈증	1998	Staels et al., 1998
RARγ	팔로바로텐	작용제	진행성 골화성 섬유이형성증	2023	Pignolo et al., 2022
FXR (NR1H4)	오베티콜산	작용제	원발성 담즙성 담관염	2016	Nevens et al., 2016
VDR (NR1I1)	칼시트리올	작용제	이차성 부갑상선 기능항진증	1978	Slatopolsky et al., 1984
TR (NR1A1/2)	레보티록신	전구호르몬	갑상선기능저하증	1962	Braverman et al., 1970

PPARγ 작용제의 역사는 핵수용체 약물 개발의 빛과 그늘을 동시에 보여주는 교훈적 사례이다. 최초의 TZD 계열 약물 트로글리타존(troglitazone)은 1997년 미국에서 승인되었으나, 특발성(特發性) 간독성(hepatotoxicity)이 보고되면서 2000년 시장에서 철수되었다 [111]. 간독성의 기전은 PPARγ 활성화 자체가 아닌 트로글리타존의 α-토코페롤(tocopherol) 측쇄(側鎖)에서 생성되는 반응성 대사물(reactive metabolite)에 의한 것으로 밝혀졌다 [112]. 후속 TZD인 로시글리타존(rosiglitazone)과 피오글리타존(pioglitazone)은 간독성 문제를 회피하였으나, 2007년 Nissen과 Wolski의 메타 분석(meta-analysis)에서 로시글리타존이 심근경색(心筋梗塞) 위험을 유의하게 증가시킨다는 결과가 발표되어 충격을 주었다 [113]. 이 결과를 근거로 유럽에서는 로시글리타존이 시장에서 철수되었고, 미국 FDA는 REMS(Risk Evaluation and Mitigation Strategy) 프로그램을 부과하여 처방을 제한하였다.

그러나 이후 FDA가 요구한 대규모 전향적(前向的) 무작위 대조 시험(randomized controlled trial)
RECORD(Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes)의 최종 결과에서 로시글리타존의 심혈관 사건 위험 증가가 통계적으로 유의하지 않았으며 [114], 2013년 FDA 자문위원회는 REMS 제한 해제를 권고하였다 [115]. 피오글리타존은 심혈관 안전성 면에서 로시글리타존보다 유리한 프로파일을 보여, PROactive(PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) 연구에서 주요 2차 복합 종말점(사망, 심근경색, 뇌졸중)의 유의한 감소가 관찰되었다 [116]. 두 TZD 간의 심혈관 프로파일 차이는 PPARγ 활성화의 정도 및 방식의 차이, 그리고 지질 대사에 대한 오프타겟(off-target) 효과의 차이에 기인하는 것으로 추정된다 [117]. 이 사례는 동일 핵수용체를 표적으로 하는 약물이라 하더라도 개별 화합물의 구조가 임상 결과를 결정적으로 좌우함을 보여준다.

SERM(selective estrogen receptor modulator) 개념은 핵수용체 약리학에서 가장 영향력 있는 패러다임 전환이었다. 타목

시펜(tamoxifen)은 1970년대 유방암 치료제로 개발되면서, 유방 조직에서는 ER 길항제로, 뼈와 자궁내막(子宮內膜)에서는 ER 작용제로 작용하는 조직 선택적(tissue-selective) 약리 작용이 확인되었다 [118]. 이 선택성의 분자적 기반은 ER LBD에 타목시펜이 결합할 때 AF-2 나선(H12)이 에스트라디올(estradiol) 결합 시와 다른 위치를 취하여, 보조활성인자(예: SRC 계열) 대신 보조억제인자(corepressor, 예: NCoR, SMRT)를 선택적으로 모집하기 때문이며, 이 차이가 조직별 보조조절인자 발현 비율에 따라 작용제-길항제 균형을 결정한다 [119].

랄록시펜(raloxifene)은 타목시펜의 한계 — 자궁내막암(子宮內膜癌) 위험 증가 — 를 보완하기 위해 개발된 2세대 SERM으로, 유방과 자궁내막에서 모두 ER 길항 작용을 보이면서 뼈에서는 작용제 작용을 유지한다 [120]. MORE(Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) 연구에서 랄록시펜은 척추 골절(骨折) 위험을 30–50 % 감소시키면서 침습적 유방암 발생률도 72 % 감소시켰다 [121]. 바제독시펜(bazedoxifene)은 3세대 SERM으로, 2013년 미국에서 결합형 에스트로겐(conjugated estrogen)과의 복합제(DUAVEE)로 승인되었으며, 폐경(閉經) 증상 완화와 골밀도(骨密度) 유지를 동시에 달성하면서 자궁내막에 대한 에스트로겐 자극을 상쇄하는 TSEC(tissue-selective estrogen complex) 전략의 구현체이다 [122]. 이처럼 SERM 개념은 "하나의 핵수용체, 다양한 조직 반응"이라는 원리를 약물 설계에 적용한 것으로, 핵수용체의 보조조절인자 맥락(coregulator context)이 약물 효과의 결정적 변수임을 입증하였다.

SERM 개념의 성공은 다른 핵수용체로도 확장되었다. PPAR α에서는 SPPARM(selective peroxisome proliferator-activated receptor modulator) 개념이 도입되어, 피브레이트 계열의 비선택적 PPAR α 활성화로 인한 부작용(혈청 크레아티닌 상승, 호모시스테인 증가)을 최소화하면서 지질 개선 효과를 극대화하는 전략이 추구되었다 [123]. 페마피브레이트(pemafibrate)는 이 전략의 산물로, 기존 피브레이트 대비 PPAR α에 대한 선택성이 약 2,500배 높으며(EC50 ≈ 1 nM), 2018년 일본에서 승인되었다 [124]. 대규모 심혈관 결과 시험

PROMINENT(Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes)에서 중성지방(triglyceride) 감소에도 불구하고 심혈관 사건 감소에 실패하여 (Das Pradhan et al., 2022), SPPARM 전략의 임상적 가치에 대한 재평가가 진행 중이다.

FXR 작용제의 임상 도입은 핵수용체 약물의 최신 장(章)을 연다. 오베티콜산(obeticholic acid, OCA)은 CDCA의 6α-에틸(ethyl) 유도체로, 내인성 리간드 대비 약 100배 높은 FXR 활성화 능력(EC50 ≈ 100 nM)을 가진다 [125]. 2016년 원발성 담즙성 담관염(原發性膽汁性膽管炎, primary biliary cholangitis, PBC) 치료제로 FDA 가속 승인을 받았으며, POISE(PBC OCA International Study of Efficacy) 연구에서 알칼리 인산가수분해효소(alkaline phosphatase, ALP) 수치의 유의한 감소가 확인되었다 [126]. 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)에 대한 REGENERATE 연구에서도 섬유화(fibrosis) 개선이 보고되었으나 [127], 소양증(搔痒症, pruritus)과 LDL-콜레스테롤 상승이라는 FXR 관련 부작용이 광범위한 사용을 제한하는 요인으로 남아 있다. RARγ (retinoic acid receptor gamma) 작용제 팔로바로텐(palovarotene)은 2023년 진행성 골화성 섬유이형성증(fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP) 치료제로 FDA 승인을 받은 최신 핵수용체 약물로서, 이소(異所) 골형성(heterotopic ossification)을 억제하는 기전은 RARγ 활성화에 의한 BMP(bone morphogenetic protein) 신호전달 하류의 Smad 인산화 억제에 의한다 [128].

표 표 12-10. 핵수용체 약물의 세대별 발전과 주요 이슈

수용체	세대/전략	대표 약물	주요 이슈	현재 상태	출처
PPAR γ	1세대 TZD	트로글리타존	특발성 간독성	2000년 시장 철수	Watkins & Whitcomb, 1998
PPAR γ	1세대 TZD	로시글리타존	심혈관 안전성 논란	REMS 부과 후 해제	Nissen & Wolski, 2007
PPAR γ	1세대 TZD	피오글리타존	방광암 우려	사용 지속, 주의 권고	Dormandy et al., 2005
ER	1세대 SERM	타목시펜	자궁내막암 위험	유방암 표준 치료 유지	Jordan, 2003
ER	2세대 SERM	랄록시펜	정맥혈전색전증	골다공증 예방 사용	Ettinger et al., 1999
ER	3세대 TSEC	바제독시펜/CE	장기 안전성 데이터 제한	폐경 증상·골밀도 유지	Pickar et al., 2009
PPAR α	SPPARM	페마피브레이트	PROMINENT 심혈관 실패	일본 승인, 재평가 중	Das Pradhan et al., 2022
FXR	합성 작용제	오베티콜산	소양증, LDL 상승	PBC 승인, NASH 개발 중	Nevens et al., 2016

핵수용체 리간드의 약리 효과가 단순한 작용제–길항제 이분법(二分法)으로 환원될 수 없다는 인식은 구조생물학(structural biology)의 발전과 함께 성숙하였다. 동일한 핵수용체에 서로 다른 리간드가 결합하면 LBD의 H12 나선 위치와 표면 지형(topography)이 달라지고, 그에 따라 모집되는 보조조절인자 세트가 달라져 궁극적으로 다른 유전자 프로그램이 활성화된다. 이를 리간드 특이적 보조조절인자 모집(ligand-specific coregulator recruitment)이라 하며, SERM, SPPARM 등의 조직 선택적 약리학의 분자적 기반이 된다 [16].

MARCoNI(Microarray Assay for Real-time Coregulator-Nuclear receptor Interaction) 기술은 150종 이상의 보조조절인자 펩타이드에 대한 핵수용체의 결합 프로파일을 고처리량(high-throughput)으로 측정하여, 리간드별 보조조절인자 모집 패턴을 포괄적으로 비교할 수 있게 하였다 [129].

인삼과 핵수용체 약물의 접점에서, 진세노사이드가 핵수용체의 보조조절인자 모집 패턴에 미치는 영향은 아직 체계적으로

규명되지 않았으나, 단편적 증거가 축적되고 있다. 진세노사이드 Rg3는 안드로겐 수용체(AR)의 N-말단 도메인과 LBD 사이의 분자 내 상호작용(N/C interaction)을 저해하여 AR 전사 활성을 억제하며, 이 기전은 기존 AR 길항제(엔잘루타미드 등)와 구별되는 새로운 작용점이다 [130]. 또한, 20(S)-protopanaxadiol 은 PPAR γ 의 부분 작용제(partial agonist)로 작용하여 완전 작 용제(로시글리타존)에 비해 지방세포 분화 유도가 약하면서도 인슐린 감수성 개선은 유지하는 해리적(dissociated) 프로파일을 보인다는 보고가 있다 [131]. 이러한 특성은 진세노사이드가 합성 핵수용체 약물의 한계 — 과도한 표적 활성화에 의한 부작용 — 를 보완하는 선택적 핵수용체 조절제의 천연 원형(原型, prototype)이 될 수 있음을 시사하며, 제20장에서 이 가능성을 상세히 논의한다.

12.10 이 책의 주연들

핵수용체(核受容體, nuclear receptor) 슈퍼패밀리 48종 가운데 이 책이 집중적으로 다루는 수용체는 13종이다. 선정 기준은 세 가지로 요약된다. 첫째, 본서가 추적하는 다섯 가지 조절 축 --에너지 대사(代謝), 면역·염증, 골(骨) 항상성, 심혈관 리모델링, 신경보호--가운데 두 축 이상에 관여할 것 [18]. 둘째, 진세노사이드(ginsenoside)가 리간드 또는 간접 조절자로 작용한다는 세포·동물 수준의 실험 근거가 한 편 이상 존재할 것 [132]. 셋째, 폐경(閉經) 전후 재편 과정에서 발현량 또는 활성이 변동한다는 임상·전사체 데이터가 보고되어 있을 것 [133]. 이 세 필터를 동시에 통과하는 수용체만이 '주연(主演)'으로 선발되었으며, 나머지는 '조연(助演)' 또는 '엑스트라'로 분류하여 해당 장(章)에서 필요한 범위 내에서만 언급한다.

주연 13종은 크게 스테로이드형(steroid-type) 4종과 RXR 파트너형(RXR-partner type) 9종으로 나뉜다. 스테로이드형에는 에스트로겐 수용체(estrogen receptor) ER α (NR3A1)와 ER β (NR3A2), 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR; NR3C1), 미네랄코르티코이드 수용체

SERM(selective estrogen receptor m
에스트로겐 수용체에 대해 조직에 따라 작용제 또는 길항제로 선택적으로 작용하는 약물 (예: 타목시펜, 랄록시펜)
SPPARM(selective PPARα modulato
PPARα에 대해 기존 피브레이트보다 높은 선택성과 효력을 가지면서 부작용을 최소화하도록 설계된 약물 (예: 페마피브레이트)
TSEC(tissue-selective estrogen comp
SERM과 에스트로겐을 병용하여 조직 선택적 에스트로겐 효과를 구현하는 약물 전략

그림 12-8
핵수용체 약물 전략의 진화 — (A) 1세대: 비선택적 작용제/길항제, (B) SERM/SPPARM: 보조조절인자 맥락 의존적 조직 선택성, (C) 최신 세대: 구조 기반 해리적 리간드 설계

(mineralocorticoid receptor, MR; NR3C2)가 포함된다 (Nuclear Receptors Nomenclature Committee, 1999). 이들은 호모다이머(homodimer)로 작동하며, 리간드가 결합하면 열충격단백질(heat shock protein) 복합체에서 해리되어 핵으로 이동하는 고전적 경로를 따른다 [94]. 한편 RXR 파트너형에는 PPAR α (NR1C1)·PPAR γ (NR1C3), LXR α (NR1H3)·LXR β (NR1H2), FXR(NR1H4), VDR(NR1I1), RAR α (NR1B1), RXR α (NR2B1), PXR(NR1I2), CAR(NR1I3)가 속한다 [3]. 이 구분은 단순한 분류학적 편의가 아니라, 진세노사이드가 두 영역(領域)에 걸쳐 동시에 작용할 수 있는가라는 본서의 핵심 질문과 직결된다.

에스트로겐 수용체 ER α 와 ER β 는 본서 제14장과 제15장의 중심축이다. ER α 는 자궁(子宮)·유선(乳腺)·시상하부(視床下部)에서 우세 발현되어 생식 기능과 골밀도(骨密度) 유지에 핵심적 역할을 하며, ER β 는 난소(卵巢)·폐(肺)·결장(結腸)·전립선(前立腺)에 분포하여 ER α 의 증식 신호를 길항(拮抗)하는 조절자로 기능한다 [134]. 진세노사이드 Rg1은 MCF-7 세포에서 ER α 의존적 에스트로겐 반응 요소(estrogen response element, ERE)-루시페라제(luciferase) 리포터 활성을 농도 의존적으로 증가시켰으며(EC50 ≈ 10 μM), 이 효과는 ER α 길항제 ICI 182,780에 의해 완전히 차단되었다 [135]. 후속 연구에서 20(S)-protopanaxatriol(PPT)은 ER α 와 ER β 리간드결합도메인(ligand-binding domain, LBD)에 대한 경쟁적 결합 분석(competitive binding assay)에서 Ki 값 각각 8.2 μM과 3.7 μM을 나타내어, ER β 에 대해 약 2배 높은 친화도를 보였다 [136]. 이러한 아형(亞型) 선택성은 진세노사이드가 단순한 에스트로겐 모방체(模倣體)가 아니라 선택적 에스트로겐 수용체 조절자(selective estrogen receptor modulator, SERM) 유사 프로파일을 가질 수 있음을 시사한다 [137].

글루코코르티코이드 수용체 GR(NR3C1)은 제18장에서 스트레스 축(hypothalamic-pituitary-adrenal axis) 조절과 면역억제(免疫抑制) 기전의 중심으로 다루어진다. GR은 거의 모든 유핵 세포에서 발현되며, 활성화 시 NF-κB 및 AP-1과의 단백질

-단백질 상호작용을 통해 항염증 유전자를 전사활성화(transactivation)하고 염증성 유전자를 전사억제(transrepression)한다 [138]. 진세노사이드 Rh1은 HEK293T 세포에서 GR 반응 요소(glucocorticoid response element, GRE)-리포터를 2.3배 활성화하였으나, 덱사메타손(dexamethasone) 대비 최대 효능(Emax)은 35%에 그쳤고, 이는 부분 작용제(partial agonist) 특성과 일치한다 [139]. 동일 연구에서 Rh1은 GR의 Ser211 인산화(燐酸化)를 유도하였으나 Ser226 인산화는 유도하지 않아, 전사활성화 경로만을 선택적으로 촉발하는 해리형(dissociated) GR 조절자일 가능성이 제기되었다. 미네랄코르티코이드 수용체 MR(NR3C2)은 제19장에서 신장(腎臟) 나트륨 재흡수와 심장 섬유화(心臟纖維化)의 맥락으로 다루어진다. MR은 알도스테론(aldosterone)과 코르티솔(cortisol) 모두에 높은 친화도로 결합하지만, 11β-하이드록시스테로이드 탈수소효소(11β-hydroxysteroid dehydrogenase, 11β-HSD2)가 코르티솔을 코르티손(cortisone)으로 전환하여 MR 선택성을 확보한다 [140]. 진세노사이드 Rb1은 H9c2 심근세포에서 알도스테론 유도 MR 핵 이행(核移行)을 억제하고, MR 표적 유전자 CTGF mRNA를 40% 감소시켰으며, 이는 공면역 침강(co-immunoprecipitation) 실험에서 Rb1이 MR-Hsp90 복합체의 해리를 지연시키는 기전에 의한 것으로 해석되었다 [141].

페록시좀 증식자 활성화 수용체(peroxisome proliferator-activated receptor) PPARα(NR1C1)와 PPARγ(NR1C3)는 제22장 지질대사(脂質代謝)와 제23장 인슐린 감수성(insulin sensitivity)의 핵심 수용체이다. PPARα는 간(肝)에서 지방산(脂肪酸) β-산화 유전자 CPT1A와 ACOX1의 전사를 활성화하며, 피브레이트(fibrate) 계열 약물의 표적이다 [142]. PPARγ는 지방세포(脂肪細胞) 분화의 마스터 조절자로, 티아졸리딘디온(thiazolidinedione, TZD) 계열 항당뇨제의 분자 표적이다 [20]. 진세노사이드 Rb1은 3T3-L1 전지방세포(前脂肪細胞)에서 PPARγ 전사활성을 증가시키되, 로시글리타존(rosiglitazone)의 최대 효과 대비 45%만을 나타내어 부분 작용

제로 분류되었고, 크로마틴 면역침강(chromatin immunoprecipitation, ChIP) 실험에서 PPARγ의 aP2 프로모터 결합은 유도하되 보조활성자(coactivator) SRC-1의 모집은 미약하였다 [143]. Compound K(CK; 20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol)는 장내 미생물(腸內微生物)에 의한 Rb1의 최종 대사체로, PPARα 리포터 활성을 1.8배 증가시키고 HepG2 세포에서 CPT1A mRNA 발현을 유의하게 상승시켰다 [144].

간 X 수용체(liver X receptor) LXRα(NR1H3)와 LXRβ(NR1H2)는 제24장 콜레스테롤 역수송(逆輸送)과 제25장 대식세포(大食細胞) 면역대사의 중심 수용체이다. LXRα는 간과 대식세포에서 우세 발현되어 ABCA1·ABCG1을 통한 콜레스테롤 유출(流出)을 촉진하고, LXRβ는 전신적(全身的) 발현을 보인다 [145]. 산화스테롤(oxysterol), 특히 22(R)-하이드록시콜레스테롤과 24(S),25-에폭시콜레스테롤이 내인성 리간드로 작용한다 [36]. 진세노사이드 Rg3는 RAW264.7 대식세포에서 LXRα 전사활성을 농도 의존적으로 증가시켰으며(EC50 ≈ 15 μM), ABCA1 단백질 발현을 웨스턴 블롯(Western blot)으로 확인한 결과 2.1배 상승하였다 [146]. 파르네소이드 X 수용체(farnesoid X receptor) FXR(NR1H4)은 제26장에서 담즙산(膽汁酸) 대사와 장-간 축(腸-肝軸)의 감시자로 다루어진다. FXR은 담즙산, 특히 체노데옥시콜산(chenodeoxycholic acid, CDCA)에 의해 활성화되어 SHP(small heterodimer partner, NR0B2)를 유도하고 CYP7A1 발현을 억제하는 음성 피드백 회로를 형성한다 [37]. Compound K는 FXR 리포터 분석에서 CDCA 10 μM 대비 60%의 활성을 나타냈으며, 분자 도킹(molecular docking) 시뮬레이션에서 FXR LBD의 리간드 결합 포켓 내 His447 및 Trp469와 수소결합을 형성하는 것으로 예측되었다 [147].

비타민 D 수용체(vitamin D receptor, VDR; NR1I1)는 제27장에서 골대사(骨代謝)·면역조절·항증식 작용의 삼중 교차점으로 다루어진다. VDR의 내인성 리간드 1α,25-디하이드록시비타민 D3(calcitriol)는 혈중 칼슘(□) 항상성 유지를 위해 소장(

小腸) 칼슘 흡수와 파골세포(破骨細胞) 분화를 조절한다 [148]. 레티노산 수용체(retinoic acid receptor) RAR α (NR1B1)와 레티노이드 X 수용체(retinoid X receptor) RXR α (NR2B1)는 제28 장에서 분화·면역·대사의 마스터 스위치로 논의된다. RXR α는 PPAR γ·LXR·FXR·VDR·PXR·CAR 등 허용적 파트너(permissive partner) 및 비허용적 파트너(non-permissive partner) 모두의 헤테로다이머 짝으로 기능하므로, 본서에서 가장 빈번하게 등장하는 수용체이다 [149]. 진세노사이드 Rh2가 Caco-2 세포에서 VDR 반응 요소(vitamin D response element, VDRE)-리포터를 1.6배 활성화하였다는 보고가 있으나, 직접 결합 증거는 열이동 분석(thermal shift assay)에서 ΔTm 0.8 °C에 그쳐 예비적(preliminary) 수준이다 [150]. RXR α에 대해서는 20(S)-protopanaxadiol(PPD)이 형광 편광(fluorescence polarization) 분석에서 IC50 25 μM으로 9-cis- 레티노산(9-cis-retinoic acid)의 결합을 경쟁적으로 저해하였 다는 보고가 있어, 직접 결합의 가능성을 시사한다 [151].

프레그난 X 수용체(pregnane X receptor, PXR; NR1I2)와 구성적 안드로스탄 수용체(constitutive androstane receptor, CAR; NR1I3)는 제29장 이종물질(異種物質) 방어 축의 쌍둥이 감시자로 다루어진다. PXR은 약물 대사 효소 CYP3A4·CYP2B6과 수송체 MDR1의 전사를 활성화하여 이종물질 해독(解毒)의 1차 방어선을 구성하며, 리간드 결합 포켓이 1,150 Å³ 으로 핵수용체 중 가장 넓어 구조적으로 다양한 화합물을 수용한다 [71]. CAR은 역작용제(inverse agonist) 안드로스탄올(androstanol)에 의해 억제되고, 페노바르비탈(phenobarbital) 등에 의해 간접적으로 활성화되는 독특한 구성적 활성(constitutive activity)을 보인다 [152]. 진세노사이드 Rg3는 PXR 리포터 분석에서 리팜피신(rifampicin) 10 μM 대비 70%의 활성을 보였고, HepG2 세포에서 CYP3A4 mRNA를 실시간 정량 PCR(qRT-PCR)로 측정한 결과 3.2배 유도하였으며, PXR siRNA 처리 시 유도 효과가 소멸하여 PXR 의존적 기전이 확인되었다 [153]. CAR에 대해서는 진세노사이드의 직접적 작용 증거가 아직 미흡하나, 인삼 추출물이 마우스 간에서

Cyp2b10(CAR 표적 유전자) mRNA를 2.8배 상승시켰다는 마이크로어레이(microarray) 데이터가 존재하여 간접적 CAR 활성화 가능성이 제기된 바 있다 [154].

표 표 12-11. 본서 주연 핵수용체 13종의 진세노사이드 결합 근거 현황

수용체	공식 명칭	관련 장(章)	주요 진세노사이드	결합 근거 수준	핵심 실험 방법	출처
ERα (NR3A1)	에스트로겐 수용체 α	14, 15	Rg1, PPT	확정(confirmed)	경쟁적 결합 분석, ERE-리포터	Chan et al. (2002); Lee et al. (2003)
ERβ (NR3A2)	에스트로겐 수용체 β	14, 15	PPT	확정(confirmed)	형광 편광, ERE-리포터	Lee et al. (2003)
GR (NR3C1)	글루코코르티코이드 수용체	18	Rh1	예비적(preliminary)	GRE-리포터, 인산화 분석	Du et al. (2011)
MR (NR3C2)	미네랄코르티코이드 수용체	19	Rb1	예비적(preliminary)	핵 이행 분석, co-IP	Xia et al. (2015)
PPARα (NR1C1)	페록시좀 증식자 활성화 수용체 α	22	CK	예비적(preliminary)	PPRE-리포터, qRT-PCR	Yoon et al. (2015)
PPARγ (NR1C3)	페록시좀 증식자 활성화 수용체 γ	23	Rb1	확정(confirmed)	PPRE-리포터, ChIP	Shang et al. (2014)
LXRα (NR1H3)	간 X 수용체 α	24, 25	Rg3	예비적(preliminary)	LXRE-리포터, Western blot	Lee et al. (2012)
LXRβ (NR1H2)	간 X 수용체 β	24	—	가설적(hypothetical)	—	—
FXR (NR1H4)	파르네소이드 X 수용체	26	CK	예비적(preliminary)	FXR-리포터, 분자 도킹	Kim et al. (2018)
VDR (NR1I1)	비타민 D 수용체	27	Rh2	예비적(preliminary)	VDRE-리포터, 열이동 분석	Park et al. (2017)
RARα/RXRα (NR1B1/NR2B1)	레티노산/레티노이드 X 수용체	28	PPD	예비적(preliminary)	형광 편광	Huang et al. (2014)
PXR (NR1I2)	프레그난 X 수용체	29	Rg3	확정(confirmed)	PXR-리포터, siRNA, qRT-PCR	Hao et al. (2010)
CAR (NR1I3)	구성적 안드로스탄 수용체	29	추출물(미확인)	가설적(hypothetical)	마이크로어레이	Gum & Cho (2013)

이 표에서 주목할 점은 '확정(confirmed)' 수준에 도달한 수용체가 ERα, ERβ, PPARγ, PXR 네 종에 불과하다는 사실이다. '확정'의 기준은 최소 두 가지 독립적 실험 방법(리포터 분석 + 직접 결합 분석 또는 유전적 검증)으로 재현된 경우로 정의하였다. '예비적(preliminary)'은 단일 방법 또는 단일 연구그룹의 보고에 머무는 경우이며, '가설적(hypothetical)'은 직접적 수용체 결합 데이터 없이 표적 유전자 변동만 관찰된 경우이다. 이러한 근거 수준의 불균일성(不均一性)은 진세노사이드–핵수용체 연구 분야가 아직 체계적 리간드 프로파일링(systematic ligand profiling) 단계에 진입하지 못했음을 반영한다 [132]. 본서 제5부와 제6부에서는 이 근거 사다리(evidence ladder)를 기준으로 각 수용체에 대한 진세노사이드의 작용을 재평가할 것이다.

주연에서 제외된 핵수용체들의 탈락 사유 역시 명시할 필요가 있다. 갑상선호르몬 수용체(thyroid hormone receptor, TR; NR1A1/NR1A2)는 에너지 대사에 핵심적이나, 진세노사이드와의 직접 상호작용 보고가 현재까지 부재(不在)하며, 갑상선호르몬(T3/T4)의 결합 포켓이 진세노사이드 트리테르펜(triterpene) 골격을 수용하기에는 체적이 작다(약 600 Å³)는 구조적 제약이 있다 [155]. DAX-1(NR0B1; dosage-sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenita critical region on the X chromosome)은 리간드결합도메인이 존재하나 기존의 AF-2 나선(helix 12)이 비정형적(atypical)이어서 고전적 리간드 결합을 하지 않는 '고아 수용체(orphan receptor)'로 남아 있으며, 주로 스테로이드 생합성(steroidogenesis) 경로의 음성 조절자로 기능한다 [156]. 생식세포 핵인자(germ cell nuclear factor, GCNF; NR6A1)는 배아(胚芽) 발생과 정자형성(精子形成)에 특이적으로 발현되어 폐경기 연구와의 접점이 제한적이다 [157]. 스테로이드 생성 인자-1(steroidogenic factor-1, SF-1; NR5A1)은 부신(副腎)·성선(性腺) 발달에 필수적이나, 성인 조직에서의 발현이 극히 제한적이어서 전신적 대사 조절 논의에 포함시키기 어렵다 [158].

표 표 12-12. 본서 조연 및 제외 핵수용체 분류

수용체	NR 코드	역할 분류	관련 장	제외/조연 사유	진세노사이드 근거	출처
Rev-erb α	NR1D1	조연	20	시계/대사 교차점, 제한적 직접 근거	가설적	Cho et al. (2012)
Rev-erb β	NR1D2	조연	20	Rev-erb α 보조	없음	—
ROR α	NR1F1	조연	20	시계 유전자 조절	예비적	Lee et al. (2016)
ROR γt	NR1F3	조연	20	Th17 분화 조절	예비적	Hwang et al. (2015)
ERR α	NR3B1	조연	35	미토콘드리아 생합성	예비적	Kim et al. (2019)
ERR γ	NR3B3	조연	35	에너지 대사 보조	가설적	—
AR	NR3C4	조연	14	가족사진 비교	예비적	Kim et al. (2010)
PR	NR3C3	조연	14	가족사진 비교	가설적	—
TR α / β	NR1A1/ NR1A2	제외	—	진세노사이드 근거 부재, 포켓 크기 부적합	없음	Wagner et al. (1995)
DAX-1	NR0B1	제외	—	비정형 LBD, 리간드 결합 부재	없음	Iyer & McCabe (2004)
GCNF	NR6A1	제외	—	배아/정자 특이적 발현	없음	Lan et al. (2003)
SF-1	NR5A1	제외	—	성인 조직 발현 제한	없음	Val et al. (2003)

본서의 중심 가설(hypothesis)은 '약한 다중표적 조절자(**弱한 多重標的 調節者**, weak multi-target modulator)' 개념이다. 단일 진세노사이드는 개별 핵수용체에 대해 내인성 리간드 또는 합성 작용제(agonist)보다 현저히 낮은 결합 친화도(Kd 또는 Ki가 μM 범위)와 제한된 최대 효능(Emax 30–70%)을 보인다[132]. 그러나 인삼 추출물에는 40종 이상의 진세노사이드가 공존하며, 경구 투여 후 장내 미생물에 의해 생성되는 대사체(CK, PPD, PPT 등)까지 포함하면 작용 화학종(chemical species)의 다양성이 더욱 확대된다[159]. 이 다중 화합물이 다중 핵수용체에 동시에 약하게 작용하는 '넓고 얕은(broad and shallow)' 약리학적 프로파일이야말로, 단일 표적 고친화도 약물(single-target high-affinity drug)과 근본적으로 다른 인삼의 작용 양식(mode of action)을 설명할 수 있다는 것이 본서의 주장이다.

이러한 '약한 다중표적 조절' 가설은 네트워크 약리학(network pharmacology)의 관점에서 이론적 지지를 받는다. Hopkins [175]는 다중약리학(polypharmacology)이 복잡계 질환(complex disease)에 대해 단일표적 약물보다 우월한 치료 효과를 보일 수 있으며, 부작용(副作用) 또한 감소할 수 있다고 제안하였다. 실제로 진세노사이드의 다중표적 작용은 시스템 약리학(systems pharmacology) 분석에서 '허브 노드(hub node)'를 직접 타격하지 않고 '다중 주변 노드(multiple peripheral nodes)'를 동시에 섭동(攝動)하는 전략에 해당하며, 이는 네트워크 견고성(robustness)을 우회하는 데 유리하다 [160]. 표 12-11에서 확인된 바와 같이 주연 13종 가운데 스테로이드형 4종과 RXR 파트너형 9종에 걸쳐 진세노사이드 결합 근거가 분포한다는 사실은, 진세노사이드가 두 작동 영역의 경계를 넘나드는 '경계 횡단(boundary-crossing)' 조절자로서의 특성을 가질 수 있음을 시사한다.

12.11 요약과 예고

제12장 "핵수용체 48종의 지도"는 인간 핵수용체 슈퍼패밀리의 전체 경관(landscape)을 조감하고, 이 책의 나머지 장들이 참조할 좌표계(座標系)를 확립하는 것을 목적으로 하였다. 인간 게놈(genome)에는 48종의 핵수용체 유전자가 존재하며, 이는 선충(線蟲, Caenorhabditis elegans)의 284종이나 초파리(Drosophila melanogaster)의 21종과 대조적으로 척추동물(脊椎動物) 진화 과정에서 유전자 중복(gene duplication)과 손실(gene loss)이 반복된 결과이다 [6]. Nuclear Receptors Nomenclature Committee [176]가 확립한 NR0–NR6 체계는 DNA결합도메인(DNA-binding domain, DBD)의 아미노산 서열 유사도(similarity)에 기반하며, 이 분류 체계는 현재까지 국제 표준으로 유지되고 있다.

본 장에서 확인한 핵수용체의 세 가지 작동 범주(operational class)는 다음과 같다. 제1범주는 내인성 리간드가 확인된 수용체(endocrine receptors)로서, ER α / β, GR, MR, PR, AR,

그림 12-9
약한 다중표적 조절자 개념도: 단일 고친화도 약물(왼쪽)은 하나의 핵수용체를 강하게 활성화(굵은 화살표)하는 반면, 인삼 진세노사이드(오른쪽)는 다수의 핵수용체에 약하게(가는 화살표) 동시 작용하여 네트워크 수준의 항상성 조절을 달성한다. 스테로이드형(적색 원)과 RXR 파트너형(청색 원) 모두 표적에 결합하며, 개별 친화도는 낮지만 다중 표적에 대한 누적 효과로 충분한 치료 효능(E
핵수용체 48종의 지도
명계 형태 조절자
경계 횡단
근거 사다리
약한 다중표적 조절자
약한 다중표적 조절자
약한 다중표적 조절자

TR, VDR, RAR 등이 이에 해당하며, 리간드-수용체 결합의 Kd가 nM 범위(0.1-10 nM)이다 [3]. 제2범주는 지질 센서(lipid sensor) 또는 입양 수용체(adopted receptor)로서, PPARα/γ/δ, LXRα/β, FXR, PXR, CAR 등이 포함되며, 내인성 리간드의 Kd가 μM 범위(1-100 μM)로 1범주보다 현저히 높다 [13]. 제3범주는 고아 수용체(orphan receptor)로서, 내인성 리간드가 아직 확인되지 않았거나 리간드 비의존적으로 기능하는 것으로 추정되는 수용체들이며, DAX-1, SHP, COUP-TF, GCNF 등이 여기에 속한다 [161]. 진세노사이드의 핵수용체 결합 친화도가 대체로 μM 범위에 위치한다는 사실은, 이 화합물군(化合物群)이 제2범주 지질 센서와 유사한 '감지(sensing)' 양식으로 핵수용체와 소통할 가능성을 시사한다.

핵수용체의 발현 모듈(expression module) 분석은 본 장의 또 다른 핵심 축이었다. Bookout 등 [18]의 전신 발현 지도에 따르면, 핵수용체는 크게 생식 모듈(reproductive module)과 대사 모듈(metabolic module)로 구분된다. 생식 모듈에는 ERα, PR, AR, SF-1이 속하며, 이들은 시상하부-뇌하수체-성선(hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG) 축을 따라 공동 발현(co-expression)된다. 대사 모듈에는 PPARα, PPARγ, LXRα, FXR, PXR, CAR이 속하며, 간-지방조직(肝-脂肪組織)-소장 축을 따라 클러스터(cluster)를 형성한다. 폐경이라는 사건은 생식 모듈의 주요 구동자(driver)인 ERα 신호가 급감하면서 대사 모듈과의 균형이 붕괴되는 과정으로 해석될 수 있으며, 이 관점에서 인삼이 양 모듈에 걸쳐 작용할 수 있는가라는 질문은 임상적으로 의미 있는 가설이 된다.

핵수용체 48종 가운데 현재 FDA(Food and Drug Administration) 승인 약물의 직접 분자표적으로 활용되고 있는 것은 약 13%(6-7종)에 불과하다. 여기에는 ERα/β(타목시펜, 랄록시펜), GR(프레드니솔론, 덱사메타손), AR(엔잘루타마이드), PR(미페프리스톤), PPARγ(피오글리타존), RAR(트레티노인) 등이 포함된다 [110,162]. 이 비율은 핵수용체의 약물표적(druggable target)으로서의 잠재력이 아직 충분히 발굴되지 않았음을 의미한다. 특히 LXR, FXR, ROR 등에 대한 합성 리간

드 개발이 활발히 진행 중이나, 간독성(肝毒性)이나 지질 축적(脂質蓄積) 등의 부작용으로 인해 임상 단계에서 난항을 겪고 있다 [163]. 이러한 맥락에서 진세노사이드의 '약한 다중표적' 프로파일은 고친화도 합성 리간드의 부작용 문제를 우회할 수 있는 대안적 전략으로서 탐구 가치가 있다.

본 장에서 반복적으로 강조한 종간 차이(species difference)와 발현 확인(expression check)은 본서 전체를 관통하는 '상시 평가 관문(standing evaluation gate)'으로 기능한다. 핵수용체 연구의 상당 부분이 마우스(mouse) 모델에서 수행되지만, PXR의 리간드 선택성은 인간과 마우스 사이에서 현저히 다르며(리팜피신은 인간 PXR만을 활성화하고 마우스 PXR에는 불활성), CAR의 구성적 활성 수준도 종간 차이가 크다 [70]. 마찬가지로, 인삼 연구에서 보고된 진세노사이드의 핵수용체 활성화 효과가 인간 수용체에서도 재현되는지 여부는 반드시 검증되어야 한다. 본서는 각 장에서 해당 수용체의 종간 차이를 별도 소절(小節)로 다루어, 마우스 데이터의 인간 외삽(extrapolation) 한계를 명시적으로 논의할 것이다.

본 장이 확립한 '지도 좌표(map coordinates)'는 제5부(Part V)와 제6부(Part VI)에서 체계적 평가 틀(scoring rubric)로 활용된다. 구체적으로, 각 핵수용체에 대한 진세노사이드의 작용은 다섯 가지 기준으로 채점된다: (1) 결합 근거 수준(가설적 1점, 예비적 2점, 확정 3점), (2) 작동 범주 일치성(진세노사이드 농도가 해당 수용체의 내인성 리간드 Kd 범위와 중첩하는 정도), (3) 조직 발현 적합성(표적 질환 조직에서 해당 수용체가 발현되는 정도), (4) 종간 보존성(인간 데이터 존재 여부), (5) 기능적 결과(functional outcome)의 재현성(독립 연구그룹에 의한 확인 여부). 이 5-항목 채점 체계는 '근거 사다리(evidence ladder)'를 정량적으로 확장한 것이며, 각 수용체에 대해 최대 15점의 근거 점수(evidence score)를 산출한다.

표 표 12-13. 제12장 핵심 개념 요약

개념	정의	관련 절	활용 범위	출처
NR 슈퍼패밀리 48종	인간 게놈에 코딩된 핵수용체 유전자의 전체 수	12.1	본서 전체의 기본 좌표	Nuclear Receptors Nomenclature Committee (1999)
NR0–NR6 분류 체계	DBD 서열 유사도에 기반한 국제 표준 명명법	12.2	수용체 식별 및 계통 분석	Nuclear Receptors Nomenclature Committee (1999)
세 가지 작동 범주	내분비형/지질센서형/고아형으로의 기능적 분류	12.4	리간드 친화도 해석의 기준틀	Mangelsdorf et al. (1995)
두 발현 모듈	생식 모듈과 대사 모듈의 공동 발현 클러스터	12.6	폐경 재편의 분자 해석	Bookout et al. (2006)
13% 약물표적 비율	현재 FDA 승인 약물의 직접 표적인 NR 비율	12.7	미개발 표적의 잠재력 평가	Overington et al. (2006)
종간 차이 관문	마우스→인간 외삽 시 반드시 확인할 리간드 선택성·발현 차이	12.8	각 장의 종간 차이 소절	Jones et al. (2000)
근거 사다리	가설적→예비적→확정의 3단계 증거 분류	12.10	제5–6부 채점 체계의 기초	본서 정의
약한 다중표적 조절자	진세노사이드의 핵심 약리 양식: 넓고 얕은 다중 NR 작용	12.10	본서 중심 가설	Leung & Wong (2010); Hopkins (2008)
5-항목 채점 체계	결합 근거·범주 일치·조직 발현·종간 보존·기능 재현의 정량 평가	12.11	제5–6부 수용체별 평가	본서 정의

본 장에서 제시한 '근거 사다리(evidence ladder)' 개념은 인삼-핵수용체 연구의 현 주소를 객관적으로 점검하는 도구이다. 12.10절의 분석에서 드러났듯이, 48종 핵수용체 가운데 진세노사이드의 직접 결합 근거가 '확정' 수준에 도달한 것은 ERα, ERβ, PPARγ, PXR 네 종에 불과하다. '예비적' 수준이 GR, MR, PPARα, LXRα, FXR, VDR, RXRα의 7종이며, '가설적' 수준이 LXRβ, CAR 두 종이다. 나머지 35종에 대해서는 진세노사이드 관련 데이터 자체가 존재하지 않는다. 이 현황은 인삼 연구 커뮤니티가 향후 체계적 리간드 스크리닝(systematic ligand screening)—예컨대 48종 NR-LBD 패널을 이용한 고처리량(high-throughput) 형광 편광 분석이나 열이동 분석—을

수행하여 진세노사이드의 전체 핵수용체 프로파일을 확립할 필요가 있음을 시사한다. AlphaScreen 기반 48종 NR 코팩터 분석(NR cofactor assay)은 이미 상용화되어 있으며 [164], 주요 진세노사이드 10종에 대한 체계적 스크리닝은 기술적으로 실현 가능 하다.

다음 장(第13章)은 "핵수용체의 건축학: 도메인 구조"를 다룬다. 핵수용체의 기능을 분자 수준에서 이해하기 위해서는 개별 도메인(domain)의 구조와 역할을 파악해야 한다. N-말단 전사활성화 도메인(A/B domain, AF-1), 아연 손가락(zinc finger) 모티프를 포함하는 DNA결합도메인(C domain, DBD), 힌지(hinge) 영역(D domain), 리간드결합도메인(E domain, LBD/AF-2), 그리고 가변적 F 도메인이 제13장의 주요 구성 요소이다 [12]. 특히 리간드결합도메인 내부의 나선 12(helix 12, H12)는 리간드 결합 시 '마우스트랩(mousetrap)' 기전으로 접혀 보조활성자 LXXLL 모티프를 위한 결합 홈(groove)을 형성하며, 이 구조적 전환이 핵수용체 전사활성의 스위치 역할을 한다 [165]. 진세노사이드가 이 나선 12의 위치 결정에 어떤 영향을 미치는가는 제13장의 핵심 질문 중 하나이다.

제13장에서 특히 주목할 구조적 특성은 리간드결합 포켓(ligand-binding pocket, LBP)의 체적(體積) 다양성이다. 핵수용체별 LBP 체적은 ERα의 약 450 Å³에서 PXR의 약 1,150 Å³까지 2.5배 이상 차이가 나며, PPARγ(약 1,300 Å³)는 더욱 넓다 [71,105]. 진세노사이드의 트리테르펜 골격은 분자 체적이 약 500-600 Å³으로 추정되므로, 포켓 체적이 이보다 큰 수용체(PPARγ, PXR, FXR)에서는 직접 결합이 물리적으로 가능하지만, 포켓이 작은 수용체(ERα, TR)에서는 부분적 침투(partial penetration) 또는 포켓 입구(pocket entrance) 근처에서의 알로스테릭(allosteric) 조절만이 가능할 수 있다. 이러한 구조-활성 관계(structure-activity relationship, SAR)의 체계적 분석은 진세노사이드의 핵수용체 선택성을 예측하는 데 핵심적 도구가 될 것이다. 실제로 Paek 등 [174]은 분자 동역학(molecular dynamics) 시뮬레이션을 통해 ginsenoside Rg1이 ERα LBP에 진입 시 당(糖) 잔기(殘基)가 포켓 외부에 노출된

채 아글리콘(aglycone) 부분만 포켓 내부에 위치함을 보여, '부분 침투' 모델을 지지하였다.

종합하면, 제12장은 핵수용체 48종의 체계적 분류로부터 출발하여, 세 가지 작동 범주, 두 가지 발현 모듈, 약물표적으로서의 현황, 종간 차이의 중요성을 순차적으로 정리하고, 최종적으로 본서의 주연 핵수용체 13종을 선정하여 진세노사이드 결합 근거를 평가하였다. 이 과정에서 도출된 '약한 다중표적 조절자' 가설과 '근거 사다리' 평가 체계는 이후 장들의 논의를 관통하는 방법론적 골격(骨格)이 된다. 인삼 진세노사이드가 스테로이드 영역(ER α / β, GR, MR)과 RXR 파트너 영역(PPAR α / γ, LXR, FXR, VDR, PXR) 양쪽에 걸쳐 결합 근거를 보인다는 사실은, 전통적 단일표적 약리학의 틀로는 포착하기 어려운 '경계 횡단' 양식의 존재를 시사한다. 다음 장에서는 이러한 결합이 분자 수준에서 어떻게 가능한지를, 핵수용체의 도메인 건축학이라는 렌즈를 통해 살펴볼 것이다.

그림 12-10
제12장에서 제13장으로의 연결 지도: 제12장의 수용체 지도(48종 분류, 주연 13종 선정, 근거 사다리)가 제13장의 도메인 구조 분석(아연 손가락, 리간드 포켓, 나선 12)으로 이어지며, 제5-6부의 수용체별 심층 평가(5-항목 채점 체계)를 위한 이중 기반을 형성하는 구조를 도식화한 흐름도

참고문헌

1. Hollenberg, S. M., Weinberger, C., Ong, E. S., Cerelli, G., Oro, A., Lebo, R., ... & Evans, R. M. (1985). Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. Nature, 318(6047), 635–641. https://doi.org/10.1038/318635a0

2. Green, S., Walter, P., Kumar, V., Krust, A., Bornert, J. M., Argos, P., & Chambon, P. (1986). Human oestrogen receptor cDNA: Sequence, expression and homology to v-erb-A. Nature, 320(6058), 134–139. https://doi.org/10.1038/320134a0

3. Mangelsdorf, D. J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schütz, G., Umesono, K., ... & Evans, R. M. (1995). The nuclear receptor superfamily: The second decade. Cell, 83(6), 835–839. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90199-X

4. International Human Genome Sequencing Consortium. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature, 409(6822), 860–921. https://doi.org/10.1038/35057062

5. Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G., ... & Zhu, X. (2001). The sequence of the human genome. Science, 291(5507), 1304–1351. https://doi.org/10.1126/science.1058040

6. Robinson-Rechavi, M., Carpentier, A. S., Duffraisse, M., & Laudet, V. (2001). How many nuclear hormone receptors are there in the human genome? Trends in Genetics, 17(10), 554-556. https://doi.org/10.1016/S0168-9525(01)02417-9

7. Robinson-Rechavi, M., Escriva Garcia, H., & Laudet, V. (2003). The nuclear receptor superfamily. Journal of Cell Science, 116(Pt 4), 585–586. https://doi.org/10.1242/jcs.00247

8. Zhang, Z., Burch, P. E., Cooney, A. J., Lanz, R. B., Pereira, F. A., Wu, J., ... & Wheeler, D. A. (2004). Genomic analysis of the nuclear receptor family: New insights into structure, regulation, and evolution. Pharmacological Reviews, 56(1), 1–35. https://doi.org/10.1124/pr.56.1.1

9. Sluder, A. E., Mathews, S. W., Hough, D., Yin, V. P., & Bhatt, P. (1999). The nuclear receptor superfamily has undergone extensive proliferation and diversification in nematodes. Genome Research, 9(2), 103–120. https://doi.org/10.1101/gr.9.2.103

10. Maglich, J. M., Sluder, A., Guan, X., Shi, Y., McKee, D. D., Carber, K., ... & Moore, J. T. (2001). Comparison of complete nuclear receptor sets from the human, Caenorhabditis elegans and Drosophila genomes. Genome Biology, 2(8), RESEARCH0029. https://doi.org/10.1186/gb-2001-2-8-research0029

11. Adams, M. D., Celniker, S. E., Holt, R. A., Evans, C. A., Gocayne, J. D., Amanatides, P. G., ... & Venter, J. C. (2000). The genome sequence of Drosophila melanogaster. Science, 287(5461), 2185–2195. https://doi.org/10.1126/science.287.5461.2185

12. Germain, P., Staels, B., Dacquet, C., Spedding, M., & Laudet, V. (2006). Overview of nomenclature of nuclear receptors. Pharmacological Reviews, 58(4), 685–704. https://doi.org/10.1124/pr.58.4.2

13. Chawla, A., Repa, J. J., Evans, R. M., & Mangelsdorf, D. J. (2001). Nuclear receptors and lipid physiology: Opening the X-files. Science, 294(5548), 1866–1870. https://doi.org/10.1126/science.294.5548.1866

14. Wang, Z., Benoit, G., Liu, J., Bhatt, S., Bhatt, C., Li, M., ... & Moore, D. D. (2003). Structure and function of Nurr1 identifies a class of ligand-independent nuclear receptors. Nature, 423(6939), 555–560. https://doi.org/10.1038/nature01645

15. Vaquerizas, J. M., Kummerfeld, S. K., Teichmann, S. A., & Luscombe, N. M. (2009). A census of human transcription factors: Function, expression and evolution. Nature Reviews Genetics, 10(4), 252–263. https://doi.org/10.1038/nrg2538

16. Gronemeyer, H., Gustafsson, J.-Å., & Laudet, V. (2004). Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. Nature Reviews Drug Discovery, 3(11), 950–964. https://doi.org/10.1038/nrd1551

17. Evans, R. M. (1988). The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science, 240(4854), 889–895. https://doi.org/10.1126/science.3283939

18. Bookout, A. L., Jeong, Y., Downes, M., Yu, R. T., Evans, R. M., & Mangelsdorf, D. J. (2006). Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network. Cell, 126(4), 789–799. https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.049

19. Laudet, V. (1997). Evolution of the nuclear receptor superfamily: Early diversification from an ancestral orphan receptor. Journal of Molecular Endocrinology, 19(3), 207–226. https://doi.org/10.1677/jme.0.0190207

20. Lehmann, J. M., Moore, L. B., Smith-Oliver, T. A., Wilkison, W. O., Willson, T. M., & Kliewer, S. A. (1995). An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ). Journal of Biological Chemistry, 270(22), 12953–12956. https://doi.org/10.1074/jbc.270.22.12953

21. Kuiper, G. G. J. M., Enmark, E., Pelto-Huikko, M., Nilsson, S., & Gustafsson, J.-Å. (1996). Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. Proceedings of the National Academy of Sciences, 93(12), 5925–5930. https://doi.org/10.1073/pnas.93.12.5925

22. Beato, M. (1989). Gene regulation by steroid hormones. Cell, 56(3), 335–344. https://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90237-7

23. Perissi, V., Jepsen, K., Glass, C. K., & Rosenfeld, M. G. (2010). Deconstructing repression: Evolving models of co-repressor action. Nature Reviews Genetics, 11(2), 109–123. https://doi.org/10.1038/nrg2736

24. Oñate, S. A., Tsai, S. Y., Tsai, M. J., & O'Malley, B. W. (1995). Sequence and characterization of a coactivator for the steroid hormone receptor superfamily. Science, 270(5240), 1354–1357. https://doi.org/10.1126/science.270.5240.1354

25. Umesono, K., Murakami, K. K., Thompson, C. C., & Evans, R. M. (1991). Direct repeats as selective response elements for the thyroid hormone, retinoic acid, and vitamin D3 receptors. Cell, 65(7), 1255–1266. https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90020-Y

26. Kliewer, S. A., Lehmann, J. M., & Willson, T. M. (1999). Orphan nuclear receptors: Shifting endocrinology into reverse. Science, 284(5415), 757–760. https://doi.org/10.1126/science.284.5415.757

27. Willson, T. M., & Kliewer, S. A. (2002). PXR, CAR and drug metabolism. Nature Reviews Drug Discovery, 1(4), 259–266. https://doi.org/10.1038/nrd753

28. Sladek, F. M., Zhong, W. M., Lai, E., & Darnell, J. E., Jr. (1990). Liver-enriched transcription factor HNF-4 is a novel member of the steroid hormone receptor superfamily. Genes & Development, 4(12b), 2353–2365. https://doi.org/10.1101/gad.4.12b.2353

29. Hertz, R., Magenheim, J., Berman, I., & Bar-Tana, J. (1998). Fatty acyl-CoA thioesters are ligands of hepatic nuclear factor-4α. Nature, 392(6675), 512–516. https://doi.org/10.1038/33185

30. Dhe-Paganon, S., Duda, K., Iwamoto, M., Chi, Y. I., & Bhatt, D. K. (2002). Crystal structure of the HNF4α ligand binding domain in complex with endogenous fatty acid ligand. Journal of Biological Chemistry, 277(41), 37973–37976. https://doi.org/10.1074/jbc.C200420200

31. Wisely, G. B., Miller, A. B., Davis, R. G., Thornquest, A. D., Jr., Johnson, R., Spitzer, T., Sefler, A., Sheber, B., Sundell, K., Hively, G. P., Stewart, E. L., Willson, T. M., Williams, S. P., & Moore, J. T. (2002). Hepatocyte nuclear factor 4 is a transcription factor that constitutively binds fatty acids. Structure, 10(9), 1225–1234. https://doi.org/10.1016/S0969-2126(02)00829-8

32. Issemann, I., & Green, S. (1990). Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. Nature, 347(6294), 645–650. https://doi.org/10.1038/347645a0

33. Dreyer, C., Krey, G., Keller, H., Givel, F., Helftenbein, G., & Wahli, W. (1992). Control of the peroxisomal β-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. Cell, 68(5), 879–887. https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90031-7

34. Krey, G., Braissant, O., L'Horset, F., Kalkhoven, E., Perroud, M., Parker, M. G., & Wahli, W. (1997). Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. Molecular Endocrinology, 11(6), 779–791. https://doi.org/10.1210/mend.11.6.0007

35. Forman, B. M., Tontonoz, P., Chen, J., Brun, R. P., Spiegelman, B. M., & Evans, R. M. (1995). 15-Deoxy-Δ12,14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPARγ. Cell, 83(5), 803–812. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90193-0

36. Janowski, B. A., Willy, P. J., Devi, T. R., Falck, J. R., & Mangelsdorf, D. J. (1996). An oxysterol signalling pathway mediated by the nuclear receptor LXR alpha. Nature, 383(6602), 728–731. https://doi.org/10.1038/383728a0

37. Makishima, M., Okamoto, A. Y., Repa, J. J., Tu, H., Learned, R. M., Luk, A., Hull, M. V., Lustig, K. D., Mangelsdorf, D. J., & Shan, B. (1999). Identification of a nuclear receptor for bile acids. Science, 284(5418), 1362–1365. https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1362

38. Parks, D. J., Blanchard, S. G., Bledsoe, R. K., Chandra, G., Consler, T. G., Kliewer, S. A., Stimmel, J. B., Willson, T. M., Zavacki, A. M., Moore, D. D., & Lehmann, J. M. (1999). Bile acids: Natural ligands for an orphan nuclear receptor. Science, 284(5418), 1365–1368. https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1365

39. Kliewer, S. A., Moore, J. T., Wade, L., Staudinger, J. L., Watson, M. A., Jones, S. A., McKee, D. D., Oliver, B. B., Willson, T. M., Zetterström, R. H., Perlmann, T., & Lehmann, J. M. (1998). An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway. Cell, 92(1), 73–82. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80900-9

40. Blumberg, B., Sabbagh, W., Jr., Juguilon, H., Bolado, J., Jr., van Meter, C. M., Ono, E. S., & Evans, R. M. (1998). SXR, a novel steroid and xenobiotic-sensing nuclear receptor. Genes & Development, 12(20), 3195–3205. https://doi.org/10.1101/gad.12.20.3195

41. Baes, M., Gulick, T., Choi, H. S., Martinoli, M. G., Simha, D., & Moore, D. D. (1994). A new orphan member of the nuclear hormone receptor superfamily that interacts with a subset of retinoic acid response elements. Molecular and Cellular Biology, 14(3), 1544–1552. https://doi.org/10.1128/MCB.14.3.1544

42. Honkakoski, P., Zelko, I., Sueyoshi, T., & Negishi, M. (1998). The nuclear orphan receptor CAR-retinoid X receptor heterodimer activates the phenobarbital-responsive enhancer module of the CYP2B gene. Molecular and Cellular Biology, 18(10), 5652–5658. https://doi.org/10.1128/MCB.18.10.5652

43. Schreiber, S. L. (2000). Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. Science, 287(5460), 1964–1969. https://doi.org/10.1126/science.287.5460.1964

44. Han, K. L., Jung, M. H., Sohn, J. H., & Hwang, J. K. (2006). Ginsenoside 20S-protopanaxatriol (PPT) activates peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) in 3T3-L1 adipocytes. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 29(1), 110–113. https://doi.org/10.1248/bpb.29.110

45. Forman, B. M. (2005). Are those phospholipids in your pocket? Cell Metabolism, 1(3), 153–155. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.02.008

46. Rühl, R., Krzyżosiak, A., Niewiadomski, P., Seeber, F., Ceteci, F., Garcia-Becerra, R., Gericke, J., Tortosa-Ortiz, F., & Krezel, W. (2015). 9-cis-13,14-Dihydroretinoic acid is an endogenous retinoid acting as RXR ligand in mice. PLoS Genetics, 11(6), e1005213. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005213

47. Giguère, V., Yang, N., Segui, P., & Evans, R. M. (1988). Identification of a new class of steroid hormone receptors. Nature, 331(6151), 91–94. https://doi.org/10.1038/331091a0

48. Greschik, H., Wurtz, J. M., Sanglier, S., Bourguet, W., van Dorsselaer, A., Moras, D., & Renaud, J. P. (2002). Structural and functional evidence for ligand-independent transcriptional activation by the estrogen-related receptor 3. Molecular Cell, 9(2), 303–313. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00444-6

49. Kallen, J., Schlaeppi, J. M., Bitsch, F., Filipuzzi, I., Schilb, A., Riber, V., & Strauss, A. (2004). Evidence for ligand-independent transcriptional activation of the human estrogen-related receptor α (ERRα): Crystal structure of ERRα ligand binding domain in complex with peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1α. Journal of Biological Chemistry, 279(48), 49330–49337. https://doi.org/10.1074/jbc.M407999200

50. Giguère, V. (2008). Transcriptional control of energy homeostasis by the estrogen-related receptors. Endocrine Reviews, 29(6), 677–696. https://doi.org/10.1210/er.2008-0017

51. Puigserver, P., Wu, Z., Park, C. W., Graves, R., Wright, M., & Spiegelman, B. M. (1998). A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. Cell, 92(6), 829–839. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81410-5

52. Schreiber, S. N., Emter, R., Hock, M. B., Knutti, D., Cardenas, J., Podvinec, M., Oakeley, E. J., & Kralli, A. (2004). The estrogen-related receptor α (ERRα) functions in PPARγ coactivator 1α (PGC-1α)-induced mitochondrial biogenesis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101(17), 6472–6477. https://doi.org/10.1073/pnas.0308686101

53. Krylova, I. N., Sablin, E. P., Moore, J., Xu, R. X., Waitt, G. M., MacKay, J. A., Juzumiene, D., Bynum, J. M., Madauss, K., Montana, V., Lebedeva, L., Suzawa, M., Williams, J. D., Williams, S. P., Guy, R. K., Thornton, J. W., Fletterick, R. J., Willson, T. M., & Ingraham, H. A. (2005). Structural analyses reveal phosphatidyl inositols as ligands for the NR5 orphan receptors SF-1 and LRH-1. Cell, 120(3), 343–355. https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.01.024

54. Ortlund, E. A., Lee, Y., Solomon, I. H., Hager, J. M., Safi, R., Choi, Y., Guan, Z., Tripathy, A., Raetz, C. R., McDonnell, D. P., Moore, D. D., & Bhatt, D. K. (2005). Modulation of human nuclear receptor LRH-1 activity by phospholipids and SHP. Nature Structural & Molecular Biology, 12(4), 357–363. https://doi.org/10.1038/nsmb910

55. Cho, H., Zhao, X., Hatori, M., Yu, R. T., Barish, G. D., Lam, M. T., Chong, L. W., DiTacchio, L., Atkins, A. R., Glass, C. K., Liddle, C., Auwerx, J., Downes, M., Panda, S., & Evans, R. M. (2012). Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB-α and REV-ERB-β. Nature, 485(7396), 123–127. https://doi.org/10.1038/nature11048

56. Shen, L., Xiong, Y., Wang, D. Q., Howles, P., Basford, J. E., Wang, J., Xiong, Y. Q., Hui, D. Y., Woods, S. C., & Liu, M. (2013). Ginsenoside Rb1 reduces fatty liver by activating AMP-activated protein kinase in obese rats. Journal of Lipid Research, 54(5), 1430–1438. https://doi.org/10.1194/jlr.M035907

57. Yang, X., Downes, M., Yu, R. T., Bookout, A. L., He, W., Straume, M., Mangelsdorf, D. J., & Evans, R. M. (2006). Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. Cell, 126(4), 801–810. https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.050

58. Preitner, N., Damiola, F., Lopez-Molina, L., Zakany, J., Duboule, D., Albrecht, U., & Schibler, U. (2002). The orphan nuclear receptor REV-ERBα controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. Cell, 110(2), 251–260. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00825-5

59. Sato, T. K., Panda, S., Miraglia, L. J., Reyes, T. M., Rudic, R. D., McNamara, P., Naik, K. A., FitzGerald, G. A., Kay, S. A., & Bhatt, D. K. (2004). A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. Neuron, 43(4), 527–537. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.07.018

60. McKenna, N. J., Lanz, R. B., & O'Malley, B. W. (1999). Nuclear receptor coregulators: Cellular and molecular biology. Endocrine Reviews, 20(3), 321–344. https://doi.org/10.1210/edrv.20.3.0366

61. Lonard, D. M., & O'Malley, B. W. (2007). Nuclear receptor coregulators: Judges, juries, and executioners of cellular regulation. Molecular Cell, 27(5), 691–700. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.08.012

62. Malovannaya, A., Lanz, R. B., Jung, S. Y., Bulynko, Y., Le, N. T., Chan, D. W., Ding, C., Shi, Y., Yucer, N., Krenciute, G., Kim, B. J., Li, C., Chen, R., Li, W., Wang, Y., O'Malley, B. W., & Qin, J. (2011). Analysis of the human endogenous coregulator complexome. Cell, 145(5), 787–799. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.05.006

63. Yang, X. D., Yang, Y. Y., Ouyang, D. S., & Yang, G. P. (2015). A review of biotransformation and pharmacology of ginsenoside compound K. Fitoterapia, 100, 208–220. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.11.019

64. Christensen, L. P. (2009). Ginsenosides chemistry, biosynthesis, analysis, and potential health effects. Advances in Food and Nutrition Research, 55, 1–99. https://doi.org/10.1016/S1043-4526(08)00401-4

65. Bertilsson, G., Heidrich, J., Svensson, K., Asman, M., Jendeberg, L., Sydow-Backman, M., ... & Berkenstam, A. (1998). Identification of a human nuclear receptor defines a new signaling pathway for CYP3A induction. Proceedings of the National Academy of Sciences, 95(21), 12208–12213. https://doi.org/10.1073/pnas.95.21.12208

66. Peters, J. M., Cheung, C., & Gonzalez, F. J. (2005). Peroxisome proliferator-activated receptor-α and liver cancer: where do we stand? Journal of Molecular Medicine, 83(10), 774–785. https://doi.org/10.1007/s00109-005-0678-9

67. Palmer, C. N. A., Hsu, M. H., Griffin, K. J., Raucy, J. L., & Johnson, E. F. (1998). Peroxisome proliferator activated receptor-α expression in human liver. Molecular Pharmacology, 53(1), 14–22. https://doi.org/10.1124/mol.53.1.14

68. Gonzalez, F. J., & Shah, Y. M. (2008). PPARα: mechanism of species differences and hepatocarcinogenesis of peroxisome proliferators. Toxicology, 246(1), 2–8. https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.09.030

69. Shah, Y. M., Morimura, K., Yang, Q., Tanabe, T., Takagi, M., & Gonzalez, F. J. (2007). Peroxisome proliferator-activated receptor α regulates a microRNA-mediated signaling cascade responsible for hepatocellular proliferation. Molecular and Cellular Biology, 27(12), 4238–4247. https://doi.org/10.1128/MCB.00317-07

70. Jones, S. A., Moore, L. B., Shenk, J. L., Wisely, G. B., Hamilton, G. A., McKee, D. D., ... & Moore, J. T. (2000). The pregnane X receptor: a promiscuous xenobiotic receptor that has diverged during evolution. Molecular Endocrinology, 14(1), 27–39. https://doi.org/10.1210/mend.14.1.0409

71. Watkins, R. E., Wisely, G. B., Moore, L. B., Collins, J. L., Lambert, M. H., Williams, S. P., ... & Redinbo, M. R. (2001). The human nuclear xenobiotic receptor PXR: structural determinants of directed promiscuity. Science, 292(5525), 2329–2333. https://doi.org/10.1126/science.1060762

72. Forman, B. M., Tzameli, I., Choi, H. S., Chen, J., Simha, D., Seol, W., ... & Moore, D. D. (1998). Androstane metabolites bind to and deactivate the nuclear receptor CAR-β. Nature, 395(6702), 612–615. https://doi.org/10.1038/26996

73. Moore, L. B., Parks, D. J., Jones, S. A., Bledsoe, R. K., Consler, T. G., Stimmel, J. B., ... & Wisely, G. B. (2000). Orphan nuclear receptors constitutive androstane receptor and pregnane X receptor share xenobiotic and steroid ligands. Journal of Biological Chemistry, 275(20), 15122–15127. https://doi.org/10.1074/jbc.M001215200

74. Maglich, J. M., Parks, D. J., Moore, L. B., Collins, J. L., Goodwin, B., Billin, A. N., ... & Moore, J. T. (2003). Identification of a novel human constitutive androstane receptor (CAR) agonist and its use in the identification of CAR target genes. Journal of Biological Chemistry, 278(19), 17277–17283. https://doi.org/10.1074/jbc.M300138200

75. Mutoh, S., Sobhany, M., Moore, R., Peesker, L., Lowber, R., & Negishi, M. (2013). Phenobarbital indirectly activates the constitutive active androstane receptor (CAR) by inhibition of epidermal growth factor receptor signaling. Science Signaling, 6(274), ra31. https://doi.org/10.1126/scisignal.2003705

76. Yamamoto, Y., Moore, R., Goldsworthy, T. L., Negishi, M., & Maronpot, R. R. (2004). The orphan nuclear receptor constitutive active/androstane receptor is essential for liver tumor promotion by phenobarbital in mice. Cancer Research, 64(20), 7197–7200. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1459

77. Sayin, S. I., Wahlstrom, A., Felin, J., Jantti, S., Marschall, H. U., Bamberg, K., ... & Backhed, F. (2013). Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. Cell Metabolism, 17(2), 225–235. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.01.003

78. Wahlstrom, A., Sayin, S. I., Marschall, H. U., & Backhed, F. (2016). Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. Cell Metabolism, 24(1), 41–50. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.005

79. Xu, J., Liao, L., Ning, G., Yoshida-Komiya, H., Deng, C., & O'Malley, B. W. (2000). The steroid receptor coactivator SRC-3 (p/CIP/RAC3/AIB1/ACTR/TRAM-1) is required for normal growth, puberty, female reproductive function, and mammary gland development. Proceedings of the National Academy of Sciences, 97(12), 6379–6384. https://doi.org/10.1073/pnas.120166297

80. Meyer, M. B., Goetsch, P. D., & Pike, J. W. (2010). A downstream intergenic cluster of regulatory enhancers contributes to the induction of CYP24A1 expression by 1α,25-dihydroxyvitamin D3. Journal of Biological Chemistry, 285(20), 15599–15610. https://doi.org/10.1074/jbc.M110.119958

81. Ma, X., Shah, Y., Cheung, C., Guo, G. L., Feigenbaum, L., Krausz, K. W., ... & Gonzalez, F. J. (2007). The PREgnane X receptor gene-humanized mouse: a model for investigating drug-drug interactions mediated by cytochromes P450 3A. Drug Metabolism and Disposition, 35(2), 194–200. https://doi.org/10.1124/dmd.106.012831

82. LeCluyse, E. L. (2001). Human hepatocyte culture systems for the in vitro evaluation of cytochrome P450 expression and regulation. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 13(4), 343–368. https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00135-X

83. Baxter, M., Withey, S., Harrison, S., Segeritz, C. P., Zhang, F., Sherber, R., ... & Hanley, N. A. (2015). Phenotypic and functional analyses show stem cell-derived hepatocyte-like cells better mimic fetal rather than adult hepatocytes. Journal of Hepatology, 62(3), 581–589. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.016

84. Gao, Y., Yang, M. F., Su, Y. P., Zhao, H., Li, J. H., Chen, H. J., & Zhang, Y. (2013). Ginsenoside Rg1 as glucocorticoid receptor agonist. Korean Journal of Physiology and Pharmacology, 17(5), 461 – 467. https://doi.org/10.4196/kjpp.2013.17.5.461

85. Lü, J. M., Yao, Q., & Chen, C. (2008). Ginseng compounds: an update on their molecular mechanisms and medical applications. Current Vascular Pharmacology, 7(3), 293 – 302.

86. Lee, Y. J., Chung, E., Lee, K. Y., Lee, Y. H., Huh, B., & Baker, S. K. (1997). Ginsenoside-Rh1, a steroid-like phytochemical, activates the glucocorticoid receptor. Biochemical and Biophysical Research Communications, 231(3), 781 – 784. https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.6189

87. Kim, D. H., Kwon, D. Y., & Kim, Y. C. (2013). Compound K, a metabolite of ginsenoside, induces expression of the gene encoding cholesterol 7α-hydroxylase through activation of FXR. Korean Journal of Food Science and Technology, 45(5), 635 – 640.

88. Oakley, R. H., & Cidlowski, J. A. (2013). The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 132(5), 1033 – 1044. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007

89. Webster, J. C., Oakley, R. H., Jewell, C. M., & Cidlowski, J. A. (2001). Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative β isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(12), 6865 – 6870. https://doi.org/10.1073/pnas.121455098

90. Szapary, D., Huang, Y., & Bhatt, B. (1999). Ligand binding properties of the glucocorticoid receptor. Molecular and Cellular Endocrinology, 159(1 – 2), 27 – 36.

91. Dahlberg, E., Thalen, A., Brattsand, R., Gustafsson, J. A., Johansson, U., Roempke, K., & Saartok, T. (1984). Correlation between chemical structure, receptor binding, and biological activity of some novel, highly active, 16α,17α-acetal-substituted glucocorticoids. Molecular Pharmacology, 25(1), 70 – 78.

92. Buttgereit, F., da Silva, J. A. P., Boers, M., Burmester, G. R., Cutolo, M., Jacobs, J., ... & Bijlsma, J. W. J. (2005). Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens. Annals of the Rheumatic Diseases, 61(8), 718 – 722. https://doi.org/10.1136/ard.61.8.718

93. Hammond, G. L. (1990). Molecular properties of corticosteroid binding globulin and the sex-steroid binding proteins. Endocrine Reviews, 11(1), 65 – 79. https://doi.org/10.1210/edrv-11-1-65

94. Pratt, W. B., & Toft, D. O. (1997). Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. Endocrine Reviews, 18(3), 306 – 360. https://doi.org/10.1210/edrv.18.3.0303

95. Davies, T. H., Ning, Y. M., & Sanchez, E. R. (2002). A new first step in activation of steroid receptors: hormone-induced switching of FKBP51 and FKBP52 immunophilins. Journal of Biological Chemistry, 277(7), 4597–4600. https://doi.org/10.1074/jbc.C100531200

96. Schäcke, H., Döcke, W.-D., & Asadullah, K. (2004). Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacology & Therapeutics, 96(1), 23–43. https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00297-8

97. Reddy, T. E., Pauli, F., Sprouse, R. O., Neff, N. F., Newberry, K. M., Garabedian, M. J., & Myers, R. M. (2009). Genomic determination of the glucocorticoid response reveals unexpected mechanisms of gene regulation. Genome Research, 19(12), 2163–2171. https://doi.org/10.1101/gr.097022.109

98. John, S., Sabo, P. J., Thurman, R. E., Sung, M. H., Biddie, S. C., Johnson, T. A., ... & Stamatoyannopoulos, J. A. (2011). Chromatin accessibility pre-determines glucocorticoid receptor binding patterns. Nature Genetics, 43(3), 264–268. https://doi.org/10.1038/ng.759

99. Bledsoe, R. K., Montana, V. G., Stanley, T. B., Delves, C. J., Apolito, C. J., McKee, D. D., ... & Xu, H. E. (2002). Crystal structure of the glucocorticoid receptor ligand binding domain reveals a novel mode of receptor dimerization and coactivator recognition. Cell, 110(1), 93–105. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00817-6

100. Arriza, J. L., Weinberger, C., Cerelli, G., Glaser, T. M., Handelin, B. L., Housman, D. E., & Evans, R. M. (1987). Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. Science, 237(4812), 268–275. https://doi.org/10.1126/science.3037703

101. Rupprecht, R., Reul, J. M., van Steensel, B., Spengler, D., Soder, M., Berning, B., ... & Damm, K. (1993). Pharmacological and functional characterization of human mineralocorticoid and glucocorticoid receptor ligands. European Journal of Pharmacology, 247(2), 145–154. https://doi.org/10.1016/0922-4106(93)90072-H

102. Funder, J. W., Pearce, P. T., Smith, R., & Smith, A. I. (1988). Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. Science, 242(4878), 583–585. https://doi.org/10.1126/science.2845584

103. Tontonoz, P., Hu, E., & Spiegelman, B. M. (1994). Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPARγ2, a lipid-activated transcription factor. Cell, 79(7), 1147–1156. https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90006-X

104. Nagy, L., Tontonoz, P., Alvarez, J. G., Chen, H., & Evans, R. M. (1998). Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARγ. Cell, 93(2), 229–240. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81574-3

105. Nolte, R. T., Wisely, G. B., Westin, S., Cobb, J. E., Lambert, M. H., Kurokawa, R., ... & Milburn, M. V. (1998). Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor-γ. Nature, 395(6698), 137–143. https://doi.org/10.1038/25931

106. Nielsen, R., Pedersen, T. Å., Hagenbeek, D., Moulos, P., Siersbaek, R., Meber, E., ... & Mandrup, S. (2008). Genome-wide profiling of PPARγ:RXR and RNA polymerase II occupancy reveals temporal activation of distinct metabolic pathways and changes in RXR dimer composition during adipogenesis. Genes & Development, 22(21), 2953–2967. https://doi.org/10.1101/gad.501108

107. Shulman, A. I., & Mangelsdorf, D. J. (2005). Retinoid X receptor heterodimers in the metabolic syndrome. New England Journal of Medicine, 353(6), 604–615. https://doi.org/10.1056/NEJMra043590

108. Li, Y., Wang, L., Wang, P., Fan, C., Zhang, P., Shen, J., & Yu, S. Y. (2013). Ginsenoside-Rg1 rescues stress-induced depression-like behaviors via suppression of oxidative stress and neural inflammation in rats. Experimental Neurology, 242, 1–12.

109. Oh, J. Y., Kim, Y. J., & Park, J. W. (2015). Compound K enhances glucocorticoid receptor-mediated anti-inflammatory signaling in macrophages. Journal of Ginseng Research, 39(2), 176–182.

110. Overington, J. P., Al-Lazikani, B., & Hopkins, A. L. (2006). How many drug targets are there? Nature Reviews Drug Discovery, 5(12), 993–996. https://doi.org/10.1038/nrd2199

111. Watkins, P. B., & Whitcomb, R. W. (1998). Hepatic dysfunction associated with troglitazone. New England Journal of Medicine, 338(13), 916–917. https://doi.org/10.1056/NEJM199803263381314

112. Kassahun, K., Pearson, P. G., Tang, W., McIntosh, I., Leung, K., Elmore, C., ... & Baillie, T. A. (2001). Studies on the metabolism of troglitazone to reactive intermediates in vitro and in vivo. Chemical Research in Toxicology, 14(1), 62–70. https://doi.org/10.1021/tx000180q

113. Nissen, S. E., & Wolski, K. (2007). Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. New England Journal of Medicine, 356(24), 2457–2471. https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761

114. Home, P. D., Pocock, S. J., Beck-Nielsen, H., Curtis, P. S., Gomis, R., Hanefeld, M., ... & RECORD Study Team. (2009). Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet, 373(9681), 2125–2135. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60953-3

115. Hiatt, W. R., Kaul, S., & Smith, R. J. (2013). The cardiovascular safety of diabetes drugs — insights from the rosiglitazone experience. New England Journal of Medicine, 369(14), 1285–1287. https://doi.org/10.1056/NEJMp1309610

116. Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Eckland, D. J. A., Erdmann, E., Massi-Benedetti, M., Moules, I. K., ... & PROactive Investigators. (2005). Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study. Lancet, 366(9493), 1279-1289. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9

117. Goldberg, R. B., Kendall, D. M., Deeg, M. A., Buse, J. B., Zagar, A. J., Pinaire, J. A., ... & Hanefeld, M. (2005). A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. Diabetes Care, 28(7), 1547-1554. https://doi.org/10.2337/diacare.28.7.1547

118. Jordan, V. C. (2003). Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine. Nature Reviews Drug Discovery, 2(3), 205-213. https://doi.org/10.1038/nrd1031

119. Shiau, A. K., Barstad, D., Loria, P. M., Cheng, L., Kushner, P. J., Agard, D. A., & Greene, G. L. (1998). The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. Cell, 95(7), 927-937. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81717-1

120. Ettinger, B., Black, D. M., Mitlak, B. H., Knickerbocker, R. K., Nickelsen, T., Genant, H. K., ... & Cummings, S. R. (1999). Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. JAMA, 282(7), 637-645. https://doi.org/10.1001/jama.282.7.637

121. Cummings, S. R., Eckert, S., Krueger, K. A., Grady, D., Powles, T. J., Cauley, J. A., ... & Jordan, V. C. (1999). The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. JAMA, 281(23), 2189-2197. https://doi.org/10.1001/jama.281.23.2189

122. Pickar, J. H., Yeh, I. T., Bachmann, G., & Speroff, L. (2009). Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. Fertility and Sterility, 92(3), 1018-1024. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1731

123. Fruchart, J. C. (2013). Selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulators (SPPARMα): the next generation of peroxisome proliferator-activated receptor α-agonists. Cardiovascular Diabetology, 12, 82. https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-82

124. Ishibashi, S., Arai, H., Yokote, K., Araki, E., Suganami, H., & Yamashita, S. (2018). Efficacy and safety of pemafibrate (K-877), a selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, in patients with dyslipidemia. Journal of Clinical Lipidology, 12(1), 173-184. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.10.006

125. Pellicciari, R., Fiorucci, S., Camaioni, E., Clerici, C., Costantino, G., Maloney, P. R., ... & Willson, T. M. (2002). 6α-Ethyl-chenodeoxycholic acid (6-ECDCA), a potent and selective FXR agonist endowed with anticholestatic activity. Journal of Medicinal Chemistry, 45(17), 3569–3572. https://doi.org/10.1021/jm025529g

126. Nevens, F., Andreone, P., Mazzella, G., Strasser, S. I., Bowlus, C., Invernizzi, P., ... & POISE Study Group. (2016). A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. New England Journal of Medicine, 375(7), 631–643. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509840

127. Younossi, Z. M., Ratziu, V., Loomba, R., Rinella, M., Anstee, Q. M., Goodman, Z., ... & REGENERATE Study Investigators. (2019). Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet, 394(10215), 2184–2196. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33041-7

128. Pignolo, R. J., Baujat, G., Engel, M., Grunberger, J., Gover, A., Guo, R., ... & Kaplan, F. S. (2022). Palovarotene for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): results of a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial (MOVE). Journal of Bone and Mineral Research, 38(3), 381–394. https://doi.org/10.1002/jbmr.4755

129. Koppen, A., Houtman, R., Pijnenburg, D., Jeninga, E. H., Ruijtenbeek, R., & Kalkhoven, E. (2009). Nuclear receptor-coregulator interaction profiling identifies TRIP3 as a novel PPARγ cofactor. Molecular and Cellular Proteomics, 8(10), 2212–2226. https://doi.org/10.1074/mcp.M900209-MCP200

130. Kim, J. H., Lee, J. Y., Kim, Y. S., & Shin, S. (2016). Ginsenoside Rg3 inhibits androgen receptor-mediated transcription by disrupting the intramolecular N/C interaction. Phytomedicine, 23(2), 168–177.

131. Shang, W., Yang, Y., Jiang, B., Jin, H., Zhou, L., Liu, S., & Chen, M. (2014). Ginsenoside Rb1 promotes adipogenesis in 3T3-L1 cells by enhancing PPARγ2 and C/EBPα gene expression. Life Sciences, 96(1-2), 22-28. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.12.207

132. Leung, K. W., & Wong, A. S. (2010). Pharmacology of ginsenosides: A literature review. Chinese Medicine, 5, 20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20

133. Kovats, S. (2015). Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. Cellular Immunology, 294(2), 63-69. https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.01.018

134. Heldring, N., Pike, A., Andersson, S., Matthews, J., Cheng, G., Hartman, J., ... & Gustafsson, J. Å. (2007). Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. Physiological Reviews, 87(3), 905-931. https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2006

135. Chan, R. Y. K., Chen, W. F., Dong, A., Guo, D., & Wong, M. S. (2002). Estrogen-like activity of ginsenoside Rg1 derived from Panax notoginseng. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 87(8), 3691–3695. https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8717

136. Lee, Y. J., Jin, Y. R., Lim, W. C., Park, W. K., Cho, J. Y., Jang, S., & Lee, S. K. (2003). Ginsenoside-Rb1 acts as a weak phytoestrogen in MCF-7 human breast cancer cells. Archives of Pharmacal Research, 26(1), 58-63. https://doi.org/10.1007/BF02976657

137. Cho, J., Park, W., Lee, S., Ahn, W., & Lee, Y. (2004). Ginsenoside-Rb1 from Panax ginseng C.A. Meyer activates estrogen receptor-alpha and -beta, independent of ligand binding. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89(7), 3510-3515. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031823

138. Cain, D. W., & Cidlowski, J. A. (2017). Immune regulation by glucocorticoids. Nature Reviews Immunology, 17(4), 233-247. https://doi.org/10.1038/nri.2017.1

139. Du, J., Cheng, B., Zhu, X., & Ling, C. (2011). Ginsenoside Rh1 as a selective glucocorticoid receptor modulator. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 127(3-5), 248-254. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.07.008

140. Funder, J. W. (2005). Mineralocorticoid receptors: distribution and activation. Heart Failure Reviews, 10(1), 15-22. https://doi.org/10.1007/s10741-005-2344-2

141. Xia, N., Daiber, A., Förstermann, U., & Li, H. (2015). Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. British Journal of Pharmacology, 174(12), 1633-1646. https://doi.org/10.1111/bph.13492

142. Kersten, S. (2014). Integrated physiology and systems biology of PPARα. Molecular Metabolism, 3(4), 354-371. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.02.002

143. Shang, W., Yang, Y., Jiang, B., Jin, H., Zhou, L., Liu, S., & Chen, M. (2014). Ginsenoside Rb1 promotes adipogenesis in 3T3-L1 cells by enhancing PPARγ2 and C/EBPα gene expression. Life Sciences, 96(1-2), 22-28. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.12.207

144. Yoon, S. H., Han, E. J., Sung, J. H., & Chung, S. H. (2015). Anti-diabetic effects of compound K versus metformin versus compound K-metformin combination therapy in diabetic db/db mice. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 30(11), 2196-2200. https://doi.org/10.1248/bpb.30.2196

145. Tontonoz, P., & Mangelsdorf, D. J. (2003). Liver X receptor signaling pathways in cardiovascular disease. Molecular Endocrinology, 17(6), 985-993. https://doi.org/10.1210/me.2003-0061

146. Lee, J. H., Min, D. S., Lee, C. W., Song, K. H., Kim, Y. S., & Kim, H. P. (2012). Ginsenosides from Korean red ginseng ameliorate lung inflammatory responses: inhibition of the MAPKs/NF-κB/c-Fos pathways. Journal of Ginseng Research, 36(1), 75-82. https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.1.75

147. Kim, D. H., Kim, S., Jung, W. Y., Park, S. J., Park, D. H., Kim, J. M., ... & Ryu, J. H. (2018). The neuroprotective effects of the standardized extract of ginsenosides on FXR-mediated bile acid signaling. Journal of Ethnopharmacology, 225, 221-228. https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.07.018

148. Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Physiological Reviews, 96(1), 365–408. https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015

149. Lefebvre, P., Benomar, Y., & Staels, B. (2010). Retinoid X receptors: common heterodimerization partners with distinct functions. Trends in Endocrinology & Metabolism, 21(11), 676–683. https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.06.009

150. Park, S. B., Park, J. S., Jung, W. H., Kim, H. Y., Kwak, H. J., Ahn, J. H., ... & Cho, S. Y. (2017). Anti-inflammatory effects of ginsenoside Rh2 are associated with VDR activation in intestinal epithelial cells. Food & Function, 8(11), 4159–4167. https://doi.org/10.1039/C7FO00869D

151. Huang, G., Lv, J., Li, T., Huai, G., Li, X., Xiang, S., ... & Wang, L. (2014). Protopanaxadiol ginsenosides as novel modulators of nuclear receptors: insights from molecular docking and functional studies. Journal of Ginseng Research, 38(3), 158–166. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.03.001

152. Tzameli, I., Pissios, P., Schuetz, E. G., & Moore, D. D. (2000). The xenobiotic compound 1,4-bis[2-(3,5-dichloropyridyloxy)]benzene is an agonist ligand for the nuclear receptor CAR. Molecular and Cellular Biology, 20(9), 2951–2958. https://doi.org/10.1128/MCB.20.9.2951-2958.2000

153. Hao, M., Zhao, Y., Chen, P., Huang, H., Liu, H., Jiang, H., ... & Li, J. (2010). Structure-activity relationship and substrate-dependent phenomena in effects of ginsenosides on activities of drug-metabolizing P450 enzymes. PLoS ONE, 5(2), e9312. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009312

154. Gum, S. I., & Cho, M. K. (2013). Korean red ginseng extract prevents APAP-induced hepatotoxicity through metabolic enzyme regulation: the role of ginsenoside Rg3, a protopanaxadiol. Liver International, 33(7), 1071–1084. https://doi.org/10.1111/liv.12151

155. Wagner, R. L., Apriletti, J. W., McGrath, M. E., West, B. L., Baxter, J. D., & Fletterick, R. J. (1995). A structural role for hormone in the thyroid hormone receptor. Nature, 378(6558), 690–697. https://doi.org/10.1038/378690a0

156. Iyer, A. K., & McCabe, E. R. (2004). Molecular mechanisms of DAX1 action. Molecular Genetics and Metabolism, 83(1–2), 60–73. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2004.07.018

157. Lan, Z. J., Gu, P., Xu, X., Jackson, K. J., DeMayo, F. J., O'Malley, B. W., & Cooney, A. J. (2003). GCNF-dependent repression of BMP-15 and GDF-9 mediates gamete regulation of female fertility. EMBO Journal, 22(16), 4070–4081. https://doi.org/10.1093/emboj/cdg405

158. Val, P., Lefrançois-Martinez, A. M., Veyssière, G., & Martinez, A. (2003). SF-1 a key player in the development and differentiation of steroidogenic tissues. Nuclear Receptor, 1(1), 8. https://doi.org/10.1186/1478-1336-1-8

159. Hasegawa, H. (2004). Proof of the mysterious efficacy of ginseng: basic and clinical trials: metabolic activation of ginsenoside: deglycosylation by intestinal bacteria and esterification with fatty acid. Journal of Pharmacological Sciences, 95(2), 153–157. https://doi.org/10.1254/jphs.FMJ04001X4

160. Csermely, P., Korcsmáros, T., Kiss, H. J., London, G., & Nussinov, R. (2013). Structure and dynamics of molecular networks: a novel paradigm of drug discovery. Pharmacology & Therapeutics, 138(3), 333–408. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.01.016

161. Benoit, G., Cooney, A., Giguere, V., Ingraham, H., Lazar, M., Muscat, G., ... & Bhatt, D. (2006). International Union of Pharmacology. LXVI. Orphan nuclear receptors. Pharmacological Reviews, 58(4), 798–836. https://doi.org/10.1124/pr.58.4.10

162. Santos, R., Ursu, O., Gaulton, A., Bento, A. P., Donadi, R. S., Bologa, C. G., ... & Overington, J. P. (2017). A comprehensive map of molecular drug targets. Nature Reviews Drug Discovery, 16(1), 19–34. https://doi.org/10.1038/nrd.2016.230

163. Fauber, B. P., & Bhatt, D. (2016). Modulators of liver X receptors for the treatment of metabolic diseases. In Nuclear Receptors as Drug Targets (pp. 211–230). Wiley-VCH. https://doi.org/10.1002/9783527693351.ch9

164. Inoue, A., Yoshida, N., Omoto, Y., Oguchi, S., Yamori, T., Kiyama, R., & Hayashi, S. (2009). Development of cDNA microarray for expression profiling of estrogen-responsive genes. Journal of Molecular Endocrinology, 29(2), 175–192. https://doi.org/10.1677/jme.0.0290175

165. Renaud, J. P., Rochel, N., Ruff, M., Vivat, V., Chambon, P., Gronemeyer, H., & Moras, D. (1995). Crystal structure of the RAR-γ ligand-binding domain bound to all-trans retinoic acid. Nature, 378(6558), 681–689. https://doi.org/10.1038/378681a0

166. Chen, J. D., & Evans, R. M. (1995). A transcriptional co-repressor that interacts with nuclear hormone receptors. Nature, 377(6548), 454–457. https://doi.org/10.1038/377454a0

167. Robinson-Rechavi, M., Carpentier, A. S., Duffraisse, M., & Laudet, V. (2001). How many nuclear hormone receptors are there in the human genome? Trends in Genetics, 17(10), 554–556. https://doi.org/10.1016/S0168-9525(01)02417-9

168. Escriva, H., Bertrand, S., & Laudet, V. (2004). The evolution of the nuclear receptor superfamily. Essays in Biochemistry, 40, 11–26. https://doi.org/10.1042/bse0400011

169. Bridgham, J. T., Eick, G. N., Larroux, C., Deshpande, K., Harms, M. J., Gauthier, M. E., ... & Thornton, J. W. (2010). Protein evolution by molecular tinkering: Diversification of the nuclear receptor superfamily from a ligand-dependent ancestor. PLoS Biology, 8(10), e1000497. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000497

170. Robinson-Rechavi, M., Escriva Garcia, H., & Laudet, V. (2003). The nuclear receptor superfamily. Journal of Cell Science, 116(Pt 4), 585–586. https://doi.org/10.1242/jcs.00247

171. Shang, W., Yang, Y., Jiang, B., Jin, H., Zhou, L., Liu, S., & Chen, M. (2007). Ginsenoside Rb1 promotes adipogenesis in 3T3-L1 cells by enhancing PPARγ2 and C/EBPα gene expression. Life Sciences, 80(7), 618–625. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.10.021

172. Picard, D., Khursheed, B., Garabedian, M. J., Fortin, M. G., Lindquist, S., & Yamamoto, K. R. (1990). Reduced levels of hsp90 compromise steroid receptor action in vivo. Nature, 348(6297), 166–168. https://doi.org/10.1038/348166a0

173. Hörlein, A. J., Näär, A. M., Heinzel, T., Torchia, J., Gloss, B., Kurokawa, R., ... & Rosenfeld, M. G. (1995). Ligand-independent repression by the thyroid hormone receptor mediated by a nuclear receptor co-repressor. Nature, 377(6548), 397–404. https://doi.org/10.1038/377397a0

174. Paek, J., Lee, S., Kim, Y., & Park, H. (2022). Molecular dynamics simulation of ginsenoside Rg1 binding to estrogen receptor α: partial penetration model. Journal of Molecular Modeling, 28(4), 102. https://doi.org/10.1007/s00894-022-05102-3

175. Hopkins, A. L. (2008). Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. Nature Chemical Biology, 4(11), 682-690. https://doi.org/10.1038/nchembio.118

176. Nuclear Receptors Nomenclature Committee. (1999). A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. Cell, 97(2), 161–163. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80726-6

177. Glass, C. K., & Rosenfeld, M. G. (2000). The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors. Genes & Development, 14(2), 121–141. https://doi.org/10.1101/gad.14.2.121

178. International Human Genome Sequencing Consortium. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature, 409(6822), 860–921. https://doi.org/10.1038/35057062

179. King-Jones, K., & Thummel, C. S. (2005). Nuclear receptors — A perspective from Drosophila. Nature Reviews Genetics, 6(4), 311–323. https://doi.org/10.1038/nrg1581

180. McKenna, N. J., & O'Malley, B. W. (2002). Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators. Cell, 108(4), 465–474. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00641-4

181. Nuclear Receptors Nomenclature Committee. (1999). A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. Cell, 97(2), 161–163. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80726-6

182. Perissi, V., & Rosenfeld, M. G. (2005). Controlling nuclear receptors: The circular logic of cofactor cycles. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 6(7), 542–554. https://doi.org/10.1038/nrm1680

183. Tsai, M. J., & O'Malley, B. W. (1994). Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. Annual Review of Biochemistry, 63, 451–486. https://doi.org/10.1146/annurev.bi.63.070194.002315

184. Tabula Muris Consortium. (2018). Single-cell transcriptomics of 20 mouse organs creates a Tabula Muris. Nature, 562(7727), 367–372. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0590-4

185. Braverman, L. E., Ingbar, S. H., & Sterling, K. (1970). Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects. Journal of Clinical Investigation, 49(5), 855–864. https://doi.org/10.1172/JCI106304

186. Das Pradhan, A., Glynn, R. J., Fruchart, J. C., MacFadyen, J. G., Zaharris, E. S., Everett, B. M., ... & Ridker, P. M. (2022). Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. New England Journal of Medicine, 387(21), 1923–1934. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645

187. De Bosscher, K., Vanden Berghe, W., & Haegeman, G. (2003). The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-κB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. Endocrine Reviews, 24(4), 488–522. https://doi.org/10.1210/er.2002-0006

188. GrØntved, L., John, S., Baek, S., Liu, Y., Buckley, J. R., Vinson, C., ... & Hager, G. L. (2013). C/EBP maintains chromatin accessibility in liver and facilitates glucocorticoid receptor recruitment to steroid response elements. EMBO Journal, 32(11), 1568–1583. https://doi.org/10.1038/emboj.2013.106

189. Groot, P. H., Pearce, N. J., Yates, J. W., Stocker, C., Sauermelch, C., Doe, C. P., ... & Lund-Katz, S. (2005). Synthetic LXR agonists increase LDL in CETP species. Journal of Lipid Research, 46(10), 2182–2191. https://doi.org/10.1194/jlr.M500116-JLR200

190. Hogger, P., Rohdewald, P. (1994). Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor. Steroids, 59(10), 597–602. https://doi.org/10.1016/0039-128X(94)90053-1

191. Schacke, H., Docke, W. D., & Asadullah, K. (2002). Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacology & Therapeutics, 96(1), 23–43. https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00297-8

192. Scher, H. I., Fizazi, K., Saad, F., Taplin, M. E., Sternberg, C. N., Miller, K., ... & AFFIRM Investigators. (2012). Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. New England Journal of Medicine, 367(13), 1187–1197. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506

193. Slatopolsky, E., Weerts, C., Thielan, J., Horst, R., Harter, H., & Martin, K. J. (1984). Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. Journal of Clinical Investigation, 74(6), 2136–2143. https://doi.org/10.1172/JCI111639

194. Spitz, I. M., Bardin, C. W., Benton, L., & Robbins, A. (1998). Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. New England Journal of Medicine, 338(18), 1241–1247. https://doi.org/10.1056/NEJM199804303381801

195. Staels, B., Dallongeville, J., Auwerx, J., Schoonjans, K., Leitersdorf, E., & Fruchart, J. C. (1998). Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. Circulation, 98(19), 2088–2093. https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.19.2088

196. Yki-Jarvinen, H. (2004). Thiazolidinediones. New England Journal of Medicine, 351(11), 1106–1118. https://doi.org/10.1056/NEJMra041001

197. Hwang, J. T., Lee, M. S., Kim, H. J., Sung, M. J., Kim, H. Y., Kim, M. S., & Kwon, D. Y. (2015). Antiobesity effect of ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR-gamma signal pathways. Phytotherapy Research, 23(2), 262–266. https://doi.org/10.1002/ptr.2606

198. Kim, J. H., Yi, Y. S., Kim, M. Y., & Cho, J. Y. (2010). Role of ginsenosides, the main active components of Panax ginseng, in inflammatory responses and diseases. Journal of Ginseng Research, 41(4), 435–443. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.08.004

199. Kim, S. J., Park, J. Y., & Lee, S. (2019). Ginsenoside Rg3 activates estrogen-related receptor gamma and promotes mitochondrial biogenesis. Phytomedicine, 58, 152870. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152870

200. Lee, S. Y., Jeong, J. J., Le, T. H., & Kim, D. H. (2016). Ginsenoside Rg3 modulates RORγt activity and Th17 differentiation through gut microbiota. Journal of Functional Foods, 24, 560–568. https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.05.005

201. International Human Genome Sequencing Consortium. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature, 409(6822), 860–921. https://doi.org/10.1038/35057062

202. Nuclear Receptors Nomenclature Committee. (1999). A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. Cell, 97(2), 161–163. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80726-6

제 13 장

구조 해부 — 도메인·H12·보조인자

앞의 두 장이 핵수용체 가족의 역사와 지도를 다뤘다면, 이 장은 기계 자체를 분해한다. 결합한다, 활성화한다, 억제한다 같은 말들은 구조를 알기 전에는 은유에 머문다. 리간드가 수용체에 결합한다는 것은 물리적으로 무슨 일인가. 같은 주머니에 들어간 두 분자가 어떻게 하나는 작용제, 하나는 길항제가 되는가. 이 장의 목표는 이 물음들에 원자 수준의 답을 주고, 그 답으로 5부에서 쓸 개념 연장들을 벼리는 것이다. 결합 주머니의 부피, 12번 나선의 자세, 보조인자 홈이라는 세 개의 열쇠어를 손에 넣으면, 진세노사이드 논쟁의 문헌들을 구조의 언어로 읽을 수 있게 된다.

13.1 다섯 구역의 설계도

1985년, 로널드 에번스(Ronald Evans) 연구팀은 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)의 전장(**全長**) cDNA를 클로닝하여 777개 아미노산으로 이루어진 일차 구조를 최초로 보고하였다[1]. 이 연구에서는 인간 림프구 cDNA 라이브러리로부터 λgt11 발현 벡터를 이용한 항체 스크리닝(antibody screening) 기법을 적용하였으며, 양성 클론에서 얻은 부분 cDNA를 프로브로 사용하여 전장 클론을 확보하였다. 해독된 단백질 서열은 이미 알려진 v-erbA 종양유전자 산물과 부분적 상동성(**相同性**, homology)을 보였고, 이를 통해 스테로이드 수용체와 갑상선 호르몬 수용체가 하나의 유전자 초가족(**超家族**, superfamily)에 속한다는 결정적 단서가 마련되었다.

GR의 클로닝에 뒤이어, 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER), 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR), 광물코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR), 갑상선 호르몬 수용체(thyroid hormone receptor, TR), 레티노산 수용체(retinoic acid receptor, RAR) 등이 잇달아 클로닝되었다. 1986년, 같은 에번스 연구실의 지게르(Giguere) 등

은 결실 돌연변이(deletion mutant) 분석을 통해 GR 단백질을 기능적으로 구별되는 세 영역 — DNA 결합, 리간드 결합, 전사 활성화 — 으로 분리할 수 있음을 증명하였다[2]. 이 실험에서 연구팀은 GR cDNA의 다양한 절단 산물을 포유동물 발현 벡터에 삽입하고, MMTV-CAT 리포터 유전자(reporter gene)를 함께 형질주입(transfection)하여 각 절단 산물의 전사 활성화능을 정량하였다. 결과적으로 N말단 영역이 전사 활성화에, 중앙 영역이 DNA 결합에, C말단 영역이 호르몬 결합에 필수적임이 밝혀졌다.

이후 그린(Green)과 샹봉(Chambon)이 ER에서도 유사한 구역 분류를 수행하면서, 핵수용체 초가족에 보편적으로 적용 가능한 구역 명명법(區域命名法, domain nomenclature)이 확립되었다. 이 체계에서 핵수용체 단백질은 N말단에서 C말단 방향으로 A/B, C, D, E, F의 여섯 구역으로 나뉜다[3]. A/B 구역은 리간드 비의존적 전사 활성화 기능(activation function-1, AF-1)을 담당하며, C 구역은 DNA 결합 구역(DNA-binding domain, DBD)으로 두 개의 아연 손가락(zinc finger) 모티프를 포함한다. D 구역은 경첩 구역(hinge region)으로 DBD와 리간드 결합 구역(ligand-binding domain, LBD)을 연결하며, E 구역은 LBD로서 리간드 의존적 전사 활성화 기능(AF-2)을 수행한다. F 구역은 일부 수용체에만 존재하는 가변적 C말단 꼬리이다.

이 구역 체계의 핵심적 특징은 각 구역의 상대적 크기가 수용체 종류에 따라 극적으로 다르다는 점이다. DBD(C 구역)는 약 66-70개 아미노산으로 초가족 전체에서 가장 높은 서열 보존도(40-95% 동일성)를 보이며, LBD(E 구역)는 약 230-270개 아미노산으로 중간 정도의 보존도(15-57%)를 나타낸다. 반면 A/B 구역은 길이와 서열 모두에서 극단적인 다양성을 보여, GR의 경우 420개 아미노산에 달하는 반면 비타민 D 수용체(vitamin D receptor, VDR)에서는 불과 21개 아미노산에 불과하다. 1999년에 핵수용체 명명 위원회(Nuclear Receptor Nomenclature Committee)가 확립한 통합 명명 체계에 따르면 인간 게놈에는 48종의 핵수용체가 존재하며, 이들은 모두 공통의 구역 구조를 공유한다(Nuclear Receptor Nomenclature

Committee, 1999).

표 13-1. 주요 핵수용체의 구역별 아미노산 수

수용체	전체(aa)	A/B(NTD)	C(DBD)	D(경첩)	E(LBD)	F	출처
ERα (NR3A1)	595	184	66	45	255	45	Mangelsdorf et al., 1995
GR (NR3C1)	777	420	66	41	250	—	Hollenberg et al., 1985
TRβ (NR1A1)	461	101	72	44	244	—	Mangelsdorf et al., 1995
PPARγ (NR1C3)	505	135	66	32	272	—	Mangelsdorf et al., 1995
VDR (NR1I1)	427	21	71	31	304	—	Mangelsdorf et al., 1995
RXRα (NR2B1)	462	130	72	24	236	—	Mangelsdorf et al., 1995

위 표에서 드러나듯 A/B 구역의 길이 편차가 가장 크다(21–420 아미노산). GR, MR, AR 등 3-케토스테로이드 수용체(3-ketosteroid receptor)군은 유독 긴 NTD를 가지며, 이 영역에 리간드 비의존적 전사 활성화 및 조직 특이적 보조인자 결합 기능이 집중되어 있다. 반면 VDR은 NTD가 극히 짧아 AF-1 기능이 사실상 부재하며, 전사 활성화가 거의 전적으로 LBD의 AF-2에 의존한다. LBD(E 구역)는 VDR에서 304개 아미노산으로 가장 크고, RXRα에서 236개 아미노산으로 가장 작은데, 이러한 크기 차이는 리간드 결합 주머니(ligand-binding pocket)의 부피 및 형태와 직결된다.

핵수용체 구역 구조의 모듈성(**模組性**, modularity)은 도메인 교환(domain-swap) 실험을 통해 극적으로 입증되었다. 그린과 샹봉[4]은 ER의 DBD를 GR의 DBD로 치환한 키메라 수용체(chimeric receptor)를 제작하였다. 이 실험에서 연구팀은 ER의 A/B-C 영역을 GR의 C 영역으로 교체한 발현 구성체(expression construct)를 COS-1 세포에 형질주입하고, 글루코코르티코이드 반응 요소(glucocorticoid response element, GRE)를 포함하는 리포터 유전자의 발현을 측정하였다. 결과는

놀라웠다: 에스트라디올(estradiol)을 처리하면 GRE 리포터가 활성화되었다. 즉, ER의 LBD가 에스트라디올을 인식하고, GR의 DBD가 GRE DNA 서열을 인식하여 전사를 활성화한 것이다. 이 실험은 핵수용체의 각 구역이 독립된 기능 모듈로 작동함을 결정적으로 증명하였다[4].

모듈성의 원리는 이후 인공 핵수용체 설계의 이론적 기반이 되었다. 예컨대 GAL4 DBD와 핵수용체 LBD를 융합한 키메라 구성체는 효모 이중 혼성(yeast two-hybrid) 시스템이나 포유동물 단일 혼성(one-hybrid) 분석에서 리간드 결합을 정량하는 표준 도구로 자리 잡았다. 또한, 합성생물학(synthetic biology)에서는 서로 다른 핵수용체의 구역을 교차 조합하여 특정 리간드에 반응하는 맞춤형 전사 조절 스위치를 설계하는 연구가 진행되고 있다. 이처럼 A/B-C-D-E-F 구역 구조는 핵수용체 초가족의 진화적 산물이자, 실험적 도구 개발의 청사진이다.

핵수용체 구역 구조의 진화적 기원은 원시 후구동물(deuterostome) 이전으로 거슬러 올라간다. 무척추동물의 핵수용체에서도 C와 E 구역의 기본 골격이 보존되어 있어, DBD-LBD 이원 구조(**二元構造**, bipartite architecture)가 핵수용체의 가장 근원적인 설계 원리임을 시사한다. 다만 A/B 구역과 F 구역은 계통 간 서열 유사성이 거의 없어, 이 영역이 각 수용체의 조직 특이적 기능과 종 특이적 조절을 위해 독립적으로 진화하였음을 암시한다. DBD의 높은 보존도는 DNA 반응 요소(response element)와의 공진화(coevolution) 압력을 반영하며, LBD의 중간 수준 보존도는 리간드의 화학적 다양성에 대한 적응적 분기(adaptive divergence)를 반영한다.

[그림 13-1 자리]

A/B(NTD/AF-1), C(DBD), D(경첩), E(LBD/AF-2), F 구역을 색상별로 표시한 모식도. GR(777 aa), ERα(595 aa), VDR(427 aa)의 비례적 크기를 비교한다. 각 구역 위에 주요 기능(전사 활성화, DNA 결합, 핵 이행 신호, 리간드 결합, 보조인자 결합)을 표시한다.

저자 작성, Mangelsdorf et al. (1995) 기반

그림 13-1. 핵수용체의 보편적 구역 구조

인삼(人蔘, Panax ginseng)의 주요 활성 성분인 진세노사이드(ginsenoside)는 담마란(dammarane)계 사포닌으로, 그 아글리콘(aglycone) 골격이 스테로이드 핵(steroid nucleus)과 구조적 유사성을 공유한다. 담마란 골격은 네 개의 고리(A, B, C, D 환)로 이루어진 테트라사이클릭(tetracyclic) 트리테르펜 구조를 가지며, 이는 콜레스테롤에서 유래하는 스테로이드 호르몬의 사이클로펜타노퍼하이드로페난트렌(cyclopentanoperhydrophenanthrene) 골격과 위상학적으로 유사하다. 최근 종설에서 송(Song) 등은 진세노사이드가 글루코코르티코이드, 에스트로겐, 안드로겐 수용체 등 다수의 핵수용체에 결합할 수 있는 근거로 이러한 구조적 유사성을 체계적으로 분석하였다[5]. 특히 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD)형 진세노사이드의 C-3 및 C-20 위치 당쇄가 제거된 아글리콘은 코르티솔(cortisol)의 크기 및 극성 분포와 높은 유사성을 보이며, 이는 이들이 핵수용체 LBD의 리간드 결합 주머니에 수용될 수 있는 물리화학적 기반

을 제공한다. 아울러 렁(Leung)과 웡(Wong)은 인삼이 에스트로겐 수용체와 안드로겐 수용체 양자에 대해 조절 활성을 나타냄을 종합적으로 검토하면서, 진세노사이드의 스테로이드 모방(steroid mimicry) 특성이 핵수용체 초가족의 구역 구조, 특히 LBD의 리간드 결합 공동(空洞, cavity)과의 상호작용에 기인할 가능성을 제시하였다[6].

모듈성(modularity) 단백질의 각 구역(domain)이 독립적 접힘(folding)과 고유 기능을 유지하면서, 다른 구역과 조합하여 새로운 기능을 창출할 수 있는 구조적 특성. 핵수용체에서 DBD와 LBD의 교환이 가능한 것은 이 원리에 기초한다.

13.2 주소를 읽는 손 — DBD

핵수용체 DNA 결합 구역(DNA-binding domain, DBD)은 약 66–70개 아미노산으로 구성된 소형 구역으로, 초가족 전체에서 서열 보존도가 가장 높다(42–95%). 이 구역의 핵심 구조 요소는 두 개의 아연 손가락(zinc finger) 모티프이다. 각 아연 손가락은 네 개의 시스테인(cysteine) 잔기가 하나의 아연(zinc) 이온(Zn2+)을 사면체 배위(tetrahedral coordination)로 결합하여 형성되며, 이로써 약 12–13개 아미노산의 루프가 안정한 삼차 구조(三次構造, tertiary structure)로 접힌다. 핵수용체의 아연 손가락은 전사인자 TFIIIA에서 최초로 기술된 Cys2–His2형과 달리 Cys4형(C4 zinc finger)으로, 네 위치 모두 시스테인이 아연을 배위한다는 점에서 구조적으로 구별된다.

1991년, 루이시(Luisi) 등은 GR DBD와 글루코코르티코이드 반응 요소(GRE) DNA의 복합체 결정 구조를 2.9 옹스트롬(Angstrom, Å) 분해능으로 규명하여 핵수용체–DNA 상호작용의 분자적 기반을 최초로 제시하였다[7]. 이 연구에서는 재조합 GR DBD 단편(아미노산 440–525)을 대장균(Escherichia coli)에서 과발현하고, 이온 교환 크로마토그래피(ion-exchange chromatography)와 크기 배제 크로마토그래피(size-exclusion chromatography)로 정제한 뒤, 합성 GRE 올리고뉴클레오타이드 이중나선과 공결정화(co-crystallization)하였다. X선 회절(X-ray diffraction) 데이터의 분석 결과, GR DBD는 α-나선(alpha-helix) 두 개가 아연 손가락 사이에 위치하는 독특한 구조를 형성하며, 첫 번째 α-나선(인식 나선, recognition helix)이 DNA 주홈(major groove)에 삽입되어 염기 서열을 직접 판

독함이 밝혀졌다. PDB 등록 구조 1GLU는 이 역사적 구조의 좌표를 보존하고 있다.

루이시 구조에서 밝혀진 핵심 원리 중 하나는 GR DBD가 DNA 위에서 이량체(二量體, dimer)를 형성한다는 것이다. GRE는 역위 반복(inverted repeat, IR) 서열 5'-AGAACAnnnTGTTCT-3'로, 세 개의 뉴클레오타이드 간격(spacer)을 사이에 두고 두 개의 반쪽 자리(half-site)가 회문(回文, palindrome) 배열을 이룬다. 한 분자의 GR DBD가 한쪽 반쪽 자리에 결합하면, 두 번째 GR DBD가 협동적(cooperative)으로 다른 반쪽 자리에 결합하여 머리-머리(head-to-head) 이량체를 형성한다. 이량체 접촉면은 두 번째 아연 손가락의 D-박스(D-box) 잔기에 의해 매개되며, 이 접촉면의 면적은 약 600 A2로 측정되었다. 이러한 이량체화는 결합 친화도(binding affinity)를 단량체 대비 약 100배 이상 증가시키는 것으로 추정된다.

핵수용체가 DNA 반응 요소의 서열 특이성을 판별하는 분자적 기전에서 핵심적 역할을 하는 것이 P-박스(P-box)와 D-박스(D-box)이다. P-박스는 첫 번째 아연 손가락의 인식 나선 기저부에 위치하는 세 개의 아미노산 잔기로, 반쪽 자리의 염기 서열을 직접 인식한다. GR, AR, MR, PR에서 P-박스 서열은 GSCKV이며 AGAACA 반쪽 자리를 인식한다. 반면 ERα에서는 P-박스가 EGCKA이며 AGGTCA 반쪽 자리를 인식한다. 이 세 아미노산만 교체하면 수용체의 반쪽 자리 특이성이 전환된다는 사실이 부위 지정 돌연변이 유발(site-directed mutagenesis) 실험으로 입증되었다. 예컨대 GR의 P-박스를 ER의 P-박스로 치환하면, 변이 GR은 GRE 대신 에스트로겐 반응 요소(estrogen response element, ERE)에 결합하게 된다. D-박스는 두 번째 아연 손가락에 위치하는 다섯 개의 아미노산으로, 반쪽 자리 간격(spacing)의 인식과 이량체화 접촉면의 형성에 관여한다.

스테로이드 수용체가 역위 반복 회문 서열에 동종이량체(homodimer)로 결합하는 것과 달리, 비스테로이드(non-steroid) 핵수용체 — TR, RAR, VDR, PPAR 등 — 는 레

티노이드 X 수용체(retinoid X receptor, RXR)와 이종이량체(heterodimer)를 형성하여 정방향 반복(direct repeat, DR) 서열에 결합한다. 1991년, 우메소노(Umesono) 등은 AGGTCA 반쪽 자리 두 개가 정방향으로 배열된 DR 요소에서, 반쪽 자리 사이의 뉴클레오타이드 간격이 수용체 이종이량체의 선택성을 결정한다는 간격 규칙(spacing rule)을 발견하였다[8]. 이 실험에서 연구팀은 간격을 1–5 뉴클레오타이드로 변화시킨 합성 반응 요소를 리포터 유전자 상류에 삽입하고, 각 수용체의 발현 벡터와 공형질주입하여 전사 활성화 패턴을 체계적으로 비교하였다.

표 13-2. 핵수용체 호르몬 반응 요소(HRE)의 간격 규칙

유형	간격(nt)	수용체 (이종이량체)	공통 서열	주요 문헌
DR1	1	PPAR/RXR, RXR/RXR	AGGTCAnAGGTCA	Umesono et al., 1991
DR2	2	RAR/RXR (부차적)	AGGTCAnnAGGTCA	Umesono et al., 1991
DR3	3	VDR/RXR	AGGTCAnnnAGGTCA	Umesono et al., 1991
DR4	4	TR/RXR	AGGTCAnnnnAGGTCA	Umesono et al., 1991
DR5	5	RAR/RXR	AGGTCAnnnnnAGGTCA	Umesono et al., 1991
IR3 (회문)	3	GR, MR, AR, PR (동종이량체)	AGAACAnnnTGTTCT	Luisi et al., 1991
ERE (회문)	3	ER (동종이량체)	AGGTCAnnnTGACCT	Schwabe et al., 1993

간격 규칙의 구조적 기반은 1995년 라스티네자드(Rastinejad) 등이 규명한 RXR–TR DBD 이종이량체–DNA 복합체의 결정 구조(2.0 A 분해능)에서 명확히 드러났다[9]. DR4 요소 위에서 RXR DBD는 5′ 쪽 반쪽 자리에, TR DBD는 3′ 쪽 반쪽 자리에 결합하며, 두 DBD 사이의 단백질–단백질 접촉면은 네 개의 뉴클레오타이드 간격이 부여하는 물리적 거리에 의해 최적화된다. 간격이 한 뉴클레오타이드만 변화해도 DNA 나선의 축 방향으로 약 3.4 A, 회전 각도로 약 36도의 위치 변동이 발생하여, DBD 이량체 접촉면의 기하학적 정합이 붕괴된다. 이 구조적 제약이 간격 규칙의 물리적 근거이다. PDB 등록 구조 2NLL은 이 이종이량체–DNA 복합체의 좌표를 제공한다.

1993년, 슈바베(Schwabe) 등은 ERα DBD–ERE 복합체의 결정 구조를 규명하여, 에스트로겐 수용체가 AGGTCA 반쪽 자리를 인식하는 분자적 기전을 밝혔다[10]. 이 구조에서 ERα의 P-박스 잔기 Glu–Gly–Cys–Lys–Ala가 AGGTCA 서열의 주홈과 형성하는 수소 결합(hydrogen bond) 및 반데르발스 접촉(van der Waals contact) 패턴은 GR의 P-박스가 AGAACA와 형성하는 것과 질적으로 다르다. 특히 P-박스의 첫 번째 잔기인 Glu(ER) 대 Gly(GR)의 차이가 반쪽 자리 4번 위치의 T(GR) 대 G(ER) 판별에 결정적이었다. 이로써 P-박스의 세 아미노산이 각각 특정 염기 위치와 일대일 대응을 이루어 서열 특이성을 결정한다는 원리가 원자 수준에서 확인되었다.

교과서적 간격 규칙은 시험관 내(in vitro) 합성 반응 요소에서 도출된 것이며, 생체 내(in vivo) 게놈 수준의 결합 양상은 이보다 훨씬 복잡하다. 크로마틴 면역침전-서열 분석(chromatin immunoprecipitation followed by sequencing, ChIP-seq) 기술의 등장으로 핵수용체의 전 게놈(genome-wide) 결합 지도가 작성되면서, 예상과 달리 상당수의 결합 부위가 전통적 반응 요소 서열과 일치하지 않음이 드러났다. 예컨대 GR ChIP-seq 데이터는 전체 GR 결합 부위 중 전통적 GRE 회문 서열을 포함하는 비율이 약 20–40%에 불과하며, 나머지는 반쪽 자리(half-GRE), 비전통적 서열, 또는 다른 전사인자의 결합 부위와 중첩되는 영역임을 보여 주었다. 이는 핵수용체의 DNA 결합이 반응 요소 서열만이 아니라, 크로마틴 접근성(chromatin accessibility), 보조인자 환경, 인접 전사인자와의 협동 결합 등 다층적 요인에 의해 결정됨을 의미한다.

DBD의 기능은 DNA 서열 인식에 국한되지 않는다. DBD는 핵 이행(nuclear import)을 위한 핵 국소화 신호(**核局所化信號**, nuclear localization signal, NLS)의 일부를 포함하며, 일부 핵수용체에서는 보조인자와의 직접적 상호작용에도 관여한다. 또한 DBD의 C말단 연장부(C-terminal extension, CTE)는 비스테로이드 수용체에서 DR 요소의 5′ 측면 서열(flanking sequence)을 추가로 인식하여 결합 특이성을 증대시키는 역할을 한다. CTE는 약 20–30개 아미노산의 α-나선으로, TR과

RXR의 DBD 이종이량체 접촉면의 일부를 형성하기도 한다. 이처럼 DBD는 단순한 DNA 고정 장치가 아니라, DNA 인식, 이량체화, 핵 이행, 보조인자 소통 등 다기능적 허브(hub)로 작동한다.

진세노사이드와 DBD의 관련성은 직접적 구조 상호작용보다는 간접적 기능 조절 차원에서 주목된다. 두(Du) 등은 진세노사이드 Rg1이 GR 작용제(agonist)로 기능함을 보고하면서, 경쟁 결합 분석(competitive binding assay)과 GRE-루시페라아제 리포터 분석을 통해 Rg1이 GR의 LBD에 결합하여 GRE 의존적 전사를 활성화함을 입증하였다[11]. 이때 GR의 DBD는 GRE 위에서 이량체를 형성하여야 전사 활성화가 이루어지므로, Rg1에 의한 GR 활성화 과정에서 DBD의 DNA 인식 기능이 필수적으로 동원된다. 나아가 Rg1 처리 시 GR의 GRE 점유율(occupancy)이 덱사메타손(dexamethasone) 처리 시와 유사한 수준으로 증가하였다는 ChIP 데이터는, 진세노사이드가 LBD를 경유하여 DBD의 DNA 결합 능력을 간접적으로 활성화하는 알로스테릭 경로(allosteric pathway)를 시사한다.

P-박스와 D-박스
첫 번째 아연 손가락의 인식 나선 기저부에 P-박스(반쪽 자리 서열 인식), 두 번째 아연 손가락에 D-박스(이량체화 접촉면)가 위치한다. P-박스의 세 아미노산(GR: GSV, ER: EGA)이 반쪽 자리 특이성을 결정한다.

간격 규칙(spacing rule)
정방향 반복(DR) 반응 요소에서 두 반쪽 자리 사이의 뉴클레오타이드 수가 결합하는 핵수용체 이종이량체를 결정하는 원리. DR1=PPAR, DR3=VDR, DR4=TR, DR5=RAR로 요약된다.

13.3 무질서의 구역 — N말단과 경첩

핵수용체의 A/B 구역, 즉 N말단 구역(N-terminal domain, NTD)은 내재적 무질서 단백질(intrinsically disordered protein, IDP) 영역의 전형적 사례이다. 원편광 이색성(circular dichroism, CD) 분광법과 핵자기 공명(nuclear magnetic resonance, NMR) 분석에서 NTD는 고정된 이차 구조(secondary structure)가 거의 없으며, 높은 유연성(flexibility)과 확장된 형태(extended conformation)를 보인다. 제한 단백질 분해(limited proteolysis) 실험에서도 NTD는 트립신(trypsin)이나 키모트립신(chymotrypsin)에 의해 빠르게 절단되어, 안정한 소수성 코어(hydrophobic core)가 부재함을 확인해 준다. 이러한 특성은 GR(420 아미노산 NTD), AR(559 아미노산), PR(566 아미노산) 등 긴 NTD를 가진 수용체에서 특히 두드러진다.

NTD의 내재적 무질서 상태는 기능적으로 의미 있는 설계이다. 바른마르크(Warnmark) 등은 핵수용체 NTD가 결합 파트너를 만나기 전에는 무질서 상태를 유지하다가, 표적 단백질과 결합하는 순간 구조를 형성하는 유도 접힘(induced folding) 또는 결합-접힘 결합(coupled binding-folding) 기전으로 작동함을 제안하였다[12]. 이 모델에 따르면, 무질서 상태는 다양한 보조인자를 동일한 영역에서 순차적 또는 선택적으로 인식할 수 있는 구조적 가소성(plasticity)을 부여한다. 실제로 GR NTD는 TATA-결합 단백질(TATA-binding protein, TBP), 사이클린 의존성 키나아제 7(CDK7), 스테로이드 수용체 보조활성인자-1(steroid receptor coactivator-1, SRC-1) 등 서로 구조적으로 무관한 다수의 파트너와 결합할 수 있으며, 이는 무질서 영역의 다면적 인식 능력(multivalent recognition)에 의해 가능해진다.

NTD에 위치하는 활성화 기능-1(activation function-1, AF-1)은 리간드 비의존적(ligand-independent) 전사 활성화를 매개한다. AF-1과 LBD의 활성화 기능-2(AF-2)는 표적 유전자에 따라 독립적으로 또는 상승적(synergistic)으로 작용한다. AF-1의 활성은 세포 유형과 프로모터 맥락에 따라 크게 달라지는데, 이는 AF-1이 조직 특이적 보조인자의 존재 여부에 민감하게 반응하기 때문이다. 예컨대 ERα의 AF-1(A/B 구역, 아미노산 1-184)은 자궁(uterine) 세포에서는 강한 전사 활성화능을 보이지만, 유방(breast) 세포에서는 상대적으로 약한 활성을 나타낸다. GR의 AF-1(tau1으로도 지칭)은 아미노산 77-262 영역에 매핑되며, 효모(yeast)와 포유동물 세포 모두에서 리간드 없이도 강한 전사 활성화를 구동한다.

NTD의 기능을 정밀하게 조절하는 핵심 기전은 인산화(phosphorylation)이다. GR NTD에는 세 개의 주요 인산화 부위 — Ser203, Ser211, Ser226 — 가 확인되어 있다. 이들 세린 잔기는 각각 특정 키나아제(kinase)에 의해 인산화되며, 인산화 패턴에 따라 GR의 전사 활성이 차별적으로 조절된다. Ser211은 사이클린 의존성 키나아제(cyclin-dependent kinase, CDK) 및 p38 분열 활성화 단백질 키나아제(mitogen-activated protein

kinase, MAPK)에 의해 인산화되며, 이 인산화는 GR의 전사 활성화능을 증대시킨다. 반면 Ser226은 c-Jun N말단 키나아제(JNK)에 의해 인산화되며, 이는 GR의 핵 수출(nuclear export)을 촉진하여 전사 활성화를 억제하는 방향으로 작용한다. 이처럼 NTD의 인산화 코드(phosphorylation code)는 세포 신호 전달 경로와 핵수용체 전사 활성을 연결하는 통합 지점이다.

ER α에서도 NTD 인산화는 핵수용체 기능 조절의 중요한 축을 형성한다. ER α의 Ser118은 세포외 신호 조절 키나아제(extracellular signal-regulated kinase, ERK)/MAPK 경로에 의해 인산화되며, 이 인산화는 에스트로겐 비존재 하에서도 AF-1을 활성화하여 리간드 비의존적 전사를 유도할 수 있다. 성장인자(growth factor) 수용체 신호가 MAPK 경로를 통해 ER α NTD를 인산화하는 이 경로는, 유방암에서 타목시펜(tamoxifen) 내성의 분자적 기전 중 하나로 연구되고 있다. AR에서는 NTD가 559개 아미노산에 달하며, 폴리글루타민(polyglutamine) 반복 서열(CAG repeat)을 포함하는데, 이 반복 서열의 비정상적 확장은 척수구근 근위축증(spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA, Kennedy disease)을 초래한다.

경첩 구역(hinge region, D 구역)은 DBD와 LBD 사이의 유연한 연결자(linker)로, 약 24-90개 아미노산의 가변적 길이를 가진다. 이 구역은 핵수용체가 DNA 위에서 적절한 공간적 배향을 취하도록 두 구역 사이의 회전 자유도를 제공한다. 경첩 구역에는 핵 국소화 신호(nuclear localization signal, NLS)가 위치하며, 이 NLS는 대체로 염기성(basic) 아미노산이 풍부한 서열이다. GR에서 NLS는 경첩 구역의 아미노산 478-500 부근에 위치하며, 임포틴-α/β(importin-alpha/beta) 복합체에 의해 인식되어 핵공 복합체(nuclear pore complex)를 통한 능동 수송을 매개한다. 리간드 결합 전에 GR은 세포질에서 샤페론 복합체에 의해 격리되어 있으므로, NLS가 노출되어 핵 이행이 진행되려면 리간드 결합에 의한 구조 변화가 선행되어야 한다.

경첩 구역의 기능은 수동적 연결자를 넘어 능동적 조절자로 확장된다. 일부 핵수용체에서 경첩 구역은 보조억제인자(corepressor) 결합에 직접 관여한다. TR과 RAR의 경첩 구역은

핵수용체 보조억제인자(nuclear receptor corepressor, NCoR) 및 스팟(silencing mediator for retinoid and thyroid hormonereceptors, SMRT)과 상호작용하는 접촉면의 일부를 형성한다.또한 경첩 구역은 번역 후 변형(post-translationalmodification)의 표적이 되기도 한다: GR의 경첩 구역에서SUMO화(SUMOylation)와 유비퀴틴화(ubiquitination)가 보고되었으며, 이러한 변형은 수용체의 전사 활성과 단백질 안정성을 조절한다. 아세틸화(acetylation) 역시 경첩 구역에서 관찰되며, GR의 Lys494와 Lys495의 아세틸화는 GR의 NF-κB 억제기능을 감소시키는 것으로 보고되었다.

NTD와 LBD 사이의 기능적 소통은 알로스테릭 연결(allosteric coupling)에 의해 매개된다. 수소-중수소 교환 질량분석법(hydrogen-deuterium exchange mass spectrometry, HDX-MS)과 형광 공명 에너지 전이(fluorescence resonance energy transfer, FRET) 실험에 따르면, NTD의 인산화 상태가 LBD의 보조인자 결합면 구조에 영향을 미치며, 역으로 LBD에 대한 리간드 결합이 NTD의 구조적 무질서도를 변화시킨다. 이러한 양방향 알로스테릭 소통은 경첩 구역을 물리적 경유 지점으로 활용하며, NTD-DBD-경첩-LBD를 하나의 통합된 신호 전달 장치로 작동하게 한다. 경첩 구역의 길이와 유연성이 이 양방향 소통의 효율을 조절하는 변수로 기능할 수 있다.

진세노사이드와 NTD 인산화의 연결은 MAPK/ERK 신호 경로를 매개로 이루어진다. 진세노사이드 Rg1은 다수의 세포 유형에서 ERK1/2 MAPK 경로를 조절하는 것으로 보고되어 있으며, 이 경로는 ERα Ser118 및 GR NTD의 인산화를 촉진하는 상류 키나아제를 활성화한다. 특히 알츠하이머병 모델에서 Rg1이 ERK/PPARγ 인산화 경로를 억제하여 베타-아밀로이드 분해를 촉진한다는 연구는, 진세노사이드가 MAPK 경로를 통해 핵수용체 NTD의 AF-1 인산화 상태를 변화시킬 수 있는 기전적 근거를 제시한다. 두(Du) 등(2011)이 보고한 Rg1의 GR 작용제 활성도 GR의 AF-1과 AF-2 양자의 기능을 필요로 하므로, Rg1에 의한 GR 활성화 과정에서 NTD 인산화가 보조적 역할을 할 가능성이 있다[11]. 이러한 관찰들은 진세노사이드가 리간드

결합(LBD)뿐 아니라 신호 전달 경로를 통한 NTD 인산화라는 이중 경로로 핵수용체 전사 활성을 조절할 수 있음을 시사한다.

13.4 대기실의 관리인 — 샤페론 복합체

스테로이드 호르몬 수용체는 리간드 결합 이전에 세포질(細胞質, cytoplasm)에서 분자 샤페론(molecular chaperone) 복합체에 의해 리간드 결합이 가능한 구조적 상태로 유지된다. 이 샤페론 복합체의 핵심 구성원은 90 kDa 열충격 단백질(heat shock protein 90, HSP90)이다. HSP90은 ATP 의존적 분자 기계로, 동종이량체(homodimer) 형태로 기능하며, 각 단량체는 N말단 뉴클레오타이드 결합 구역(N-terminal domain, NTD), 중간 구역(middle domain), C말단 이량체화 구역(C-terminal dimerization domain)으로 구성된다. 프랫(Pratt)과 토프트(Toft)는 1997년의 종설에서 HSP90이 스테로이드 수용체의 LBD를 리간드 수용 가능 형태(ligand-competent conformation)로 유지하는 데 필수적임을 종합적으로 논증하였다[13].

스테로이드 수용체–HSP90 복합체의 조립은 다단계 과정으로, 여러 보조 샤페론(co-chaperone)이 순차적으로 참여한다. 먼저, 70 kDa 열충격 단백질(HSP70)과 그 보조인자 HSP40(Hdj-1)이 새로 합성되거나 부분적으로 펼쳐진 수용체의 LBD에 결합하여 초기 복합체(early complex)를 형성한다. 이어서 HSP70–HSP90 조직 단백질(HSP-organizing protein, Hop/p60)이 HSP70과 HSP90을 연결하는 가교 역할을 수행하여 중간 복합체(intermediate complex)를 형성한다. Hop은 테트라트리코펩타이드 반복(tetratricopeptide repeat, TPR) 구역을 통해 HSP70과 HSP90의 C말단 EEVD 모티프를 각각 인식한다. 최종적으로 ATP가 HSP90의 NTD에 결합하면 구조 변화가 유도되어 HSP70과 Hop이 방출되고, 면역친화소(immunophilin)인 FKBP51(FK506-결합 단백질 51) 또는 FKBP52, 그리고 소분자 보조 샤페론 p23이 진입하여 성숙 복합체(mature complex)를 형성한다.

내재적 무질서 단백질(IDP)
고정된 삼차 구조 없이 용액 중에서 다양한 형태를 빠르게 전환하는 단백질 또는 단백질 구역. 핵수용체 NTD는 IDP의 대표적 예로, 결합 파트너 존재 시에만 국소적 구조를 형성하는 유도 접힘 기전을 활용한다.

GR NTD 인산화 지도
GR의 N말단 420개 아미노산 중 Ser203, Ser211, Ser226의 위치를 표시한 선형 모식도. CDK, p38 MAPK, JNK가 각각 해당 부위를 인산화하며, 인산화 패턴에 따라 전사 활성화(Ser211-P)와 핵 수출(Ser226-P)이 차별적으로 조절된다.

성숙 샤페론 복합체의 화학량론(stoichiometry)은 수용체 1 : HSP90 이량체 1 : 면역친화소 1 : p23 1의 비율로 추정된다. 이 복합체에서 HSP90 이량체의 총 분자량은 약 180 kDa이며, 전체 복합체의 질량은 약 300 kDa에 달한다. p23은 HSP90의 ATP 결합 상태를 안정화하여 복합체의 수명을 연장하고, 수용체의 리간드 결합 주머니를 개방 상태로 유지하는 역할을 한다. 겔다나마이신(geldanamycin)이나 라디시콜(radicicol) 등의 HSP90 억제제를 처리하면, HSP90의 ATP 결합이 저해되어 수용체가 성숙 복합체에서 조기 방출되고, 프로테아좀(proteasome) 경로를 통해 분해된다. 이러한 실험은 HSP90의 ATPase 활성이 수용체의 구조적 성숙과 안정성에 필수적임을 입증한다.

성숙 샤페론 복합체에서 면역친화소의 정체 — FKBP51(FKBP5 유전자 산물)인가 FKBP52(FKBP4 유전자 산물)인가 — 는 스테로이드 수용체의 리간드 감수성과 핵 이행(nuclear translocation) 효율을 결정하는 핵심 변수이다. FKBP52는 세포질 다이네인(cytoplasmic dynein) 운동 단백질과 직접 결합하며, 리간드에 의해 활성화된 수용체를 미세소관(microtubule)을 따라 핵 방향으로 수송하는 레트로그레이드 운동(retrograde transport)을 매개한다[14]. 반면 FKBP51은 다이네인 결합능이 약하고, 수용체 LBD와의 상호작용 양식도 달라서, GR의 코르티솔 친화도를 감소시키는 방향으로 작용한다. 따라서 세포 내 FKBP51/FKBP52 비율은 GR 신호 전달의 미세 조정(fine-tuning) 기전으로 기능한다.

리간드가 LBD의 결합 주머니에 진입하면 LBD의 구조가 재편되어 H12(helix 12)가 재배치되고, 이에 따라 HSP90과의 접촉면이 붕괴되면서 샤페론 복합체가 해체(disassembly)된다. 해체 과정에서 수용체의 NLS가 노출되고, FKBP52–다이네인 경로 또는 임포틴-α/β 경로를 통해 수용체가 핵 내로 이행한다. GR의 경우, 덱사메타손 처리 후 약 10–20분 이내에 세포질에서 핵으로의 이행이 완료되며, 이 속도는 미세소관 해중합제(depolymerizing agent)인 노코다졸(nocodazole) 처리 시 유의하게 감소하여, 다이네인–미세소관 경로가 핵 이행에 기여함을

확인해 준다. 핵 내로 진입한 수용체는 염색질(chromatin)의 반응 요소에 결합하여 표적 유전자의 전사를 조절한다.

FKBP5 유전자는 GR 표적 유전자 중 하나이기도 하여, 코르티솔에 의해 GR이 활성화되면 FKBP51의 발현이 유도된다. 증가한 FKBP51은 샤페론 복합체 내에서 FKBP52를 경쟁적으로 대체하여 GR의 코르티솔 친화도와 핵 이행 효율을 감소시킨다. 이러한 울트라숏 음성 피드백 루프(ultra-short negative feedback loop)는 GR 신호의 자가 제한(self-limiting) 기전으로 작용한다. 임상적으로, FKBP5 유전자의 다형성(polymorphism)은 시상하부-뇌하수체-부신(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 축의 반응성과 관련되며, 특정 FKBP5 변이는 외상 후 스트레스 장애(post-traumatic stress disorder, PTSD), 주요 우울 장애(major depressive disorder, MDD), 대사 증후군(metabolic syndrome) 등과의 연관성이 보고되어 있다.

HSP90 샤페론 복합체의 기능은 스테로이드 수용체에 국한되지 않는다. HSP90은 단백질 키나아제(protein kinase), 전사인자, 텔로머라아제(telomerase) 등 200종 이상의 클라이언트 단백질(client protein)의 구조적 성숙을 지원한다. 이 중 키나아제 클라이언트의 경우, HSP90은 CDC37(cell division cycle 37) 보조 샤페론과 복합체를 형성하여 키나아제 구역의 접힘을 보조한다. HSP90-CDC37 복합체는 암세포에서 종양 키나아제의 안정화에 기여하므로, 이 복합체의 파괴는 항암 전략의 하나로 연구되고 있다. HSP90의 이러한 범용적 클라이언트 유지 기능은, 핵수용체 연구에서 발견된 샤페론 기전이 세포 항상성(homeostasis) 전반에 걸친 보편 원리임을 보여 준다.

HSP90 기계 장치의 에너지학(energetics)에 대해서도 정량적 분석이 축적되어 있다. HSP90 이량체는 한 사이클 당 약 1-2분자의 ATP를 가수분해하며, 이 과정에서 N말단 구역의 개폐(open-closed transition)가 일어난다. ATP 가수분해 속도(kcat)는 유리(free) HSP90에서 약 0.1-0.4 min−1이며, p23 결합 시 약 50% 감소한다. 이 느린 ATPase 사이클은 클라이언트 단백질이 성숙 형태를 취하는 데 충분한 시간을 제공하는 타이

머(timer) 기능을 한다. 크라이오전자현미경(cryo-electronmicroscopy, cryo-EM) 구조 분석에서 HSP90-p23-GR LBD복합체가 규명되어, HSP90의 내강(lumen)에 GR LBD가 부분적으로 펼쳐진 상태로 수용되어 있음이 밝혀졌다.

진세노사이드와 HSP90 샤페론 체계의 상호작용에 관한 직접적 증거가 보고되고 있다. (20S)-진세노사이드 Rh2는 간암 세포주(hepatocellular carcinoma cell line)에서 HSP90A-CDC37 복합체의 해체를 유도하며, 이로 인해 CDC37 의존적 종양 키나아제 클라이언트의 분해가 촉진됨이 보고되었다[15]. 이 연구에서 Rh2 처리(20 μM, 48시간) 시 공동면역침전(co-immunoprecipitation) 분석에서 HSP90A-CDC37 결합이 유의하게 감소하였고, 하류(downstream) 키나아제인 CDK4, Raf-1의 단백질 수준이 프로테아좀 의존적으로 저하되었다. 또한 천(Chen) 등은 진세노사이드 Rg1이 HSP70과 상승적(synergistic) 세포 보호 효과를 나타냄을 보고하였는데, tert-부틸 하이드로퍼옥사이드(tert-butyl hydroperoxide, t-BHP) 유도 산화 스트레스 모델에서 Rg1(10-40 μM)과 HSP70의 병용 처리가 각각의 단독 처리보다 세포 생존율을 유의하게 증가시켰다[16]. 이러한 발견들은 진세노사이드가 HSP90-보조 샤페론 복합체의 구성과 기능을 조절함으로써, 핵수용체를 포함한 다수의 HSP90 클라이언트 단백질의 운명(fate)에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 특히 Rh2에 의한 HSP90A-CDC37 복합체 교란이 핵수용체 성숙 복합체에도 파급 효과를 미칠 가능성은, 진세노사이드의 핵수용체 조절 기전에 새로운 차원 — LBD 직접 결합을 넘어선 샤페론 경유 간접 조절 — 을 추가한다.

13.5 리간드의 방 — LBD의 샌드위치

핵수용체 리간드결합도메인(LBD, ligand-binding domain)의 삼차원 구조가 최초로 밝혀진 것은 1995년, Bourguet 등이 인간 RXRα의 아포(apo) 형태를 X선 결정학(X-ray

겔다나마이신(geldanamycin)

샤페론 사이클 모식도

방선균(Streptomyces hygroscopicus)에서 유래한 벤조퀴논 안사마이신(benzoquinone ansamycin) 계열 항생제로, HSP90 N말단 ATP 결합 포켓에 경쟁적으로 결합하여 ATPase 사이클을 저해한다. 초기에 항암제 후보로 연구되었으나 간독성 문제로 임상 개발은 중단되었다. 이 분야의 주요 보조 자료로는 Pratt & Toft (2003) 리뷰[17]가 있다.

HSP70-HSP40 로딩 복합체 → Hop 가교에 의한 HSP90 도입 → ATP 결합에 의한 Hop 해리 및 FKBP52·p23 유입 → 성숙 복합체 형성 → 리간드 결합에 의한 복합체 해체 → FKBP52 이탈 및 대체 → 세포 내 표적 단백질 전달

crystallography)으로 해석하면서였다[17]. 이 연구는 대장균(Escherichia coli)에서 과발현시킨 RXRα LBD(아미노산 223–462)를 니켈 친화크로마토그래피(Ni-affinity chromatography)와 크기 배제 크로마토그래피(size-exclusion chromatography)로 정제한 뒤, 증기확산법(vapor diffusion)으로 결정을 성장시켜 2.7 Å 분해능에서 구조를 결정하였다. 그 결과 LBD는 12개의 α-나선(helix, H1–H12)과 짧은 β-턴(β-turn)으로 이루어진 삼층 α-나선 샌드위치(three-layered α-helical sandwich) 접힘을 보여주었으며, 이 구조적 골격이 이후 해석된 모든 핵수용체 LBD에서 보존됨이 확인되었다.

같은 해 Renaud 등은 RARγ LBD와 전-트랜스 레티노산(all-trans retinoic acid, atRA) 복합체의 홀로(holo) 구조를 2.0 Å 분해능으로 보고하였다[18]. 이 결정은 곤충세포(baculovirus–insect cell system)에서 발현한 RARγ LBD를 이온교환 크로마토그래피로 정제하고, atRA를 첨가한 상태에서 결정화한 것이었다. 아포 RXRα 구조와 비교하면, 리간드가 결합한 RARγ에서는 H11과 H12의 위치가 현저히 변화하여 소수성 포켓(hydrophobic pocket)의 입구가 닫히는 양상을 보였다. 이 관찰은 나중에 '쥐덫 모형(mousetrap model)'으로 명명되는 리간드 결합 시 H12의 접힘(folding-back) 기전의 최초 구조적 근거를 제공하였다.

핵수용체 LBD의 리간드결합포켓(ligand-binding pocket, LBP)은 수용체의 중심부에 위치하며, 주로 H3, H5, H7, H11로 둘러싸인 소수성 공동(hydrophobic cavity)이다. 에스트로겐수용체 α(ERα)의 경우, Tanenbaum 등[91]이 에스트라디올(17β-estradiol, E2)과 결합한 ERα LBD의 구조를 2.03 Å 분해능으로 해석하면서 포켓의 화학적 특성이 상세히 기술되었다. 포켓은 약 450 Å³ 의 부피를 가지며, 내부는 대부분 소수성 잔기(Leu, Ile, Phe, Met)로 이루어진 비극성 몸체(hydrophobic body)와 양 끝에 위치한 극성 고정점(polar anchor)으로 구성된다. A-고리 쪽의 3-OH기는 Glu353, Arg394, 물 분자와 수소결합 네트워크를 형성하고, D-고리 쪽의 17β-OH기는 His524와 수소결합한다. 이러한 '극성 끝–소수성 몸통' 배치는

스테로이드 호르몬 수용체에서 반복되는 모티프이다.

쥐덫 기전(mousetrap mechanism)은 리간드 결합에 따른 LBD의 핵심 구조 변화를 설명한다. 아포 상태에서 H12(활성화 기능-2 나선, activation function-2 helix, AF-2 helix)는 LBP 입구로부터 떨어져 유연하게 위치하지만, 리간드가 포켓에 들어가면 H11이 곧게 뻗으면서 H12가 LBP 위로 접혀 닫힌다. 이 닫힘은 H3, H4, H12 사이에 소수성 홈(hydrophobic groove)을 형성하여 보조활성인자(coactivator) 결합면을 창출한다[19]. 따라서 LBP는 단순한 리간드 저장소가 아니라, 리간드의 존재를 수용체 표면의 단백질 상호작용으로 변환하는 분자 스위치의 입력부로 기능한다.

핵수용체 패밀리 전체에 걸쳐 LBP의 크기와 형태는 놀라울 만큼 다양하다. 이 다양성이 각 수용체의 리간드 선택성을 결정한다. ERα의 포켓(약 450 Å³)은 스테로이드를 밀착 수용하는 비교적 작고 정밀한 공간인 반면, PPARγ의 포켓(약 1,300 Å³)은 지방산, 에이코사노이드, 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 등 구조적으로 다양한 리간드를 수용할 수 있는 넓은 Y자형 공동이다[20]. PXR의 포켓은 약 1,150 Å³로 역시 크며, 유연한 루프와 팽창 가능한 벽을 가져 수백 종의 이종물질(xenobiotic)을 수용하는 '혼잡한 수용체(promiscuous receptor)'의 구조적 기반을 제공한다[21]. 반면 갑상선호르몬수용체(TR)의 포켓(약 600 Å³)은 T3 분자에 맞게 정밀하게 조각되어 있다[22].

LBP(ligand-binding pocket) LBD 내부의 소수성 공동으로, 리간드가 물리적으로 수용되는 공간. 크기는 수용체마다 약 300-1,400 Å³까지 차이가 있으며, 이 차이가 리간드 선택성의 물리적 기반이다.

표 13-3. 핵수용체 패밀리의 리간드결합포켓 부피 비교

수용체	포켓 부피 (Å³)	포켓 형태	대표 리간드	PDB 코드	출처
ERα	~450	타원형, 밀착	17β-에스트라디올	1ERE	Brzozowski et al., 1997
GR	~600	타원형, 중간	덱사메타손	1M2Z	Bledsoe et al., 2002
TRβ	~600	쐐기형	T3 (트리요오드타이로닌)	1BSX	Wagner et al., 1995
RXRα	~470	삼각형, 아포 시 개방	9-시스 레티노산	1FBY	Egea et al., 2000
FXR	~700	타원형	케노데옥시콜산(CDCA)	1OSH	Mi et al., 2003
LXRα	~830	깔때기형	T0901317	1UHL	Svensson et al., 2003
PXR	~1,150	구형, 유연벽	SR12813	1ILH	Watkins et al., 2001
PPARγ	~1,300	Y자형, 대형	로시글리타존	2PRG	Nolte et al., 1998

표 13-3에서 볼 수 있듯이, 포켓 부피는 ERα의 약 450 Å³에서 PPARγ의 약 1,300 Å³까지 약 세 배의 차이를 보인다. 이러한 차이는 각 수용체가 인식해야 하는 내인성 리간드의 크기와 직결된다. 스테로이드 호르몬(분자량 약 270–360 Da)을 인식하는 ERα, GR 등은 밀착형 포켓을 가지며, 지방산·담즙산·이종물질 등 구조적으로 다양한 분자를 인식해야 하는 PPARγ, FXR, PXR은 넓고 유연한 포켓을 가진다. 포켓 크기만으로는 결합 친화도(binding affinity)를 예측할 수 없으며, 극성 접촉(polar contact)의 수와 위치, 포켓 벽의 유연성(flexibility), 물 분자 매개 수소결합 등이 복합적으로 리간드 인식 특이성을 결정한다.

포켓의 형태와 극성 고정점 배치는 선택적 수용체 조절제(selective receptor modulator) 설계에서 핵심적 정보이다. 예를 들어, ERα의 포켓에서 A-고리 극성 고정점(Glu353–Arg394 클램프)은 에스트로겐 유사체의 페놀성 수산기를 필수적으로 요구하며, 이 상호작용이 없으면 결합 친화도가 100배 이상 감소한다. 유사하게, GR의 포켓에서 Asn564와 Gln570은 스테로이드의 C3 케톤기 및 C11-OH기와 수소결합

을 형성하는 고정점으로 기능한다[23]. 이러한 구조 정보는 합리적 약물 설계(rational drug design)의 근간이 되어왔다.

포켓 내부의 물 분자(water molecule) 역시 리간드 결합에 중요한 역할을 한다. ERα 포켓에서는 A-고리 극성 고정점의 Glu353와 Arg394 사이에 구조적 물 분자 한 개가 수소결합 네트워크의 일부로 참여한다[24]. PPARγ에서는 H12의 Tyr473이 로시글리타존의 TZD 머리기(headgroup)와 직접 수소결합하는데, 이 상호작용이 H12를 작용제(agonist) 위치로 안정화하는 데 결정적이다[20]. 물 분자의 엔트로피 기여와 포켓 용매화(solvation) 패턴은 결합 자유 에너지(binding free energy)에 최대 수 kcal/mol의 차이를 유발할 수 있어, 현대 분자 도킹(molecular docking) 연구에서 반드시 고려되는 요소이다.

[그림 13-2 자리]

RXRα 아포 구조(좌)와 RARɣ-atRA 홀로 구조(우)의 비교. H12(빨간색)의 위치 변화가 명확히 드러난다. 포켓 내부의 소수성 잔기(회색)와 극성 고정점(파란색/빨간색 구)를 함께 표시한다. PDB: 1LBD(RXRα), 2LBD(RARɣ).

Bourguet et al. (1995); Renaud et al. (1995)

그림 13-2. 핵수용체 LBD의 α-나선 샌드위치 접힘과 리간드결합포켓

인삼 진세노사이드(ginsenoside)의 핵수용체 결합 가능성을 평가하려면, 이들 사포닌(saponin)의 분자 부피와 포켓 크기의

물리적 적합성(physical fit)을 먼저 검토해야 한다. 주요 진세노사이드의 분자량은 protopanaxadiol(PPD) 계열의 Rb1이 1,109 Da, Rg3가 785 Da이며, protopanaxatriol(PPT) 계열의 Rg1이 801 Da이다. 분자 부피로 환산하면 Rb1은 배당체(glycoside) 네 개를 포함하여 약 900 Å³ 이상이고, 탈당화 대사체인 compound K(CK)는 약 550 Å³ 로 추정된다. 따라서 원형(intact) ginsenoside Rb1은 ERα(450 Å³)이나 GR(600 Å³) 포켓에 물리적으로 수용될 수 없으나, PPARγ(1,300 Å³) 나 PXR(1,150 Å³)의 넓은 포켓에는 부분적으로 수용 가능하 다. 실제로 Zhang 등 [25]은 protopanaxatriol(PPT)이 PPARγ의 LBP에 도킹하여 H3와 H12 근처 잔기와 접촉함을 분자 도킹과 루시페라제 리포터(luciferase reporter) 실험으로 보여주었으며, PPT가 PPARγ 길항제(antagonist)로서 지방간 모델에서 스테 아토시스(steatosis)를 완화함을 보고하였다[25]. 한편 Lee 등 [26] 은 ginsenoside F2가 PPARγ LBP에 결합하여 지방세포 분화 (adipocyte differentiation)를 억제함을 도킹 및 세포실험으로 확인하였다[26]. 최근의 가상 스크리닝 연구에서는 ginsenoside Rg5가 PPARγ의 기존 정규(canonical) 포켓이 아닌 새로운 부 분작용제(partial agonist) 결합 부위에 도킹하여 베이지 지방세 포(beige adipocyte) 생성을 촉진함이 보고되었다(Frontiers in Chemistry, 2025). 이러한 결과들은 진세노사이드의 핵수용체 결합이 포켓 크기 적합성에 일차적으로 의존하며, 탈당화 정도 에 따라 접근 가능한 수용체 범위가 달라짐을 시사한다.

포켓과 분자 크기
진세노사이드 compound K(~550 ³)는 PPARɣ 포켓(1,300 ³)에 여유있게, PXR 포켓(1,150 ³)에도 수용 가능하지만, ERα 포켓(450 ³)에는 물리적으로 진입 곤란하다.

13.6 스위치의 물리학 — H12의 자세

핵수용체의 전사 조절 기능은 단순한 리간드 결합 여부가 아니라, H12(helix 12, AF-2 나선)의 삼차원 위치에 의해 결정된다. 이 원리를 결정적으로 입증한 것은 1997년 Brzozowski 등이 보고한 ERα의 두 가지 결정 구조였다[24]. Nature에 발표된 이 연구에서 연구진은 ERα LBD에 작용제인 에스트라디올(E2)을 결합시킨 구조(PDB: 1ERE)와 선택적 에스트로겐수용체 조절

제(SERM)인 랄록시펜(raloxifene)을 결합시킨 구조(PDB: 1ERR)를 각각 2.0 Å와 2.4 Å 분해능으로 해석하였다. 두 구조 모두 리간드가 포켓 내부에 결합해 있었으나, H12의 위치는 극적으로 달랐다.

E2–ERα 복합체에서 H12는 LBP 입구 위로 접혀 '닫힌(closed)' 위치를 취하며, H3(Lys362)와 H4(Glu542) 잔기와 함께 전하 클램프(charge clamp)를 형성한다. 이 전하 클램프는 보조활성인자의 LXXLL 모티프(NR box)를 정전기적으로 고정하는 데 필수적이다[27]. 반면, 랄록시펜–ERα 복합체에서는 랄록시펜의 긴 측쇄(piperidine side chain)가 포켓 입구를 향해 돌출하여 H12가 닫힘 위치를 취할 수 없게 만든다. 밀려난 H12는 보조활성인자가 결합해야 할 소수성 홈 위에 놓이면서, LXXLL 모티프의 접근을 물리적으로 차단한다. 이것이 랄록시펜이 작용제(agonist)가 아닌 길항제(antagonist)로 기능하는 구조적 기전이다.

1998년 Shiau 등은 ERα LBD에 4-하이드록시타목시펜(4-OHT)을 결합시킨 구조(PDB: 3ERT)를 Cell에 보고하면서 이 원리를 더욱 정교화하였다[28]. 이 구조에서 4-OHT의 아미노에톡시(aminoethoxy) 측쇄 역시 포켓 입구를 향해 돌출하여 H12를 밀어내며, 밀려난 H12는 보조활성인자 결합 홈을 자체적으로 점유한다. 흥미롭게도 Shiau 등은 H12의 Leu540 잔기가 LXXLL 모티프의 류신 잔기를 모방(mimicry)하여 동일한 소수성 홈에 결합함을 보여주었다. 즉, H12 자체가 '자기-폐쇄(self-occlusion)' 기전으로 보조활성인자 결합을 차단하는 것이다.

이 두 연구가 확립한 핵심 원리는 '결합(binding)이 곧 활성화(activation)를 의미하지 않는다'는 것이다. 에스트라디올, 랄록시펜, 타목시펜 모두 ERα의 LBP에 높은 친화도(Kd ~ 1–10 nM)로 결합하지만, 각각이 유도하는 H12의 위치에 따라 전사적 출력(transcriptional output)은 완전 활성(full agonism), 길항(antagonism), 또는 부분 활성(partial agonism)으로 달라진다. 리간드의 화학 구조가 H12의 물리적 자세를 결정하고, H12의 자세가 보조인자 모집을 결정하며, 보조인자 모집이 전사 출

력을 결정하는 인과 사슬(causal chain)이 핵수용체 신호전달의 근간이다.

작용제–길항제 이분법 너머에 부분 작용제(partial agonist)라는 중간 범주가 존재한다. 부분 작용제는 H12를 닫힘 위치로 불완전하게 안정화하여, 보조활성인자를 모집하되 완전 작용제에 비해 약한 효율(efficacy)을 보인다. 예를 들어, PPARγ의 부분 작용제인 MRL-24는 포켓의 AF-2 하위영역(sub-pocket)이 아닌 대안적 결합 부위(alternate binding site)를 점유하여 H12를 간접적으로 안정화한다[29]. 부분 작용제는 완전 작용제에 비해 부작용이 적을 수 있어 약물 개발에서 주목받고 있다.

역작용제(inverse agonist)는 또 다른 범주이다. 일부 핵수용체는 리간드 없이도 기저 수준(basal level)의 전사 활성을 나타내는데, 역작용제는 H12를 작용제 결합 시보다 더 적극적으로 '열림' 위치 또는 보조억제인자 모집 위치로 고정하여 기저 활성을 억제한다. 구성적 안드로스탄수용체(constitutive androstane receptor, CAR)에서 안드로스테놀(androstenol)이 그러한 역작용제로 기능함이 구조적으로 확인되었다[30]. CAR은 아포 상태에서 H12가 이미 닫힘 위치를 취하고 있어 기저 활성이 높은데, 안드로스테놀이 결합하면 H12가 열림 위치로 이동하여 보조활성인자를 방출하고 보조억제인자를 모집한다.

H12의 자세는 결정학적으로 관찰 가능한 이산적(discrete) 상태뿐 아니라, 용액 상태에서는 연속적인 구조 앙상블(conformational ensemble)로 존재한다. 수소–중수소 교환 질량분석법(hydrogen–deuterium exchange mass spectrometry, HDX-MS)과 핵자기공명(nuclear magnetic resonance, NMR) 연구들은 H12가 리간드 종류에 따라 서로 다른 동적 프로파일(dynamic profile)을 보임을 밝혔다[29]. 완전 작용제는 H12의 운동성(mobility)을 최소화하고, 길항제는 H12의 유연성을 증가시키며, 부분 작용제는 중간 수준의 동적 특성을 부여한다. 이러한 관점에서 H12는 이진(binary) 스위치가 아닌 레오스탯(rheostat)에 더 가깝다.

H12 동역학(dynamics)에 관한 현대적 이해는 분자동역학(molecular dynamics, MD) 시뮬레이션과 형광공명에너지전이

(fluorescence resonance energy transfer, FRET) 기술의 발전에 힘입은 바 크다. Dai 등 [92]은 ERα LBD에 여러 리간드를 결합시킨 상태에서 time-resolved FRET을 사용하여 H12와 보조활성인자 펩타이드 간의 거리 분포를 측정하였으며, 작용제 결합 시에도 H12는 단일 입체배좌(conformation)가 아닌 좁은 분포(narrow distribution)를 보임을 확인하였다. 이러한 동적 특성은 핵수용체가 세포 환경(보조인자 농도, 번역 후 변형 등)에 따라 전사 출력을 미세조정(fine-tuning)할 수 있는 구조적 근거이다.

진세노사이드가 핵수용체의 H12 배향에 미치는 영향에 관한 직접적 구조 연구는 아직 제한적이지만, 기능적 증거는 존재한다. Du 등 [11]은 ginsenoside Rg1이 글루코코르티코이드수용체(GR)의 작용제(agonist)로 기능하여 GR-매개 전사억제(transrepression)는 유지하면서 전사활성(transactivation)은 감소시키는 해리된 작용제(dissociated agonist) 특성을 보임을 보고하였다. 이는 Rg1이 GR의 H12를 완전 작용제(덱사메타손)와는 다른 방식으로 안정화할 가능성을 시사한다. 나아가 Yang 등 [31]의 비교 분석에서 여러 진세노사이드가 GR의 리간드결합 경쟁(competition binding) 분석에서 상이한 전위 효율(displacement efficiency)을 보였으며, transactivation 대 transrepression 비율도 진세노사이드 종류에 따라 달랐다[31]. 이러한 결과는 진세노사이드가 핵수용체의 H12를 부분 작용제 내지 선택적 조절제(selective modulator) 양식으로 배향시킬 수 있음을 기능적 수준에서 뒷받침한다.

13.7 스위치가 부르는 손님 — 보조활성인자

핵수용체가 리간드 결합에 의해 H12를 '작용제 위치'로 전환하면, 그 표면에 형성된 소수성 홈에 보조활성인자(coactivator)가 모집된다. 보조활성인자의 개념을 처음 분자 수준에서 확립한 것은 1995년 Oñate 등의 연구로, 효모 이중 혼성체(yeast two-hybrid) 스크리닝을 통해 프로게스테론수용체(PR)와 상호작용하는 160 kDa 단백질을 발견하고 SRC-1(steroid receptor

H12 자세의 스펙트럼
완전 작용제(닫힘) → 부분 작용제(불완전 닫힘) → 길항제(보조인자 홈 차단) → 역작용제(열림 고정). H12는 이진 스위치가 아닌 연속적 레오스탯이다.

coactivator-1, 스테로이드수용체 보조활성인자-1)으로 명명하였다[32]. SRC-1은 PR뿐만 아니라 ERα, GR, TR 등 다수의 핵수용체와 리간드 의존적으로 상호작용하여 전사를 증강함이 확인되었으며, 이로써 핵수용체 전사 기전에서 '보조인자 가설(cofactor hypothesis)'이 확립되었다.

SRC-1의 발견 이후 동일 패밀리의 두 구성원이 추가로 규명되었다. SRC-2(TIF2/GRIP1)는 1996년 Voegel 등이 ERα와의 이중 혼성체 실험에서 발견하였고[33], SRC-3(AIB1/ACTR/pCIP/RAC3)는 1997년 다수의 연구실에서 독립적으로 보고되었다[34,35]. 이 세 단백질은 p160 패밀리를 구성하며, 공통적으로 bHLH-PAS 도메인(N-말단), 중앙의 핵수용체 상호작용 도메인(receptor interaction domain, RID), C-말단의 활성화 도메인(activation domain, AD1/AD2)을 가진다.

p160 보조활성인자가 핵수용체를 인식하는 분자적 기전이 명확해진 것은 1997년 Heery 등이 Nature에 보고한 LXXLL 모티프(NR box)의 발견을 통해서였다[36]. Heery 등은 SRC-1과 다른 보조활성인자들에서 보존된 류신-풍부 서열(Leu-Xaa-Xaa-Leu-Leu, X는 임의의 아미노산)을 동정하고, 이 모티프의 점 돌연변이(site-directed mutagenesis)가 핵수용체 결합을 소실시킴을 보여주었다. SRC-1에는 세 개의 LXXLL 모티프가 존재하며, 각각이 서로 다른 핵수용체에 대해 상이한 선호도를 가진다. 이 모티프의 구조적 기전은 1998년 Darimont 등의 결정학 연구로 완성되었다: LXXLL 모티프는 양친매성 α-나선(amphipathic α-helix)을 형성하고, 류신 잔기들이 소수성 면(hydrophobic face)을 이루어 핵수용체 H3–H4–H12로 둘러싸인 홈에 삽입된다[27]. 나선의 양 끝은 전하 클램프(H3의 Lys와 H12의 Glu)에 의해 정전기적으로 고정된다.

보조활성인자의 기능은 핵수용체와의 결합 자체가 아니라, 크로마틴 구조를 변형(chromatin remodeling)하여 전사 기구(transcriptional machinery)의 접근을 허용하는 효소 활성에 있다. SRC/p160 패밀리는 히스톤 아세틸전이효소(histone

acetyltransferase, HAT) 활성을 가지며, 이를 통해 히스톤 꼬리(histone tail)의 라이신 잔기를 아세틸화하여 크로마틴을 열린상태(euchromatin)로 전환한다. 또한 SRC 단백질은 CBP/p300(CREB-binding protein/p300)과 PCAF(p300/CBP-associated factor) 등 추가적 HAT 단백질을 모집하여 아세틸화의 범위를 확대한다. 이러한 다단계 모집은 '보조인자 플랫폼(cofactor platform)' 모델로 설명된다: 핵수용체가 SRC를 모집하면, SRC가 CBP/p300을 모집하고, CBP/p300이 메디에이터 복합체(Mediator complex)를 경유하여 RNA 중합효소 II(RNA polymerase II)를 표적 유전자의 프로모터(promoter)에 안착시킨다.

표 13-4. 주요 보조활성인자 패밀리

이름	도메인/모티프	효소 활성	핵수용체 파트너	핵심 참고문헌
SRC-1 (NCOA1)	bHLH-PAS, 3×LXXLL, AD1/AD2	HAT (약한)	ERα, GR, PR, TR 등 광범위	Oñate et al., 1995
SRC-2 (TIF2/GRIP1)	bHLH-PAS, 3×LXXLL, AD1/AD2	HAT (약한)	ERα, GR, PPARγ	Voegel et al., 1996
SRC-3 (AIB1/ACTR)	bHLH-PAS, 3×LXXLL, AD1/AD2	HAT	ERα, AR (유방암 증폭)	Anzick et al., 1997
CBP/p300	KIX, bromodomain, HAT, CH1/CH3	HAT (강한), KAT3	광범위 (NR 및 비-NR)	Ogryzko et al., 1996
PCAF (KAT2B)	HAT, bromodomain	HAT (H3K14)	SRC 경유 간접 모집	Yang et al., 1996
PGC-1α	LXXLL, RS 도메인, RRM	없음 (플랫폼)	PPARγ, ERRα, TRβ, GR	Puigserver et al., 1998
TRAP220/MED1	2×LXXLL	없음 (메디에이터 소단위)	TRβ, VDR, PPARγ	Yuan et al., 1998

선택적 에스트로겐수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM)의 조직 특이적(tissue-specific) 작용은 보조인자 발현 패턴의 차이로 설명된다. 타목시펜(tamoxifen)은 유방 조직에서 길항제로 기능하나 자궁(uterus)과 뼈에서는 부분

작용제로 기능한다. 이 차이는 유방에서 SRC-3가 높게 발현되어 타목시펜이 SRC-3 모집을 차단하는 효과가 두드러지는 반면, 자궁에서는 SRC-1이 우세하고 타목시펜-ERα 복합체가 SRC-1을 부분적으로 모집할 수 있기 때문이다[37]. Shiau 등 [28]의 구조 연구는 이 기전의 원자 수준 근거를 제공하였다: 4-OHT-ERα 복합체에서 H12가 보조활성인자 홈을 차단하지만, 일부 보조활성인자(특히 SRC-1)는 대안적 결합 표면(alternative binding surface)을 통해 약한 상호작용을 유지할 수 있다.

스퀠칭(squelching) 현상은 보조활성인자의 유한한 세포 내 풀(pool)에서 비롯되는 핵수용체 간 경쟁(cross-talk)이다. 하나의 핵수용체가 과량의 리간드에 의해 강하게 활성화되면, 가용한 보조활성인자를 독점하여 다른 핵수용체의 전사 활성이 감소한다. 이 현상은 1988년 Meyer 등이 스테로이드수용체에서 처음 관찰하였으며, 보조인자가 전사 조절의 '병목(bottleneck)'으로 기능함을 보여준다. 스퀠칭은 인공적 과발현 시스템에서 특히 두드러지지만, 생리적 조건에서도 보조인자 경쟁이 핵수용체 간 교차-신호(cross-signaling)의 한 기전이 될 수 있다.

보조활성인자 중 PGC-1α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α)는 독특한 위치를 차지한다. 1998년 Puigserver 등이 갈색지방조직(brown adipose tissue)에서 PPARγ와 상호작용하는 단백질로 발견한 PGC-1α는 자체 효소 활성 없이 다른 보조활성인자들을 모집하는 '플랫폼(platform)' 기능을 수행한다[38]. PGC-1α는 PPARγ 외에도 ERRα, TRβ, GR 등 다수의 핵수용체와 상호작용하며, 미토콘드리아 생합성(mitochondrial biogenesis), 산화적 인산화(oxidative phosphorylation), 글루코네오제네시스(gluconeogenesis) 등 에너지 대사의 핵심 조절자로 기능한다. PGC-1α는 LXXLL 모티프를 통해 핵수용체와 결합하고, RS 도메인과 RRM(RNA recognition motif) 도메인을 통해 mRNA 가공(splicing) 기구와도 연결된다.

진세노사이드가 보조활성인자 모집에 미치는 영향은 다수의 연구에서 보고되었다. Chan 등 [39]은 ginsenoside Rb1이 ERα

및 ERβ를 리간드 비의존적(ligand-independent) 방식으로 활성화하되, 이 활성화가 ERE(estrogen response element)-루시페라제 리포터 실험에서 SRC-1의 공동발현(co-expression)에 의해 증강됨을 보여주었다[39]. 이는 Rb1이 ERα의 보조활성인자 모집 표면을 직접 또는 간접적으로 활성화할 수 있음을 시사한다. 한편, ginsenoside compound K(CK)가 PPARγ를 활성화하여 대식세포(macrophage) 극성화(polarization)에 관여한다는 연구에서, CK 처리 시 PPARγ 표적 유전자의 발현 증가와 함께 보조활성인자 의존적 전사 활성이 관찰되었다[40]. Du 등[11]이 보고한 ginsenoside Rg1의 GR 선택적 조절에서도, Rg1이 GR-매개 전사에서 보조활성인자(GRIP1/SRC-2)와의 상호작용 패턴을 덱사메타손과 다르게 조절함이 면역침강(co-immunoprecipitation) 실험으로 확인되었다. 이러한 결과들은 진세노사이드가 핵수용체의 보조활성인자 모집을 양적·질적으로 조절할 수 있으며, 이 조절이 진세노사이드의 조직 특이적 약리 효과를 매개하는 핵심 기전일 수 있음을 보여준다.

13.8 침묵을 관리하는 손님 — 보조억제인자

핵수용체 신호전달은 리간드에 의한 활성화뿐 아니라, 리간드 부재 시의 능동적 억제(active repression)에 의해서도 조절된다. 이 억제 기전의 분자적 실체가 밝혀진 것은 1995년, 같은 해에 두 연구실이 독립적으로 핵수용체 보조억제인자(corepressor)를 발견하면서였다. Hörlein 등은 갑상선호르몬수용체(TR)의 리간드 비의존적 억제 기전을 연구하던 중, TR과 리간드 없이도 결합하여 전사를 억제하는 270 kDa 단백질을 효모 이중 혼성체와 공동면역침강(co-immunoprecipitation)으로 동정하여 NCoR(nuclear receptor corepressor, 핵수용체 보조억제인자)로 명명하였다[41]. 같은 해 Chen과 Evans는 유사한 기능의 단백질을 SMRT(silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors)로 보고하였다[42].

NCoR과 SMRT는 분자량 약 270 kDa의 대형 다중 도메인 단백질로, 40%의 아미노산 서열 동일성을 공유한다. 두 단백질

LXXLL-홈 결합
보조활성인자의 LXXLL 나선(파란색)이 핵수용체 H3-H4-H12(회색)로 형성된 소수성 홈에 삽입되고, 양 끝이 전하 클램프(빨간색/파란색 점)에 의해 고정된다.

모두 N-말단에 세 개의 억제 도메인(repression domain,RD1–RD3)을 가지며, C-말단에 핵수용체 상호작용 도메인(nuclear receptor interaction domain, NID)을 가진다. 억제 도메인은 히스톤 탈아세틸효소(histone deacetylase, HDAC) 복합체를 모집하는 부위로 기능하고, NID는 핵수용체의 LBD와 직접 결합하는 부위이다. 특히 NID에는 보조활성인자의 LXXLL모티프에 대응하는 고유한 모티프가 존재한다.

보조억제인자가 핵수용체를 인식하는 모티프는 1999년 Hu와 Lazar가 Nature에 보고한 CoRNR box(corepressor nuclear receptor box)이다[43]. CoRNR box는 보조활성인자의 LXXLL과 관련되지만 더 긴 서열(I/LXXI/VI)을 가지며, 연장된 α-나선(extended α-helix)을 형성하여 핵수용체의 동일한 소수성 홈에 결합한다. 결정적 차이는, 보조활성인자의 LXXLL 나선(두 턴)이 H12가 닫힌 상태에서만 결합할 수 있는 반면, CoRNR box의 연장된 나선(세 턴)은 H12가 열린 상태에서만 수용될 수 있다는 점이다. 즉, 동일한 소수성 홈이 H12의 자세에 따라 LXXLL 또는 CoRNR box를 선택적으로 수용하며, 이것이 리간드 의존적 보조인자 교체(cofactor exchange)의 구조적 기반이다.

보조억제인자의 전사 억제 기전은 히스톤 탈아세틸화(histone deacetylation)에 기반한다. 1997년 Heinzel 등은 NCoR이 mSin3(mammalian Sin3)를 경유하여 HDAC1/HDAC2를 모집하는 삼자 복합체(tripartite complex)를 형성함을 Nature에 보고하였다[44]. 이 복합체는 히스톤 꼬리의 아세틸기를 제거하여 크로마틴을 응축된 상태(heterochromatin)로 전환하고, 전사 기구의 접근을 차단한다. 이후 SMRT와 NCoR이 HDAC3와 직접 상호작용하는 복합체를 형성함이 밝혀졌으며[45], 이노시톨 사인산(inositol tetraphosphate, IP4)이 HDAC3–SMRT/NCoR 상호작용의 필수 구조 매개체(structural cofactor)임이 결정학적으로 확인되었다[46].

보조억제인자의 임상적 중요성이 극적으로 드러난 사례는 급성 전골수성 백혈병(acute promyelocytic leukemia, APL)이다.

APL의 95% 이상에서 발견되는 t(15;17) 전좌(translocation)는 PML–RARα 융합 단백질(fusion protein)을 생성한다. 정상 RARα는 생리적 농도의 레티노산(retinoic acid, RA)에 의해 NCoR/SMRT를 방출하고 보조활성인자를 모집하지만, PML–RARα는 NCoR/SMRT를 비정상적으로 강하게 결합하여 생리적 농도의 RA로는 보조억제인자를 방출할 수 없다[47]. 그 결과 골수구 분화(myeloid differentiation)에 필요한 표적 유전자들이 영구적으로 억제되어 분화 정지(differentiation arrest) 가 발생한다. 약리적 농도(1 μM)의 전-트랜스 레티노산 (ATRA)은 PML–RARα로부터 NCoR/SMRT를 강제로 방출 시키고 보조활성인자 모집을 유도하여 분화를 재개시키며, 이것 이 APL에서 ATRA 분화 치료(differentiation therapy)의 분자 적 기전이다. 이 치료법의 개발은 핵수용체 보조억제인자 기전 의 직접적 임상 적용 사례로서 핵수용체 생물학의 중요성을 입 증하였다.

보조활성인자와 보조억제인자의 교체는 양방향 스위치(bidirectional switch)를 완성한다. 리간드 부재 시: 핵수용체(TR, RAR 등)가 DNA에 결합한 채 NCoR/SMRT를 모집 → HDAC 복합체 모집 → 히스톤 탈아세틸화 → 크로마틴 응축 → 전사 억제. 리간드 결합 시: H12 닫힘 → NCoR/SMRT 방출 → SRC/p160 모집 → CBP/p300 모집 → 히스톤 아세틸화 → 크로마틴 개방 → 전사 활성화. 이 '보조인자 교체(cofactor exchange)' 기전은 유비퀴틴화(ubiquitination)와 프로테아좀(proteasome) 매개 분해에 의해 능동적으로 촉진되며, Perissi 등[93]은 이를 위한 전용 교체 복합체(exchange complex)의 존재를 보고하였다. 이 양방향 스위치 모델은 핵수용체가 단순한 '활성화 스위치'가 아니라 전사를 능동적으로 억제하다가 리간드 신호에 의해 활성화 상태로 전환하는 '이중 기능 조절자(dual-function regulator)'임을 보여준다.

보조억제인자 교체의 역학적 세부 사항은 최근 단분자(single-molecule) 실험과 크로마틴 면역침강 순차 분석(sequential ChIP, Re-ChIP)으로 더욱 정교해지고 있다. 생체 내에서 NCoR/SMRT-HDAC 복합체와 SRC-CBP/p300 복합

체는 동일한 프로모터에서 시간적으로 교대하며 점유한다. 리간드 신호가 도달하면 수 분 내에 보조억제인자가 방출되고 보조활성인자가 모집되지만, 리간드가 제거되면 역방향 교체가 발생한다. 이 동적 교체의 시간 규모(time scale)와 효율이 표적 유전자의 전사 반응 속도와 크기를 결정한다.

핵수용체마다 보조억제인자에 대한 의존도가 다르다. 타입 II 핵수용체(TR, RAR, VDR 등)는 아포 상태에서 NCoR/SMRT를 강하게 결합하여 능동적 억제를 수행하지만, 타입 I 핵수용체(ER, GR, AR 등)는 대체로 아포 상태에서 세포질에 잔류하므로 보조억제인자 의존적 억제가 상대적으로 약하다. 그러나 타입 I 수용체에서도 길항제 결합 시 보조억제인자가 모집되는 경우가 있다. 예를 들어, 타목시펜–ERα 복합체는 유방 조직에서 NCoR을 모집하여 능동적 억제를 수행하며[48], NCoR의 발현 수준이 타목시펜 감수성(tamoxifen sensitivity)의 결정 인자가 됨이 임상적으로 확인되었다.

진세노사이드가 보조억제인자 기전에 미치는 영향에 관한 연구는 주로 HDAC 활성 조절을 통해 간접적으로 보고되어 왔다. Shan 등 [49]은 ginsenoside Rg3가 흑색종(melanoma) 세포에서 HDAC3의 단백질 수준을 감소시키고, 이에 따라 p53의 아세틸화가 증가하여 세포 증식이 억제됨을 보고하였다[49]. HDAC3는 NCoR/SMRT 복합체의 핵심 효소 구성요소이므로, Rg3에 의한 HDAC3 하향조절은 보조억제인자 복합체의 기능적 약화를 의미한다. 보다 직접적으로, Shi 등 [50]은 ginsenoside 20(S)–Rh2가 HDAC 활성을 직접 억제하는 천연 HDAC 억제제(natural HDAC inhibitor)로 기능하여 인간 백혈병 세포의 성장을 억제함을 보고하였다[50]. 20(S)–Rh2의 IC_{50}는 HDAC1에 대해 약 60 μM 수준이었으며, 도킹 분석에서 Rh2의 스테로이드 골격이 HDAC의 활성 부위(active site) 입구에 결합함이 예측되었다. 이러한 결과들은 진세노사이드가 핵수용체–보조억제인자 축(axis)에 다층적으로 개입할 수 있음을 시사한다: (i) 핵수용체 활성화를 통한 보조억제인자 방출 촉진, (ii) HDAC 효소 활성의 직접 억제, (iii) 보조억제인자 구성요소의 발현 수준 조절. 이 세 수준의 조절이 종합적으로 작용하여 진세노사이드

의 항암, 항염증, 대사 조절 효과에 기여할 가능성이 있다.

양방향 스위치
리간드 부재 → NCoR/SMRT·HDAC → 탈아세틸화 → 억제. 리간드 결합 → H12 닫힘 → NCoR 방출 + SRC 모집 → 아세틸화 → 활성화.

13.9 둘이 하는 일 — 이량체의 문법

핵수용체(核受容體, nuclear receptor)가 유전자 발현을 조절하려면 대부분의 경우 이량체(二量體, dimer)를 형성해야 한다. 이량체화는 DNA 결합과 보조인자 모집의 전제 조건으로, 수용체 두 분자가 반응 요소(response element) 위에 정확한 기하학적 배치를 취하도록 강제한다. 1990년대 초 Mangelsdorf와 Evans는 레티노이드 X 수용체(RXR)가 다수 핵수용체의 공통 이량체 파트너로 기능한다는 사실을 밝혀, 핵수용체 신호 전달의 핵심 조직 원리를 확립하였다[3]. 이후 구조생물학적 연구들은 이량체 경계면의 분자적 세부를 규명하여, DBD와 LBD 각각에 독립적인 이량체화 접촉면이 존재함을 보여주었다.

DBD(DNA-결합 도메인)의 이량체화 접촉면은 D-box(T-box라고도 부르는 둘째 아연 손가락 뒤쪽 루프)에 위치하며, 두 DBD 분자가 DNA 위 직접 반복(direct repeat, DR) 요소의 주 홈(major groove) 양쪽에 '머리-꼬리(head-to-tail)' 방향으로 결합할 때 형성된다. Rastinejad 등 [9]은 RXR-TR DBD 이종이량체의 X선 결정 구조를 해석하여, 반복 요소 사이 뉴클레오타이드 간격(spacer)이 파트너 특이성을 결정하는 '1-2-3-4-5 규칙'의 구조적 근거를 최초로 제시하였다[9]. DR1은 RXR-PPAR, DR3은 RXR-VDR, DR4는 RXR-TR, DR5는 RXR-RAR 이종이량체를 각각 선호한다. 간격이 한 뉴클레오타이드만 달라져도 DBD D-box 접촉이 깨져 결합 친화도가 수십 배 감소하므로, DNA 간격은 사실상 이량체 문법의 '철자법'에 해당한다.

LBD(리간드-결합 도메인) 이량체화 접촉면은 주로 나선 10(helix 10, H10)과 나선 9(H9) 사이 영역에 형성된다. Bourguet 등 [51]은 RAR-RXR LBD 이종이량체의 결정 구조(PDB: 1DKF)를 해석하여, H10이 약 800 Å² 의 소수성 접촉면을 만들며 두 LBD를 연결함을 보여주었다[51]. 이 접촉면은 대칭적이지 않다 — RXR 쪽 H10의 Leu, Ile 잔기와 파트너 수용체

H10의 상보적 잔기가 '톱니바퀴' 형태로 맞물린다. 이 비대칭성은 이종이량체가 동종이량체보다 열역학적으로 선호되는 이유를 설명하며, 스테로이드 수용체(ER, AR, GR 등)가 동종이량체를 형성하는 것과 대조된다.

스테로이드 수용체의 동종이량체화는 LBD 이외에 추가 경계면을 활용한다. 에스트로겐 수용체 알파(ERα)는 LBD H10–H11 영역의 이량체화 외에도, 힌지 영역(hinge region)과 DBD의 D-box가 동종이량체 안정화에 기여한다. GR(글루코코르티코이드 수용체)은 리간드 결합 후 핵 내로 이동하여 회문 반복(palindromic repeat, inverted repeat) 요소 위에서 '머리-머리(head-to-head)' 동종이량체를 형성한다. 이러한 차이는 진화적으로 스테로이드 수용체가 RXR 이종이량체 군과 분기한 시점을 반영하며, 동종이량체 대 이종이량체라는 두 가지 조직 원리가 핵수용체 초가족 내에서 공존함을 보여준다[52].

RXR 이종이량체 체계의 핵심 개념은 '허용적(permissive)' 대 '비허용적(non-permissive)' 이량체의 구분이다. 허용적 이종이량체(PPAR/RXR, LXR/RXR, FXR/RXR 등)에서는 RXR 리간드(예: 9-시스 레티노산 또는 합성 렉시노이드)가 단독으로도 이종이량체를 활성화할 수 있으며, 파트너 리간드와 RXR 리간드가 함께 존재하면 시너지 활성화가 일어난다. 반면 비허용적 이종이량체(TR/RXR, RAR/RXR, VDR/RXR)에서는 RXR 리간드 단독으로는 전사 활성화가 불가능하고, 파트너 리간드(T3, 올-트랜스 레티노산, 1,25-디하이드록시비타민 D3)가 반드시 필요하다. Shulman 등 [53]은 결정학 및 생화학 분석을 통해, 비허용적 이종이량체에서 파트너 LBD가 RXR의 H12를 알로스테릭하게 속박(allosteric restraint)하여 RXR의 보조활성자 결합을 억제하는 '종속(subordination)' 기전을 규명하였다[53].

허용성과 비허용성의 경계는 절대적이지 않다. Kojetin 등 [54]은 NMR과 HDX-MS를 결합하여, 비허용적으로 분류되던 RARα/RXRα 이종이량체에서도 특정 합성 렉시노이드가 부분적 활성화를 유도할 수 있음을 보여주었다[54]. 이는 허용성이 이진적 스위치가 아니라 연속적 스펙트럼이며, H12-보조인자 접촉면의 역학적 유연성(dynamic flexibility)에 의해 조절됨을

시사한다. 실제로 세포 내에서는 리간드 농도, 보조인자 풍부도, DNA 맥락이 복합적으로 허용성 정도를 결정한다.

한 세포 내에 존재하는 RXR 단백질 총량은 제한적이므로, 여러 파트너 수용체가 RXR 풀(pool)을 놓고 경쟁한다. 이 '파트너 경쟁(partner competition)' 현상은 생리적으로 중요한 조절 층위다. 예컨대 간세포에서 담즙산에 의해 FXR이 활성화되면 FXR/RXR 이종이량체 형성이 증가하고, 이로 인해 LXR이 이용 가능한 RXR 풀이 줄어들어 LXR 표적 유전자(예: SREBP-1c)의 발현이 간접적으로 억제된다. 2008년 Chandra 등이 보고한 전장(全長) PPARγ-RXRα 이종이량체-DNA 복합체의 결정 구조(3.1 Å 분해능)는, 두 수용체의 DBD와 LBD가 비대칭적 아치 구조로 배열되며 힌지 영역이 도메인 간 소통의 물리적 다리 역할을 함을 보여주었다[55]. 이 구조는 '부위별 구조 조각들의 합'이 전장 수용체 기능을 완전히 설명하지 못함을 입증한 이정표적 연구였다.

[그림 13-3 자리]

허용적 이종이량체(PPARɣ/RXR)와 비허용적 이종이량체(TR/RXR)의 H12 배치 및 보조활성자 결합 차이를 나란히 보여주는 모식도. 허용적 이량체에서는 양쪽 H12 모두 활성 위치를 취할 수 있으나, 비허용적 이량체에서는 파트너 LBD가 RXR H12를 속박한다.

Shulman et al. (2004); Kojetin et al. (2015)

그림 13-3. RXR 이종이량체의 허용적·비허용적 신호 전달 비교

표 13-7. RXR 이종이량체의 허용성 분류

파트너 수용체	이량체 유형	RXR 리간드 반응성	대표 표적 유전자	핵심 문헌
PPARγ	허용적	단독 활성화 가능, 시너지	FABP4, CD36	Shulman et al. (2004)
LXRα/β	허용적	단독 활성화 가능, 시너지	ABCA1, SREBP-1c	Mangelsdorf et al. (1995)
FXR	허용적	단독 활성화 가능, 시너지	SHP, BSEP	Shulman et al. (2004)
TR (TRβ)	비허용적	RXR 리간드 불응	DIO1, MYH6	Shulman et al. (2004)
RARα	비허용적	RXR 리간드 불응	RARβ2, CYP26A1	Kojetin et al. (2015)
VDR	비허용적	RXR 리간드 불응	CYP24A1, CAMP	Rochel et al. (2011)
Nurr1	조건적 허용	렉시노이드 부분 반응	TH, BDNF	Kojetin et al. (2015)

인삼과의 접점에서, 진세노사이드(ginsenoside)가 RXR 이종이량체 파트너 수용체를 경유하여 신호를 전달하는 사례가 다수 보고되어 있다. 진세노사이드 Rg1은 글루코코르티코이드 수용체(GR)의 기능적 리간드로 작용하여 GR 동종이량체를 통한 항염 전사 프로그램을 활성화하되, 합성 글루코코르티코이드에 비해 부작용이 적은 선택적 작동제(selective agonist)로 기능함이 밝혀졌다[11]. 한편 진세노사이드 화합물 K(compound K, CK)는 PPARγ를 활성화하여 대식세포의 M2 극화를 유도하고 인슐린 저항성을 개선하는데[40], PPARγ는 대표적 허용적 RXR 파트너이므로 CK의 효과에 RXR 공동 활성화가 기여할 가능성이 있다. 또한 Quan 등 [56]은 알츠하이머 모델 쥐에서 Rg1이 해마(海馬)의 PPARγ 발현을 상향 조절하고, PPARγ 표적인 인슐린 분해 효소(IDE) 발현을 증가시켜 Aβ1–42 펩타이드 분해를 촉진함을 보고하였다[56]. 이들 결과는 인삼 성분이 RXR 이종이량체 경로의 '허용적' 파트너(PPARγ, LXR)를 통해 대사·염증 표적 유전자를 조절할 수 있음을 시사하며, 향후 RXR 리간드와의 시너지 효과에 대한 체계적 연구가 필요하다.

허용적 이종이량체
RXR 리간드 단독으로도 전사를 활성화할 수 있는 RXR-파트너 복합체. PPAR, LXR, FXR 등이 해당한다.

13.10 스위치 위의 스위치 — 번역 후 변형

핵수용체의 활성은 리간드 결합만으로 결정되지 않는다. 리간드–수용체 상호작용 위에 번역 후 변형(翻譯後變形, post-translational modification, PTM)이라는 추가 조절층이 겹쳐진다. 인산화(燐酸化, phosphorylation), 아세틸화(acetylation), SUMO화(SUMOylation), 유비퀴틴화(ubiquitination), 메틸화(methylation) 등 다양한 PTM이 핵수용체의 전사 활성, 세포 내 위치, 단백질 안정성, 보조인자 선택성을 미세 조율한다[57]. 이러한 변형은 세포 신호 전달 경로와 핵수용체 기능을 연결하는 분자적 교차점(cross-talk node)으로, '스위치 위의 스위치'에 해당한다.

인산화는 가장 광범위하게 연구된 핵수용체 PTM이다. 에스트로겐 수용체 알파(ERα)의 AF-1 도메인 내 Ser118은 MAPK/ERK 경로에 의해 인산화되며, 이 변형은 리간드 비의존적 전사 활성화(ligand-independent activation)를 유도할 수 있다[58]. EGF(표피 성장 인자)나 IGF-1(인슐린 유사 성장 인자 1) 같은 성장 인자가 세포막 수용체를 활성화하면, Ras→Raf→MEK→ERK 경로가 작동하여 ERα Ser118을 인산화하고, 리간드 없이도 보조활성자 모집과 전사 개시가 가능해진다. 이 기전은 유방암에서 에스트로겐 비의존적 ERα 활성화의 주요 원인 중 하나로, 내분비 치료 저항성과 직결된다. ERα Ser167은 PI3K/Akt 경로에 의해서도 인산화되며, 이 부위의 인산화는 ERα의 DNA 결합 친화도를 증가시키고 타목시펜 존재 하에서도 전사 활성을 유지시키는 것으로 보고되었다[59].

인산화의 효과는 수용체와 잔기에 따라 다양하다. PPARγ의 Ser273은 CDK5(사이클린 의존 키나제 5)에 의해 인산화되며, 이 변형은 PPARγ의 전체 전사 활성에는 큰 영향을 미치지 않으면서 특정 표적 유전자(adiponectin, adipsin 등)의 발현만 선택적으로 억제한다[60]. 이 발견은 PPARγ의 인슐린 감작 효과가 전체 작동 활성(full agonism)이 아니라 Ser273 인산화 억제에 의해 매개될 수 있음을 보여주었고, 부분 작동제(partial agonist) 개발의 이론적 기반이 되었다. GR의 Ser211은 p38 MAPK에 의해 인산화되어 전사 활성을 증강하며, AR(안드로겐 수용체)의 Ser81은 CDK1에 의해 인산화되어 크로마틴 결합 안

정성을 높인다.

SUMO화(小유비퀴틴 유사 변형자 결합)는 핵수용체의 전사 억제 기능에 특히 중요하다. Pascual 등 [61]은 PPARγ 리간드가 PPARγ의 Lys365에 SUMO-1을 결합시키고, SUMO화된 PPARγ가 NCoR/SMRT 보조억제자 복합체에 결합하여 NF-κB 표적 유전자 프로모터에서 보조억제자의 해리를 방지함으로써 염증 반응을 억제하는 '전사억제(transrepression)' 기전을 Nature에 보고하였다[61]. 이 경로는 PPARγ 리간드의 항염 효과를 설명하는 핵심 기전으로, SUMO화가 단순한 전사 억제가 아니라 능동적 항염 신호 전달 경로임을 입증하였다. LXR에서도 유사한 SUMO화 의존적 전사억제가 보고되어, 이 기전이 대사 관련 핵수용체에 보편적으로 적용됨이 확인되었다[62].

아세틸화는 핵수용체 기능의 또 다른 조절 축이다. ERα의 힌지 영역 Lys266, Lys268, Lys299 등은 p300/CBP에 의해 아세틸화되며, 이 변형은 리간드 민감도를 조절한다. 아세틸화된 ERα는 에스트라디올에 대한 반응성이 증가하고, 탈아세틸화효소 SIRT1에 의해 아세틸기가 제거되면 리간드 반응성이 감소한다. AR에서는 KXKK 모티프(Lys630, Lys632, Lys633)의 아세틸화가 보조억제자 NCoR/SMRT의 해리를 촉진하여 전사 활성을 증가시킨다. 이러한 아세틸화-탈아세틸화 순환은 히스톤 변형과 유사한 논리로, '수용체 코드(receptor code)'의 한 층위를 구성한다.

유비퀴틴화는 주로 단백질 분해 신호로 작용하지만(이에 대해서는 13.11절에서 상술), 비분해적(non-degradative) 기능도 수행한다. K63-연결 폴리유비퀴틴 사슬은 핵수용체의 핵-세포질 이동이나 DNA 손상 반응에서 신호 전달 역할을 하며, 모노유비퀴틴화(monoubiquitination)는 수용체의 전사 활성을 조절할 수 있다. 이처럼 유비퀴틴 사슬의 토폴로지(K48 대 K63 대 선형)에 따라 기능이 달라지는 '유비퀴틴 코드'가 핵수용체 생물학에서도 작동한다[57].

빠른 키나제 신호 전달(분 단위)과 느린 핵수용체 전사 반응(시간 단위) 사이의 교차 대화(cross-talk)는 PTM을 매개로 이루어진다. 성장 인자 → 세포막 수용체 → MAPK 경로 → 핵수

용체 인산화라는 신호 흐름은, 세포 표면의 급성 신호를 핵 내 유전자 발현 프로그램으로 번역하는 통합 기전이다. 이 교차 대화는 양방향이기도 하다 — 핵수용체가 MAPK 탈인산화효소(MKP)의 발현을 유도하여 MAPK 경로를 피드백 억제하는 경우가 그 예이다. Perissi 등 [63]은 이러한 교차 대화를 보조억제자 교환 복합체의 맥락에서 포괄적으로 정리하여, 핵수용체 전사 조절이 정적 스위치가 아니라 동적 순환(dynamic cycling)임을 강조하였다[63].

표 13-6. 핵수용체의 주요 번역 후 변형 부위

핵수용체	변형 유형	잔기	키나제/효소	기능적 효과	출처
ERα	인산화	Ser118	MAPK/ERK	리간드 비의존적 활성화	Kato et al. (1995)
ERα	인산화	Ser167	PI3K/Akt	DNA 결합 증강, 타목시펜 저항	Yamnik & Bhatt (2010)
PPARγ	인산화	Ser273	CDK5	표적 유전자 선택적 억제	Choi et al. (2010)
PPARγ	SUMO화	Lys365	SUMO-1/Ubc9	NCoR 유지, 전사억제	Pascual et al. (2005)
ERα	아세틸화	Lys266/268/299	p300/CBP	리간드 민감도 증가	Anbalagan et al. (2012)
GR	인산화	Ser211	p38 MAPK	전사 활성 증강	Weikum et al. (2018)
AR	인산화	Ser81	CDK1	크로마틴 결합 안정화	Anbalagan et al. (2012)
LXR	SUMO화	Lys328/Lys434	SUMO-2/3/Ubc9	전사억제, 항염	Treuter et al. (2011)

인삼 성분과 핵수용체 PTM의 교차점도 보고되고 있다. 진세노사이드 Rg1은 ERK/MAPK 경로를 활성화하여 ERα의 인산화를 유도하고, 리간드 비의존적 에스트로겐 유사 효과(estrogenic effect)를 나타낸다[64]. 이 기전은 Rg1이 ERα LBD에 직접 결합하는 전형적 리간드 경로와는 구별되는, 세포막 신호 전달을 경유한 간접 활성화 경로에 해당한다. 나아가 Yan 등[65]은 알츠하이머 뉴런 모델에서 Rg1이 ERK/PPARγ 인산화 경로를 억제하여 PPARγ 활성을 회복시키고, 그 결과 β-아밀

로이드 분해 효소인 IDE 발현이 증가함을 보고하였다[65]. 이는 동일한 진세노사이드가 세포 맥락에 따라 ERK 경로를 활성화하기도, 억제하기도 함을 보여주며, 핵수용체 PTM 조절에서 인삼 성분의 효과가 단순한 작동/길항을 넘어 맥락 의존적(context-dependent)임을 시사한다.

전사억제(transrepression) 핵수용체가 직접 DNA에 결합하지 않고, 다른 전사인자(NF-κB, AP-1)의 활성을 억제하는 간접적 전사 조절 기전.

PTM 교차 대화 성장 인자 → 세포막 RTK → MAPK 캐스케이드 → 핵수용체 Ser/Thr 인산화 → 보조인자 모집 변화라는 신호 흐름의 모식도.

13.11 스위치의 수명 — 분해와 재장전

핵수용체 단백질은 영구적 구조물이 아니라 지속적으로 합성되고 분해되는 동적 존재다. 핵수용체의 세포 내 반감기(半減期, half-life)는 수 시간에서 하루 정도이며, 이 시간 규모에서 단백질 양(protein level) 자체가 전사 반응의 크기를 결정하는 독립적 변수로 작용한다. 핵수용체 분해의 주요 경로는 유비퀴틴-프로테아좀 시스템(ubiquitin-proteasome system, UPS)이며, E1(유비퀴틴 활성화 효소) → E2(유비퀴틴 접합 효소) → E3(유비퀴틴 리가아제) 캐스케이드를 통해 K48-연결 폴리유비퀴틴 사슬이 수용체에 결합되면, 26S 프로테아좀이 이를 인식하고 ATP 의존적으로 분해한다[66].

핵수용체 분해에서 가장 흥미로운 현상은 '리간드 가속 분해(ligand-accelerated degradation)'의 역설이다. 직관적으로는 리간드가 수용체를 활성화하므로 수용체 양이 증가할 것으로 예상되지만, 실제로 많은 핵수용체에서 작동제(agonist) 결합은 오히려 수용체 분해를 촉진한다. ERα의 경우 에스트라디올(E2) 처리 후 수 시간 내에 ERα 단백질 양이 감소하며, 이는 프로테아좀 억제제 MG132 처리로 차단된다. 이 현상의 분자적 기전은 다음과 같이 설명된다: 리간드 결합 → H12 활성 위치 전환 → 보조활성자(SRC 가족) 모집 → 보조활성자가 다시 E3 리가아제(예: E6AP, MDM2)를 모집 → 수용체 유비퀴틴화 → 프로테아좀 분해. 즉 전사 활성화와 분해가 동일한 보조활성자 모집 단계에서 분기하는 것이다[67].

이 역설은 전사 '순환(cycling)' 모델로 해소된다. Métivier 등[68]은 크로마틴 면역침강(ChIP) 시계열 실험을 통해, ERα가 pS2(TFF1) 프로모터에 약 40분 주기로 결합-해리를 반복하며,

각 주기마다 보조활성자, 크로마틴 리모델러, 전사 기구가 순차적으로 교대됨을 Cell에 보고하였다[68]. 프로테아좀에 의한 수용체 분해는 각 순환의 '리셋(reset)' 단계에 해당하며, 분해된 수용체는 새로 합성된 수용체로 교체된다. 프로테아좀 억제제를 처리하면 수용체가 프로모터에 영구 결착(permanent occupancy) 되지만, 역설적으로 전사 효율은 감소한다. 이는 수용체의 '재장 전(reload)'이 효율적 전사에 필수적임을 의미한다[69].

수용체 분해를 치료적으로 활용한 대표적 사례가 풀베스트란트(fulvestrant, ICI 182,780)이다. 풀베스트란트는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(selective estrogen receptor degrader, SERD)로, ERα에 결합하여 H12를 비정상적 위치로 전환시키고, 그 결과 수용체의 소수성 표면이 노출되어 단백질 응집(aggregation)과 가속 분해가 일어난다. 타목시펜이 ERα를 불활성 상태로 유지하면서도 단백질 수준을 보존하는 것과 달리, 풀베스트란트는 ERα 단백질 자체를 제거하므로 리간드 비의존적 활성화 경로까지 차단한다[70]. 이 전략은 'PROTAC(proteolysis targeting chimera)' 등 유도 분해(induced degradation) 약물 설계의 원형이 되었다.

수용체 단백질 양은 합성(전사 및 번역)과 분해의 균형으로 결정된다. 이 균형은 생리적 조건에서도 동적으로 변한다. 예컨대 에스트로겐 주기에 따라 ERα 단백질 수준이 변동하며, 월경 주기의 증식기(follicular phase)에서 분비기(luteal phase)로 전환될 때 자궁 내막 ERα 양이 감소한다. 갑상선 호르몬 수용체(TR)에서도 T3 처리가 TRβ 단백질의 유비퀴틴화와 분해를 촉진하며, 이는 갑상선 기능 항진증에서 TR 신호가 자기 제한적(self-limiting)으로 작용하는 기전의 일부다. PPARδ에서는 반대로 리간드 결합이 유비퀴틴화를 차단하여 수용체를 안정화하는 사례도 보고되었다[71]. 이처럼 '리간드 → 분해' 관계의 방향은 수용체마다 다르며, 이는 각 수용체의 E3 리가아제 파트너와 보조인자 환경의 차이를 반영한다.

보조인자의 분해도 핵수용체 전사 반응의 조절에 중요하다. SRC-3(NCOA3/AIB1)은 그 자체가 유비퀴틴-프로테아좀 경

로에 의해 분해되며, SRC-3 양의 변동이 핵수용체 전사 출력의 강도를 결정한다. SRC-3은 유방암에서 과발현되어 ERα 신호를 증폭시키므로, SRC-3 분해 조절은 종양 억제의 잠재적 표적이다. NCoR, SMRT 같은 보조억제자의 프로테아좀 분해도 보고되어 있으며, 이는 억제에서 활성화로의 전환('derepression')을 신호 의존적으로 매개한다[63].

핵수용체 분해의 시간적 역학은 단순한 일차 반감기(first-order kinetics)를 따르지 않는 경우가 많다. 프로모터 위에서의 순환적 점유(cyclical occupancy)는 개별 수용체 분자의 '수명'이 전사 활성과 직결됨을 의미한다. 한 분자의 수용체가 프로모터에 결합하여 전사를 개시하고, 유비퀴틴화되어 분해되고, 새 수용체 분자가 그 자리를 채우는 전체 과정이 하나의 '전사 펄스(transcriptional pulse)'를 구성한다. 이러한 펄스의 빈도와 진폭이 표적 유전자의 mRNA 생산량을 결정하며, 프로테아좀 활성, 수용체 합성 속도, 리간드 농도가 펄스 매개 변수를 조율한다[69].

자가포식(自家貪食, autophagy)도 핵수용체 분해의 대안 경로로 부상하고 있다. 선택적 자가포식 수용체인 p62/SQSTM1이 특정 핵수용체와 직접 상호작용하여 자가포식소체(autophagosome)로 유도하는 사례가 보고되었다. 이 경로는 프로테아좀 부하(proteasome load)가 높은 스트레스 조건에서 특히 중요할 수 있으며, 핵수용체 분해가 UPS 단일 경로에 의존하지 않음을 시사한다.

인삼 성분은 유비퀴틴-프로테아좀 경로에 다층적으로 개입한다. Kang 등 [72]은 진세노사이드 Rd가 26S 프로테아좀의 키모트립신 유사 활성(chymotrypsin-like activity)을 직접 억제함을 in vitro 효소 분석과 세포 실험으로 입증하였다[72]. 이 억제는 IC50 약 75 μM 수준으로, 임상적 프로테아좀 억제제(보르테조밉 등)에 비하면 약하지만, 인삼 추출물의 만성 복용 맥락에서 핵수용체 단백질 안정성에 영향을 줄 가능성이 있다. 별도로, Seo 등 [73]은 여러 진세노사이드가 유비퀴틴 활성화 효소(E1)의 활성을 억제함을 보고하였다[73]. E1 억제는 유비퀴틴화 캐스케이드 전체를 상류에서 차단하므로, 이론적으로 모든 핵수용체의

UPS 의존적 분해를 지연시킬 수 있다. 한편 진세노사이드 Rg1은 AKT/mTOR/FoxO 신호 전달을 조절하여 근육 세포에서 단백질 분해를 억제하는 것으로 보고되었는데[74], FoxO 전사인자는 E3 리가아제 유전자(MuRF-1, MAFbx)의 발현을 조절하므로 이 기전이 핵수용체 분해에도 간접적으로 관여할 수 있다. 이 들 결과는 인삼이 프로테아좀 활성과 유비퀴틴화 경로 모두에 작용하여 핵수용체의 '수명'을 연장할 잠재력이 있음을 시사하며, 이는 핵수용체 신호의 지속 시간과 강도를 조절하는 새로운 약리학적 기전이 될 수 있다.

SERD
선택적 에스트로겐 수용체 분해제(Selective Estrogen Receptor Degrader). 풀베스트란트가 최초이며, PROTAC 기술의 원형이 되었다.

전사 순환
ERα의 pS2 프로모터 점유 순환 — 40분 주기로 수용체 결합→보조활성자 모집→유비퀴틴화→프로테아좀 분해→새 수용체 결합이 반복됨.

13.12 구조를 보는 눈들 — 방법의 층위

핵수용체의 구조를 이해하는 데에는 다양한 실험 기법이 동원되며, 각 방법은 고유한 해상도, 시료 조건, 장단점을 갖는다. 구조생물학의 발전 역사는 곧 핵수용체 지식의 진화 역사이기도 하며, 새로운 기법이 도입될 때마다 이전에 보이지 않던 구조적 세부가 드러났다. 연구자는 이 방법들의 '증거 위계(evidence hierarchy)'를 이해해야 특정 구조 해석의 신뢰도와 한계를 올바르게 평가할 수 있다[52].

X선 결정학(X-ray crystallography)은 핵수용체 구조생물학의 기반이었다. 1990년대 중반 RXRα LBD[17], ERα LBD[24], TRβ LBD 등의 구조가 연이어 보고되면서 핵수용체 LBD의 공통 접힘(canonical fold) — 12개 알파 나선의 3층 샌드위치 — 이 확립되었다. 결정학의 강점은 원자 수준 해상도(1.5–3.0 Å)에서 리간드–수용체 상호작용의 세부를 볼 수 있다는 점이다. 그러나 결정학에는 체계적 편향(systematic bias)이 존재한다. 결정화에 성공하려면 단백질이 안정적이고 균일한 구조(conformational homogeneity)를 가져야 하므로, 작동제 결합 상태(H12가 활성 위치에 고정된 상태)가 결정화에 유리하다. 그 결과 PDB에 등록된 핵수용체 구조의 대다수는 작동제–결합 구조이며, 비결합(apo) 상태나 길항제 결합 상태의 구조는 상대적으로 적다. 이 편향은 핵수용체를 '정적 스위치'로 보는 시각을 강화했으나, 실제 생리 조건에서 핵수용체는 다양한 구조적 상

태의 앙상블(ensemble)로 존재한다.

용액 NMR(핵자기공명, nuclear magnetic resonance) 분광학은 결정학이 놓치는 동역학적 정보를 제공한다. NMR은 단백질이 용액 상태에서 취하는 구조적 앙상블을 관찰할 수 있으며, 마이크로초에서 밀리초 규모의 구조 역학(conformational dynamics)을 측정한다. 특히 H12의 위치 변동, AF-2 표면의 유동성, 리간드 결합에 따른 국소 구조 변화를 잔기 수준에서 추적할 수 있다. 그러나 NMR은 분자량 제한이 있어(일반적으로 50 kDa 이하), 전장 핵수용체(약 50–100 kDa)보다는 개별 도메인(LBD: 약 25–30 kDa) 연구에 적합하다. TROSY(transverse relaxation-optimized spectroscopy) 기법의 발전으로 분자량 한계가 부분적으로 완화되었지만, 전장 이종이량체-DNA 복합체의 NMR 해석은 여전히 도전적이다.

수소-중수소 교환 질량분석법(hydrogen-deuterium exchange mass spectrometry, HDX-MS)은 2000년대 이후 핵수용체 연구에 혁신적 도구로 부상하였다. HDX-MS는 단백질 골격 아마이드 수소가 용매 중수소와 교환되는 속도를 펩타이드 수준에서 측정하며, 교환 속도가 느린 영역은 수소 결합에 의해 보호된(protected) 구조를 가지고, 빠른 영역은 용매에 노출된 유연한 영역임을 나타낸다. 이 방법의 강점은 결정화나 동위원소 표지 없이 생리적 조건에 가까운 용액에서 분석할 수 있다는 점, 그리고 분자량 제한이 실질적으로 없다는 점이다. Bruning 등 [29]은 HDX-MS를 이용하여 PPARγ에 다양한 리간드(완전 작동제 로시글리타존, 부분 작동제 MRL-24, 길항제 GW9662)가 결합했을 때 LBD 각 영역의 동역학적 변화를 비교하였고, H12와 H3의 안정화 패턴이 리간드 유형에 따라 질적으로 다름을 보여주었다[29]. 이 연구는 '완전 작동제 vs 부분 작동제'의 구별이 H12 안정화 정도의 연속적 차이에 있음을 실험적으로 입증한 이정표였다.

극저온 전자현미경(cryo-electron microscopy, cryo-EM)은 2010년대 '해상도 혁명(resolution revolution)' 이후 핵수용체 구조생물학의 새로운 전선을 열었다. Cryo-EM의 결정적 장점은 결정화 없이 구조를 결정할 수 있다는 점이며, 특히 유연한

다중 도메인 복합체에 적합하다. Rochel 등 [75]은 전장 RXR/VDR 이종이량체–DNA 복합체의 구조를 cryo-EM과 소각 X선 산란(SAXS)을 결합하여 보고하였고[75], 이후 크로마틴 리모델링 복합체와 핵수용체의 거대 복합체 구조가 연이어 발표되고 있다. 다만 현재까지 핵수용체 단독의 cryo-EM 구조는 분자량이 작아(< 100 kDa) 달성이 어렵고, 보조인자 복합체나 뉴클레오솜 복합체와의 거대 앙상블에서 주로 활용되고 있다.

분자 동역학 시뮬레이션(molecular dynamics simulation, MD)은 실험 구조를 출발점으로 삼아 원자 수준의 시간 의존적 운동을 계산적으로 재현한다. 현대 MD 시뮬레이션은 마이크로초 규모의 궤적(trajectory)을 계산할 수 있어, 리간드 결합–해리 과정, H12의 열림–닫힘 전이, 보조인자 결합 부위의 형성–붕괴를 관찰할 수 있다. MD의 한계는 힘장(force field)의 정확도에 의존하며, 밀리초 이상의 느린 과정(단백질 접힘, 도메인 재배열)은 여전히 접근이 어렵다는 점이다. 그럼에도 MD는 결정학이 포착한 정적 구조에 '시간' 차원을 부여하는 유일한 방법으로, 핵수용체의 알로스테릭 통신 경로 규명에 핵심적으로 활용된다.

AlphaFold(알파폴드)로 대표되는 인공지능 기반 구조 예측은 2021년 이후 핵수용체 연구에도 새로운 가능성을 열었다[76]. AlphaFold는 개별 도메인(DBD, LBD)의 접힘을 높은 정확도로 예측하지만, 핵수용체 특유의 과제가 남아 있다. 첫째, N-말단 A/B 도메인(AF-1 포함)은 본질적으로 무질서한(intrinsically disordered) 영역이 많아 예측 신뢰도(pLDDT)가 낮다. 둘째, 리간드 결합에 따른 구조 변화(특히 H12 재배치)를 예측하기 어렵다 — AlphaFold는 기본적으로 하나의 안정 구조를 출력하므로, 리간드 의존적 구조 앙상블을 재현하지 못한다. 최근 Gallastegui 등 [77]은 실험 구조와 AlphaFold 2 예측 전장 핵수용체 구조를 체계적으로 비교하여, 도메인 간 배향(interdomain orientation)에서 유의미한 차이가 존재함을 보고하였다[77]. 이는 AI 예측이 실험을 대체하기보다 가설 생성과 실험 설계를 보조하는 도구로 자리매김하고 있음을 보여준다.

결합 주장(binding claim)의 증거 위계를 정리하면, 특정 리간드가 핵수용체에 결합한다는 주장의 신뢰도는 사용된 방법에 따라 달라진다. 최고 수준의 증거는 X선 결정학이나 cryo-EM에 의한 리간드-수용체 복합체의 원자 구조이며, 리간드의 전자 밀도(electron density)가 직접 관찰된다. 그 다음은 HDX-MS, NMR 화학적 이동 변화(chemical shift perturbation) 등 용액 상태의 직접적 결합 증거이다. 방사성 리간드 결합 분석(radioligand binding assay)이나 등온 적정 열량측정법(ITC)은 열역학적 결합 매개변수(Kd, ΔH)를 제공한다. 분자 도킹(molecular docking)이나 MD 시뮬레이션은 결합 모드에 대한 계산적 가설을 생성하지만, 실험적 검증 없이는 독립적 증거로 인정되기 어렵다. 세포 수준의 기능 분석(리포터 유전자 분석, ChIP)은 생리적 맥락에서의 기능적 결합을 증명하지만, 직접 결합 대 간접 효과를 구별하지 못할 수 있다.

표 13-7. 핵수용체 구조생물학 방법 비교

방법	해상도	시료 상태	강점	한계	대표 NR 연구
X선 결정학	1.5–3.0 Å	결정	원자 수준 리간드 상호작용 관찰	결정화 필요, 작동제 편향, 정적 구조	ERα LBD-에스트라디올 (Brzozowski et al., 1997)
용액 NMR	잔기 수준	용액	동역학 정보, 구조 앙상블	분자량 제한 (< 50 kDa)	PPARγ LBD 역학 (Johnson et al., 2000)
HDX-MS	펩타이드 수준 (5–15 잔기)	용액	분자량 무제한, 생리적 조건	원자 해상도 아님	PPARγ 리간드 분류 (Bruning et al., 2007)
Cryo-EM	2.5–4.0 Å	유리화 용액	결정화 불필요, 거대 복합체	소형 단백질 (<100 kDa) 어려움	RXR/VDR-DNA 복합체 (Rochel et al., 2011)
MD 시뮬레이션	원자 수준 (계산적)	계산	시간 분해 역학, μs 규모	힘장 의존, ms 과정 제한	ERα H12 전이 역학
AlphaFold	잔기 수준 (예측)	계산	빠른 구조 생성, 전체 프로테옴	IDR 예측 부정확, 리간드 효과 미반영	NR 전장 예측 (Gallastegui et al., 2025)

인삼 연구에서 구조적 방법의 활용은 아직 초기 단계이나, 분자 도킹과 MD 시뮬레이션이 주된 접근법으로 사용되고 있다. Lee 등 [78]은 20(S)-프로토파낙사디올(PPD)과 20(S)-프로토파낙사트리올(PPT)의 에스트로겐 수용체 결합을 분자 도킹과 형광 편광(fluorescence polarization) 분석으로 조사하여, PPD가 ERα LBD에 도킹할 때 에스트라디올과 유사한 결합 포켓 위치를 점유하지만 결합 친화도는 수백 배 낮음을 보고하였다[78]. 한편 Kim 등 [79]은 진세노사이드 대사체들의 ERα 결합을 분자 도킹, MD 시뮬레이션, 및 in vitro ERα 전사 활성 분석을 결합하여 체계적으로 프로파일링하였다[79]. 이들 연구는 방법론적으로 '도킹 → MD → 실험 검증'이라는 단계적 접근을 취하고 있으나, X선 결정학이나 cryo-EM에 의한 진세노사이드-핵수용체 복합체의 원자 구조는 아직 보고되지 않았다. 앞서 논의한 증거 위계에 비추어, 인삼 성분의 핵수용체 결합 주장은 현재 '계산적 가설 + 세포 수준 기능 증거' 단계에 있으며, 구조적 직접 증거의 확보가 이 분야의 핵심 과제로 남아 있다. AlphaFold 3의 소분자-단백질 복합체 예측 기능[80]이 이 격차를 부분적으로 해소할 수 있으나, 진세노사이드와 같은 대형 트리테르페노이드의 도킹 정확도는 아직 체계적으로 검증되지 않았다.

증거 위계(evidence hierarchy)
결합 주장의 신뢰도를 방법론적 직접성에 따라 순서 매긴 체계. 원자 구조 > 용액 결합 증거 > 열역학 분석 > 계산적 예측 > 세포 기능 분석.

13.13 전체를 보다 — 복합체의 시대

핵수용체(**核受容體**, nuclear receptor) 연구의 처음 20여 년은 개별 도메인(**域**, domain)의 고해상도 결정 구조에 집중되었다. DNA-결합 도메인(DBD)과 리간드-결합 도메인(LBD)은 각각 독립적으로 발현·정제·결정화되어, 징크 핑거(zinc finger)의 DNA 인식 메커니즘이나 H12의 리간드 의존적 움직임이 원자 수준에서 밝혀졌다. 그러나 이 '도메인별 접근'에는 본질적 한계가 있었다. 생체 내에서 핵수용체는 이종이합체(heterodimer) 혹은 동종이합체(homodimer) 형태로 DNA에 결합하고, DBD-힌지-LBD 전체가 하나의 기능 단위를 이룬다. 개별 도메인 구조로는 도메인 간 알로스테리(allostery)를 포착할 수 없었으며, 이 빈틈을 메우는 데 약 15년이 소요되었다.

방법의 해상도 스펙트럼
X선 결정학( ) → NMR(잔기) → HDX-MS(펩타이드) → cryo-EM(, 거대 복합체) → MD(원자, 계산) → AlphaFold(잔기, 예측)로 이어지는 해상도와 시료 조건의 스펙트럼.

2008년, Chandra 등은 전장(**全長**, full-length) PPARγ–RXRα 이종이합체가 DNA 반응 요소(response element)에 결합한 상태의 결정 구조를 3.2 Å 해상도로 보고하였다[55]. 이것은 핵수용체 분야에서 최초의 '전체 복합체' 구조였다. PPARγ와 RXRα 각각의 DBD와 LBD가 DNA 위에 어떻게 배치되는지, 그리고 힌지 영역이 두 도메인 사이에서 어떤 공간적 제약을 부여하는지가 처음으로 시각화되었다. 결정화를 위해 전장 단백질 두 종을 동시에 정제하고, PPRE(peroxisome proliferator response element) DNA 올리고뉴클레오타이드와 안정적 삼원 복합체를 형성시키는 것 자체가 기술적 도전이었다. 이를 가능하게 한 핵심은 곤충 세포(Sf9) 발현 시스템에서의 대량 생산과 크기 배제 크로마토그래피(size-exclusion chromatography)를 통한 균질한 복합체 분리였다.

이 구조에서 발견된 가장 중요한 특징은 비대칭적(asymmetric) 도메인 배열이었다. PPARγ의 LBD는 RXRα의 DBD와 직접 접촉하는 반면, RXRα의 LBD는 PPARγ의 DBD와는 접촉하지 않았다. 이 비대칭성은 두 수용체가 이합체 내에서 동등한 역할을 하지 않음을 의미하며, DNA 결합의 극성(**極性**, polarity) — 5′ 쪽 반부위(half-site)와 3′ 쪽 반부위에 각각 어떤 수용체가 앉는지 — 이 구조적으로 결정됨을 보여주었다. 이러한 비대칭 배열은 이후 모든 전장 핵수용체 구조에서 반복적으로 관찰되는 주제가 되었다.

2012년, Orlov 등은 전장 RXR/VDR 이종이합체가 DR3(direct repeat, 간격 3 염기) DNA에 결합한 복합체 구조를 소각 X선 산란(SAXS, small-angle X-ray scattering)과 X선 결정학을 결합하여 해석하였다[81]. 이 구조는 PPARγ–RXRα와는 다른 DNA 간격(DR1 vs. DR3)에서의 도메인 배열을 보여주며, 반응 요소의 간격 크기가 전체 복합체의 3차원 구조를 결정하는 핵심 변수임을 입증하였다. VDR의 DBD와 LBD 사이 힌지 영역은 PPARγ보다 길어서, 두 도메인 사이의 상대적 배향(orientation)이 달랐다. 이를 통해 '힌지 길이–DNA 간격–도메인 배향'이라는 삼각 관계가 핵수용체 복합체의 기하학을 지배한다는 원리가 확립되었다.

PPRE
PPARγ가 인식하는 DNA 반응 요소. DR1(direct repeat, 간격 1 염기) 배열로 구성된다.

2013년, 동일한 Rastinejad 그룹의 Chandra 등은 간세포 핵인자 4α(HNF-4α, hepatocyte nuclear factor 4α) 동종이합체의 전장 결정 구조를 2.9 Å 해상도로 발표하였다[82]. HNF-4α는 동종이합체로 DR1에 결합하는 고아 수용체(orphan receptor)로, 전장 구조에서 F-도메인(LBD C-말단 연장부)이 이합체화 인터페이스에 직접 참여한다는 새로운 사실이 밝혀졌다. F-도메인은 대부분의 LBD 구조에서 잘려 나간 부분이므로, 전장 구조 없이는 그 역할을 알 수 없었다. 이 발견은 '도메인별 구조의 합이 전체를 설명하지 못한다'는 핵심 교훈을 상징적으로 보여주었다.

저온전자현미경(cryo-EM, cryogenic electron microscopy) 기술의 '해상도 혁명(resolution revolution)'은 핵수용체 복합체 연구에도 결정적 전환을 가져왔다. 2017년, Huang 등은 크라이오-EM을 이용하여 RARβ–RXRα 이종이합체가 DNA 및 보조활성인자(coactivator) 펩타이드와 결합한 사원 복합체의 구조를 5.6 Å 해상도로 보고하였다[83]. 비록 원자 수준 해상도에는 미치지 못했으나, 이 구조는 리간드 결합이 LBD에서 DBD로 전달되는 도메인 간 신호 전달(domain–domain signal transmission) 경로를 처음으로 실험적으로 시각화하였다. 레티노산(retinoic acid)이 RARβ LBD에 결합하면 힌지를 통한 구조 변화가 DBD까지 전파되어, DNA 결합 친화도와 보조인자 모집이 동시에 변화하는 '연쇄적 알로스테리(sequential allostery)'가 관찰되었다.

2020년, Yu 등은 전장 안드로겐 수용체(AR, androgen receptor)가 p160 보조활성인자(SRC-3/NCOA3) 및 DNA와 결합한 복합체의 크라이오-EM 구조를 발표하였다[84]. 스테로이드 수용체(steroid receptor) 계열에서 전장 구조가 해석된 것은 이것이 최초였다. AR은 긴 N-말단 도메인(NTD)을 가지며, 이 NTD가 LBD의 AF-2 표면과 직접 상호작용(N/C interaction)하여 전사 활성을 조절한다는 사실이 구조적으로 확인되었다. 이 N/C 상호작용은 스테로이드 수용체 특유의 조절 메커니즘으로, LBD만의 구조에서는 포착할 수 없는 정보였다. 크라이오-EM의 장점은 결정화가 어려운 대형 복합체, 특히 유연한

해상도 혁명
2013년 이후 직접 전자 검출기(direct electron detector)와 단입자 분석(single-particle analysis) 알고리즘의 발전으로, 크라이오-EM이 3 Å 이하 해상도에 도달한 기술 전환.

(flexible) NTD를 포함한 전체 단백질을 용액 상태에서 분석할 수 있다는 점이었다.

전장 복합체 구조들이 축적되면서, 핵수용체의 알로스테리 통신(allosteric communication) 네트워크가 체계적으로 밝혀지기 시작하였다. 수소–중수소 교환 질량분석법(HDX-MS, hydrogen–deuterium exchange mass spectrometry)은 전장 구조에서 리간드 결합 시 보호(protection)되거나 노출(deprotection)되는 영역을 잔기 수준에서 추적할 수 있게 하였다. PPARγ–RXRα 복합체에 대한 분자동력학(MD, molecular dynamics) 시뮬레이션은 리간드–결합 주머니에서 시작된 구조 변화가 H12 → AF-2 표면 → 보조인자 결합 홈(groove)으로 전파되는 경로뿐 아니라, 힌지를 경유하여 DBD까지 도달하는 장거리(long-range) 알로스테리 경로를 확인하였다. 이러한 도메인 간 통신은 핵수용체가 단순한 '리간드 스위치'가 아니라, 리간드·DNA·보조인자 세 가지 입력을 통합하는 '분자 컴퓨터'임을 의미한다.

전장 복합체 구조 시대
2008년 이후 해석된 핵수용체 전장 복합체들의 연대기. X선 결정학에서 크라이오-EM으로의 방법론 전환이 뚜렷하다.

표 13-8. 전장 핵수용체 복합체의 주요 구조 해석 연혁

복합체	방법	해상도 (Å)	연도	PDB 코드	핵심 발견	출처
PPARγ–RXRα/PPRE DNA	X선 결정학	3.2	2008	3DZY	최초 전장 이종이합체; DBD–LBD 비대칭 배열	Chandra et al., 2008
RXR/VDR/DR3 DNA	X선 + SAXS	~3.0	2012	—	DR 간격에 따른 도메인 배향 변화	Orlov et al., 2012
HNF-4α 동종이합체/DR1	X선 결정학	2.9	2013	4IQR	F-도메인의 이합체화 참여	Chandra et al., 2013
RARβ–RXRα/DNA/CoA	크라이오-EM	5.6	2017	—	도메인 간 신호 전달 시각화	Huang et al., 2017
AR/p160(SRC-3)/DNA	크라이오-EM	~20	2020	—	스테로이드 수용체 최초; N/C 상호작용 확인	Yu et al., 2020

전장 복합체 시대가 인삼 연구에 주는 함의(含意)는 심대하다. 진세노사이드(ginsenoside)가 특정 핵수용체의 LBD에 결합한

다는 주장을 평가할 때, 이제는 LBD 단독의 결합 여부만이 아니라 전장 맥락에서의 효과를 고려해야 한다. 예컨대, protopanaxatriol(PPT)이 글루코코르티코이드 수용체(GR) LBD에 결합한다는 보고[85]가 사실이라면, 이 결합은 H12 재배치 → AF-2 표면 변화 → 보조인자 교환 → 힌지를 통한 DBD 영향이라는 전체 도미노 연쇄를 유발해야 한다. 전장 구조가 밝힌 알로스테리 네트워크는 '결합 = 활성화'가 아님을 경고하는 동시에, 진세노사이드의 실제 작용 메커니즘을 검증할 새로운 실험 도구(HDX-MS, 크라이오-EM)를 제시한다. 특히 진세노사이드가 비정규적(non-canonical) 부위에 결합하여 알로스테리 효과만을 유도할 가능성도 전장 구조의 관점에서 처음으로 실험 가능해졌다.

13.14 주머니의 기하학 — 크기라는 변수

핵수용체 리간드-결합 주머니(ligand-binding pocket, LBP)의 부피(**容積**, volume)는 수용체가 어떤 리간드를 수용할 수 있는지를 결정하는 일차적 물리적 제약이다. 주머니 부피는 일반적으로 CASTp(Computed Atlas of Surface Topography of proteins), FPOCKET, 또는 SiteMap 등의 알고리즘을 사용하여 계산하며, 단위는 입방 옹스트롬(Å³)으로 표시한다. 핵수용체 수퍼패밀리 48종 중 결정 구조가 알려진 수용체들의 주머니 부피는 ~200 Å³(소형)에서 ~1,600 Å³(대형)까지 약 8배의 범위에 걸쳐 있으며, 이 범위는 수용체의 리간드 선택성(**選擇性**, selectivity)과 난잡성(promiscuity)을 결정하는 핵심 구조 변수이다.

에스트로겐 수용체 α(ERα, estrogen receptor α)는 대표적인 '좁은 주머니' 수용체이다. Brzozowski 등이 1997년 보고한 ERα LBD–에스트라다이올(estradiol) 복합체 구조(PDB: 1ERE)에서, 리간드-결합 공동(**空洞**, cavity)의 부피는 약 450 Å³로 측정되었다[24]. 에스트라다이올(E2, $C_{18}H_{24}O_2$, 분자량 272.4)의 분자 부피는 약 245 Å³이므로, 주머니 점유율(occupancy ratio)은 245/450 ≈ 0.54(54%)에 달한다. Shiau

등의 후속 구조 분석[28]은 타목시펜(tamoxifen) 같은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM)가 E2보다 큰 분자임에도 주머니에 결합할 수 있으나, 이 경우 H12가 밀려나 보조활성인자 인식 표면이 차단됨을 보여주었다. 즉, 좁은 주머니는 리간드 크기에 극도로 민감하여, 약간의 부피 초과가 H12 배치와 기능적 결과를 극적으로 바꾼다.

글루코코르티코이드 수용체(GR, glucocorticoid receptor)의 주머니 부피는 ERα보다 넓다. Bledsoe 등이 2002년 보고한 GR LBD – 덱사메타손(dexamethasone) 복합체 구조(PDB: 1M2Z)에서 측정된 주머니 부피는 약 600 Å³ 이다[23]. 덱사메타손($C_{22}H_{29}FO_5$, 분자량 392.5)의 분자 부피는 약 340 Å³ 이므로, 점유율은 340/600 ≈ 0.57(57%)이다. GR은 코르티솔(cortisol), 덱사메타손, 프레드니솔론(prednisolone) 등 구조적으로 유사한 스테로이드 리간드 군을 인식하며, ~600 Å³ 주머니는 스테로이드 골격(A–D 고리, ~300 Å³)에 측쇄 변이를 수용할 수 있는 적절한 여유 공간을 제공한다. 그러나 다마란(dammarane) 골격의 진세노사이드 비당체(aglycone)처럼 트리터펜(triterpene) 구조가 이 공간에 적합한지는 별도의 정량적 검증이 필요하다.

PPARγ (peroxisome proliferator–activated receptor γ)는 핵수용체 중 가장 넓은 주머니를 보유한 수용체의 하나이다. Nolte 등이 1998년 보고한 PPARγ LBD – 로시글리타존(rosiglitazone) 복합체 구조에서, 주머니 부피는 약 1,300 Å³ 로 측정되었다[20]. 같은 해 Uppenberg 등은 독립적으로 PPARγ LBD 구조를 해석하여 유사한 부피 값을 확인하였다[86]. 로시글리타존($C_{18}H_{19}N_3O_3S$, 분자량 357.4)의 분자 부피는 약 310 Å³ 에 불과하므로, 점유율은 310/1,300 ≈ 0.24(24%)에 그친다. 이처럼 낮은 점유율은 PPARγ 주머니가 다양한 크기와 형태의 리간드를 수용할 수 있음을 뜻하며, 실제로 티아졸리딘디온(thiazolidinedione) 계열 약물, 지방산(fatty acid), 에이코사노이드(eicosanoid) 등 구조적으로 상이한 리간드들이 모두 결합한다. PPARγ는 심지어 두 개의 리간드가 동시에 주머니에 결합하는 '공동결합(cobinding)'도 보고되어 있다.

점유율
리간드 분자 부피를 주머니 부피로 나눈 비율. 최적 결합은 일반적으로 0.55-0.80 범위에서 달성된다. 0.50 미만이면 리간드가 주머니 안에서 과도한 자유도를 가져 결합 엔트로피 손실이 크고, 0.85 이상이면 입체 충돌(steric clash)이 발생한다.

프레그난 X 수용체(PXR, pregnane X receptor)는 주머니 부피의 가소성(可塑性, plasticity)이 극대화된 사례이다. Watkins 등이 2001년 보고한 PXR LBD의 아포(apo) 구조에서 주머니 부피는 약 1,150 Å³ 였으나[21], 2003년 동일 그룹이 세인트존스워트(St. John's wort) 성분인 히페르포린(hyperforin)과의 복합체 구조를 해석하자, 주머니는 약 1,544 Å³ 로 팽창하였다[87]. 이 ~400 Å³ 의 부피 증가는 주머니 벽을 구성하는 여러 루프와 헬릭스가 바깥쪽으로 이동한 결과였다. Chrencik 등이 2005년 보고한 PXR–리팜피신(rifampicin) 복합체 구조에서도 유사한 팽창이 관찰되었으며, 리팜피신($C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, 분자량 822.9, 분자 부피 ~760 Å³)은 주머니 내에서 부분적 무질서(structural disorder)를 보여 정의된 하나의 결합 모드가 존재하지 않았다[88]. PXR의 이러한 '팽창성 주머니(expandable pocket)'는 약물 대사(drug metabolism) 효소 CYP3A4의 유도(induction)를 매개하는 생물학적 기능과 직결되며, 구조적으로 다양한 이물질(xenobiotic)을 인식해야 하는 진화적 요구에 대한 적응이다.

비타민 D 수용체(VDR, vitamin D receptor)와 파르네소이드 X 수용체(FXR, farnesoid X receptor)는 중간 크기 주머니의 대표적 사례이다. VDR의 주머니 부피는 약 400 Å³ 로 ER α 와 유사하게 좁으며, 1,25-다이하이드록시비타민 D_3 (calcitriol, 분자 부피 ~380 Å³)가 높은 점유율(~0.95)로 결합한다. FXR의 주머니는 약 700 Å³ 이며, 담즙산(bile acid) 유도체들이 결합한다. 간 X 수용체(LXR, liver X receptor)의 주머니 부피는 약 780–830 Å³ 로 FXR보다 약간 넓으며, 옥시스테롤(oxysterol) 리간드를 수용한다. 이러한 중간 크기 주머니들은 내인성(endogenous) 리간드에 대한 적절한 선택성을 유지하면서도 약리학적 조절(pharmacological modulation)이 가능한 크기 범위에 있다.

'유도 적합(誘導適合, induced fit)'은 리간드 결합에 따라 주머니 형태가 변하는 현상을 총칭하며, 이는 정적(靜的) 부피 측정만으로는 포착할 수 없는 동적(動的) 차원이다. 리간드의 크기와 형태에 따라 주머니 벽의 잔기들이 회전하거나, 헬릭스가 기울

주머니 부피 비교
ERα(~450 ³), GR(~600 ³), PPARɣ(~1,300 ³), PXR(~1,150-1,544 ³)의 주머니 부피를 구(球)의 반지름으로 환산하면, 각각 약 4.8, 5.2, 6.8, 6.5-7.2 에 해당한다.

거나, 루프가 재배열되어 맞춤형 결합 공간이 형성된다. GR에서 코르티솔과 덱사메타손은 거의 동일한 주머니 부피를 유도하지 만, 미페프리스톤(mifepristone, RU486)은 C-11β 위치의 거대 한 디메틸아미노페닐기(dimethylaminophenyl group) 때문에 H12를 밀어내며 ~700 Å³ 이상의 확장된 공간을 점유한다[23]. PXR에서의 주머니 팽창은 특히 극단적이어서, 아포 상태 대비 30% 이상의 부피 증가가 가능하다. 이러한 가소성은 '주머니 부 피'를 정적 상수가 아닌 리간드 의존적 변수로 취급해야 함을 의 미한다.

이제 진세노사이드의 분자 부피를 핵수용체 주머니 부피와 정량적으로 비교하는 '자(尺, ruler) 테스트'를 수행할 수 있다. 인삼의 주요 약리 활성 성분인 다마란계(dammarane-type) 진세노사이드는 트리터펜 사포닌(triterpene saponin)으로, 비당체(aglycone) 부분과 결합된 당쇄(sugar moiety)로 구성된다. Protopanaxadiol(PPD) 비당체($C_{30}H_{52}O_3$, 분자량 460.7)의 분자 부피는 분자 모델링에 의해 약 390–420 Å³로 추정되며, protopanaxatriol(PPT) 비당체($C_{30}H_{52}O_4$, 분자량 476.7)는 약 400–430 Å³이다[89]. 이 비당체 부피는 ERα 주머니(~450 Å³)와 비교하면 점유율이 390/450 ≈ 0.87로, 최적 범위(0.55–0.80)의 상한을 크게 초과한다. 반면, GR 주머니(~600 Å³)에서는 390/600 ≈ 0.65로 최적 범위 내에 있어, 진세노사이드 비당체가 GR에 결합할 물리적 가능성이 ERα보다 높음을 시사한다. 실제로 Leung 등[85]은 PPD와 PPT가 GR과 ERα 모두에 결합한다고 보고하였으나, 결합 친화도(IC_{50})가 마이크로몰(μM) 수준으로 약하여, 최적 점유율에서 벗어난 결합의 특성을 반영할 수 있다[85].

당쇄가 결합된 완전한(glycosylated) 진세노사이드의 분자 부피는 비당체보다 현저히 크다. Compound K(20-O-β-D-글루코피라노실-PPD, $C_{36}H_{62}O_8$, 분자량 622.9)는 포도당(glucose) 1분자가 결합되어 분자 부피가 약 520–560 Å³이다. 진세노사이드 Rg1(PPT + 포도당 2분자, $C_{42}H_{72}O_{14}$, 분자량 801.0)은 약 650–700 Å³, Rd(PPD + 포도당 3분자, $C_{48}H_{82}O_{18}$, 분자량 947.1)는 약 770–850 Å³, 그리고

Rb1(PPD + 포도당 4분자, $C_{54}H_{92}O_{23}$, 분자량 1,109.3)은 약 950–1,050 Å³에 달한다. 이 수치는 즉각적 구조적 함의를 갖는다. Rb1의 분자 부피(~1,000 Å³)는 ERα 주머니(~450 Å³)의 2배 이상이므로 물리적으로 결합이 불가능하며, GR 주머니(~600 Å³)에도 들어갈 수 없다. PPARγ(~1,300 Å³)나 PXR(~1,150–1,544 Å³)의 거대 주머니에서만 이론적으로 수용 가능하나, 그 경우에도 Rb1의 선형적 당쇄 구조가 구형에 가까운 주머니 형태와 기하학적으로 양립하는지는 별도 검증이 필요하다.

표 13-9. 핵수용체 주머니 부피와 진세노사이드 분자 부피의 정량적 비교

수용체	주머니 부피 (Å³)	대표 리간드	리간드 부피 (Å³)	점유율	PPD 비당체 점유율	Compound K 점유율	Rb1 점유율	출처
ERα	~450	에스트라디올	~245	0.54	0.87*	1.18†	2.22†	Brzozowski et al., 1997
GR	~600	덱사메타손	~340	0.57	0.65	0.90*	1.67†	Bledsoe et al., 2002
MR	~560	알도스테론	~320	0.57	0.70	0.95*	1.79†	추정값
VDR	~400	칼시트리올	~380	0.95	1.00†	1.35†	2.50†	구조 해석
FXR	~700	케노데옥시콜산	~350	0.50	0.56	0.76	1.43†	구조 해석
LXR	~800	옥시스테롤	~370	0.46	0.49	0.68	1.25†	구조 해석
PPARγ	~1,300	로시글리타존	~310	0.24	0.30	0.41	0.77	Nolte et al., 1998
PXR	~1,150–1,544	히페르포린	~500	0.32–0.43	0.27–0.34	0.36–0.46	0.65–0.87	Watkins et al., 2001, 2003

위 표에서 * 표시는 점유율이 최적 범위(0.55–0.80) 경계에 있어 결합이 가능하나 최적이 아닌 경우를, † 표시는 물리적으로 불가능하거나 극히 불리한 경우를 나타낸다. 이 분석에서 몇 가지 중요한 패턴이 드러난다. 첫째, PPD/PPT 비당체는 GR과 FXR에서 최적 범위에 근접하여 결합 가능성이 상대적으로 높다.

둘째, 당쇄가 1개 결합된 Compound K는 GR에서 이미 점유율 0.90으로 상한에 근접하며, 2개 이상의 당쇄를 가진 진세노사이드(Rg1, Rd, Rb1)는 좁은 주머니 수용체(ERα, GR, VDR)에물리적으로 결합할 수 없다. 셋째, PPARγ와 PXR만이 당쇄 진세노사이드를 수용할 수 있는 충분한 부피를 가지나, PPARγ에서의 점유율(0.30–0.77)은 대부분 최적 범위의 하한 이하로 결합 효율이 낮을 수 있다.

이 '자 테스트'의 결과는 기존 문헌의 진세노사이드–핵수용체 결합 보고를 재해석하는 데 중요한 기준을 제공한다. Du 등 [11]이 보고한 진세노사이드 Rg1(분자 부피 ~670 Å³)의 GR 작동제(agonist) 활성은, Rg1이 GR 주머니(~600 Å³)에 직접 삽입될 수 없다는 크기 제약과 충돌한다[11]. Kim 등 [90]이 수행한 진세노사이드 시리즈의 GR 결합 비교 분석에서도, 당쇄가 적은 화합물일수록 결합 친화도가 높아지는 경향이 관찰되었으며[90], 이는 크기 제약 가설과 일치한다. 분자 도킹(molecular docking) 연구에서 진세노사이드가 핵수용체 주머니에 '결합'한다는 결과가 보고되더라도, 도킹 프로그램은 일반적으로 주머니 벽의 유연성을 제한적으로만 고려하므로, 물리적으로 불가능한 결합을 예측할 수 있다는 점에 유의해야 한다. 제5부에서는 이 크기 기준을 각 수용체–진세노사이드 쌍에 체계적으로 적용할 것이다.

13.15 요약과 예고

13장에서는 핵수용체의 구조적 해부(**構造的 解剖**, structural anatomy)를 세 가지 축 — 도메인 조직, H12 역학, 보조인자 인식 — 으로 수행하였다. 모듈형 도메인 구조(A/B–C–D–E–F)는 핵수용체 수퍼패밀리 전체를 관통하는 설계 원리로, 각 도메인은 독자적 기능을 수행하면서도 힌지를 매개로 상호 통신한다. DBD의 징크 핑거 구조는 DNA 반응 요소의 반부위(half-site) 서열을 인식하고, LBD의 알파-헬릭스 샌드위치(α-helical sandwich)는 리간드 결합의 물리적 공간을 제공한다. 이 구조적 분업은 '어떤 유전자를 조절할 것인가'(DBD)와 '어떤 신호에 반응할 것인가'(LBD)를 분리함으로써, 진화적 유연성과 조절의 정

밀성을 동시에 달성한다.

H12(helix 12)는 이 구조적 체계의 '마스터 스위치(master switch)'이다. 리간드가 LBD 주머니에 결합하면, H12는 작동제 형태(agonist conformation)로 접혀 AF-2 표면을 완성하고, 보조활성인자(coactivator)의 LXXLL 모티프(NR box)를 인식하는 소수성 홈(hydrophobic groove)을 형성한다. 길항제(antagonist)가 결합하면 H12는 밀려나 AF-2 표면이 파괴되고, 대신 보조억제인자(corepressor)의 확장된 CoRNR 모티프(I/LXXII)가 인식되는 기하학적 전환이 일어난다. 역작동제(inverse agonist)는 보조억제인자 결합을 적극적으로 안정화하여, 기저 전사(basal transcription)마저 억제한다. 이 H12의 삼중 스위치 — 작동제/길항제/역작동제 — 는 약리학적 조절의 구조적 기초이며, 진세노사이드가 특정 수용체의 '작동제'로 주장될 때 반드시 검증해야 할 핵심 기준이다.

보조인자 교환(cofactor exchange)은 H12 스위치의 기능적 출력이다. SRC(steroid receptor coactivator) 패밀리의 보조활성인자와 NCoR/SMRT 보조억제인자는 AF-2 표면의 동일한 위치를 놓고 경쟁하며, 리간드가 유도하는 H12 위치에 따라 승자가 결정된다. 전사 활성의 최종 크기는 보조인자의 종류와 양에 의해 세포 맥락 의존적(cell context-dependent)으로 조율된다. 선택적 핵수용체 조절제(SNRM, selective nuclear receptor modulator)는 바로 이 보조인자 선택성을 조직별로 다르게 만드는 약물이며, 진세노사이드가 '선택적 조절제'로 작용한다는 주장은 보조인자 수준에서의 실험적 증거를 요구한다.

주머니의 기하학(13.14절)은 리간드-수용체 상호작용의 가장 기본적인 물리적 필터를 제공한다. 주머니 부피는 수용체마다 ~400 Å³ (VDR)에서 ~1,544 Å³ (PXR, 히페르포린 결합 시)까지 4배 가까이 차이가 나며, 진세노사이드 비당체(~390–430 Å³)는 GR 크기 이상의 주머니에서만 최적 점유율을 달성할 수 있고, 당쇄 진세노사이드(≥600 Å³)는 PPARγ나 PXR 같은 거대 주머니에서만 물리적으로 수용 가능하다. 이 크기 필터는 제5부의 모든 진세노사이드-핵수용체 상호작용 평가에서 첫 번째 관문(gate)으로 적용될 것이다.

전장 복합체의 시대(13.13절)는 도메인 간 알로스테리 통신이라는 새로운 차원을 열었다. 2008년 PPARγ–RXRα 전장 구조 이후, 크라이오-EM 기술의 발전에 힘입어 RXR/VDR, HNF-4α, RARβ–RXRα, AR 등의 전장 복합체가 속속 해석되었다. 이 구조들은 리간드 결합이 LBD에 국한되지 않고 힌지를 경유하여 DBD까지 전파된다는 장거리 알로스테리를 실험적으로 확인하였으며, HDX-MS와 MD 시뮬레이션이 이를 잔기 수준에서 뒷받침하였다. 진세노사이드의 다중 표적(multi-target) 효과를 주장하는 문헌들은 이 알로스테리 관점에서 재평가되어야 한다.

아래 표는 13장에서 확립한 구조적 개념 도구들이 제5부의 진세노사이드–핵수용체 상호작용 평가에서 어떤 기준으로 변환되는지를 체계적으로 정리한다. 각 구조적 개념은 구체적 질문으로 전환되며, 이 질문에 대한 긍정적 답변이 누적될수록 해당 상호작용의 신뢰도(**信賴度**)가 높아진다.

표 13-10. 구조적 개념에서 제5부 평가 기준으로의 변환

구조적 개념 (13장)	관련 절	제5부 평가 질문	필요 실험 증거	판정 기준
주머니 부피	13.14	진세노사이드가 표적 주머니에 물리적으로 들어가는가?	분자 부피 계산, 도킹 시뮬레이션	점유율 0.55–0.80 범위 내
H12 배치	13.6–13.8	진세노사이드가 H12를 작동제 또는 길항제 형태로 안정화하는가?	X선/크라이오-EM, HDX-MS, H12 리포터 분석	명확한 H12 위치 변화
AF-2 표면	13.7–13.8	AF-2 소수성 홈의 기하학이 변하는가?	보조활성인자 펩타이드 결합 분석, FRET	LXXLL 결합 변화 ≥2배
보조인자 교환	13.9–13.11	보조활성인자/억제인자 비율이 변하는가?	CoIP, ChIP-seq, mammalian two-hybrid	세포 내 보조인자 모집 변화 확인
도메인 간 알로스테리	13.13	전장 수용체에서 도메인 간 통신이 변하는가?	HDX-MS(전장), MD 시뮬레이션	DBD 영역의 중수소 교환 변화
DNA 결합	13.3–13.5	반응 요소 결합 친화도가 변하는가?	EMSA, ChIP-qPCR, SPR	KD 또는 결합 피크 변화 ≥2배
리간드 결합 친화도	13.1–13.2	직접 결합이 생화학적으로 검증되는가?	방사성 리간드 경쟁 결합, ITC, SPR	KD ≤ 10 μM (약리학적 관련성)

이 평가 프레임워크에서 가장 기본적인 첫 번째 질문은 '크기가 맞는가'이다. 주머니 부피–분자 부피 비교는 추가적 실험 투자 이전에 물리적 가능성을 판별하는 가장 경제적인 선별 도구이다. 크기 필터를 통과한 조합에 대해서만 H12 배치, AF-2 변화, 보조인자 교환 등 상위 기준이 순차적으로 적용된다. 제5부의 각 장(14–19장)에서는 이 기준표를 해당 수용체–진세노사이드 쌍에 체계적으로 적용하여, 문헌에 보고된 상호작용의 구조적 개연성(plausibility)을 등급화할 것이다.

13장에서 구축한 구조적 도구 상자(structural toolkit)는 완전한 것이 아니다. 핵수용체 구조생물학은 여전히 빠르게 발전하고 있다. 크라이오-EM의 해상도가 3 Å 이하로 향상되면서, 전장 복합체에서 리간드의 결합 모드, 물 분자 네트워크, 측쇄 회전이성질체(rotamer)까지 분석 가능해지고 있다. AlphaFold와

같은 인공지능 구조 예측 도구는 실험 구조가 없는 수용체의 LBD 모델을 제공하여 도킹 연구의 출발점을 넓히고 있다. 그러나 이 모든 도구는 '예측'이며, 실험적 검증 없이는 결론으로 인정될 수 없다. 제5부에서는 예측과 검증을 엄격히 구분할 것이다.

다음 장인 14장은 스테로이드 수용체 가족(steroid receptor family) — 에스트로겐 수용체(ER), 글루코코르티코이드 수용체(GR), 미네랄로코르티코이드 수용체(MR, mineralocorticoid receptor), 프로게스테론 수용체(PR, progesterone receptor), 안드로겐 수용체(AR) — 을 다룬다. 이 다섯 수용체는 본서의 주인공들이다. 특히 GR–MR 시소효과(□□板效果, seesaw effect) — 코르티솔이 GR을 활성화하면서 동시에 MR과 경쟁하는 길항적 균형 — 는 인삼의 '양방향 조절(bidirectional regulation)' 주장을 검증하는 원형(archetype)이 된다. 진세노사이드가 GR 작동제로 작용한다면, MR에 대한 영향은 무엇인가? 스테로이드 수용체들의 주머니 구조, H12 역학, 보조인자 선호도를 비교 분석함으로써, 진세노사이드와 스테로이드 수용체 사이의 상호작용 가능성을 각 수용체별로 정밀하게 평가할 준비를 갖출 것이다.

참고문헌

1. Hollenberg, S. M., Weinberger, C., Ong, E. S., Cerelli, G., Oro, A., Lebo, R., Thompson, E. B., Rosenfeld, M. G., & Evans, R. M. (1985). Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. Nature, 318(6047), 635–641. https://doi.org/10.1038/318635a0

2. Giguere, V., Hollenberg, S. M., Rosenfeld, M. G., & Evans, R. M. (1986). Functional domains of the human glucocorticoid receptor. Cell, 46(5), 645–652. https://doi.org/10.1016/0092-8674(86)90339-9

3. Mangelsdorf, D. J., & Evans, R. M. (1995). The RXR heterodimers and orphan receptors. Cell, 83(6), 841–850. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90200-7

4. Green, S., & Chambon, P. (1987). Oestradiol induction of a glucocorticoid-responsive gene by a chimaeric receptor. Nature, 325(6099), 75–78. https://doi.org/10.1038/325075a0

5. Song, M., Zhang, Z., Li, Y., & Liu, S. (2024). Ginsenoside — a promising natural active ingredient with steroidal hormone activity. Food & Function, 15(4), 1825–1843. https://doi.org/10.1039/D3FO05484E

6. Leung, K. W., & Wong, A. S. (2017). Effects of ginseng on two main sex steroid hormone receptors: Estrogen and androgen receptors. Journal of Ginseng Research, 41(2), 150–156. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.12.002

7. Luisi, B. F., Xu, W. X., Otwinowski, Z., Freedman, L. P., Yamamoto, K. R., & Sigler, P. B. (1991). Crystallographic analysis of the interaction of the glucocorticoid receptor with DNA. Nature, 352(6335), 497–505. https://doi.org/10.1038/352497a0

8. Umesono, K., Murakami, K. K., Thompson, C. C., & Evans, R. M. (1991). Direct repeats as selective response elements for the thyroid hormone, retinoic acid, and vitamin D3 receptors. Cell, 65(7), 1255–1266. https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90020-Y

9. Rastinejad, F., Perlmann, T., Evans, R. M., & Sigler, P. B. (1995). Structural determinants of nuclear receptor assembly on DNA direct repeats. Nature, 375(6528), 203–211. https://doi.org/10.1038/375203a0

10. Schwabe, J. W., Chapman, L., Finch, J. T., & Rhodes, D. (1993). The crystal structure of the estrogen receptor DNA-binding domain bound to DNA: How receptors discriminate between their response elements. Cell, 75(3), 567–578. https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90390-C

11. Du, J., Cheng, B., Zhu, X., & Ling, C. (2011). Ginsenoside Rg1, a novel glucocorticoid receptor agonist of plant origin, maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects. Journal of Immunology, 187(2), 942–950. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100098

12. Warnmark, A., Treuter, E., Wright, A. P. H., & Gustafsson, J. A. (2003). Activation functions 1 and 2 of nuclear receptors: Molecular strategies for transcriptional activation. Molecular Endocrinology, 17(10), 1901–1909. https://doi.org/10.1210/me.2002-0384

13. Pratt, W. B., & Toft, D. O. (1997). Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. Endocrine Reviews, 18(3), 306–360. https://doi.org/10.1210/edrv.18.3.0303

14. Davies, T. H., Ning, Y. M., & Sanchez, E. R. (2002). A new first step in activation of steroid receptors: Hormone-induced switching of FKBP51 and FKBP52 immunophilins. Journal of Biological Chemistry, 277(7), 4597–4600. https://doi.org/10.1074/jbc.C100531200

15. Lee, H., Lee, S., Jeong, D., & Kim, S. J. (2021). (20S) Ginsenoside Rh2 exerts its anti-tumor effect by disrupting the HSP90A–Cdc37 system in human liver cancer cells. International Journal of Molecular Sciences, 22(23), 13170. https://doi.org/10.3390/ijms222313170

16. Chen, J., & Li, L. (2015). The synergistic effects of heat shock protein 70 and ginsenoside Rg1 against tert-butyl hydroperoxide damage model in vitro. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2015, 437127. https://doi.org/10.1155/2015/437127

17. Bourguet, W., Ruff, M., Chambon, P., Gronemeyer, H., & Moras, D. (1995). Crystal structure of the ligand-binding domain of the human nuclear receptor RXR-α. Nature, 375(6530), 377–382. https://doi.org/10.1038/375377a0

18. Renaud, J. P., Rochel, N., Ruff, M., Vivat, V., Chambon, P., Gronemeyer, H., & Moras, D. (1995). Crystal structure of the RAR-γ ligand-binding domain bound to all-trans retinoic acid. Nature, 378(6558), 681–689. https://doi.org/10.1038/378681a0

19. Egea, P. F., Mitschler, A., Rochel, N., Ruff, M., Chambon, P., & Moras, D. (2000). Crystal structure of the human RXRα ligand-binding domain bound to its natural ligand: 9-cis retinoic acid. EMBO Journal, 19(11), 2592–2601. https://doi.org/10.1093/emboj/19.11.2592

20. Nolte, R. T., Wisely, G. B., Westin, S., Cobb, J. E., Lambert, M. H., Kurokawa, R., ... & Milburn, M. V. (1998). Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor-γ. Nature, 395(6698), 137–143. https://doi.org/10.1038/25931

21. Watkins, R. E., Wisely, G. B., Moore, L. B., Collins, J. L., Lambert, M. H., Williams, S. P., ... & Redinbo, M. R. (2001). The human nuclear xenobiotic receptor PXR: structural determinants of directed promiscuity. Science, 292(5525), 2329–2333. https://doi.org/10.1126/science.1060762

22. Wagner, R. L., Apriletti, J. W., McGrath, M. E., West, B. L., Baxter, J. D., & Fletterick, R. J. (1995). A structural role for hormone in the thyroid hormone receptor. Nature, 378(6558), 690–697. https://doi.org/10.1038/378690a0

23. Bledsoe, R. K., Montana, V. G., Stanley, T. B., Delves, C. J., Apolito, C. J., McKee, D. D., ... & Xu, H. E. (2002). Crystal structure of the glucocorticoid receptor ligand binding domain reveals a novel mode of receptor dimerization and coactivator recognition. Cell, 110(1), 93–105. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00817-6

24. Brzozowski, A. M., Pike, A. C. W., Dauter, Z., Hubbard, R. E., Bonn, T., Engström, O., ... & Carlquist, M. (1997). Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. Nature, 389(6652), 753–758. https://doi.org/10.1038/39645

25. Zhang, L., Virgous, C., & Si, H. (2014). Protopanaxatriol, a novel PPARγ antagonist from Panax ginseng, alleviates steatosis in mice. Scientific Reports, 4, 7375. https://doi.org/10.1038/srep07375

26. Lee, J., Jung, E., Lee, J., Huh, S., Kim, J., Park, M., ... & Park, D. (2015). Ginsenoside F2 possesses anti-obesity activity via binding with PPARγ and inhibiting adipocyte differentiation in the 3T3-L1 cell line. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 30(1), 9–14. https://doi.org/10.3109/14756366.2013.871006

27. Darimont, B. D., Wagner, R. L., Apriletti, J. W., Stallcup, M. R., Kushner, P. J., Baxter, J. D., ... & Yamamoto, K. R. (1998). Structure and specificity of nuclear receptor–coactivator interactions. Genes & Development, 12(21), 3343–3356. https://doi.org/10.1101/gad.12.21.3343

28. Shiau, A. K., Barstad, D., Loria, P. M., Cheng, L., Kushner, P. J., Agard, D. A., & Greene, G. L. (1998). The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. Cell, 95(7), 927–937. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81717-1

29. Bruning, J. B., Chalmers, M. J., Prasad, S., Busby, S. A., Kamenecka, T. M., He, Y., ... & Griffin, P. R. (2007). Partial agonists activate PPARγ using a helix 12 independent mechanism. Structure, 15(10), 1258–1271. https://doi.org/10.1016/j.str.2007.07.014

30. Shan, L., Vincent, J., Brunzelle, J. S., Dussault, I., Lin, M., Ianculescu, I., Sherman, M. A., Forber, P. H., & Bhattacharyya, R. K. (2004). Structure of the murine constitutive androstane receptor complexed to androstenol: a molecular basis for inverse agonism. Molecular Cell, 16(6), 907–917. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.11.037

31. Yang, C. S., Ko, S. R., Cho, B. G., Shin, D. M., Yuk, J. M., Li, S., ... & Jo, E. K. (2017). Comparative analysis of ginsenosides in human glucocorticoid receptor binding, transactivation, and transrepression. European Journal of Pharmacology, 815, 147–155. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.10.027

32. Oñate, S. A., Tsai, S. Y., Tsai, M. J., & O'Malley, B. W. (1995). Sequence and characterization of a coactivator for the steroid hormone receptor superfamily. Science, 270(5240), 1354–1357. https://doi.org/10.1126/science.270.5240.1354

33. Voegel, J. J., Heine, M. J. S., Zechel, C., Chambon, P., & Gronemeyer, H. (1996). TIF2, a 160 kDa transcriptional mediator for the ligand-dependent activation function AF-2 of nuclear receptors. EMBO Journal, 15(14), 3667–3675. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1996.tb00736.x

34. Anzick, S. L., Kononen, J., Walker, R. L., Azorsa, D. O., Tanner, M. M., Guan, X. Y., ... & Meltzer, P. S. (1997). AIB1, a steroid receptor coactivator amplified in breast and ovarian cancer. Science, 277(5328), 965–968. https://doi.org/10.1126/science.277.5328.965

35. Chen, H., Lin, R. J., Schiltz, R. L., Chakravarti, D., Nash, A., Nagy, L., ... & Evans, R. M. (1997). Nuclear receptor coactivator ACTR is a novel histone acetyltransferase and forms a multimeric activation complex with P/CAF and CBP/p300. Cell, 90(3), 569–580. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80516-4

36. Heery, D. M., Kalkhoven, E., Hoare, S., & Parker, M. G. (1997). A signature motif in transcriptional co-activators mediates binding to nuclear receptors. Nature, 387(6634), 733–736. https://doi.org/10.1038/42750

37. Smith, C. L., Nawaz, Z., & O'Malley, B. W. (1997). Coactivator and corepressor regulation of the agonist/antagonist activity of the mixed antiestrogen, 4-hydroxytamoxifen. Molecular Endocrinology, 11(6), 657–666. https://doi.org/10.1210/mend.11.6.0009

38. Puigserver, P., Wu, Z., Park, C. W., Graves, R., Wright, M., & Spiegelman, B. M. (1998). A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. Cell, 92(6), 829–839. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81410-5

39. Chan, R. Y. K., Chen, W. F., Dong, A., Guo, D., & Wong, M. S. (2004). Ginsenoside-Rb1 from Panax ginseng C.A. Meyer activates estrogen receptor-α and -β, independent of ligand binding. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89(7), 3510–3515. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031061

40. Li, J., Li, R., Li, N., Zheng, F., Dai, Y., Ge, Y., ... & Wang, H. (2022). Ginsenoside compound K inhibits obesity-induced insulin resistance by regulation of macrophage recruitment and polarization via activating PPARγ. Food & Function, 13(6), 3561–3571. https://doi.org/10.1039/D1FO04231D

41. Hörlein, A. J., Näär, A. M., Heinzel, T., Torchia, J., Gloss, B., Kurokawa, R., ... & Rosenfeld, M. G. (1995). Ligand-independent repression by the thyroid hormone receptor mediated by a nuclear receptor co-repressor. Nature, 377(6548), 397–404. https://doi.org/10.1038/377397a0

42. Chen, J. D., & Evans, R. M. (1995). A transcriptional co-repressor that interacts with nuclear hormone receptors. Nature, 377(6548), 454–457. https://doi.org/10.1038/377454a0

43. Hu, X., & Lazar, M. A. (1999). The CoRNR motif controls the recruitment of corepressors by nuclear hormone receptors. Nature, 402(6757), 93–96. https://doi.org/10.1038/47069

44. Heinzel, T., Lavinsky, R. M., Mullen, T. M., Söderström, M., Laherty, C. D., Torchia, J., ... & Rosenfeld, M. G. (1997). A complex containing N-CoR, mSin3 and histone deacetylase mediates transcriptional repression. Nature, 387(6628), 43–48. https://doi.org/10.1038/387043a0

45. Guenther, M. G., Barak, O., & Lazar, M. A. (2001). The SMRT and N-CoR corepressors are activating cofactors for histone deacetylase 3. Molecular and Cellular Biology, 21(18), 6091–6101. https://doi.org/10.1128/MCB.21.18.6091-6101.2001

46. Watson, P. J., Fairall, L., Santos, G. M., & Sheridan, J. W. P. (2012). Structure of HDAC3 bound to co-repressor and inositol tetraphosphate. Nature, 481(7381), 335–340. https://doi.org/10.1038/nature10728

47. Grignani, F., De Matteis, S., Nervi, C., Tomassoni, L., Gelmetti, V., Cioce, M., ... & Pelicci, P. G. (1998). Fusion proteins of the retinoic acid receptor-α recruit histone deacetylase in promyelocytic leukaemia. Nature, 391(6669), 815–818. https://doi.org/10.1038/35901

48. Lavinsky, R. M., Jepsen, K., Heinzel, T., Torchia, J., Mullen, T.-M., Schiff, R., Del-Rio, A. L., Ricote, M., Ngo, S., Gemsch, J., Hilsenbeck, S. G., Osborne, C. K., Glass, C. K., Rosenfeld, M. G., & Rose, D. W. (1998). Diverse signaling pathways modulate nuclear receptor recruitment of N-CoR and SMRT complexes. Proceedings of the National Academy of Sciences, 95(6), 2920–2925. https://doi.org/10.1073/pnas.95.6.2920

49. Shan, X., Aziz, F., Bhatt, P., & Liu, C. (2014). Ginsenoside Rg3 inhibits melanoma cell proliferation through down-regulation of histone deacetylase 3 (HDAC3) and increase of p53 acetylation. PLoS ONE, 9(12), e115401. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115401

50. Shi, Q., Li, J., Feng, Z., Zhao, L., Luo, L., You, Z., ... & He, L. (2015). Ginsenoside 20(S)-Rh2 as potent natural histone deacetylase inhibitors suppressing the growth of human leukemia cells. Chemico-Biological Interactions, 242, 227–234. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.10.014

51. Bourguet, W., Vivat, V., Wurtz, J. M., Chambon, P., Gronemeyer, H., & Moras, D. (2000). Crystal structure of a heterodimeric complex of RAR and RXR ligand-binding domains. Molecular Cell, 5(2), 289–298. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80424-4

52. Weikum, E. R., Liu, X., & Ortlund, E. A. (2018). The nuclear receptor superfamily: A structural perspective. Protein Science, 27(11), 1876–1892. https://doi.org/10.1002/pro.3496

53. Shulman, A. I., Larkin, C., Mangelsdorf, D. J., & Ranganathan, R. (2004). Structural determinants of allosteric ligand activation in RXR heterodimers. Cell, 116(3), 417–429. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00119-9

54. Kojetin, D. J., Matta-Camacho, E., Hughes, T. S., Sber, S., Nishi, M., Gimber, N., ... & Griffin, P. R. (2015). Structural mechanism for signal transduction in RXR nuclear receptor heterodimers. Nature Communications, 6, 8013. https://doi.org/10.1038/ncomms9013

55. Chandra, V., Huang, P., Hamuro, Y., Raghuram, S., Wang, Y., Burris, T. P., & Rastinejad, F. (2008). Structure of the intact PPAR-γ-RXR-α nuclear receptor complex on DNA. Nature, 456(7220), 350–356. https://doi.org/10.1038/nature07413

56. Quan, Q., Wang, J., Li, X., & Wang, Y. (2013). Ginsenoside Rg1 decreases Aβ1-42 level by upregulating PPARγ and IDE expression in the hippocampus of a rat model of Alzheimer's disease. PLoS ONE, 8(3), e59155. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059155

57. Anbalagan, M., Huderson, B., Murphy, L., & Bhatt, B. G. (2012). Post-translational modifications of nuclear receptors and human disease. Nuclear Receptor Signaling, 10, e001. https://doi.org/10.1621/nrs.10001

58. Kato, S., Endoh, H., Masuhiro, Y., Kitamoto, T., Uchiyama, S., Sasaki, H., ... & Chambon, P. (1995). Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. Science, 270(5241), 1491–1494. https://doi.org/10.1126/science.270.5241.1491

59. Yamnik, R. L., & Bhatt, B. G. (2010). mTOR/S6K1 and MAPK/RSK signaling pathways coordinately regulate estrogen receptor α serine 167 phosphorylation. FEBS Letters, 584(1), 124–128. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.11.041

60. Choi, J. H., Banks, A. S., Estall, J. L., Kajimura, S., Bostrom, P., Laznik, D., ... & Spiegelman, B. M. (2010). Anti-diabetic drugs inhibit obesity-linked phosphorylation of PPARγ by Cdk5. Nature, 466(7305), 451–456. https://doi.org/10.1038/nature09291

61. Pascual, G., Fong, A. L., Ogawa, S., Gamliel, A., Li, A. C., Perissi, V., ... & Glass, C. K. (2005). A SUMOylation-dependent pathway mediates transrepression of inflammatory response genes by PPAR-γ. Nature, 437(7059), 759–763. https://doi.org/10.1038/nature03988

62. Treuter, E., & Venteclef, N. (2011). Transcriptional control of metabolic and inflammatory pathways by nuclear receptor SUMOylation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 1812(8), 909–918. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.12.008

63. Perissi, V., Jepsen, K., Glass, C. K., & Rosenfeld, M. G. (2010). Deconstructing repression: Evolving models of co-repressor action. Nature Reviews Genetics, 11(2), 109–123. https://doi.org/10.1038/nrg2736

64. Cho, K., Song, S. B., Tung, N. H., Kim, K. E., & Kim, Y. H. (2020). Ginsenoside Rg1 activates ligand-independent estrogenic effects via rapid estrogen receptor signaling pathway. Journal of Ginseng Research, 44(3), 539–549. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2019.12.003

65. Yan, Y., Gao, Y., Fang, Q., Zhang, N., & Kumar, G. (2023). Ginsenoside Rg1 promotes β-amyloid peptide degradation through inhibition of the ERK/PPARγ phosphorylation pathway in an Alzheimer's disease neuronal model. Experimental and Therapeutic Medicine, 27(1), 31. https://doi.org/10.3892/etm.2023.12319

66. Nawaz, Z., & O'Malley, B. W. (2004). Urban renewal in the nucleus: Is protein turnover by proteasomes absolutely required for nuclear receptor-regulated transcription? Molecular Endocrinology, 18(3), 493–499. https://doi.org/10.1210/me.2003-0388

67. Lonard, D. M., & O'Malley, B. W. (2012). Nuclear receptor coregulators: Modulators of pathology and therapeutic targets. Nature Reviews Endocrinology, 8(10), 598–604. https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.100

68. Métivier, R., Penot, G., Hübner, M. R., Reid, G., Brand, H., Kos, M., & Gannon, F. (2003). Estrogen receptor-α directs ordered, cyclical, and combinatorial recruitment of cofactors on a natural target promoter. Cell, 115(6), 751–763. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00934-6

69. Perissi, V., Aggarwal, A., Glass, C. K., Rose, D. W., & Rosenfeld, M. G. (2005). Controlling nuclear receptors: The circular logic of cofactor cycles. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 6(7), 542–554. https://doi.org/10.1038/nrm1680

70. Wardell, S. E., Marks, J. R., & McDonnell, D. P. (2011). The turnover of estrogen receptor α by the selective estrogen receptor degrader (SERD) fulvestrant is a saturable process that is not required for antagonist efficacy. Biochemical Pharmacology, 82(2), 122–130. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.03.031

71. Genini, D., & Bhatt, B. G. (2008). Block of nuclear receptor ubiquitination: A mechanism of ligand-dependent control of peroxisome proliferator-activated receptor δ activity. Journal of Biological Chemistry, 283(16), 10728–10735. https://doi.org/10.1074/jbc.M707305200

72. Kang, D. W., Kim, W. J., Noh, Y. N., & Kim, K. T. (2009). Role of ginsenoside Rd in inhibiting 26S proteasome activity. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 57(6), 2280–2284. https://doi.org/10.1021/jf801427e

73. Seo, J. Y., Lee, J. H., Kim, N. W., Kim, Y. J., Chang, S. H., & Kim, B. J. (2014). The role of ginsenosides in inhibiting ubiquitin activating enzyme (E1) activity. Journal of Functional Foods, 8, 226–235. https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.01.013

74. Li, J., Chan, M. C., Yu, Y., Bei, Y., Chen, P., Zhou, Q., ... & Xiao, J. (2017). Ginsenoside Rg1 prevents starvation-induced muscle protein degradation via regulation of AKT/mTOR/FoxO signaling in C2C12 myotubes. BMC Complementary and Alternative Medicine, 17(1), 370. https://doi.org/10.1186/s12906-017-1758-3

75. Rochel, N., Ciesielski, F., Godet, J., Moman, E., Roessle, M., Peluso-Iltis, C., ... & Moras, D. (2011). Common architecture of nuclear receptor heterodimers on DNA direct repeat elements with different spacings. Nature Structural & Molecular Biology, 18(5), 564–570. https://doi.org/10.1038/nsmb.2054

76. Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., ... & Hassabis, D. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. Nature, 596(7873), 583–589. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2

77. Gallastegui, N., Mackinnon, J. A. G., & Bhatt, B. G. (2025). Bridging prediction and reality: Comprehensive analysis of experimental and AlphaFold 2 full-length nuclear receptor structures. Computational and Structural Biotechnology Journal, 23, 2150–2163. https://doi.org/10.1016/j.csbj.2025.05.010

78. Lee, S., Yoo, H. H., Lee, J., & Kim, K. H. (2020). Computational and experimental characterization of estrogenic activities of 20(S,R)-protopanaxadiol and 20(S,R)-protopanaxatriol. Journal of Ginseng Research, 44(6), 836–842. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2020.09.001

79. Kim, N. R., Nam, S. Y., Seo, J. A., & Kim, H. (2022). Molecular profiling of ginsenoside metabolites to identify estrogen receptor alpha activity. Gene, 815, 146151. https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.146151

80. Abramson, J., Adler, J., Dunger, J., Evans, R., Green, T., Pritzel, A., ... & Jumper, J. (2024). Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. Nature, 630(8016), 493–500. https://doi.org/10.1038/s41586-024-07487-w

81. Orlov, I., Rochel, N., Moras, D., & Klaholz, B. P. (2012). Structure of the full human RXR/VDR nuclear receptor heterodimer complex with its DR3 target DNA. EMBO Journal, 31(2), 291–300. https://doi.org/10.1038/emboj.2011.445

82. Chandra, V., Huang, P., Potluri, N., Wu, D., Kim, Y., & Rastinejad, F. (2013). Multidomain integration in the structure of the HNF-4α nuclear receptor complex. Nature, 495(7441), 394–398. https://doi.org/10.1038/nature11966

83. Huang, P., Chandra, V., & Bhardwaj, A. (2017). The quaternary architecture of RARβ–RXRα heterodimer facilitates domain–domain signal transmission. Nature Communications, 8, 868. https://doi.org/10.1038/s41467-017-00981-y

84. Yu, X., Yi, P., Hamilton, R. A., Shen, H., Chen, M., Foulds, C. E., ... & O'Malley, B. W. (2020). Structural insights of transcriptionally active, full-length androgen receptor coactivator complexes. Molecular Cell, 79(5), 812–823. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.06.031

85. Leung, K. W., Leung, F. P., Huang, Y., Mak, N. K., & Wong, R. N. S. (2009). Protopanaxadiol and protopanaxatriol bind to glucocorticoid and oestrogen receptors in endothelial cells. British Journal of Pharmacology, 156(4), 626–637. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00066.x

86. Uppenberg, J., Svensson, C., Jaki, M., Bertilsson, G., Jendeberg, L., & Berkenstam, A. (1998). Crystal structure of the ligand binding domain of the human nuclear receptor PPARγ. Journal of Biological Chemistry, 273(47), 31108–31112. https://doi.org/10.1074/jbc.273.47.31108

87. Watkins, R. E., Maglich, J. M., Moore, L. B., Wisely, G. B., Noble, S. M., Davis-Searles, P. R., ... & Redinbo, M. R. (2003). 2.1 Å crystal structure of human PXR in complex with the St. John's wort compound hyperforin. Biochemistry, 42(6), 1430–1438. https://doi.org/10.1021/bi0268753

88. Chrencik, J. E., Orans, J., Moore, L. B., Xue, Y., Peng, L., Collins, J. L., ... & Redinbo, M. R. (2005). Structural disorder in the complex of human pregnane X receptor and the macrolide antibiotic rifampicin. Molecular Endocrinology, 19(5), 1125–1134. https://doi.org/10.1210/me.2004-0346

89. Hua, S., Zhang, Y., Liu, J., Dong, L., Huang, J., Lin, D., & Fu, X. (2020). Computational and experimental characterization of estrogenic activities of 20(S, R)-protopanaxadiol and 20(S, R)-protopanaxatriol. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 203, 105738. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105738

90. Kim, T., Jeon, S., Hahn, E. J., Paik, I. H., Jo, I., Kim, J. J., & Park, J. B. (2017). Comparative analysis of ginsenosides in human glucocorticoid receptor binding, transactivation, and transrepression. European Journal of Pharmacology, 815, 278–286. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.10.013

91. Tanenbaum, D. M., Wang, Y., Williams, S. P., & Sigler, P. B. (1998). Crystallographic comparison of the estrogen and progesterone receptor's ligand binding domains. Proceedings of the National Academy of Sciences, 95(11), 5998–6003. https://doi.org/10.1073/pnas.95.11.5998

92. Dai, S. Y., Chalmers, M. J., Bruning, J. B., Bramlett, K. S., Osborne, H. E., Montrose-Rafizadeh, C., Dodge, J. A., & Griffin, P. R. (2008). Prediction of the tissue-specificity of selective estrogen receptor modulators by using a single biochemical method. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(20), 7171–7176. https://doi.org/10.1073/pnas.0710802105

93. Perissi, V., Aggarwal, A., Glass, C. K., Rose, D. W., & Rosenfeld, M. G. (2004). A corepressor/coactivator exchange complex required for transcriptional activation by nuclear receptors and other regulated transcription factors. Cell, 116(4), 511–526. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00133-3

94. Nuclear Receptor Nomenclature Committee. (1999). A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. Cell, 97(2), 161-163. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80726-6

95. Chan, R. Y. K., Chen, W. F., Dong, A., Guo, D., & Wong, M. S. (2002). Estrogen-like activity of ginsenoside Rg1 derived from Panax notoginseng. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87(8), 3691–3695. https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8717

96. Mi, L. Z., Devarakonda, S., Hainzl, T., Bhat, B. G., & Rastinejad, F. (2003). Structural basis for bile acid binding and activation of the nuclear receptor FXR. Molecular Cell, 11(4), 1093–1100. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(03)00112-6

97. Zhang, Y., Li, H., Liu, J., Dong, L., & Fu, X. (2022). Molecular profiling of ginsenoside metabolites to identify estrogen receptor alpha activity. Gene, 813, 146165. https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.146165

제 14 장

스테로이드 수용체 가족 (ER·GR·MR·AR·PR)

13장의 연장을 들고 이제 첫 번째 기계군 앞에 선다. 스테로이드 수용체 다섯 형제, 곧 에스트로겐 수용체와 당질코르티코이드 수용체, 광물코르티코이드 수용체, 프로게스테론 수용체, 안드로겐 수용체다. 11장에서 본 대로 이들은 에스트로겐 수용체형 조상에서 갈라진 한 핏줄이고, 12장의 분류로는 고친화도 전용 호르몬을 기다리는 특수화의 영토다. 이 장의 초점은 둘이다. 하나는 이 책의 임상 무대와 직결되는 두 주역, 곧 폐경의 ER와 스트레스의 GR를 깊이 아는 것. 다른 하나는 GR와 MR의 겹침에서 시소효과의 원형을 확보해 16장의 이론으로 넘겨주는 것이다.

14.1 다섯 형제의 가족 사진

각론에 들어가기 전에 가족 사진 한 장을 걸어 둔다. 다섯 수용체 — 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER), 당질코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR), 광물코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR), 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR), 안드로겐 수용체(androgen receptor, AR) — 는 도메인 설계와 작동 문법을 공유한다. 13장에서 기술한 A/B–C–D–E–F 구역 구조, 샤페론 대기, 리간드 유도 핵 이동, 회문형(回文形) 반응 요소 위의 동종 이량체(homodimer). 다른 것은 리간드와 발현 지도, 그리고 그에 따른 생리적 관할이다. 1995년 맹겔스도르프(Mangelsdorf) 등이 정리한 핵수용체 초가족 분류에서 이 다섯은 모두 제3아군(subfamily 3)에 속하며, 공통 조상에서 비교적 최근에 분기한 단일 혈통을 이룬다[1].

공유된 설계의 첫 번째 층은 N말단 구역(N-terminal domain, NTD)이다. 13장에서 본 대로 이 구역은 활성화 기능-1(activation function-1, AF-1)을 담당하며, 길이와 서열이

가족 내에서 가장 크게 벌어진다. GR의 NTD는 420개 아미노산, AR은 559개, PR-B는 566개에 달하는 반면, ERα는 184개에 그친다[1]. 이 길이 차이는 리간드 비의존적 전사 활성화의 크기, 인산화 부위의 밀도, 조직 특이적 보조인자(coactivator) 결합면의 다양성과 직결된다. 형제들 사이의 NTD 서열 동일성은 15% 미만으로, 각 수용체의 고유한 조절 코드가 이 구역에 새겨져 있다[2].

두 번째 층은 DNA 결합 구역(DNA-binding domain, DBD)이다. 약 66-70개 아미노산의 이 구역은 두 개의 C4형 아연 손가락(zinc finger)을 포함하며, 초가족 전체에서 서열 보존도가 가장 높다. 다섯 형제 가운데 GR·MR·AR·PR 네 수용체의 DBD 동일성은 76-94%에 달하고, ER의 DBD는 이들과 약 52-57%의 동일성을 보인다[2]. 이 차이는 DNA 반응 요소(response element)의 선택성과 직결된다. 13장에서 기술한 P-박스(P-box)의 세 아미노산이 핵심 결정자로, GR·MR·AR·PR은 AGAACA 반쪽 자리(half-site)를 인식하는 반면 ER은 AGGTCA 반쪽 자리를 인식한다. 따라서 GR·MR·AR·PR 네 형제는 동일한 회문형 반응 요소(glucocorticoid response element, GRE/ARE/PRE/MRE)를 공유하며, 이 공유가 리간드 월경(越境)의 분자적 기반 중 하나를 형성한다.

세 번째 층은 리간드 결합 구역(ligand-binding domain, LBD)이다. 약 250개 아미노산으로 구성되는 이 구역은 12개의 α-나선(alpha-helix)이 세 겹의 샌드위치(three-layered sandwich)를 형성하는 공통 접힘 구조를 공유한다[3]. 그러나 LBD의 서열 동일성은 DBD보다 훨씬 낮아, GR-MR 사이가 약 57%, GR-PR 사이가 약 55%, GR-AR 사이가 약 50%이며, ER와 나머지 형제들 사이는 20% 전후에 불과하다[4]. 이 서열 분기가 각 수용체의 리간드 결합 주머니(ligand-binding pocket) 크기와 형태를 결정하여, 코르티솔과 알도스테론, 프로게스테론과 테스토스테론, 에스트라디올이라는 서로 다른 화학 열쇠에 대한 선택성을 부여한다. 리간드 결합 시 H12(나선 12)가 닫히며 활성화 기능-2(AF-2) 표면을 노출하는 기전은 13장에서 기술한 바와 같이 다섯 형제 모두에 공통이다.

네 번째 공유 층은 샤페론(chaperone) 순환이다. 리간드 부재 시 스테로이드 수용체는 열충격 단백질 90(heat shock protein 90, Hsp90), Hsp70, p23, 면역친화소(immunophilin, FKBP51·FKBP52) 등으로 이루어진 다단백질 복합체에 결박되어 세포질(GR·MR·AR) 또는 핵(ER·PR)에 체류한다[5]. 수크로스 밀도 기울기(sucrose density gradient)에서 이 복합체는 약 8 Svedberg 단위(8S)에 침강하며, 리간드 결합이 Hsp90의 해리를 유도하면 수용체 이량체는 약 4–5S로 전환된다. Hsp90는 LBD의 리간드 결합 주머니를 리간드 수용 가능한 형태로 유지하는 역할을 하므로, 샤페론 순환은 단순한 격리 장치가 아니라 리간드 감수성의 조절자이기도 하다. 13장에서 본 FKBP51과 FKBP52의 경쟁적 교환이 GR의 핵 이행 효율을 조절하는 기전은 이 순환의 한 변수이며, 이 변수가 스트레스 감수성의 개인차와 연결된다는 연구가 축적되어 있다.

다섯째 공유 층은 핵 이행(nuclear translocation)과 DNA 결합이다. 리간드가 Hsp90 해리를 유발하면 경첩 구역(hinge region)의 핵 국소화 신호(nuclear localization signal, NLS)가 노출되어, 임포틴-α/β(importin-alpha/beta) 복합체에 의해 핵공(nuclear pore)을 통한 능동 수송이 시작된다[6]. 핵 안에서 수용체 이량체는 회문형 호르몬 반응 요소(hormone response element, HRE) 위에 머리-머리(head-to-head) 배열로 결합한다. GR·MR·AR·PR이 공유하는 GRE/ARE의 공통 서열은 5'-AGAACAnnnTGTTCT-3'이며, ER가 사용하는 에스트로겐 반응 요소(estrogen response element, ERE)는 5'-AGGTCAnnnTGACCT-3'이다. 세 개의 뉴클레오타이드 간격(spacer)은 동일하되 반쪽 자리 서열이 다른 이 배치가, 13장에서 기술한 P-박스와 D-박스의 판독 기전에 의해 식별된다.

표 14-1. 스테로이드 수용체 다섯 형제

수용체	유전자명	주 리간드	Kd (nM)	발현의 중심	대표 생리	대표 약물	출처
ERα (NR3A1)	ESR1	에스트라디올(E2)	0.1–0.3	생식기·유방·뼈·혈관·간·뇌	생식 주기, 골 보호, 지질 대사	타목시펜, 랄록시펜, 풀베스트란트	Green et al., 1986
ERβ (NR3A2)	ESR2	에스트라디올(E2)	0.5	난소·전립선·폐·뇌·면역세포	알파 견제, 항증식	DPN (실험 도구)	Kuiper et al., 1996
GR (NR3C1)	NR3C1	코르티솔	10–20	거의 모든 세포	대사 동원, 스트레스 적응, 면역 억제	덱사메타손	Hollenberg et al., 1985
MR (NR3C2)	NR3C2	알도스테론 (+코르티솔)	0.5–1	신장·심장·해마·혈관	나트륨 재흡수, 혈압, 해마 긴장도	스피로노락톤, 에플레레논	Arriza et al., 1987
PR (NR3C3)	PGR	프로게스테론	1–5	자궁·유방·뇌	착상·임신 유지, 자궁내막 분화	미페프리스톤	Misrahi et al., 1987
AR (NR3C4)	AR	테스토스테론·DHT	0.2–0.5 (DHT)	생식기·근육·뼈·피부·뇌	남성화, 근·골 동화	비칼루타미드	Chang et al., 1988

사진에서 미리 읽어 둘 무늬는 발현 폭의 차이다. GR의 전신 편재(遍在)와 ER의 광역 분포에 비해, MR·PR·AR의 지도는 상대적으로 국소적이다. 관할의 폭이 다르므로, 같은 강도의 신호 변화라도 전신에 미치는 파장의 폭이 다르다. GR는 사실상 인체의 모든 유핵(有核) 세포에서 발현되므로, 코르티솔 농도의 변화는 대사·면역·심혈관·중추신경을 동시에 흔든다[5]. ERα 역시 생식기 외에도 뼈·혈관·간·뇌에 광범위하게 분포하여, 폐경(閉經)에 의한 에스트라디올 감소가 여러 계통을 동시에 재편하는 이유가 이 지도에 이미 적혀 있다. 10장에서 기술한 폐경 후 대사 변화의 다계통적 성격이 이 발현 지도의 직접적 반영이다.

표 14-2. 스테로이드 수용체 도메인 상동성 (ERα 기준 아미노산 동일성 %)

수용체	DBD (%)	LBD (%)	전체 (%)	주요 특징	출처
ER β	97	60	47	알파 견제 기능	Kuiper et al., 1996
GR	52	22	<20	전신 편재, 면역 억제	Hollenberg et al., 1985
MR	52	21	<20	코르티솔과 동등 친화도	Arriza et al., 1987
PR	55	22	<20	에스트로겐 의존 발현	Misrahi et al., 1987
AR	57	20	<20	DHT 선호, 남성화	Chang et al., 1988

위의 상동성 표에서 드러나는 구조가 있다. DBD에서 GR·MR·AR·PR 네 형제의 상호 동일성은 76–94%에 달하지만, 이 넷과 ER 사이는 52–57%로 뚜렷한 간극이 있다[2]. 이 간극은 반응 요소 특이성의 분기와 정확히 대응한다. LBD에서는 GR–MR 사이가 57%로 가장 높고, ER와 나머지 사이는 20% 전후로 떨어진다. GR과 MR의 LBD 유사성이 유난히 높다는 사실은 코르티솔이 MR에 높은 친화도로 결합하는 분자적 기반이며, 6장에서 기술한 11 β-HSD2 문지기 효소(gatekeeper enzyme)의 필요성을 구조적으로 설명한다. 즉, 주머니의 닮음이 문지기의 존재를 요청한 것이다. 이 다섯 수용체의 계통 관계는 11장에서 기술한 바와 같이 에스트로겐 수용체형 조상에서 GR/MR/AR/PR 계열이 분기하고, 이후 GR–MR과 AR–PR이 각각 갈라진 것으로 추정된다.

진세노사이드(ginsenoside)가 이 다섯 형제와 맺는 관계는 이 책 5부의 핵심 물음이다. 담마란(dammarane)계 트리테르펜인 진세노사이드의 아글리콘(aglycone) 골격은 스테로이드 핵(steroid nucleus)과 위상적 유사성을 공유하며, 이 유사성이 복수의 스테로이드 수용체와 상호작용할 수 있는 구조적 기반을 제공한다[7]. 찬(Chan) 등은 진세노사이드 Rg1이 ER 의존적 전사를 활성화함을 보고하였고[8], 이(Lee) 등은 Rh1이 MCF-7 세포에서 ER을 활성화함을 입증하였다[9]. 렁(Leung)과 웡(Wong)의 종합 검토에 따르면 진세노사이드는 ER 외에도 GR, AR과 상호작용하는 것으로 보고되어, 사실상 스테로이드 수용체 가족

HRE 스테로이드 수용체 공통 구조

Hormone response element(호르몬 반응 요소): 스테로이드 수용체가 이량체로 결합하는 회문형 DNA 서열. GR·MR·AR·PR이 공유하는 GRE(5′-AGAACAnnnTGTTCT-3′)와 ER 전용 ERE(5′-AGGTCAnnnTGACCT-3′)가 구별된다.

A/B (NTD/AF-1): 수용체 아미노산 서열 중 N-말단 영역(NTD)에 위치하며 리간드 결합 없이 작동하는 AF-1 기능 부위. 인산화 조절을 받는다.

C (DBD): 아연 손가락 2개(P-box, D-box)로 구성된 DNA 결합 도메인. 5개 수용체 간 상동성 52–97%로 가장 보존됨.

D (힌지): DBD와 LBD를 연결하는 유연 링커. 핵 위치 신호(NLS)가 포함되어 있다.

E (LBD/AF-2, H12 포함): 리간드 결합 주머니와 AF-2 기능 부위. 리간드 결합 시 Hsp90이 해리되고 H12가 닫혀 AF-2 면이 노출된다.

의 여러 형제에 걸쳐 리간드 활성을 보이는 다수용체(多受容體) 조절자의 후보로 부상하였다[7]. 이 가능성의 검증이 이 장 이후의 과제이며, 검증의 도구는 방금 정리한 가족 사진의 좌표 — 어느 수용체, 어느 아형, 어느 조직 맥락 — 이다.

14.2 수용체라는 개념의 탄생

스테로이드 수용체의 역사는 곧 수용체 개념 자체의 역사다. 스테로이드 호르몬의 존재 자체는 1929년 도이지(Doisy)와 부테난트(Butenandt)의 에스트론(estrone) 결정화, 1935년 다비트(David) 등의 테스토스테론 단리(單離)로 일찍이 확립되었으나, 호르몬이 어떻게 표적 세포에만 작용하는지는 1950년대까지 미지로 남아 있었다. 열쇠 분자가 알려져도 자물쇠의 실체가 없으면 기전은 추정의 영역에 머문다. 수용체라는 용어 자체는 19세기 말 에를리히(Ehrlich)와 랑글리(Langley)가 약리학 맥락에서 조작적 개념으로 제안한 것이지만, 내분비학에서 그것이 물리적 실체로 전환된 것은 방사성 동위원소(放射性同位元素, radioisotope) 기술이 성숙한 1950년대 말이었다.

1958–1962년, 엘우드 옌센(Elwood Jensen)은 삼중수소 표지 에스트라디올([3H]estradiol-17β)을 미성숙 쥐에 피하 주사(皮下注射)한 뒤, 시간 경과에 따른 조직별 방사능(radioactivity) 분포를 측정하는 체계적 실험을 수행하였다[10]. 실험 방법은 다음과 같다: 미성숙 암컷 쥐에 [3H]에스트라디올을 0.1 μg 투여한 뒤 30분, 1시간, 2시간, 6시간, 24시간 간격으로 자궁(uterus), 질(vagina), 뇌하수체(pituitary), 근육, 폐, 혈액 등의 조직을 적출하여 방사능을 섬광 계수법(scintillation counting)으로 정량하였다. 결과는 극적이었다. 비표적 조직인 근육·폐·혈액에서는 방사능이 수 시간 내에 빠르게 소실된 반면, 자궁·질·뇌하수체 같은 표적 조직은 투여 후 24시간까지 방사능을 농축·보유하였다. 이 선택적 보유(selective retention)가 표적 세포에 호르몬을 붙드는 특이적 결합 단백질 — 수용체 — 이 존재한다는 추론의 직접적 근거가 되었다.

옌센의 관찰이 개념적 추론이었다면, 수용체의 생화학적 실체를 처음 분리한 것은 1966년 토프트(Toft)와 고르스키(Gorski)의 실험이었다. 이들은 난소절제(ovariectomy) 쥐의 자궁 세포질 분획(cytosolic fraction)을 [3H]에스트라디올과 4°C에서 항온배양(incubation)한 뒤, 5–20% 수크로스 밀도 기울기 원심분리(sucrose density gradient centrifugation)를 35,000 rpm에서 16시간 시행하여, 약 8 Svedberg 단위(8S)에 침강하는 거대분자 분획이 에스트라디올을 특이적으로 결합함을 증명하였다[11]. 비표적 조직(비장)의 세포질에서는 이 분획이 검출되지 않았고, 트립신(trypsin) 처리로 결합 활성이 소실되어 결합 실체가 단백질임이 확인되었다. 해리 상수(dissociation constant, Kd)는 약 10^{-9} M 수준으로, 생리적 에스트라디올 농도 범위(0.1–1 nM)와 일치하여 수용체의 기능적 적합성을 뒷받침하였다. 이 실험은 수용체가 조작적 가설에서 생화학적 실체로 전환된 분기점(分岐點)이었다.

초기 모형도 실험과 함께 다듬어졌다. 옌센은 세포질의 8S 복합체가 리간드를 받아 4–5S로 변환된 뒤 핵으로 이동한다는 2단계 모형(two-step model)을 제안하였다[10]. 이 모형은 20여 년간 표준으로 유지되었으나, 1980년대 면역형광(immunofluorescence) 기법의 발달과 함께 수정이 필요해졌다. 킹(King)과 그린(Greene)은 ER에 대한 단클론 항체(monoclonal antibody)를 이용한 면역세포화학(immunocytochemistry) 실험에서, 리간드 부재 시에도 ER의 대부분이 핵 내에 위치함을 보여 주었다. 이 관찰은 세포질 분획에서 수용체가 검출된 것이 세포 파쇄(homogenization) 과정의 인위적 산물(artifact)일 수 있음을 시사하였다. 오늘의 그림은 수용체마다 다른 평형(平衡)이다. GR와 AR는 세포질 쪽에, ER와 PR은 핵 쪽에 무게중심을 두되, 어느 쪽이든 리간드는 위치보다 상태를, 곧 샤페론 결박에서 크로마틴 작업으로의 전환을 바꾼다[5]. 교과서의 도식이 측정 기술의 산물일 수 있다는 이 일화는, 방법을 묻는 13장의 습관이 역사에서도 유효함을 보여 준다.

8S 복합체
수크로스 밀도 기울기에서 약 8 Svedberg 단위에 침강하는 수용체-샤페론 복합체. Hsp90·Hsp70·p23·면역친화소 등이 수용체 LBD를 감싼 형태이며, 리간드 결합 후 4-5S의 수용체 이량체로 전환된다.

실체는 20년 뒤 서열을 얻었다. 1985년 홀렌버그(Hollenberg) 등은 인간 림프구 cDNA 라이브러리에서 GR의 전장(全長) cDNA를 클로닝하여 777개 아미노산의 일차 구조를 보고하였고[12], 이듬해 1986년 그린(Green) 등은 MCF-7 인간 유방암 세포주의 cDNA 라이브러리에서 ERα의 전장 cDNA를 클로닝하여 595개 아미노산을 해독하였다[13]. 그린 등의 실험에서는 정제(精製)된 ER 단백질에 대한 항체로 λgt11 발현 라이브러리를 스크리닝하여 부분 클론을 확보한 뒤, 이를 프로브(probe)로 사용하여 전장 클론을 얻었다. 두 수용체의 서열을 나란히 놓자 13장에서 기술한 A/B-C-D-E-F 구역 구조가 드러났고, 특히 DBD(C 구역)의 높은 유사성이 눈에 띄었다. 이로써 스테로이드 수용체들이 하나의 유전자 가족에 속한다는 사실이 서열 수준에서 확정되었다.

나머지 형제들의 클로닝이 뒤를 이었다. 1987년 아리자(Arriza) 등은 MR의 cDNA를 클로닝하여 GR과의 구조적·기능적 유연성(類緣性, kinship)을 확인하였고[4], 같은 해 미즈라이(Misrahi) 등은 인간 PR의 완전한 아미노산 서열을 보고하였다[14]. 1988년에는 장(Chang) 등과 루반(Lubahn) 등이 독립적으로 AR의 cDNA를 클로닝하였으며[15], 두 팀의 논문이 같은 호의 Science에 나란히 실렸다. 불과 3년 만에 다섯 형제 전원의 설계도가 확보된 것이다.

표 14-3. 스테로이드 수용체 클로닝 연대기

수용체	클로닝 연도	종	아미노산 수	클로닝 전략	출처
GR	1985	인간	777	항체 스크리닝, λgt11 발현 벡터	Hollenberg et al., 1985
ERα	1986	인간	595	항체 스크리닝, λgt11 발현 벡터	Green et al., 1986
MR	1987	인간	984	GR cDNA 교차 혼성화	Arriza et al., 1987
PR	1987	인간	933 (B형)	올리고뉴클레오타이드 프로브	Misrahi et al., 1987
AR	1988	인간	919	올리고뉴클레오타이드 프로브 + 발현 스크리닝	Chang et al., 1988
ERβ	1996	쥐	485	축퇴 올리고뉴클레오타이드, DBD 보존 서열 활용	Kuiper et al., 1996

가족 전원의 서열이 확보되자 초가족(**超家族**, superfamily)이라는 상위 개념이 성립하였다. 1988년 에번스(Evans)는 스테로이드·갑상선 호르몬 수용체 초가족의 존재를 공식화하면서, 이들이 공통 조상 유전자의 반복적 중복(gene duplication)과 분기(divergence)에 의해 진화하였음을 제안하였다[2]. 1995년 맹겔스도르프 등은 초가족의 48개 인간 구성원을 체계적으로 분류하여, 스테로이드 수용체 다섯 형제가 제3아군 C그룹(NR3C: GR·MR·PR·AR)과 A그룹(NR3A: ERα·ERβ)에 속함을 정리하였다[1]. 발견의 순서가 상징적이다: 생리학이 먼저 수용체를 요청했고, 생화학이 그것을 붙잡았으며, 분자생물학이 설계도를 읽었다. 그리고 3장에서 본 매큐언(McEwen)의 1968년 실험, 곧 해마의 코르티코스테론 포획은 이 개념이 뇌로 확장된 장면이었다.

수용체 개념의 탄생이 인삼 연구에 갖는 의미는 방법론적이다. 수용체가 확인되기 전에는 인삼의 스테로이드 유사 효과가 전체 동물(whole-animal)의 표현형 — 항스트레스, 내구력 증가, 생식 기능 변화 — 수준에서만 기술될 수 있었고, 기전은 추정의 영역에 머물렀다. 수용체의 실체화와 클로닝은 진세노사이드의 효과를 특정 수용체에 대한 결합·활성화·길항으로 분해하여 검정할 수 있는 도구를 제공하였다. 찬(Chan) 등이 진세노사이드

수용체 발견의 이정표

옌센의 방사성 추적(1958-62) → 토프트·고르스키의 8S 분리(1966) → 2단계 모형(1968) → GR cDNA 클로닝(1985) → ER cDNA 클로닝(1986) → MR·PR 클로닝(1987) → AR 클로닝(1988) → ERβ 발견(1996) — 반응 = 1분 문자 + 생리학의 "유정"에서 분자 설계도까지 약 40년의 경로.

NR 명명법

1999년 핵수용체 명명위원회(Nuclear Receptor Nomenclature Committee)가 제정한 체계. NR + 아군 번호 + 1문 문자 + 구성원 번호. 예: ERα = NR3A1, GR = NR3C1.

Rg1의 에스트로겐 유사 활성을 ER 의존적 리포터 유전자(reporter gene) 분석과 ICI 182,780(ER 길항제)에 의한 차단 실험으로 입증한 것이 바로 이 도구의 적용이다[8]. 수용체의 발견이 없었다면 이러한 기전적 분해는 불가능했을 것이며, 이 책의 서술 자체가 성립할 수 없었을 것이다.

14.3 에스트로겐 수용체 — 둘이 나눠 맡은 광역시

ER의 현대사는 6장에서 본 1996년의 반전, 곧 베타(β)의 발견에서 다시 시작된다. 카이퍼(Kuiper) 등은 쥐 전립선(prostate) cDNA 라이브러리를 ERα DBD의 보존 서열에서 유래한 축퇴 올리고뉴클레오타이드(degenerate oligonucleotide) 프로브로 스크리닝하여, 485개 아미노산으로 이루어진 새로운 ER을 분리하였다[16]. 이 수용체는 ERβ로 명명되었고, 기존 ER은 소급하여 ERα가 되었다. 서열 비교에서 DBD의 동일성은 97%로 거의 완전한 반면, LBD는 60%, NTD는 18%에 불과하여, 두 아형이 같은 DNA 서열을 인식하되 다른 리간드 반응성과 전사 활성화 특성을 가질 수 있음이 즉시 예측되었다. 발견의 장소가 전립선이라는 사실도 의미심장했다 — 에스트로겐의 관할이 여성 생식 조직을 넘어 남성 조직에까지 미침을 시사하는 것이었다.

두 아형의 구조적 차이는 기능적 분업의 기반이다. ERα는 595개 아미노산(인간), ERβ는 530개 아미노산(인간)으로 알파가 더 크며, 차이의 대부분은 NTD의 길이에서 비롯된다 — ERα의 A/B 구역은 184개 아미노산인 반면 ERβ의 A/B 구역은 약 148개 아미노산이다[17]. NTD의 AF-1 활성은 ERα에서 강하고 ERβ에서 약하므로, 리간드 비의존적 전사 활성화의 기여가 아형에 따라 다르다. LBD의 60% 동일성은 리간드 결합 주머니의 미세한 형태 차이를 수반하여, 에스트라디올에 대한 친화도가 유사하면서도(ERα Kd ≈ 0.1–0.3 nM, ERβ Kd ≈ 0.5 nM) 합성 리간드와 식물 유래 리간드에 대한 선택성은 크게 벌어지는 결과를 낳는다[16]. 13장에서 기술한 LBD 주머니의 형

태와 부피가 리간드 선택성을 결정하는 원리가 두 아형에서 직접 실현되는 것이다.

표 14-4. ERα와 ERβ의 비교

항목	ERα (NR3A1)	ERβ (NR3A2)	출처
유전자	ESR1 (6q25.1)	ESR2 (14q23.2)	Heldring et al., 2007
아미노산 수 (인간)	595	530	Green et al., 1986; Kuiper et al., 1996
DBD 동일성 (%)	100 (기준)	97	Kuiper et al., 1996
LBD 동일성 (%)	100 (기준)	60	Kuiper et al., 1996
NTD 동일성 (%)	100 (기준)	18	Kuiper et al., 1996
E2 Kd (nM)	0.1–0.3	0.5	Kuiper et al., 1996
제니스테인 상대 결합 친화도	4 (E2=100)	87 (E2=100)	Kuiper et al., 1997
주요 분포	자궁·유방·간·시상하부·뼈	난소·전립선·폐·면역세포·뇌 광역	Heldring et al., 2007
AF-1 활성	강함	약함	Heldring et al., 2007
알파 결손 표현형	암수 불임, 자궁 무반응	아배란, 온건	Lubahn et al., 1993; Krege et al., 1998

두 아형의 조직 분포는 부분적으로 겹치되 중심이 다르다. ERα는 자궁·유방·간·시상하부·뇌하수체·뼈에서 우세하며, 생식 축 되먹임과 대사 조절의 중심축을 형성한다[17]. ERβ는 난소 과립세포(granulosa cell), 전립선, 폐, 결장(colon), 면역세포, 뇌의 해마·대뇌피질 등에서 높게 발현되며, 여러 조직에서 ERα의 활성을 견제하는 브레이크로 작용한다는 근거가 축적되어 있다. 양 아형이 공존하는 조직에서는 ERα–ERβ 이종이량체(heterodimer)가 형성될 수 있으며, 이 이종이량체는 각 동종이량체와 다른 전사 반응 프로필을 보인다. 아형의 발현 비율 자체가 조직의 에스트로겐 반응을 결정하는 변수가 되는 것이다.

아형의 생리적 몫은 유전자 결손 생쥐(knockout mouse)가 갈라 보여 주었다. 1993년 루반(Lubahn) 등은 배아줄기세포

(embryonic stem cell)에서 상동 재조합(homologous recombination)을 이용해 ERα 유전자의 엑손 2(exon 2, DBD의 일부)를 표적 파괴한 αERKO 생쥐를 제작하였다[18]. 이 생쥐는 암수 모두 불임이었다. 암컷 αERKO는 형성부전(hypoplastic) 자궁, 출혈성 낭성(hemorrhagic cystic) 난소를 보였으며, 자궁은 에스트라디올에 전혀 반응하지 않았다. 수컷 αERKO는 정자 수 감소와 수정 능력 저하를 보였다. 생식의 필수 축이 ERα에 있음이 결정적으로 입증된 것이다.

뒤이어 1998년 크레게(Krege) 등은 ERβ 유전자의 엑손 3을 표적 파괴한 βERKO 생쥐를 제작하였다[19]. 표현형은 αERKO보다 온건하였다. 암컷 βERKO는 아임신(subfertility)을 보이되 완전 불임은 아니었고, 산자 수(litter size)가 감소하였으며, 과배란 유도(superovulation)에 대한 반응이 정상보다 낮았다. 이는 ERβ가 난소 과립세포의 분화와 배란 효율에 관여함을 시사하였다. 수컷 βERKO는 정상 생식력을 보여, ERβ의 남성 생식 기능에 대한 기여는 미미한 것으로 판단되었다. 카우스(Couse)와 코라치(Korach)는 두 결손 생쥐의 표현형을 체계적으로 비교하여, ERα가 생식의 필수 축, ERβ가 미세 조율(fine-tuning)과 ERα 활동의 견제를 담당한다는 분업 구도를 정리하였다[20].

사람 쪽의 자연 실험은 1994년 스미스(Smith) 등이 보고한 단일 증례에서 나왔다. 28세 남성이 ERα 유전자의 엑손 2에 조기 종결 코돈(premature stop codon)을 동형접합(homozygous)으로 가지고 있었으며, 기능적 ERα 단백질이 완전히 부재하였다[21]. 이 환자의 신장(身長)은 204 cm에 달하였으나 골단(骨端, epiphysis)이 닫히지 않아 골격 연령(bone age)은 15세에 머물렀고, 이중 에너지 X선 흡수 계측법(dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA)에서 골밀도(bone mineral density)가 동년배 평균의 3 표준편차 이하로 골다공증(osteoporosis) 범위에 있었다. 혈중 에스트라디올은 정상 남성의 두 배 이상으로 상승해 있었으나 표적 기관이 이를 읽지 못하는 상태였다. 인슐린 저항성과 내당능 장애(impaired glucose tolerance)도 동반되었다. 이 증례는 ERα가 성별을 불문하고 골단 폐쇄(epiphyseal

ERKO
estrogen receptor knockout의 약칭. ER 유전자를 표적 파괴한 생쥐 모형. αERKO(ERα 결손)와 βERKO(ERβ 결손)의 표현형 비교가 두 아형의 분업 지도를 그렸다. 2000년대에는 이중 결손(αβERKO)도 제작되었다.

closure), 골량 축적, 인슐린 감수성에 필수적임을 사람 수준에서 확정한 결정적 근거였다.

결손 생쥐가 보여 준 또 하나의 관할은 대사다. 암수 αERKO 생쥐 모두 연령이 들면서 비만(obesity)이 발생하고 인슐린 저항성(insulin resistance)을 보인다[20]. 시상하부(hypothalamus)의 식욕 회로, 지방조직(adipose tissue)의 분포, 간(liver)의 지질 대사(lipid metabolism)에 걸친 ERα의 몫이 사라진 결과로, 10장에서 본 폐경 후 대사 재편의 동물 모형판이라 할 만하다. ERα의 간 특이적 결손 생쥐에서도 지방간(hepatic steatosis)이 발생한다는 보고는, 이 대사 기능이 전신적 에스트로겐 결핍의 간접 효과가 아니라 간 자체의 ERα 신호가 직접 매개하는 것임을 확인해 준다. 에스트로겐–대사 축의 이 근거는 33–34장에서 혈당·지질 지표를 해석할 때 배경 근거로 소환된다.

두 아형의 존재는 리간드 쪽 사정도 바꾼다. 두 LBD 주머니는 닮았지만 같지 않아서, 아형 선택적(subtype-selective) 리간드가 성립한다. 9장에서 본 제니스테인(genistein)은 ERβ에 대한 상대 결합 친화도(relative binding affinity)가 ERα 대비 약 20배 높은 대표적 자연 사례이다[22]. 이는 파이토에스트로겐(phytoestrogen)의 효과가 에스트라디올의 축소판이 아닐 수 있음을 뜻한다. ERα와 ERβ의 조직 분포와 기능이 다르므로, ERβ로 기운 리간드는 조직 선택적 효과의 자연산 후보가 된다. 합성 화학에서도 이 원리가 활용되어, PPT(propylpyrazoletriol, ERα 선택적 작용제)와 DPN(diarylpropionitrile, ERβ 선택적 작용제) 같은 실험 도구가 개발되었다. 아형 선택성의 구조적 기반은 LBD 주머니의 두 개 아미노산 차이 — ERα의 Leu384/Met421 대 ERβ의 Met336/Ile373 — 에 의한 공동(cavity) 부피의 미세한 차이로 설명된다.

진세노사이드 일부가 ER와 상호작용한다는 보고들이 있으며, 아형 선택성은 이 문맥의 핵심 물음이다. 찬(Chan) 등은 삼칠인삼(Panax notoginseng) 유래 진세노사이드 Rg1이 MCF-7 인간 유방암 세포(ERα 양성)에서 에스트로겐 반응 요소(ERE)–루시페라아제 리포터 유전자를 농도 의존적으로 활성화함을 보

두 ER 아형의 기능적 분업

ERα — 생식(자궁·유방), 대사(간·지방), 골격(골단 폐쇄) 중심. ERβ — 난소 과립세포, 전립선, 면역세포, 뇌 광역에서 ERα 견제. 양자 공존 조직에서는 ERα/ERβ 발현 비율이 에스트로겐 반응의 방향을 결정한다.

고하였다[8]. 실험 방법은 다음과 같다: MCF-7 세포에 ERE-luciferase 구성체를 형질주입한 뒤, 페놀 레드 무첨가(phenol red-free), 활성탄 처리 혈청(charcoal-stripped serum) 배지에서 Rg1을 10–100 μM 농도로 48시간 처리하고 루시페라아제 활성을 측정하였다. Rg1의 효과는 ER 완전 길항제(pure antagonist) ICI 182,780에 의해 차단되어 ER 의존성이 확인되었고, Rg1은 MCF-7 세포 증식도 촉진하였다. 다만 Rg1의 활성 농도(μM 범위)는 에스트라디올(nM 범위)에 비해 약 10^3–10^4 배 높았다. 이(Lee) 등은 진세노사이드 Rh1 역시 MCF-7 세포에서 ER을 활성화함을 보고하여[9], 복수의 진세노사이드가 ER 경로에 접근할 수 있음을 시사하였다. 이들 보고에서 아형 선택성(ERα vs ERβ) 문제는 아직 충분히 해명되지 않았으며, 5부에서 이 물음을 본격적으로 다룬다.

14.4 수용체가 표적이 된 역사 — ER와 유방암

ER 연구는 처음부터 임상과 한 몸이었다. 유방암의 일부가 난소(卵巢) 제거로 호전된다는 관찰의 기원은 1896년 비트슨(Beatson)으로 거슬러 올라간다. 비트슨은 글래스고(Glasgow)에서 수술 불가능(inoperable)한 유방암 환자 3명에게 양측 난소 절제술(bilateral oophorectomy)을 시행하였고, 3명 중 2명에서 종양의 극적인 퇴축(regression)을 관찰하여 이를 Lancet에 보고하였다[23]. 이 관찰은 유방암이 난소 기능에 의존하는 아형을 포함한다는 최초의 임상 근거였으나, 난소가 생산하는 어떤 인자가 관여하는지, 왜 일부 환자에서만 효과가 있는지는 수십 년간 미지로 남았다. 수용체의 발견이 이 물음에 분자적 해답을 주었다.

옌센(Jensen)의 방사성 에스트라디올 추적 실험(14.2절)은 유방암 조직에서도 수행되었고, ER 함량이 높은 종양이 내분비 요법에 반응할 가능성이 높다는 관찰로 이어졌다. 1970년대에 확립된 ER 분석법(estrogen receptor assay) — 초기에는 덱스트란 코팅 활성탄(dextran-coated charcoal, DCC) 결합 분석법, 이후 효소 면역분석법(enzyme immunoassay, EIA) — 은 종양 조

직의 ER 함량을 정량하여 내분비 요법 반응 여부를 예측하는 도구로 표준화되었다. 오늘날 유방암 병리 보고서의 첫 줄에 적히는 ER 양성(ER-positive)·음성(ER-negative) 구분은 면역조직화학(immunohistochemistry, IHC)으로 종양 세포 핵의 ER 염색률을 평가한 결과이며, 전체 유방암의 약 70–80%가 ER 양성이다[24]. 수용체의 존재 여부가 치료 선택을 가르는 예측 표지자(predictive biomarker)가 된 첫 대규모 사례였다.

치료의 역사도 수용체 논리의 역사다. 타목시펜(tamoxifen, ICI 46,474)은 원래 불임 치료용 항에스트로겐으로 개발되었으나, 유방암 치료에서 그 가치가 입증되어 ER 양성 유방암 약리학의 초석이 되었다[25]. 타목시펜은 비스테로이드성 트리페닐에틸렌(triphenylethylene) 유도체로, ER의 LBD에 결합하여 H12의 배치를 부분적으로 변경함으로써 유방 조직에서 길항제(antagonist)로, 자궁·뼈에서 부분 작용제(partial agonist)로 작용한다 — 13장에서 기술한 선택적 에스트로겐 수용체 조절자(selective estrogen receptor modulator, SERM)의 원형이다. 1997년 브르조조프스키(Brzozowski) 등이 규명한 ERα LBD–타목시펜 복합체의 결정 구조(분해능 1.9 Å)에서, 타목시펜의 디메틸아미노에톡시(dimethylaminoethoxy) 측쇄가 H12를 보조활성인자(coactivator) 결합홈(groove)으로 밀어 넣어 활성형 구조의 완성을 방해하는 기전이 원자 수준에서 밝혀졌다[3].

타목시펜의 임상적 근거는 대규모 메타분석(meta-analysis)에서 확정되었다. 조기유방암시험자협력단(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG)은 1998년에 약 37,000명의 ER 양성 유방암 환자를 포함하는 55개 무작위대조 시험(randomized controlled trial)의 데이터를 합산 분석하였다[26]. 5년간의 타목시펜 보조 요법(adjuvant therapy)은 10년 재발 위험(recurrence risk)을 47% 감소시키고(비례 감소, proportional reduction), 유방암 사망률을 26% 감소시켰다. 이 효과는 ER 양성 환자에서만 나타났으며, ER 음성 환자에서는 유의한 이익이 관찰되지 않아, ER 상태가 치료 반응의 결정 인자임이 통계적으로 확정되었다. 2005년의 갱신된 메타분석에서도 이 결론은 유지되었으며, 15년 추적 데이터에서 타목시펜 5

SERM
selective estrogen receptor modulator(선택적 에스트로겐 수용체 조절자). 조직에 따라 ER 작용제 또는 길항제로 기능하는 리간드. 타목시펜(유방 길항, 자궁·뼈 작용), 랄록시펜(유방·자궁 길항, 뼈 작용)이 대표적이다. 조직 선택성은 H12 배치, 보조인자 환경, ER 아형 분포의 조합에 의해 결정된다.

년 사용의 생존 이익이 지속적으로 확인되었다[27].

타목시펜 이후의 전략은 에스트로겐 축의 다른 마디들을 겨냥하였다. 첫 번째 확장은 아로마타제 억제제(aromatase inhibitor, AI)이다. 6장에서 기술한 아로마타제(aromatase, CYP19A1)는 안드로겐에서 에스트로겐으로의 방향화(aromatization) 반응을 촉매하므로, 이 효소를 억제하면 리간드 공급 자체가 차단된다. 3세대 AI인 레트로졸(letrozole), 아나스트로졸(anastrozole), 엑세메스테인(exemestane)은 폐경 후 ER 양성 유방암에서 타목시펜 대비 우월한 무병생존율(disease-free survival)을 보여, 표준 보조 요법의 일부가 되었다. ATAC(Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) 시험에서 아나스트로졸 5년 투여군은 타목시펜 5년 투여군 대비 재발 위험을 추가로 13% 감소시켰다(ATAC Trialists' Group, 2005). 다만 AI는 폐경 전 여성에서는 난소 에스트로겐 합성을 되먹임 기전으로 증가시킬 수 있어, 원칙적으로 폐경 후 여성에서만 사용된다.

두 번째 확장은 수용체 분해 전략이다. 풀베스트란트(fulvestrant, ICI 182,780)는 에스트라디올과 구조적으로 유사한 스테로이드 골격에 긴 알킬 측쇄를 붙인 순수 길항제(pure antagonist)이자 선택적 에스트로겐 수용체 분해인자(selective estrogen receptor degrader, SERD)이다. 풀베스트란트는 ER에 결합하되 H12의 정상 배치를 완전히 방해하고, 수용체의 이량체화와 핵 이행을 저해하며, 궁극적으로 프로테아좀(proteasome) 의존적 ER 분해를 촉진한다[24]. 13장에서 기술한 수용체 분해 전략의 임상적 구현인 것이다. 주머니를 막는 법(타목시펜), 리간드를 끊는 법(AI), 수용체를 치우는 법(풀베스트란트) — 한 수용체 축을 세 지점에서 공략하는 이 무기고는, 수용체–리간드 축의 어느 마디든 개입 지점이 될 수 있다는 이 책의 관점을 임상이 증명한 사례다.

표 14-5. ER 표적 유방암 치료제 연대기

약물	작용 기전	ER 축 개입 지점	승인 연도	핵심 임상 근거	출처
타목시펜	SERM (유방 길항)	수용체 주머니	1977	EBCTCG 메타분석: 재발 47% ↓, 사망 26% ↓	EBCTCG, 1998
랄록시펜	SERM (유방·자궁 길항)	수용체 주머니	1997	MORE 시험: 침습성 유방암 72% ↓	Jordan, 2003
아나스트로졸	3세대 AI	리간드 공급 차단	2002	ATAC: 타목시펜 대비 재발 13% ↓	ATAC Trialists' Group, 2005
레트로졸	3세대 AI	리간드 공급 차단	2004	BIG 1-98: 타목시펜 대비 DFS 개선	Jordan, 2003
풀베스트란트	SERD (순수 길항 + 분해)	수용체 분해	2002	CONFIRM: 250 vs 500 mg, PFS 개선	Osborne, 1998

이 역사는 내성(耐性, resistance)의 역사이기도 하다. ER 양성 유방암의 약 30–40%가 초기 내분비 요법에 반응하지 않거나(일차 내성, de novo resistance), 반응 후 결국 재발한다(획득 내성, acquired resistance). 내성 기전은 복합적이다. ER 유전자(ESR1)의 리간드 결합 구역 돌연변이(예: Y537S, D538G)는 리간드 비의존적으로 H12를 활성형 배치에 고정시켜, 에스트로겐 차단에도 불구하고 수용체를 구성적으로 활성화한다. 또한 13장에서 기술한 바와 같이 성장인자 수용체(HER2, EGFR) 신호가 MAPK/ERK 경로를 통해 ER NTD의 AF-1을 인산화하면, 리간드 없이도 전사가 구동되어 내분비 요법을 우회할 수 있다. CDK4/6 억제제(palbociclib, ribociclib, abemaciclib)는 세포 주기 기계를 직접 겨냥하여 ER 양성 진행성 유방암의 치료 성과를 개선하였으며, 이는 ER 신호의 하류(downstream) 효과기를 표적으로 하는 전략의 성공 사례이다.

이 역사는 경계의 근거이기도 하다. ER 양성 세포의 증식이 에스트로겐 신호에 의존한다는 사실은, ER을 활성화하는 어떤 분자든 이론상 같은 세포의 증식을 밀 수 있음을 뜻한다. 에스트라디올의 ER 결합 Kd가 약 0.1–0.3 nM인 반면, 타목시펜의 Kd는 약 1–5 nM이고, 파이토에스트로겐의 상대 결합 친화도는 에스트라디올의 0.01–1% 수준이다. 약한 리간드라 하여 우려

에서 제외할 수 없는 이유는, 농도가 충분히 높으면 주머니 점유(occupancy)가 발생하고, 점유된 수용체가 부분적 활성을 유도할 수 있기 때문이다. 파이토에스트로겐과 유방암의 관계가 오래 논쟁되어 온 배경이며, 인삼을 포함한 에스트로겐성 논의가 효능의 언어만이 아니라 안전성의 언어로도 검토되어야 하는 이유다. 45장에서 이 문제를 정면으로 다룬다.

이 임상적 지형 위에서 인삼의 위치를 가늠하면, 물음은 두 갈래로 나뉜다. 하나는 효능 쪽이다: 진세노사이드의 ER 활성화가 폐경 증상 완화에 기여할 수 있는가. 다른 하나는 안전성 쪽이다: 그 활성화가 ER 양성 유방암 세포의 증식을 촉진할 위험이 있는가. 찬(Chan) 등(2002)의 데이터에서 Rg1은 MCF-7 세포 증식을 촉진하였으나, 활성 농도(10–100 μM)는 인삼 경구 투여 후 혈중 도달 농도(통상 nM 수준)와 큰 격차가 있었다[8]. 이 농도 격차는 생체 내(in vivo) 관련성을 평가하는 데 필수적 변수이며, 6장에서 세운 유효 농도 도달 가능성(도달 가능성의 축)의 직접적 적용이다. 역학(epidemiology) 차원에서, 아시아 인구 대상 코호트 연구들은 인삼 섭취와 유방암 위험 사이에 유의한 양의 상관(positive association)을 보고하지 않았으며, 일부 연구는 오히려 보호적 연관을 시사하였다[7]. 시험관 내 ER 활성화와 역학적 안전성 사이의 이 불일치는, 약한 리간드의 생체 이용률(bioavailability), 대사 전환, 복합 약리 작용(ERβ 경유 항증식 효과 등)이 개입할 수 있음을 시사하며, 이 문제의 정밀한 해부는 5부의 과제이다.

ER 축 세 지점 공략
① 수용체 주머니 차단 (SERM: 타목시펜, 랄록시펜) → H12 배치 교란. ② 리간드 공급 차단 (AI: 아나스트로졸, 레트로졸) → 방향화효소 억제. ③ 수용체 분해 (SERD: 풀베스트란트) → 프로테아좀 경로. 한 축을 세 마디에서 공략하는 전략의 모식.

14.5 조직 선택성의 실전 — SERM

에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER) 약리학은 13장에서 서술한 구조 원리가 임상으로 번역된 모범 사례다. 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM)는 동일 리간드가 조직에 따라 작용제(agonist) 또는 길항제(antagonist)로 기능하는 현상을 약물 설계에 이용한 약물군이다. 이 개념은 조던(Jordan VC)이 타목시펜(tamoxifen)의 뼈 보호 효과를 처음 보고하면서 형태를 갖추

었고[25], 이후 반세기에 걸쳐 유방암 예방, 골다공증 치료, 폐경 후 건강관리의 주축으로 자리 잡았다. SERM의 성공은 핵수용체 가족 전체에 '조직 선택적 리간드'라는 설계 패러다임을 제공했으며, 이 장에서 다루는 GR, MR 약리학의 원형(archetype)이 된다.

타목시펜은 1970년대 유방암 보조 요법으로 도입된 이래 가장 오래 연구된 SERM이다. 유방 상피에서 타목시펜은 ERα에 결합하여 나선 12(helix 12, H12)를 AF-2(activation function-2) 홈에서 이탈시키고, 보조활성인자(coactivator)의 LXXLL 모티프가 결합하는 소수성 면을 차단함으로써 길항제로 작동한다[28]. 그러나 자궁내막에서는 부분 작용제(partial agonist)로 전환되어 내막 증식과 자궁내막암 위험을 약 2~7배 올린다(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [EBCTCG], 2005). 뼈에서는 작용제 쪽으로 기울어 골밀도(bone mineral density, BMD)를 연간 1~2 % 유지하며, 혈중 LDL-콜레스테롤을 20~25 % 낮추는 지질 효과도 나타난다[25]. 이처럼 한 분자가 네 조직에서 세 가지 부호(길항, 부분 작용, 작용)를 내는 현상이 SERM 약리학의 핵심 질문이다.

타목시펜-ERα 복합체의 결정구조(PDB 3ERT, 해상도 1.9 Å)는 이 질문에 원자 수준의 답을 제공했다[28]. 타목시펜의 디메틸아미노에틸 측쇄가 H12를 보조활성인자 결합면의 소수성 홈 안으로 밀어 넣어, LXXLL 모티프의 접근을 물리적으로 차단한다. 같은 해 브르조조프스키(Brzozowski AM) 등은 랄록시펜-ERα 복합체(PDB 1ERR, 해상도 2.4 Å)를 보고하여, 피페리딘 측쇄가 H12를 타목시펜과는 다른 각도로 이동시킴을 확인했다[3]. 에스트라디올(estradiol) 결합 시 H12가 AF-2 면을 완성하여 보조활성인자를 모집하는 것과 대조적으로, 두 SERM은 각각 고유한 '어중간한 H12 자세'를 유도한다. 이 자세의 미세한 차이가 보조인자 선별을 바꾸며, 이것이 13장에서 정의한 구조 원리의 직접 증거다.

대규모 무작위 대조 시험은 타목시펜의 유방암 예방 효과를 확고히 했다. NSABP P-1 시험(N = 13,388)은 유방암 고위험 여성에서 타목시펜 5년 투여가 침습 유방암 발생을 49 % 감소

시킴을 보여주었다[29]. EBCTCG의 메타분석(개인 환자 데이터 기반, 약 144,900명 포함)은 ER 양성 유방암 환자에서 타목시펜 5년 보조 치료가 15년 재발률을 절반 가까이 줄이고, 유방암 사 망률을 약 3분의 1 감소시킨다고 확인했다[27]. 그러나 자궁내막 암 발생 위험이 약 2.4배(연간 절대 위험 약 0.2 %), 정맥 혈전색 전증(venous thromboembolism, VTE) 위험이 약 2~3배 상승 하는 대가가 동반되었고, 이 한계가 다음 세대 SERM 개발의 동 기가 되었다.

랄록시펜(raloxifene)은 유방과 자궁 모두에서 길항 쪽으로 기울면서 뼈에서는 작용제로 남는 프로필을 보여, 골다공증 치료제로 승인되었다. MORE 시험(Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation; N = 7,705)은 폐경 후 골다공증 여성에서 랄록시펜 60 mg/일이 3년간 새로운 척추 골절 위험을 30 % 줄이고(RR 0.70, 95 % CI 0.55~0.89), 동시에 침습 유방암 발생을 76 % 감소시켰다[30]. 이 유방암 감소는 사전 지정 2차 종점이었으나, 그 크기가 후속 시험 설계의 근거가 되었다. STAR 시험(Study of Tamoxifen and Raloxifene; N = 19,747)은 유방암 고위험 폐경 후 여성에서 랄록시펜이 침습 유방암 예방에서 타목시펜과 동등하면서(RR 1.02, 95 % CI 0.82~1.28), VTE 발생이 유의하게 적고(RR 0.70), 자궁내막암과 백내장 발생도 낮음을 보여주었다[31].

3세대 SERM은 남은 임상적 빈틈을 메우려는 시도다. 바제독시펜(bazedoxifene)은 자궁내막에서의 길항 특성이 랄록시펜보다 강하여, 결합형 에스트로겐과 병용하는 조직선택적 에스트로겐 복합체(tissue-selective estrogen complex, TSEC)로 개발되었다. 3년 무작위 시험(N = 7,492)에서 바제독시펜 20~40 mg은 척추 골절 위험을 42 % 감소시켰고(HR 0.58, 95 % CI 0.38~0.89), 자궁내막 증식률은 위약과 차이가 없었다[32]. 라소폭시펜(lasofoxifene)은 PEARL 시험(N = 8,556)에서 척추 골절 위험을 42 % 줄이고(HR 0.58, 95 % CI 0.47~0.70), ER 양성 유방암을 81 % 감소시켰으나(HR 0.19, 95 % CI 0.07~0.56), 혈전 위험 상승이 여전했다[33]. 이 결과는 H12 위치 조정만으로는 혈전 위험이라는 에스트로겐 신호의 간접 결과까

지 분리하기 어렵다는 SERM 설계의 한계를 보여준다.

이 조직 선택성의 기계학은 13장에서 이미 갖춰진 세 축으로 요약된다. 첫째, SERM에 의한 H12의 어중간한 자세가 AF-2 면의 형태를 변경한다. 둘째, 각 조직은 고유한 보조인자 사회(coregulator repertoire)를 가지며 — 예컨대 유방 상피에서는 보조활성인자 SRC-1(steroid receptor coactivator-1)이 풍부하고, 뼈에서는 SRC-2가 우세하다 — H12의 미세한 차이가 이 사회에서 어떤 인자가 선발되는지를 결정한다(10장 참조). 셋째, ERα와 ERβ의 발현 비율이 조직마다 다르다 — ERα가 우세한 유방과 자궁내막에서 타목시펜의 작용제/길항제 부호가 달라지는 반면, ERβ가 풍부한 뼈와 심혈관에서는 SERM이 일관되게 작용제 쪽으로 기운다. 이 세 축의 조합이 표 14-9에 정리된 SERM별 조직 손익계산서를 만든다.

표 14-9. SERM의 조직별 약리 프로필 비교

약물	유방	자궁내막	뼈(BMD 변화)	LDL 변화	VTE 위험	출처
타목시펜	길항제	부분 작용제(내막암 RR 2.4)	작용제(+1~2 %/yr)	↓ 20~25 %	↑ RR 2~3	Shiau et al., 1998; EBCTCG, 2005
랄록시펜	길항제	길항제	작용제(+1~2 %/yr)	↓ 10~15 %	↑ RR 1.4	Cummings et al., 1999
바제독시펜	길항제	강한 길항제	작용제(+1.1 %/yr)	↓ 5~8 %	↑ RR 1.3	Silverman et al., 2008
라소폭시펜	길항제	길항/중립	작용제(+2.2 %/yr)	↓ 25 %	↑ RR 1.8	Cummings et al., 2010

[그림 14-1 자리]

가로축에 유방, 자궁내막, 뼈, 지질 네 조직을 배치하고, 세로축에 작용제(+) 대 길항제(-) 부호의 크기를 나타낸다. 타목시펜(적색)은 유방에서 (-), 자궁내막에서 약한 (+), 뼈와 지질에서 (+)를 보인다. 랄록시펜(청색)은 유방과 자궁 모두 (-), 뼈와 지질에서 (+)다. 바제독시펜(녹색)과 라소폭시펜(보라)을 추가하여 세대별 프로필 변화를 비교한다. 아래에 H12 각도, 보조인자 사회, ERα/ERβ 비율이라는 세 축을 도해로 표시한다.

그림 14-1. SERM의 조직별 손익계산서

SERM의 조직 선택성 원리는 ER 너머로 확장된다. GR에서의 해리 글루코코르티코이드(14.6절), MR에서의 비스테로이드성 길항제(14.8절), 그리고 다른 핵수용체 가족의 선택적 조절제 모두 동일한 논리 — 리간드가 H12 자세, 보조인자 레퍼토리, 아형 분포의 조합을 통해 조직 특이적 부호를 낸다 — 에 기초한다. 이 점에서 SERM은 핵수용체 약리학 전체의 원형이며, 9장에서 정의한 리간드–수용체 상호작용의 연속 스펙트럼 모형이 임상에서 검증된 첫 사례다. 11장에서 논의한 후성유전학적 맥락도 SERM 반응의 개인 차이에 기여한다 — ER 프로모터의 메틸화 상태가 조직별 ER 아형 발현을 변경하여 SERM의 최종 부호를 수정할 수 있다.

인삼 성분 중 진세노사이드(ginsenoside) Rg1은 에스트로겐 유사 활성을 보이면서도 조직 선택적 특성을 나타낸다. 찬(Chan RYK) 등은 Rg1이 ERα를 통해 에스트로겐 반응 유전자(pS2 등)의 전사를 유도하되, 그 효력이 17β-에스트라디올의 약 1/1000에 불과함을 MCF-7 세포에서 보고했다[8]. 주목할 점은 Rg1이 골아세포(osteoblast)에서는 분화 촉진 효과를 보였으나 자궁 조직에서는 유의한 증식 촉진이 없었다는 것이며, 이는 전형적 SERM 프로필과 유사하다. 진세노사이드의 약한 결합 친화도가 조직별 보조인자 역치(threshold)와 상호작용하여, 보

SERM(선택적 에스트로겐 수용체 조절제)
Selective Estrogen Receptor Modulator. 조직에 따라 에스트로겐 작용제 또는 길항제로 기능하는 ER 리간드 약물군으로, 타목시펜, 랄록시펜, 바제독시펜 등이 포함된다.

H12 위치와 SERM 효과
H12(나선 12번)의 위치가 보조인자 결합 표면을 결정한다. 작용제 형태에서는 H12가 AF-2 표면을 완성하여 NCOA1 보조활성화인자가 결합하는 도킹 홈을 형성하지만, 길항제가 결합하면 H12가 이 홈을 덮어 보조활성화인자 결합을 차단하고 보조억제인자(CoRNR 모티프) 결합면을 노출한다. 타목시펜의 디메틸아미노에틸기와 랄록시펜의 피페리딘기가 H12를 서로 다른 각도로 밀어내어 조직별 부호 차이를 유발한다.

TSEC(조직선택적 에스트로겐 복합체)
Tissue-Selective Estrogen Complex. SERM(리간드)과 결합한 ER 이량체가 조직별 보조인자 레퍼토리와 만나 형성하는 기능적 단위. 같은 리간드-ER 쌍이라도 조직마다 다른 TSEC이 형성되어 서로 다른 유전자 발현 프로필을 만든다.

조활성인자가 풍부한 뼈에서는 역치를 넘고 자궁내막에서는 넘지 못하는 선택적 활성 패턴을 만들 수 있다. 12장에서 논의한 번역후 수식의 세포 맥락 의존성이 이 조직 선택적 거동을 부분적으로 설명하며, 이 발견은 인삼이 폐경 후 여성에서 골보호 효과를 나타내면서 자궁내막 위험을 높이지 않는 역학적 관찰과 일치한다[7].

14.6 당질코르티코이드 수용체 — 편재하는 관리자

GR(glucocorticoid receptor, NR3C1)는 이 책에서 가장 자주 등장해 온 수용체다. 6장의 편재성(ubiquity), 5장의 코르티솔 사분법(cortisol quadrant), 3장의 시상하부–뇌하수체–부신(hypothalamic–pituitary–adrenal, HPA) 축 되먹임이 모두 이 기계의 일이다. GR은 거의 모든 유핵 세포에 발현되며, 단일 수용체가 대사, 면역, 발달, 인지, 행동에 걸쳐 이토록 넓은 관할을 행사하는 예는 핵수용체 가족에서 유일하다[34]. GR의 이 편재성은 글루코코르티코이드(glucocorticoid, GC) 치료의 힘인 동시에 부작용의 근원이며, '한 분자로 모든 조직에 명령하는 관리자'라는 은유가 그 양면성을 잘 포착한다.

GR를 통째로 없앤(knockout) 생쥐의 표현형은 이 수용체가 생존에 필수임을 증명했다. 콜(Cole TJ) 등은 GR 유전자(Nr3c1) 전체 결실 생쥐가 폐포 II형 세포의 표면활성제(surfactant) 단백질 발현 부전으로 폐가 성숙하지 못해, 출생 직후 수 시간 내 호흡 부전으로 사망한다고 보고했다[35]. 이 생쥐의 부신 피질은 코르티코스테론 음성 되먹임 부재로 극도로 비대해졌고(야생형 대비 중량 약 3~5배), 간의 당신생 효소(phosphoenolpyruvate carboxykinase, tyrosine aminotransferase)의 발현이 소실되었으며, 흉선 세포의 GC 매개 세포자멸사(apoptosis)도 사라졌다. 이 결과는 GR가 폐 성숙, HPA 축 되먹임, 포도당 항상성, 면역 세포 선택이라는 최소 네 가지 생존 필수 기능을 한 유전자에서 수행함을 한 실험으로 보여주었다.

GR의 모듈 구조는 스테로이드 수용체 가족과 공유하지만, 기능적 세부는 고유하다. N-말단의 전사활성화 도메인(AF-1)은 리간드 없이도 전사를 조절할 수 있으며, 고유하게 무질서한(intrinsically disordered) 구조가 보조인자 상호작용의 유연성을 제공한다. 중앙의 DNA 결합 도메인(DBD)은 글루코코르티코이드 반응 요소(glucocorticoid response element, GRE; 합의 서열 5'-AGAACAnnnTGTTCT-3')를 인식하며, 9장에서 논의한 아연 손가락(zinc finger) 두 개가 각각 특이적 서열 인식과 이합체화를 담당한다. C-말단의 리간드 결합 도메인(LBD)은 코르티솔 결합 시 분자내 재편성을 거쳐 13장에서 분석한 H12 자세를 통해 보조인자 선별을 수행한다. 이 세 도메인 사이의 상호 소통(interdomain communication)이 GR 신호의 복잡성을 결정한다.

합성 리간드의 세계도 GR에서 가장 크다. 덱사메타손(dexamethasone)의 항염증 역가는 코르티솔의 25~30배이며, 9α-플루오르 치환이 GR 결합 친화도를 높이고(Kd 약 1~3 nM, 코르티솔의 Kd 약 10~20 nM 대비), 11β-하이드록시기의 배향 변경이 Na 저류 역가를 실질적으로 제거한다[34]. 프레드니솔론(prednisolone)은 항염증 역가가 코르티솔의 4배이나 Na 저류가 약간 남아 있으며, 생물학적 반감기는 12~36시간으로 코르티솔의 8~12시간보다 길다. 메틸프레드니솔론(methylprednisolone)은 6α-메틸기 추가로 역가가 5배, Na 저류가 더 줄었다. 이러한 합성 GC 간의 약력학 차이는 표 14-7에 정리하였으며, 임상 선택에서 역가, 반감기, 광물코르티코이드 활성의 균형이 핵심 고려사항이다.

표 14-7. 합성 글루코코르티코이드의 약리학적 비교

약물	항염증 상대 역가	Na 저류 상대 역가	생물학적 반감기(h)	GR 결합 Kd(nM)	출처
코르티솔(cortisol)	1	1	8~12	10~20	Rhen & Cidlowski, 2005
프레드니솔론(prednisolone)	4	0.8	12~36	5~10	Rhen & Cidlowski, 2005
메틸프레드니솔론(methylprednisolone)	5	0.5	12~36	4~8	Rhen & Cidlowski, 2005
덱사메타손(dexamethasone)	25~30	0	36~72	1~3	Rhen & Cidlowski, 2005
베타메타손(betamethasone)	25~30	0	36~72	1~3	Rhen & Cidlowski, 2005

GR 각론의 핵심은 한 기계가 두 개의 팔을 갖는다는 사실이다. 첫째 팔은 트랜스활성화(transactivation)다 — GR가 이합체로 GRE에 결합하여 표적 유전자를 켠다. 대표적 표적에는 글루코코르티코이드 유도 류신 지퍼(glucocorticoid-induced leucine zipper, GILZ), 이중특이성 탈인산화효소 1(dual-specificity phosphatase 1, DUSP1/MKP-1), 세린 단백질분해효소 억제제(serine protease inhibitor, SLPI), 혈청-글루코코르티코이드 유도 인산화효소 1(serum- and glucocorticoid-induced kinase 1, SGK1) 등이 있다(De Bosscher et al., 2003). 이들 유전자 산물은 NF-κB 경로 억제, MAPK 불활성화, 항미생물 방어 등 항염증 효과를 중개한다. 그러나 같은 팔에서 포도당신생 효소(PEPCK, G6Pase), 근육 단백질 이화 유전자(MuRF1, MAFbx), 골 흡수 촉진 인자도 활성화되며, 이것이 GC 장기 투여의 대사 부작용 — 스테로이드 당뇨, 근위축, 골다공증 — 의 분자적 기반이다.

둘째 팔은 트랜스리프레션(transrepression)이다 — GR가 단량체로 NF-κB(nuclear factor κB), AP-1(activator protein-1) 등 전사인자와 단백질-단백질 상호작용을 통해 염증 유전자를 끈다(De Bosscher et al., 2003). 이 기전에서 GR는 DNA에 직접 결합하지 않으며, NF-κB의 p65(RelA) 소단위

와의 물리적 결합이 핵심이다. 트랜스리프레션으로 억제되는 유전자에는 TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8,COX-2(cyclooxygenase-2), iNOS(inducible nitric oxidesynthase) 등 주요 염증 매개체가 포함된다. 추가 기전으로 GR가 HDAC2(histone deacetylase 2)를 염증 유전자 프로모터로모집하여 히스톤 아세틸화를 제거하는 경로도 알려져 있으며,이는 11장에서 서술한 후성유전학적 조절의 직접 사례다. 임상에서 GC의 항염증 효과 상당 부분이 이 팔에서 나오므로, 두 팔을 분리하면 부작용 없는 항염증제를 설계할 수 있다는 소망이반세기 동안 지속되었다.

라이하르트(Reichardt HM) 등이 만든 GRdim 생쥐는 두 팔의 분리 가능성을 처음으로 생체에서 시험한 유전학적 도구다. GR DBD의 464번 아미노산(A458T 점돌연변이)을 도입하여 이합체화를 깨뜨린 이 생쥐는, GRE 매개 트랜스활성화가 크게 손상되었으나 NF-κB, AP-1 매개 트랜스리프레션은 상당 부분 보존되었다[36]. 중요하게도 GRdim 생쥐는 출생 후 생존하여 정상에 가까운 수명을 보였다 — Cole 등의 전체 녹아웃(1995)이 출생 직후 치사적이었던 것과 대조적이다. 이 결과는 GR의 생존 필수 기능 중 상당 부분이 GRE 의존적 트랜스활성화가 아니라 비GRE 경로(트랜스리프레션 포함)에 있을 가능성을 시사했다. 다만 후속 연구는 GRdim 생쥐에서도 일부 GRE 의존 유전자(예: DUSP1)가 잔존 활성을 보이며, 트랜스리프레션도 특정 유전자에서 불완전함을 밝혀, 두 팔의 분리가 처음 기대만큼 깨끗하지 않다고 수정했다.

두 팔의 분리를 약물로 구현하려는 시도가 선택적 GR 작용제(selective glucocorticoid receptor agonist, SEGRA) 또는 선택적 GR 조절제(SEGRM)의 개발이다. 이상적 SEGRA는 트랜스리프레션은 유지하면서 트랜스활성화를 억제하여, 항염증 효과는 보존하고 대사 부작용은 줄인다. 화합물 A(Compound A, CpdA), RU24858, ZK 245186(mapracorat) 등 여러 후보가 시험관에서 해리 프로필을 보였으나, 생체에서는 분리가 불완전하거나 약동학적 한계로 임상 개발이 중단되었다(De Bosscher et al., 2003). 이 난관은 두 팔이 기계적으로 완전히 독립적이지 않다는 GRdim의 교훈과 일맥상통하며, SERM의 상대적 성공

(14.5절)과 대비된다. SERM에서는 조직 간 보조인자 차이가 분리의 축이었으나, GR에서는 두 팔이 같은 조직 안에서 공존하므로, 분리의 난이도가 본질적으로 높다.

GR의 아이소폼(isoform) 다양성도 기능적 복잡성을 더한다. 선택적 스플라이싱으로 생성되는 GRβ는 엑손 9β가 엑손 9α를 대체하여 LBD의 C-말단 15개 아미노산이 비보존 서열 15개로 치환되며, 그 결과 리간드를 결합하지 못하고 GRα에 대해 우성 음성(dominant negative) 효과를 발휘한다[37]. GRβ의 발현은 조직마다 다르고, 염증 사이토카인(TNF-α, IL-1β)에 의해 상향 조절되어 획득성 GC 저항성의 한 기전이 된다(14.7절에서 상세히 다룸). 번역 개시점 차이로 생성되는 GR-A(전장)와 GR-B(N-말단 27개 아미노산 추가) 변이체도 알려져 있으며, AF-1 영역의 차이로 전사활성화 능력이 2배 이상 차이 난다. 이러한 아이소폼 다양성은 GR 신호의 세포 맥락 의존성을 한 층 더 풍부하게 만든다.

[그림 14-2 자리]

중앙에 코르티솔을 문 GR를 배치하고, 왼쪽에 GRE 이합체 결합(트랜스활성화)으로 GILZ, DUSP1, SGK1 등 항염증 및 대사 유전자를 켜는 경로를, 오른쪽에 NF-κB p65, AP-1 c-Jun과의 단량체 단백질 상호작용(트랜스리프레션)으로 TNF-α, IL-6, COX-2 등 염증 유전자를 끄는 경로를 대칭적으로 나타낸다. 하단에 GRdim 돌연변이(A458T)의 효과를 파선 화살표로 표시하여, 왼팔은 크게 손상되고 오른팔은 부분 보존됨을 시각화한다.

GR 두 팔 모형

왼팔(트랜스활성화): GR 이합체 → GRE 결합 → GILZ, DUSP1, SGK1, PEPCK 등 활성화. 유익(항염증)과 해악(대사 부작용)이 공존한다. 오른팔(트랜스리프레션): GR 단량체 → NF-κB p65, AP-1 c-Jun과 물리적 결합 → TNF-α, IL-6, COX-2 억제. 부분 항염증 효과를 대가한다. GR 생리적 리간드 결합 활성화를 원점화하여 전사 활성화에 전념하는 것이 SEGRA(선택적 GR 작용제)이다.

트랜스리프레션(transrepression)

SEGRA(선택적 GR 작용제)

그림 14-2. GR의 두 팔

진세노사이드 Rg1은 GR에 직접 결합하는 식물 유래 작용제로서, 합성 SEGRA가 달성하지 못한 해리 프로필을 천연물에서 실현할 가능성을 보여주었다. 두(Du J) 등은 Rg1이 GR에 결합하여 마우스 복강 대식세포에서 LPS 유도 TNF-α, IL-6,

MCP-1 분비를 덱사메타손과 유사하게 억제하면서(IC50 약 10~50 μM), 혈당 상승과 흉선 위축 등 대사 부작용은 유의하게 적음을 증명했다[38]. GR 길항제 RU486(mifepristone)은 이 효과를 차단했고, siRNA에 의한 GR 녹다운도 Rg1의 항염증 효과를 소실시켜, GR 의존성이 확인되었다. 김(Kim) 등의 후속 연구는 Rg1 외에 Rb1, Rc, Rd, Re, Rf 등 여러 진세노사이드가 각각 다른 GR 결합 친화도(Kd 범위 약 1~100 μM)와 트랜스활성화/트랜스리프레션 비율을 나타냄을 체계적으로 비교했다[39]. 이 결과는 인삼의 복합 진세노사이드 혼합물이 단일 합성 GC와 달리 GR 신호를 다차원적으로 조율할 가능성을 시사하며, 5장 의 코르티솔 사분법에서 인삼이 '스트레스 적응제(adaptogen)' 역할을 하는 관찰의 분자적 기반 중 하나로 해석할 수 있다.

14.7 감수성의 병리학 — GR가 어긋날 때

GR 신호의 임상 지형은 리간드(코르티솔)의 과부족만으로 그려지지 않는다. 같은 코르티솔 농도에서도 수용체 쪽 감수성이 다르면 결과가 다르다 — 크루소스(Chrousos GP)가 1982년에 정의한 '일차성 코르티솔 저항성(primary cortisol resistance)'이 그 극단이다[40]. 이 개념은 5장의 코르티솔 사분법 중 '정상 또는 상승된 코르티솔 / 비정상 반응' 사분면에 해당하며, 핵수용체 신호의 해석에서 수용체 쪽 변수의 중요성을 임상적으로 증명한 첫 사례다. 감수성의 변이는 극단적 단일유전자 질환에서 흔한 다형성에 이르는 연속선 위에 분포하며, 이 연속선이 6부의 해석 틀에 직접 투입된다.

가족성 글루코코르티코이드 저항성(familial glucocorticoid resistance, FGR; Chrousos 증후군)은 GR(NR3C1) 유전자의 불활성화 돌연변이가 일으키는 희귀 유전 질환이다. 유전 양식은 불완전 침투의 상염색체 우성 또는 열성이며, 환자의 조직 수준 GC 감수성이 전반적으로 저하된다. HPA 축 음성 되먹임이 약화되어 ACTH가 보상적으로 상승하고(3장의 되먹임 원리가 병리적으로 작동하는 사례), 그 결과 부신 안드로겐

(dehydroepiandrosterone, DHEA; androstenedione)과 11-데옥시코르티코스테론(deoxycorticosterone, DOC)이 과다 분비된다[40]. 임상 양상은 여성에서의 안드로겐 과다(다모증, 여드름, 월경 불순, 불임), 남성에서의 부신 잔여 종양(adrenal rest tumor)과 불임, 그리고 DOC의 광물코르티코이드 효과에 의한 고혈압과 저칼륨혈증이다. 중요하게도 쿠싱증후군의 표현형(중심성 비만, 만월형 안모, 피부 선조)은 나타나지 않는다 — 코르티솔이 높아도 수용체가 충분히 반응하지 못하기 때문이다.

허리(Hurley DM) 등은 1991년 한 가족에서 GR LBD의 점돌연변이(Val641→Ile, 일부 문헌에서 코돈 729)를 확인하여, 단일 아미노산 치환이 리간드 결합 친화도를 약 3배 감소시켜 이 질환을 일으킴을 증명했다[41]. 이 발견 이후 20개 이상의 GR 불활성화 돌연변이가 보고되었으며, 이들은 주로 LBD(엑손 5~9)에 집중되어 리간드 결합 친화도 감소(Kd 2~6배 상승), GR의 핵 이행(nuclear translocation) 장애, 보조활성인자와의 상호작용 감소, 또는 전사활성화 능력 저하를 초래한다. 13장에서 분석한 H12 자세와의 관련성이 흥미로운데, 일부 돌연변이(예: I559N, L753F)는 H12 안정화에 필요한 소수성 접촉을 파괴하여 AF-2 면의 구조적 붕괴를 초래하고, 이는 코르티솔 결합은 가능하되 보조활성인자 모집이 실패하는 기전이다.

극단 사이의 연속선에는 흔한 다형성과 획득된 조절이 있다. GR 유전자의 여러 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)이 GC 감수성의 개인 차이와 연관된다(표 14-8). N363S 다형성(엑손 2, 빈도 4~7 %)은 시험관에서 전사활성화 능력을 약 2배 높이며, 보유자에서 체질량지수(BMI) 상승, 코르티솔 억제 시험의 과민 반응, 인슐린 저항성이 관찰되었다[42]. BclI 다형성(인트론 2, 빈도 33~40 %)은 GR mRNA 안정성 증가와 연관되어 내장지방 축적, 대사증후군 위험 상승에 기여한다[43]. ER22/23EK 다형성(엑손 2, 빈도 3~7 %)은 GR-A와 GR-B 번역체 비율을 변경하여 상대적 GC 저항성을 초래하지만, 역설적으로 유리한 대사 프로필(낮은 LDL-콜레스테롤, 높은 인슐린 감수성)과 장수에 연관된다[44]. 이 역설은 GC 감수성이 낮으면 만성 GC 노출의 대사 해악이 줄어든다는

해석과 일치한다.

표 14-8. GR 유전자 주요 다형성과 임상 표현형

다형성	위치	빈도(%)	기능 변화	임상 연관	출처
N363S	엑손 2	4~7	전사활성화 ↑ 약 2배	BMI ↑, 인슐린 저항성, 관상동맥 질환	Huizenga et al., 1998
BclI	인트론 2	33~40	GR mRNA 안정성 ↑	내장지방 ↑, 대사증후군 위험 ↑	van Rossum et al., 2003
ER22/23EK	엑손 2	3~7	GR-A/GR-B 번역체 비율 변경	GC 저항성, 유리한 대사 프로필, 장수	van Rossum et al., 2002
GRβ 과발현	다양	–	GRα 우성 음성 억제	스테로이드 저항성 천식, 류마티스 관절염	Bamberger et al., 1995

획득성 GC 저항성은 유전적 변이보다 임상에서 훨씬 흔하며, 그 핵심 기전 중 하나가 GRβ 아이소폼의 과발현이다. 14.6절에서 소개한 GRβ는 리간드를 결합하지 못하면서 GRα와 이합체를 형성하여 우성 음성 효과를 발휘한다[37]. 염증 사이토카인(TNF-α, IL-1β, IL-6)과 T 세포 활성화 신호(CD28 공동자극)는 GRβ 발현을 상향 조절하여, 염증이 GC 저항성을 스스로 강화하는 양성 피드백 고리(positive feedback loop)를 형성한다. 이 기전은 3장의 되먹임 원리가 병리적으로 전복된 사례 — 음성 되먹임이어야 할 GC-면역 고리가 양성 되먹임으로 전환됨 — 로 이해할 수 있다. 추가로, p38 MAPK 활성화에 의한 GR 세린 226 인산화가 GR의 핵 이행과 전사활성화를 억제하며, 이는 12장에서 논의한 번역후 수식이 수용체 감수성을 직접 조절하는 사례다.

스테로이드 저항성 천식(steroid-resistant asthma)은 획득성 GC 저항성의 가장 잘 연구된 임상 모형이다. 중증 천식 환자의 약 5~10 %가 고용량 흡입 또는 경구 GC에 적절히 반응하지 않으며, 이들은 의료 비용의 불균형적 비중(전체 천식 비용의 약 50 %)을 차지한다. 기전적으로는 GRβ 과발현 외에, HDAC2 활성 감소(산화 스트레스와 니트로화에 의한)로 GR-HDAC2 복합체의 프로모터 모집이 줄어 트랜스리프레션이 약화되고, GR의 핵 내 체류 시간이 단축되며, GRE 접근성이 감소한다. 이 다층적 저항 기전은 11장에서 서술한 후성유전학적 맥락(히스

톤 변형, 크로마틴 접근성)이 GR 신호를 조절하는 임상적 실례다. 테오필린(theophylline)의 저용량 투여가 HDAC2 활성을 회복시켜 스테로이드 감수성을 부분 복원한다는 관찰은, 후성유전학적 경로를 표적으로 한 감수성 복원 전략의 가능성을 열었다.

GC 감수성의 반대 극단, 즉 과감수성(hypersensitivity)도 임상적 의미가 있다. N363S 다형성 보유자에서 보이는 과감수성은 낮은 코르티솔 농도에서도 대사 효과가 과도하게 나타나, 중심성 비만, 인슐린 저항성, 2형 당뇨로 이어질 수 있다[42]. 만성 스트레스나 주요 우울장애(major depressive disorder)에서 관찰되는 HPA 축 과활성과 GR 감수성 변화(초기 과감수성에서 만성화 시 저항성으로의 전환)도 이 연속선 위에 위치한다. 이 감수성의 축은 6부의 해석 틀에 직접 들어온다 — 인삼이 HPA 축의 재설정(resetting)에 관여한다면, 그 기전은 리간드(코르티솔) 농도 조절뿐 아니라 수용체 감수성의 양방향 정상화(normalization)를 포함해야 한다.

[그림 14-3 자리]

가로축에 GC 감수성의 연속 스펙트럼을 배치한다. 왼쪽 극단에 가족성 GR 저항성(NR3C1 돌연변이, 대사 과발현)을, 오른쪽 극단에 GC 과감수성(N363S 다형성, 낮은 만성 코르티솔 환경에서 대사 효과 과도)을 위치시킨다. 중앙의 정상 범위를 기준으로 흔한 다형성(BclI, ER22/23EK)의 위치를 표시한다. 염증 표지자 살표로 염증(왼쪽 이동), 만성 스트레스(양방향), 인삼 투여(중앙 쪽 정상화)에 의한 감수성 변화를 나타낸다.

가족성 글루코코르티코이드 저항성(Ch

GR(NR3C1) 유전자의 불활성화 돌연변이로 조절수준의 GC 감수성이 전반적으로 저하된 상태.

HPA 축 억제 회로의 재설정이 어려움.

GR 감수성 연속선

시계 구성 요소로 왼쪽 끝에 감수성 GC

DOE가 보상적으로 저항성(GR 돌연변이: KO 상속, 노 응 코르티

형 여어, 큰드로겐 과 손에도 무반응) 오르 타와 광물코르티코이 쪽 끝에 GC 과감수성(N363S: 낮은 코르티 끈날 상실 돌연변이 손에도 과도 반응), 중 앙에 정상 범위를 배치 질과 복합체를 형성하 하는 연속 스펙트럼이 여 아세형의 기능까지 다. BclI 역전 과잉수정 원계하는 현상이다. 속)와 ER22/23EK(약 간 저항성 쪽으로 표시 하고, 특징성 저항성(GRβ 과발현 HDAC2 손상과 만성 스트레스 에 의한 후수성 이동을 서 과법위하게 관찰된 화살표로 나타낸다.

이상 우성(dominant negative)

그림 14-3. GR 감수성의 연속선

인삼의 스트레스 적응(adaptogenic) 효과는 GR 감수성의 양방향 조절로 설명될 수 있다. 이(Lee S)와 이(Rhee DK)의 체계적 고찰에 따르면, 인삼 또는 진세노사이드 투여는 만성 스트레스로 상승한 혈중 코르티코스테론(코르티솔의 설치류 상동체)을

정상화하면서 해마(hippocampus)의 GR 발현을 회복시켜, HPA 축의 되먹임 민감도를 복원한다[45]. 14.6절에서 확인한 Rg1의 해리 GR 작용제 프로필[38]과 결합하면, 진세노사이드는 GR의 두 팔 중 트랜스리프레션 쪽을 선호하면서 동시에 수용체 감수성의 재설정을 촉진하는 이중 기전을 통해 스트레스 적응 효과를 발휘할 수 있다. 구체적으로, Rg1은 해마 GR의 핵 이행을 촉진하여 HPA 축 음성 되먹임을 강화하고, 동시에 해마 뉴런에서 GRβ/GRα 비율을 정상화하여 획득성 저항성을 교정할 가능성이 있다. 이 해석은 5장의 코르티솔 사분법에서 인삼이 '정상화제(normalizer)' 역할을 하는 관찰과 부합하며, 향후 인삼-GR 감수성 연구의 방향을 제시한다.

14.8 광물코르티코이드 수용체 — 이름보다 넓은 관할

MR(mineralocorticoid receptor, NR3C2)는 1987년 아리자(Arriza JL) 등에 의해 래트(rat) cDNA로부터 클로닝되면서 뜻밖의 사실을 드러냈다. GR와의 아미노산 서열 유사성이 DNA 결합 도메인(DBD)에서 94 %, 리간드 결합 도메인(LBD)에서 57 %로 스테로이드 수용체 가족 중 최고였고, 시험관 결합 실험에서 코르티솔(cortisol)을 알도스테론(aldosterone)과 거의 동일한 친화도(Kd 약 0.5~2 nM)로 결합한 것이다[4]. 혈중 유리 코르티솔 농도는 알도스테론의 100~1000배에 달하므로, 질량 작용의 법칙(law of mass action)에 따르면 MR는 생체에서 코르티솔에 의해 상시 점령당해야 마땅했다. 이 역설 — 알도스테론 특이적 수용체가 왜 코르티솔과 동등한 친화도를 갖는가 — 이 MR 생물학의 첫 번째 질문이 되었다.

그 답은 펀더(Funder JW) 등이 제시한 '11β-HSD2 문지기(gatekeeper)' 가설이다. 11β-하이드록시스테로이드 탈수소효소 2형(11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2, 11β-HSD2)은 알도스테론 표적 상피 — 신장 원위 세뇨관과 집합관, 결장 상피, 침샘 관상세포 — 에서 NAD^+ 의존적으로 코르티솔의 C11 하이드록시기를 산화하여 비활성 코르티손

(cortisone)으로 전환함으로써, MR에 알도스테론만 접근하도록 보호한다[46]. 알도스테론은 C11–C18 반(半)아세탈(hemiacetal) 고리 구조가 11β-HSD2의 기질이 되지 못하게 하여 이 효소를 우회한다. 감초(licorice) 속 글리시리진산(glycyrrhizinic acid)이 11β-HSD2를 억제하면 코르티솔이 MR를 점령하여 거짓 알도스테론증(pseudohyperaldosteronism) — 고혈압, 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증 — 이 발생하며, 이것이 문지기 가설의 자연 실험적 증거다. 선천적 11β-HSD2 결핍(apparent mineralocorticoid excess syndrome)도 동일한 표현형을 보인다.

MR에는 형제 GR와 다른 결합 화학의 개성이 있다. MR의 LBD는 GR보다 약간 넓은 리간드 결합 포켓을 가지며, 알도스테론의 C18 알데히드기와 수소결합 네트워크를 형성하는 Asn770과 Ser810(인간 MR 번호)이 알도스테론 특이적 접촉점이다. 9장에서 분석한 리간드–수용체 상호작용 원리에 따르면, MR는 스테로이드 수용체 가족 중 리간드 결합 해리 속도(off-rate)가 가장 느린 편이어서, 일단 결합하면 오래 지속되는 신호를 보낸다 — 이는 알도스테론의 느린 전사 반응(효과 발현까지 수 시간)과 부합한다. 또한 MR는 GR와 이종이합체(heterodimer)를 형성할 수 있으며, MR–GR 이종이합체는 MR 동종이합체와 다른 전사 프로그램을 구동하여, 코르티솔/알도스테론 비율에 따라 유전자 발현 패턴이 달라지는 또 다른 조절 차원을 제공한다.

이름이 가리키는 전해질 조절 — 상피 MR(epithelial MR)의 기능 — 은 이 수용체의 가장 오래된 관할이다. 신장 집합관 주세포(principal cell)에서 알도스테론–MR 복합체는 상피 나트륨 채널(epithelial sodium channel, ENaC) 소단위(α, β, γ)와 Na^+/K^+-ATPase α1 소단위의 전사를 활성화하고, SGK1(serum- and glucocorticoid-induced kinase 1)의 발현을 유도하여 ENaC 막 삽입을 촉진함으로써 Na^+ 재흡수와 K^+ 분비를 증가시킨다. 이 경로의 과활성(일차성 알도스테론증, Conn 증후군: 부신 선종에서 알도스테론 자율 분비)은 저레닌 고혈압과 저칼륨혈증을, 결핍(일차성 부신부전, Addison병)은

저혈압, 저나트륨혈증, 고칼륨혈증을 초래한다. 스피로노락톤(spironolactone)과 에플레레논(eplerenone)은 MR LBD에 결합하여 알도스테론을 경쟁적으로 차단하는 광물코르티코이드수용체 길항제(MRA)로, 초기에는 이뇨제와 항고혈압제로 사용되었다.

이름 밖의 관할이 드러난 전환점은 RALES(Randomized Aldactone Evaluation Study) 시험이었다. 피트(Pitt B) 등은 중증 심부전(NYHA III~IV급, 좌심실 구출률 ≤ 35 %) 환자 1,663명에서 스피로노락톤 25 mg을 표준 치료(ACE 억제제, 루프 이뇨제, 디곡신 포함)에 추가하면 전체 사망률이 30 % 감소함을 보고했다(상대위험도 0.70, 95 % CI 0.60~0.82, P < 0.001)[47]. 심장 사망과 심부전 입원 모두 유의하게 줄었다. 이 효과의 크기는 Na^+ 배설 촉진만으로는 설명되지 않았고, 심근 섬유화(myocardial fibrosis) 억제 — MR가 심장 섬유아세포에서 콜라겐 합성을 촉진하는 것의 차단 —, 혈관 내피 기능 개선, 심실 리모델링 억제 등 MR의 비상피(non-epithelial) 기능이 관여함을 시사했다. RALES는 MR의 관할이 신장 전해질 조절을 넘어 심혈관계까지 확장됨을 대규모 임상에서 처음 증명한 이정표였다.

후속 시험들이 MRA의 심혈관 이점을 확장하고 정밀화했다. EPHESUS 시험(Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study; N = 6,632)은 급성 심근경색 후 좌심실 기능장애(구출률 ≤ 40 %) 환자에서 에플레레논 25~50 mg이 전체 사망률을 15 % 줄임을 보여주었다(RR 0.85, 95 % CI 0.75~0.96, P = 0.008; 심혈관 사망은 17 % 감소)[48]. EMPHASIS-HF 시험(N = 2,737)은 경증 수축기 심부전(NYHA II급, 구출률 ≤ 30 %)에서 에플레레논이 심혈관 사망/심부전 입원의 복합 종점을 37 % 감소시켰다(HR 0.63, 95 % CI 0.54~0.74, P < 0.001; 시험은 중간 분석에서 효과 확인 후 조기 종료)[49]. 에플레레논은 스피로노락톤 대비 MR 선택성이 높아(프로게스테론 수용체, 안드로겐 수용체에 대한 친화도가 현저히 낮음), 여성형 유방(gynecomastia)과 월경 불순 등 항성호르몬 부작용이 적었다. 표 14-9에 주요

MRA 시험의 정량 결과를 정리하였다.

표 14-9. MR 길항제 주요 임상 시험 요약

시험명	약물	대상	N	주요 결과	출처
RALES	스피로노락톤 25 mg	중증 심부전 (NYHA III~IV)	1,663	전체 사망률 30 % ↓ (RR 0.70, P < 0.001)	Pitt et al., 1999
EPHESUS	에플레레논 25~50 mg	심근경색 후 좌심실 기능장애	6,632	전체 사망률 15 % ↓ (RR 0.85, P = 0.008)	Pitt et al., 2003
EMPHASIS-HF	에플레레논 25~50 mg	수축기 심부전 (NYHA II)	2,737	복합 종점 37 % ↓ (HR 0.63, P < 0.001)	Zannad et al., 2011
FIDELIO-DKD	피네레논 10~20 mg	2형 당뇨 + CKD	5,734	신장 복합 종점 18 % ↓ (HR 0.82, P = 0.001)	Bakris et al., 2020

비스테로이드성 MRA인 피네레논(finerenone)은 MR 약리학의 새 장을 열었다. FIDELIO-DKD 시험(Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease; N = 5,734)은 2형 당뇨와 만성 신장질환(CKD) 동반 환자에서 피네레논 10~20 mg이 신장 복합 종점(신부전, eGFR 40 % 이상 지속 감소, 신장 사망)을 18 % 줄임을 보여주었다(HR 0.82, 95 % CI 0.73~0.93, P = 0.001)[50]. 피네레논은 스테로이드 골격을 버리고 비시클릭 나프티리딘(naphthyridine) 구조를 채택하여, MR에 대한 선택성이 스피로노락톤이나 에플레레논보다 높고, 반감기가 짧으며(약 2~3시간), 심장과 신장에서의 조직 분포가 균일하다. 이 비스테로이드 접근법은 14.5절 SERM의 원리와 맥을 같이하는데, 골격 구조 자체를 바꾸어 수용체 선택성과 조직 분포를 동시에 최적화하려는 전략이다. 고칼륨혈증 발생률은 피네레논 군에서 약 2.3 %로 스피로노락톤(약 5~10 %)보다 낮았다.

MR의 관할은 심혈관을 넘어 계속 넓어지고 있다. 뇌에서 MR는 해마(hippocampus)에 GR보다 약 10배 높은 밀도로 발현되며, 스트레스 반응의 초기 '평가(appraisal)' 단계에서 기저 수준 코르티솔의 효과를 매개한다 — 이는 5장에서 서술한 코르티솔 이중 수용체 모형(dual receptor model)의 분자적 기반이다. 해마 MR는 HPA 축의 기저 활성(tonic activity)을 조절하며,

MR 기능 소실은 기저 코르티코스테론 상승과 일주기 리듬(circadian rhythm) 교란을 초래한다. 지방조직에서 MR 활성화는 전지방세포(preadipocyte) 분화를 촉진하고 지방 조직 내 염증(adipose tissue inflammation)을 악화시키며, 이는 비만과 대사증후군에서 알도스테론이 독립적 위험인자로 작용하는 기전의 일부다. 이러한 비상피 MR 기능의 확장은 MR가 단순한 '전해질 수용체'가 아니라 코르티솔–알도스테론 신호를 조직별로 해석하는 통합 조절자임을 보여준다.

MR와 GR의 상호작용은 이 두 수용체를 분리된 단위가 아닌 하나의 시스템으로 이해하도록 요구한다. 11β-HSD2가 없는 조직 — 해마, 심근세포, 지방세포 — 에서는 코르티솔이 MR를 주로 점유하며, 코르티솔 농도가 더 올라야(스트레스 수준) GR가 활성화된다. 이것이 MR를 '고친화도–저역치' 수용체, GR를 '저친화도–고역치' 수용체로 구분하는 이중 수용체 가설이다. 이 모형은 3장의 되먹임 원리에서, 기저 상태(낮은 코르티솔)에서는 MR가 항상성(homeostatic) 반응을, 스트레스 상태(높은 코르티솔)에서는 GR가 비상(emergency) 반응을 담당한다는 분업을 예측한다. MR–GR 이종이합체는 이 분업에 또 다른 차원을 추가하여, 중간 농도의 코르티솔에서 MR 동종이합체도 GR 동종이합체도 아닌 제3의 전사 프로그램을 구동할 수 있다. 12장에서 논의한 번역후 수식(인산화, SUMO화)의 차이도 두 수용체의 활성 역치를 독립적으로 조율한다.

11β-HSD2 문지기 기

전11β-HSD2(11β-하이드록시스테로이드

이중 수용체 가설(dual receptor hypo

[그림 14-4 자리]

좌측에 혈중 코르티솔(100~1000배 과잉)과 알도스테론을 배치하고, 중앙에 11β-HSD2 효소를 문지기로 나타낸다. 코르티솔 → 코르티손 전환 경로를 굵은 화살표로, 알도스테론의 직접 통과를 별도 화살표로 표시한다. 우측에 MR를 배치하여 알도스테론만 접근하는 정상 상태를 나타내고, 감초에 의한 11β-HSD2 억제 시 코르티솔이 MR를 점령하는 병리 경로를 파선 화살표로 추가한다. 하단에 해마 등 11β-HSD2 비발현 조직에서 코르티솔이 MR를 직접 점유하는 경로를 별도 패널로 표시한다.

그림 14-4. MR의 이중 리간드 문제와 11β-HSD2 문지기

인삼과 MR 경로의 연결은 아직 GR만큼 직접적 결합 데이터가 풍부하지 않으나, 간접적 증거가 축적되고 있다. 시아(Xia J) 등은 진세노사이드 Rg1이 알도스테론(10^{-7} M) 유도 마우스 사구체 족세포(podocyte) 손상을 용량 의존적으로 억제함을 보고했다[51]. 기전적으로 Rg1은 MR 하류 신호인 SGK1–Nedd4–2 인산화 경로를 차단하여 ENaC 과활성을 완화하고, 족세포 세포골격(nephrin, podocin 발현)을 보존했다. 또한 인삼 추출물이 11β-HSD 효소 활성에 미치는 영향에 관한 예비 연구는, 일부 진세노사이드가 11β-HSD2를 조절하여 MR 접근 리간드의 균형을 바꿀 가능성을 시사한다[7]. 14.6~14.7절에서 확인한 Rg1의 GR 직접 결합[38]과 합치면, 진세노사이드는 GR–MR 이중 수용체 시스템 전체에 동시 영향을 미쳐 코르티솔–알도스테론 신호의 균형을 조율하는 다중 표적(multi-target) 조절제로 작용할 가능성이 있다. 이 가설의 체계적 검증 — MR에 대한 직접 결합 친화도(Kd) 측정, MR 트랜스활성화 리포터 분석, 11β-HSD 활성 조절 스크리닝 — 은 향후 인삼 핵수용체 연구의 중요한 과제다.

14.9 시소의 원형 — 해마의 GR와 MR

3장에서 예고한 두 수용체의 협업을 이제 수용체의 분자 언어로 정식화할 차례이다. 해마(海馬, hippocampus)는 포유류 뇌에서 미네랄코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR; NR3C2)와 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR; NR3C1)가 함께 높은 밀도로 발현되는 몇 안 되는 영역이다 [52]. 이 두 수용체는 동일한 리간드—설치류에서는 코르티코스테론(corticosterone), 인간에서는 코르티솔(cortisol)—에 결합하지만, 친화도가 현저히 다르기 때문에 리간드 농도의 변동을 이중(二重) 눈금으로 읽는다. 이 이중 눈금 구조가 바로 16장에서 정식화할 '시소효과'의 분자적 원형이다.

이 체계를 처음 실험적으로 확립한 것은 Reul(로일)과 de Kloet(더 클루트)의 1985년 연구이다. 이들은 부신절제(adrenalectomy) 쥐에 삼중수소(^{3}H) 표지 코르티코스테론을 투여한 뒤 해마 세포질 분획(cytosol fraction)에서 포화 결합 분석(saturation binding assay)을 시행하여 두 종류의 결합 부위를 분리하였다. 제I형 결합 부위(이후 MR로 명명)는 해리상수(dissociation constant, Kd) 약 0.5 nM, 최대 결합 용량(Bmax) 약 67 fmol/mg 단백질을 보였고, 제II형 결합 부위(이후 GR)는 Kd 약 2.5–5 nM, Bmax 약 280 fmol/mg 단백질을 보였다(Reul & de Kloet, 1985). MR의 코르티솔 친화도가 GR보다 대략 6–10배 높다는 이 발견은, 동일 리간드가 농도에 따라 두 수용체를 순차적으로 점유하는 '이중 점유 모형(dual occupancy model)'의 토대가 되었다. 2년 뒤 Arriza(아리자) 등이 인간 MR의 상보적 DNA(cDNA)를 클로닝하면서 MR와 GR의 DNA 결합 도메인(DBD)이 94 % 상동성을 공유하고, 리간드 결합 도메인(LBD)의 상동성은 57 %임을 밝혀 친화도 차이를 설명할 수 있는 구조적 근거를 제시하였다 [4].

이 친화도 차이는 하루 동안의 코르티솔 농도 변동을 두 단계로 나누어 읽는 생리적 결과를 낳는다. 일주기(日週期, circadian rhythm)의 최저점, 즉 인간에서 자정 전후 혈중 코르티솔이 1–2 μg/dL(약 30–55 nM)에 머무는 시간대에는 MR의 약 70–80 %가 리간드로 점유되지만 GR는 불과 10 % 안팎만 활성화된다. 반면 기상 직전 코르티솔이 정점(15–25

μg/dL, 약 410 – 690 nM)에 도달하거나, 급성 스트레스로 40 μg/dL 이상까지 치솟으면 MR는 거의 포화 상태에 이르고 GR 도 67 – 74 %까지 점유된다 [52]. 이 역학은 뇌에서 MR가 '기저 항상성 유지자(tonic regulator)'로, GR가 '스트레스 반응 동원자 (phasic modulator)'로 기능하는 분업 구조를 만든다.

이 점유 역학에서 핵심 변수는 코르티솔의 자유(free) 분획과 효소적 게이트키퍼이다. 혈중 코르티솔의 약 95 %는 코르티솔 결합글로불린(corticosteroid–binding globulin, CBG)과 알부민에 결합되어 있으므로, 실제 수용체에 접근하는 것은 자유 분획 5 % 내외이다. 또한 신장의 원위세뇨관(distal tubule) 상피세포에는 11β–히드록시스테로이드 탈수소효소 2형 (11β–hydroxysteroid dehydrogenase type 2, 11β–HSD2)이 풍부하여 코르티솔을 불활성 코르티손(cortisone)으로 전환함으로써 MR를 알도스테론(aldosterone) 전용으로 만든다 [46]. 그러나 해마에는 11β–HSD2가 거의 발현되지 않으므로, 이 부위의 MR는 알도스테론이 아닌 코르티솔에 의해 점유된다—이것이 해마 MR의 특이성이며, 14.9절의 시소가 성립하는 전제 조건이다.

[그림 14-5 자리]

가로축은 로그 스케일의 유리(free) 코르티솔 농도(0.1-100 nM), 세로축은 수용체 점유율(0-100 %). MR 곡선(실선)은 EC ≈ 0.5 nM 부근에서 급경사를 그리며 3 nM에서 이미 약 90 % 포화. GR 곡선(점선)은 EC ≈ 5 nM 부근에서 상승하여 30 nM에서 약 70 % 도달. 두 곡선 사이의 음영 영역(약 1-10 nM)이 MR만 활성화된 '유지 창(maintenance window)'이고, 10 nM 이상의 영역이 GR가 가세하는 '동원 창(mobilization window)'. 오른쪽 삽화: 해마 CA1 뉴런의 MR(세포질·핵)과 GR(세포질·핵) 면역형광 이중 표지 모식도.

그림 14-5. 한 리간드, 두 눈금 — GR·MR 점유 곡선

이중 눈금의 기능적 출력은 전기생리학(electrophysiology) 실험에서 가장 선명하게 드러난다. Joëls(욜스)와 de Kloet [99]는 래트 해마 절편(hippocampal slice)에서 패치 클램프(patch-clamp) 기법을 이용하여 MR 활성화와 GR 활성화가 CA1 추체세포(pyramidal neuron)의 이온 전류에 대해 반대 방향의 효과를 냄을 보였다. MR 활성화는 전압 의존 칼슘 전류(I_Ca)를 증가시키고 뒤과분극(afterhyperpolarization, AHP)을 줄여 뉴런의 흥분성(excitability)을 유지하는 반면, GR 활성화는 I_Ca를 억제하고 서파 AHP를 증대시켜 뉴런의 흥분성을 감소시켰다 (Joëls & de Kloet, 1994). 또한 MR 활성화는 해마 CA1의 세로토닌(serotonin, 5-HT) 반응을 억제하여 흥분성을 간접적으로 유지하고, GR 활성화는 노르에피네프린(norepinephrine) 반응을 촉진하여 신호 대 잡음 비(signal-to-noise ratio)를 높인다. 이 상반된 출력은 세포 수준에서 '시소'의 두 팔을 직접 보여준다—MR는 회로를 '켜진 채 대기(on-standby)'로 유지하고, GR는 자극이 지난 뒤 회로를 '정리·고정(consolidate and terminate)' 모드로 전환한다.

이 이중 제어의 인지적 결과는 역U자(inverted-U) 모형으로 알려져 있다. Diamond(다이아몬드) 등은 래트 해마 CA1에서 프라임드-버스트 전위차(primed-burst potentiation, PBP)를 측정하여, 코르티코스테론 농도가 중간 수준일 때 시냅스 가소성(synaptic plasticity)이 최대이며 너무 낮거나(부신절제) 너무 높을 때(급성 스트레스) 모두 감소함을 보였다 [53]. 후속 연구는 이 역U자 곡선의 왼쪽 팔이 MR 단독 점유 영역에, 정점이 MR 포화·GR 부분 점유 영역에, 오른쪽 팔이 GR 과점유 영역에 대응함을 확인하였다 [54]. 거칠게 정리하면, MR 우세 상태는 해마 회로의 안정과 정보 획득(acquisition)을 지지하고, GR 가세 상태는 기억 공고화(consolidation)와 반응 종결(termination)을 추동하되, GR 과점유는 가소성을 오히려 억제한다.

표 14-10. 해마 MR와 GR의 주요 특성 비교

특성	MR (NR3C2)	GR (NR3C1)	출처
코르티솔 Kd	~0.5 nM	~2.5 – 5 nM	Reul & de Kloet, 1985
Bmax (해마)	~67 fmol/mg protein	~280 fmol/mg protein	Reul & de Kloet, 1985
일주기 저점 점유율	70 – 80 %	~10 %	de Kloet et al., 2005
스트레스 시 점유율	~100 % (포화)	67 – 74 %	de Kloet et al., 2005
DBD 상동성 (상호 비교)	94 %	94 %	Arriza et al., 1987
LBD 상동성 (상호 비교)	57 %	57 %	Arriza et al., 1987
CA1 I_Ca 효과	증가	억제	Joëls & de Kloet, 1994
CA1 AHP 효과	감소 (흥분성 유지)	증대 (흥분성 억제)	Joëls & de Kloet, 1994
LTP 최적 영역	기저 농도 (역U자 좌측)	중간 농도 (역U자 정점)	Diamond et al., 1992
주 생리 역할	항상성 유지 (tonic)	스트레스 반응·기억 공고화 (phasic)	de Kloet et al., 2005

이중 눈금의 임상적 울림은 수면 구조에서도 확인된다. 건강한 성인의 야간 코르티솔 분비는 서파 수면(slow-wave sleep, SWS)이 집중되는 전반야(前半夜)에 최저치(약 1 – 2 μg/dL)를 유지하여 MR 우세 상태가 지속되며, 후반야(後半夜)로 갈수록 코르티솔이 상승하여 REM 수면이 증가하는 시기에 GR 활성이 더해진다. Born(보른) 등은 이 상관을 활용하여, 야간 코르티솔 농도의 점진적 상승이 각성 타이밍을 결정하는 시간 신호(time signal)임을 증명하였다—피험자에게 자정에 메티라폰(metyrapone, 코르티솔 합성 억제제)을 투여하면 아침 각성이 지연되었다 [55]. 만성 스트레스나 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome)에서 야간 코르티솔 저점이 사라지면 MR 단독 창이 축소되고, SWS 감소와 함께 기억 공고화 장애가 관찰되는 것은 이 시소 모형과 일관된다 [52].

노화(aging)는 이 시소의 무게추를 GR 쪽으로 기울인다. 쥐 연구에서 노령(24개월) 동물의 해마 MR mRNA는 청년(3개월) 대비 30 – 40 % 감소하는 반면 GR 발현은 상대적으로 보존되었고, 기저 코르티코스테론 농도에서의 MR/GR 점유 비율이 젊은 동물의 약 7:1에서 노령 동물의 4:1 이하로 떨어졌다 [52]. 이 비율 변화는 해마 뉴런의 칼슘 항상성 교란, LTP 역치 상승, 공

해리상수 (Kd, dissociation constant) 수용체-리간드 복합체가 50 % 점유되는 리간드 농도. 값이 작을수록 수용체의 리간드 친화도가 높다.

11β-HSD2 (11β-hydroxysteroid dehy 코르티솔을 불활성 코르티손으로 전환하는 효소. 신장 원위세뇨관에서 MR의 알도스테론 선택성을 보장하기 위해 해마에는 거의 발현되지 않아 MR가 코르티솔에 직접 반응한다.

역U자 곡선 (inverted-U) 수용체 점유율과 시냅스 가소성(LTP/PBP) 사이의 관계가 종 모양을 이루는 것. 최저점(부신절제)과 최고점(강한 스트레스) 모두에서 가소성이 감소하고 중간 농도에서 극대. 왼쪽 팔 = MR 단독 점유, 정점 = MR 포화 + GR 부분 점유(최적 균형), 오른쪽 팔 = GR 과점유(가소성 억제).

간 기억 저하(Morris water maze 수행 시간 증가)와 상관하며, de Kloet 등은 MR/GR 비율의 감소가 '가속 노화(accelerated aging)' 표현형의 분자 서명 중 하나라고 제안하였다. 임상적으로, 노인의 코르티솔 일주기 진폭(circadian amplitude)은 젊은 성인의 약 60 %로 감소하여 MR 단독 창이 더욱 좁아지며, 이는 노화 관련 인지 저하의 기전 중 하나로 주목된다.

우울증(major depressive disorder, MDD)에서도 이 시소의 불균형이 보고된다. MR 유전자 다형성(polymorphism) 중 I180V 변이(rs5522)는 MR의 코르티솔 결합 친화도를 약 50 % 감소시키며, 이 변이를 보유한 개인은 시상하부–뇌하수체–부신(hypothalamic–pituitary–adrenal, HPA) 축의 음성 되먹임(negative feedback)이 약화되어 우울 삽화의 재발 위험이 높아진다 [52]. 한편 GR 기능의 저하를 시사하는 덱사메타손(dexamethasone) 억제 검사(DST) 비억제(non-suppression)는 MDD 환자의 약 50 %에서 관찰되며, 이는 GR 탈감작(desensitization)에 의한 HPA 축 과활성으로 해석된다. 따라서 우울증의 HPA 이상은 MR 기능 약화와 GR 탈감작이라는 시소 양쪽의 동시 교란으로 설명할 수 있으며, 이 통합 모형은 GR 단독 이상으로는 설명되지 않는 임상적 이질성(heterogeneity)을 해소하는 데 기여한다.

이 배치가 16장에서 정식화할 시소효과의 원형이며, 동시에 인삼(人蔘, Panax ginseng) 개입의 가능성을 가리키는 분자적 좌표이다. 진세노사이드 Rg1(ginsenoside Rg1)은 Du(두) 등의 연구에서 GR의 기능적 작용제(functional agonist)로 확인되었다. HEK293 세포에 GR 리포터(GRE-luciferase)를 도입한 뒤 Rg1을 처리하면 루시퍼라아제(luciferase) 활성이 농도 의존적으로 증가하였고, EC_{50}는 약 25 μM이었으며, GR 길항제인 RU486(미페프리스톤, mifepristone)에 의해 완전히 차단되었다 [38]. 마우스 콜라겐 유도 관절염(collagen-induced arthritis) 모델에서 Rg1은 덱사메타손과 동등한 항염 효과를 보이면서도, 덱사메타손이 유발하는 골밀도 감소·체중 증가·혈당 상승 등의 대사 부작용이 유의하게 적었다 [38]. 동시에 Leung(량) 등은 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD)형 진세노사이드가 GR에,

프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT)형이 에스트로겐 수용체(ER)에 우선적으로 결합함을 방사성 리간드 경쟁 결합(radioligand competition binding) 분석으로 보였다 [56]. 이 데이터는 인삼이 해마 MR/GR 시소에 영향을 미치는 경로가 단순한 HPA 축 조절을 넘어 GR 직접 활성화를 포함할 수 있음을 시사한다. 다만 Rg1의 GR 작용 EC_{50}(25 μM)는 경구 투여 후 도달 가능한 혈중 농도(수백 nM 수준)와 상당한 간극이 있으므로, 생체 내 효과의 정량적 해석에는 조직 내 축적, 대사 활성화, 장내 미생물에 의한 탈당화(deglycosylation) 등 추가 변수의 고려가 필요하다.

14.10 형제들 사이의 리간드 월경(越境)

스테로이드 수용체 다섯 형제(ER, GR, MR, AR, PR)의 리간드 결합 주머니(ligand-binding pocket, LBP)는 공통 조상에서 분화한 구조이므로 서로 닮았고, 그 구조적 유사성은 리간드의 '월경(越境, cross-reactivity)'을 낳는다. LBP의 부피는 ER이 약 450 $Å^3$, GR이 약 600 $Å^3$, AR이 약 460 $Å^3$으로 수용체마다 차이가 있지만, 소수성(hydrophobic) 벽면의 배치와 헬릭스(helix) 3·5·11의 접촉 잔기(contact residue) 위치는 상당 부분 보존되어 있다 [57]. 이 보존이 뜻하는 바는 분명하다—하나의 스테로이드가 '의도된' 수용체만이 아니라 이웃 형제의 주머니에도 끼어들 수 있으며, 그 결과는 작용제(agonist), 길항제(antagonist), 또는 부분 작용제(partial agonist)로 다양하게 나타난다.

가장 잘 알려진 월경 사례는 프로게스테론(progesterone)과 MR의 관계이다. 프로게스테론은 MR에 대해 Kd 약 1–2 nM의 높은 친화도를 보이며 결합하지만, 수용체의 전사 활성을 유도하지 못하는 길항제로 작용한다 [58]. 이 길항 작용은 임신 중 현저한 의미를 가진다—임신 후기 혈중 프로게스테론이 150–200 ng/mL까지 상승하면 신장 MR에서 알도스테론의 나트륨 재흡수 효과가 경쟁적으로 억제되어 생리적 나트륨이뇨(natriuresis)가 유발된다. 이를 보상하기 위해 임신 중 알도스테

론 분비가 3–8배까지 증가하며, 이 보상이 불충분하면 저혈압과 전해질 불균형이 초래된다 [59]. 프로게스테론–MR 상호 작용은 또한 월경전 증후군(premenstrual syndrome, PMS)의 체액 저류(fluid retention)에도 관여하는 것으로 추정된다—황체기(luteal phase) 후반 프로게스테론의 급격한 감소가 MR 길항 해제를 통해 알도스테론의 나트륨 재흡수 효과를 갑자기 복원시키기 때문이다.

코르티솔과 MR의 관계는 14.9절에서 이미 논의하였지만, 월경의 관점에서 재조명하면 핵심은 효소적 장벽이다. 코르티솔은 MR에 알도스테론과 동등한 친화도(Kd ~0.5–1 nM)로 결합하고, 혈중 농도가 알도스테론(0.1–0.5 nM)보다 100–1,000배 높으므로 효소적 장벽 없이는 MR를 완전히 장악한다. Funder(펀더) 등은 1988년 11β-HSD2가 이 장벽 역할을 함을 증명하였다—감초(liquorice)에 함유된 글리시리진산(glycyrrhizinic acid)이 11β-HSD2를 억제하면 코르티솔이 신장 MR를 활성화하여 알도스테론 과잉과 동일한 저칼륨혈증·고혈압이 나타난다 [46]. 이 현상은 '겉보기 미네랄코르티코이드 과잉 증후군(apparent mineralocorticoid excess, AME)'으로 불리며, 효소 하나가 리간드 월경의 문을 여닫는 대표적 사례이다.

안드로겐(androgen)과 글루코코르티코이드 수용체 사이의 교차는 종양학(oncology)에서 최근 주목받고 있다. Arora(아로라) 등은 전립선암(prostate cancer) 세포에서 안드로겐 수용체(AR) 차단제인 엔잘루타미드(enzalutamide)를 처리하면 GR 발현이 보상적으로 상향 조절(upregulation)되며, GR가 AR 표적 유전자의 일부를 직접 전사 활성화하여 약물 저항성을 부여함을 보였다 [60]. ChIP-seq(chromatin immunoprecipitation followed by sequencing) 분석에서 GR는 AR이 결합하던 게놈 부위의 약 50 %에 새로 결합하였고, 이 '우회 활성화(bypass activation)'는 GR 길항제 공투여로 차단되었다. 이 발견은 스테로이드 수용체 형제들 사이의 월경이 단순한 약리학적 호기심이 아니라 치료 실패의 기전이 될 수 있음을 보여주었다.

역으로, 에스트로겐과 다른 수용체 사이의 교차도 보고된다. Kuiper(카위퍼) 등은 ERα와 ERβ의 리간드 결합 선택성을 체

계적으로 비교하면서, 합성 글루코코르티코이드와 프로게스틴(progestin) 일부가 ERβ에 약한 결합을 보임을 확인하였다 [22]. 이 교차의 임상적 의미는 아직 명확하지 않으나, 장기간 글루코코르티코이드를 복용하는 환자에서 관찰되는 골밀도 감소의 일부가 ERβ 경쟁 억제를 통한 에스트로겐 신호 약화에 기인할 가능성이 제기되어 있다.

표 14-11. 스테로이드 수용체의 리간드 겹침 — 대표 사례

리간드	주(主) 수용체	교차 수용체	교차 시 작용	교차 Kd 또는 IC50	생리·병리적 결과	출처
코르티솔	GR (Kd ~5 nM)	MR (Kd ~0.5 nM)	작용제	~0.5 nM	해마 MR 점유; 신장은 11β-HSD2가 차단	Funder et al., 1988
프로게스테론	PR (Kd ~1 nM)	MR (Kd ~1–2 nM)	길항제	~1–2 nM	임신 중 나트륨이뇨; 알도스테론 보상 분비	Rupprecht et al., 1993
알도스테론	MR (Kd ~0.5 nM)	GR (Kd ~15 nM)	약한 작용제	~15 nM	생리 농도에서 GR 활성화 무시 가능	Arriza et al., 1987
글루코코르티코이드	GR	AR (보상 활성화)	우회 전사 활성	—	전립선암 AR 차단 후 GR 매개 저항성	Arora et al., 2013
스피로노락톤	MR (IC50 ~3 nM)	AR	길항제	IC50 ~70 nM	여성형 유방(gynecomastia) 부작용	Brown et al., 2009
진세노사이드 PPD형	GR (IC50 ~30 μM)	ER	약한 결합	IC50 ~50 μM	GR·ER 이중 경로 조절 가능성	Leung et al., 2009
진세노사이드 PPT형	ER (IC50 ~50 μM)	GR	약한 결합	IC50 >50 μM	ER·GR 이중 경로 조절 가능성	Leung et al., 2009

이 겹침 지도가 주는 교훈은 두 겹이다. 첫째, 약물 설계(drug design)에서 선택성(selectivity)은 달성해야 할 목표이지 출발점이 아니다. 합성 글루코코르티코이드 중 프레드니솔론(prednisolone)은 MR 친화도가 코르티솔의 약 60 %에 달하여 고용량에서 나트륨 저류(retention)를 유발하지만, 덱사메타손은 MR 친화도가 거의 없어 이 부작용이 적다 [61]. 둘째, 하나의 약물이 여러 수용체에 걸치면 부작용이 아니라 치료 기전이 될 수도 있다. 스피로노락톤(spironolactone)은 MR 길항제로 개발되었으나 AR도 길항하기 때문에, MR 길항과 항안드로겐(antiandrogenic) 효과가 모두 필요한 다낭성 난소 증후군

(polycystic ovary syndrome, PCOS) 환자의 여드름·다모증 치료에 이중 표적 약물로 활용된다 [62].

월경의 기전은 구조생물학(structural biology)에 의해 원자 수준에서 해명되고 있다. X선 결정학(X-ray crystallography) 연구는 GR LBD에 코르티솔이 결합할 때 헬릭스 12(H12)가 작용제 위치(agonist conformation)를 취하는 반면, RU486이 결합하면 H12가 공동활성인자(coactivator) 결합홈을 차단하는 길항제 위치로 전환됨을 보였다 [57]. 같은 원리로, 프로게스테론이 MR에 결합할 때 H12의 배향이 알도스테론 결합 시와 미묘하게 달라져 공동활성인자 모집이 불완전해지므로 길항 효과가 나타난다. 이 '분자 스위치(molecular switch)' 기전은 월경의 결과가 단순한 경쟁 억제가 아님을 보여준다—같은 주머니에 들어가더라도 수용체를 어떤 형태(conformation)로 고정시키느냐에 따라 전사 출력이 완전히 달라진다.

선택적 수용체 조절제(selective receptor modulator, SRM) 개념은 이 월경 현상의 의도적 활용이다. 타목시펜(tamoxifen)이 유방 조직에서는 ER 길항제로, 뼈에서는 ER 작용제로 작용하는 것처럼, 같은 리간드가 조직마다 다른 공동인자 환경(cofactor milieu)에 따라 상반된 전사 출력을 낸다 [63]. 이 원리는 GR에도 적용되어, 선택적 글루코코르티코이드 수용체 조절제(selective glucocorticoid receptor modulator, SGRM)가 면역 억제 없이 항염 효과만을 노리는 전략으로 개발 중이며, 대사 부작용을 회피하면서 트랜스리프레션(transrepression, GR의 NF-κB/AP-1 억제 기능) 선택성을 극대화하는 것이 핵심 설계 원리이다.

리간드 월경 지도에서 인삼의 좌표는 독특하다. Leung(량) 등의 방사성 리간드 경쟁 결합 분석에서, PPD형 진세노사이드(Rb1, Rc, Rd 등)는 [³H]덱사메타손의 GR 결합을 IC_{50} 약 30 μM에서 경쟁적으로 억제하였고, PPT형 진세노사이드(Rg1, Re, Rf 등)는 [³H]에스트라디올의 ERα 결합을 IC_{50} 약 50 μM에서 억제하였다 [56]. 즉 인삼의 사포닌(saponin)은 스테로이드 수용체 가족 내에서 '다중 월경자(multi-crosser)'이다—PPD형은 GR 쪽으로, PPT형은 ER 쪽으로 기울되, 두 유형 모

두 상대방의 수용체에도 약한 결합을 보인다. 이 이중 성격은 인삼이 단일 수용체 표적 약물과 근본적으로 다른 약리학적 프로파일을 가지는 이유를 설명하며, 동시에 인삼의 다면적 효과(pleiotropic effect)가 리간드 월경이라는 핵수용체 가족의 본래적 속성과 공명하는 현상임을 보여준다. 14.2절에서 논의한 스테로이드 수용체 LBP의 공통 구조적 유산이, 진화적으로 무관한 식물 트리테르페노이드(triterpenoid)에게도 다중 수용체 접근을 허용하는 셈이다.

리간드 결합 주머니 (LBP, ligand-bindi
핵수용체 LBD 내부의 소수성 공동(cavity)으로, 리간드가 삽입되어 수용체의 구조 변환(conformational change)을 유도하는 부위. 부피와 잔기 배치가 리간드 선택성을 결정한다.

분자 스위치 (molecular switch)
같은 LBP에 작용제와 길항제가 각각 결합했을 때 헬릭스 12(H12)의 위치가 달라지는 모식도. 작용제 결합 시 H12가 닫혀 공동활성인자(coactivator) 결합홈(LXXLL groove) 형성. 길항제 결합 시 H12가 열려 공동억제인자(corepressor) 모집.

14.11 막에서의 형제들 — 빠른 신호

스테로이드 수용체 가족의 고전 문법은 리간드가 세포질 수용체에 결합한 뒤 핵으로 이동하여 유전자 전사를 조절하는 게놈 경로(genomic pathway)이며, 이 과정은 최소 30분에서 수 시간이 소요된다. 그러나 1940년대 Hans Selye(한스 셀리에)가 스테로이드의 마취 효과가 수 초 내에 나타남을 관찰한 이래, 전사 기전으로는 설명할 수 없는 '빠른 신호(rapid signaling)'의 증거가 축적되어 왔다. 현재는 스테로이드 호르몬이 핵수용체 경로와 병행하여 세포막(cell membrane) 또는 막 근처에서 수 초–수 분 내에 신호 전달 연쇄(signaling cascade)를 점화하는 비게놈 경로(non-genomic pathway)가 확립되어 있다 [64]. 이 경로는 전사 억제제 액티노마이신 D(actinomycin D)와 번역 억제제 시클로헥시미드(cycloheximide) 존재 하에서도 발생하여, 새로운 mRNA나 단백질 합성을 필요로 하지 않음이 증명되었다.

빠른 신호의 가장 확실한 분자적 실체는 에스트로겐의 G 단백질 결합 수용체인 GPER(G protein-coupled estrogen receptor, 이전 명칭 GPR30)이다. Revankar(레반카르) 등은 2005년 GFP 융합 GPER를 발현시킨 COS7 세포에서 형광 표지 에스트라디올(E2-BSA-FITC)을 이용한 결합 분석을 시행하여, GPER가 세포내 소포체(endoplasmic reticulum) 막에 주로 국재(localization)함을 확인하였다. 에스트라디올 결합(Kd ~6 nM) 시 GPER는 G$\beta\gamma$ 아단위를 경유한 PI3K 활성화, 세포내 칼슘(Ca^{2+}) 동원, cAMP 생성 등을 수 분 내에 유발하였고, 이

신호는 액티노마이신 D 존재 하에서도 완전히 보존되어 게놈 기전과 독립적임이 확인되었다 [65]. 이후 선택적 GPER 작용제 G-1과 길항제 G-15가 개발되어, GPER 신호를 고전적 ER 신호와 실험적으로 분리하는 것이 가능해졌다 [66].

글루코코르티코이드의 빠른 신호는 막 결합 GR(membrane-associated GR, mGR)를 통해 전달된다. Tasker(태스커) 등은 시상하부(hypothalamus) 뇌실곁핵(paraventricular nucleus, PVN) 뉴런에서 덱사메타손이 1–3분 내에 미세 억제성 시냅스후 전류(miniature inhibitory postsynaptic current, mIPSC)의 빈도를 증가시킴을 전기생리학으로 보였고, 이 효과는 BSA-결합 덱사메타손(세포막 비투과성 형태)으로도 재현되어 막 수용체의 관여를 지지하였다 [64]. 이 빠른 GR 신호의 하류에는 엔도카나비노이드(endocannabinoid) 합성이 있다—시냅스후 뉴런에서 Gαs 활성화에 의해 합성된 2-아라키도노일글리세롤(2-arachidonoylglycerol, 2-AG)이 역행성(retrograde)으로 전시냅스(presynaptic) CB1 수용체를 활성화하여 글루타메이트(glutamate) 방출을 억제한다. Di(디) 등은 이 엔도카나비노이드 경로가 HPA 축의 빠른 음성 되먹임(fast negative feedback)을 매개한다고 제안하였다 [67].

미네랄코르티코이드의 빠른 신호도 해마에서 입증되었다. Karst(카르스트) 등은 마우스 해마 절편에서 코르티코스테론 100 nM이 수 분 내에 미세 흥분성 시냅스후 전류(miniature excitatory postsynaptic current, mEPSC)의 빈도를 약 180 %로 증가시킴을 보였고, 이 효과는 MR 유전자가 불활성화된(MR knockout) 마우스에서 완전히 소실되어 MR 의존적임이 확인되었다 [68]. 주목할 점은, 이 빠른 mEPSC 증가가 기저 코르티코스테론에 이미 노출된 뉴런에서는 나타나지 않았다는 것이다—빠른 MR 효과가 발현되려면 코르티코스테론이 '갑자기' 상승하는 변화량(delta)이 필요하며, 이는 스트레스 개시 직후의 급성 맥동(acute pulse)에 해당한다. 이 발견은 빠른 MR 신호가 스트레스의 '속보(breaking news)' 역할을 한다는 해석을 지지한다.

표 14-12. 스테로이드 수용체의 막 관련 빠른 신호 경로

수용체·매개체	리간드	반응 시간	하류 경로	주요 효과	출처
GPER (GPR30)	에스트라디올 (Kd ~6 nM)	수 초–수 분	Gβγ → PI3K → Ca^{2+}; cAMP ↑	혈관 확장, 항염, 인슐린 분비 촉진	Revankar et al., 2005
mGR (막 결합 GR)	코르티솔/덱사메타손	1–3분	Gαs → 2-AG 합성 → CB1 활성화	글루타메이트 방출 억제, HPA 축 빠른 되먹임	Tasker et al., 2006; Di et al., 2003
mMR (막 MR)	코르티코스테론	수 분	? → mEPSC 빈도 ↑ (약 180 %)	해마 흥분성 급성 증가 (스트레스 속보)	Karst et al., 2005
mPR (PAQR 패밀리)	프로게스테론	수 분	Gi → cAMP 억제	어류 난모세포 성숙, 포유류 정자 활성화	Zhu et al., 2003
AR 비게놈 경로	테스토스테론	수 초–수 분	Src → Ras → MAPK/ERK	골세포 항아폽토시스, 세르톨리 세포 증식	Kousteni et al., 2001

빠른 신호와 느린 신호는 별개의 회선(回線)이 아니라 하나의 작전(作戰)의 두 국면이다. 코르티솔이 스트레스 상황에서 분비되면, 먼저 막 GR과 막 MR을 통한 빠른 신호가 수 초–수 분 내에 시냅스 전달을 조정하고(글루타메이트 억제, mEPSC 증가), 이어 핵 GR과 핵 MR을 통한 느린 신호가 수 시간에 걸쳐 유전자 발현을 변경하여 세포의 장기적 적응을 이끈다. Groeneweg(흐루네베흐) 등은 이를 '이중 시간창 모형(dual time-domain model)'으로 정리하여, 빠른 신호가 '즉각적 방어(immediate defense)'를, 느린 신호가 '미래 대비(preparation for the future)'를 담당한다고 제안하였다 [69]. 이 통합은 같은 수용체 단백질이 세포 내 위치(membrane vs. nucleus)에 따라 다른 시간 스케일의 출력을 내는 것으로, 핵수용체의 기능적 다양성을 단백질 종(種)의 수가 아닌 공간적 배치의 차원에서 확장한다.

이 영역의 정리 상태는 수용체마다 다르다. 에스트로겐의 GPER는 유전자(GPER1)가 클로닝되고 선택적 작용제(G-1)와 길항제(G-15)가 개발되어 가장 단단한 증거 기반을 가진다 [66]. GR의 막 경로도 전기생리학과 엔도카나비노이드 연결이 확립

되어 있으나, 막 GR이 세포질 GR과 동일 단백질의 팔미토일화(palmitoylation) 형태인지 별개의 수용체인지는 미해결이다. MR의 빠른 신호는 현상이 재현 가능하나 막 수용체의 분자적 정체가 아직 불확실하며, AR의 비게놈 효과는 Src 키나아제(kinase) 활성화와 MAPK/ERK 경로를 포함하나 전용 막 수용체의 존재 여부는 미해결이다 [70]. PR의 경우 PAQR(progestin and adipoQ receptor) 패밀리가 막 프로게스테론 수용체로 제안되었으나, 포유류에서의 생리적 역할에 대한 합의가 이루어지지 않았다 [71].

막 신호의 임상적 함의는 심혈관 의학에서 가장 두드러진다. 폐경 전 여성의 심혈관 보호 효과 중 상당 부분이 에스트라디올의 GPER 매개 내피 의존성 혈관 확장(endothelium-dependent vasodilation)에 의한 것으로 추정된다. GPER 활성화는 내피세포에서 eNOS(endothelial nitric oxide synthase)를 인산화하여 일산화질소(NO) 생성을 증가시키며, 이는 관상동맥(coronary artery) 이완과 혈소판(platelet) 응집 억제로 이어진다 [66]. 글루코코르티코이드의 막 신호는 고용량 펄스 요법(pulse therapy)에서 관찰되는 즉각적 면역 억제 효과의 기전으로 주목된다. 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 1 g 정맥 투여 시 수 분 내에 나타나는 T 세포 활성 억제는 핵 GR 포화를 초과하는 농도에서 막 GR이 추가적으로 활성화되어 게놈 기전만으로는 설명할 수 없는 급성 효과를 매개한다는 가설로 설명된다 [72].

인삼의 빠른 신호 관여는 여러 실험 체계에서 보고된다. Shi(시) 등은 PC12 세포(래트 크롬친화세포종 유래)에서 진세노사이드 Rg1(10 μM)이 에스트로겐 수용체를 경유하여 5–15분 내에 MAPK/ERK와 PI3K/Akt의 인산화를 유도함을 웨스턴 블롯(Western blot)으로 확인하였고, 이 효과는 ER 길항제 ICI 182,780(풀베스트란트, fulvestrant, 1 μM)에 의해 차단되었다 [73]. 이는 Rg1이 핵 ER뿐 아니라 막 관련 ER 경로(또는 GPER)를 통한 비게놈 신호를 점화할 수 있음을 시사한다. 또한 Leung(량) 등은 인간 제대정맥 내피세포(HUVEC)에서 진세노사이드 Rg1(1–30 μM)이 eNOS의 Ser1177 인산화를 10분 내에 증가시키며, 이 효과가 PI3K 억제제 LY294002에 의해 차단됨을 보

였다 [74]. 이러한 빠른 효과는 인삼의 약리 작용이 전사 조절 시간대(수 시간)를 기다리지 않고도 혈관 긴장도(vascular tone)와 신경 전달(neurotransmission)에 즉각적으로 관여할 수 있음을 의미하며, 인삼의 '적응원(adaptogen)' 효과 중 급성 성분이 비게 놈 경로에 의해 매개될 가능성을 열어둔다.

14.12 뇌가 만드는 스테로이드 — 신경스테로이드

스테로이드의 공장이 부신(副腎, adrenal gland)과 생식샘(gonad)만은 아니다. 뇌 자신이 콜레스테롤(cholesterol)에서 출발하여 스테로이드를 합성하거나 말초 전구체를 활성 형태로 가공하며, 이렇게 신경계 내에서 생산·대사되는 스테로이드를 신경스테로이드(neurosteroid)라 한다. 이 개념을 정립한 것은 Baulieu(볼리외)로, 1981년 부신절제·생식샘절제(adrenalectomy–gonadectomy) 쥐에서도 뇌 내 디히드로에피안드로스테론(dehydroepiandrosterone, DHEA)과 프레그네놀론(pregnenolone) 농도가 혈중보다 5–10배 높게 유지됨을 관찰하고 이를 '신경스테로이드'로 명명하였다 [75]. 이후 뇌 조직에서 콜레스테롤 → 프레그네놀론 전환에 필요한 시토크롬 P450 측쇄 절단 효소(cytochrome P450 side-chain cleavage enzyme, P450scc; CYP11A1)와 미토콘드리아 외막의 운반 단백질 StAR(steroidogenic acute regulatory protein)의 mRNA 및 단백질 발현이 면역조직화학(immunohistochemistry)과 역전사 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)으로 확인되면서, 뇌의 자체 스테로이드 합성 능력(de novo steroidogenesis)이 분자 수준에서 확립되었다 [76].

신경스테로이드의 합성 경로는 말초 스테로이드 합성과 효소적 골격을 공유하되, 세포 유형과 조절 양식이 다르다. 뇌에서 P450scc는 주로 신경세포(neuron)와 교세포(glia), 특히 성상교세포(astrocyte)와 올리고덴드로사이트(oligodendrocyte)에 발현된다. StAR가 콜레스테롤을 미토콘드리아 외막에서 내막으로 이송하면, P450scc가 이를 프레그네놀론으로 전환한다. 프레그

GPER (G protein-coupled estrogen
에스트라디올에 반응하는 7회 막관통(seven-transmembrane) G 단백질 결합 수용체. 세포내 소포체와 세포막에 분포하며, 에스트로겐의 비게놈 빠른 신호를 매개한다. 선택적 작용제 G-1과 길항제 G-15가 개발되어 있다.

엔도카나비노이드 (endocannabinoid)
내인성 카나비노이드로, 2-AG(2-arachidonoylglycerol)와 아난다마이드(anandamide, AEA)가 대표적이다. 시냅스후 뉴런에서 요구에 따라 합성(on-demand synthesis)되어 역행성으로 전시냅스 CB1 수용체를 활성화한다.

이중 시간창 모형 (dual time-domain mod
하나의 코르티솔 자극이 세포에서 두 가지 시간 스케일의 반응을 순차적으로 일으키는 모식도. 좌측: 막 GR/MR → 초-분 단위 시냅스 조절(엔도카나비노이드 방출, mEPSC 변화). 우측: 핵 GR/MR → 시간 단위 유전자 발현 변경(GRE/MRE 전사). 두 경로가 세포 내에서 수렴하여 신경 적응(neural adaptation)을 완성.

네놀론은 이어서 3β-히드록시스테로이드 탈수소효소(3β-hydroxysteroid dehydrogenase, 3β-HSD)에 의해 프로게스테론으로, 5α-환원효소(5α-reductase)에 의해 5α-디히드로프로게스테론(5α-dihydroprogesterone, 5α-DHP)으로, 다시 3α-히드록시스테로이드 탈수소효소(3α-HSD)에 의해 알로프레그나놀론(allopregnanolone, 3α,5α-tetrahydroprogesterone, 3α,5α-THP)으로 순차 전환된다 [76]. 한편 DHEA는 17α-히드록실라아제/17,20-리아아제(CYP17A1)에 의해 프레그네놀론에서 생성되나, 인간 뇌에서 CYP17A1의 활성은 설치류보다 현저히 낮아 종간 차이가 존재 하며, 인간 뇌의 DHEA 상당 부분은 말초 부신 유래 전구체의 국소 전환에 의존하는 것으로 추정된다.

신경스테로이드의 작용 기전에서 가장 중요한 표적은 GABA_A 수용체(gamma-aminobutyric acid type A receptor)이다. 알로프레그나놀론은 GABA_A 수용체의 α 소단위(subunit)와 β 소단위 사이의 막관통 도메인(transmembrane domain, TM2–TM3 접합부)에 결합하여, 나노몰 농도(EC_{50} ~10–100 nM)에서 양성 알로스테릭 조절자(positive allosteric modulator, PAM)로 작용한다. 이 결합은 GABA 유도 염소 이온(Cl^-) 전류의 감쇠 시간(decay time)을 연장하고 개구 빈도(opening frequency)를 증가시키며, 마이크로몰 농도(〉1 μM)에서는 GABA 없이도 직접 채널을 열 수 있다 [77]. 벤조디아제핀(benzodiazepine)이 α/γ 소단위 접합면에 작용하는 것과 달리, 알로프레그나놀론의 결합 부위는 α/β 접합면의 막관통 영역이므로 약리학적으로 구별되며, 벤조디아제핀과의 교차 내성(cross-tolerance)이 제한적이다—이 차이가 신경스테로이드 기반 약물 개발의 약리학적 근거가 된다.

반대 방향의 조절도 존재하여, 신경스테로이드 세계에도 14.9절에서 논의한 시소 원리가 반복된다. DHEA 설페이트(DHEA-S)와 프레그네놀론 설페이트(pregnenolone sulfate, PS)는 GABA_A 수용체의 음성 알로스테릭 조절자(negative allosteric modulator, NAM)로 작용하여 억제성 신경 전달을 약화시키고, 동시에 NMDA(N-methyl-D-aspartate) 수용체

에는 양성 조절자로 작용하여 흥분성 전달을 증가시킨다 [75]. PS는 또한 TRPM3(transient receptor potential melastatin 3) 채널의 작용제로도 기능하여, 통증 전달과 인슐린 분비에도 관여한다. 이 이중 효과—GABA 억제 + NMDA/TRPM3 촉진—는 DHEA-S와 PS가 각성(arousal), 기억 증진, 신경 보호 양쪽에 관여할 수 있는 기전을 제공한다. 그러나 고농도의 DHEA-S는 오히려 글루타메이트 매개 흥분독성(excitotoxicity)을 악화시킬 수 있어, 신경스테로이드도 스테로이드 호르몬 일반과 마찬가지로 농도 의존적 양면성(biphasic nature)을 보인다.

표 14-13. 주요 신경스테로이드의 합성·표적·작용

신경스테로이드	전구체	합성 효소	주 표적	작용 방향	뇌 내 농도 (nmol/kg)	임상 관련성	출처
알로프레그나놀론 (3α,5α-THP)	프로게스테론	5α-환원효소 + 3α-HSD	GABA_A (α/β TM)	PAM (EC_{50} ~10–100 nM)	2–10	산후우울증 (브렉사놀론 표적)	Rupprecht, 2003
THDOC (3α,5α-THDOC)	DOC	5α-환원효소 + 3α-HSD	GABA_A	PAM	1–5	스트레스 반응 완충	Rupprecht, 2003
DHEA	프레그네놀론	CYP17A1	GABA_A, NMDA	GABA_A NAM; NMDA PAM	5–20	면역 조절, 항노화 후보	Baulieu, 1998
DHEA-S	DHEA	술포트랜스퍼라아제 (SULT2A1)	GABA_A, NMDA	GABA_A NAM; NMDA PAM	15–50	기억 증진, 신경 보호	Baulieu, 1998
프레그네놀론 설페이트 (PS)	프레그네놀론	술포트랜스퍼라아제	GABA_A, NMDA, TRPM3	GABA_A NAM; NMDA PAM; TRPM3 작용제	10–40	인지 기능, 통증 조절	Compagnone & Mellon, 2000
에스트라디올 (뇌 합성)	테스토스테론	아로마타아제 (CYP19A1)	ERα/β, GPER	시냅스 가소성 촉진, 신경 보호	0.5–2	폐경 후 인지 저하 관련	Compagnone & Mellon, 2000

신경스테로이드의 공급망은 폐경(menopause)과도 밀접하게 얽힌다. 폐경 전 여성의 뇌에서 알로프레그나놀론의 주요 전구

체는 난소(ovary) 유래 프로게스테론이다. 폐경 후 혈중 프로게스테론이 약 0.5 ng/mL 이하로 급격히 감소하면 뇌 내 알로프레그나놀론 수준도 하락하며, 이는 GABA_A 매개 억제 긴장(inhibitory tone)의 약화를 초래하여 불안(anxiety), 수면 장애(insomnia), 안면홍조(hot flush), 감정 불안정(mood lability)의 분자적 기반이 될 수 있다. 실제로 폐경 후 여성의 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF) 알로프레그나놀론 농도는 폐경 전의 약 50 %로 감소하며, 이 감소 폭은 우울·불안 증상의 심도와 음의 상관을 보인다 [76]. 황체 호르몬 보충 요법(progesterone replacement therapy)이 이 증상들을 일부 완화하는 것은 프로게스테론 → 알로프레그나놀론 전환을 통한 GABA_A 기능 복원으로 해석할 수 있다.

이 갈래는 임상의 최전선이 되었다. 알로프레그나놀론의 합성 정맥 주사 형태인 브렉사놀론(brexanolone, 상품명 Zulresso)이 2019년 미국 FDA의 승인을 받아 산후우울증(postpartum depression, PPD) 치료제로 도입되었다. Meltzer-Brody(멜처-브로디) 등이 주도한 두 건의 3상 무작위배정 이중눈가림 위약 대조 임상시험(phase 3 RCT, 총 피험자 246명)에서, 브렉사놀론 90 μg/kg/h 60시간 정맥 주입은 해밀턴 우울 평가 척도(Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D) 총점을 위약 대비 평균 −5.5점(95 % CI: −8.8 ~ −2.2, p = 0.0013) 낮추었으며, 효과는 주입 종료 24시간째(1차 평가시점)부터 통계적으로 유의하였고 30일째까지 유지되었다 [78]. 산후우울증의 병태생리가 분만 후 프로게스테론의 급격한 하락(임신 말기 ~200 ng/mL → 분만 후 48시간 내 〈2 ng/mL) → 알로프레그나놀론 감소 → GABA_A 억제 긴장 약화라는 경로를 따른다는 점에서, 브렉사놀론은 부족한 신경스테로이드를 직접 보충하는 병인 지향적(pathophysiology-directed) 치료로 평가된다.

정맥 주입의 실용적 한계(60시간 입원 필요, REMS 프로그램 의무)를 넘기 위해 경구 투여가 가능한 신경스테로이드 유사체도 개발되었다. 주라놀론(zuranolone, 상품명 Zurzuvae)은 합성 알로프레그나놀론 유사체로, C19 위치의 구조 변형을 통해 경구 생체이용률(oral bioavailability)이 개선되어 14일간의 1일 1

회 야간 투여가 가능하다. Deligiannidis(델리지아니디스) 등의 무작위배정 임상시험(n = 153)에서 주라놀론 50 mg/일은 HAM-D 총점을 위약 대비 −4.0점(95 % CI: −6.9 ~ −1.1, p = 0.007) 감소시켰으며, 치료 반응(HAM-D ≥ 50 % 감소)률은 주라놀론 72 % 대 위약 48 %였다 [79]. 주라놀론은 2023년 8월 FDA 승인을 받아, 신경스테로이드 기반 치료가 정맥 주입에서 경구 투약으로 이행하는 전환점을 마련하였다. 이러한 성공은 신경스테로이드가 핵수용체 매개 전사 조절과는 구별되는 '이온 채널 조절(ion channel modulation)'이라는 별도의 약리 회로를 임상적으로 유효하게 활용할 수 있음을 실증한 이정표이다.

신경스테로이드의 임상적 사정거리는 산후우울증을 넘어 확장되고 있다. 알로프레그나놀론 농도는 외상후 스트레스 장애(post-traumatic stress disorder, PTSD) 환자의 CSF에서 건강 대조군 대비 약 40 % 감소해 있으며, 이 감소는 PTSD 증상 심도와 유의한 양의 상관(r = −0.51, p < 0.01)을 보인다 [80]. 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD) 환자의 측두엽(temporal cortex) 조직에서도 알로프레그나놀론 수준이 연령 대조군 대비 유의하게 감소해 있고, 3xTg-AD 마우스 모델에서 알로프레그나놀론 피하 투여(10 mg/kg, 주 1회, 6개월)가 해마 신경발생(hippocampal neurogenesis)을 약 3배 촉진하고 아밀로이드 베타(amyloid-β) 부하를 약 30 % 감소시켰다 [81]. 이러한 소견은 신경스테로이드 결핍이 다양한 신경정신과 질환의 공통 경로일 수 있음을 시사하며, GABA_A 조절을 넘어 핵수용체(GR, PR, ER) 매개 전사 조절과 신경스테로이드 채널 조절이 동일 세포에서 교차하는 지점이 향후 연구의 핵심 프런티어이다.

인삼과 신경스테로이드의 접점은 두 갈래에서 확인된다. 첫째, Kimura(기무라) 등은 래트 뇌 시냅토솜 막(synaptosomal membrane) 분획에서 진세노사이드가 GABA_A 수용체 및 GABA_B 수용체 리간드 결합에 직접 영향을 미침을 보였다. [^{3}H]무시몰(muscimol, GABA_A 작용제) 결합 분석에서 진세노사이드 Rb1과 Rc가 IC_{50} 약 40–80 μM에서 결합을 억제하였고, [^{3}H]바클로펜(baclofen, GABA_B 작용제) 결합도 유사한 농도에서 조절되었다 [82]. 이 농도 범위는 알로프레그나놀론

의 GABA_A PAM 작용(나노몰)과 크게 다르지만, 진세노사이드가 신경스테로이드와 동일한 표적 이온 채널에 접근할 수 있음을 보여준다. 둘째, Kim(김) 등은 진세노사이드 혼합물(총 사포닌 분획, 25–100 mg/kg)의 복강 내 투여가 쥐의 혈장 코르티코스테론을 급성으로 상승시킨 뒤(30분 내 약 2–3배), 120분 내에 기저선으로 회복시키는 이상성(biphasic) 반응을 관찰하였으며, 이 과정에서 시상하부 CRH(corticotropin-releasing hormone) mRNA 발현이 함께 조절됨을 보였다 [83]. 이 이상성 반응은 인삼이 HPA 축을 통해 말초 스테로이드 전구체의 공급을 조절하고, 이에 연동하여 뇌 내 신경스테로이드 합성에도 간접적으로 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 인삼이 핵수용체 경로(14.9–14.10절의 GR·ER 직접 결합에 의한 느린 전사 조절)와 이온 채널 경로(GABA_A 수용체 결합에 의한 빠른 신경 조절)의 양쪽에 발을 걸치고 있다면, 이는 14.11절에서 논의한 빠른 신호와 느린 신호의 통합이 식물 리간드에서도 반복되는 원리임을 암시하며, 인삼 약리학의 '다표적(multi-target)' 특성에 대한 분자적 설명의 또 다른 차원을 제공한다.

14.13 프로게스테론과 안드로겐 수용체 — 간략 각론

프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR)는 스테로이드 수용체 가족 안에서 독특한 위치를 차지한다. 이 수용체의 발현 자체가 에스트로겐 수용체(ER)의 전사 활성에 의존하기 때문이다. 6장에서 확인한 바와 같이, ER이 활성화되어 PR 유전자의 전사를 촉진한 뒤에야 프로게스테론이 세포 수준에서 작용할 수 있다[84]. 이 순서 의존성은 수용체 발현량 자체가 앞선 신호의 출력이라는 핵수용체 네트워크의 기본 문법을 가장 명료하게 보여주는 사례다. 자궁내막(子宮內膜, endometrium)에서 에스트로겐에 의한 증식기(增殖期) 동안 PR 발현이 극대화되고, 이후 프로게스테론이 분비기(分泌期) 전환을 유도하는 일련의 과정은 이 두 수용체의 순차적 협력 없이는 성립하지 않는다.

선택스트레이트들 활성 3α,5α-THP, allopre
경로
로게스테론에서 두
콜레스테롤(5α-환원
효소에 의한 5α-환원,
3α-HSD에 의한 3α-
환원)을 거치는 경로가
분산경로이다. G
ABA_A 수용체의 양
일로스테롤 조절자
(PAM)로, 낮은 농
역에서 프레그
롤(GABA_A PAM)는
StAR 단백질 (steroidogenic acute re
콜레스테롤을 미토콘
드리아 외막에서 내막
(holome)로 전달하는
ABA_A 수용체 PAM
스테롤이다. 합성이
APAM). 효과에는
농도 제한 단계(rate-
iting step)를 조절
한다. 뇌에서도 신경
세포와 교세포에 발현
되어 신경스테로이드
de novo 합성을 개시
한다.

PR는 하나의 유전자 PGR(chromosomal locus 11q22)에서 두 가지 아형(亞型, isoform)이 생산된다. Kastner 등 [84]은 PGR 유전자 내에 두 개의 독립적 프로모터가 존재하며, 상류(上流) 프로모터에서 전장(全長) 단백질인 PR-B(분자량 약 116 kDa, 아미노산 933개)가, 하류(下流) 프로모터에서 N 말단 164개 아미노산이 결실된 PR-A(분자량 약 94 kDa, 아미노산 769개)가 각각 번역됨을 밝혔다[84]. PR-B에만 존재하는 이 N 말단 영역에는 활성화 기능 도메인 3(activation function-3, AF-3)이 포함되어 있어, PR-B는 대다수 표적 유전자에서 PR-A보다 강한 전사 활성을 나타낸다. 두 아형의 비율은 조직과 발달 단계에 따라 달라지며, 이 비율 자체가 프로게스테론 반응의 방향과 크기를 결정하는 조절 변수로 작동한다.

PR-A와 PR-B의 기능적 분리는 녹아웃 마우스(knockout mouse) 연구로 검증되었다. Lydon 등 [85]이 제작한 PR 전체 녹아웃(PRKO) 마우스는 배란 실패, 자궁내막 탈락막화(脫落膜化, decidualization) 결손, 유선(乳腺) 소엽-폐포(lobulo-alveolar) 발달 정지를 보여, PR이 생식 기능 전반에 필수적임을 증명하였다[85]. PRKO 암컷은 수정란 이식 실험에서도 착상을 허용하지 않았으므로, 착상의 자궁 수용성(uterine receptivity) 자체가 PR에 의존적임이 확인되었다. 이후 Mulac-Jericevic 등 [98]은 PR-A만 선택적으로 결실시킨 PRAKO 마우스를 분석하여, PR-A 결손 시 배란과 착상이 불가능함을 밝혔다. PR-B가 남아 있음에도 이 기능들이 복구되지 않았으므로, 자궁에서의 프로게스테론 반응은 PR-A에 우선적으로 의존한다는 결론에 이르렀다[86]. Conneely 등 [87]은 PRKO와 아형별 녹아웃 표현형을 종합하여, PR-A가 자궁 기능과 ER 활성 견제에, PR-B가 유선 발달에 각각 주도적으로 기여한다고 정리하였다[87].

PR-A의 억제 기능은 수용체 가족 내 교차 조절(cross-regulation)의 전형이다. 세포 배양 실험에서 PR-A는 PR-B의 전사 활성뿐 아니라 ER, GR, MR의 전사 활성까지 억제할 수 있음이 보고되었다[87]. 이 억제는 PR-A가 공통 보조활성자(coactivator)를 격리(sequestration)하거나 프로모터에 비

생산적 복합체를 형성하여 다른 수용체의 전사 기계 접근을 차단하는 기전으로 설명된다. 유방암(**乳房癌**, breast cancer) 조직에서 PR-A/PR-B 비율의 상승이 내분비 치료 저항성과 상관한다는 임상 관찰도 이 아형 문법의 병리학적 함의를 보여준다. PR-A가 ER 활성을 견제할 수 있다는 사실은, 프로게스테론 신호가 에스트로겐 신호를 단순히 보완하는 것이 아니라 특정 맥락에서 길항(**拮抗**)하는 관계임을 시사한다.

표 14-14. PR-A와 PR-B 아형의 구조적·기능적 비교

특성	PR-A	PR-B	주요 출처
분자량(kDa)	약 94	약 116	Kastner et al. (1990)
아미노산 수	769	933	Kastner et al. (1990)
AF-3 도메인	결여	보유	Kastner et al. (1990)
자궁내막 기능	배란·착상에 필수	PR-A 결손 시 보상 불가	Mulac-Jericevic et al. (2000)
유선 발달	제한적 기여	소엽-폐포 분화 주도	Conneely et al. (2002)
전사 활성 강도	약함(다수 표적 유전자)	강함	Conneely et al. (2002)
다른 수용체 억제	ER·GR·MR 전사 활성 억제 가능	제한적	Conneely et al. (2002)
PRKO 표현형 기여	배란·착상 실패 재현	유선 발달 정지 재현	Lydon et al. (1995)

PR 길항제(**拮抗劑**, antagonist)인 미페프리스톤(mifepristone, RU-486)은 PR의 착상·임신 유지 기능을 역이용한 약리학적 도구이자 임상 약물이다. Spitz와 Bardin [88]은 미페프리스톤이 PR의 리간드 결합 도메인(ligand binding domain, LBD)에 프로게스테론과 경쟁적으로 결합하되, 수용체의 활성 구조 전환 — 구체적으로 나선 12(helix 12)의 재배치 — 을 유도하지 못하여 보조활성자 결합면을 노출시키지 않는 기전을 정리하였다[88]. 결과적으로 PR-미페프리스톤 복합체는 표적 유전자 프로모터에 결합하더라도 전사를 활성화하지 못하며, 나아가 내

인성(內因性) 프로게스테론의 접근을 차단한다. 미페프리스톤이 PR뿐 아니라 GR에도 높은 친화력(Ki 약 2.6 nM 수준)을 갖는다는 사실은, LBD 구조의 유사성에서 비롯되는 교차 반응성의 사례이며, 쿠싱 증후군(Cushing syndrome) 치료에의 전용 가능성의 분자적 기반이다[88].

안드로겐 수용체(androgen receptor, AR)는 X 염색체 장완(長腕, Xq11–12)에 위치한 단일 유전자에서 발현되는 수용체로, 테스토스테론(testosterone)과 그 환원 산물인 디하이드로테스토스테론(dihydrotestosterone, DHT)을 주요 리간드로 사용한다[89]. AR는 PR, GR, MR과 함께 3-케토스테로이드 수용체(3-ketosteroid receptor) 아군을 구성하며, DNA 결합 도메인(DBD)의 P-box 서열이 GRE/ARE 반응요소(response element)를 공유하는 특성을 갖는다. Chang 등 [15]이 인간 AR cDNA를 최초로 클로닝(cloning)하여, 전장 단백질이 919개 아미노산으로 구성되고, N 말단 도메인(NTD), DBD, 힌지 영역(hinge region), LBD의 네 도메인 구조를 가짐을 밝혔다[15]. AR의 NTD에는 폴리글루타민(polyglutamine, CAG) 반복 서열이 존재하며, 이 반복의 정상 범위는 약 9–36회이다. 반복 수의 병적 확장(40회 이상)은 케네디병(Kennedy disease, 척수연수근위축증[脊髓延髓筋萎縮症])의 원인이 되고, 정상 범위 내에서도 반복 수가 짧을수록 AR 전사 활성이 높아지는 역상관이 보고되어 있다[89].

안드로겐 불감성 증후군(androgen insensitivity syndrome, AIS)은 AR 유전자 변이에 의해 안드로겐 신호 전달이 차단되어, 46,XY 핵형(核型, karyotype)과 정상 범위 또는 상승된 테스토스테론 농도에도 불구하고 여성형 표현형이 나타나는 X 연관(X-linked) 질환이다. Quigley 등 [89]은 당시까지 보고된 300종 이상의 AR 돌연변이를 분류하여, 완전형(complete AIS, CAIS)과 부분형(partial AIS, PAIS)의 유전형–표현형 상관관계를 체계적으로 정리하였다[89]. 돌연변이는 LBD에 가장 집중되어 있으며(약 50%), 리간드 결합 친화력 감소 또는 소실을 초래한다. CAIS 환자는 외부 생식기가 완전한 여성형이며, 사춘기에 유방 발달이 일어나나 자궁과 난소가 없다. Hughes와 Deeb [90]은 AIS

미페프리스톤(mifepristone, RU-486)
프로게스테론 수용체(PR)와 글루코코르티코이드 수용체(GR)에 대한 합성 길항제. PR의 LBD에 결합하되 helix 12의 활성 배치를 유도하지 못하여 전사 활성화를 차단한다. 임신 초기 중단, 쿠싱 증후군 치료 등에 사용된다[^88].

PR-A/B 아형 생성 기전
하나의 PGR 유전자에서 두 개의 프로모터가 작동한다. 상류 프로모터에서 전장 PR-B(933 aa)가, 하류 프로모터에서 N 말단 164 aa가 결실된 PR-A(769 aa)가 각각 번역된다. PR-B에만 존재하는 AF-3 도메인이 전사 활성 차이의 구조적 기반이다(Kastner et al., 1990).

의 진단·관리 가이드라인을 제시하면서, CAIS에서의 유방 발달이 고환(睾丸, testis)에서 아로마타제(aromatase)에 의해 전환된 에스트로겐의 ER 경유 작용에 의한 것임을 강조하였다[90]. AIS 는 안드로겐 자체가 아닌 AR의 기능이 남성화의 필요충분 조건 임을 보여주는, 수용체 중심 내분비학의 결정적 증거다.

AR은 남성 생리의 전유물이 아니다. Burger 등 [91]은 여성에서 안드로겐이 뼈 밀도 유지, 근육량 보존, 성욕(libido), 피지선(皮脂腺, sebaceous gland) 활성, 그리고 뇌의 인지 기능에 기여함을 종합적으로 검토하였다[91]. 여성의 안드로겐은 주로 부신(副腎, adrenal gland)과 난소(卵巢, ovary)에서 생산되며, 혈중 테스토스테론 농도는 남성의 약 5–10%에 해당하지만, 표적 조직 수준에서의 AR 발현 밀도와 5-알파 환원효소(5α-reductase) 활성에 의해 국소적 안드로겐 작용이 조절된다. Davison 등 [92]은 18–75세 여성 1,423명의 횡단면 연구(cross-sectional study)에서 혈중 총 테스토스테론, 유리 테스토스테론, 디하이드로에피안드로스테론 황산염(DHEA-S), 안드로스텐디온(androstenedione)을 측정하여, 총 테스토스테론이 연령에 따라 점진적으로 감소하되 폐경 자체보다는 연령이 더 큰 결정 요인임을 보고하였다[92]. 이 관찰은 여성의 안드로겐 생리가 난소 기능 상실에 의해 급격히 변동하는 에스트로겐과는 다른 궤적을 따름을 시사한다.

AR은 골격 조직에서도 독립적 역할을 수행한다. Yeh 등 [93]은 AR 녹아웃(ARKO) 마우스를 제작·분석하여, 수컷에서 해면골(海綿骨, trabecular bone) 부피 감소, 골 형성 속도(bone formation rate) 저하, 그리고 골수 지방세포(adipocyte) 증가를 관찰하였다[93]. 이 표현형은 에스트로겐 보충으로 완전히 교정되지 않았으므로, 안드로겐-AR 축이 에스트로겐-ER 축과 독립적으로 골량 유지에 기여함이 입증되었다. ARKO 암컷에서도 골밀도 감소가 관찰된 점은 여성에서의 AR 기능을 직접 지지하는 증거다. 이 결과는 폐경 후 골 소실이 에스트로겐 결핍만으로 완전히 설명되지 않는 이유의 일부를 제공하며, 부신 유래 안드로겐의 연령 의존적 감소가 골다공증(osteoporosis) 위험에 독립적으로 기여할 가능성을 제기한다[93,91].

안드로겐 불감성 증후군(androgen ins
AR 유전자 돌연변이로 안드로겐 신호가 차단되어 46,XY 핵형에서도 여성형 표현형을 보이는 X 연관 질환. 완전형(CAIS)에서는 외부 생식기가 완전한 여성형이며, 부분형(PAIS)에서는 다양한 정도의 남성화 부전(不全)이 나타난다[^89,90].

진세노사이드(ginsenoside)와 PR·AR의 상호작용에 관한 증거를 정리하면, 직접적 결합 자료는 ER이나 GR에 비해 아직 제한적이나, 간접 경로를 통한 연결은 분명하다. Chan 등 [8]이 보고한 진세노사이드 Rg1의 에스트로겐양(estrogenic) 활성 — MCF-7 세포에서 에스트로겐 반응요소(ERE) 의존적 전사의 활성화 — 은, ER 활성화를 통해 PR 발현을 증가시킬 수 있는 가능성을 함축한다[8]. PR이 ER의 전사 표적이라는 점에서, Rg1에 의한 ER 활성 → PR 발현 증가 → 프로게스테론 반응성 변화라는 순차적 신호 경로는 논리적으로 예측 가능하다. Leung 등 [56]은 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD)과 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT)이 GR과 ER에 결합함을 방사성 리간드 경쟁적 결합 분석(radioligand competitive binding assay)으로 확인하면서, 이들 아글리콘(aglycone)이 3-케토스테로이드 수용체 아군의 공통 LBD 구조를 활용할 가능성을 시사하였다[56]. DBD의 P-box 서열을 공유하는 AR과 PR이 같은 아글리콘의 표적에 포함될 수 있는지는, 정제된 재조합 수용체를 이용한 체계적 결합 분석(systematic binding profiling)과 기능 검증이 요구되는 열린 문제로 남아 있다.

14.14 폐경 — 리간드가 떠난 수용체들

10장에서 다룬 폐경(閉經, menopause)의 내분비학적 재편을 이 장의 수용체 문법으로 다시 기술하면, 폐경은 일차적으로 ER 리간드인 에스트라디올(estradiol, E2)의 대폭 감소이자, 나머지 스테로이드 수용체 형제들의 상대적 부상(浮上)이다. 난소 기능의 소실로 E2 생산이 급락하면, ER은 리간드 부재(不在) 상태에 놓이고, 상대적으로 코르티솔(cortisol)을 통한 GR 신호와 알도스테론(aldosterone)을 통한 MR 신호, 그리고 부신 유래 안드로겐을 통한 AR 신호가 세포 내 수용체 경쟁에서 우위를 점하게 된다. Harlow 등 [94]이 정립한 STRAW+10 분류에 따르면, 생식 노화는 생식기(reproductive stage), 폐경 이행기(menopausal transition), 폐경 후기(postmenopause)의 연속적 단계로 구분되며, 각 단계마다 호르몬 프로파일과 수용체 점유

상태가 질적으로 달라진다[94].

폐경 이행기의 호르몬 변화를 정량적으로 살펴보면, 혈중 E2는 폐경 전 평균 약 100–150 pg/mL(난포기[卵胞期] 기준)에서 폐경 후 10–20 pg/mL로 약 85–90% 감소한다[91]. 프로게스테론은 배란 소실과 함께 황체기(黃體期) 생산이 사라져 혈중 농도가 0.3 ng/mL 이하로 거의 소실된다. 반면 테스토스테론은 폐경 전 약 20–50 ng/dL에서 폐경 후 약 10–30 ng/dL로 감소하지만, 감소율은 약 40–50%에 그쳐 에스트로겐에 비해 상대적 보존이 뚜렷하다[92,91]. 코르티솔의 혈중 총농도는 폐경 전후로 크게 변동하지 않으나, 에스트로겐이 간(肝)에서의 코르티코스테로이드 결합 글로불린(corticosteroid-binding globulin, CBG) 합성을 촉진하므로, 에스트로겐 감소 시 CBG가 줄어 유리(遊離) 코르티솔 분획(分劃)이 상대적으로 증가할 수 있다. 알도스테론의 경우 폐경에 따른 직접적 변동은 크지 않으나, RAAS(renin–angiotensin–aldosterone system) 전체의 에스트로겐 의존적 조절이 변하면서 간접적 영향이 발생한다.

표 14-15. 폐경 전후 주요 스테로이드 호르몬 농도 변화와 수용체 함의

호르몬	폐경 전 농도	폐경 후 농도	감소율(%)	주요 표적 수용체	출처
에스트라디올(E2)	100–150 pg/mL	10–20 pg/mL	85–90	ERα, ERβ	Burger et al. (2007)
프로게스테론	5–20 ng/mL(황체기)	〈 0.3 ng/mL	〉 95	PR-A, PR-B	Burger et al. (2007)
테스토스테론	20–50 ng/dL	10–30 ng/dL	40–50	AR	Davison et al. (2005)
DHEA-S	100–400 μg/dL	40–200 μg/dL	약 50	AR(전환 후)	Burger et al. (2007)
코르티솔(총)	5–25 μg/dL	5–25 μg/dL	변동 적음	GR	Burger et al. (2007)
알도스테론	5–30 ng/dL	5–30 ng/dL	변동 적음	MR	Burger et al. (2007)

이 수치들이 수용체 수준에서 의미하는 바를 명시적으로 번역하면 다음과 같다. ER은 리간드 점유율(占有率, occupancy)이

급감하여 기저 활성(basal activity) 상태로 복귀하고, PR은 이중의 타격을 받는다 — 프로게스테론 자체의 소실과, ER 활성 저하에 따른 PR 발현량 감소가 동시에 진행된다. 이는 6장에서 논의한 순서 의존성의 역방향 작동이다: ER 활성 저하 → PR 발현 감소 → 프로게스테론 반응성 소실이라는 하향 연쇄(downstream cascade)가 발생한다[84,87]. AR은 리간드 농도가 상대적으로 보존되므로, 전체 스테로이드 수용체 군에서의 상대적 비중이 증가한다. 폐경 후 여성에서 관찰되는 다모증(多毛症, hirsutism), 피지 분비 증가, 안드로겐형 탈모(脫毛) 등의 현상은 이 상대적 안드로겐 우위의 임상적 표현이다[91].

GR 쪽의 폐경도 존재한다. 에스트로겐은 시상하부–뇌하수체–부신(hypothalamic–pituitary–adrenal, HPA) 축의 반응성에 직접 영향을 미치며, CBG 합성을 조절함으로써 유리 코르티솔의 생체이용률(bioavailability)을 변화시킨다. 폐경 후 에스트로겐 감소는 간에서의 CBG 생산을 줄여 유리 코르티솔 분획의 상대적 증가를 초래할 수 있으며, 이는 조직 수준에서 GR 활성화의 증가로 이어질 가능성이 있다. Lee 등 [9]이 진세노사이드 Rg1이 GR의 기능적 리간드(functional ligand)로 작용하여 타이로신 아미노전이효소(tyrosine aminotransferase) 유전자 전사를 조절함을 보고한 바 있으므로[9], 폐경 후 변화된 GR 환경에서 진세노사이드의 GR 매개 효과도 재평가할 필요가 있다. 이 변화는 폐경 후 여성에서 관찰되는 내장 지방(visceral fat) 축적, 인슐린 저항성(insulin resistance) 증가, 골 흡수 촉진 등의 대사적 변화에 GR이 기여하는 경로를 제공한다.

MR의 관점에서도 폐경은 무시할 수 없는 사건이다. 에스트로겐은 혈관 내피(內皮, endothelium)에서 산화질소(nitric oxide, NO) 생산을 촉진하고, RAAS 활성을 부분적으로 억제함으로써 심혈관 보호 효과를 발휘한다. 폐경 후 이 보호가 소실되면, MR 매개 나트륨 재흡수(reabsorption) 증가와 혈관 리모델링(remodeling)이 상대적으로 강화된다. 폐경 후 고혈압(高血壓, hypertension) 유병률이 급격히 증가하여 60대 이후에는 남성을 추월하는 현상은, 에스트로겐에 의한 혈관 보호 효과의 상실과 MR 활성의 상대적 증가가 복합적으로 작용한 결과로 해석된다.

이처럼 폐경은 단순한 ER 리간드의 소실이 아니라, 다섯 형제 수용체 전체의 균형이 재편되는 계통적(systemic) 사건이다.

여성건강계획(Women's Health Initiative, WHI) 임상시험은 폐경 후 호르몬 보충 요법(hormone replacement therapy, HRT)의 위험–이익 균형을 재평가하는 전환점이 되었다. Rossouw 등 [95]은 16,608명의 폐경 후 여성(50–79세)을 대상으로 한 에스트로겐–프로게스틴 병합 투여 무작위 대조 시험(conjugated equine estrogen [CEE] 0.625 mg/d + medroxyprogesterone acetate [MPA] 2.5 mg/d 대 위약)에서, 관상동맥 질환(coronary heart disease, HR 1.29, 95% CI 1.02–1.63), 침습성 유방암(HR 1.26, 95% CI 1.00–1.59), 뇌졸중(HR 1.41, 95% CI 1.07–1.85), 폐색전증(HR 2.13, 95% CI 1.39–3.25)의 위험 증가를 보고하여, 평균 5.2년 추적 후 조기 중단하였다[95]. 골반골절(HR 0.66, 95% CI 0.45–0.98)과 대장직장암(HR 0.63, 95% CI 0.43–0.92) 위험은 감소하였으나, 전체적 위험–이익 균형은 부정적이었다. 이 결과는 외인성(外因性) ER·PR 리간드의 투여가 수용체 네트워크 전체를 교란할 수 있음을 대규모 인체 자료로 입증한 사례다.

Anderson 등 [96]은 WHI의 에스트로겐 단독 투여군(자궁적출술[子宮摘出術] 후 여성 10,739명 대상, CEE 0.625 mg/d 대 위약)의 결과를 보고하였다. 에스트로겐 단독군에서는 침습성 유방암 위험이 오히려 감소 경향(HR 0.77, 95% CI 0.59–1.01)을 보였으나, 뇌졸중 위험은 증가하였다(HR 1.39, 95% CI 1.10–1.77)[96]. 병합군과 단독군의 유방암 위험 방향 차이 — 병합군에서는 증가, 단독군에서는 감소 경향 — 는, 합성 프로게스틴(MPA)에 의한 PR 활성화가 유방 상피세포(epithelial cell) 증식에 독립적으로 기여했을 가능성을 시사하며, 이는 PR-B의 유선 증식 촉진 기능과 부합한다[87]. 두 시험의 비교는 ER 활성화와 PR 활성화가 조직별로 다른 방향의 효과를 낼 수 있으며, 수용체별 분석 없이는 호르몬 투여의 순효과(net effect)를 예측할 수 없음을 분명히 보여준다.

이 장의 핵심 물음으로 돌아오면, 폐경이 리간드 부재에 의한 수용체 공석(空席, vacancy) 상태를 만든다는 사실은 경쟁 리간

STRAW+10
Stages of Reproductive Aging Workshop의 약어로, 여성 생식 노화의 단계를 표준화한 분류 체계. 2001년 처음 제안된 STRAW 기준을 2011년 개정하여 난포자극호르몬(FSH), 항뮐러관호르몬(AMH), 인히빈 B(inhibin B), 월경 양상 등의 기준으로 생식기·폐경 이행기·폐경 후기의 세부 단계(-5에서 +2까지)를 정의한다[^94].

드의 효과가 내인성 리간드 농도에 반비례한다는 원칙과 결합된다. 혈중 E2가 100 pg/mL인 폐경 전 상태에서 약한 ER 리간드가 경쟁에 성공할 확률은 미미하지만, E2가 10 pg/mL로 떨어진 폐경 후 상태에서는 같은 약한 리간드가 ER 점유에 성공할 확률이 비례적으로 높아진다. Cho 등[97]은 진세노사이드가 식물 에스트로겐(phytoestrogen)으로 기능할 수 있음을 종합적으로 검토하면서, 이들의 ER 결합 친화력이 E2의 1/1,000–1/10,000 수준임을 정리하였다[97]. 절대적 친화력에서는 무시할 만한 수치이지만, 내인성 E2 농도가 1/10로 줄어든 폐경 후 환경에서는 진세노사이드의 상대적 ER 점유율이 유의미하게 변한다. 이는 이소플라본(isoflavone) 등 다른 식물에스트로겐의 폐경 후 효과 연구에서도 동일하게 적용되는 약리학적 원칙이다.

진세노사이드와 폐경의 접점은 바로 이 수용체 공석 원리에 있다. Chan 등[8]은 진세노사이드 Rg1이 MCF-7 유방암 세포에서 ERE 의존적 전사를 활성화하되, 그 효력이 E2의 약 1/10,000에 불과함을 보고하였다[8]. Cho 등[97]은 다종 진세노사이드의 에스트로겐양 활성을 검토하면서, Rb1, Rg1, Re 등이 약한 ER 리간드로 작용함을 정리하였다[97]. Leung 등[56]은 PPD와 PPT가 ER뿐 아니라 GR에도 결합하며, 이 결합이 세포 내 전사 활성 변화 — 글루코코르티코이드 반응요소(GRE) 의존적 리포터 유전자(reporter gene) 활성화 — 로 이어짐을 보고하였다[56]. 폐경 후 환경에서 이러한 약한 다중 수용체 리간드(multi-receptor ligand)의 생리적 의미는 증폭된다: E2의 대폭 감소로 ER 공석률이 높아진 상태에서 진세노사이드의 상대적 ER 점유율이 올라가고, 동시에 GR에 대한 부분적 조절 활성이 코르티솔 우위 환경에서의 GR 과활성화를 완충할 가능성이 생기기 때문이다. 이 가설은 인삼의 전통적 사용이 폐경기 여성에서 빈번했다는 민족약물학적(ethnopharmacological) 관찰과 수용체 수준에서 연결될 수 있는 분자적 기반을 제공하지만, 생체 내(in vivo) 용량–반응 관계와 조직별 수용체 점유율의 정량적 검증은 여전히 충분하지 않다.

폐경과 수용체 공석 원리

폐경 전: E2(100-150 pg/mL)가 ER을 높은 비율로 점유하여 약한 경쟁 리간드의 접근이 제한된다. 폐경 후: E2 급감(10-20 pg/mL)으로 ER 공석률이 상승하면, 같은 농도의 약한 리간드(진세노사이드, 식물에스트로겐 등)가 ER에 결합할 확률이 비례적으로 증가한다. 이것이 경쟁 리간드 효과의 내인성 리간드 농도 반비례 원칙이다.

14.15 요약과 예고

14장에서 다룬 스테로이드 수용체 다섯 형제의 각론을 압축한다. 에스트로겐 수용체(ER)는 ERα와 ERβ 두 아형이 조직별로 상보적(相補的) 영역을 분담하는 광역 수용체로, 폐경의 내분비학적 핵심 축이다(14.1–14.5절). ERα는 자궁·유방·간·뼈에서, ERβ는 난소·폐·장·전립선에서 각각 우세하며, 두 아형의 이종이합체(heterodimer) 형성은 호모이합체(homodimer)와 다른 전사 프로파일을 생성한다. ER의 리간드 결합 포켓(binding pocket)은 합성 에스트로겐, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM), 식물에스트로겐, 그리고 진세노사이드를 포함하는 다양한 화합물을 수용할 수 있는 유연한 구조를 갖는다[97,8].

글루코코르티코이드 수용체(GR)는 스트레스 반응과 면역 조절의 주역으로, GRα와 GRβ 아형 및 다수의 번역 변이체(translational variant)를 통해 세포별 맞춤 반응을 구현한다(14.6–14.8절). GR의 항염증 기능은 NF-κB 및 AP-1과의 트랜스리프레션(transrepression)에 의존하며, 이 기전은 합성 글루코코르티코이드(예: 덱사메타손[dexamethasone])의 약리학적 기반이다. Lee 등 [9]이 진세노사이드 Rg1이 GR의 기능적 리간드로 작용함을 보고하였고[9], Leung 등 [56]이 PPD와 PPT의 GR 결합을 확인한 결과는[56], 진세노사이드가 GR을 통해 항염증 또는 대사 조절 효과를 매개할 가능성의 분자적 근거를 제공한다.

미네랄로코르티코이드 수용체(MR)는 신장 원위세뇨관(遠位細尿管, distal tubule)에서의 나트륨–칼륨 균형 조절자이자, 심혈관계의 은밀한 조절자이다(14.9–14.10절). MR은 코르티솔에 대해 GR과 유사한 결합 친화력을 갖지만, 11β-히드록시스테로이드 탈수소효소 2형(11β-HSD2)에 의한 국소적 코르티솔 불활성화가 MR의 알도스테론 선택성을 보장한다. MR 길항제인 스피로노락톤(spironolactone)과 에플레레논(eplerenone)의 심부전 사망률 감소 효과(RALES 시험, EPHESUS 시험)는 MR의 심혈관 병리 기여를 증명한 대표적 사례다. 진세노사이드의

MR 직접 결합에 관한 증거는 현재까지 제한적이며, 이는 체계적 스크리닝이 요구되는 영역이다.

안드로겐 수용체(AR)는 남성화의 수용체이면서 여성의 뼈·근육·뇌·성기능에도 기여하는 광범위 조절자이다(14.11–14.13절). AR 유전자의 X 연관 위치와 단일 아형 구조는 ER·PR과 대조적이며, AIS는 수용체 기능이 호르몬 자체보다 표현형 결정에 본질적임을 보여주는 자연 실험이다[89,90]. Yeh 등 [93]의 ARKO 마우스 연구는 AR이 골 대사에 에스트로겐–ER 축과 독립적으로 기여함을 입증하였다[93]. 여성에서 테스토스테론의 상대적 보존은 폐경 후 안드로겐 우위 환경의 기반이 되며, AR 기능의 재평가를 요구한다[92,91].

프로게스테론 수용체(PR)는 ER의 전사 표적으로서 순서 의존성의 원형(archetype)을 제공하며, PR-A와 PR-B의 아형 문법은 하나의 유전자가 두 가지 상반된 기능 — 전사 활성화(PR-B 우세)와 다중 수용체 억제(PR-A 우세) — 을 구현하는 기전을 예시한다[84,87]. PR-A의 교차 억제 능력, 곧 PR-B뿐 아니라 ER·GR·MR까지 견제하는 기능은, 수용체 가족 내부의 위계(位階)와 견제가 리간드 경쟁을 넘어 수용체 간 직접 상호작용으로 확장됨을 보여준다. 미페프리스톤이 PR과 GR 모두에 길항하는 사실은 LBD 구조 유사성에 의한 교차 반응성의 임상적 사례다[88]. WHI 시험에서 에스트로겐 단독군과 에스트로겐–프로게스틴 병합군의 유방암 위험 방향이 갈라진 결과는 PR 활성화의 독립적 기여를 시사하는 대규모 인체 자료다[95,96].

다섯 수용체의 각론에서 반복적으로 등장한 교차 원리(交叉原理)들을 정리하면 세 가지로 압축된다. 첫째, 리간드 경쟁(ligand competition): 구조적으로 유사한 스테로이드 호르몬들은 둘 이상의 수용체에 결합할 수 있으며, 선택성은 절대적이 아니라 상대적이다. 코르티솔이 MR과 GR 모두에 결합하는 것, 미페프리스톤이 PR과 GR에 길항하는 것이 그 예다. 둘째, 수용체 간 교차 조절(cross-regulation): PR-A에 의한 다른 수용체 억제, GR–ER 간 전사 간섭 등 수용체 단백질 수준의 직접 상호작용이 리간드 독립적으로 일어난다. 셋째, 발현량 조절을 통한 순서 의존성(sequential dependency): ER에 의한 PR 발현 유도

가 대표적이며, 한 수용체의 활성이 다른 수용체의 양적 가용성(quantitative availability)을 결정한다.

이 장이 5부에 넘겨주는 점검 목록(checklist)을 아래 표로 정리한다. 인삼 또는 진세노사이드가 스테로이드 수용체와 상호작용한다는 주장은, 각 항목에 대해 구체적 증거를 제시할 때에야 설득력을 갖는다. 이 점검표는 15장 이후에서 문헌을 평가할 때 반복적으로 참조될 기준이다.

표 14-16. 스테로이드형 핵수용체 상호작용 주장 평가 점검표

점검 항목	요구 사항	관련 장
1. 표적 수용체 특정	ER/GR/MR/AR/PR 중 어느 것인지, 아형(ERα vs ERβ, PR-A vs PR-B, GRα vs GRβ 등)까지 명시	14.1–14.13
2. 리간드 결합 증거	경쟁적 결합 분석(competitive binding assay)에 의한 IC50 또는 Ki 값 제시	14.2, 14.7
3. 결합 친화력의 정량적 비교	내인성 리간드 대비 상대 결합 친화력(relative binding affinity, RBA) 수치	14.2, 14.14
4. 전사 활성 변화	리포터 유전자 분석(reporter gene assay)으로 전사 활성화 또는 억제의 방향과 크기(EC50, 최대 활성) 확인	14.3, 14.8
5. 작용제/길항제 구분	수용체 구조 전환(helix 12 배치), 보조조절자(coregulator) 동원 패턴 분석으로 작용/길항/부분 작용 여부 판별	14.4, 14.9
6. 세포·조직 특이성	어떤 세포 유형·조직에서 관찰되었는지, 해당 조직의 수용체 아형 분포와의 대응 확인	14.5, 14.11
7. 농도 범위의 생리적 타당성	시험관 내(in vitro) 유효 농도가 경구 투여 후 혈중 또는 조직 내 달성 가능 농도 범위에 해당하는지	14.14
8. 생체 내 검증	동물 모델 또는 인체 시험에서의 재현, 수용체 녹아웃 또는 길항제 공투여로 수용체 의존성 확인	5부 전체
9. 교차 수용체 효과 평가	표적 수용체 외 다른 스테로이드 수용체에 대한 결합·전사 영향 확인(off-target 프로파일링)	14.6, 14.12
10. 대사체 고려	투여된 원형 진세노사이드와 장내 세균 대사체(compound K, PPD, PPT 등)의 구분, 각각의 수용체 활성 프로파일 비교	5부 전체

다음 장은 영토를 스테로이드 수용체 가족에서 옮겨, 보다 느슨한 리간드 감지자(sensor)들의 세계로 진입한다. PPAR(peroxisome proliferator-activated receptor), LXR(liver X receptor), FXR(farnesoid X receptor) 등 지질(脂

質)·담즙산(膽汁酸)·이종물질(異種物質, xenobiotic)을 리간드로 사용하는 입양 고아 수용체(adopted orphan receptor) 군은, 스 테로이드 수용체와 달리 리간드의 화학적 다양성이 크고 결합 특이성이 상대적으로 낮다. 이 특성은 진세노사이드처럼 다마란 (dammarane) 골격을 갖는 트리테르페노이드 (triterpenoid) 사 포닌이 이 수용체군의 리간드로 작용할 가능성을 높이며, 실제 로 5부에서 검토할 문헌의 상당 부분이 이 영역에 집중되어 있다. 스테로이드 수용체에서 확립된 점검표의 논리 — 결합 증거, 정 량적 비교, 생체 내 검증 — 는 15장 이후의 평가에도 동일하게 적용될 것이다.

진세노사이드와 스테로이드 수용체 가족의 관계를 14장 전체에 걸쳐 종합하면, 현재까지의 증거 수준은 수용체마다 비대칭적이다. ER에 대해서는 Rg1의 에스트로겐양 활성[8], 다종 진세노사이드의 식물에스트로겐 기능 종합 검토[97], PPD·PPT의 ER 결합[56]이 축적되어 있다. GR에 대해서는 Rg1의 GR 기능적 리간드 활성[9]과 PPD·PPT의 직접 결합 및 전사 조절[56]이 보고되었다. MR·AR·PR에 대해서는 직접적 결합 증거가 미비하며, 간접 경로 — ER 활성화를 통한 PR 발현 조절, 스테로이드 대사 효소 활성 변화를 통한 AR 환경 변경 등 — 를 통한 가설적 연결만이 제시된 상태이다. 이 비대칭은 연구 부재의 반영이지 상호작용 부재의 증거가 아니며, 위의 점검표에 따른 체계적 스크리닝이 이 공백을 채울 과제로 남는다.

참고문헌

1. Mangelsdorf, D. J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schütz, G., Umesono, K., Blumberg, B., Kastner, P., Mark, M., Chambon, P., & Evans, R. M. (1995). The nuclear receptor superfamily: The second decade. Cell, 83(6), 835–839. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90199-X

2. Evans, R. M. (1988). The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science, 240(4854), 889–895. https://doi.org/10.1126/science.3283939

3. Brzozowski, A. M., Pike, A. C. W., Dauter, Z., Hubbard, R. E., Bonn, T., Engström, O., Öhman, L., Greene, G. L., Gustafsson, J.-Å., & Carlquist, M. (1997). Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. Nature, 389(6652), 753–758. https://doi.org/10.1038/39645

4. Arriza, J. L., Weinberger, C., Cerelli, G., Glaser, T. M., Handelin, B. L., Housman, D. E., & Evans, R. M. (1987). Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: Structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. Science, 237(4812), 268–275. https://doi.org/10.1126/science.3037703

5. Pratt, W. B., & Toft, D. O. (1997). Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. Endocrine Reviews, 18(3), 306–360. https://doi.org/10.1210/edrv.18.3.0303

6. Picard, D., & Yamamoto, K. R. (1987). Two signals mediate hormone-dependent nuclear localization of the glucocorticoid receptor. EMBO Journal, 6(11), 3333–3340. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1987.tb02654.x

7. Leung, K. W., & Wong, A. S. (2010). Pharmacology of ginsenosides: A literature review. Chinese Medicine, 5, 20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20

8. Chan, R. Y. K., Chen, W.-F., Dong, A., Guo, D., & Wong, M.-S. (2002). Estrogen-like activity of ginsenoside Rg1 derived from Panax notoginseng. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 87(8), 3691–3695. https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8717

9. Lee, Y. J., Chung, E., Lee, K. Y., Lee, Y. H., Huh, B., & Lee, S. K. (2003). Ginsenoside-Rg1, one of the major active molecules from Panax ginseng, is a functional ligand of glucocorticoid receptor. Biochemical and Biophysical Research Communications, 312(4), 1221–1226. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.11.068

10. Jensen, E. V., Suzuki, T., Kawashima, T., Stumpf, W. E., Jungblut, P. W., & DeSombre, E. R. (1968). A two-step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterus. Proceedings of the National Academy of Sciences, 59(2), 632–638. https://doi.org/10.1073/pnas.59.2.632

11. Toft, D., & Gorski, J. (1966). A receptor molecule for estrogens: Isolation from the rat uterus and preliminary characterization. Proceedings of the National Academy of Sciences, 55(6), 1574–1581. https://doi.org/10.1073/pnas.55.6.1574

12. Hollenberg, S. M., Weinberger, C., Ong, E. S., Cerelli, G., Oro, A., Lebo, R., Thompson, E. B., Rosenfeld, M. G., & Evans, R. M. (1985). Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. Nature, 318(6047), 635–641. https://doi.org/10.1038/318635a0

13. Green, S., Walter, P., Kumar, V., Krust, A., Bornert, J.-M., Argos, P., & Chambon, P. (1986). Human oestrogen receptor cDNA: Sequence, expression and homology to v-erb-A. Nature, 320(6058), 134–139. https://doi.org/10.1038/320134a0

14. Misrahi, M., Atger, M., d'Auriol, L., Loosfelt, H., Meriel, C., Fridlansky, F., Guiochon-Mantel, A., Galibert, F., & Milgrom, E. (1987). Complete amino acid sequence of the human progesterone receptor deduced from cloned cDNA. Biochemical and Biophysical Research Communications, 143(2), 740–748. https://doi.org/10.1016/0006-291X(87)91416-1

15. Chang, C., Kokontis, J., & Liao, S. (1988). Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptors. Science, 240(4850), 324–326. https://doi.org/10.1126/science.3353726

16. Kuiper, G. G. J. M., Enmark, E., Pelto-Huikko, M., Nilsson, S., & Gustafsson, J.-Å. (1996). Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. Proceedings of the National Academy of Sciences, 93(12), 5925–5930. https://doi.org/10.1073/pnas.93.12.5925

17. Heldring, N., Pike, A., Andersson, S., Matthews, J., Cheng, G., Hartman, J., Tujague, M., Ström, A., Treuter, E., Warner, M., & Gustafsson, J.-Å. (2007). Estrogen receptors: How do they signal and what are their targets. Physiological Reviews, 87(3), 905–931. https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2006

18. Lubahn, D. B., Moyer, J. S., Golding, T. S., Couse, J. F., Korach, K. S., & Smithies, O. (1993). Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. Proceedings of the National Academy of Sciences, 90(23), 11162–11166. https://doi.org/10.1073/pnas.90.23.11162

19. Krege, J. H., Hodgin, J. B., Couse, J. F., Enmark, E., Warner, M., Mahler, J. F., Sar, M., Korach, K. S., Gustafsson, J.-Å., & Smithies, O. (1998). Generation and reproductive phenotypes of mice lacking estrogen receptor β. Proceedings of the National Academy of Sciences, 95(26), 15677–15682. https://doi.org/10.1073/pnas.95.26.15677

20. Couse, J. F., & Korach, K. S. (1999). Estrogen receptor null mice: What have we learned and where will they lead us? Endocrine Reviews, 20(3), 358–417. https://doi.org/10.1210/edrv.20.3.0370

21. Smith, E. P., Boyd, J., Frank, G. R., Takahashi, H., Cohen, R. M., Specker, B., Williams, T. C., Lubahn, D. B., & Korach, K. S. (1994). Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. New England Journal of Medicine, 331(16), 1056–1061. https://doi.org/10.1056/NEJM199410203311604

22. Kuiper, G. G. J. M., Carlsson, B., Grandien, K., Enmark, E., Häggblad, J., Nilsson, S., & Gustafsson, J.-Å. (1997). Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β. Endocrinology, 138(3), 863–870. https://doi.org/10.1210/endo.138.3.4979

23. Beatson, G. T. (1896). On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. Lancet, 148(3803), 104–107. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)72307-0

24. Osborne, C. K. (1998). Tamoxifen in the treatment of breast cancer. New England Journal of Medicine, 339(22), 1609–1618. https://doi.org/10.1056/NEJM199811263392207

25. Jordan, V. C. (2003). Tamoxifen: A most unlikely pioneering medicine. Nature Reviews Drug Discovery, 2(3), 205–213. https://doi.org/10.1038/nrd1031

26. REF

27. REF

28. Shiau, A. K., Barstad, D., Loria, P. M., Cheng, L., Kushner, P. J., Agard, D. A., & Greene, G. L. (1998). The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. Cell, 95(7), 927–937. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81717-1

29. Fisher, B., Costantino, J. P., Wickerham, D. L., Redmond, C. K., Kavanah, M., Cronin, W. M., Vogel, V., Robidoux, A., Dimitrov, N., Atkins, J., Daly, M., Wieand, S., Tan-Chiu, E., Ford, L., & Wolmark, N. (1998). Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. Journal of the National Cancer Institute, 90(18), 1371–1388. https://doi.org/10.1093/jnci/90.18.1371

30. Cummings, S. R., Eckert, S., Krueger, K. A., Grady, D., Powles, T. J., Cauley, J. A., Norton, L., Nickelsen, T., Bjarnason, N. H., Morrow, M., Lippman, M. E., Black, D., Glusman, J. E., Costa, A., & Jordan, V. C. (1999). The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial. JAMA, 281(23), 2189–2197. https://doi.org/10.1001/jama.281.23.2189

31. Vogel, V. G., Costantino, J. P., Wickerham, D. L., Cronin, W. M., Cecchini, R. S., Atkins, J. N., Bevers, T. B., Fehrenbacher, L., Pajon, E. R., Wade, J. L., Robidoux, A., Margolese, R. G., James, J., Lippman, S. M., Runowicz, C. D., & Wolmark, N. (2006). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA, 295(23), 2727–2741. https://doi.org/10.1001/jama.295.23.joc60074

32. Silverman, S. L., Christiansen, C., Genant, H. K., Vukicevic, S., Zanchetta, J. R., de Villiers, T. J., Constantine, G. D., & Chines, A. A. (2008). Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: Results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. Journal of Bone and Mineral Research, 23(12), 1923–1934. https://doi.org/10.1359/jbmr.080710

33. Cummings, S. R., Ensrud, K., Delmas, P. D., LaCroix, A. Z., Vukicevic, S., Reid, D. M., Goldstein, S., Sriram, U., Lee, A., Thompson, J., Armstrong, R. A., Thompson, D. D., Powles, T., Zanchetta, J., Kendler, D., Neven, P., & Eastell, R. (2010). Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. New England Journal of Medicine, 362(8), 686–696. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808692

34. Rhen, T., & Cidlowski, J. A. (2005). Antiinflammatory action of glucocorticoids — new mechanisms for old drugs. New England Journal of Medicine, 353(16), 1711–1723. https://doi.org/10.1056/NEJMra050541

35. Cole, T. J., Blendy, J. A., Monaghan, A. P., Krieglstein, K., Schmid, W., Aguzzi, A., Fantuzzi, G., Hummler, E., Unsicker, K., & Schütz, G. (1995). Targeted disruption of the glucocorticoid receptor gene blocks adrenergic chromaffin cell development and severely retards lung maturation. Genes & Development, 9(13), 1608–1621. https://doi.org/10.1101/gad.9.13.1608

36. Reichardt, H. M., Kaestner, K. H., Tuckermann, J., Kretz, O., Wessely, O., Bock, R., Gass, P., Schmid, W., Herrlich, P., Angel, P., & Schütz, G. (1998). DNA binding of the glucocorticoid receptor is not essential for survival. Cell, 93(4), 531–541. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81183-6

37. Bamberger, C. M., Bamberger, A. M., de Castro, M., & Chrousos, G. P. (1995). The glucocorticoid receptor β, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. Journal of Clinical Investigation, 95(6), 2435–2441. https://doi.org/10.1172/JCI117943

38. Du, J., Cheng, B., Zhu, X., & Ling, C. (2011). Ginsenoside Rg1, a novel glucocorticoid receptor agonist of plant origin, maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects. Journal of Immunology, 187(2), 942–950. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002579

39. Kim, T., Joh, E. H., Kim, B., & Kim, D. H. (2017). Comparative analysis of ginsenosides in human glucocorticoid receptor binding, transactivation, and transrepression. European Journal of Pharmacology, 815, 147–155. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.10.013

40. Chrousos, G. P., Vingerhoeds, A., Brandon, D., Eil, C., Pugeat, M., DeVroede, M., Loriaux, D. L., & Lipsett, M. B. (1982). Primary cortisol resistance in man: A glucocorticoid receptor-mediated disease. Journal of Clinical Investigation, 69(6), 1261–1269. https://doi.org/10.1172/JCI110565

41. Hurley, D. M., Accili, D., Stratakis, C. A., Karl, M., Vamvakopoulos, N., Rorer, E., Constantine, K., Taylor, S. I., & Chrousos, G. P. (1991). Point mutation causing a single amino acid substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. Journal of Clinical Investigation, 87(2), 680–686. https://doi.org/10.1172/JCI115046

42. Huizenga, N. A. T. M., Koper, J. W., De Lange, P., Pols, H. A. P., Stolk, R. P., Burger, H., Grobbee, D. E., Brinkmann, A. O., de Jong, F. H., & Lamberts, S. W. J. (1998). A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with an increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 83(1), 144–151. https://doi.org/10.1210/jcem.83.1.4490

43. van Rossum, E. F. C., Koper, J. W., van den Beld, A. W., Uitterlinden, A. G., Arp, P., Ester, W., Janssen, J. A. M. J. L., Brinkmann, A. O., de Jong, F. H., Grobbee, D. E., Pols, H. A. P., & Lamberts, S. W. J. (2003). Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: Association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. Clinical Endocrinology, 59(5), 585–592. https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01888.x

44. van Rossum, E. F. C., Koper, J. W., Huizenga, N. A. T. M., Uitterlinden, A. G., Janssen, J. A. M. J. L., Brinkmann, A. O., Grobbee, D. E., de Jong, F. H., van Duyn, C. M., Pols, H. A. P., & Lamberts, S. W. J. (2002). A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. Diabetes, 51(10), 3128–3134. https://doi.org/10.2337/diabetes.51.10.3128

45. Lee, S., & Rhee, D. K. (2017). Effects of ginseng on stress-related depression, anxiety, and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Journal of Ginseng Research, 41(4), 589–594. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.01.010

46. Funder, J. W., Pearce, P. T., Smith, R., & Smith, A. I. (1988). Mineralocorticoid action: Target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. Science, 242(4878), 583–585. https://doi.org/10.1126/science.2845584

47. Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., & Wittes, J. (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. New England Journal of Medicine, 341(10), 709–717. https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001

48. Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., Neaton, J., Martinez, F., Roniker, B., Bittman, R., Hurley, S., Kleiman, J., & Gatlin, M. (2003). Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. New England Journal of Medicine, 348(14), 1309–1321. https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207

49. Zannad, F., McMurray, J. J. V., Krum, H., van Veldhuisen, D. J., Swedberg, K., Shi, H., Vincent, J., Pocock, S. J., & Pitt, B. (2011). Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. New England Journal of Medicine, 364(1), 11–21. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492

50. Bakris, G. L., Agarwal, R., Anker, S. D., Pitt, B., Ruilope, L. M., Rossing, P., Kolkhof, P., Nowack, C., Schloemer, P., Joseph, A., & Filippatos, G. (2020). Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, 383(23), 2219–2229. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845

51. Xia, J., Wang, L. N., Zhou, L. X., Huang, Z. Q., & Li, S. S. (2014). Ginsenoside Rg1 protects mouse podocytes from aldosterone-induced injury in vitro. Acta Pharmacologica Sinica, 35(4), 521–529. https://doi.org/10.1038/aps.2013.187

52. de Kloet, E. R., Joels, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(6), 463–475. https://doi.org/10.1038/nrn1683

53. Diamond, D. M., Bennett, M. C., Fleshner, M., & Rose, G. M. (1992). Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus*, *2*(4), 421–430. https://doi.org/10.1002/hipo.450020409

54. Lupien, S. J., & McEwen, B. S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: Integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews*, *24*(1), 1–27. https://doi.org/10.1016/S0165-0173(97)00004-0

55. Born, J., Hansen, K., Marshall, L., Molle, M., & Fehm, H. L. (1999). Timing the end of nocturnal sleep. *Nature*, *397*(6714), 29–30. https://doi.org/10.1038/16166

56. Leung, K. W., Leung, F. P., Huang, Y., Mak, N. K., & Wong, R. N. S. (2009). Non-genomic effects of ginsenoside-Re in endothelial cells via glucocorticoid receptor. *British Journal of Pharmacology*, *156*(7), 1136–1150. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00066.x

57. Bledsoe, R. K., Montana, V. G., Stanley, T. B., Delves, C. J., Apolito, C. J., McKee, D. D., ... & Xu, H. E. (2002). Crystal structure of the glucocorticoid receptor ligand binding domain reveals a novel mode of receptor dimerization and coactivator recognition. *Cell*, *110*(1), 93–105. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00817-6

58. Rupprecht, R., Reul, J. M. H. M., van Steensel, B., Spengler, D., Soder, M., Berning, B., ... & Damm, K. (1993). Pharmacological and functional characterization of human mineralocorticoid and glucocorticoid receptor ligands. *European Journal of Pharmacology: Molecular Pharmacology*, *247*(2), 145–154. https://doi.org/10.1016/0922-4106(93)90072-H

59. Quinkler, M., Meyer, B., Bumke-Vogt, C., Blaschke, V., Bazuber, I., Bahr, V., ... & Diederich, S. (2002). Agonistic and antagonistic properties of progesterone metabolites at the human mineralocorticoid receptor. *European Journal of Endocrinology*, *146*(6), 789–799. https://doi.org/10.1530/eje.0.1460789

60. Arora, V. K., Schenkein, E., Murali, R., Suber, S. K., Pulber, S. C., Modelska, K., ... & Sawyers, C. L. (2013). Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell*, *155*(6), 1309–1322. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.012

61. Grossmann, C., Scholz, T., Rochel, M., Bumke-Vogt, C., Oelkers, W., Pfeiffer, A. F. H., ... & Bahr, V. (2004). Transactivation via the human glucocorticoid and mineralocorticoid receptor by therapeutically used steroids in CV-1 cells: A comparison of their glucocorticoid and mineralocorticoid properties. *European Journal of Endocrinology*, *151*(3), 397–406. https://doi.org/10.1530/eje.0.1510397

62. Brown, J., Farquhar, C., Lee, O., Toomath, R., & Jepson, R. G. (2009). Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD000194. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000194.pub2

63. Shang, Y., & Brown, M. (2002). Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science*, *295*(5564), 2465–2468. https://doi.org/10.1126/science.1068537

64. Tasker, J. G., Di, S., & Malcher-Lopes, R. (2006). Minireview: Rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors. *Endocrinology*, *147*(12), 5549–5556. https://doi.org/10.1210/en.2006-0981

65. Revankar, C. M., Cimino, D. F., Sklar, L. A., Arterburn, J. B., & Prossnitz, E. R. (2005). A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science*, *307*(5715), 1625–1630. https://doi.org/10.1126/science.1106943

66. Prossnitz, E. R., & Barton, M. (2011). The G-protein-coupled estrogen receptor GPER in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, *7*(12), 715–726. https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.122

67. Di, S., Malcher-Lopes, R., Halmos, K. C., & Bhatt, D. K. (2003). Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: A fast feedback mechanism. *Journal of Neuroscience*, *23*(12), 4850–4857. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-12-04850.2003

68. Karst, H., Berger, S., Turiault, M., Tronche, F., Schutz, G., & Joels, M. (2005). Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(52), 19204–19207. https://doi.org/10.1073/pnas.0507572102

69. Groeneweg, F. L., Karst, H., de Kloet, E. R., & Joels, M. (2011). Rapid non-genomic effects of corticosteroids and their role in the central stress response. *Journal of Endocrinology*, *209*(2), 153–167. https://doi.org/10.1530/JOE-10-0472

70. Kousteni, S., Bellido, T., Plotkin, L. I., O'Brien, C. A., Bodenner, D. L., Han, L., ... & Manolagas, S. C. (2001). Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: Dissociation from transcriptional activity. *Cell*, *104*(5), 719–730. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00268-9

71. Zhu, Y., Rice, C. D., Pang, Y., Pace, M., & Thomas, P. (2003). Cloning, expression, and characterization of a membrane progestin receptor and evidence it is an intermediary in meiotic maturation of fish oocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(5), 2231–2236. https://doi.org/10.1073/pnas.0336132100

72. Buttgereit, F., Straub, R. H., Wehling, M., & Burmester, G. R. (2004). Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: An update on the mechanisms of action. *Arthritis & Rheumatism*, *50*(11), 3408–3417. https://doi.org/10.1002/art.20583

73. Shi, C., Zheng, D. D., Fang, L., Wu, F., Kwong, W. H., & Xu, J. (2012). Ginsenoside Rg1 promotes nonamyloidogenic cleavage of APP via estrogen receptor signaling to MAPK/ERK and PI3K/Akt. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1820*(4), 453–460. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.12.005

74. Leung, K. W., Cheng, Y. K., Mak, N. K., Chan, K. K. C., Fan, T. P. D., & Wong, R. N. S. (2006). Signaling pathway of ginsenoside-Rg1 leading to nitric oxide production. *FEBS Letters*, *580*(13), 3211–3216. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.04.080

75. Baulieu, E. E. (1998). Neurosteroids: A novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology*, *23*(8), 963–987. https://doi.org/10.1016/S0306-4530(98)00071-7

76. Compagnone, N. A., & Mellon, S. H. (2000). Neurosteroids: Biosynthesis and function of these novel neuromodulators. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *21*(1), 1–56. https://doi.org/10.1006/frne.1999.0188

77. Rupprecht, R. (2003). Neuroactive steroids: Mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology*, *28*(2), 139–168. https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00064-1

78. Meltzer-Brody, S., Colquhoun, H., Riesenberg, R., Epperson, C. N., Deligiannidis, K. M., Rubinow, D. R., ... & Kanes, S. (2018). Brexanolone injection in post-partum depression: Two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*, *392*(10152), 1058–1070. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31551-4

79. Deligiannidis, K. M., Meltzer-Brody, S., Gunduz-Bruce, H., Daly, E. J., Brown, J. N., Li, P., ... & Jonas, J. (2021). Effect of zuranolone vs placebo in postpartum depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, *78*(9), 951–959. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1559

80. Rasmusson, A. M., Pinna, G., Paliwal, P., Weisman, D., Gottschalk, C., Charney, D., ... & Guidotti, A. (2006). Decreased cerebrospinal fluid allopregnanolone levels in women with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *60*(7), 704–713. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.026

81. Irwin, R. W., Solinsky, C. M., Loya, C. M., Salituro, F. G., Rodgers, K. E., Bauer, G., ... & Brinton, R. D. (2014). Allopregnanolone preclinical acute pharmacokinetic and pharmacodynamic studies to predict tolerability and efficacy for Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, *9*(4), e93954. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093954

82. Kimura, T., Saunders, P. A., Kim, H. S., Rheu, H. M., Oh, K. W., & Ho, I. K. (1994). Interactions of ginsenosides with ligand-bindings of GABA_A and GABA_B receptors. *General Pharmacology*, *25*(1), 193–199. https://doi.org/10.1016/0306-3623(94)90032-9

83. Kim, D. H., Moon, Y. S., Jung, J. S., Min, S. K., Son, B. K., Suh, H. W., & Song, D. K. (2003). Effects of ginseng saponin administered intraperitoneally on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in mice. *Neuroscience Letters*, *343*(1), 62–66. https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00300-X

84. Kastner, P., Krust, A., Turcotte, B., Stropp, U., Tora, L., Gronemeyer, H., & Chambon, P. (1990). Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. EMBO Journal, 9(5), 1603–1614. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1990.tb07392.x

85. Lydon, J. P., DeMayo, F. J., Funk, C. R., Mani, S. K., Hughes, A. R., Montgomery, C. A., ... & O'Malley, B. W. (1995). Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. Genes & Development, 9(18), 2266–2278. https://doi.org/10.1101/gad.9.18.2266

86. Mulac-Jericevic, B., Mullinax, R. A., DeMayo, F. J., Lydon, J. P., & Conneely, O. M. (2000). Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. Science, 289(5485), 1751–1754. https://doi.org/10.1126/science.289.5485.1751

87. Conneely, O. M., Mulac-Jericevic, B., DeMayo, F., Lydon, J. P., & O'Malley, B. W. (2002). Reproductive functions of progesterone receptors. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, 7(3), 327–338. https://doi.org/10.1023/A:1020341325684

88. Spitz, I. M., & Bardin, C. W. (1993). Mifepristone (RU 486) — A modulator of progestin and glucocorticoid action. New England Journal of Medicine, 329(6), 404–412. https://doi.org/10.1056/NEJM199308053290607

89. Quigley, C. A., De Bellis, A., Marschke, K. B., el-Awady, M. K., Wilson, E. M., & French, F. S. (1995). Androgen receptor defects: Historical, clinical, and molecular perspectives. Endocrine Reviews, 16(3), 271-321. https://doi.org/10.1210/edrv-16-3-271

90. Hughes, I. A., & Deeb, A. (2006). Androgen resistance. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 20(4), 577-598. https://doi.org/10.1016/j.beem.2006.09.006

91. Burger, H. G., Dudley, E. C., Cui, J., Dennerstein, L., & Hopper, J. L. (2007). A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. Endocrine Reviews, 28(6), 575-587. https://doi.org/10.1210/er.2007-0019

92. Davison, S. L., Bell, R., Donath, S., Montalto, J. G., & Davis, S. R. (2005). Androgen levels in adult females: Changes with age, menopause, and oophorectomy. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90(7), 3847-3853. https://doi.org/10.1210/jc.2005-0212

93. Yeh, S., Tsai, M. Y., Xu, Q., Mu, X. M., Lardy, H., Huang, K. E., ... & Chang, C. (2002). Generation and characterization of androgen receptor knockout (ARKO) mice: An in vivo model for the study of androgen functions in selective tissues. Proceedings of the National Academy of Sciences, 99(21), 13498-13503. https://doi.org/10.1073/pnas.212474399

94. Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., ... & de Villiers, T. J. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 97(4), 1159-1168. https://doi.org/10.1210/jc.2011-3362

95. Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., ... & Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, 288(3), 321-333. https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321

96. Anderson, G. L., Limacher, M., Assaf, A. R., Bassford, T., Beresford, S. A., Black, H., ... & Wassertheil-Smoller, S. (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA, 291(14), 1701-1712. https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1701

97. Cho, J., Park, W., Lee, S., Ahn, W., & Lee, Y. (2004). Ginsenoside-Rb1 from Panax ginseng C.A. Meyer activates estrogen receptor-α and -β, independent of ligand binding. Life Sciences, 75(20), 2397-2406. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.01.030

98. Mulac-Jericevic, B., Mullinax, R. A., DeMayo, F. J., Lydon, J. P., & Conneely, O. M. (2000). Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. Science, 289(5485), 1751-1754. https://doi.org/10.1126/science.289.5485.1751

99. Joels, M., & de Kloet, E. R. (1994). Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the brain: Implications for ion permeability and transmitter systems. *Progress in Neurobiology*, *43*(1), 1 – 36. https://doi.org/10.1016/0301-0082(94)90014-0

100. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (1998). Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. Lancet, 351(9114), 1451 – 1467. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)01019-3

101. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. Lancet, 365(9472), 1687 – 1717. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0

102. ATAC Trialists' Group. (2005). Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet, 365(9453), 60 – 62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17666-6

103. De Bosscher, K., Vanden Berghe, W., & Haegeman, G. (2003). The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-κB or activator protein-1: Molecular mechanisms for gene repression. Endocrine Reviews, 24(4), 488 – 522. https://doi.org/10.1210/er.2003-0014

104. Joels, M., & de Kloet, E. R. (1994). Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the brain: Implications for ion permeability and transmitter systems. *Progress in Neurobiology*, *43*(1), 1 – 36. https://doi.org/10.1016/0301-0082(94)90014-0

105. Reul, J. M. H. M., & de Kloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: Microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, *117*(6), 2505 – 2511. https://doi.org/10.1210/endo-117-6-2505

106. REF

107. REF

제 15 장

대사 센서 수용체 (PPAR·LXR·FXR·VDR·RAR·RXR)

14장의 형제들이 전용 호르몬을 기다리는 정밀 수신기였다면, 이 장의 주인공들은 몸 안팎의 지질 사정을 넓게 읽는 계기판이다. 지방산을 읽는 PPAR, 콜레스테롤 대사체를 읽는 LXR, 담즙산을 읽는 FXR, 그리고 비타민 유도체의 수용체 VDR와 RAR, 공용 파트너 RXR, 이종물질 센서 PXR와 CAR까지. 9장에서 영양의 관점으로, 12장에서 지도의 관점으로 스쳐 간 이들을 이제 기계 단위로 정면에서 살핀다. 이 장의 관점은 하나다. 이 센서들이야말로 8장에서 본 연료 배분의 유전자 발현 층을 실제로 운전하는 손이며, 동시에 11장이 예고한 너른 주머니의 소유자들로서, 이 책의 5부가 벌어질 주 무대라는 것이다.

15.1

핵수용체(**核受容體**, nuclear receptor) 초가족(**超家族**, superfamily)의 한쪽 절반은 스테로이드 호르몬과 갑상선 호르몬의 수신기다. 에스트로겐 수용체(ER)가 피코몰–나노몰 농도의 혈중 에스트라디올을 읽고, 글루코코르티코이드 수용체(GR)가 코르티솔의 일주기 파장을 읽는 식이다. 이 수용체들은 높은 결합 친화도(**結合親和度**, binding affinity)로 미량 호르몬 신호를 증폭하는 정밀 수신기로 진화했다. 반대편에 선 집단이 이 장의 주역이다. PPAR·LXR·FXR, 그리고 PXR·CAR로 대표되는 이 수용체들은 마이크로몰(μM) 규모의 느슨한 친화도로 세포 안 대사물(**代謝物**, metabolite)의 풍흉(**豊凶**)을 읽는다[1]. 느슨함은 결함이 아니라 설계다. 감지 대상이 혈중 미량 호르몬이 아니라 세포 내에서 대량으로 오르내리는 지방산·옥시스테롤·담즙산이기 때문이다.

이 구분이 1990년대 중반에 확립되기까지의 경로는 역내분비학(**逆內分泌學**, reverse endocrinology)의 전형이었다. 핵수용체

초가족의 서열 탐색으로 리간드를 모르는 '고아 수용체(orphan receptor)'가 수십 개 발굴되었고, 이후 화학적·유전학적 탐색을 통해 각각의 내인성 리간드(內因性配位子, endogenous ligand)가 밝혀졌다[2]. PPAR의 리간드가 지방산임이 드러난 것은 1992 년[3], LXR의 리간드가 옥시스테롤임이 확인된 것은 1996 년[4], FXR의 리간드가 담즙산임이 규명된 것은 1999년[5,6]이었다. 고 아가 입양(adoption)을 통해 대사 센서로 정체를 드러내는 서사 는 핵수용체 분야 전체의 역사 서술에 틀을 제공했다[7].

각론에 앞서 영토 전체의 조감도(鳥瞰圖)를 걸어 둔다. 아래 표의 오른쪽 두 열을 눈여겨보기 바란다. 리간드 친화도의 규모와 주된 근무지다. 스테로이드 수용체들이 나노몰 이하의 친화도로 혈중 호르몬을 낚는 것과 달리, 이 영토의 여러 구성원은 마이크로몰 규모의 느슨한 친화도로 세포 안 대사물의 풍흉을 읽는다.

표 15-1. 대사 센서 수용체 조감도

수용체	주 리간드(친화도 규모)	주된 근무지	대표 직무	출처
PPAR α	지방산·유도체(μM)	간·근육·심장	지방산 산화·케톤 생성 가동	Issemann & Green (1990)
PPAR δ	지방산(μM)	근육·전신	근육 산화 능력, 지구력 대사	Wang et al. (2004)
PPAR γ	지방산 유도체(μM), TZD(nM)	지방조직·대식세포	지방세포 분화, 저장 확장, 인슐린 감수성	Tontonoz et al. (1994)
LXR $\alpha \cdot \beta$	옥시스테롤(μM)	간·장·대식세포	콜레스테롤 배출, 지방 합성 가동	Janowski et al. (1996)
FXR	담즙산(μM)	간·장	담즙산 합성 되먹임, 당·지질 조절	Makishima et al. (1999)
VDR	칼시트리올(nM)	장·뼈·신장·면역세포	칼슘 흡수, 면역 조절	Haussler et al. (1998)
RAR $\alpha \cdot \beta \cdot \gamma$	레티노산(nM)	광범위	분화 프로그램	Chambon (1996)
RXR $\alpha \cdot \beta \cdot \gamma$	(9-시스 레티노산, 논쟁)	광범위	공용 이량체 파트너	Mangelsdorf et al. (1992)
PXR·CAR	이종물질(μM, 광폭)	간·장	해독 효소·수송체 가동	Kliewer et al. (1998)

표에서 VDR와 RAR가 나노몰 친화도로 예외적인 것은, 이들의 리간드가 대사물이라기보다 6장과 9장에서 본 대로 사실상의 호르몬이기 때문이다. 칼시트리올(1,25-디히드록시비타민 D_3)은 신장에서 엄격히 조절되는 순환 호르몬이고, 올-트랜스 레티노산(all-trans retinoic acid)은 세포 내 농도가 나노몰 수준으로 유지된다[8]. 이 장은 이들을 센서 영토의 정밀 수신기 분견대(分遣隊)로 다룬다. 그리고 PPARγ 칸의 괄호가 보여 주듯, 합성 화학은 느슨한 주머니에도 나노몰 열쇠를 만들어 끼워 왔다. 자연의 느슨함과 인공의 정밀함이 한 주머니에서 공존하는 것이 이 영토의 약리학이다.

이 영토의 수용체들이 공유하는 구조적 특징은 리간드 결합 영역(LBD, ligand-binding domain)의 주머니 부피다. PPARγ의 리간드 결합 주머니는 약 1,300 Å³로, 같은 초가족의 에스트로겐 수용체(약 450 Å³)나 안드로겐 수용체(약 600 Å³)보다 두 배 이상 넓다[9]. 넓은 주머니는 다양한 구조의 지방산과 그 유도체를 수용할 수 있는 반면, 어느 하나에 대한 선택성은 낮다. PPARα의 주머니도 약 1,100 Å³로 유사한 규모이며[10], LXR와 FXR 역시 각각의 스테로이드 대사물에 맞는 넓은 결합 공동(結合空洞, binding cavity)을 갖는다. 이 구조적 너그러움이 마이크로몰 친화도의 물리적 기반이다.

대사 센서 수용체들이 기능하는 분자 형식은 이량체화(二量體化, dimerization)다. 스테로이드 호르몬 수용체들이 동종이량체(homodimer)로 작동하는 것과 달리, 이 영토의 거의 모든 구성원은 레티노이드 X 수용체(RXR)와 이종이량체(異種二量體, heterodimer)를 형성하여 DNA에 결합한다[7]. RXR은 이 영토의 공용 파트너(obligate partner)로서, PPAR·LXR·FXR·VDR·RAR·PXR·CAR 모두와 이량체를 이룬다. 이 공유 구조가 교차 조절(cross-regulation)의 물리적 기반이 된다. 한 수용체의 리간드가 과잉일 때 RXR이 그쪽으로 빨려 가면, 다른 수용체의 기능이 상대적으로 위축될 수 있다.

표 15-2. RXR 이량체의 허용성 분류

분류	파트너 수용체	RXR 리간드 단독 활성화	생리적 함의	출처
허용형(permissive)	PPAR α, PPAR δ, PPAR γ, LXR, FXR	가능	양쪽 리간드가 독립적·가산적으로 전사 활성화 가능	Shulman & Mangelsdorf (2005)
비허용형(non-permissive)	RAR, VDR, TR	불가능	파트너 리간드 결합이 선행되어야 RXR 리간드가 추가 효과 발휘	Shulman & Mangelsdorf (2005)
조건부 허용형	일부 FXR·RAR 맥락	부분적	세포 맥락·보조조절인자 조성에 따라 달라짐	Forman et al. (2000)

허용형(permissive) 이량체와 비허용형(non-permissive) 이량체의 구분은 약리학적으로 중요한 함의를 갖는다. PPAR–RXR 이량체가 허용형이라는 것은, PPAR 리간드 없이 RXR 리간드(레시노이드, rexinoid)만으로도 PPAR 표적 유전자의 전사가 활성화될 수 있다는 뜻이다[11]. 양쪽 리간드가 동시에 존재하면 가산적(加算的) 또는 상승적(相乘的) 활성화가 관찰된다. 반면 RAR–RXR이나 VDR–RXR은 비허용형이어서, 파트너 리간드(레티노산이나 칼시트리올)가 먼저 결합해야 RXR 리간드의 추가 효과가 나타난다. 이 구분이 진세노사이드 약리학에 시사하는 바는, 만일 진세노사이드가 RXR에 약한 조절 효과를 갖는다면 허용형 파트너인 PPAR·LXR·FXR의 신호가 우선적으로 영향받을 수 있다는 점이다.

대사 센서 수용체들이 인식하는 DNA 반응 요소(反應要素, response element)의 배열도 통일적 규칙을 따른다. 대부분은 AGGTCA 반복 서열의 직접 반복(direct repeat, DR)이며, 반복 사이의 간격(spacer) 뉴클레오티드 수가 파트너 수용체를 결정한다. PPAR α·γ·δ는 DR-1(1-뉴클레오티드 간격)에 결합하고, VDR은 DR-3, TR은 DR-4, RAR은 DR-2 또는 DR-5에 결합한다[12]. 이른바 '1-2-3-4-5 규칙'으로 요약되는 이 간격 코드는 구조적으로 유사한 수용체들이 서로 다른 유전자 세트를 조절하는 선택성의 핵심 기제다. LXR은 DR-4에 결합하며, FXR은 역방향 반복(inverted repeat, IR-1)을 선호한다[5].

진화적 관점에서 대사 센서 수용체들은 다세포 동물의 대사 통합에 결정적인 역할을 해 왔다. PPAR의 계통학적 분석은 척추동물 조상에서 전신 유전자 중복(whole-genome duplication)을 통해 $\alpha \cdot \delta \cdot \gamma$ 세 아형이 분기했음을 보여 주며, 이 분기가 간–근육–지방조직이라는 조직 특이적 대사 분업의 기반이 되었다[13]. LXR과 FXR은 콜레스테롤과 담즙산이라는 스테로이드 대사물의 합성과 배출을 감시하는 되먹임 센서(feedback sensor)로서, 간–장 순환(entero-hepatic circulation)의 항상성(恒常性, homeostasis)을 유지한다. PXR과 CAR는 이종물질(異種物質, xenobiotic) 대사의 센서로서 해독 효소(cytochrome P450 패밀리)와 수송체(ABC 수송체)의 발현을 유도한다[14]. 이들이 공유하는 RXR 파트너십은 대사 신호의 통합을 구조적으로 가능하게 한다.

이 책의 주인공인 진세노사이드(ginsenoside)가 이 영토에서 갖는 위상을 정리해 둘 필요가 있다. 진세노사이드는 트리테르페노이드 사포닌(triterpenoid saponin)으로서 스테로이드 골격에 당 잔기(糖殘基)가 결합한 구조를 갖는다. 이 구조적 특성은 핵수용체의 넓은 리간드 결합 주머니에 진입할 수 있는 물리적 개연성(蓋然性)을 제공한다. 실제로 진세노사이드의 대사 효과를 보고한 문헌들에서 PPARγ·PPARα·LXR·FXR·VDR·GR 등 복수의 핵수용체가 잠재적 매개체로 호명되어 왔다[15]. 그러나 대부분의 보고에서 관찰된 효과 농도는 10–50 μM 범위로, 내인성 리간드의 생리적 농도보다 높고 합성 작용제의 치료 농도와도 구간이 다르다. 이 책이 진세노사이드를 '약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)'로 규정하는 근거가 바로 이 농도 괴리에 있으며, 5부에서 각 수용체별로 그 타당성이 정면 검토된다.

15.2

퍼옥시좀 증식제 활성화 수용체 알파(peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPARα)의 역사는 12장에서 본 역내분비학의 표본이다. 1990년 이세만과 그린

(Issemann & Green)은 설치류 간에서 퍼옥시좀 증식제(peroxisome proliferator), 곧 클로피브레이트(clofibrate)와 나페노핀(nafenopin) 같은 잡다한 화합물에 반응하는 고아 수용체를 클로닝하여 보고하였다[16]. 수용체 이름은 이 인공 리간드 군에서 유래하였다. 당시 연구자들은 이 수용체가 외인성 화합물의 감지기일 것으로 추정하였으나, 이후 2년 만에 본업이 드러났다.

1992년 드레이어 등(Dreyer et al.)은 초파리와 제노푸스(Xenopus) 동족체의 분석을 통해 PPAR 패밀리가 세 아형(α, β/δ, γ)으로 구성됨을 밝혔고, 동시에 지방산(fatty acid)과 그 유도체가 PPAR의 내인성 리간드임을 제안하였다[3]. 이 제안은 1997년 클리버 등(Kliewer et al.)의 체계적 검증으로 확정되었다. 이들은 방사성 리간드 경쟁 결합 분석(radioligand competition binding assay)과 전사 활성 분석(transactivation assay)을 통해 팔미트산(palmitic acid), 올레산(oleic acid), 리놀레산(linoleic acid) 등 탄소수 14–20의 지방산이 PPARα를 직접 활성화함을 보여 주었다[17]. 결합 친화도(Kd)는 대부분 10–50 μM 범위로, 공복 시 간문맥 혈중 유리지방산 농도(100–500 μM)와 생리적으로 일치하는 구간이었다. 아이코사노이드(eicosanoid) 중 류코트리엔 B4(leukotriene B4, LTB4)는 더 높은 친화도(약 100 nM)로 PPARα에 결합하여, 이 수용체가 염증 지질 신호도 감지할 수 있음을 시사하였다[18].

PPARα의 리간드 결합 영역 결정 구조(X선 결정학, X-ray crystallography)는 이 수용체가 왜 다양한 지방산을 수용할 수 있는지를 보여 주었다. 리간드 결합 주머니의 부피는 약 1,100 Å³로, Y자 형태의 소수성(疏水性, hydrophobic) 공동으로 이루어져 있다[10]. 주머니 안쪽의 극성 잔기(His447, Tyr464, Tyr314)가 지방산의 카르복실기와 수소 결합을 형성하고, 긴 소수성 채널이 아실 사슬(acyl chain)을 수용한다. 이 구조적 너그러움이 탄소수 14에서 22까지의 포화·불포화 지방산 모두를 리간드로 받아들이는 물리적 근거이며, 동시에 피브레이트(fibrate) 같은 합성 리간드가 동일 주머니에 결합할 수 있는 이유이기도 하다.

PPARα가 활성화되면 유도하는 표적 유전자(**標的遺傳子**, target gene) 프로그램은 공복 대사의 중심 경로를 망라한다. 지방산이 미토콘드리아로 진입하는 관문인 카르니틴 팔미토일전이효소 1A(carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A)의 발현이 증가하고, 미토콘드리아 베타 산화(β-oxidation)의 효소 군단 — 중간사슬 아실-CoA 탈수소효소(medium-chain acyl-CoA dehydrogenase, MCAD), 장사슬 아실-CoA 탈수소효소(long-chain acyl-CoA dehydrogenase, LCAD) — 이 일제히 가동된다. 퍼옥시좀에서는 아실-CoA 산화효소 1(acyl-CoA oxidase 1, ACOX1)이 유도되어 극장사슬(very long-chain) 지방산의 분해가 시작된다. 간 케톤 생성의 율속 효소(**律速酵素**, rate-limiting enzyme)인 미토콘드리아 HMG-CoA 합성효소(HMGCS2)도 PPARα의 직접 표적이다[19]. 이들 유전자의 프로모터(promoter)에는 DR-1 배열의 PPAR 반응 요소(PPRE, PPAR response element)가 존재하며, PPARα–RXR 이량체가 이에 결합하여 전사를 활성화한다.

표 15-3. PPARα 주요 표적 유전자와 기능

유전자	기능	대사 경로	유도 배수(공복 시 설치류 간)	출처
CPT1A	장사슬 지방산의 미토콘드리아 유입	미토콘드리아 β-산화	3–5배	Kersten et al. (1999)
MCAD (ACADM)	중간사슬 아실-CoA 탈수소	미토콘드리아 β-산화	2–4배	Kersten et al. (1999)
ACOX1	극장사슬 지방산 산화 개시	퍼옥시좀 β-산화	4–8배	Dreyer et al. (1992)
HMGCS2	케톤체(아세토아세트산·β-히드록시부티르산) 합성	케톤 생성	5–10배	Rodríguez et al. (1994)
FABP1	세포 내 지방산 수송	지방산 이동	2–3배	Issemann & Green (1990)
CYP4A	지방산 ω-산화	마이크로좀 산화	3–6배	Issemann & Green (1990)
APOA1	HDL 주 구성 단백	지단백 대사	1.5–2배	Staels et al. (1998)
APOC3 (억제)	중성지방 분해 억제 해제	지단백 대사	0.3–0.5배 (억제)	Staels et al. (1998)

PPARα 결손(knockout) 생쥐(PPARα⁻/⁻)의 표현형은 이 수용체가 공복 적응(fasting adaptation)의 필수 조절자임을 결정적으로 증명하였다. 케르스텐 등[20]과 레오네 등[21]의 연구진은 독립적으로 PPARα⁻/⁻ 생쥐를 24–72시간 단식(fasting)시킨 뒤 야생형(wild-type)과 비교하였다. 결과는 일관되었다. 결손 생쥐는 단식 24시간 만에 간 중성지방(triglyceride) 함량이 야생형의 3–5배로 상승하였고(간 지방증, hepatic steatosis), 혈중 유리지방산은 야생형보다 40–60% 높았으며, 혈중 케톤체(β-히드록시부티르산) 농도는 야생형의 30–50%에 불과하였다[20]. 저혈당(hypoglycemia)이 동반되었고, 체온 유지도 저하되었다. 이 표현형은 공복 시 지방조직에서 방출된 유리지방산을 간에서 산화·케톤화하는 전환 프로그램이 PPARα 없이는 가동되지 않음을 보여 준다. 정상 섭식(ad libitum) 조건에서 PPARα⁻/⁻ 생쥐가 거의 정상 표현형을 보인다는 점은, 이 수용체가 기저 대사보다 대사 전환(metabolic switch)의 조절자라는 정체성을 강조한다.

PPARα–RXR 이량체는 허용형(permissive heterodimer)이므로, RXR 리간드인 레시노이드(rexinoid) 단독으로도 PPARα 표적 유전자를 일부 활성화할 수 있다. 이 성질은 LG100268 같은 합성 RXR 작용제가 지방산 산화 유전자를 유도함을 보인 실험으로 확인되었다[22]. 피브레이트와 레시노이드를 동시 투여하면 가산적–상승적 활성화가 관찰되며, 이는 양쪽 리간드 결합 주머니가 독립적으로 보조활성인자(coactivator) 결합면을 안정화시키기 때문으로 해석된다. 이 허용성은 임상적 함의도 갖는다. 레시노이드가 PPARα 경로를 경유하여 중성지방을 낮출 수 있기 때문인데, 실제로 벡사로텐(bexarotene, RXR 작용제 항암제)의 부작용으로 고중성지방혈증이 나타나는 것은 LXR 경로의 동시 활성화 때문이며, 이는 RXR 공유에서 비롯되는 교차 효과의 임상적 실례다[11].

피브레이트(fibrate) 계열 약물의 역사는 표적을 모른 채 임상에 먼저 진입한 약의 표본이다. 1962년 도입된 클로피브레이트(clofibrate)는 혈중 콜레스테롤과 중성지방을 낮추었으나 기전이 불분명하였고, 후속 약물인 젬피브로질(gemfibrozil)과 페노

피브레이트(fenofibrate)도 마찬가지였다. 이들의 기전이 PPARα 활성화임이 확인된 것은 1990년대 후반이었다[23]. 피브레이트의 임상 효과는 주로 중성지방 감소(25–50%)와 HDL- 콜레스테롤 상승(5–15%)으로 나타나며, LDL-콜레스테롤에 대한 효과는 일정하지 않다. VA-HIT 시험(Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial)에서 젬피브로질은 HDL이 낮은 관상동맥 질환 환자에서 주요 심혈 관 사건을 22% 감소시켰다[24]. 그러나 FIELD 시험(Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)과 ACCORD-Lipid 시험에서 페노피브레이트의 일차 종말점 감소는 전체 집단에서 유의하지 않았고, 중성지방이 높고 HDL이 낮은 하위 집단에서만 효과가 관찰되었다[25].

PPARα 약리학에서 종차(**種差**, species difference)의 교훈은 특기할 만하다. 설치류에서 피브레이트 장기 투여는 간세포 증식과 퍼옥시좀 증식을 유발하고, 궁극적으로 간세포암(hepatocellular carcinoma)을 일으킨다[26]. 이 종양 발생(tumorigenesis)은 PPARα 의존적이며, PPARα$^{-/-}$ 생쥐에서는 관찰되지 않는다. 그러나 인간 간세포에서는 피브레이트에 의한 퍼옥시좀 증식이 관찰되지 않고, 간세포 증식 반응도 나타나지 않는다[27]. 이 종차의 분자적 기반은 인간 PPARα의 발현량이 설치류의 약 1/10 수준이라는 점, 그리고 인간 간에서 PPARα가 활성화하는 유전자 프로그램이 퍼옥시좀 증식보다 β-산화와 지단백 대사에 더 집중되어 있다는 점으로 설명된다[28]. 이 사례는 핵수용체 연구에서 동물 모델 결과를 인간에 외삽(**外挿**, extrapolation)할 때의 주의를 환기시키며, 진세노사이드 연구에서도 동일한 경계가 적용되어야 한다.

심장에서의 PPARα 기능도 간과할 수 없다. 정상 성인 심장은 ATP의 60–70%를 지방산 산화로 얻으며, 이 산화 용량의 유지에 PPARα가 핵심적 역할을 한다[29]. 심장 특이적 PPARα 과발현(overexpression) 형질전환 생쥐(α-MHC-PPARα 마우스)는 지방산 산화 유전자가 과도하게 유도되어 당 이용이 억제되고, 심장 지질 축적과 심근병증(cardiomyopathy)이 발생한다[30]. 반대로, 심부전(heart failure) 모델에서는 PPARα 발현이

감소하고 심장이 연료원을 지방산에서 당으로 전환하는데, 이를 '태아 대사 프로그램(fetal metabolic program)의 재활성화'로 부른다[29]. 이 관찰은 PPAR α가 단순한 산화 촉진자가 아니라, 조직별 연료 선택(fuel selection)의 정밀 조절자임을 보여 준다.

진세노사이드와 PPAR α의 관계에 관한 실험적 증거가 축적되고 있다. 황 등[31]은 고지방식(high-fat diet, HFD)으로 유도한 비만 생쥐 모델에서 진세노사이드 Rg3(20 mg/kg/일, 8주 경구 투여)가 간 PPAR α mRNA 발현을 야생형 대비 약 2배 상승시키고, 하류 표적인 CPT1A와 ACOX1의 발현도 유의하게 증가시킴을 보고하였다. 이 효과에 동반하여 간 중성지방 함량이 약 35% 감소하였다. 별도의 연구에서 권 등[32]은 진세노사이드 Re가 HepG2 세포(인간 간암 세포주)에서 AMPK 인산화를 통해 지방산 산화를 촉진하고, 이 과정에서 PPAR α 전사 활성이 증가함을 리포터 유전자 분석(reporter gene assay)으로 확인하였다. 다만 두 연구 모두에서 진세노사이드가 PPAR α의 리간드 결합 주머니에 직접 결합하는지 여부는 검증되지 않았으며, 관찰된 PPAR α 활성화가 직접적 리간드 효과인지 아니면 AMPK 등 상위 키나아제(kinase) 경로를 경유한 간접 효과인지가 5부의 검토 대상이 된다.

15.3

PPAR γ의 이야기는 대사 생물학의 한 정점이다. 1994년 스피겔먼 연구진의 톤토노즈 등(Tontonoz et al.)은 섬유아세포(fibroblast)에 PPAR γ2 이소형(isoform) 하나를 레트로바이러스(retrovirus)로 발현시키는 것만으로 지방세포(adipocyte) 분화가 개시됨을 보였다[33]. NIH-3T3 섬유아세포에서 지질 방울(lipid droplet)이 축적되고 지방세포 표지 유전자(adipocyte marker gene) — aP2(FABP4), 아디포넥틴(adiponectin), GLUT4 — 가 발현되었다. 세포의 운명(cell fate)을 단일 전사인자로 전환시킨 이 실험은, MyoD에 의한 근육 분화[34]에 비견되는 마스터 조절자(master regulator) 실증이었다.

이듬해 레만 등[35]은 당시 기전 불명이던 2형 당뇨병 치료제 티아졸리딘디온(thiazolidinedione, TZD)이 PPARγ의 고친화도(高親和度) 리간드임을 방사성 리간드 결합 분석(radioligand binding assay)으로 확인하였다. 트로글리타존(troglitazone)의 PPARγ 결합 Kd는 약 40 nM이었고, 피오글리타존(pioglitazone)은 약 500 nM, 로시글리타존(rosiglitazone)은 약 40 nM이었다[35]. 이 화합물들의 당뇨 치료 효능(인슐린 감수성 개선)과 PPARγ 결합 친화도 사이에 강한 양의 상관(correlation)이 관찰되었다. 지방세포를 만드는 분화 스위치와 인슐린 감수성을 올리는 약이 같은 표적에서 만난 것이다.

내인성 리간드의 정체는 TZD보다 논쟁적이었다. 포만 등[36]은 15-데옥시-Δ12,14-프로스타글란딘 J2(15d-PGJ2)가 PPARγ에 마이크로몰 친화도(약 2 μM)로 결합하여 전사를 활성화함을 보고하였다. 그러나 이 프로스타글란딘의 생체 내 농도가 PPARγ 활성화에 충분한지는 논쟁이 지속되었다[37]. 산화 지방산(oxidized fatty acid), 니트로 지방산(nitro-fatty acid), 라이소포스파티드산(lysophosphatidic acid) 등도 PPARγ 리간드 후보로 제안되었으나, '단일 생리적 리간드'의 합의는 아직 이루어지지 않았다. 이 불확실성은 PPARγ가 단일 호르몬의 수신기가 아니라 복수 지질 대사물의 통합 센서(integrative sensor)라는 해석을 지지한다.

TZD가 PPARγ를 켜면 작동하는 지방세포 분화 프로그램은 수십 개 유전자의 협주(協奏)다. PPARγ는 C/EBPα(CCAAT/enhancer-binding protein alpha)와 양성 피드백 루프를 형성하여 분화를 비가역적으로 진행시킨다[38]. 분화된 지방세포에서 PPARγ는 지방산 수송체(CD36, FATP1), 지방산 합성 효소(fatty acid synthase, FAS), 글리세롤-3-인산 아실전이효소(GPAT), 아디포넥틴, 렙틴(leptin) 등의 전사를 지속적으로 유지한다. 인슐린 감수성 개선의 기전은 '지방조직 확장 가설(adipose tissue expandability hypothesis)'로 설명된다[39]. TZD가 지방조직의 저장 용량을 늘리고 작은 지방세포(small adipocyte)를 증원하면, 간·근육에 축적되던 이소성 지방(ectopic fat)이 지방조직으로 회수되어 인슐린 저항성이 완화된

TZD
thiazolidinedione. PPARγ 작용제 계열 당뇨약. 로시글리타존(rosiglitazone)·피오글리타존(pioglitazone)이 대표다. 트로글리타존은 간독성으로 2000년 시장에서 철수하였다.

다. 이 모형에서 인슐린 감수성 개선은 직접 효과가 아니라 지방 재분배의 하류 결과(downstream consequence)다.

PPARγ의 조직별 기능은 조건부 결손(conditional knockout) 생쥐로 분해되었다. 전신 PPARγ 결손은 태반 형성 장애로 배아 치사(embryonic lethal)를 일으킨다[40]. 지방조직 특이적 결손(adipose-specific knockout, aP2-Cre)은 지방조직 발달 저하, 이소성 지방 축적, 인슐린 저항성을 보여 지방세포에서의 PPARγ 기능이 전신 대사 항상성에 필수적임을 확인하였다[41]. 대식세포(macrophage) 특이적 결손(LysM-Cre)은 동맥경화(atherosclerosis) 모델에서 거품 세포(foam cell) 형성과 염증이 악화됨을 보여, PPARγ가 대식세포의 항염증(抗炎症, anti-inflammatory) 프로그램에 기여함을 증명하였다[1]. 이 대식세포 기능은 지방 대사와는 독립적인 축으로서, PPARγ 약리학의 항염증 차원을 열었다.

TZD의 임상 약리학은 효능과 부작용의 이중성으로 요약된다. 로시글리타존(rosiglitazone)과 피오글리타존(pioglitazone)은 2형 당뇨병 환자에서 HbA1c를 0.5–1.5% 감소시키며, 인슐린 저항성의 직접적 개선이라는 기전적 장점을 가진다[42]. 그러나 두 약물 모두 체중 증가(2–5 kg), 체액 저류(fluid retention), 골절 위험 증가(여성에서 특히)라는 계열 효과(class effect)를 보였다. 결정적 전환점은 2007년 니센과 볼스키(Nissen & Wolski)의 메타 분석으로, 로시글리타존이 심근경색 위험을 43% 높일 수 있음을 보고하였다[43]. 이 분석은 방법론적 논쟁을 불러일으켰으나 미국 FDA의 사용 제한 조치와 유럽의 시장 철수로 이어졌다. 반면 피오글리타존은 PROactive 시험에서 주요 심혈관 사건의 유의한 감소를 보이지 못했으나 이차 종말점에서 효과가 시사되었고[44], 이후 IRIS 시험에서 인슐린 저항성이 있는 비당뇨 뇌졸중 환자의 재발을 24% 감소시켰다[45].

표 15-4. TZD 계열의 주요 임상 시험 결과

약물	시험명	대상	HbA1c 변화	주요 심혈관 결과	출처
로시글리타존	RECORD	2형 당뇨	−0.5%	심부전 입원 증가, 심근경색 경향	Home et al. (2009)
로시글리타존	메타 분석	2형 당뇨	—	심근경색 OR 1.43 (95% CI 1.03–1.98)	Nissen & Wolski (2007)
피오글리타존	PROactive	2형 당뇨 + 대혈관 질환	−0.8%	일차 종말점 비유의, 이차 종말점 감소 경향	Dormandy et al. (2005)
피오글리타존	IRIS	인슐린 저항 + 뇌졸중	—	뇌졸중·심근경색 24% 감소	Kernan et al. (2016)

이 임상적 교훈이 PPARγ 리간드의 분자 약리학에 근본적 전환을 가져왔다. 2010년 초이 등(Choi et al.)은 PPARγ의 273번 세린(Ser273)이 비만 상태에서 사이클린 의존성 키나아제 5(cyclin-dependent kinase 5, CDK5)에 의해 인산화(phosphorylation)되며, 이 인산화가 아디포넥틴 등 인슐린 감작 유전자(insulin-sensitizing gene)의 발현을 선택적으로 억제함을 발견하였다[46]. TZD의 항당뇨 효과는 전통적으로 이해되던 전사 활성화(agonism)보다 이 인산화의 차단(blocking)에 더 크게 기인할 수 있다는 것이 핵심 제안이었다. 이 발견은 PPARγ의 H12 나선(helix 12)을 완전히 안정화시키지 않으면서 Ser273 인산화만 차단하는 비고전적 리간드(non-classical ligand), 곧 CDK5 인산화 차단제를 설계하는 방향을 열었다. SR1664와 GQ-16이 그 초기 성공 사례이며, 이들은 동물 모델에서 체중 증가와 체액 저류 없이 인슐린 감수성을 개선하였다[47].

대식세포에서의 PPARγ 기능은 대사와 면역의 접점을 보여준다. PPARγ 활성화는 대식세포에서 NF-κB와 AP-1 의존적 염증 유전자(TNF-α, IL-6, iNOS)의 전사를 억제하는 전사 억제(transrepression) 기전을 통해 항염증 효과를 발휘한다[48]. 이 기전은 PPARγ가 SUMOylation을 통해 NCoR/SMRT 공동억제인자 복합체의 해리를 방지함으로써, 염증 유전자의 프로모터를 지속적으로 억제 상태로 유지하는 것이다[49]. 이 대식세

SPPARγM
선택적 PPARγ 조절자(selective PPARγ modulator). 완전 작용제(full agonist)의 모든 전사 프로그램을 켜지 않고, 인슐린 감작에 필요한 신호만 선택적으로 전달하도록 설계된 리간드를 이르는 개념. CDK5 매개 Ser273 인산화 차단이 대표적 기전이다.

포 항염증 기능은 지방조직 내 대식세포 침윤(infiltration)이 인슐린 저항성의 핵심 기전으로 부상한 맥락에서 PPARγ의 전신 대사 효과를 추가적으로 설명한다.

구조적 관점에서 PPARγ의 리간드 결합 주머니는 이 영토에서 가장 넓다. 놀테 등[9]이 보고한 PPARγ–로시글리타존 공결정 구조(co-crystal structure)에서 주머니 부피는 약 1,300 Å³로 측정되었으며, Y자 형태의 세 갈래(arm I, II, III)로 나뉜다. 로시글리타존은 주로 arm I(H12 근처)과 arm II를 점유하며, arm III는 비어 있다. 이 빈 공간이 부분 작용제(partial agonist)나 비고전적 리간드가 다양한 결합 양식으로 주머니에 들어갈 수 있게 하며, 동시에 진세노사이드 같은 부피가 큰 트리테르페노이드가 주머니의 일부를 점유할 물리적 가능성을 제공한다. 다만 진세노사이드의 당 잔기(glucose, rhamnose, xylose 등)가 소수성 주머니 진입에 장벽이 될 수 있으며, 장내 미생물에 의한 탈당화(deglycosylation) 산물인 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD)이나 컴파운드 K(compound K)가 실제 활성종(active species)일 가능성이 제기되어 왔다.

진세노사이드와 PPARγ의 관계는 이 영토에서 가장 많이 보고된 진세노사이드–핵수용체 접점이다. 황 등[31]은 3T3-L1 전지방세포(preadipocyte)에서 진세노사이드 Rg3(10–50 μM)가 PPARγ 단백질 발현을 농도 의존적으로 조절함을 웨스턴 블롯(Western blot)으로 확인하였다. 흥미롭게도 이 연구에서 Rg3는 저농도(10 μM)에서 PPARγ 발현을 약간 촉진하고 고농도(50 μM)에서 억제하는 이중상(biphasic) 반응을 보였으며, 지방세포 분화 억제 효과는 AMPK 활성화와 동반되었다. 별도의 연구에서 상 등[50]은 장내 대사물 컴파운드 K가 PPARγ 리포터 유전자(luciferase reporter)를 활성화하고, 3T3-L1 분화 과정에서 아디포넥틴 발현을 증가시킴을 보고하였다. 이들 보고는 진세노사이드 또는 그 대사물이 PPARγ 신호에 영향을 미칠 수 있음을 시사하나, 직접적 리간드 결합의 증거(예: 경쟁 결합 분석, 열역학적 결합 상수)는 대부분의 연구에서 제시되지 않았다. '약한 다중 조절자'라는 이 책의 규정이 가장 직접적으로 시험대에 오르는 표적이 바로 PPARγ이며, 5부에서 그 농도 타당성이

상세히 논의된다.

15.4

PPAR 세 아형의 분업은 조직 분포(tissue distribution)와 대사 맥락의 이중 좌표로 요약된다. PPARα는 간·심장·신장 피질·갈색 지방조직 등 지방산 산화 의존도가 높은 조직에 집중 발현된다. PPARγ는 두 이소형(γ1, γ2) 중 γ2가 지방조직에 특이적이고, γ1이 대식세포·대장·간에 보다 넓게 분포한다. PPARδ(β/δ로도 불림)는 가장 광범위한 발현 양상(expression pattern)을 보이며, 특히 골격근(skeletal muscle), 소장(small intestine), 피부(skin)에서 높은 발현을 보인다[51]. 대사 맥락으로 보면, 알파는 공복과 기아 적응의 스위치이고, 감마는 에너지 저장과 지방세포 항상성의 건축가이며, 델타는 근육의 산화 능력(oxidative capacity)을 설정하는 지구력의 조율자(endurance tuner)다.

PPARδ의 대사 기능이 명확히 규명된 것은 PPARα·γ보다 늦었다. 2003–2004년 에반스 연구진의 왕 등[52]은 골격근에서 PPARδ를 구성적으로 활성화(constitutively active VP16–PPARδ fusion)시킨 형질전환 생쥐를 제작하였다. 이 생쥐의 골격근은 느린 근섬유(type I, slow-twitch, 산화형)의 비율이 현저히 증가하고, 미토콘드리아 수와 산화 효소 활성이 상승하며, 고지방식에도 불구하고 비만과 인슐린 저항성에 저항하였다[52]. 지구력 달리기(treadmill endurance running) 검사에서 형질전환 생쥐는 야생형 대비 약 67% 더 오래 달렸다. 이 표현형은 지구력 운동 훈련(endurance exercise training)의 근섬유 전환과 유사하여, PPARδ가 '유전자에 의한 운동 모방(exercise mimicry)'의 표적이 될 수 있음을 제안하였다.

이 가능성을 약리학적으로 실현한 것이 나르카르 등[53]의 연구였다. 이들은 합성 PPARδ 작용제 GW501516(EC50 약 1 nM)을 정상 생쥐에 4주간 투여하였을 때, 운동 없이도 근육의 산화 유전자 프로그램이 활성화되고 지구력이 약 44% 향상됨을 보고하였다. 더 주목할 결과는, GW501516 단독보다 GW501516과

AMPK 활성화제인 AICAR를 병용하였을 때 지구력 향상이 약 68%로 상승적이었다는 점이다[53]. 이 논문은 PPARδ 작용제를 '운동 약(exercise pill)'으로 대중화시키는 계기가 되었으며, 과학 저널과 대중 매체 모두에서 큰 반향을 일으켰다.

GW501516이 가동하는 유전자 프로그램은 근섬유 전환의 분자적 실체를 보여 준다. PPARδ는 근육에서 미토콘드리아 생합성(mitochondrial biogenesis)의 마스터 조절자인 PGC-1α(PPARGC1A)의 전사를 직접 유도하고, PGC-1α는 다시 PPARδ의 보조활성인자로서 양성 피드백을 형성한다[52]. 하류 표적으로는 미토콘드리아 전자전달계 구성 요소(cytochrome c, COX IV), 지방산 수송·산화 효소(CD36, CPT1B, MCAD, LCAD), 그리고 포도당 수송체 GLUT4가 포함된다. 이 프로그램은 근섬유를 해당 의존형(glycolytic, type IIb)에서 산화 의존형(oxidative, type I/IIa)으로 재편하며, 결과적으로 미토콘드리아 밀도 증가, 지방산 산화 능력 상승, 지구력 향상이라는 기능적 전환을 낳는다.

GW501516
글락소스미스클라인이 개발한 합성 PPARδ 선택적 작용제. 전임상(preclinical) 단계에서 다수 장기의 종양 촉진 소견이 보고되어 임상 개발이 중단되었으나, 도핑 목적의 불법 사용이 보고되었다.

표 15-5. PPARδ 활성화에 의한 근육 표현형 변화

지표	VP16-PPARδ 형질전환 (vs 야생형)	GW501516 4주 투여 (vs 대조)	출처
Type I 근섬유 비율	약 2배 증가	유의한 증가	Wang et al. (2004); Narkar et al. (2008)
미토콘드리아 DNA 함량	약 50% 증가	약 30% 증가	Wang et al. (2004)
지구력 달리기 시간	67% 증가	44% 증가 (GW 단독), 68% 증가 (GW+AICAR)	Narkar et al. (2008)
체중 (고지방식)	야생형 대비 유의하게 낮음	유의한 감소	Wang et al. (2004)
인슐린 감수성	개선 (HOMA-IR 감소)	개선	Wang et al. (2004)

PPARδ의 운동 모방 효과는 도핑(doping) 문제를 야기하였다. 세계반도핑기구(World Anti-Doping Agency, WADA)는 2009년 GW501516을 금지 물질 목록에 등재하였고, 이후 AICAR도 금지되었다. 2013년 WADA는 GW501516의 건강 위험에 대한 경고문을 발표하기도 하였는데, 이 화합물의 전임

상 장기 독성(長期毒性) 연구에서 다수 장기(위, 간, 방광, 피부)에서 종양 촉진(tumor promotion) 소견이 보고되었기 때문이다.

이 독성 프로파일은 PPARδ 작용제의 임상 개발을 실질적으로 중단시켰다. 다만 셀라델파르(seladelpar) 같은 차세대 PPARδ 선택적 작용제가 원발성 담즙성 담관염(primary biliary cholangitis, PBC)에서 별도의 임상 경로를 진행 중이며, 2024년 FDA 승인을 받아 PPARδ 약리학의 새로운 장을 열었다[54].

PPARδ는 근육 외의 조직에서도 고유한 기능을 수행한다. 소장 줄기세포(intestinal stem cell)에서 PPARδ 활성화는 β-카테닌(β-catenin) 신호를 강화하여 줄기세포 자가 갱신(self-renewal)을 촉진하며, 이는 고지방식이 장 줄기세포의 종양 개시(tumor initiation) 능력을 높이는 기전의 일부로 제안되었다[55]. 피부에서는 상처 치유(wound healing) 과정에서 PPARδ가 유도되어 세포 이동과 증식을 촉진한다[56]. 대식세포에서 PPARδ는 PPARγ와는 다른 방식으로 염증을 조절하는데, 대안적 활성화(alternative activation, M2 분극화)에 기여하며 지방산 산화를 통한 대식세포 대사 재편의 조절자로 기능한다[57].

세 아형의 통합적 분업은 에너지 항상성의 서로 다른 국면을 담당하는 체제로 이해된다. 공복·기아라는 에너지 결핍 상황에서는 PPARα가 간의 지방산 산화와 케톤 생성을 가동하여 혈당 절약과 대체 연료 공급을 담당한다. 지속적 운동 훈련이라는 만성적 에너지 소비 상황에서는 PPARδ가 근육의 산화 능력을 재설정하여 효율적 지방산 이용의 바탕값을 올린다. 에너지 과잉과 지방 축적의 상황에서는 PPARγ가 지방조직의 저장 용량을 확장하고 이소성 지방 축적을 방지한다. 이 삼각 분업은 동일 초가족 내에서 조직 특이적 발현과 리간드 선택성의 미세한 차이를 통해 구현되며, 공유된 RXR 파트너는 세 경로가 완전히 독립적이지 않고 상호 영향을 주고받을 수 있는 물리적 기반을 제공한다.

[그림 15-1 자리]

인체 실루엣에 간·심장(PPARα: 지방산 산화·케톤 생성, 공복 시 활성화), 골격근(PPARδ: 산화 능력 설정, 근섬유 전환, 운동·지구력), 지방조직·대식세포(PPARγ: 지방세포 분화·지방 저장 확장·항염증, 에너지 과잉 시 활성화)를 세 색상으로 표시한다. 상단에 공복·운동·과식의 세 대사 상황을 배치하고, 각 상황에서 주역이 되는 아형으로 화살표를 연결한다. 하단에는 세 아형 모두가 RXR과 허용형 이량체를 형성하여 DR-1 반응 요소에 결합함을 공통 모듈로 표시한다.

저자 작성(개념도) · 근거: Issemann & Green (1990), Tontonoz et al. (1994), Lehmann et al. (1995), Wang et al

그림 15-1. PPAR 세 아형의 분업 지도

PPAR 세 아형의 약리학적 응용 현황은 아형 간 불균등하다. PPARα 표적 피브레이트는 반세기 이상의 임상 사용 역사를 갖는 확립된 약물이다. PPARγ 표적 TZD는 효능과 안전성의 균형점을 재조정하는 과정에 있다. PPARδ 표적 약물은 GW501516의 독성으로 한때 좌절하였으나, 셀라델파르의 담즙성 담관염 적응증 승인으로 부활하였다. 최근에는 단일 아형이 아닌 복수 아형을 동시에 표적하는 이중 작용제(dual agonist)와 범-PPAR 작용제(pan-PPAR agonist)의 개발이 진행되고 있다. 사로글리타자르(saroglitazar, PPARα/γ 이중 작용제)는 인도에서 당뇨병성 이상지질혈증에 승인되었고[58], 라니피브라노르(lanifibranor, pan-PPAR 작용제)는 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)의 2b상 시험에서 유의한 조직학적 개선을 보여 주었다[59]. 이 다중 표적 전략은 단일 수용체의 완전 활성화보다 복수 수용체의 부분 조절이 더 나은 대사 결과를 낳을 수 있다는 가설에 기반하며, 이 논리는 진세노사이드의 '약한 다중 조절자' 가설과 구조적으로 닮아 있다.

진세노사이드와 PPARδ의 직접적 상호작용에 관한 보고는 PPARγ에 비해 제한적이나, 간접적 증거가 있다. 이 등[60]은 고지방식 유도 비만 생쥐에서 인삼 추출물(Korean red ginseng

extract, 200 mg/kg/일, 12주)이 골격근의 PPARδ 및 PGC-1α mRNA 발현을 각각 약 1.8배, 2.1배 상승시키고, 미토콘드리아 생합성 관련 유전자(NRF1, TFAM)의 발현도 유의하게 증가시킴을 실시간 정량 PCR(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)로 확인하였다. 이 효과에 동반하여 근육의 지방산 산화 능력(팔미테이트 산화율)이 약 40% 상승하고, 트레드밀 지구력이 약 25% 향상되었다. 이 소견만으로 인삼 성분이 PPARδ의 직접 리간드라고 단정할 수는 없으나, PPAR 세 아형 전체에 걸쳐 인삼이 대사 센서 네트워크에 약한 그러나 다면적인(pleiotropic) 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 이 영향의 기전적 해부 — 직접 결합인지 간접 신호 경유인지, 원형 진세노사이드인지 장내 대사물인지 — 는 5부의 핵심 과제다.

15.5 LXR — 콜레스테롤의 수위 밸브

LXR(간 X 수용체, liver X receptor)는 콜레스테롤의 산화 대사체인 옥시스테롤(oxysterol)을 내인성 리간드로 인식하는 핵수용체로, 콜레스테롤 항상성의 핵심 센서이다. 1996년 Janowski 등은 산화스테롤 가운데 24(S),25-에폭시콜레스테롤과 22(R)-하이드록시콜레스테롤이 LXRα를 마이크로몰 이하 농도에서 활성화한다는 사실을 세포 기반 리포터 분석법(reporter assay)으로 확인하였다 [4]. 이후 24(S)-하이드록시콜레스테롤, 25-하이드록시콜레스테롤, 27-하이드록시콜레스테롤 등 다수의 옥시스테롤이 LXR 리간드로 추가 확인되었으며, 이들의 세포 내 농도는 유리 콜레스테롤 수준에 비례하여 변화하므로, 옥시스테롤 풀은 콜레스테롤 부하의 분자 번역기로 기능한다 [61].

LXR에는 두 아형이 존재한다. LXRα(NR1H3)는 간, 소장, 신장, 부신, 대식세포 등 콜레스테롤 유동이 활발한 조직에 높게 발현되며, LXRβ(NR1H2)는 거의 모든 조직에 편재한다 [62]. 이 분포 차이는 LXRα 결핍 마우스 표현형에서 잘 드러난다. Peet 등 [63]은 Lxrα 녹아웃 마우스에 2% 콜레스테롤 식이를 급여하면 간에 콜레스테롤 에스테르가 대량 축적되어 간 중량이

옥시스테롤(oxysterol) 콜레스테롤의 특정 탄소 위치가 산화된 대사체. CYP46A1(뇌), CH25H(면역세포), CYP27A1(미토콘드리아) 등 효소적 경로와 활성산소에 의한 비효소적 자동산화로 생성된다.

체중의 약 12%까지 증가하는 간비대가 발생하지만, Lxrβ 녹아웃에서는 이 표현형이 나타나지 않음을 보고하였다 [63]. 이 결과는 간의 콜레스테롤 과잉 감시 기능이 주로 알파 아형에 의존함을 보여 준다.

LXR는 RXR과 의무 이형이합체(obligate heterodimer)를 이루어 표적 유전자의 직접반복 4형 응답요소(DR4, direct repeat spaced by 4 nucleotides)에 결합한다 [64]. 이 이합체는 허용형(permissive heterodimer)으로 분류된다. 허용형이란 LXR 쪽 리간드(옥시스테롤)와 RXR 쪽 리간드(9-시스 레티노산 또는 합성 렉시노이드) 어느 한쪽만으로도 전사 활성화가 가능하며, 양쪽이 함께 결합하면 상승 효과가 나타나는 이합체를 말한다 [65]. PPAR–RXR 이합체와 함께 대표적인 허용형이며, RAR–RXR, VDR–RXR 등 RXR 쪽 리간드 단독으로는 활성화되지 않는 비허용형(non-permissive heterodimer)과 대비된다. 이 허용성은 치료 전략에 함의를 준다. 렉시노이드 단독으로도 LXR 표적 유전자를 켤 수 있으므로, RXR 작용제의 대사 효과 가운데 상당 부분이 LXR 경로를 경유한다.

허용형 이형이합체(permissive hetero
RXR 리간드만으로도 전사 활성이 가능한 핵수용체-RXR 복합체. LXR-RXR, PPAR-RXR이 대표적이며, RXR 리간드가 단독으로 복합체를 활성화할 수 없는 RAR-RXR, VDR-RXR 등은 비허용형으로 분류된다.

LXR가 켜는 유전자 목록은 콜레스테롤 배출과 대사의 주요 단계를 포괄한다. ATP 결합 카세트 수송체(ATP-binding cassette transporter) ABCA1과 ABCG1은 세포 내 유리 콜레스테롤을 세포 밖의 아포리포단백질 A-I(apoA-I) 및 성숙 HDL 입자로 방출하는 역콜레스테롤 수송(reverse cholesterol transport)의 첫 관문이다 [66,67]. 간에서는 CYP7A1(콜레스테롤 7α-하이드록실라아제, cholesterol 7α-hydroxylase)의 전사를 촉진하여 담즙산 합성의 고전적 경로를 가동하며 — 이는 콜레스테롤이 체외로 배설되는 유일한 이화 경로를 여는 것이다 [61]. 이밖에도 아포리포단백질 E(ApoE), 인지질 수송체 ABCG5/G8, LDL 수용체 분해 유도인자 IDOL(inducible degrader of the LDL receptor) 등이 LXR의 관할에 있어, 콜레스테롤의 세포 내 수준을 다각도로 조절한다 [68].

표 15-6. LXR의 주요 표적 유전자와 기능

유전자	기능	주요 발현 조직	출처
ABCA1	세포 내 콜레스테롤을 apoA-I로 방출	대식세포·간·장	Costet et al., 2000
ABCG1	성숙 HDL로의 콜레스테롤 전달	대식세포	Kennedy et al., 2005
ABCG5/G8	담즙·장관 내강으로 콜레스테롤·식물스테롤 분비	간·장	Repa et al., 2002
CYP7A1	담즙산 합성의 율속 효소 (마우스에서 LXR 직접 표적)	간	Lehmann et al., 1997
SREBP-1c	지방산·중성지방 합성의 사령 전사 인자	간	Schultz et al., 2000
ApoE	콜레스테롤 수송 리포단백질 구성 성분	대식세포·뇌	Laffitte et al., 2001
IDOL	LDL 수용체의 유비퀴틴화·분해 유도	간·말초 조직	Zelcer et al., 2009

LXR의 항죽상경화(anti-atherosclerosis) 가능성은 동물 모형에서 선명하게 입증되었다. Joseph 등 [69]은 비스테로이드성 합성 LXR 작용제 GW3965를 Ldlr 녹아웃 마우스와 ApoE 녹아웃 마우스에 경구 투여한 결과, 대동맥 죽상경화 병변 면적이 각각 약 49%와 52% 감소함을 오일 레드 O(Oil Red O) 염색과 en face 분석으로 보고하였다 [69]. 이 보호 효과는 대식세포 특이적 LXR 기능에 의존하였다. Tangirala 등 [70]은 골수 이식 실험에서 Lxr$\alpha\ \beta$ 이중 결핍 골수를 이식받은 Ldlr 녹아웃 수혜 마우스에서 죽상경화 병변이 약 2배 증가함을 보고하여, 대식세포 LXR가 내인적 항죽상경화 방어 기전임을 확인하였다 [70]. 기전적으로 LXR는 ABCA1/ABCG1을 통해 대식세포의 콜레스테롤 짐을 덜고, 동시에 염증 유전자를 트랜스리프레션으로 억제하여 병변 진행을 막는 이중 기전을 행사한다.

그러나 LXR 작용제의 임상 개발은 간의 지방 합성 촉진이라는 장벽에 부딪혔다. LXR는 간에서 SREBP-1c(스테롤 조절 요소 결합 단백질 1c, sterol regulatory element-binding protein 1c)의 전사를 직접 켜며, SREBP-1c는 지방산 합성효소(FAS, fatty acid synthase), 아세틸-CoA 카르복실라아제(ACC, acetyl-CoA carboxylase), 스테아로일-CoA 불포화효소

(SCD1, stearoyl-CoA desaturase 1) 등 지방 합성의 전 효소군을 한꺼번에 가동시킨다 [71]. Schultz 등은 합성 작용제 T0901317을 C57BL/6 마우스에 하루 50 mg/kg 용량으로 7일간 투여하였을 때 간 중성지방 함량이 대조군 대비 약 3배 증가하고 혈장 중성지방 농도도 유의하게 상승함을 보고하였다. 콜레스테롤 배출 밸브와 지방 합성 밸브가 같은 전사인자의 관할에 묶여 있어, 하나만 여는 선택적 조절이 쉽지 않았다.

이 문제를 우회하기 위한 전략으로 LXRβ 선택적 작용제와 부분 작용제(partial agonist)의 개발이 시도되었다. 간의 SREBP-1c 유도는 주로 LXRα에 의존하는 반면, 대식세포의 ABCA1 유도에는 두 아형이 모두 기여하므로, LXRβ 선택성이 치료 창을 열 수 있다는 논리였다. Quinet 등 [72]은 LXRβ 선택적 작용제 WAY-252623이 시노몰구스원숭이에서 혈장 총 콜레스테롤을 약 40% 낮추면서 간 중성지방 축적을 최소화함을 보고하였으나, 장기 독성 시험에서 간독성이 관찰되어 개발이 중단되었다 [72]. 이후에도 장 선택적 LXR 활성화, 나노입자 기반 조직 표적 전달, ABCA1 프로모터만을 선택적으로 활성화하는 유전자 선택적 조절제(gene-selective modulator) 등 다양한 접근이 모색되고 있다.

LXR의 이중 칼날
LXR 활성화 → (1) 대식세포: ABCA1/ABCG1↑, 콜레스테롤 배출↑, 트랜스리프레션에 의한 염증↓ → 항죽상경화 / (2) 간: SREBP-1c↑ → FAS·ACC·SCD1↑ → 중성지방 합성↑ → 지방간·고중성지방혈증

LXR의 리간드 결합 주머니(LBP, ligand-binding pocket)는 X선 결정 구조에서 약 800 Å³ 의 넓은 소수성 공동으로 나타나며, 이 크기는 다양한 옥시스테롤과 합성 리간드를 수용할 수 있는 구조적 기반이 된다. T0901317과 GW3965는 LBP 안에서 서로 다른 접촉 잔기 패턴을 보이며, 이 차이가 H12(활성화 기능 2 나선)의 배치와 보조활성인자 동원 양상의 차이를 낳는다 [73]. 이 구조적 유연성은 진세노사이드의 담마란(dammarane) 골격처럼 스테로이드에 가까운 대형 분자가 부분적으로 결합할 여지를 시사한다.

진세노사이드와 LXR의 관계는 대식세포 콜레스테롤 배출 연구에서 보고되었다. Lee 등 [74]은 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD) 계열의 장내 미생물 대사체인 컴파운드 K(compound K)를 PMA 분화 THP-1 인간 대식세포에 처리하면 LXRα의 전사 활성이 증가하고, 하류 표적인 ABCA1

단백질 발현이 농도 의존적으로 상승하며(10 μM에서 대조군 대비 약 2.1배, 웨스턴 블롯 정량), 아포리포단백질 A-I 함유 배지로의 [^{3}H]-콜레스테롤 방출이 유의하게 촉진됨을 보고하였다 [74]. siRNA로 LXRα를 침묵시키면 컴파운드 K에 의한 ABCA1 유도가 소실되어, 이 효과가 LXR 의존적임이 확인되었다. 다만 컴파운드 K가 LXR의 리간드 결합 주머니에 직접 결합 하는지 여부는 미확인이며, 세포 내 옥시스테롤 풀의 변화를 통 한 간접 활성화 가능성도 열려 있다. 이 결과는 진세노사이드가 LXR 경로를 약하게나마 작동시켜 대식세포의 콜레스테롤 항상 성에 기여할 수 있음을 시사한다.

15.6 FXR — 되먹임의 교과서, 장과 간의 전화선

FXR(파네소이드 X 수용체, farnesoid X receptor, NR1H4)는 담즙산(**膽汁酸**, bile acid)을 내인성 리간드로 인식하는 핵수용체로, 담즙산 합성의 되먹임 억제(feedback inhibition)를 매개하는 분자 스위치이다. 1999년 두 그룹이 동시에 FXR의 리간드를 확인하였다. Makishima 등은 케노데옥시콜산(CDCA, chenodeoxycholic acid)이 FXR를 활성화하며 EC_{50}가 약 10 μM임을 CV-1 세포에서의 리포터 분석으로 보고하였고 [5], Parks 등은 같은 결론을 독립적으로 확인하면서 방사성 리간드 결합 분석법(radioligand binding assay)과 리포터 분석을 병용하여 CDCA 〉 데옥시콜산(DCA) 〉 리토콜산(LCA) 〉 콜산(CA) 순의 활성 서열을 제시하였다 [6]. 이 발견으로 FXR는 고아 수용체(orphan receptor)에서 입양 수용체(adopted receptor)로 지위가 바뀌었다.

케노데옥시콜산(CDCA, chenodeoxyc
일차 담즙산의 하나로, 간에서 콜레스테롤의 7α-하이드록실화를 거쳐 합성된다. FXR의 가장 강력한 내인성 리간드이다.

FXR에 의한 담즙산 합성 억제의 분자 회로는 두 단계의 전사 캐스케이드(transcriptional cascade)로 구성된다. 간세포에서 담즙산-활성화 FXR는 작은 이형이합체 파트너(SHP, small heterodimer partner, NR0B2)의 전사를 직접 유도한다. SHP는 전형적인 DNA 결합 도메인이 없는 비정형 핵수용체로서, 간세포핵인자 LRH-1(liver receptor homolog-1, NR5A2) 및 HNF4α와 단백질-단백질 상호작용을 통해 결합하여 이들의

전사 활성을 억제한다. LRH-1과 HNF4α는 CYP7A1 프로모터의 양성 조절인자이므로, SHP에 의한 억제는 CYP7A1 전사를 끄고 담즙산 합성의 율속 단계(**律速段階**, rate-limiting step)를 차단한다 [75,76]. 산물(담즙산)이 제 합성을 끄는 이 회로는 되먹임 억제의 교과서적 사례이다.

FXR-SHP-CYP7A1 캐스케이드
담즙산 → FXR 활성화 → SHP 전사 유도 → SHP가 LRH-1/HNF4α의 보조활성인자 동원을 차단 → CYP7A1 프로모터 전사 억제 → 담즙산 신규 합성 감소

되먹임 회로의 정교함은 장기 간(**臟器間**) 통신에서 드러난다. 회장(**回腸**, ileum) 상피세포에서 재흡수된 담즙산이 FXR를 활성화하면, 섬유아세포 성장인자 19(FGF19, fibroblast growth factor 19; 마우스에서는 FGF15)가 합성되어 문맥(**門脈**) 혈류로 분비된다. FGF19는 간세포 표면의 FGFR4(fibroblast growth factor receptor 4)–β-클로소(β-Klotho) 공수용체 복합체에 결합하여 ERK1/2와 JNK 신호전달 경로를 활성화하고, 이 경로가 CYP7A1 전사를 SHP 비의존적으로도 억제한다 [77]. Inagaki 등은 Fgf15 녹아웃 마우스에서 담즙산 풀 크기가 야생형 대비 약 2.5배 증가하고 CYP7A1 mRNA 발현이 탈억제됨을 실시간 정량 PCR(RT-qPCR)로 확인하여, 장-간 FGF15/19 축이 담즙산 합성 조절에 필수적임을 입증하였다.

FXR는 RXR과 이형이합체를 이루어 역반복 1형 요소(IR-1, inverted repeat spaced by 1 nucleotide)에 결합한다. FXR–RXR 이합체의 허용성에 대해서는 논의가 있었다. 초기 연구에서 렉시노이드 LG268 단독으로는 FXR 표적 유전자(SHP, IBABP) 유도가 미약하였으나, CDCA와 병용 시 상가적 활성화가 관찰되어 '조건적 허용(conditionally permissive)'으로 분류되었다 [78]. 이 조건적 허용성은 FXR 쪽 리간드가 보조활성인자 결합면(AF-2 helix)을 안정시켜야 RXR 쪽 리간드의 기여가 드러나는 구조적 협력(allosteric cooperativity)으로 해석된다. 이 특성은 진세노사이드가 만일 RXR를 약하게 조절한다면, FXR 리간드(담즙산)가 공존하는 조건에서만 그 효과가 표면화될 수 있음을 시사한다.

표 15-7. 주요 담즙산의 FXR 활성화 능력

담즙산	유형	대략적 EC_{50} (μM)	상대 활성	출처
CDCA (케노데옥시콜산)	일차	~10	가장 강력	Makishima et al., 1999
DCA (데옥시콜산)	이차	~50	중간	Parks et al., 1999
LCA (리토콜산)	이차	~30	중간 (독성 있음)	Makishima et al., 1999
CA (콜산)	일차	~100 – 200	약함	Parks et al., 1999
UDCA (우르소데옥시콜산)	이차	불활성	불활성	Parks et al., 1999
OCA (오베티콜산)	반합성 (6α-에틸-CDCA)	~0.1	CDCA의 ~100배	Pellicciari et al., 2002

담즙산의 수신기는 핵 안에만 있지 않다. 세포막의 G단백질연결수용체(G protein-coupled receptor) TGR5(GPBAR1)도 담즙산을 인식한다. Kawamata 등 [79]은 TGR5가 리토콜산과 타우로리토콜산에 높은 친화도로 반응하여 세포 내 cAMP를 상승시킴을 CHO 세포 과발현 계에서 보고하였다 [79]. TGR5의 기능적 의의는 다기관에 걸쳐 있다. 장 내분비세포의 L세포에서 GLP-1(glucagon-like peptide-1) 분비를 촉진하여 인슐린 분비와 포도당 항상성에 기여하고 [80], 갈색지방 조직에서 2형 요오드타이로닌 탈요오드화효소(D2, type 2 iodothyronine deiodinase) 활성을 유도하여 T4→T3 전환을 높이고 에너지 소비를 증가시킨다 [81]. 핵수용체 FXR와 막수용체 TGR5의 이중 감시 체계는 담즙산이 단순한 소화 보조제가 아니라 내분비 기능을 가진 신호 분자임을 확인해 준다.

FXR는 담즙산 합성 억제 외에도 넓은 대사 조절 영역을 가진다. 간에서 BSEP(담즙산 배출 펌프, bile salt export pump, ABCB11)의 발현을 유도하여 담즙산의 담관(膽管) 분비를 촉진하고, 회장에서는 IBABP(ileal bile acid-binding protein)와 OST α / β (organic solute transporter α / β)의 발현을 켜서 담즙산의 기저측 방출을 돕는다 [82]. 당대사 영역에서는 FXR 활성

화가 글루코네오제네시스(糖新生, gluconeogenesis) 효소 PEPCK와 G6Pase의 발현을 억제하고 글리코겐 합성을 촉진하며 [83], 인슐린 감수성을 개선한다는 보고들이 축적되어 있다. 이처럼 FXR의 조절 범위는 담즙산 대사의 되먹임을 넘어 포도당·지질 대사 전반에 걸친다.

이 되먹임 회로는 신약의 회선이 되었다. 반합성 FXR 작용제 오베티콜산(obeticholic acid, OCA)은 CDCA의 6α-에틸 유도체로, FXR에 대한 EC_{50}가 천연 리간드의 약 100분의 1 농도에 해당한다 [84]. OCA는 원발성 담즙성 담관염(PBC, primary biliary cholangitis)을 대상으로 한 제3상 임상시험(POISE)에서 우르소데옥시콜산에 불충분 반응인 환자군의 알칼리인산분해효소(ALP)를 위약 대비 유의하게 감소시켜 2016년 미국 FDA 가속 승인을 받았다 [85]. 비알코올성 지방간염(NASH, non-alcoholic steatohepatitis)을 대상으로 한 REGENERATE 제3상 시험의 18개월 중간 분석에서도 OCA 25 mg 군의 섬유화 1단계 이상 개선 비율이 위약 대비 유의하게 높았으나(23% vs 12%, p = 0.0002), 소양증(搔痒症, pruritus) 발생률이 51%에 달하고 LDL-콜레스테롤이 상승하는 부작용이 치료 창을 좁히고 있다 [86].

FXR의 리간드 결합 주머니는 부피 약 500 Å³ 로 LXR보다 작으며, 담즙산의 스테로이드 골격과 측쇄의 3α-OH, 7α-OH 기를 특이적으로 인식하는 소수성 공동과 양전하 잔기가 배치되어 있다. 진세노사이드의 담마란(dammarane) 사환 골격은 담즙산 스테로이드 골격과 A/B 고리 입체배치에서 구조적 유사성을 가지나, 당쇄가 부착된 진세노사이드의 분자량(약 800–1,200 Da)은 CDCA(약 392 Da)보다 현저히 커서, 직접 결합보다는 간접적 경로를 통한 FXR 조절이 더 개연성 있는 기전으로 보인다.

진세노사이드와 FXR의 관계는 담즙산 대사 조절 맥락에서 탐색되었다. Huang 등 [87]은 진세노사이드 Rb1을 고지방식이 유도 비만 C57BL/6 마우스에 경구 투여(50 mg/kg/일, 4주)하면 간의 FXR 및 SHP mRNA 발현이 RT-qPCR에서 각각 약 1.8배, 2.3배 증가하고, CYP7A1 발현이 약 40% 억제되며, 혈장

총 담즙산 농도가 대조군 대비 약 30% 감소함을 보고하였다[87]. 동시에 16S rRNA 염기서열 분석을 통한 장내 미생물 프로파일링에서 Rb1 투여군은 담즙산 탈포합(脫抱合, deconjugation)에 관여하는 Bacteroides와 7α-탈수산화에 관여하는 Clostridium 속의 상대적 풍부도가 변화하여, 장내 미생물 조성 변화→이차 담즙산 프로파일 변동→FXR 활성 조절이라는 간접 경로의 가능성이 제기되었다. 이러한 결과는 진세노사이드가 FXR를 직접 활성화하기보다 담즙산 생태계 전체를 우회적으로 조절하는 '약한 다중 조절자'의 양상과 부합한다.

[그림 15-2 자리]

간을 중심으로 콜레스테롤→담즙산 합성(CYP7A1)→장 분비→재흡수(장간 순환)의 고리를 그리고, 고리 위에 LXR(콜레스테롤 과잉 감지→ABCA1·ABCG5/G8 배출 가동, SREBP-1c 지방 합성 겸직)와 FXR(담즙산 과잉 감지→SHP 유도→CYP7A1 억제, 회장 FGF19→간 FGFR4→CYP7A1 억제의 장-간 전화선)의 감시 지점을 표기. 막수용체 TGR5의 GLP-1·에너지 소비 경로도 부기

저자 작성(개념도)

그림 15-2. 콜레스테롤-담즙산 경제와 두 센서

15.7 HNF4 — 간의 상근 주인

센서 영토의 조감도에 넣지 않았지만 이 무대의 터줏대감을 지나칠 수 없다. HNF4α(간세포핵인자 4 알파, hepatocyte nuclear factor 4 alpha, NR2A1)는 핵수용체 초가족 가운데 가장 초기에 동정된 구성원의 하나로, 1990년 Sladek 등이 간 농축 전사인자로 처음 클로닝하였다[88]. 이 수용체는 간세포, 소장 상피세포, 신장 근위세뇨관 세포, 췌장 β세포에 발현되며, 각 조직의 정체성 유전자(identity gene)들을 관할하는 상근 조절자

(constitutive regulator)로서, 리간드에 반응하여 켜지고 꺼지는 센서들과는 성격이 다르다.

HNF4α의 리간드 결합 주머니에는 지방산이 단단히 물려 있는 구조가 관찰된다. Wisely 등 [89]은 대장균에서 발현한 재조합 HNF4α의 리간드 결합 도메인(LBD) 결정 구조를 2.0 Å 해상도로 분석하면서, 전자밀도 지도에 팔미트산(palmitic acid, C16:0) 또는 미리스트산(myristic acid, C14:0)이 공동 정제(copurify)되어 LBP를 점거하고 있음을 확인하였다 [89]. 이 지방산은 시험관 내에서 경쟁적 교체가 쉽지 않아, 세포 밖의 신호에 반응하여 바뀌는 교환형 리간드(exchangeable ligand)가 아니라 단백질 접힘과 보조활성인자 결합면 안정에 기여하는 붙박이 구조 리간드(structural ligand)에 가깝다는 해석이 우세하다. 다만 Hertz 등 [90]은 특정 아실-CoA 티오에스테르(acyl-CoA thioester) 종이 HNF4α의 전사 활성을 변화시킬 수 있다고 보고하여, HNF4α가 세포 내 지방산 대사 상태를 제한적으로 감지할 가능성도 완전히 배제되지 않는다 [90].

HNF4α의 관할 범위는 놀랍도록 넓다. Odom 등 [91]은 크로마틴 면역침전-마이크로어레이(ChIP-chip) 기법을 사용하여 인간 간세포(HepG2)와 췌장 도세포에서 HNF4α가 결합하는 프로모터를 전장유전체 수준으로 매핑하였다. 그 결과 간에서 활발히 전사되는 유전자의 약 42%가 프로모터 영역에 HNF4α 결합을 보였다 [91]. 이 유전자군에는 알부민, 트랜스페린, 아포리포단백질 계열(ApoA-I, ApoB, ApoC-III), 혈액응고 인자(피브리노겐, 인자 VII, 인자 IX), 보체 단백질(C3, C4), 약물 대사 효소(CYP 계열) 등 간의 고전적 기능 유전자가 두루 포함된다. 이러한 광범위한 프로모터 점거는 HNF4α가 '센서'보다 '구성적 지배자'에 가까운 존재임을 말해 준다.

HNF4α는 다른 핵수용체들과 달리 RXR과 이형이합체를 이루지 않고 동형이합체(homodimer)로 작동한다. HNF4α 동형이합체는 직접반복 1형 요소(DR1, direct repeat spaced by 1 nucleotide)에 결합하며, 이 결합 양식은 PPAR–RXR 이합체의 DR1 결합과 경쟁할 수 있어 두 수용체 사이의 상호간섭이 발생한다 [92]. 대사 조절에서 중요한 것은 보조활성인자

PGC-1α(PPARγ coactivator-1α)와의 상호작용이다. 공복 시 글루카곤-cAMP 경로가 PGC-1α 발현을 유도하면, PGC-1α가 HNF4α에 결합하여 PEPCK(포스포에놀피루브산 카르복시키나아제, phosphoenolpyruvate carboxykinase)와 G6Pase(포도당-6-인산분해효소, glucose-6-phosphatase) 프로모터에서의 전사 활성을 강화한다 [93]. 이 기전을 통해 HNF4α는 공복 시 간 포도당 생산을 가동하는 조절자 역할을 겸직한다.

이 수용체의 무게는 사람 유전학이 증언한다. Yamagata 등 [94]은 HNF4α 유전자(염색체 20q13)의 이형접합 기능상실 변이(heterozygous loss-of-function mutation)가 젊은 나이에 발병하는 유전성 당뇨병 MODY1(maturity-onset diabetes of the young type 1)을 일으킴을 연관분석(linkage analysis)과 돌연변이 선별(mutation screening)로 밝혔다 [94]. MODY1 환자는 대개 25세 이전에 진단되며, β세포의 인슐린 분비 장애가 핵심 병태이다. 이 유전적 연결은 HNF4α가 췌장 β세포에서 인슐린 유전자(INS) 프로모터와 포도당 감지 유전자(GLUT2, 글루코키나아제) 발현을 유지하는 데 필수적임을 의미한다. 이후 다수의 MODY1 가계에서 100종 이상의 HNF4α 변이가 보고되었으며, 변이의 대다수는 DNA 결합 도메인 또는 리간드 결합 도메인에 위치한다 [95].

간 질환에서 HNF4α의 역할은 조건부 녹아웃(conditional knockout) 마우스 모형에서 확인되었다. Hayhurst 등 [96]은 Cre-loxP 체계를 이용한 간 특이적 HNF4α 녹아웃 마우스에서 다수의 혈장 단백질 유전자, 담즙산 합성 효소(CYP7A1, CYP8B1), 약물 대사 효소(CYP2D6 상동체 등)의 발현이 급격히 감소하며, 간의 지질 축적과 글리코겐 저장 장애가 나타남을 보고하였다 [96]. 더욱 주목할 점은 HNF4α 발현의 저하가 비알코올성 지방간염(NASH)과 간세포암종(HCC, hepatocellular carcinoma)에서 공통적으로 관찰된다는 사실이다. Ning 등 [97]은 HCC 세포주에서 HNF4α를 아데노바이러스 벡터로 과발현시키면 세포 증식이 억제되고 상피-간엽 전환(EMT, epithelial-mesenchymal transition) 표지자인 비멘틴(vimentin)

이 감소하며 E-카드헤린이 회복됨을 보고하여, HNF4α의 종양 억제적 성격을 시사하였다 [97].

약물 대사 영역에서 HNF4α는 시토크롬 P450 효소군의 주요 기저 조절자이다. CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 등 약물 대사에 관여하는 주요 CYP 효소의 기저(基底, basal) 발현이 HNF4α 의존적이며, PXR(pregnane X receptor)이나 CAR(constitutive androstane receptor) 같은 외인성 물질 감응 수용체가 이 CYP 유전자들을 유도하려면 HNF4α가 프로모터에 이미 결합해 있어야 하는 사례들이 보고되었다 [98]. Tirona 등은 HNF4α와 PXR가 CYP3A4 프로모터의 인접 요소에 협동적으로 결합하며, HNF4α의 결합이 선행되어야 PXR에 의한 리팜피신(rifampicin) 유도가 완전해짐을 전기영동 이동도 변화 분석(EMSA)과 리포터 분석으로 보여 주었다. 이는 HNF4α가 외인성 물질 센서들의 활동 기반을 마련하는 '무대 관리자' 역할을 함을 뜻한다.

진세노사이드와 HNF4α의 관계는 간 보호 연구에서 간접적으로 탐색되었다. Xu 등 [99]은 진세노사이드 Rg1을 사염화탄소(CCl_4) 유도 급성 간손상 C57BL/6 마우스에 복강 투여(40 mg/kg/일, 7일 전처리)하면 간 조직의 HNF4α 단백질 수준이 CCl_4 단독 군 대비 웨스턴 블롯에서 약 1.9배 유의하게 회복되고, 하류 표적인 알부민과 CYP3A11(마우스의 CYP3A4 상동체) mRNA 발현도 부분적으로 복원됨을 보고하였다 [99]. 혈청 ALT(알라닌 아미노전이효소)와 AST(아스파르트산 아미노전이효소) 수치는 Rg1 전처리군에서 각각 약 55%, 48% 감소하여 간 보호 효과가 확인되었다. 기전적으로 Rg1은 Nrf2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2) 경로 활성화를 통한 산화 스트레스 완화로 HNF4α의 산화적 변형과 프로테아솜 분해를 억제하는 것으로 추정되었다. 이 결과는 진세노사이드가 HNF4α를 직접 리간드로서 조절하기보다, 간세포 산화 환원 환경을 보전함으로써 HNF4α 기능을 간접적으로 유지하는 양상을 보여 준다.

15.8 시계를 겸직하는 센서 — Rev-erb와 ROR

4장과 8장에서 예고한 시계 겸직자들도 대사 센서 영토의 주민이다. Rev-erb α (NR1D1)와 Rev-erb β (NR1D2)는 전형적인 활성화 기능 2 도메인(AF-2, activation function 2)이 결여된 억제형(repressive) 핵수용체로, 시계 유전자 회로의 음성 팔(negative limb)에서 핵심 톱니를 이룬다 [100]. 이 수용체들은 ROR 응답요소(RORE, ROR response element; 합의 서열 AGGTCA 선행 AT-풍부 서열) 또는 RevDR2(Rev-erb direct repeat spaced by 2 nucleotides)에 단량체 또는 동형이합체로 결합하여 표적 유전자의 기저 전사를 능동적으로 억제한다. AF-2 나선이 없으므로 보조활성인자를 동원할 수 없고, 대신 보조억제인자 NCoR(nuclear receptor corepressor)과 HDAC3(histone deacetylase 3) 복합체를 항시 동원하여 히스톤 탈아세틸화에 의한 전사 억제를 수행한다.

Rev-erb의 리간드가 헴(heme, Fe(II)·프로토포르피린 IX)이라는 사실은 2007년 두 그룹에 의해 독립적으로 밝혀졌다. Raghuram 등은 분광학적(UV-Vis 흡수 분광법)·생화학적(등온 적정 열량계, ITC) 접근으로 Rev-erb β 의 리간드 결합 도메인이 헴에 직접 배위 결합하며, 해리상수(Kd)가 약 2 nM 수준임을 보고하였다 [101]. 같은 해 Yin 등은 Rev-erb α 에서 동일한 결합을 확인하고, 헴 결합이 보조억제인자 NCoR의 동원을 안정화하여 전사 억제를 강화함을 보조억제인자 펩타이드 결합 분석과 리포터 분석으로 보여 주었다 [102]. 헴 합성의 율속 효소 ALAS1(아미노레불린산 합성효소 1)은 미토콘드리아 기능과 숙시닐-CoA 공급에 의존하므로, 세포 내 헴 농도는 에너지 대사 상태와 산화 환원 상태를 반영한다. 따라서 Rev-erb는 세포의 에너지·산화 환원 사정을 시계 회로에 보고하는 대사 통역인 셈이다.

시계 유전자 회로에서 Rev-erb α / β 는 BMAL1(Brain and Muscle ARNT-Like 1, ARNTL)과 CLOCK의 전사를 억제한다. 핵심 시계 루프의 양성 팔에서 BMAL1/CLOCK 이합체가 E-box(합의 서열 CACGTG)를 통해 Per, Cry와 함께 Rev-erb α 의 전사를 활성화하면, 축적된 Rev-erb α 단백질이 BMAL1 프로모터의 RORE에 결합하여 BMAL1 발현을 눌러

헴(heme)
철(II) 이온과 프로토포르피린 IX의 배위 복합체. 호흡 사슬의 시토크롬, 시토크롬 P450 효소, 카탈라아제, 퍼옥시다아제 등의 보결분자단(prosthetic group)이며, Rev-erbα/β의 내인성 리간드로도 기능한다.

자기 생산을 제한하는 이차 되먹임 고리를 형성한다 [103].
Preitner 등은 Rev-erbα 녹아웃 마우스에서 Bmal1 mRNA의 일주기 진동(circadian oscillation)이 소실되고, 항정 암흑 조건에서의 자유운행 주기(free-running period)가 야생형 대비 약 0.5시간 단축됨을 행동 활동 기록(actogram)으로 확인하였다.

ROR(RAR-related orphan receptor) 계열은 Rev-erb와 같은 RORE에 결합하되 전사를 활성화하는 맞수(reciprocal partner)이다. ROR 계열에는 세 아형이 있다. RORα(NR1F1)는 소뇌·간·근육에, RORβ(NR1F2)는 망막·뇌의 시교차상핵(suprachiasmatic nucleus)에, RORγ(NR1F3)는 흉선·림프 조직에 높게 발현된다 [104]. RORα에는 콜레스테롤과 콜레스테롤 황산염이, RORγ에는 옥시스테롤이 리간드 후보로 보고되었으나, 이들이 생리 조건에서 교환형 리간드인지 구조 리간드인지는 논의 중이다. RORE 자리에서 Rev-erb(억제)와 ROR(활성화)가 교대로 점거하며, 두 수용체의 상대적 단백질 양이 표적 유전자의 전사 진폭을 정한다 [105]. 이 점거 경쟁은 일주기 시계의 강건성(robustness)을 보장하는 핵심 기전이다.

시계의 출력은 대사 유전자에 직접 연결된다. Rev-erbα는 간에서 SREBP-1c의 일주기 발현을 조절하여 지방 합성을 밤 시간대(야행성 설치류 기준으로는 비활동기)에 억제하며, 담즙산 합성 효소 CYP7A1과 CYP8B1의 주기적 발현에도 관여한다 (Le Martelot et al., 2009). Cho 등 [106]은 알부민-Cre를 이용한 간 특이적 Rev-erbα/β 이중 녹아웃 마우스에서 전장 전사체 분석(RNA-seq)을 수행하여, 일주기 전사체의 약 90%가 진동을 상실하고 지방 합성 유전자(Fasn, Scd1, Elovl6)가 전 시간대에 걸쳐 탈억제됨을 확인하였다 [106]. 이 마우스는 현저한 간 지방증(hepatic steatosis)을 보였다. Solt 등 [107]은 합성 Rev-erb 작용제 SR9009(Rev-erbα $EC_{50} \approx 670$ nM)와 SR9011을 식이 유도 비만 마우스에 투여(100 mg/kg/일, 복강, 12일)하여 체중 감소, 지방량 감소, 혈장 콜레스테롤 및 중성지방 감소를 보고하였다 [107]. 이 결과는 Rev-erb가 약리적 대사 조절의 유효한 표적임을 보여 주었다.

Rev-erb/ROR 점거 경쟁

RORE 결합 부위에서 — 낮 시간대: Rev-erbα/β 단백질 축적 → NCoR/HDAC3 동원 → 히스톤 탈아세틸화 → BMAL1 및 대사 유전자 억제 / 밤 시간대: Rev-erb 유비퀴틴화·프로테아솜 분해 → RORα/γ 점거 → 보조활성인자(SRC 계열) 동원 → BMAL1 및 대사 유전자 활성화

Rev-erbα의 대사 기능이 NCoR–HDAC3 복합체에 크게 의존함은 간 특이적 HDAC3 녹아웃 마우스에서 확인되었다. Feng 등 [108]은 이 마우스에서 Rev-erbα/β 이중 결핍과 유사한 간 지방증이 나타나며, ChIP-seq 분석에서 HDAC3가 Rev-erbα와 동일한 유전체 자리의 약 70%를 공동 점거함을 보여 주었다 [108]. 이 결과는 Rev-erb의 대사 기능이 히스톤 탈아세틸화라는 후성유전적(epigenetic) 기전을 통해 실행됨을 확인한다. Rev-erb는 단순한 시계 부품이 아니라 시계-대사-후성유전의 교차점에 서 있는 핵심 조절자이다.

Rev-erb와 ROR는 면역 기능에서도 겸직한다. RORγt(RORγ의 흉선 특이적 이성질체, thymus-specific isoform)는 Th17 세포 분화의 핵심 전사인자로서, IL-17A와 IL-17F의 발현을 유도하며 자가면역 질환(류마티스 관절염, 다발경화증, 건선) 표적으로 활발히 연구되고 있다 [109]. Rev-erbα는 대식세포에서 IL-6와 CCL2(MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1)의 발현을 억제하여 항염증 역할을 하며, Gibbs 등 [110]은 Rev-erbα 결핍 마우스에서 LPS 유도 내독소혈증(endotoxemia) 시 혈청 IL-6 농도가 야생형 대비 약 3배 증가함을 보고하였다 [110]. 이러한 면역 겸직은 시계 수용체가 감염에 대한 면역 반응의 시간적 게이팅(temporal gating)에 관여함을 시사한다.

진세노사이드와 시계 수용체의 관계는 일주기 리듬 조절 연구에서 탐색되었다. Bao 등 [111]은 진세노사이드 Rg1을 72시간 수면 박탈 마우스에 투여(20 mg/kg/일, 경구, 14일 전처리)하면 시교차상핵과 해마에서 Bmal1, Clock, Rev-erbα mRNA의 일주기 발현 리듬이 회복되고, 혈청 코르티코스테론의 일주기 진동 진폭이 정상화됨을 RT-qPCR과 ELISA로 보고하였다 [111]. 수면 박탈 마우스에서 상승한 해마 ROS(활성산소종) 수준이 Rg1 전처리군에서 약 40% 감소하여, Rg1이 산화 스트레스 감소를 통해 헴 항상성과 미토콘드리아 기능을 간접적으로 안정시키고, 이를 통해 Rev-erb 리간드(헴) 가용성의 안정화에 기여할 가능성이 제시되었다. 이 결과는 진세노사이드가 시계 수용체를 직접 조절하기보다 상위 대사 환경의 안정화를 통해 시계 출

력의 정상화에 기여하는 간접 조절자로 작용할 수 있음을 시사하며, 진세노사이드의 '약한 다중 조절자' 성격과 일관된다.

15.9 겸직의 세 번째 얼굴 — 센서와 염증

이 영토의 여러 구성원에게는 대사 장부 밖의 겸직이 있다. 면역 반응의 진압이다. PPARγ, LXR, FXR는 대식세포(macrophage)와 수지상세포(dendritic cell)에서 염증 유전자의 발현을 억제하는 트랜스리프레션(transrepression) 활성을 보인다. 이 기전은 수용체가 자신의 표적 응답요소(response element)에 직접 결합하여 유전자를 켜는 시스 활성화(transactivation)와 명확히 구별되며, DNA에 직접 결합하지 않고 다른 전사인자(NF-κB, AP-1)의 활성을 간접적으로 억제하는 경로이다 [112]. 14장에서 본 글루코코르티코이드 수용체(GR)의 항염증 기전과 같은 문법을 공유하되, 리간드와 SUMO 형태에서 차이를 보인다.

트랜스리프레션(transrepression) 핵수용체가 자신의 DNA 응답요소에 결합하지 않고, NF-κB(p65/p50)나 AP-1(c-Jun/c-Fos) 같은 염증 유발 전사인자가 이미 점거한 프로모터에서 보조억제인자 복합체의 해리를 차단하여 표적 유전자 발현을 억제하는 기전

PPARγ의 트랜스리프레션 분자 기전은 Pascual 등 [49]에 의해 정밀하게 규명되었다. 대식세포에서 리간드(로시글리타존 등)로 활성화된 PPARγ는 리간드 결합 도메인의 Lys365 잔기가 SUMO-1(small ubiquitin-like modifier 1)에 의해 수모화(SUMOylation)된다. 이 수모화된 PPARγ는 iNOS 프로모터에 위치한 NCoR–HDAC3 보조억제인자 복합체에 결합하여 복합체의 프로모터 해리를 물리적으로 차단한다 [49]. 정상적으로는 TLR4(Toll-like receptor 4) 신호 — 예컨대 LPS(lipopolysaccharide) 자극 — 가 유비퀴틴화를 통해 NCoR 복합체를 프로모터에서 해리시켜 iNOS, COX-2 등 염증 유전자의 전사를 열지만, 수모화-PPARγ가 이 해리를 차단함으로써 유전자가 억제 상태로 유지된다. 이 기전의 핵심은 수용체가 자기 자신의 PPRE가 아닌 NF-κB 자리에서 작용한다는 점이며, 이로 인해 트랜스리프레션은 수용체의 고전적 대사 기능(지방세포 분화, 인슐린 감작)과 분리 가능한 독립적 활성이 된다.

LXR도 유사한 수모화 의존 트랜스리프레션을 행사한다. Ghisletti 등 [113]은 대식세포에서 LXR가 SUMO-2/3에 의해 수

모화되어 NCoR 복합체를 NF-κB 의존 프로모터(MMP-9, MCP-1)와 AP-1 의존 프로모터(IL-1β)에 각각 붙들어 둔다는 것을 크로마틴 면역침전(ChIP)과 siRNA 실험으로 보여 주었다 [113]. PPARγ는 SUMO-1을, LXR는 SUMO-2/3을 사용하며, 수모화 자리도 다르다(PPARγ-Lys365 대 LXR-Lys328). 그 결과 억제하는 유전자 세트가 부분적으로 겹치되 부분적으로 다르다. PPARγ는 iNOS, COX-2 억제에 특히 효과적이었고, LXR는 MMP-9, MCP-1, IL-1β 억제에 더 강력하였다. 이 '같은 문법, 다른 단어' 구조는 두 수용체가 염증 네트워크의 서로 다른 하부를 분담하여 억제하는 분업 체계를 이룸을 시사한다.

표 15-8. 대사 센서 핵수용체의 트랜스리프레션 비교

수용체	SUMO 유형	수모화 잔기	주요 표적 전사인자	억제 유전자 예시	출처
PPARγ	SUMO-1	Lys365 (LBD)	NF-κB (p65/p50)	iNOS, COX-2, TNF-α	Pascual et al., 2005
LXR	SUMO-2/3	Lys328 (LBD)	NF-κB, AP-1	MMP-9, MCP-1, IL-1β	Ghisletti et al., 2007
GR (참조: 14장)	SUMO 비의존 경로도 존재	다수	NF-κB, AP-1	TNF-α, IL-6, IL-1β	Glass & Saijo, 2010
FXR	연구 중	미확정	NF-κB	iNOS, IL-1β, TNF-α	Wang et al., 2008

이 겸직의 가장 가시적인 임상 무대가 죽상경화(動脈粥狀硬化, atherosclerosis)이다. 동맥 내막에 침착된 산화 LDL(oxidized LDL)을 대식세포가 스캐빈저 수용체(scavenger receptor, CD36, SR-A)를 통해 탐식하면 세포 내 콜레스테롤 에스테르가 축적되어 거품세포(foam cell)가 형성되고, 이 세포들이 MCP-1, TNF-α, IL-1β 등 염증 사이토카인을 분비하여 병변 진행을 촉진한다. LXR는 이 국면에서 이중 소방수로 기대되었다. 첫째, ABCA1/ABCG1을 켜 콜레스테롤을 HDL로 방출하여 거품세포의 지질 부하를 경감하고, 둘째, 트랜스리프레션으로 MCP-1과 MMP-9를 억제하여 병변의 염증과 불안정화를

진정시키는 것이다 [69]. Tangirala 등 [70]의 골수 이식 실험에서 대식세포 특이적 LXR α β 이중 결핍 시 죽상경화 병변이 약 2배 증가한 결과는 이 이중 기전의 내인적 중요성을 확인한다 [70].

PPAR γ도 죽상경화 병변에서 유사한 이중 역할을 수행한다. 티아졸리딘디온(thiazolidinedione, TZD) 계열 PPAR γ 작용제인 피오글리타존(pioglitazone)은 대식세포에서 ABCA1 발현을 유도하여 콜레스테롤 배출을 촉진하고, 동시에 대식세포의 M1(친염증성)→M2(항염증성) 분극화(polarization) 전환을 유도하여 IL-10과 TGF-β 같은 항염증성 사이토카인 분비를 증가시킨다 [114]. PROactive 임상시험에서 피오글리타존은 제2형 당뇨병과 대혈관 질환 병력이 있는 환자 5,238명을 대상으로 평균 34.5개월 추적한 결과, 주요 2차 종말점(사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 복합)을 위약 대비 16% 감소시켰다(HR 0.84, 95% CI 0.72–0.98, p = 0.027) [44]. 이 결과는 PPAR γ의 항죽상경화 기전이 임상적으로 유의미할 수 있음을 시사하였다.

FXR의 항염증 기전도 보고되었다. Wang 등 [115]은 FXR 활성화가 NF-κB의 p65 소단위 핵 이동을 억제하여 대식세포와 혈관 평활근세포에서 iNOS, IL-1β, TNF-α의 발현을 감소시킴을 웨스턴 블롯과 ELISA로 보고하였다 [115]. Hanniman 등 [116]은 Fxr 녹아웃 마우스의 대동맥에서 VCAM-1, ICAM-1 등 혈관 염증 접착 분자의 발현이 증가하고, ApoE 녹아웃 배경에서 죽상경화가 악화됨을 보고하여 FXR의 혈관 보호적 역할을 시사하였다 [116]. 장에서도 FXR 활성화가 상피 장벽 기능을 강화하고 세균 전위(bacterial translocation)를 억제하며, Fxr 녹아웃 마우스의 회장에서 세균 과증식과 점막 손상이 관찰된 바 있다 [117].

이 겸직의 진화적 논리는 감염과 대사의 교차점(metabolic–immune interface)에 있다. 감염 시 면역세포는 대량의 콜레스테롤(막 합성, 지질 뗏목 형성)과 지방산(에이코사노이드 합성, 에너지원)을 소비하며, 이 자원 동원은 대사 항상성의 일시적 교란을 수반한다. 대사 센서 핵수용체들은 이 자원 흐름을 감시하다가, 위기가 지나면 대사 항상성 회복과 염증 진압을 연결하는 피드백 조절자로 기능한 것으로 해석된다 [118]. 실험

적으로 Lxrα β 이중 결핍 대식세포에서 Listeria monocytogenes에 대한 감수성이 증가하고, PPARγ 결핍 대식세포에서 Leishmania 감염이 악화되는 사례들은 이 대사–면역 교차의 구체적 증거이다.

트랜스리프레션의 유전자 선택성(gene selectivity)은 치료적으로 중요하다. 이상적인 항염증 핵수용체 조절제는 트랜스리프레션(항염증)은 유지하면서 트랜스활성화(대사 부작용)는 최소화하는, 이른바 분리형 조절제(dissociated modulator)이다. 이 개념은 14장에서 논의한 GR의 분리형 리간드(selective GR modulator, SEGRM) 개발과 같은 맥락이며, PPARγ와 LXR에서도 추구되고 있다. PPARγ 영역에서 부분 작용제 INT131이나 MSDC-0602K는 PPARγ의 AF-2 나선을 완전히 안정시키지 않는 대안적 결합 양식(alternate binding mode)을 통해 인슐린 감작 기능은 유지하면서 체중 증가·체액 저류 등 부작용을 감소시키도록 설계되었다 [119]. 그러나 트랜스리프레션과 트랜스활성화의 완전한 분리는 아직 달성되지 않았으며, 이 과제는 핵수용체 약리학의 핵심 도전으로 남아 있다.

진세노사이드와 대식세포 트랜스리프레션의 관계는 항염증 연구에서 보고되었다. Kim 등 [120]은 컴파운드 K를 LPS(100 ng/mL) 자극 RAW 264.7 대식세포에 전처리하면 NF-κB p65의 핵 이동이 면역형광 현미경과 핵-세포질 분획 웨스턴 블롯에서 억제되고, iNOS와 COX-2의 단백질 발현이 농도 의존적으로 감소하며(10 μM에서 각각 약 60%, 55% 억제), NO 생성이 Griess 반응 측정에서 약 65% 감소함을 보고하였다 [120]. 이 효과는 PPARγ 길항제 GW9662(10 μM 전처리)에 의해 부분적으로(약 40%) 차단되어, 컴파운드 K의 항염증 활성 가운데 일부가 PPARγ 의존적 경로를 경유함이 시사되었다. 아울러 Li 등 [121]은 진세노사이드 Rg1을 ApoE 녹아웃 마우스에 경구 투여(40 mg/kg/일, 12주)하면 대동맥 죽상경화 병변 면적이 오일 레드 O en face 분석에서 약 35% 감소하고, 병변 내 대식세포의 ABCA1 발현이 면역조직화학에서 증가하며 MCP-1과 TNF-α mRNA가 RT-qPCR에서 각각 약 50%, 45% 감소함을 보고하였다 [121]. 이러한 이중 기전 — 콜레스테롤 배출 촉진

과 염증 억제 — 은 LXR 및 PPARγ의 이중 소방수 기전과 방향이 같으며, 진세노사이드가 여러 핵수용체 경로에 동시에 약한 활성을 보이는 다중 약작동(polypharmacology) 양상의 한 단면이다. 진세노사이드의 효력은 합성 작용제에 비해 현저히 낮지만, 여러 경로에 동시에 기여하는 누적 효과가 결과적으로 유의미한 생리 반응을 이끌어 낼 수 있다는 것이 이 책의 일관된 주장이다.

15.10 간이라는 무대 — 센서들의 하루

각론의 기계들을 한 무대에 세워 보자. 간세포(肝細胞, hepatocyte)는 체내 대사의 중앙 교차로이며, 이 교차로의 신호등 역할을 수행하는 핵수용체들이 동시에 여섯 이상 발현된다. PPARα, LXR, FXR, PXR, HNF4α(hepatocyte nuclear factor 4α), 그리고 시계 유전자 산물인 Rev-erbα가 같은 세포 안에서 크로마틴에 결합하며 대사 프로그램을 시간대별로 전환한다 [122]. 이 절에서는 공복에서 식후까지의 하루를 따라가며, 센서들이 어떻게 협주(協奏)하고 간섭하는지를 정리한다.

아침 공복의 간에서는 지방조직에서 방출된 유리지방산(遊離脂肪酸, free fatty acid)이 문맥혈(門脈血)을 통해 밀려든다. PPARα는 이 지방산과 그 CoA 유도체를 리간드로 감지하여 미토콘드리아 β-산화 효소(CPT1A, ACADM, HADHA)와 케톤체(ketone body) 합성 효소(HMGCS2)의 전사를 활성화한다 [20]. PPARα 녹아웃 마우스에 24시간 절식을 가하면 간 유리지방산이 야생형 대비 약 2.5배 축적되고, 혈중 β-하이드록시뷰티르산(β-hydroxybutyrate) 농도가 야생형의 30 % 미만으로 떨어진다 [123]. 이 결과는 PPARα가 공복 시 간의 지질 처리 용량을 결정하는 핵심 센서임을 정량적으로 보여 준다.

공복 상태에서 PPARα와 함께 활성화되는 또 하나의 기계는 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)이다. GR은 공복 시 상승하는 코르티솔(cortisol)에 반응하여 포도당 신생합성(糖新生, gluconeogenesis) 유전자 PEPCK(PCK1)와 G6Pase(G6PC)를 유도한다 [124]. 한편 HNF4α는 간세포 정체

성(正體性)의 주축(主軸)으로, PEPCK 프로모터에 GR과 협동적으로 결합한다 [93]. 따라서 공복 간의 포도당 생산은 GR – HNF4α 협동으로 시작되고, PPARα가 지방산 산화를 통해 에너지 기질을 공급하는 분업 구조를 이룬다.

공복 후반에는 담즙산(膽汁酸, bile acid) 합성의 시계가 돌아간다. 담즙산 합성의 율속 효소 CYP7A1의 전사는 시계 유전자 Rev-erbα에 의해 일주기(日周期, circadian) 조절을 받는다. Rev-erbα는 헴(heme)을 리간드로 사용하는 핵수용체 패밀리 구성원으로, ROR 응답 요소(RORE)에 결합하여 전사를 억제한다. 마우스에서 Rev-erbα의 발현이 최저인 시간대(쥐의 활동기 개시 직전)에 CYP7A1 mRNA가 정점에 달하며, 이는 담즙산 풀이 식사 전에 미리 보충되는 것과 시간적으로 일치한다 (Le Martelot et al., 2009). Rev-erbα 녹아웃 마우스에서는 CYP7A1의 일주기 진동이 소실되고 담즙산 풀이 약 40 % 증가한다 [125].

식사가 시작되면 장(腸)의 FXR이 담즙산에 의해 활성화되고, 장세포에서 FGF15(마우스) 또는 FGF19(인간)가 분비되어 문맥혈을 통해 간에 도달한다. 간세포 표면의 FGFR4 – β-Klotho 복합체가 이 신호를 수신하면 ERK1/2 인산화 경로를 통해 CYP7A1 전사가 억제된다 [77]. 동시에 간의 FXR도 직접 SHP(small heterodimer partner)를 유도하여 LRH-1과 HNF4α를 억제하고, CYP7A1 프로모터 활성을 이중으로 차단한다 [75]. 이 두 경로의 정량적 기여를 분리한 실험에서, 장 특이적 FXR 녹아웃 마우스의 담즙산 풀이 간 특이적 녹아웃보다 더 크게 증가함이 보고되어 장 FXR – FGF15 축이 우세(優勢)한 억제 경로임이 확인되었다 [126].

식후 상태에서는 LXRα도 무대에 오른다. 식이 콜레스테롤에서 생성된 옥시스테롤(oxysterol)이 LXRα를 활성화하면, ABCG5/G8 수송체와 CYP7A1(마우스에서)이 유도되어 콜레스테롤의 담즙산 전환과 배출이 증가한다 [63]. 그러나 앞서 기술한 FXR – SHP 경로는 LXR의 이 작용을 길항한다. SHP는 LXR의 보조활성인자 결합면을 차단하여 LXR 표적 유전자의 전사를 억제할 수 있다 [127]. 이러한 FXR→SHP→LXR 간섭은

콜레스테롤 과잉 시 담즙산 합성이 무한히 증가하는 것을 방지하는 음성되먹임(negative feedback)의 핵심 고리이다.

이 센서들의 협주를 가능하게 하는 물리적 기반은 공유 자원(**共有資源**)이다. 모든 비스테로이드 핵수용체는 RXR과 이종이합체(heterodimer)를 형성해야 DNA에 결합한다. 그런데 간세포 내 RXR 단백질의 총량은 유한하다. ChIP-seq 데이터에 따르면, 마우스 간에서 PPARα와 LXRα의 결합 부위 중 약 30%가 겹치며, 이 겹침 부위에서는 두 수용체가 RXR을 경쟁적으로 점유한다 [128]. RXR 과발현 실험에서 PPARα 표적 유전자와 LXR 표적 유전자가 동시에 증가하는 반면, 한쪽 수용체의 강력한 리간드를 투여하면 다른 쪽의 활성이 감소하는 현상이 관찰된 것은 이 경쟁 모델을 지지한다.

보조인자(**補助因子**, coregulator) 풀의 한정성도 센서 간 간섭의 중요한 기전이다. SRC-1(steroid receptor coactivator-1)과 CBP/p300은 다수의 핵수용체가 공유하는 보조활성인자로, 총 발현량이 한정되어 있다. 이를 "보조인자 포획(coactivator squelching)"이라 한다 [129]. 예컨대 PXR이 약물에 의해 강하게 활성화되면 SRC-1을 대량으로 끌어쓰고, 그 결과 같은 간세포의 PPARα와 HNF4α 활성이 상대적으로 저하될 수 있다. 간세포에서 PXR 과활성화 시 PPARα 표적 유전자 CPT1A의 발현이 유의하게 감소함이 보고된 바 있다 [130].

이처럼 센서들의 하루는 시간축과 영양 상태축을 따라 끊임없이 조합이 바뀌는 동적 과정이다. 이 복잡한 회로망에 인삼 사포닌은 어떤 접점을 가지는가. 인삼 총 사포닌(total ginsenosides) 추출물을 고지방 식이(high-fat diet, HFD)를 섭취한 C57BL/6 마우스에 8주간 경구 투여(200 mg/kg/day)한 실험에서, 간의 PPARα 표적 유전자(CPT1A, ACOX1)가 유의하게 상향 조절되고 LXRα 표적 유전자(SREBP-1c, FAS)가 하향 조절되었다 [32]. 동일 간 조직에서 FXR–SHP 경로도 활성화되어 CYP7A1이 감소하였으므로, 인삼 사포닌이 간세포 내 복수의 센서 축에 동시에 영향을 주는 "다중 표적 조절자(multi-target modulator)"의 양상을 보인 셈이다. 다만 이 반응이 개별 진세노사이드의 직접적 수용체 결합에 의한 것인지, 대사 개선의 이차

적 효과인지는 아직 분리되지 않았다.

보조인자 포획(coactivator squelching
한 전사인자가 공유 보조활성인자를 과도 [illegible]유하여 다른 전사인자의 활성을 간접적으로 억제하는 현상

RXR 풀 경쟁
간세포 내 유한한 RXR 단백질을 여러 핵수용체가 나눠 쓰는 구조에서, 한 수용체의 활성 증가가 다른 수용체의 DNA 결합을 감소시키는 기전

표 15-9. 간세포 핵수용체의 공복-식후 전환

수용체	공복 상태	식후 상태	주요 표적 유전자	공유 파트너
PPARα	활성(유리지방산 증가)	상대적 감소	CPT1A, HMGCS2, ACOX1	RXRα
LXRα	낮은 활성	활성(옥시스테롤 증가)	ABCG5/G8, SREBP-1c	RXRα
FXR	낮은 활성	활성(담즙산 재순환)	SHP, BSEP, FGF19	RXRα
HNF4α	항상 활성(간 정체성)	항상 활성	PEPCK, G6Pase, 다수	단독 또는 동종이합체
Rev-erbα	억제 해제(CYP7A1 상승)	억제(CYP7A1 하강)	CYP7A1(억제), BMAL1(억제)	단독 결합(ROR 타)
PXR	기저 상태	이종물질 유입 시 활성	CYP3A4, MDR1, UGT1A1	RXRα

[그림 15-3 자리]

간세포 하나를 크게 그리고 핵 주위에 PPARα·LXR·FXR·PXR·HNF4α·Rev-erbα를 배치. 공복(왼쪽 절반)과 식후(오른쪽 절반)로 나눠 각 센서의 활성을 밝기로 표시하고, 공유 자원(RXR 풀·보조인자 풀)과 상호 간섭(FXR→SHP→LXR·HNF4α)을 화살표로 표기

저자 작성(개념도)

그림 15-3. 간세포 무대의 센서 합주

15.11 VDR — 칼슘 너머의 관할

비타민 D 수용체(vitamin D receptor, VDR)는 6장과 9장에서 뼈대와 계보를 다뤘으므로, 여기서는 대사 센서 영토의 일원

으로서 VDR이 가지는 세 가지 얼굴—장의 문지기, 면역의 조절자, 그리고 이종물질 해독의 보조자—을 기전 수준에서 검토한다. VDR은 1,25-디하이드록시비타민 D_3 ($1,25(OH)_2D_3$, 칼시트리올)를 고친화도 리간드로 사용하며, RXR과 비허용적 이종이합체(non-permissive heterodimer)를 형성한다 [131]. 비허용적이라 함은, RXR 리간드 단독으로는 VDR–RXR 이합체를 활성화할 수 없고 반드시 VDR 리간드가 필요하다는 뜻이다.

첫째 얼굴은 장(腸)의 문지기(門守)이다. 소장 상피세포에서 VDR–RXR 이합체는 칼슘 수송 유전자 TRPV6(transient receptor potential vanilloid 6), 칼빈딘-D9k(calbindin-D9k, S100G), 그리고 기저막 측 칼슘 펌프 PMCA1b(plasma membrane Ca^{2+}-ATPase)의 전사를 직접 활성화한다 [132]. VDR 녹아웃 마우스는 심한 저칼슘혈증(低 calcium 血症)과 구루병(□□病, rickets)을 보이지만, 2 % 칼슘, 20 % 젖당(乳糖), 1.25 % 인산을 함유한 구조 식이(rescue diet)로 사육하면 혈청 칼슘이 정상화되고 골 표현형의 상당 부분이 회복된다 [133]. 이 결과는 VDR의 골 형성 효과가 상당 부분 장 칼슘 흡수를 통한 간접 기전임을 시사한다.

VDR에 의한 칼슘 수송의 정량적 규모를 보자. 정상 마우스 십이지장에서 칼시트리올 주사(100 ng, 복강 내) 6시간 후 TRPV6 mRNA는 대조군 대비 약 8–10배, 칼빈딘-D9k mRNA는 약 4–5배 증가한다 [134]. 반면 VDR 녹아웃 마우스에서는 이러한 유도가 완전히 소실된다. 장 상피 특이적 VDR 녹아웃 마우스(Villin-Cre; Vdr^fl/fl)에서도 칼슘 흡수 효율이 약 40 % 감소함이 확인되었으며, 이는 전신 VDR 녹아웃의 표현형과 유사한 수준이다 [135].

둘째 얼굴은 면역의 조절자이다. 대식세포(大食細胞, macrophage)와 수지상세포(樹枝狀細胞, dendritic cell)는 자체적으로 1α-하이드록시화 효소(CYP27B1)를 발현하여 $25(OH)D_3$를 국소적으로 $1,25(OH)_2D_3$로 전환한다 [136]. 이렇게 생성된 활성형 비타민 D는 자가분비(autocrine) 방식으로 VDR을 활성화하여 항균 펩타이드 카텔리시딘(cathelicidin, LL-37)의 전사를 유도한다. Liu 등 [192]은 인간 대식세포에 결핵

균(Mycobacterium tuberculosis)의 TLR2/1 리간드를 처리하면 CYP27B1과 VDR이 동시에 상향 조절되고, 충분한 25(OH)D_3 존재 하에 LL-37이 유도되어 세포 내 결핵균이 사멸됨을 보고하였다. 혈청 25(OH)D_3 농도가 낮은(< 20 ng/mL) 개체에서는 이 경로가 작동하지 않아 결핵 감수성이 높아진다는 역학적 연관이 메타분석으로 확인되었다 [137].

면역 조절의 또 다른 축은 적응면역(**適應免疫**)의 제어이다. 1,25(OH)$_2$ D_3 는 수지상세포의 분화를 억제하고 IL-12 분비를 감소시키며, T 세포에서 Th1 사이토카인(IFN-γ)을 억제하고 Th2·Treg 반응을 촉진한다 [138]. NOD 마우스(자가면역 1형 당뇨 모델)에 칼시트리올을 투여하면 당뇨 발생률이 약 80 %에서 약 20 %로 감소한다 [139]. 이 효과는 VDR–RXR 이합체가 T 세포의 사이토카인 프로모터에 직접 결합하여 전사를 억제하는 기전에 의한다.

셋째 얼굴은 대사 센서로서의 역할, 특히 이종물질(**異種物質**, xenobiotic) 해독과의 접점이다. VDR은 리토콜산(lithocholic acid, LCA)을 이차 리간드로 인식한다 [140]. LCA는 장내 세균이 생산하는 독성 담즙산으로, 고농도에서 간 독성과 장 발암을 유도할 수 있다. VDR이 LCA에 의해 활성화되면 CYP3A4와 설포트랜스퍼라제 SULT2A1의 전사를 유도하여 LCA의 수산화(**水酸化**)와 황산화(**黃酸化**) 분해를 촉진한다. 이는 VDR이 PXR과 기능적으로 중첩되는 해독 센서 역할을 수행함을 의미한다.

VDR–RXR 이종이합체의 비허용적 특성은 RXR 풀 경쟁의 맥락에서 독특한 함의를 갖는다. VDR 리간드 없이 RXR 리간드(9-cis 레티노산 또는 렉시노이드)만 투여하면 VDR–RXR 이합체는 반응하지 않는다. 그러나 VDR 리간드와 RXR 리간드를 동시에 투여하면 상승적(**相乘的**, synergistic) 전사 활성이 관찰된다 [141]. 이는 VDR–RXR이 RXR 리간드에 대해 완전히 불감(**不感**)한 것이 아니라, VDR 리간드 존재 시 RXR 리간드가 추가적 보조인자 모집을 촉진할 수 있음을 보여 준다. HEK293 세포에서 VDR 응답 요소(VDRE)-루시퍼라제 분석을 수행한 결과, 칼시트리올 10 nM 단독 대비 칼시트리올 + 벡사로텐(bexarotene) 1 μM 병용 시 전사 활성이 약 2.3배 증가하였다

142).

VDR의 발현 분포는 칼슘 대사 조직에 국한되지 않는다. 전사체 분석에 따르면, VDR mRNA는 소장, 신장(腎臟), 뼈, 피부 외에도 면역세포, 유방, 전립선, 결장, 췌장(膵臟) 베타세포에서 검출되며, 이 광범위한 분포가 비타민 D의 다면적 효과(pleiotropic effect)의 분자적 기반이다 [143]. 대규모 전장유전체 연관 연구(GWAS)에서 VDR 유전자 근방의 다형성(polymorphism)이 다발성 경화증, 1형 당뇨, 크론병 등 자가면역 질환의 위험도와 유의하게 연관됨이 보고되었다 [144].

인삼과 VDR의 접점에 관해서는, 진세노사이드 Rg1이 VDR 신호를 간접적으로 강화하는 증거가 보고되었다. 난소 절제(ovariectomy, OVX) C57BL/6 마우스에 Rg1(5 mg/kg/day, 복강 내, 8주)을 투여한 실험에서, 대퇴골(大腿骨)의 VDR 단백질 발현이 대조군 대비 약 1.8배 증가하고, 하류 표적 유전자 오스테오칼신(osteocalcin)의 mRNA가 약 2.1배 상향 조절되었다 [145]. 기전적으로 Rg1은 에스트로겐 수용체 β(ERβ)를 경유하여 VDR 프로모터의 전사를 촉진하는 것으로 제안되었으나, VDR에 대한 Rg1의 직접 결합은 확인되지 않았다. 따라서 이 효과는 진세노사이드가 핵수용체 네트워크의 상류(上流) 경로를 통해 다른 센서의 발현량을 변화시키는 간접 조절의 사례로 해석된다.

표 15-10. VDR의 세 얼굴 — 주요 표적 유전자와 기능

기능 영역	주요 표적 유전자	생물학적 결과	실험 모델	출처
장 칼슘 흡수	TRPV6, 칼빈딘-D9k, PMCA1b	경세포 칼슘 수송 촉진	VDR KO 마우스, 장 특이적 KO	Christakos et al., 2011
선천면역	CYP27B1(자가 유도), 카텔리시딘(LL-37)	항균 방어 강화	인간 대식세포 + TLR 리간드	Liu et al., 2006
적응면역 억제	IL-12↓, IFN-γ↓, Foxp3↑	Th1 억제·Treg 유도	NOD 마우스, 인간 T 세포	Baeke et al., 2010
담즙산 해독	CYP3A4, SULT2A1	LCA 수산화·황산화 촉진	HepG2, 마우스 간	Makishima et al., 2002
뼈 대사	오스테오칼신, RANKL	골 리모델링 조절	조골세포 배양	Haussler et al., 1998

비허용적 이종이합체(non-permissive RXR 리간드 단독으로는 활성화되지 않고 드가 반드시 필요한 이합체 유형. VDR-RXR, RAR-RXR, TR-RXR이 이에 해당한다

카텔리시딘(cathelicidin, LL-37) VDR에 의해 유도되는 항균 펩타이드로, 인간 대식세포에서 세포 내 결핵균 사멸에 관여한다

15.12 RAR와 RXR — 분화의 축과 공용 어댑터

레티노산 수용체(retinoic acid receptor, RAR)는 9장에서 최초의 핵수용체 리간드 이야기의 주인공으로 등장했다. 올-트랜스 레티노산(all-trans retinoic acid, ATRA)이 RAR에 결합하여 세포 분화(分化) 프로그램을 활성화하고, 급성 전골수구 백혈병(acute promyelocytic leukemia, APL)의 분화 치료를 가능케 한 역사는 거기서 다루었다. 이 절에서 강조할 것은 RAR의 파트너인 RXR(retinoid X receptor)의 공용 어댑터(共用 adapter) 기능이다.

RXR은 핵수용체 슈퍼패밀리에서 가장 독특한 위치를 차지한다. 그 자체가 리간드 의존 전사인자이면서, 동시에 PPARα, PPARγ, LXR, FXR, PXR, CAR, VDR, RAR, TR 등 최소 아홉 종 이상의 핵수용체와 이종이합체를 형성하는 의무적 파트너(obligate heterodimer partner)이다 [7]. 인간에는 RXRα, RXRβ, RXRγ의 세 아이소폼(isoform)이 존재하며, 간에서는 RXRα가 압도적으로 우세하다. 간 특이적 RXRα 녹아웃 마우스는 PPARα, LXR, FXR, PXR의 표적 유전자가 일괄적으로 저하되어, 지방산 산화 장애, 콜레스테롤 대사 이상, 담즙산 항상성 파괴, 약물 대사 저하가 동시에 발생한다 [146]. 이 단일 녹아웃이 다수 센서의 복합 결손을 재현한다는 사실은 RXR이 대사 센서 네트워크의 구조적 허브(hub)임을 증명한다.

RXR 이종이합체는 허용적(許容的, permissive)과 비허용적(non-permissive)의 두 범주로 나뉜다. 허용적 이합체(PPARα–RXR, LXR–RXR, FXR–RXR)에서는 RXR 리간드(9-cis 레티노산, 벡사로텐 등의 렉시노이드) 단독으로도 이합체를 활성화할 수 있으며, 파트너 리간드와 병용하면 상승적 활성이 나타난다 [147]. 비허용적 이합체(RAR–RXR, VDR–RXR, TR–RXR)에서는 RXR 리간드 단독으로 이합체가 활성화되지 않는다. 이 차이의 구조적 기반은 AF-2 헬릭스의 배치(配置)에 있다. 비허용적 이합체에서는 파트너 수용체의 리간드 결합 도메인(LBD)이 RXR의 H12(AF-2 헬릭스)를 물리

적으로 구속하여, RXR 리간드가 결합하더라도 보조활성인자 모집에 필요한 구조 변화가 완전히 일어나지 못한다 [148].

허용적 – 비허용적 분류는 이분법적이기보다 스펙트럼으로 이해해야 한다. FXR – RXR은 허용적으로 분류되지만, 일부 표적 유전자에서는 RXR 리간드에 대한 반응이 미미하다 [78]. 반대로, VDR – RXR은 비허용적이지만 앞 절에서 기술한 것처럼 VDR 리간드 존재 시 RXR 리간드가 상승적 효과를 가진다. 이는 허용성(permissiveness)이 수용체 쌍에 의해 고정되는 것이 아니라, 표적 프로모터의 응답 요소 배열(配列), 세포 내 보조인자 조성(組成), 그리고 리간드 농도의 함수임을 시사한다.

공용 어댑터의 실무적 의미는 겹침(overlap)이다. RXR를 건드리는 리간드, 이른바 렉시노이드(rexinoid)는 원리상 허용적 파트너 전체의 회로에 동시에 손을 댄다. 합성 렉시노이드 벡사로텐(bexarotene, Targretin)은 피부 T 세포 림프종(cutaneous T-cell lymphoma, CTCL)의 치료제로 FDA 승인을 받았으나 [149], 임상에서 예상된 다중 표적 효과가 부작용으로 나타났다. 벡사로텐 투여 환자의 약 80 %에서 중심성 갑상선기능저하증(甲狀腺機能低下症)이 발생하는데, 이는 RXR 리간드가 시상하부(視床下部)에서 TRH(thyrotropin-releasing hormone) 프로모터의 TR – RXR 이합체에 간접적으로 작용하여 TSH 분비를 억제하는 기전에 의한다 [150]. 또한 고중성지방혈증(高中性脂肪血症)이 약 50 %에서 나타나는데, 이는 LXR – RXR 경로를 통한 SREBP-1c 유도와 관련된다.

RXR이 네트워크의 허브라는 사실은 수학적으로도 모델링되었다. Feige 등 [193]은 간세포의 핵수용체 네트워크를 유향 그래프(directed graph)로 구성하고, RXR 노드의 매개 중심성(betweenness centrality)이 다른 어떤 핵수용체보다 3배 이상 높음을 보였다. 이 모델에서 RXR 노드를 제거하면 네트워크가 연결된 그래프(connected graph)에서 다수의 고립 노드로 분해된다. 생물학적으로, 이는 간 RXRα 녹아웃의 다중 결손 표현형과 정확히 대응한다.

RAR 자체의 기전으로 돌아가면, RAR은 세 아이소폼(RARα, RARβ, RARγ)이 있으며 조직별 발현 패턴이 다르

다. RARα는 혈액 세포에서 우세하고, RARγ는 피부와 연골에서 높다[151]. RAR–RXR 이합체는 레티노산 응답 요소(retinoic acid response element, RARE)에 결합하는데, 고전적 RARE는 직접반복(direct repeat) 5 염기 간격(DR5) 배열이다. ChIP-seq 연구에서 RAR은 DR5 외에도 DR1, DR2 모티프에 결합하여 PPARα, HNF4α의 결합 부위와 겹치는 것이 밝혀졌다[152]. 이는 RAR과 다른 센서 사이의 크로마틴 수준 경쟁의 또 다른 예이다.

RXR 단독의 기능도 주목할 가치가 있다. RXR은 동종사합체(homotetramer)를 형성하여 세포질(細胞質)에서 불활성 저장 형태로 존재할 수 있다[153]. 리간드가 결합하면 사합체가 해체되어 이종이합체 파트너에게 RXR을 공급한다. 이 "저장–방출" 동역학은 RXR 풀의 가용성을 조절하는 내재적 기전이다. 9-cis 레티노산의 생리적 존재 여부는 오래 논쟁되어 왔으나, 최근 고감도 LC-MS/MS 분석에서 마우스 췌장에서 내인성(內因性) 9-cis 레티노산이 검출되어(약 10–20 pmol/g 조직), 적어도 일부 조직에서 RXR의 내인성 리간드로 기능할 가능성이 확인되었다[154].

인삼 사포닌과 RAR–RXR 축의 접점은 분화 촉진이라는 맥락에서 탐구되었다. 20(S)-진세노사이드 Rh2는 인간 백혈병 세포주 HL-60에서 농도 의존적(10–40 μM)으로 분화 마커 CD11b의 발현을 유도하였으며, 이 효과는 RAR 길항제 LE540(1 μM)에 의해 약 60 % 억제되었다[155]. 이는 Rh2의 분화 유도 효과가 부분적으로 RAR 경로에 의존함을 시사한다. 그러나 방사성 리간드 결합 분석(radioligand binding assay)에서 Rh2는 RARα에 대한 직접 결합을 보이지 않았으므로(IC_{50} > 100 μM), RAR 경로의 활성화는 간접적—예컨대 ATRA 생성 효소(RALDH)의 상향 조절이나 ATRA 분해 효소(CYP26)의 억제—일 가능성이 높다. 이러한 간접 기전은 진세노사이드가 "약한 다중 조절자"로서 핵수용체 네트워크에 영향을 미치는 전형적 패턴에 부합한다.

렉시노이드(rexinoid)
허용적 이종이합체(permissive hetero
합체를 형성 탐폼으로
되 용적 이종이합체는
체를 형 합에 활성화할
RXR 있 다면, 약 R
효 제를 등 선 해당한다

표 15-11. RXR 이종이합체의 허용성 분류

파트너 수용체	허용성	RXR 리간드 단독 반응	내인성 파트너 리간드	대표 표적 유전자	출처
PPAR α	허용	활성화	지방산/피브레이트	CPT1A, ACOX1	Shulman et al., 2004
PPAR γ	허용	활성화	티아졸리딘디온/지방산	aP2, GLUT4	Mukherjee et al., 1997
LXR α / β	허용	활성화	옥시스테롤	ABCA1, SREBP-1c	Shulman et al., 2004
FXR	허용(부분적)	약한 활성	담즙산(CDCA)	SHP, BSEP	Laffitte et al., 2000
VDR	비허용	무반응	1,25(OH)₂ D₃	TRPV6, 오스테오칼신	Thompson et al., 1998
RAR	비허용	무반응	올-트랜스 레티노산	RARβ2, CYP26A1	Germain et al., 2006
TR	비허용	무반응	T₃	DIO1, ME1	Shulman et al., 2004

15.13 PXR와 CAR — 국경의 세관

11장에서 진화의 각도로 본 이종물질 센서를 기계의 각도로 마무리한다. 프레그난 X 수용체(pregnane X receptor, PXR; NR1I2)는 1998년 고아 수용체(orphan receptor) 하나가 프레그난 계열 스테로이드에 반응함이 확인되면서 명명되었다 [14]. 같은 해 독립적으로, Blumberg 등 [194]이 동일 수용체를 SXR(steroid and xenobiotic receptor)로 보고하였다. 곧 이 수용체가 리팜피신(rifampicin), 니페디핀(nifedipine), 클로트리마졸(clotrimazole) 등 구조적으로 이질적인 약물들에 반응하여 대사 효소 CYP3A4를 유도한다는 것이 밝혀졌다 [156].

PXR의 리간드 결합 포켓(ligand-binding pocket, LBP)은 핵수용체 중 가장 크고 유연하다. X-선 결정학 연구에 따르면, PXR LBP의 부피는 약 1,150–1,600 Å³ 로, 리간드에 따라 포켓 형태가 재배열된다 [157]. 이는 PPAR γ LBP(~1,300 Å³)와 유사하지만, PXR의 LBP는 소수성(疏水性) 잔기와 극성(極性) 잔기가 혼합 배치되어 있어 소수성 화합물과 양이온성 화합물을

모두 수용할 수 있다는 점이 다르다. SR12813, 리팜피신, 하이퍼포린(hyperforin)은 각각 다른 방향으로 PXR LBP에 결합하며, 이 구조적 유연성(promiscuity)이 PXR이 수백 종의 이종물질을 감지할 수 있는 분자적 기반이다 [158].

PXR은 RXRα와 허용적 이종이합체를 형성하여 직접반복 3염기 간격(DR3), 직접반복 4(DR4), 역반복 6(ER6), 역반복 8(IR8) 등 다양한 응답 요소에 결합한다 [159]. CYP3A4 프로모터에는 근위(proximal) ER6 요소와 원위(distal) DR3 클러스터가 존재하며, PXR–RXR 이합체가 양쪽에 동시에 결합하여 전사를 최대로 유도한다. 이 이합체는 허용적으로 분류되나, 실무적으로 RXR 리간드 단독에 의한 CYP3A4 유도는 약하고(2–3배), PXR 리간드에 의한 유도(10–30배)에 비해 미미하여, 사실상 PXR 리간드가 주된 구동력이다.

세관의 문법은 유도(誘導, induction)다. 어떤 성분이 PXR를 켜면 제1상(Phase I) 산화 효소(CYP3A4, CYP2B6)와 제2상(Phase II) 포합(包合) 효소(UGT1A1, GSTA2), 그리고 제3상(Phase III) 배출 수송체(MDR1/P-glycoprotein, MRP2)가 협동적으로 증산(增産)된다 [160]. 이 "감지–해독–배출"의 일관된 프로그램은 이종물질에 대한 간과 장의 방어벽(防禦壁)을 형성한다. PXR 녹아웃 마우스에 독성 담즙산 LCA를 투여하면 야생형에 비해 간 괴사(肝壞死)가 현저히 악화되는 결과가 이를 뒷받침한다 [161].

세인트존스워트(St. John's Wort, Hypericum perforatum)가 면역억제제 사이클로스포린, 경구 피임약(에티닐에스트라디올), 항응고제 와파린의 혈중 농도를 떨어뜨려 임상 사고를 낳은 경위가 PXR 유도 문법의 고전적 사례가 되었다 [162]. 활성 성분 하이퍼포린은 PXR에 대한 EC_{50}가 약 23 nM으로 가장 강력한 천연 PXR 작용제(agonist) 중 하나이며, CYP3A4 유도 배수(fold induction)는 HepG2 세포에서 약 15–20배에 달한다 [163]. 이 사례는 천연물의 핵수용체 활성화가 약물 상호작용의 원인이 될 수 있음을 처음으로 임상적으로 입증한 것이다.

PXR의 자매 수용체인 CAR(constitutive androstane receptor, NR1I3)은 PXR과 표적 유전자를 상당 부분 공유하지

만, 활성화 기전이 근본적으로 다르다. CAR은 이름이 시사하듯 구성적 활성(constitutive activity)을 가진다. 리간드 없이도 보조활성인자를 모집하여 기저 전사를 유도하는데, 역작용제(逆作用劑, inverse agonist)인 안드로스타놀(androstanol)이 이 기저 활성을 억제한다 [164]. 페노바르비탈(phenobarbital)과 같은 약물은 CAR에 직접 결합하지 않고, 세포질에서 CAR의 핵 전위(核轉位, nuclear translocation)를 유발하여 간접적으로 활성화한다. 이 핵 전위는 단백질 탈인산화(脫燐酸化) 기전에 의존하며, PP2A(protein phosphatase 2A)의 활성화와 ERK1/2 억제가 관여한다 [165].

CAR의 직접 리간드로는 CITCO(6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-carbaldehyde O-(3,4-dichlorobenzyl)oxime)가 대표적이며, 인간 CAR에 대한 EC_{50}는 약 50 nM이다 [166]. CAR–RXR 이합체는 DR4 요소와 ER8 요소에 결합하며, CYP2B6이 CAR의 대표 표적 유전자이다. CYP2B6은 항우울제 부프로피온(bupropion), 항말라리아제 아르테미시닌(artemisinin) 등 다수 약물의 대사에 관여하므로, CAR 활성화는 이들 약물의 혈중 농도를 변화시킬 수 있다.

PXR과 CAR의 종 차이(種差異, species difference)는 이종물질 센서 연구에서 중요한 교란 요인이다. 마우스 PXR의 LBP는 인간 PXR과 아미노산 서열 상동성(相同性)이 약 76 %에 불과하며, 리간드 선택성이 현저히 다르다. 리팜피신은 인간 PXR의 강력한 작용제이나 마우스 PXR은 거의 활성화하지 않고, 반대로 프레그네놀론-16α-카보니트릴(pregnelolone-16α-carbonitrile, PCN)은 마우스 PXR의 강력한 작용제이나 인간 PXR에 대한 활성은 약하다 [167]. 이 종 차이 때문에 PXR 연구에는 인간 PXR을 마우스에 도입한 인간화(人間化) 마우스(hPXR 마우스)가 개발되어 사용된다 [168].

PXR과 다른 대사 센서 사이의 교차간섭(cross-talk)은 임상적으로 중요한 결과를 가져온다. PXR 활성화는 CYP3A4를 유도할 뿐 아니라, FXR 표적 유전자 BSEP(bile salt export pump)의 발현을 억제하여 담즙산 배출을 저해할 수 있다 [169]. 또한

PXR 활성화는 PPARα 표적 유전자 CPT1A를 억제하여 지방산 β-산화를 감소시키고, 이는 장기간의 PXR 활성화가 간 지방증(**脂肪症**, steatosis)을 유발할 수 있음을 의미한다 [130]. 실제로 hPXR 마우스에 리팜피신을 2주간 투여하면 간 중성지방이 야생형 대비 약 2배 축적되는 것이 관찰되었다 [170].

인삼 사포닌과 PXR의 관계는 약물 상호작용 맥락에서 체계적으로 평가되었다. 인간 PXR 응답 요소(CYP3A4-XREM)-루시퍼라제 리포터를 안정적으로 발현하는 HepG2 세포에서, 진세노사이드 Rd(compound K의 전구체)는 10 μM에서 리팜피신 양성 대조(10 μM) 대비 약 25 %의 PXR 활성을 나타냈으며, 진세노사이드 Rg1과 Rb1은 같은 농도에서 유의한 활성을 보이지 않았다 [171]. 장내 세균에 의한 탈당 대사체 compound K는 PXR에 대해 약한 작용 활성(EC_{50} ~30 μM)을 보이고, CYP3A4 mRNA를 1차 인간 간세포에서 약 3–4배 유도하였다 [172]. 이 효과의 크기는 리팜피신(10–30배)이나 하이퍼포린(15–20배)에 비해 현저히 약하므로, 인삼의 통상 섭취 용량에서 임상적으로 유의한 CYP3A4 유도가 일어날 가능성은 낮다고 판단된다. 그러나 인삼 추출물을 고용량으로 병용하는 경우, 특히 사이클로스포린이나 타크로리무스처럼 치료역(**治療域**)이 좁은 약물과의 병용에서는 약동학적 모니터링이 권고된다.

CYP3A4
간과 장의 주력 약물 대사 효소. PXR과 CAR의 대표 표적 유전자로, 유도되면 다수 약물의 혈중 농도가 낮아진다

구성적 활성(constitutive activity)
리간드 없이도 기저 전사 활성을 보이는 수용체 특성. CAR은 이 특성으로 인해 역

리간드 결합 포켓 부피
PXR LBP ~1,150–1,600 ų; PPARγ LBP ~1,300 ų; VDR LBP ~700 ų; RARγ LBP ~420 ų

표 15-12. PXR·CAR의 주요 리간드와 유도 표적

수용체	리간드(종)	EC_{50} 또는 활성 농도	대표 표적 유전자	유도 배수(세포 모델)	출처
PXR(인간)	리팜피신	~1 μM	CYP3A4	10–30×(1차 간세포)	Lehmann et al., 1998
PXR(인간)	하이퍼포린	~23 nM	CYP3A4	15–20×(HepG2)	Watkins et al., 2003
PXR(마우스)	PCN	~5 μM	Cyp3a11	8–15×(1차 간세포)	Kliewer et al., 1998
CAR(인간)	CITCO	~50 nM	CYP2B6	5–10×(1차 간세포)	Maglich et al., 2003
CAR(인간)	페노바르비탈(간접)	~250 μM	CYP2B6	3–8×(1차 간세포)	Mutoh et al., 2013
PXR(인간)	Compound K(진세노사이드)	~30 μM	CYP3A4	3–4×(1차 간세포)	Hyun et al., 2014

표 15-13. PXR 활성화와 다른 핵수용체 경로의 교차간섭

교차간섭 경로	기전	대사적 결과	실험 모델	출처
PXR→PPARα 억제	보조인자 포획(SRC-1 경쟁)	CPT1A 감소, β-산화 저하, 간 지방 축적	hPXR 마우스 + 리팜피신	Bhalla et al., 2004
PXR→FXR 표적 억제	BSEP 프로모터 간섭	담즙산 배출 저하	HepG2, 마우스 간	Li & Chiang, 2005
PXR→CAR 겹침	DR4·ER6 요소 공유	CYP3A4·CYP2B6 동시 유도	1차 인간 간세포	Goodwin et al., 2002
PXR→LXR 간섭	RXR 풀 경쟁	ABCA1 감소, 콜레스테롤 배출 저하	마우스 간	Zhou et al., 2006

[그림 15-4 자리]

간세포 내 PXR-RXR과 CAR-RXR 이합체가 Phase I(CYP3A4, CYP2B6), Phase II(UGT1A1, GSTA2), Phase III(MDR1, MRP2) 유전자를 협동적으로 유도하는 회로도. 왼쪽에 리간드 입력(약물, 담즙산, 식이 성분, 인삼 사포닌), 오른쪽에 대사 산물의 담즙·요(尿) 배출을 표시

저자 작성(개념도)

그림 15-4. PXR·CAR의 이종물질 감지-해독-배출 프로그램

15.14 센서를 잰다는 것 — 리간드 활성 실험의 위계

대사 센서 수용체의 리간드를 주장하려면 증거의 위계(hierarchy of evidence)를 인식해야 한다. 핵수용체 약리학에서 "이 물질이 이 수용체의 리간드다"라는 명제는 단일 실험으로 확립되지 않으며, 서로 다른 원리에 기반한 복수의 실험이 수렴할 때 비로소 신뢰할 수 있는 결론에 이른다 [2)]. 이 절에서는 가장 흔히 쓰이는 첫 단계부터 가장 무거운 증거까지를 차례로 짚는다.

증거의 첫 계단은 세포 기반 리포터 분석(reporter assay)이다. 전형적 구성은 두 벡터로 이루어진다. 하나는 GAL4 DNA 결합 도메인에 표적 수용체의 리간드 결합 도메인(LBD)을 융합한 발현 벡터이고, 다른 하나는 GAL4 반응 요소(UAS) 하류에 루시페라아제(luciferase) 유전자를 배치한 리포터 벡터다 [173)]. 두 벡터를 HEK293 또는 CV-1 세포에 동시 형질감염(co-transfection)한 뒤, 후보 물질을 농도 구배로 처리하고 24시간 후 발광 강도를 정량한다. 이 시스템은 내재 수용체의 간섭을 최소화하면서 특정 LBD에 대한 전사 활성화 여부를 측정할 수 있다는 장점이 있으나, 세포 내 대사, 세포막 투과성, 세포 독

성 등이 결과에 영향을 주므로 양성 결과가 곧 직접 결합을 의미 하지는 않는다.

리포터 분석의 변형으로 전장(**全長**, full-length) 수용체와 천연 반응 요소를 사용하는 방식이 있다. 예컨대 FXR 리포터 분석에서는 인간 FXR 발현 벡터와 SHP(small heterodimer partner) 프로모터-루시페라아제 구성체를 함께 쓴다 [75]. 이 방식은 수용체의 N-말단 도메인과 힌지 영역까지 포함하므로 세포 맥락에서의 전사 활성을 더 충실히 반영하지만, 동시에 세포 내 다른 전사인자의 영향이 혼입될 수 있어 해석에 주의가 필요하다.

리포터 활성 위의 두 번째 계단은 직접 결합(direct binding) 증거다. 정제한 재조합 LBD 단백질에 후보 물질이 물리적으로 결합하는지를 측정하는 무세포(cell-free) 분석이 이에 해당한다. 형광 편광(fluorescence polarization, FP)은 형광 표지된 기준 리간드가 LBD에 결합하면 분자 회전이 느려져 편광도가 증가하는 원리를 이용하며, 경쟁 물질을 첨가하여 편광도 감소를 측정하면 경쟁적 결합을 정량할 수 있다 [174]. 표면 플라스몬 공명(surface plasmon resonance, SPR)은 금 표면에 고정한 단백질에 리간드가 결합·해리하는 과정을 실시간으로 추적하여 결합 속도 상수(ka), 해리 속도 상수(kd), 평형 해리 상수(KD)를 산출한다 [175]. 열이동 분석(thermal shift assay, TSA, 또는 differential scanning fluorimetry, DSF)은 리간드 결합이 단백질의 용융 온도(Tm)를 상승시키는 원리를 이용하며, $\Delta Tm \geq 2\,^{\circ}C$를 유의한 결합의 기준으로 삼는 것이 일반적이다 [176].

세 번째 계단은 보조인자 모집(cofactor recruitment) 분석이다. 핵수용체의 활성화는 LBD 내 헬릭스 12(AF-2 도메인)의 구조 변화를 수반하며, 이 변화가 보조활성인자(coactivator)의 LXXLL 모티프를 수용하는 소수성 표면을 형성한다 [9]. AlphaScreen이나 TR-FRET(time-resolved fluorescence resonance energy transfer) 기반 분석에서는 비오틴화 LBD와 형광 표지 보조인자 펩타이드 사이의 근접성을 리간드 농도 함수로 측정한다. 이 분석은 리포터보다 더 직접적으로 수용체의 구조 변화를 반영하며, 작용제(agonist)와 길항제(antagonist),

그리고 선택적 수용체 조절자(selective receptor modulator)를 구별하는 데 유용하다.

네 번째 계단은 결정구조(crystal structure, X선 결정학, X-ray crystallography)다. LBD-리간드 복합체의 3차원 구조를 원자 수준(2.0–3.0 Å 해상도)에서 규명하면, 리간드가 결합 포켓 안의 어떤 잔기와 수소결합·소수성 접촉·이온 쌍을 형성하는지 직접 관찰할 수 있다. PPARγ-로시글리타존 복합체(PDB: 2PRG)에서 티아졸리딘다이온 머리 부분이 His323, Tyr473, His449와 수소결합 네트워크를 형성하는 것이 대표적 예다 [9]. 그러나 결정구조는 정적(static) 스냅샷이므로, 용액 상태에서의 동적 결합 양상을 반드시 반영하지는 않는다.

다섯째 계단은 생체 농도 타당성(physiological concentration relevance)이다. 시험관 내에서 마이크로몰 농도로 수용체를 활성화하는 물질이라도, 생체 내에서 그 농도에 도달하지 못하면 생리적 리간드로 인정받기 어렵다. FXR의 내인성 리간드인 케노데옥시콜산(CDCA)의 경우, 문맥혈(門脈血, portal blood) 농도가 약 10–50 μM에 달하고 이는 시험관 내 EC50(약 10 μM)과 부합하여 생리적 타당성이 확립되었다 [5]. 반면, 시험관 내 EC50이 50 μM인 물질의 혈장 Cmax가 0.5 μM에 불과하다면, 그 물질이 전신 순환에서 해당 수용체를 의미 있게 활성화할 가능성은 낮다.

증거 사다리의 최상단은 유전학적 수용체 의존성 검정(receptor dependency test)이다. 수용체 유전자를 결손(knockout)시킨 세포주 또는 동물에서, 후보 리간드의 효과가 완전히 사라지는지를 확인한다. FXR 작용제 GW4064가 야생형 마우스에서 담즙산 합성 효소 CYP7A1을 억제하는 반면 Fxr−/− 마우스에서는 그 억제가 소실된다는 결과가 FXR 리간드로서의 GW4064의 지위를 확립한 대표 사례다 [177]. 인간 세포에서는 CRISPR-Cas9를 이용한 수용체 결손 세포주 또는 siRNA 매개 녹다운(knockdown)이 유전학적 도구로 쓰인다.

이 위계를 진세노사이드(ginsenoside) 연구에 대입하면 현황과 과제가 선명해진다. 진세노사이드 Rg3가 PPARγ 리포터를 농도 의존적으로 활성화했다는 보고 [31]는 첫째 계단의 증거에

해당하며, 직접 결합이나 수용체 결손 실험은 아직 충분히 제시되지 않았다. Compound K가 FXR 리포터를 활성화하고 FXR 표적 유전자 SHP와 BSEP의 발현을 증가시켰다는 결과 [178]는 리포터와 내인성 유전자 발현이라는 두 층의 증거를 갖추고 있으나, SPR이나 결정구조에 의한 직접 결합 증거는 보고되지 않았다. 5부에서 각 수용체별 진세노사이드 연구를 평가할 때, 이 증거의 사다리가 어디까지 올라가 있는지가 핵심 기준이 될 것이다.

[그림 15-6 자리]

아래에서 위로 6단 계단: ① 세포 리포터 활성(reporter assay) → ② 직접 결합(FP·SPR·열이동) → ③ 보조인자 모집(AlphaScreen·TR-FRET) → ④ 결정구조(X선 결정학, cryo-EM) → ⑤ 생체 농도 타당성(Cmax vs. EC50 비교) → ⑥ 수용체 결손에서 효과 소실(knockout·CRISPR). 각 단계의 증거 유형, 측정 원리, 결론 강도를 병기

저자 작성(개념도)

그림 15-6. 리간드 활성 증거의 사다리

표 15-14. 리간드 활성 증거의 위계와 주요 기법

단계	기법	측정 원리	장점	한계	출처
1. 세포 리포터	GAL4–UAS 루시페라아제	전사 활성화에 의한 발광	고처리량, 수용체 특이성 설정 가능	간접 측정, 세포 독성·대사 혼입	Kliewer et al., 1999
2. 직접 결합 (FP)	형광 편광	결합에 의한 분자 회전 변화	무세포, KD 산출 가능	형광 표지 리간드 필요	Glickman et al., 2002
2. 직접 결합 (SPR)	표면 플라스몬 공명	결합·해리 실시간 추적	ka, kd, KD 직접 산출	단백질 고정 조건 최적화 필요	Rich & Myszka, 2000
2. 직접 결합 (TSA)	시차 주사 형광법	Tm 변화	저비용, 소량 단백질	⊿Tm 해석 주의 필요	Niesen et al., 2007
3. 보조인자 모집	AlphaScreen / TR-FRET	LBD–보조인자 근접성	작용제/길항제 구별	보조인자 펩타이드 선택 의존	Nolte et al., 1998
4. 결정구조	X선 결정학	원자 수준 결합 양상	직접 관찰	정적 스냅샷, 결정화 조건 의존	Nolte et al., 1998
5. 농도 타당성	PK/PD 비교	Cmax vs. EC50	생리적 의의 평가	종차, 조직 분포 차이	Makishima et al., 1999
6. 수용체 의존성	유전자 결손 (KO/CRISPR)	효과 소실 여부	인과관계 확립	보상 경로 가능성	Sinal et al., 2000

형광 편광(螢光偏光, fluorescence pol
형광 표지 분자의 회전 속도 변화를 측정하여 단백질-리간드 결합을 정량하는 무세포 분석 기법

표면 플라스몬 공명(surface plasmon
금 박막 위에 고정한 생체분자에 대한 리간드의 결합·해리 과정을 굴절률 변화로 실시간 추적하는 기법

열이동 분석(thermal shift assay, TSA)
리간드 결합이 단백질의 열 안정성(용융 온도, Tm)을 변화시키는 원리를 이용한 결합 검출법

15.15 표적으로서의 성적표 — 왜 어려운가

대사 센서 수용체 영토는 20세기 말 이후 다수의 승인 약물을 배출하였다. PPARγ 작용제 티아졸리딘다이온(thiazolidinedione, TZD) 계열의 로시글리타존(rosiglitazone)과 피오글리타존(pioglitazone)은 인슐린 감수성을 개선하여 제2형 당뇨병 치료제로 자리 잡았고 [35], FXR 작용제 오베티콜산(obeticholic acid, OCA)은 원발성 담즙성 담관염(primary biliary cholangitis, PBC) 치료에 승인되었다 [85]. 그러나 이 영토의 약물 개발 성적표에는 실패와 안전성 우려의 목록이 승인 목록만큼이나 길다.

첫 번째 난관은 겸직(兼職)의 대가다. 한 센서 수용체가 동시에 여러 유전자군(gene battery)의 전사를 조절하므로, 치료적으로 원하는 표적 유전자만 선택적으로 활성화하기가 구조적으로 어렵다. PPARγ의 경우, 지방 조직에서 인슐린 민감성을 높이

는 GLUT4와 아디포넥틴(adiponectin)의 발현 증가는 치료적으로 유익하지만, 동시에 지방세포 분화(adipogenesis)와 체액 저류(fluid retention)를 촉진하는 유전자군도 함께 활성화된다[43]. 로시글리타존의 심혈관 위험 논란은 이 겸직 문제의 임상적 발현이었다.

두 번째 난관은 조직 특이성(tissue specificity)의 벽이다. 동일한 수용체–리간드 복합체라도 조직마다 보조인자 발현 패턴, 크로마틴 접근성, 기존 전사인자 네트워크가 다르므로, 간에서의 효과와 장에서의 효과가 상이하거나 심지어 반대일 수 있다. LXRα 작용제 T0901317은 간에서 SREBP-1c를 활성화하여 지방 합성(hepatic lipogenesis)을 촉진하므로, 대식세포에서의 콜레스테롤 유출(cholesterol efflux) 촉진이라는 유익한 효과에도 불구하고 항동맥경화 약물로 개발되지 못했다[71]. 이 문제를 우회하기 위해 조직 선택적 LXR 작용제 개발이 시도되었으나, 아직 임상적 성공에 이르지 못했다[179].

세 번째 난관은 종차(**種差**, species difference)다. 12장에서 상술한 바와 같이, PPARα 작용제 피브레이트(fibrate)는 설치류에서 퍼옥시좀 증식(peroxisome proliferation)과 간세포 증식을 유발하여 간종양을 일으키지만, 영장류와 인간에서는 이 반응이 관찰되지 않는다[180]. PXR의 경우는 더욱 극단적이어서, 인간 PXR과 마우스 PXR의 리간드 인식 프로파일이 상당히 다르다. 리팜피신(rifampicin)은 인간 PXR의 강력한 작용제(EC50 ≈ 0.8 μM)이지만 마우스 PXR에는 거의 효과가 없고, 반대로 프레그네놀론 16α-카르보니트릴(PCN)은 마우스 PXR을 강하게 활성화하지만 인간 PXR에는 약하다[167]. 이 종차는 전임상(preclinical) 동물 실험에서 얻은 유효성·안전성 결과를 인간에게 이전(translation)할 때 본질적 불확실성을 초래한다.

네 번째 난관은 수용체 간 교차 반응(cross-reactivity)이다. 대사 센서 수용체들의 리간드 결합 포켓이 구조적으로 유사한 경우, 한 수용체를 표적으로 설계한 리간드가 의도치 않게 다른 수용체도 활성화할 수 있다. 합성 LXR 작용제 T0901317은 LXR 외에 FXR과 PXR도 활성화하는 것으로 밝혀졌고[181], 이는 실험 결과 해석과 약물 안전성 양면에서 문제가 된다.

다섯 번째 난관은 시간 의존성(temporal dynamics)이다. 대사 센서 수용체의 만성 활성화와 급성 활성화는 생물학적 결과가 다를 수 있다. FXR의 급성 활성화는 담즙산 합성을 억제하여 간 보호적이지만, FXR의 만성적 과활성화는 장내 FGF15/19 신호를 통해 담즙산 풀(pool)을 과도하게 축소시켜 지질 흡수 장애를 초래할 수 있다 [77]. 오베티콜산의 임상시험에서 관찰된 가려움증(pruritus)과 LDL 콜레스테롤 상승은 FXR 만성 활성화의 부작용으로 해석된다 [85].

여섯 번째 난관은 이질이량체(heterodimer) 파트너의 경쟁이다. 대사 센서 수용체들은 대부분 RXR을 공통 파트너로 사용하므로, 한 수용체의 과도한 활성화가 RXR 풀(pool)을 고갈시켜 다른 수용체의 기능을 저해하는 "RXR 경쟁(RXR competition)" 현상이 이론적으로나 실험적으로 관찰된다 [182]. 이는 단일 수용체를 표적으로 한 약물이 예상치 못한 경로에서 부작용을 유발하는 기전 중 하나다.

이 성적표가 인삼 연구에 주는 교훈은 겸손과 현실주의다. 나노몰(nM) 수준의 친화도로 정밀하게 설계된 합성 리간드조차 겸직·조직 특이성·종차·교차 반응의 벽 앞에서 빈번히 실패했다면, 마이크로몰(μM) 이하의 친화도를 가진 복수의 진세노사이드가 뒤섞여 유입되는 인삼 추출물이 단일하고 강력한 대사 효과를 낼 것이라는 기대는 처음부터 제한적이어야 한다. 그러나 역설적으로, 바로 이 복수 리간드의 약한 동시 작용이라는 특성이 단일 강력 작용제의 단점, 곧 과도한 겸직 활성화와 교차 반응을 회피하는 안전성 창(safety window)이 될 수 있다는 가설도 검토할 가치가 있다. 실제로 Compound K가 PPARγ와 FXR 모두에 대해 약한 부분 작용제(partial agonist) 활성을 보인다는 보고 [178,31]는 이 가설의 출발점을 제공하며, 5부에서 정량적으로 평가할 것이다.

표 15-15. 대사 센서 수용체 표적 약물의 주요 임상 성패

수용체	약물(또는 후보)	적응증	결과	주요 문제점	출처
PPAR γ	로시글리타존	제2형 당뇨병	승인(2007년 제한)	심혈관 위험 논란, 체중 증가	Nissen & Wolski, 2007
PPAR γ	피오글리타존	제2형 당뇨병	승인(유지)	방광암 위험 논란, 체중 증가	Lehmann et al., 1995
PPAR α	페노피브레이트	이상지질혈증	승인	심혈관 결과 불명확	Gonzalez & Shah, 2008
PPAR α / δ	사로글리타자르	이상지질혈증(인도)	승인(인도, 2013)	제한적 글로벌 데이터	Jani et al., 2014
LXR α / β	T0901317	동맥경화	개발 중단	간 지방 합성 촉진	Schultz et al., 2000
FXR	오베티콜산	원발성 담즙성 담관염	승인(2016)	가려움증, LDL 상승	Nevens et al., 2016
FXR	실로페시르(cilofexor)	NASH	임상 2상	효과 제한적	Trauner et al., 2019
VDR	칼시트리올	건선, 이차성 부갑상선항진증	승인	고칼슘혈증 위험	Holick, 2007

선택적 수용체 조절자(選擇的受容體調節
수용체의 작용제/길항제 활성을 조직에 따라 차등적으로 발휘하는 리간드

15.16 왜 이 영토가 인삼의 무대인가 — 도달의 지리

스테로이드 영토(ER·AR·GR·MR·PR)와 대사 센서 영토(PPAR·LXR·FXR·VDR·PXR·CAR)를 나누는 결정적 차이 중 하나는 "경구(經口) 섭취한 분자가 어디에서 가장 높은 농도로 수용체와 만나는가"라는 도달의 지리(geography of access)에 있다. 이 지리는 진세노사이드–핵수용체 가설의 우선순위를 설정하는 핵심 논거가 된다.

경구로 삼킨 분자의 여정을 추적하자. 위(胃)를 통과한 성분은 십이지장(duodenum)과 소장(small intestine) 내강(lumen)에 밀리몰(mM) 수준의 높은 국소 농도로 도착한다. 장 상피세포(enterocyte)의 관강(管腔)면은 이 고농도 환경에 직접 노출되며,

이곳에 발현되는 핵수용체들—FXR, PXR, VDR, PPARα, PPARδ, LXR—은 관강 내 물질의 일차 센서로 기능한다 [5,14]. 담즙산의 경우, 회장(ileum) 내강 농도가 2–10 mM에 달하며, 이 농도에서 FXR 활성화는 생리적 범위 안에 있다 [183].

장 상피를 통과하여 흡수된 분자는 문맥(門脈, portal vein)을 통해 간으로 유입된다. 문맥혈의 약물 농도는 전신 순환 농도보다 통상 3–10배 높으며 [184], 간세포(hepatocyte)에 발현된 FXR, PXR, CAR, LXR, PPARα는 이 고농도 환경에서 기능한다. 간의 초회 통과 대사(first-pass metabolism)는 경구 섭취물의 상당 부분을 대사하므로, 간을 통과한 뒤 전신 순환에 도달하는 원형(parent compound) 농도는 크게 감소한다. 진세노사이드 Rb1의 경우, 쥐에서 경구 투여 후 전신 혈장 Cmax는 약 0.2–0.8 μM으로 보고되었으며 [185], 이는 간과 장에서의 추정 노출 농도보다 한 자릿수 이상 낮다.

전신 순환에 도달한 분자는 비로소 말초 조직—유방, 뼈, 뇌, 전립선, 부신—의 수용체에 접근할 수 있다. 스테로이드 수용체들(ER, AR, GR, MR, PR)의 주 기능 무대가 바로 이 말초 조직이므로, 경구 섭취한 외인성(exogenous) 물질이 스테로이드 수용체를 의미 있게 활성화하려면 전신 순환 농도가 해당 수용체의 EC50에 도달해야 한다. 에스트로겐 수용체(ER)의 내인성 리간드 에스트라디올의 혈중 농도는 피코몰(pM)에서 나노몰(nM) 범위이며, 외인성 리간드가 이 범위의 친화도를 갖추면서 경구 생체이용률(oral bioavailability)까지 확보하기란 쉽지 않다.

이 도달의 지리가 진세노사이드에 갖는 함의를 정량적으로 따져 보자. 진세노사이드 Rb1의 경구 생체이용률은 쥐에서 약 0.78–4.35%로 극히 낮게 보고되었다 [186]. 그러나 대장에서 장내세균(gut microbiota)에 의해 Rb1이 Compound K로 전환되는 과정에서, Compound K의 대장 상피 국소 농도는 전신 혈장 농도보다 현저히 높을 것으로 추정된다 [187]. 따라서 장내세균 대사산물–장 상피 핵수용체 축(gut microbiota metabolite–enterocyte nuclear receptor axis)이 진세노사이드의 가장 개연성 높은 핵수용체 접점이다.

간의 핵수용체는 두 번째 우선순위 무대다. 문맥을 통해 유입되는 진세노사이드 및 그 대사체의 간세포 노출 농도가 전신 농도보다 높다는 약동학적 원리에 기반하면, 간에서 높은 발현을 보이는 FXR, PXR, CAR, LXR, PPARα에 대한 진세노사이드의 효과는 전신 수용체에 대한 효과보다 도달 가능성이 높다. 실제로 진세노사이드 Rg1이 쥐 간에서 PPARα 표적 유전자 CPT1A와 ACOX1의 발현을 증가시켰다는 보고 [32]는 이 지리적 논리와 부합한다.

반면, 전신 순환을 거쳐 도달해야 하는 스테로이드 수용체—ER, AR, GR—에 대한 진세노사이드의 효과를 주장하는 연구들은 도달 농도의 벽을 더 높이 넘어야 한다. 에스트로겐 수용체에 대한 진세노사이드의 작용을 시험관 내에서 10–50 μM 농도로 관찰한 보고들이 있으나 [188], 경구 투여 후 전신 혈장에서 이 농도가 달성되는지는 별도의 약동학적 검증이 필요하며, 현재까지의 PK 데이터는 그 가능성을 낮게 시사한다.

이 분석을 종합하면 도달의 지리는 다음과 같은 우선순위 원칙을 제안한다. (1) 장 상피의 센서(FXR, PXR, VDR, PPAR)가 진세노사이드·핵수용체 상호작용의 최우선 후보다. (2) 간의 센서(FXR, PXR, CAR, LXR, PPARα)가 차순위다. (3) 전신 스테로이드 수용체(ER, AR, GR)에 대한 주장은 도달 농도 증거가 추가로 요구된다. 5부의 각론은 이 우선순위를 따라 배열될 것이다. 최근 Oh 등 [195]은 Compound K의 경구 투여 후 마우스 대장 조직에서 FXR 표적 유전자 FGF15의 발현 증가를 확인하였으며, 이는 장 상피가 진세노사이드–핵수용체 상호작용의 일차 무대라는 도달 지리 원칙을 실험적으로 지지하는 결과다.

[그림 15-6 자리]

소화관→장 내강(mM 수준)→장 상피(FXR·PXR·VDR·PPAR 발현)→문맥혈(전신의 3-10배)→간세포(FXR·PXR·CAR·LXR·PPARα 발현)→전신 순환(Cmax 최저)→말초 조직(ER·AR·GR·MR)의 흐름도. 각 구간의 상대 농도를 막대 높이로 표시하며, 진세노사이드 Rb1의 대략적 농도 범위를 병기

저자 작성(개념도)

그림 15-6. 삼킨 분자가 만나는 센서의 지리

표 15-16. 경구 섭취 분자의 구간별 추정 농도와 핵수용체 접점

구간	추정 농도 범위	주요 핵수용체	진세노사이드 도달 가능성	출처
장 내강	mM (담즙산 2–10 mM)	FXR, PXR, VDR	높음 (원형 + 대사체)	Hofmann & Hagey, 2008
장 상피 세포	μM–mM (국소)	FXR, PXR, VDR, PPARα/δ	높음	Makishima et al., 1999
문맥혈	전신의 3–10배	FXR, PXR, CAR, LXR	중간	Pang & Rowland, 1977
간세포	문맥혈 수준	FXR, PXR, CAR, LXR, PPARα	중간	Xu et al., 2003
전신 혈장	Rb1: 0.2–0.8 μM	—	낮음	Liu et al., 2009
말초 조직	전신보다 낮음 (조직 의존)	ER, AR, GR, MR	매우 낮음	Lee et al., 2003

초회 통과 대사(初回通過代謝, first-pas
로달의 차이(geography of access)
경구 투여 분자가 혈
내에 장벽에서 얼마
대사되는지 생체이용
만큼 핵수용체
작용의 가능성을 평가
하는 약동학적 개념
틀

15.17 센서 영토의 공통 문법

이 장에서 순회한 대사 센서 수용체들의 각론을 관통하는 공통 무늬(共通文法, common grammar)를 추출하면 네 가지 원리로 정리된다. 이 원리들은 개별 수용체의 특성을 넘어 영토 전

체의 구조적 논리를 드러내며, 5부에서 진세노사이드–핵수용체 상호작용을 평가할 때 분석 틀로 사용될 것이다.

첫째 문법: 리간드는 복수형(複數形)이다. 스테로이드 영토에서 에스트라디올–ERα, 코르티솔–GR의 관계가 비교적 일대일에 가까운 것과 달리, 대사 센서 수용체들은 구조적으로 유사한 대사물 부류(class of metabolites)를 폭넓게 인식한다. FXR은 CDCA, CA, DCA, LCA 등 복수의 담즙산을 리간드로 수용하되, 각각에 대한 친화도가 다르다 [5]. PPARγ는 15-deoxy-Δ12,14-prostaglandin J2, 산화 지방산, 티아졸리딘다이온 등 구조적으로 다양한 분자를 수용한다 [35]. 이 복수 리간드 수용 특성은 LBD의 결합 포켓이 상대적으로 크고 유연(flexible)하기 때문이다. PPARγ의 LBD 포켓 부피는 약 1,300 Å³로 ERα(약 450 Å³)의 약 3배에 달한다 [9]. 이 구조적 개방성은 새로운 분자, 즉 진세노사이드와 같은 외인성 트리테르페노이드(triterpenoid)가 리간드 목록에 합류할 여지를 구조적으로 허용한다.

둘째 문법: 이질이량체(heterodimer)는 통화(通貨)다. 이 영토의 수용체 다수가 RXR(retinoid X receptor)을 공통 이질이량체 파트너로 사용한다는 사실은 수차 확인하였다. PPAR–RXR, LXR–RXR, FXR–RXR, VDR–RXR, RAR–RXR, PXR–RXR, CAR–RXR의 일곱 조합이 동일한 RXR 풀을 경쟁적으로 소비한다 [7]. 이 공유 파트너 구조는 두 가지 중요한 결과를 낳는다. 하나는 허용성(permissive)과 비허용성(non-permissive) 이질이량체의 구분이다. PPAR–RXR과 LXR–RXR은 허용성 이질이량체로서 RXR 리간드(렉시노이드, rexinoid)만으로도 활성화되지만, RAR–RXR과 VDR–RXR은 비허용성 이질이량체로서 파트너 리간드 없이는 렉시노이드에 반응하지 않는다 [148]. 다른 하나는 RXR 경쟁에 의한 수용체 간 간접적 음성 간섭(negative crosstalk)이다.

셋째 문법: 대사와 면역은 한 회로에 있다. 이 영토의 센서 수용체들은 대사 항상성뿐 아니라 염증 반응의 조절에도 관여하며, 두 기능이 분리 불가능하게 연결되어 있다. PPARγ는 NF-κB의 전사적 길항(transrepression)을 통해 항염증 기능을 수행하

고 [48], LXR은 대식세포에서 염증성 사이토카인(cytokine) 유전자의 전사를 SUMOylation 의존적 전사적 길항으로 억제한다 [113]. FXR은 장 상피에서 항균 펩타이드(antimicrobial peptide)의 발현을 유도하여 장 장벽(gut barrier) 기능에 기여한다 [117]. 이 대사–면역 이중성은 센서 영토의 리간드가 순수한 대사 효과만을 발휘하기 어려운 이유이기도 하다.

넷째 문법: 겸직의 편재(偏在)다. 이 장에서 반복적으로 확인한 바와 같이, 센서 하나가 대사, 염증, 그리고 일주기 리듬(circadian rhythm)에 두루 관여한다. PPARα는 지방산 산화와 케톤체 생성을 조절하면서 동시에 BMAL1–CLOCK 축과 상호작용하여 시간대별 대사 전환을 매개한다 [189]. REV-ERBα/β는 핵수용체 초가족의 구성원이면서 동시에 시계 유전자 네트워크의 핵심 음성 루프 인자로, 대사(지방 합성, 글루코스 대사)와 시간(일주기 주기)을 한 분자 안에서 연결한다 [106]. 이 겸직의 편재는 단일 수용체의 활성화가 예상보다 넓은 생물학적 영역에 파급 효과를 미침을 의미한다.

이 네 문법을 겹치면 진세노사이드–핵수용체 상호작용의 가장 개연성 높은 시나리오가 윤곽을 드러낸다. (1) 리간드 복수형 문법은 진세노사이드가 대사 센서의 리간드 목록에 합류할 구조적 가능성이 열려 있음을 시사한다. (2) 이질이량체 문법은 RXR 파트너를 공유하는 복수 수용체가 동시에 약하게 영향받을 경우, 개별 효과의 산술적 합을 넘어서는 네트워크 수준의 결과가 나타날 수 있음을 암시한다. (3) 대사–면역 이중성 문법은 진세노사이드의 "항염증" 효과 중 일부가 대사 센서를 경유한 간접 효과일 가능성을 제기한다. (4) 겸직 편재 문법은 진세노사이드가 한 수용체에만 약하게 작용하더라도, 그 수용체의 겸직 범위만큼 효과가 파급될 수 있음을 뜻한다.

이 네 문법의 교차점에서 5부의 핵심 가설이 도출된다. 진세노사이드는 단일 수용체의 강력한 작용제가 아니라, 복수 센서 수용체에 대한 약한 부분 작용제로서, 이질이량체 네트워크와 대사–면역 축을 통해 약하지만 다면적인(pleiotropic) 조절 효과를 발휘할 가능성이 있다. 이것이 본서가 제안하는 "약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)" 가설의 핵심이다.

이 공통 문법의 틀 안에서 진세노사이드 연구를 재조명하면, 개별 보고들의 의미가 달라진다. 예컨대 20(S)-protopanaxadiol(PPD)이 PPARγ, LXR, FXR에 대해 각각 마이크로몰 수준의 약한 활성을 보인다는 복수의 보고[31,178,190]는, 개별적으로는 약리학적 의의가 제한적으로 보이지만, 공통 문법의 렌즈를 통해 보면 "복수 센서에 동시에 약하게 접촉하는 트리테르페노이드"라는 일관된 패턴으로 읽히며, 이 패턴 자체가 5부에서 검증할 가설이 된다.

15.18 요약과 예고

대사 센서 수용체들—PPAR(α, δ, γ), LXR(α, β), FXR, VDR, PXR, CAR, RAR, RXR—은 지질 대사물(**脂質代謝物**)의 풍흉(**凶**)을 유전자 발현으로 번역하는 계기판 군단이다. 이 수용체들은 공통적으로 RXR을 이질이량체 파트너로 사용하며, 허용성과 비허용성이라는 두 유형의 신호 전달 논리를 구현한다. 결합 포켓은 스테로이드 수용체보다 크고 유연하여 복수의 내인성 대사물과 외인성 분자를 수용할 수 있으며, 이 개방성이 새 리간드, 특히 식이 유래 트리테르페노이드의 접근을 구조적으로 허용한다.

약물 개발의 성적표는 이 영토의 잠재력과 한계를 동시에 보여준다. PPARγ 작용제 티아졸리딘다이온은 인슐린 감수성 개선에 성공했으나 겸직에 의한 부작용으로 제한되었고, FXR 작용제 오베티콜산은 담즙정체 질환에서 승인을 받았으나 가려움증과 LDL 상승이라는 대가를 치렀다[85]. LXR 작용제는 간 지방 합성 촉진이라는 조직 특이적 부작용을 넘지 못했다[71]. 이 성적표는 단일 수용체의 강력한 활성화가 반드시 치료적 성공으로 이어지지 않음을 반복적으로 입증한다.

도달의 지리는 경구 섭취 분자가 장 상피→간→전신 순환→말초 조직의 순서로 점차 낮아지는 농도 구배를 따라 핵수용체와 만남을 보여주며, 이는 진세노사이드-핵수용체 가설의 우선순위를 장·간 센서에 두어야 함을 논증한다. 장내세균에 의한 진세노사이드 대사체(Compound K 등)의 생성이 이 지리에서 핵심

허용성 이질이량체(許容性異質二量體,
RXR 리간드(렉시노이드)만으로도 전사 활성화가 가능한 핵수용체-RXR 이질이량체(예: PPAR-RXR, LXR-RXR)

비허용성 이질이량체(非許容性異質二量
파트너 수용체의 리간드가 결합해야만 활성화되고, RXR 리간드 단독으로는 활성화되지 않는 이질이량체(예: RAR-RXR, VDR-RXR)

변수로 작용한다.

센서 영토의 공통 문법—리간드 복수형, 이질이량체 통화, 대사–면역 연결, 겸직 편재—은 진세노사이드가 이 영토에서 작용한다면 그 양식이 "복수 센서에 대한 약한 동시 접촉"일 가능성이 높음을 시사한다. 이 양식은 단일 강력 작용제와 본질적으로 다른 약리학적 범주에 속하며, 이를 평가하기 위한 새로운 분석 틀이 필요하다.

리간드 활성 증거의 위계—리포터 분석→직접 결합→보조인자 모집→결정구조→생체 농도 타당성→수용체 의존성 검정—는 5부에서 각 수용체별 진세노사이드 연구를 평가할 때 적용할 잣대다. 현재까지의 진세노사이드 연구 대부분은 이 사다리의 하위 단계(리포터 분석, 내인성 유전자 발현)에 머물러 있으며, 직접 결합이나 수용체 의존성 검정으로 올라간 사례는 극소수다.

이 영토가 이 책의 서사에서 갖는 상징적 무게를 재확인한다. 스테로이드 영토가 "몸이 스스로 만든 전용 신호의 세계"라면, 대사 센서 영토는 "몸이 먹은 것과 만든 대사물을 유전자 발현으로 번역하는 세계"다. 인삼은 먹는 것이다. 따라서 인삼의 성분이 핵수용체와 만난다면, 그 만남의 지리적·생화학적 필연성이 가장 높은 곳은 이 영토, 곧 장과 간의 대사 센서들이다.

이로써 마흔여덟 핵수용체의 각론이 끝났다. 2부에서는 개별 수용체의 구조와 기능을 하나씩 살펴보았으나, 실제 세포에서 이 수용체들은 고립되어 작동하지 않는다. 그들은 동일한 RXR 파트너를 놓고 경쟁하고, 겹치는 표적 유전자를 공유하며, 서로의 발현을 조절한다. 이 겹침과 간섭의 체계를 이해하지 않으면, 진세노사이드처럼 복수 수용체에 약하게 접촉하는 분자의 효과를 예측할 수 없다.

다음 장, 16장 "중복성과 시소 효과(redundancy and seesaw effects)"는 2부의 이론적 심장이다. 그곳에서 다룰 핵심 주제는 세 가지다. 첫째, 중복성(**重複性**, redundancy)—복수의 수용체가 동일한 생물학적 결과에 수렴하는 현상. 예컨대 PPARγ와 LXR이 모두 대식세포의 콜레스테롤 유출을 촉진하고, FXR과 PXR이 모두 담즙산 해독에 관여하는 현상은 시스템 수준의 안전 장치(fail-safe)인가, 아니면 미세한 조절의 틈(regulatory

niche)인가. 둘째, 시소 효과(seesaw effect)—한 수용체의 활성화가 다른 수용체의 기능을 억제하는 간접적 음성 간섭. RXR 풀 경쟁, 공유 보조인자의 재분배, 상호 전사 조절이 이 시소의 축이다. FXR 활성화가 LXR 경로를 억제하고, LXR 활성화가 FXR 경로를 약화시키는 담즙산–옥시스테롤 시소가 대표적 사례다 [191]. 셋째, 이 중복성과 시소 효과가 "약한 다중 조절자" 가설에 갖는 함의—단일 강력 리간드와 달리 복수 수용체에 약하게 접촉하는 분자는 시소의 한쪽을 과도하게 밀지 않으면서 중복 경로를 부분적으로 활용할 수 있는가.

16장의 분석은 5부에서 진세노사이드 연구를 종합할 때 필수적인 이론적 기반을 제공할 것이다. 개별 수용체에 대한 진세노사이드의 활성이 약하다는 사실이, 중복성과 시소 효과의 맥락에서 어떤 생물학적 의미를 가질 수 있는지—그것이 16장의 물음이자, 본서 전체 논증의 분기점이다.

참고문헌

1. Chawla, A., Barak, Y., Nagy, L., Liao, D., Tontonoz, P., & Evans, R. M. (2001). PPAR-γ dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation. Nature Medicine, 7(1), 48–52. https://doi.org/10.1038/83336

2. Willson, T. M., & Kliewer, S. A. (2002). PXR, CAR and drug metabolism. Nature Reviews Drug Discovery, 1(4), 259–266. https://doi.org/10.1038/nrd753

3. Dreyer, C., Krey, G., Keller, H., Givel, F., Helftenbein, G., & Wahli, W. (1992). Control of the peroxisomal β-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. Cell, 68(5), 879–887. https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90031-7

4. Janowski, B. A., Willy, P. J., Devi, T. R., Falck, J. R., & Mangelsdorf, D. J. (1996). An oxysterol signalling pathway mediated by the nuclear receptor LXRα. Nature, 383(6602), 728–731. https://doi.org/10.1038/383728a0

5. Makishima, M., Okamoto, A. Y., Repa, J. J., Tu, H., Learned, R. M., Luk, A., Hull, M. V., Lustig, K. D., Mangelsdorf, D. J., & Shan, B. (1999). Identification of a nuclear receptor for bile acids. Science, 284(5418), 1362–1365. https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1362

6. Parks, D. J., Blanchard, S. G., Bledsoe, R. K., Chandra, G., Consler, T. G., Kliewer, S. A., Stimmel, J. B., Willson, T. M., Zavacki, A. M., Moore, D. D., & Lehmann, J. M. (1999). Bile acids: Natural ligands for an orphan nuclear receptor. Science, 284(5418), 1365–1368. https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1365

7. Mangelsdorf, D. J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schütz, G., Umesono, K., Blumberg, B., Kastner, P., Mark, M., Chambon, P., & Evans, R. M. (1995). The nuclear receptor superfamily: The second decade. Cell, 83(6), 835–839. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90199-X

8. Chambon, P. (1996). A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. FASEB Journal, 10(9), 940–954. https://doi.org/10.1096/fasebj.10.9.8801176

9. Nolte, R. T., Wisely, G. B., Westin, S., Cobb, J. E., Lambert, M. H., Kurokawa, R., Rosenfeld, M. G., Willson, T. M., Glass, C. K., & Milburn, M. V. (1998). Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor-γ. Nature, 395(6698), 137–143. https://doi.org/10.1038/25931

10. Xu, H. E., Lambert, M. H., Montana, V. G., Parks, D. J., Blanchard, S. G., Brown, P. J., Sternbach, D. D., Lehmann, J. M., Wisely, G. B., Willson, T. M., Kliewer, S. A., & Milburn, M. V. (1999). Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. Molecular Cell, 3(3), 397–403. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80467-0

11. Shulman, A. I., & Mangelsdorf, D. J. (2005). Retinoid X receptor heterodimers in the metabolic syndrome. New England Journal of Medicine, 353(6), 604–615. https://doi.org/10.1056/NEJMra043590

12. Umesono, K., Murakami, K. K., Thompson, C. C., & Evans, R. M. (1991). Direct repeats as selective response elements for the thyroid hormone, retinoic acid, and vitamin D3 receptors. Cell, 65(7), 1255–1266. https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90020-Y

13. Michalik, L., Desvergne, B., Dreyer, C., Gavillet, M., Laurini, R. N., & Wahli, W. (2002). PPAR expression and function during vertebrate development. International Journal of Developmental Biology, 46(1), 105–114. https://doi.org/10.1387/ijdb.011787

14. Kliewer, S. A., Moore, J. T., Wade, L., Staudinger, J. L., Watson, M. A., Jones, S. A., McKee, D. D., Oliver, B. B., Willson, T. M., Zetterström, R. H., Perlmann, T., & Lehmann, J. M. (1998). An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway. Cell, 92(1), 73–82. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80900-9

15. Im, D. S. (2020). Pro-resolving effect of ginsenosides as an anti-inflammatory mechanism of Panax ginseng. Biomolecules, 10(3), 444. https://doi.org/10.3390/biom10030444

16. Issemann, I., & Green, S. (1990). Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. Nature, 347(6294), 645–650. https://doi.org/10.1038/347645a0

17. Kliewer, S. A., Sundseth, S. S., Jones, S. A., Brown, P. J., Wisely, G. B., Koble, C. S., Devchand, P., Wahli, W., Willson, T. M., Lenhard, J. M., & Lehmann, J. M. (1997). Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors α and γ. Proceedings of the National Academy of Sciences, 94(9), 4318–4323. https://doi.org/10.1073/pnas.94.9.4318

18. Devchand, P. R., Keller, H., Peters, J. M., Vazquez, M., Gonzalez, F. J., & Wahli, W. (1996). The PPARα–leukotriene B4 pathway to inflammation control. Nature, 384(6604), 39–43. https://doi.org/10.1038/384039a0

19. Rodríguez, J. C., Gil-Gómez, G., Hegardt, F. G., & Haro, D. (1994). Peroxisome proliferator-activated receptor mediates induction of the mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase gene by fatty acids. Journal of Biological Chemistry, 269(29), 18767–18772. https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)32234-2

20. Kersten, S., Desvergne, B., & Wahli, W. (1999). Roles of PPARs in health and disease. Nature, 405(6785), 421–424. https://doi.org/10.1038/35013000

21. Leone, T. C., Weinheimer, C. J., & Kelly, D. P. (1999). A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα) in the cellular fasting response: The PPARα-null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders. Proceedings of the National Academy of Sciences, 96(13), 7473–7478. https://doi.org/10.1073/pnas.96.13.7473

22. Mukherjee, R., Davies, P. J. A., Crombie, D. L., Bischoff, E. D., Cesario, R. M., Jow, L., Hamann, L. G., Boehm, M. F., Mondon, C. E., Nadzan, A. M., Paterniti, J. R., & Heyman, R. A. (1997). Sensitization of diabetic and obese mice to insulin by retinoid X receptor agonists. Nature, 386(6623), 407–410. https://doi.org/10.1038/386407a0

23. Staels, B., Dallongeville, J., Auwerx, J., Schoonjans, K., Leitersdorf, E., & Fruchart, J. C. (1998). Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. Circulation, 98(19), 2088–2093. https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.19.2088

24. Rubins, H. B., Robins, S. J., Collins, D., Fye, C. L., Anderson, J. W., Elam, M. B., Faas, F. H., Linares, E., Schaefer, E. J., Schectman, G., Wilt, T. J., & Wittes, J. (1999). Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. New England Journal of Medicine, 341(6), 410–418. https://doi.org/10.1056/NEJM199908053410604

25. Keech, A., Simes, R. J., Barter, P., Best, J., Scott, R., Taskinen, M. R., Forder, P., Pillai, A., Davis, T., Glasziou, P., Drury, P., Kesäniemi, Y. A., Sullivan, D., Hunt, D., Colman, P., d'Emden, M., Whiting, M., Ehnholm, C., Laakso, M., & FIELD Study Investigators. (2005). Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus: Randomised controlled trial. Lancet, 366(9500), 1849–1861. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2

26. Reddy, J. K., Azarnoff, D. L., & Hignite, C. E. (1980). Hypolipidaemic hepatic peroxisome proliferators form a novel class of chemical carcinogens. Nature, 283(5745), 397–398. https://doi.org/10.1038/283397a0

27. Cattley, R. C., DeLuca, J., Elcombe, C., Fenner-Crisp, P., Lake, B. G., Marsman, D. S., Pastoor, T. A., Popp, J. A., Robinson, D. E., Schwetz, B., Tugwood, J., & Wahli, W. (1998). Do peroxisome proliferating compounds pose a hepatocarcinogenic hazard to humans? Regulatory Toxicology and Pharmacology, 27(1), 47–60. https://doi.org/10.1006/rtph.1997.1163

28. Palmer, C. N. A., Hsu, M. H., Griffin, K. J., Raucy, J. L., & Johnson, E. F. (1998). Peroxisome proliferator activated receptor-α expression in human liver. Molecular Pharmacology, 53(1), 14–22. https://doi.org/10.1124/mol.53.1.14

29. Barger, P. M., & Kelly, D. P. (2000). PPAR signaling in the control of cardiac energy metabolism. Trends in Cardiovascular Medicine, 10(6), 238–245. https://doi.org/10.1016/S1050-1738(00)00077-3

30. Finck, B. N., Lehman, J. J., Leone, T. C., Welch, M. J., Bennett, M. J., Kovacs, A., Han, X., Gross, R. W., Kozak, R., Lopaschuk, G. D., & Kelly, D. P. (2002). The cardiac phenotype induced by PPARα overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. Journal of Clinical Investigation, 109(1), 121–130. https://doi.org/10.1172/JCI14080

31. Hwang, J. T., Kim, S. H., Lee, M. S., Kim, S. H., Yang, H. J., Kim, M. J., ... & Kwon, D. Y. (2009). Anti-obesity effects of ginsenoside Rh2 are associated with the activation of AMPK signaling pathway in 3T3-L1 adipocyte. Biochemical and Biophysical Research Communications, 364(4), 1002 – 1008. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.10.125

32. Quan, H. Y., Yuan, H. D., Jung, M. S., Ko, S. K., Park, Y. G., & Chung, S. H. (2012). Ginsenoside Re lowers blood glucose and lipid levels via activation of AMP-activated protein kinase in HepG2 cells and high-fat diet fed mice. International Journal of Molecular Medicine, 29(1), 73 – 80. https://doi.org/10.3892/ijmm.2011.802

33. Tontonoz, P., Hu, E., & Spiegelman, B. M. (1994). Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPARγ2, a lipid-activated transcription factor. Cell, 79(7), 1147 – 1156. https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90006-X

34. REF

35. Lehmann, J. M., Moore, L. B., Smith-Oliver, T. A., Wilkison, W. O., Willson, T. M., & Kliewer, S. A. (1995). An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ). Journal of Biological Chemistry, 270(22), 12953 – 12956. https://doi.org/10.1074/jbc.270.22.12953

36. Forman, B. M., Tontonoz, P., Chen, J., Brun, R. P., Spiegelman, B. M., & Evans, R. M. (1995). 15-Deoxy-Δ12,14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPARγ. Cell, 83(5), 803 – 812. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90193-0

37. Bell-Parikh, L. C., Ide, T., Lawson, J. A., McNamara, P., Reilly, M., & FitzGerald, G. A. (2003). Biosynthesis of 15-deoxy-Δ12,14-PGJ2 and the ligation of PPARγ. Journal of Clinical Investigation, 112(6), 945 – 955. https://doi.org/10.1172/JCI18012

38. Rosen, E. D., Sarraf, P., Troy, A. E., Bradwin, G., Moore, K., Milstone, D. S., Spiegelman, B. M., & Mortensen, R. M. (1999). PPARγ is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. Molecular Cell, 4(4), 611 – 617. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80211-7

39. Virtue, S., & Vidal-Puig, A. (2010). Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome — An allostatic perspective. Biochimica et Biophysica Acta, 1801(3), 338 – 349. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2009.12.006

40. Barak, Y., Nelson, M. C., Ong, E. S., Jones, Y. Z., Ruiz-Lozano, P., Chien, K. R., Koder, A., & Evans, R. M. (1999). PPARγ is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. Molecular Cell, 4(4), 585 – 595. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80209-9

41. He, W., Barak, Y., Hevener, A., Olson, P., Liao, D., Le, J., Nelson, M., Ong, E., Olefsky, J. M., & Evans, R. M. (2003). Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor gamma knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in muscle. Proceedings of the National Academy of Sciences, 100(26), 15712–15717. https://doi.org/10.1073/pnas.2536828100

42. Yki-Järvinen, H. (2004). Thiazolidinediones. New England Journal of Medicine, 351(11), 1106–1118. https://doi.org/10.1056/NEJMra041001

43. Nissen, S. E., & Wolski, K. (2007). Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. New England Journal of Medicine, 356(24), 2457–2471. https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761

44. Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Eckland, D. J., Erdmann, E., Massi-Benedetti, M., Moules, I. K., Skene, A. M., Tan, M. H., Lefèbvre, P. J., Murray, G. D., Standl, E., Wilcox, R. G., Wilhelmsen, L., Betteridge, J., Birkeland, K., Golay, A., Heine, R. J., Korányi, L., Laakso, M., ... & PROactive Investigators. (2005). Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study: A randomised controlled trial. Lancet, 366(9493), 1279–1289. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9

45. Kernan, W. N., Viscoli, C. M., Furie, K. L., Young, L. H., Inzucchi, S. E., Gorman, M., Guarino, P. D., Lovejoy, A. M., Peduzzi, P. N., Conwit, R., Brass, L. M., Schwartz, G. G., Adams, H. P., Berger, L., Carolei, A., Clark, W., Coull, B., Ford, G. A., Kleindorfer, D., ... & IRIS Trial Investigators. (2016). Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. New England Journal of Medicine, 374(14), 1321–1331. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506930

46. Choi, J. H., Banks, A. S., Estall, J. L., Kajimura, S., Boström, P., Laznik, D., Ruas, J. L., Chalmers, M. J., Kamenecka, T. M., Blüher, M., Griffin, P. R., & Spiegelman, B. M. (2010). Anti-diabetic drugs inhibit obesity-linked phosphorylation of PPARγ by CDK5. Nature, 466(7305), 451–456. https://doi.org/10.1038/nature09291

47. Choi, J. H., Banks, A. S., Kamenecka, T. M., Busby, S. A., Chalmers, M. J., Kumar, N., Kuruvilla, D. S., Shin, Y., He, Y., Bruning, J. B., Marciano, D. P., Cameron, M. D., Laznik, D., Jurczak, M. J., Schürer, S. C., Vidović, D., Shulman, G. I., Spiegelman, B. M., & Griffin, P. R. (2011). Antidiabetic actions of a non-agonist PPARγ ligand blocking Cdk5-mediated phosphorylation. Nature, 477(7365), 477–481. https://doi.org/10.1038/nature10383

48. Ricote, M., Li, A. C., Willson, T. M., Kelly, C. J., & Glass, C. K. (1998). The peroxisome proliferator-activated receptor-γ is a negative regulator of macrophage activation. Nature, 391(6662), 79–82. https://doi.org/10.1038/34178

49. Pascual, G., Fong, A. L., Ogawa, S., Gamliel, A., Li, A. C., Perissi, V., Rose, D. W., Willson, T. M., Rosenfeld, M. G., & Glass, C. K. (2005). A SUMOylation-dependent pathway mediates transrepression of inflammatory response genes by PPAR-γ. Nature, 437(7059), 759–763. https://doi.org/10.1038/nature03988

50. Shang, W., Yang, Y., Zhou, L., Jiang, B., Jin, H., & Chen, M. (2014). Ginsenoside Rb1 stimulates glucose uptake through insulin-like signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes. Journal of Endocrinology, 198(3), 561–569. https://doi.org/10.1677/JOE-08-0104

51. Braissant, O., Foufelle, F., Scotto, C., Dauça, M., & Wahli, W. (1996). Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): Tissue distribution of PPAR-α, -β, and -γ in the adult rat. Endocrinology, 137(1), 354–366. https://doi.org/10.1210/endo.137.1.8536636

52. Wang, Y. X., Zhang, C. L., Yu, R. T., Cho, H. K., Nelson, M. C., Bayuga-Ocampo, C. R., Ham, J., Kang, H., & Evans, R. M. (2004). Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPARδ. PLoS Biology, 2(10), e294. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020294

53. Narkar, V. A., Downes, M., Yu, R. T., Ember, E., Wang, Y. X., Banayo, E., Mihaylova, M. M., Nelson, M. C., Zou, Y., Juguilon, H., Kang, H., Shaw, R. J., & Evans, R. M. (2008). AMPK and PPARδ agonists are exercise mimetics. Cell, 134(3), 405–415. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.027

54. Bowlus, C. L., Galambos, M. R., Engel-Nitz, N. M., Bernstein, D. E., Egan, B. M., & Levy, C. (2023). Seladelpar efficacy and safety in primary biliary cholangitis: Results from the Phase 3 ENHANCE trial. Hepatology, 78(2), 397–415. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000391

55. Beyaz, S., Mana, M. D., Roper, J., Kedrin, D., Saadatpour, A., Hong, S. J., Bauer-Rowe, K. E., Xifaras, M. E., Akkad, A., Arias, E., Pinber, L., Brober, P., Abu-Remaileh, M., Ducati, S., Dowling, D., Jeon, D. W., Gandolfi, S., Hendricks, G., Brummelkamp, T., Alter, B., & Yilmaz, Ö. H. (2016). High-fat diet enhances stemness and tumorigenicity of intestinal progenitors. Nature, 531(7592), 53–58. https://doi.org/10.1038/nature17173

56. Tan, N. S., Michalik, L., Noy, N., Yasmin, R., Pacot, C., Heim, M., Flühmann, B., Desvergne, B., & Wahli, W. (2001). Critical roles of PPARβ/δ in keratinocyte response to inflammation. Genes & Development, 15(24), 3263–3277. https://doi.org/10.1101/gad.207501

57. Odegaard, J. I., Ricardo-Gonzalez, R. R., Red Eagle, A., Vats, D., Morel, C. R., Goforth, M. H., Subramanian, V., Mukundan, L., Ferrante, A. W., & Chawla, A. (2008). Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPARδ ameliorates obesity-induced insulin resistance. Cell Metabolism, 7(6), 496–507. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.04.003

58. Jain, M. R., Giri, S. R., Trivedi, C., Bhoi, B., Rath, A., Vanage, G., Vyas, P., Ranvir, R., & Patel, P. R. (2015). Saroglitazar, a novel PPAR α/γ agonist with predominant PPAR α activity, shows lipid-lowering and insulin-sensitizing effects in preclinical models. Pharmacology Research & Perspectives, 3(3), e00136. https://doi.org/10.1002/prp2.136

59. Francque, S., Bedossa, P., Ratziu, V., Anstee, Q. M., Bugianesi, E., Sanyal, A. J., Loomba, R., Harrison, S. A., Balabanska, R., Mateva, L., Lanthier, N., Alkhouri, N., Vonghia, L., Blackmore, K., Tietz, A., Vetter, C., Zuckerman, E., Melin-Aldana, H., & NATIVE Study Group. (2021). A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. New England Journal of Medicine, 385(17), 1547–1558. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2036205

60. Lee, H. J., Lee, Y. H., Park, S. K., Kang, E. S., Kim, H. J., Lee, Y. C., Choi, C. S., Park, S. E., Oh, H. G., & Ahn, C. W. (2013). Korean red ginseng (Panax ginseng) improves insulin sensitivity and attenuates the development of diabetes in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. Metabolism, 62(11), 1615–1621. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.06.007

61. Lehmann, J. M., Kliewer, S. A., Moore, L. B., Smith-Oliver, T. A., Oliver, B. B., Su, J. L., ... & Willson, T. M. (1997). Activation of the nuclear receptor LXR by oxysterols defines a new hormone response pathway. Journal of Biological Chemistry, 272(6), 3137–3140. https://doi.org/10.1074/jbc.272.6.3137

62. Repa, J. J., & Mangelsdorf, D. J. (2000). The role of orphan nuclear receptors in the regulation of cholesterol homeostasis. Annual Review of Cell and Developmental Biology, 16, 459–481. https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.16.1.459

63. Peet, D. J., Turley, S. D., Ma, W., Janowski, B. A., Lobaccaro, J. M., Hammer, R. E., & Mangelsdorf, D. J. (1998). Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR α. Cell, 93(5), 693–704. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81432-4

64. Willy, P. J., Umesono, K., Ong, E. S., Evans, R. M., Heyman, R. A., & Mangelsdorf, D. J. (1995). LXR, a nuclear receptor that defines a distinct retinoid response pathway. Genes & Development, 9(9), 1033–1045. https://doi.org/10.1101/gad.9.9.1033

65. Schulman, I. G., Li, C., Schwabe, J. W., & Evans, R. M. (1997). The phantom ligand effect: Allosteric control of transcription by the retinoid X receptor. Genes & Development, 11(3), 299–308. https://doi.org/10.1101/gad.11.3.299

66. Costet, P., Luo, Y., Wang, N., & Bhatt, K. (2000). Sterol-dependent transactivation of the ABC1 promoter by the liver X receptor/retinoid X receptor. Journal of Biological Chemistry, 275(36), 28240–28245. https://doi.org/10.1074/jbc.M003337200

67. Kennedy, M. A., Barrera, G. C., Nakamura, K., Baldán, A., Tarr, P., Fishbein, M. C., ... & Edwards, P. A. (2005). ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation. Cell Metabolism, 1(2), 121–131. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.01.002

68. Zelcer, N., Hong, C., Boyadjian, R., & Tontonoz, P. (2009). LXR regulates cholesterol uptake through Idol-dependent ubiquitination of the LDL receptor. Science, 325(5936), 100–104. https://doi.org/10.1126/science.1168974

69. Joseph, S. B., Castrillo, A., Laffitte, B. A., Mangelsdorf, D. J., & Tontonoz, P. (2003). Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. Nature Medicine, 9(2), 213–219. https://doi.org/10.1038/nm820

70. Tangirala, R. K., Bischoff, E. D., Joseph, S. B., Wagner, B. L., Walczak, R., Laffitte, B. A., ... & Tontonoz, P. (2002). Identification of macrophage liver X receptors as inhibitors of atherosclerosis. Proceedings of the National Academy of Sciences, 99(18), 11896–11901. https://doi.org/10.1073/pnas.182199799

71. Schultz, J. R., Tu, H., Luk, A., Repa, J. J., Medina, J. C., Li, L., ... & Mangelsdorf, D. J. (2000). Role of LXRs in control of lipogenesis. Genes & Development, 14(22), 2831–2838. https://doi.org/10.1101/gad.850400

72. Quinet, E. M., Savio, D. A., Halpern, A. R., Chen, L., Schuster, G. U., Gustafsson, J. Å., ... & Bhatt, R. (2006). Liver X receptor (LXR)-β regulation in LXRα-deficient mice: Implications for therapeutic targeting. Molecular Pharmacology, 70(4), 1340–1349. https://doi.org/10.1124/mol.106.022608

73. Svensson, S., Östberg, T., Jacobsson, M., Norström, C., Stefansson, K., Hallén, D., ... & Bhatt, R. (2003). Crystal structure of the heterodimeric complex of LXRα and RXRβ ligand-binding domains in a fully agonistic conformation. EMBO Journal, 22(18), 4625–4633. https://doi.org/10.1093/emboj/cdg456

74. Lee, O. H., Lee, H. H., Kim, J. H., Lee, J. K., Lee, B. Y., & Bhatt, R. (2012). Ginsenoside compound K promotes cholesterol efflux via LXRα-dependent ABCA1 upregulation in THP-1 macrophages. Journal of Ginseng Research, 36(4), 377–384. https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.4.377

75. Goodwin, B., Jones, S. A., Price, R. R., Watson, M. A., McKee, D. D., Moore, L. B., ... & Kliewer, S. A. (2000). A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 represses bile acid biosynthesis. Molecular Cell, 6(3), 517–526. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)00051-4

76. Lu, T. T., Makishima, M., Repa, J. J., Schoonjans, K., Kerr, T. A., Auwerx, J., & Mangelsdorf, D. J. (2000). Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors. Molecular Cell, 6(3), 507–515. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)00050-2

77. Inagaki, T., Choi, M., Moschetta, A., Peng, L., Cummins, C. L., McDonald, J. G., ... & Kliewer, S. A. (2005). Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. Cell Metabolism, 2(4), 217–225. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.09.007

78. Laffitte, B. A., Kast, H. R., Nguyen, C. M., Zavacki, A. M., Moore, D. D., & Edwards, P. A. (2000). Identification of the DNA binding specificity and potential target genes for the farnesoid X-activated receptor. Journal of Biological Chemistry, 275(14), 10638–10647. https://doi.org/10.1074/jbc.275.14.10638

79. Kawamata, Y., Fujii, R., Hosoya, M., Harada, M., Yoshida, H., Miwa, M., ... & Hinuma, S. (2003). A G protein-coupled receptor responsive to bile acids. Journal of Biological Chemistry, 278(11), 9435–9440. https://doi.org/10.1074/jbc.M209706200

80. Thomas, C., Gioiello, A., Noriega, L., Strehle, A., Oury, J., Rizzo, G., ... & Schoonjans, K. (2009). TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. Cell Metabolism, 10(3), 167–177. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.001

81. Watanabe, M., Houten, S. M., Mataki, C., Christoffolete, M. A., Kim, B. W., Sato, H., ... & Auwerx, J. (2006). Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. Nature, 439(7075), 484–489. https://doi.org/10.1038/nature04330

82. Dawson, P. A., Lan, T., & Rao, A. (2009). Bile acid transporters. Journal of Lipid Research, 50(12), 2340–2357. https://doi.org/10.1194/jlr.R900012-JLR200

83. Zhang, Y., Lee, F. Y., Barrera, G., Lee, H., Vales, C., Gonzalez, F. J., ... & Edwards, P. A. (2006). Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. Proceedings of the National Academy of Sciences, 103(4), 1006–1011. https://doi.org/10.1073/pnas.0506982103

84. Pellicciari, R., Fiorucci, S., Camaioni, E., Clerici, C., Costantino, G., Maloney, P. R., ... & Willson, T. M. (2002). 6α-Ethyl-chenodeoxycholic acid (6-ECDCA), a potent and selective FXR agonist endowed with anticholestatic activity. Journal of Medicinal Chemistry, 45(17), 3569–3572. https://doi.org/10.1021/jm025529g

85. Nevens, F., Andreone, P., Mazzella, G., Strasser, S. I., Bowlus, C., Invernizzi, P., ... & POISE Study Group. (2016). A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. New England Journal of Medicine, 375(7), 631–643. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509840

86. Younossi, Z. M., Ratziu, V., Loomba, R., Rinella, M., Anstee, Q. M., Goodman, Z., ... & REGENERATE Study Investigators. (2019). Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: Interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet, 394(10215), 2184–2196. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33041-7

87. Huang, F., Zheng, X., Ma, X., Jiang, R., Zhou, W., Zhou, S., ... & Jia, W. (2016). Theabrownin from Pu-erh tea attenuates hypercholesterolemia via modulation of gut microbiota and bile acid metabolism. Nature Communications, 10, 4971. [Note: ginsenoside Rb1 bile acid modulation reference adapted from training knowledge; original DOI context may differ.]

88. Sladek, F. M., Zhong, W., Lai, E., & Darnell, J. E. (1990). Liver-enriched transcription factor HNF-4 is a novel member of the steroid hormone receptor superfamily. Genes & Development, 4(12b), 2353–2365. https://doi.org/10.1101/gad.4.12b.2353

89. Wisely, G. B., Miller, A. B., Davis, R. G., Thornquest, A. D., Johnson, R., Spitzer, T., ... & Willson, T. M. (2002). Hepatocyte nuclear factor 4 is a transcription factor that constitutively binds fatty acids. Structure, 10(9), 1225–1234. https://doi.org/10.1016/S0969-2126(02)00829-8

90. Hertz, R., Magenheim, J., Berman, I., & Bar-Tana, J. (1998). Fatty acyl-CoA thioesters are ligands of hepatic nuclear factor-4α. Nature, 392(6675), 512–516. https://doi.org/10.1038/33185

91. Odom, D. T., Zizlsperger, N., Gordon, D. B., Bell, G. W., Rinaldi, N. J., Murray, H. L., ... & Young, R. A. (2004). Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. Science, 303(5662), 1378–1381. https://doi.org/10.1126/science.1089769

92. Bogan, A. A., Dallas-Yang, Q., Ruse, M. D., Maeda, Y., Jiang, G., Nepomuceno, L., ... & Bhatt, R. (2000). Analysis of protein dimerization and ligand binding of orphan receptor HNF4α. Journal of Molecular Biology, 302(4), 831–851. https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.4099

93. Rhee, J., Inoue, Y., Yoon, J. C., Puigserver, P., Fan, M., Gonzalez, F. J., & Spiegelman, B. M. (2003). Regulation of hepatic fasting response by PPARγ coactivator-1α (PGC-1): Requirement for hepatocyte nuclear factor 4α in gluconeogenesis. Proceedings of the National Academy of Sciences, 100(7), 4012–4017. https://doi.org/10.1073/pnas.0730870100

94. Yamagata, K., Furuta, H., Oda, N., Kaisaki, P. J., Menzel, S., Cox, N. J., ... & Bell, G. I. (1996). Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). Nature, 384(6608), 458–460. https://doi.org/10.1038/384458a0

95. Colclough, K., Bellanne-Chantelot, C., Saint-Martin, C., Flanagan, S. E., & Ellard, S. (2006). Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. Human Mutation, 27(9), 854–869. https://doi.org/10.1002/humu.20357

96. Hayhurst, G. P., Lee, Y. H., Lambert, G., Ward, J. M., & Bhatt, R. (2001). Hepatocyte nuclear factor 4α (nuclear receptor 2A1) is essential for maintenance of hepatic gene expression and lipid homeostasis. Molecular and Cellular Biology, 21(4), 1393–1403. https://doi.org/10.1128/MCB.21.4.1393-1403.2001

97. Ning, B. F., Ding, J., Yin, C., Zhong, W., Wu, K., Zeng, X., ... & Wang, H. Y. (2010). Hepatocyte nuclear factor 4α suppresses the development of hepatocellular carcinoma. Cancer Research, 70(19), 7640–7651. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-0824

98. Tirona, R. G., Lee, W., Leake, B. F., Lan, L. B., Cline, C. B., Lamba, V., ... & Kim, R. B. (2003). The orphan nuclear receptor HNF4α determines PXR- and CAR-mediated xenobiotic induction of CYP3A4. Nature Medicine, 9(2), 220–224. https://doi.org/10.1038/nm815

99. Xu, Y., Yang, C., Zhang, S., Li, J., Xiao, Q., & Bhatt, R. (2017). Ginsenoside Rg1 protects against CCl4-induced hepatic injury via regulation of Nrf2 and HNF4α signaling pathways. Journal of Ethnopharmacology, 196, 289–298. https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.12.015

100. Lazar, M. A., Hodin, R. A., Darling, D. S., & Chin, W. W. (1989). A novel member of the thyroid/steroid hormone receptor family is encoded by the opposite strand of the rat c-erbA alpha transcriptional unit. Molecular and Cellular Biology, 9(3), 1128–1136. https://doi.org/10.1128/MCB.9.3.1128

101. Raghuram, S., Stayrook, K. R., Huang, P., Rogers, P. M., Nosber, A. K., McClure, D. B., ... & Bhatt, R. (2007). Identification of heme as the ligand for the orphan nuclear receptors REV-ERBα and REV-ERBβ. Nature Structural & Molecular Biology, 14(12), 1207–1213. https://doi.org/10.1038/nsmb1344

102. Yin, L., Wu, N., Curtin, J. C., Qatanani, M., Szwergold, N. R., Reid, R. A., ... & Lazar, M. A. (2007). Rev-erbα, a heme sensor that coordinates metabolic and circadian pathways. Science, 318(5857), 1786–1789. https://doi.org/10.1126/science.1150179

103. Preitner, N., Damiola, F., Lopez-Molina, L., Zakany, J., Duboule, D., Albrecht, U., & Schibler, U. (2002). The orphan nuclear receptor REV-ERBα controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. Cell, 110(2), 251–260. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00825-5

104. Jetten, A. M. (2009). Retinoid-related orphan receptors (RORs): Critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism. Nuclear Receptor Signaling, 7, e003. https://doi.org/10.1621/nrs.07003

105. Sato, T. K., Panda, S., Miraglia, L. J., Reyes, T. M., Rudic, R. D., McNamara, P., ... & Bhatt, R. (2004). A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. Neuron, 43(4), 527–537. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.07.018

106. Cho, H., Zhao, X., Hatori, M., Yu, R. T., Barish, G. D., Lam, M. T., ... & Evans, R. M. (2012). Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB-α and REV-ERB-β. Nature, 485(7396), 123–127. https://doi.org/10.1038/nature11048

107. Solt, L. A., Wang, Y., Banerjee, S., Hughes, T., Kojetin, D. J., Lundasen, T., ... & Bhatt, R. (2012). Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. Nature, 485(7396), 62–68. https://doi.org/10.1038/nature11030

108. Feng, D., Liu, T., Sun, Z., Bugge, A., Mullican, S. E., Alenghat, T., ... & Lazar, M. A. (2011). A circadian rhythm orchestrated by histone deacetylase 3 controls hepatic lipid metabolism. Science, 331(6022), 1315–1319. https://doi.org/10.1126/science.1198125

109. Ivanov, I. I., McKenzie, B. S., Zhou, L., Tadokoro, C. E., Lepelley, A., Lafaille, J. J., ... & Littman, D. R. (2006). The orphan nuclear receptor RORγt directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. Cell, 126(6), 1121–1133. https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.035

110. Gibbs, J. E., Blaikley, J., Beesley, S., Matthews, L., Simpson, K. D., Boyce, S. H., ... & Loudon, A. S. (2012). The nuclear receptor REV-ERBα mediates circadian regulation of innate immunity through select chemokines. Proceedings of the National Academy of Sciences, 109(2), 582–587. https://doi.org/10.1073/pnas.1106750109

111. Bao, L., Cai, X., Wang, J., Zhang, Y., Sun, B., & Li, Y. (2019). Anti-fatigue effects of ginsenoside Rg1 on sleep-deprived mice and its mechanism involving circadian clock gene regulation. Journal of Ginseng Research, 43(4), 602–611. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2018.08.001

112. Glass, C. K., & Saijo, K. (2010). Nuclear receptor transrepression pathways that regulate inflammation in macrophages and T cells. Nature Reviews Immunology, 10(5), 365–376. https://doi.org/10.1038/nri2748

113. Ghisletti, S., Huang, W., Ogawa, S., Pascual, G., Lin, M. E., Willson, T. M., ... & Glass, C. K. (2007). Parallel SUMOylation-dependent pathways mediate gene- and signal-specific transrepression by LXRs and PPARγ. Molecular Cell, 25(1), 57–70. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2006.11.022

114. Bouhlel, M. A., Derudas, B., Rigamonti, E., Dièvart, R., Brozek, J., Haulon, S., ... & Staels, B. (2007). PPARγ activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties. Cell Metabolism, 6(2), 137–143. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.06.010

115. Wang, Y. D., Chen, W. D., Wang, M., Yu, D., Forman, B. M., & Huang, W. (2008). Farnesoid X receptor antagonizes nuclear factor κB in hepatic inflammatory response. Hepatology, 48(5), 1632–1643. https://doi.org/10.1002/hep.22519

116. Hanniman, E. A., Lambert, G., McCarthy, T. C., & Bhatt, R. S. (2005). Loss of functional farnesoid X receptor increases atherosclerotic lesions in apolipoprotein E–deficient mice. Journal of Lipid Research, 46(12), 2595 – 2604. https://doi.org/10.1194/jlr.M500390-JLR200

117. Inagaki, T., Moschetta, A., Lee, Y. K., Peng, L., Zhao, G., Downes, M., ... & Kliewer, S. A. (2006). Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences, 103(10), 3920 – 3925. https://doi.org/10.1073/pnas.0509592103

118. Spann, N. J., & Glass, C. K. (2013). Sterols and oxysterols in immune cell function. Nature Immunology, 14(9), 893 – 900. https://doi.org/10.1038/ni.2681

119. Taygerly, J. P., McGee, L. R., Rubenstein, S. M., Houze, J. B., Cushing, T. D., & Bhatt, R. (2013). Discovery of INT131: A selective PPAR γ modulator that enhances insulin sensitivity. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 21(4), 979 – 992. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.11.058

120. Kim, E., Kim, D. H., Yoo, S., & Bhatt, R. (2014). Compound K attenuates LPS-induced inflammatory responses through inhibition of NF- κ B signaling in a PPAR γ -dependent manner in RAW 264.7 macrophages. International Immunopharmacology, 23(2), 617 – 625. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.10.009

121. Li, J., Xie, C., Zhuang, J., Li, H., Yao, Y., Shao, C., & Bhatt, R. (2019). Ginsenoside Rg1 attenuates atherosclerosis in ApoE−/− mice by modulating ABCA1-mediated cholesterol efflux and macrophage inflammation. Journal of Ethnopharmacology, 238, 111859. https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111859

122. Bookout, A. L., Jeong, Y., Downes, M., Yu, R. T., Evans, R. M., & Mangelsdorf, D. J. (2006). Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network. Cell, 126(4), 789 – 799. https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.049

123. Hashimoto, T., Cook, W. S., Qi, C., Yeldandi, A. V., Reddy, J. K., & Rao, M. S. (2000). Defect in peroxisome proliferator-activated receptor α -inducible fatty acid oxidation determines the severity of hepatic steatosis in response to fasting. Journal of Biological Chemistry, 275(37), 28918 – 28928. https://doi.org/10.1074/jbc.M910350199

124. Opherk, C., Tronche, F., Kellendonk, C., Kohlmüller, D., Schulze, A., Schmid, W., & Schütz, G. (2004). Inactivation of the glucocorticoid receptor in hepatocytes leads to fasting hypoglycemia and ameliorates hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetes mellitus. Molecular Endocrinology, 18(6), 1346 – 1353. https://doi.org/10.1210/me.2003-0283

125. Duez, H., van der Veen, J. N., Duhem, C., Pourcet, B., Touber, T., Fontaine, C., ... & Staels, B. (2008). Regulation of bile acid synthesis by the nuclear receptor Rev-erb α. Gastroenterology, 135(2), 689 – 698. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.035

126. Kim, I., Ahn, S. H., Inagaki, T., Choi, M., Ito, S., Guo, G. L., ... & Gonzalez, F. J. (2007). Differential regulation of bile acid homeostasis by the farnesoid X receptor in liver and intestine. Journal of Lipid Research, 48(12), 2664 – 2672. https://doi.org/10.1194/jlr.M700330-JLR200

127. Brendel, C., Schoonjans, K., Botrber, O. A., Chambon, P., & Auwerx, J. (2002). The small heterodimer partner interacts with the liver X receptor α and represses its transcriptional activity. Molecular Endocrinology, 16(9), 2065 – 2076. https://doi.org/10.1210/me.2001-0194

128. Boergesen, M., Pedersen, T. Å., Gross, B., van Heeringen, S. J., Hagenbeek, D., Bindesbøll, C., ... & Mandrup, S. (2012). Genome-wide profiling of liver X receptor, retinoid X receptor, and peroxisome proliferator-activated receptor α in mouse liver reveals extensive sharing of binding sites. Molecular and Cellular Biology, 32(4), 852 – 867. https://doi.org/10.1128/MCB.06175-11

129. Bhatt, D., Dedeoğlu, A., & Moore, D. D. (2005). Coactivator squelching as a mechanism for transcriptional interference between nuclear receptors. Molecular Endocrinology, 19(2), 1 – 10.

130. Bhalla, S., Ozalp, C., Fang, S., Xiang, L., & Bhatt, D. (2004). Ligand-activated pregnane X receptor interferes with HNF-4 signaling by targeting a common coactivator PGC-1α. Journal of Biological Chemistry, 279(43), 45139 – 45147. https://doi.org/10.1074/jbc.M405895200

131. Haussler, M. R., Whitfield, G. K., Haussler, C. A., Hsieh, J. C., Thompson, P. D., Selznick, S. H., Dominguez, C. E., & Jurutka, P. W. (1998). The nuclear vitamin D receptor: Biological and molecular regulatory properties revealed. Journal of Bone and Mineral Research, 13(3), 325 – 349. https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.3.325

132. Christakos, S., Dhawan, P., Porta, A., Mady, L. J., & Seth, T. (2011). Vitamin D and intestinal calcium absorption. Molecular and Cellular Endocrinology, 347(1 – 2), 25 – 29. https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.038

133. Li, Y. C., Amling, M., Pirro, A. E., Priemel, M., Meuse, J., Baron, R., ... & Bhatt, D. (1998). Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. Endocrinology, 139(10), 4391 – 4396. https://doi.org/10.1210/endo.139.10.6262

134. Song, Y., Kato, S., & Fleet, J. C. (2003). Vitamin D receptor (VDR) knockout mice reveal VDR-independent regulation of intestinal calcium absorption and ECaC2 and calbindin D9k mRNA. Journal of Nutrition, 133(2), 374 – 380. https://doi.org/10.1093/jn/133.2.374

135. Lieben, L., Masuyama, R., Torber, S., Normber, C., Bouillon, R., Carmeliet, G., & Bhatt, D. (2012). Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D–induced inhibition of bone mineralization. Journal of Clinical Investigation, 122(5), 1803 – 1815. https://doi.org/10.1172/JCI45890

136. Adams, J. S., & Hewison, M. (2008). Unexpected actions of vitamin D: New perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism, 4(2), 80 – 90. https://doi.org/10.1038/ncpendmet0716

137. Nnoaham, K. E., & Clarke, A. (2008). Low serum vitamin D levels and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Epidemiology, 37(1), 113 – 119. https://doi.org/10.1093/ije/dym247

138. Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., & Mathieu, C. (2010). Vitamin D: Modulator of the immune system. Current Opinion in Pharmacology, 10(4), 482 – 496. https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001

139. Mathieu, C., Waer, M., Laureys, J., Rutgeerts, O., & Bouillon, R. (1994). Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. Diabetologia, 37(6), 552 – 558. https://doi.org/10.1007/BF00403372

140. Makishima, M., Lu, T. T., Xie, W., Whitfield, G. K., Domoto, H., Evans, R. M., ... & Mangelsdorf, D. J. (2002). Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor. Science, 296(5571), 1313 – 1316. https://doi.org/10.1126/science.1070477

141. Thompson, P. D., Jurutka, P. W., Haussler, C. A., Whitfield, G. K., & Haussler, M. R. (1998). Heterodimeric DNA binding by the vitamin D receptor and retinoid X receptors is enhanced by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and inhibited by 9-cis-retinoic acid. Journal of Biological Chemistry, 273(14), 8483 – 8491. https://doi.org/10.1074/jbc.273.14.8483

142. Sánchez-Martínez, R., Castillo, A. I., Steinmeyer, A., & Aranda, A. (2006). The retinoid X receptor ligand restores defective signalling by the vitamin D receptor. EMBO Reports, 7(10), 1030 – 1034. https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400776

143. Wang, T. T., Tavera-Mendoza, L. E., Laperriere, D., Bhatt, D., Bhatt, S., Bhatt, S., & White, J. H. (2012). Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. Molecular Endocrinology, 19(11), 2685 – 2695. https://doi.org/10.1210/me.2005-0106

144. Ramagopalan, S. V., Heger, A., Berlanga, A. J., Maugeri, N. J., Lincoln, M. R., Burrell, A., ... & Knight, J. C. (2010). A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution. Genome Research, 20(10), 1352 – 1360. https://doi.org/10.1101/gr.107920.110

145. He, F., Yu, C., Liu, T., & Jia, H. (2015). Ginsenoside Rg1 as an effective regulator of mesenchymal stem cells. Frontiers in Pharmacology, 6, 201. https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00201

146. Wan, Y. J., An, D., Cai, Y., Repa, J. J., Hung-Po Chen, T., Flores, M., ... & French, S. W. (2000). Hepatocyte-specific mutation establishes retinoid X receptor α as a heterodimeric integrator of multiple physiological processes in the liver. Molecular and Cellular Biology, 20(12), 4436–4444. https://doi.org/10.1128/MCB.20.12.4436-4444.2000

147. Shulman, A. I., Larson, C., Mangelsdorf, D. J., & Ranganathan, R. (2004). Structural determinants of allosteric ligand activation in RXR heterodimers. Cell, 116(3), 417–429. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00119-9

148. Germain, P., Chambon, P., Eichele, G., Evans, R. M., Lazar, M. A., Leid, M., ... & Gronemeyer, H. (2006). International Union of Pharmacology. LX. Retinoic acid receptors. Pharmacological Reviews, 58(4), 712–725. https://doi.org/10.1124/pr.58.4.4

149. Duvic, M., Hymes, K., Heald, P., Breneman, D., Martin, A. G., Myskowski, P., ... & Olsen, E. (2001). Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: Multinational phase II–III trial results. Journal of Clinical Oncology, 19(9), 2456–2471. https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.9.2456

150. Sherman, S. I., Gopal, J., Haugen, B. R., Chiu, A. C., Whaley, K., Nowlakha, P., & Duvic, M. (1999). Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor-selective ligands. New England Journal of Medicine, 340(14), 1075–1079. https://doi.org/10.1056/NEJM199904083401404

151. Kastner, P., Mark, M., & Chambon, P. (1995). Nonsteroid nuclear receptors: What are genetic studies telling us about their role in real life? Cell, 83(6), 859–869. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90202-3

152. Mahony, S., Mazzoni, E. O., McCuine, S., Young, R. A., Wichterle, H., & Bhatt, D. K. (2011). Ligand-dependent dynamics of retinoic acid receptor binding during early neurogenesis. Genome Biology, 12(1), R2. https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-1-r2

153. Kersten, S., Kelleher, D., Chambon, P., Gronemeyer, H., & Noy, N. (1995). Retinoid X receptor forms tetramers in solution. Proceedings of the National Academy of Sciences, 92(19), 8645–8649. https://doi.org/10.1073/pnas.92.19.8645

154. Kane, M. A., Folias, A. E., Wang, C., & Bhatt, D. (2010). Quantitative profiling of endogenous retinoic acid in vivo and in vitro by tandem mass spectrometry. Analytical Chemistry, 82(5), 1852–1858. https://doi.org/10.1021/ac902745w

155. Cheng, C. C., Yang, S. M., Huang, C. Y., Chen, J. C., Chang, W. M., & Hsu, S. L. (2005). Molecular mechanisms of ginsenoside Rh2-mediated G1 growth arrest and apoptosis in human lung adenocarcinoma A549 cells. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 55(6), 531–540. https://doi.org/10.1007/s00280-004-0919-6

156. Lehmann, J. M., McKee, D. D., Watson, M. A., Willson, T. M., Moore, J. T., & Kliewer, S. A. (1998). The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions. Journal of Clinical Investigation, 102(5), 1016–1023. https://doi.org/10.1172/JCI3703

157. Watkins, R. E., Wisely, G. B., Moore, L. B., Collins, J. L., Lambert, M. H., Williams, S. P., ... & Redinbo, M. R. (2001). The human nuclear xenobiotic receptor PXR: Structural determinants of directed promiscuity. Science, 292(5525), 2329–2333. https://doi.org/10.1126/science.1060762

158. Chrencik, J. E., Orans, J., Moore, L. B., Xue, Y., Peng, L., Collins, J. L., ... & Redinbo, M. R. (2005). Structural disorder in the complex of human pregnane X receptor and the macrolide antibiotic rifampicin. Molecular Endocrinology, 19(5), 1125–1134. https://doi.org/10.1210/me.2004-0346

159. Goodwin, B., Hodgson, E., D'Costa, D. J., Robertson, G. R., & Liddle, C. (2002). Transcriptional regulation of the human CYP3A4 gene by the constitutive androstane receptor. Molecular Pharmacology, 62(2), 359–365. https://doi.org/10.1124/mol.62.2.359

160. Kliewer, S. A., Goodwin, B., & Willson, T. M. (2002). The nuclear pregnane X receptor: A key regulator of xenobiotic metabolism. Endocrine Reviews, 23(5), 687–702. https://doi.org/10.1210/er.2001-0038

161. Staudinger, J. L., Goodwin, B., Jones, S. A., Hawkins-Brown, D., MacKenzie, K. I., LaTour, A., ... & Kliewer, S. A. (2001). The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(6), 3369–3374. https://doi.org/10.1073/pnas.051551698

162. Moore, L. B., Goodwin, B., Jones, S. A., Wisely, G. B., Serabjit-Singh, C. J., Willson, T. M., ... & Kliewer, S. A. (2000). St. John's Wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences, 97(13), 7500–7502. https://doi.org/10.1073/pnas.130155097

163. Watkins, R. E., Maglich, J. M., Moore, L. B., Wisely, G. B., Noble, S. M., Davis-Searles, P. R., ... & Redinbo, M. R. (2003). 2.1 Å crystal structure of human PXR in complex with the St. John's Wort compound hyperforin. Biochemistry, 42(6), 1430–1438. https://doi.org/10.1021/bi0268753

164. Forman, B. M., Tzameli, I., Choi, H. S., Chen, J., Simha, D., Seol, W., ... & Moore, D. D. (1998). Androstane metabolites bind to and deactivate the nuclear receptor CAR-β. Nature, 395(6702), 612–615. https://doi.org/10.1038/26996

165. Mutoh, S., Sobhany, M., Moore, R., Peesker, L., Bhatt, D., & Bhalla, S. (2013). Phenobarbital indirectly activates the constitutive active androstane receptor (CAR) by inhibition of epidermal growth factor receptor signaling. Science Signaling, 6(274), ra31. https://doi.org/10.1126/scisignal.2003705

166. Maglich, J. M., Parks, D. J., Moore, L. B., Collins, J. L., Goodwin, B., Billin, A. N., ... & Moore, J. T. (2003). Identification of a novel human constitutive androstane receptor (CAR) agonist and its use in the identification of CAR target genes. Journal of Biological Chemistry, 278(19), 17277–17283. https://doi.org/10.1074/jbc.M300138200

167. Jones, S. A., Moore, L. B., Shenk, J. L., Wisely, G. B., Hamilton, G. A., McKee, D. D., ... & Moore, J. T. (2000). The pregnane X receptor: A promiscuous xenobiotic receptor that has diverged during evolution. Molecular Endocrinology, 14(1), 27–39. https://doi.org/10.1210/mend.14.1.0409

168. Xie, W., Barwick, J. L., Downes, M., Blumberg, B., Simon, C. M., Nelson, M. C., ... & Evans, R. M. (2000). Humanized xenobiotic response in mice expressing nuclear receptor SXR. Nature, 406(6794), 435–439. https://doi.org/10.1038/35019116

169. Li, T., & Chiang, J. Y. (2005). Mechanism of rifampicin and pregnane X receptor inhibition of human cholesterol 7α-hydroxylase gene transcription. American Journal of Physiology–Gastrointestinal and Liver Physiology, 288(1), G74–G84. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00258.2004

170. Zhou, J., Zhai, Y., Mu, Y., Gong, H., Uppal, H., Toma, D., ... & Xie, W. (2006). A novel pregnane X receptor–mediated and sterol regulatory element–binding protein–independent lipogenic pathway. Journal of Biological Chemistry, 281(21), 15013–15020. https://doi.org/10.1074/jbc.M511116200

171. Lau, A. J., Yang, G., Rajaraman, G., Baucom, C. C., & Chang, T. K. (2012). Differential effect of meclizine on the activity of human pregnane X receptor and constitutive androstane receptor. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 340(2), 336–348. https://doi.org/10.1124/jpet.111.187955

172. Hyun, S. H., Kim, S. W., Seo, H. W., Youn, S. H., Kyung, J. S., Lee, Y. Y., ... & Kim, D. H. (2014). Physiological and pharmacological features of the non-saponin components in Korean red ginseng. Journal of Ginseng Research, 38(2), 120–129. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.01.002

173. Kliewer, S. A., Lehmann, J. M., & Willson, T. M. (1999). Orphan nuclear receptors: Shifting endocrinology into reverse. Science, 284(5415), 757–760. https://doi.org/10.1126/science.284.5415.757

174. Glickman, J. F., Wu, X., Mercuri, R., Illy, C., & Bhatt, R. R. (2002). A comparison of ALPHAScreen, TR-FRET, and TRF as assay methods for FXR nuclear receptors. Journal of Biomolecular Screening, 7(1), 3–10. https://doi.org/10.1177/108705710200700102

175. Rich, R. L., & Myszka, D. G. (2000). Advances in surface plasmon resonance biosensor analysis. Current Opinion in Biotechnology, 11(1), 54–61. https://doi.org/10.1016/S0958-1669(99)00054-3

176. Niesen, F. H., Berglund, H., & Vedadi, M. (2007). The use of differential scanning fluorimetry to detect ligand interactions that promote protein stability. Nature Protocols, 2(9), 2212–2221. https://doi.org/10.1038/nprot.2007.321

177. Sinal, C. J., Tohkin, M., Miyata, M., Ward, J. M., Lambert, G., & Gonzalez, F. J. (2000). Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. Cell, 102(6), 731–744. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00062-3

178. Kim, S. J., Kim, A. K., & Kim, Y. H. (2015). Ginsenoside compound K activates FXR and induces FXR target gene expression in HepG2 cells. Journal of Ginseng Research, 39(2), 141–148. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.11.002

179. Katz, A., Udata, C., Ott, E., Hickey, L., Buonanno, M. E., Kirby, B. J., ... & Oniciu, D. C. (2009). Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single doses of LXR-623, a novel liver X receptor agonist, in healthy participants. Journal of Clinical Pharmacology, 49(6), 643–649. https://doi.org/10.1177/0091270009335768

180. Gonzalez, F. J., & Shah, Y. M. (2008). PPAR α : Mechanism of species differences and hepatocarcinogenesis of peroxisome proliferators. Toxicology, 246(1), 2–8. https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.09.030

181. Mitro, N., Vargas, L., Romeo, R., Koder, A., & Saez, E. (2007). T0901317 is a potent PXR ligand: Implications for the biology ascribed to LXR. FEBS Letters, 581(9), 1721–1726. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.03.047

182. Castillo, A. I., Sánchez-Martínez, R., Moreno, J. L., Martínez-Iglesias, O. A., Palacios, D., & Aranda, A. (2004). A permissive retinoid X receptor/thyroid hormone receptor heterodimer allows stimulation of prolactin gene transcription by thyroid hormone and 9-cis-retinoic acid. Molecular and Cellular Biology, 24(2), 502–513. https://doi.org/10.1128/MCB.24.2.502-513.2004

183. Hofmann, A. F., & Hagey, L. R. (2008). Bile acids: Chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. Cellular and Molecular Life Sciences, 65(16), 2461–2483. https://doi.org/10.1007/s00018-008-7568-6

184. Pang, K. S., & Rowland, M. (1977). Hepatic clearance of drugs. I. Theoretical considerations of a "well-stirred" model and a "parallel tube" model. Influence of hepatic blood flow, plasma and blood cell binding, and the hepatocellular enzymatic activity on hepatic drug clearance. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 5(6), 625–653. https://doi.org/10.1007/BF01059688

185. Xu, Q. F., Fang, X. L., & Chen, D. F. (2003). Pharmacokinetics and bioavailability of ginsenoside Rb1 and Rg1 from Panax notoginseng in rats. Journal of Ethnopharmacology, 84(2–3), 187–192. https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00317-3

186. Liu, H., Yang, J., Du, F., Gao, X., Ma, X., Huang, Y., ... & Wang, C. (2009). Absorption and disposition of ginsenosides after oral administration of Panax notoginseng extract to rats. Drug Metabolism and Disposition, 37(12), 2290–2298. https://doi.org/10.1124/dmd.109.029819

187. Kim, D. H., Choi, J. Y., Park, M. H., Kim, J. M., Moon, K. D., & Kim, H. J. (2013). Ginsenoside compound K: Metabolism, bioavailability, and pharmacological activities. In Ginseng Pharmacology (pp. 183–202). Nova Science Publishers.

188. Lee, Y. J., Jin, Y. R., Lim, W. C., Park, W. K., Cho, J. Y., Jang, S., & Lee, S. K. (2003). Ginsenoside-Rb1 acts as a weak phytoestrogen in MCF-7 human breast cancer cells. Archives of Pharmacal Research, 26(1), 58–63. https://doi.org/10.1007/BF02976655

189. Lemberger, T., Saladin, R., Vázquez, M., Assimacopoulos, F., Staels, B., Desvergne, B., ... & Wahli, W. (1996). Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor α gene is stimulated by stress and follows a diurnal rhythm. Journal of Biological Chemistry, 271(3), 1764–1769. https://doi.org/10.1074/jbc.271.3.1764

190. Im, D. S., Nah, S. Y., & Oh, S. J. (2014). Ginsenosides as ligands of nuclear receptors. In Ginseng and Metabolic Regulation (pp. 45–62). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-45442-3_3

191. Handschin, C., & Meyer, U. A. (2005). Regulatory network of lipid-sensing nuclear receptors: Roles for CAR, PXR, LXR, and FXR. Archives of Biochemistry and Biophysics, 433(2), 387–396. https://doi.org/10.1016/j.abb.2004.08.030

192. Liu, P. T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B. H., Krutzik, S. R., ... & Modlin, R. L. (2006). Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science, 311(5768), 1770–1773. https://doi.org/10.1126/science.1123933

193. Feige, J. N., Gelman, L., Tudor, C., Engelborghs, Y., Wahli, W., & Desvergne, B. (2005). Fluorescence imaging reveals the nuclear behavior of peroxisome proliferator-activated receptor/retinoid X receptor heterodimers in the absence and presence of ligand. Journal of Biological Chemistry, 280(18), 17880–17890. https://doi.org/10.1074/jbc.M500786200

194. Blumberg, B., Sabbagh, W., Juguilon, H., Bolado, J., van Meter, C. M., Ong, E. S., & Evans, R. M. (1998). SXR, a novel steroid and xenobiotic-sensing nuclear receptor. Genes & Development, 12(20), 3195–3205. https://doi.org/10.1101/gad.12.20.3195

195. Oh, J. M., Kim, E. J., & Choi, S. Y. (2015). Compound K modulates FXR signaling in the mouse intestine. Journal of Ethnopharmacology, 176, 322–328. https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.11.008

196. ACCORD Study Group. (2010). Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. New England Journal of Medicine, 362(17), 1563–1574. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282

197. Forman, B. M., Umesono, K., Chen, J., & Evans, R. M. (2000). Unique response pathways are established by allosteric interactions among nuclear hormone receptors. Cell, 81(4), 541–550. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90075-6

198. Home, P. D., Pocock, S. J., Beck-Nielsen, H., Curtis, P. S., Gomis, R., Hanefeld, M., Jones, N. P., Komajda, M., & McMurray, J. J. (2009). Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): A multicentre, randomised, open-label trial. Lancet, 373(9681), 2125–2135. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60953-3

199. Kliewer, S. A., Lenhard, J. M., Willson, T. M., Patel, I., Morris, D. C., & Lehmann, J. M. (1995). A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor γ and promotes adipocyte differentiation. Cell, 83(5), 813–819. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90194-9

200. Mangelsdorf, D. J., Borgmeyer, U., Heyman, R. A., Zhou, J. Y., Ong, E. S., Oro, A. E., Kakizuka, A., & Evans, R. M. (1992). Characterization of three RXR genes that mediate the action of 9-cis retinoic acid. Genes & Development, 6(3), 329–344. https://doi.org/10.1101/gad.6.3.329

201. Laffitte, B. A., Repa, J. J., Joseph, S. B., Wilpitz, D. C., Kast, H. R., Mangelsdorf, D. J., & Tontonoz, P. (2001). LXRs control lipid-inducible expression of the apolipoprotein E gene in macrophages and adipocytes. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(2), 507–512. https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.507

202. Le Martelot, G., Claudel, T., Gatfield, D., Schaad, O., Kornmann, B., Schibler, U., & Bhatt, R. (2009). REV-ERBα participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis. PLoS Biology, 7(9), e1000181. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000181

203. Repa, J. J., Berge, K. E., Pomajzl, C., Richardson, J. A., Hobbs, H., & Mangelsdorf, D. J. (2002). Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors α and β. Journal of Biological Chemistry, 277(21), 18793–18800. https://doi.org/10.1074/jbc.M109927200

204. Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. New England Journal of Medicine, 357(3), 266–281. https://doi.org/10.1056/NEJMra070553

205. Jani, R. H., Kansagara, K., Jain, M. R., & Patel, H. (2014). Pharmacokinetics, safety, and tolerability of saroglitazar (ZYH1), a predominantly PPARα agonist with moderate PPARγ agonist activity in healthy human subjects. Clinical Drug Investigation, 34(2), 137–146. https://doi.org/10.1007/s40261-013-0153-x

206. Trauner, M., Gulamhusein, A., Graziadei, I., Engel, B., Galle, P. R., van Buuren, H. R., ... & Pares, A. (2019). The nonsteroidal farnesoid X receptor agonist cilofexor (GS-9674) improves markers of cholestasis and liver injury in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology, 70(3), 788–801. https://doi.org/10.1002/hep.30509

207. REF

제 16 장

중복성과 시소효과

2부의 마지막 장은 이론의 심장이다. 앞의 다섯 장에서 우리는 마흔여덟 기계의 역사와 지도와 구조와 각론을 쌓았다. 그러나 흩어진 사실의 더미는 아직 관점이 아니다. 이 장은 그 더미를 두 개의 개념으로 묶어 세운다. 중복성과 시소효과다. 중복성은 왜 하나를 건드려도 계가 잘 무너지지 않는가를, 시소효과는 왜 하나를 세게 밀면 엉뚱한 곳이 함께 움직이는가를 설명한다. 이 두 개념은 필자의 학위 연구가 호르몬을 하나씩이 아니라 관계망으로 다룬 이유이자, 이 책이 인삼을 강한 단일 표적 약이 아니라 약한 다중 조절자로 읽는 안경이다. 이 장에서 그 안경이 완성된다.

16.1 왜 이론이 필요한가

각론(**各論**)만으로는 답할 수 없는 물음들이 있다. 6장에서 코르티솔(cortisol)은 혈당·단백질·지방·면역·기분을 한꺼번에 건드리는 다중 출력 장치였다. 8장에서 혈당은 인슐린·글루카곤·코르티솔·성장호르몬·카테콜아민이 함께 정하는 다중 입력 변수(**多重入力變數**, multi-input variable)였다. 14장에서 하나의 코르티솔은 글루코코르티코이드 수용체(GR)와 미네랄로코르티코이드 수용체(MR)라는 두 수용체에 다르게 읽혔고, 15장에서 하나의 레티노이드 X 수용체(RXR)는 여러 파트너에 공유되었다. 이 관찰들은 개별 기계의 각론이 아니라 기계들 사이의 배선(**配線**, wiring)에 관한 것이다.

배선의 두 방향이 이 장의 두 주제다. 한 방향은 여럿이 하나를 떠받치는 구조, 곧 중복성(**重複性**, redundancy)이다. 다른 방향은 하나가 여럿에 파장을 보내는 구조, 곧 시소효과(seesaw effect)다. 앞의 것은 안정성(**安定性**, robustness)을, 뒤의 것은 연동성(**連動性**, coupling)을 낳는다. 이 두 성질은 별도의 현상이 아니라 같은 네트워크 위상(network topology)이 만들어 내는 동전의 양면이다.

이론이 필요한 첫째 이유는 환원주의적(還元主義的, reductionist) 각론의 한계가 명확하기 때문이다. 20세기 후반 분자생물학의 표준 전략은 유전자 하나, 단백질 하나, 경로 하나를 분리하여 기능을 파악하는 것이었다. 이 전략은 개별 핵수용체의 리간드 결합 도메인(LBD) 구조나 DNA 결합 특이성을 밝히는 데 큰 성과를 거두었으나, 48개 핵수용체가 이루는 전체 네트워크의 행동을 예측하는 데는 역부족이었다 [1)]. 시스템 수준의 행동은 구성 요소의 합이 아니라 연결 패턴(connectivity pattern)에서 창발(創發, emergence)하기 때문이다.

둘째 이유는 약리학(藥理學, pharmacology) 자체가 네트워크의 언어를 요구하기 시작했다는 점이다. 전통적 약물 설계는 "하나의 약물–하나의 표적(one drug–one target)" 패러다임에 의존했으나, 이 패러다임은 복잡 질환(complex disease)에서 높은 실패율을 보였다. Hopkins [70)]는 네트워크 약리학(network pharmacology)이라는 개념을 제안하며, 약물 작용을 단일 표적이 아닌 네트워크 교란(network perturbation)으로 이해해야 한다고 주장하였다. 이 관점에서 보면, 진세노사이드처럼 여러 핵수용체에 약하게 결합하는 물질의 약리학적 의미는 각론 수준에서는 포착할 수 없다.

셋째 이유는 핵수용체 계(核受容體系)가 전형적인 복잡 적응계(複雜適應系, complex adaptive system)의 속성을 보이기 때문이다. 복잡 적응계는 다수의 구성 요소가 비선형(非線形, nonlinear) 상호작용을 통해 자기 조직화(self-organization)와 견고함(robustness)을 나타내는 계이다 [2)]. 핵수용체 48종은 리간드·공조절자(coregulator)·DNA 반응 요소(response element)라는 세 차원의 연결을 통해 서로 교차하며, 이 교차의 양상은 단순한 선형 경로도(pathway diagram)로는 표현할 수 없다.

넷째 이유는 견고함의 정량적(定量的) 이론이 이미 다른 분야에서 성숙해 있기 때문이다. Kitano [101)]는 생물학적 견고함을 "계가 교란에 직면하여 기능을 유지하는 성질"로 정의하고, 그 원천을 네 가지로 분류하였다. 시스템 통제(system control), 대안 기전(fail-safe mechanism), 모듈성(modularity), 그리고 축중성(degeneracy)이 그것이다. 이 네 원천 가운데 축중성이야말로 핵

수용체 네트워크에서 가장 두드러지며, 16.2절에서 상세히 다룬다.

다섯째로, 그래프 이론(graph theory)이 생물 네트워크에 적용되면서 밝혀진 구조적 보편성이 핵수용체 계에도 관찰된다. 생물 네트워크의 다수는 척도 없는 네트워크(scale-free network) 또는 좁은 세상 네트워크(small-world network)의 특성을 보인다 [3,4]. 척도 없는 네트워크는 소수의 허브(hub) 노드가 다수의 연결을 집중하고, 대부분의 노드는 소수의 연결만 갖는 멱함수(冪函數, power-law) 차수 분포를 보인다. 핵수용체 상호작용 네트워크에서 RXR는 전형적 허브에 해당하며, 15장에서 본 대로 최소 14종의 이형이량체(heterodimer) 파트너를 갖는다.

여섯째로, 좁은 세상 속성(small-world property)은 네트워크의 임의 두 노드 사이의 평균 경로 길이가 노드 수에 비해 매우 짧은 것을 뜻한다. 핵수용체 네트워크에서 이 속성은 한 수용체의 활성 변화가 공조절자 풀(coregulator pool)의 재분배를 통해 멀리 떨어진 다른 수용체의 활성에 빠르게 전달될 수 있음을 의미한다. Fifteenth장에서 본 공조절자 분배 문제(squelching)가 그 전형적 사례다.

이러한 이론적 틀은 인삼(人蔘, Panax ginseng)의 약리학에 직접 적용된다. 진세노사이드(ginsenoside)는 단일 핵수용체에 대한 친화도가 일반적으로 마이크로몰(μM) 수준이어서 합성 리간드보다 100배 이상 약하지만, 적어도 GR, ERα, ERβ, PPARγ, LXRα, FXR, PXR 등 다수의 핵수용체에 결합이 보고되었다 [5]. 이러한 다중 약한 결합의 약리적 의미를 평가하려면, 단일 수용체의 용량–반응(dose–response)이 아니라 네트워크 수준의 교란 이론이 필요하다. 이 장은 그 이론의 첫 단추를 끼운다.

요약하면, 이론이 필요한 이유는 다음과 같이 정리된다. (1) 환원주의적 각론은 네트워크 행동을 예측하지 못한다. (2) 네트워크 약리학은 다중 표적 작용을 평가하는 새로운 틀을 제공한다. (3) 핵수용체 계는 복잡 적응계의 구조적 특성(척도 없는, 좁은 세상)을 보인다. (4) 진세노사이드의 다중 약한 조절이라는

특성은 이 이론적 틀 안에서만 제대로 논의될 수 있다. 이하 16.2–16.4절에서 중복성의 개념을, 16.5–16.8절에서 시소효과의 개념을 전개한다.

표 16-1. 핵수용체 네트워크의 복잡계 특성 요약

특성	정의	핵수용체 계의 사례	출처
척도 없는 분포	소수 허브가 연결 집중	RXR 허브 (14+ 파트너)	Barabási & Albert, 1999
좁은 세상	평균 경로 짧음	공조절자 매개 원거리 전달	Watts & Strogatz, 1998
견고함	교란 시 기능 유지	PPARα KO 시 평상시 정상	Kitano, 2004
축중성	다른 구조 같은 기능	GR/MR 코르티솔 이중 인식	Edelman & Gally, 2001
모듈성	기능 단위 분리 가능	대사·면역·생식 모듈	Hartwell et al., 1999

16.2 중복성인가 축중성인가

먼저 용어를 벼린다. 공학에서 중복성(**重複性**, redundancy)은 똑같은 예비 부품을 여벌로 두는 것이다. 비행기의 유압 계통이 세 벌인 것처럼, 동일한 부품이 하나 고장 나도 나머지가 같은 일을 한다. 이 공학적 중복성의 핵심 조건은 요소들 사이의 구조적 동일성(structural identity)이다. 교환 가능한 예비 부품(interchangeable spare parts)이어야 하며, 한 부품이 고장 나면 나머지가 정확히 같은 기능을 수행한다 [6].

그러나 생물의 견고함은 이런 판박이 여벌보다 다른 방식에 더 많이 기댄다. 구조가 다른 요소들이 같은 기능을 낼 수 있는 성질, 곧 축중성(**縮重性**, degeneracy)이다. Edelman과 Gally [105]는 이 축중성이야말로 복잡한 생물계의 보편 원리이며, 진화가 만들어 내는 견고함의 주된 원천이라고 정리했다. 그들의 정의를 정확히 옮기면, 축중성이란 "구조적으로 상이한 요소들이 동일한 기능 또는 출력을 수행할 수 있는 능력"이다. 이 정의에서 핵심은 '구조적으로 상이한'이라는 수식어다. 판박이 여벌에서는 요소들이 구조적으로 동일하지만, 축중성에서는 요소들이 구조적으로 다르면서도 기능적으로 수렴한다.

Edelman과 Gally [105]가 제시한 축중성의 사례는 생물학의 거의 모든 수준을 관통한다. 유전 부호(genetic code)에서 서로 다른 코돈(codon)이 같은 아미노산을 지정하는 것, 면역계에서 서로 다른 항체(antibody) 구조가 같은 항원(antigen)을 인식하는 것, 신경계에서 서로 다른 뉴런 회로가 같은 운동 출력을 산출하는 것이 모두 축중성의 사례다. 이들을 관통하는 공통점은 요소들이 한 맥락(context)에서는 같은 기능을 수행하지만, 다른 맥락에서는 각자 다른 기능을 수행한다는 점이다.

축중성
degeneracy. 구조가 다른 요소들이 같은 기능을 낼 수 있는 성질. 판박이 여벌(중복)과 구별된다. Edelman & Gally [^116]가 생물학적 견고함의 보편 원천으로 제안하였다.

축중성이 진화의 산물인 이유를 더 상세히 짚어 둘 필요가 있다. 판박이 여벌은 두 유전자가 정확히 같은 일을 하는 상태인데, 이런 상태는 진화적으로 불안정(**不安定**)하다. 유전자 중복(gene duplication) 직후 두 사본(copy)은 서열이 동일하므로 기능도 동일하다. 그러나 한쪽에 유해 돌연변이(deleterious mutation)가 축적되어도 표현형(phenotype)에 변화가 없으므로 정화 선택(purifying selection)이 그 돌연변이를 걸러 내지 못한다. 그 결과 한쪽 사본은 위유전자화(**僞遺傳子化**, pseudogenization)되어 침묵하거나, 새로운 기능을 획득하는 신기능화(**新機能化**, neofunctionalization), 또는 원래 기능을 분할하는 부기능화(**副機能化**, subfunctionalization)로 표류한다 [7,8].

이 진화 역학이 핵수용체 가족에 직접 적용된다. 11장에서 본 대로 핵수용체 상위 가족(superfamily)은 약 5억 년 전 무척추동물–척추동물 분기 이전부터 시작된 유전자 중복의 산물이다 [9]. 초기의 판박이 여벌 상태에서 출발한 수용체 쌍들은 시간이 흐르면서 리간드 특이성, DNA 결합 특이성, 조직 발현 패턴에서 분화하여 축중성 관계로 이행하였다. GR와 MR가 그 전형이다. 둘은 공통 조상에서 갈라졌으며, 코르티솔이라는 하나의 리간드에 둘 다 반응하지만(기능적 수렴), 리간드 결합 친화도(MR: Kd ≈ 0.5 nM; GR: Kd ≈ 20 nM), 조직 분포, 표적 유전자가 현저히 다르다 [10].

둘의 차이는 이 책의 논의에서 결정적이다. 판박이 여벌은 평상시엔 놀다가(idle) 고장 시에만 나서는 수동적 예비(passive backup)이지만, 축중성 요소들은 평상시에 각자 조금씩 다른 일을 하다가(active divergence) 필요할 때 서로의 빈자리를 메우

는 능동적 보상(active compensation)이다. Whitacre와 Bender[106]는 이 능동적 보상 능력이 단순한 견고함을 넘어 진화 가능성(evolvability)을 높인다고 주장했다. 축중성 요소들이 각자 다른 맥락에서 기능하므로 새로운 환경 변화에 대한 적응의 원재료 가 되기 때문이다.

축중성의 정량적 측정도 시도되고 있다. Tononi, Sporns, Edelman[117]은 신경 네트워크의 축중성을 상호 정보량(mutual information)으로 측정하는 방법을 제안했다. 두 요소 집합이 동일한 출력 분포를 생성할 때 높은 축중성 값을 갖는다. 이 측정법을 핵수용체 네트워크에 적용한 연구는 아직 없지만, 원리적으로 공유 표적 유전자의 비율을 통해 축중성 지수를 산출할 수 있다. 예컨대, GR와 PPARα의 표적 유전자 겹침은 간(肝)에서 약 15–20%로 추정되며, GR와 MR의 겹침은 신장(腎臟)에서 약 30–40%로 더 높다[11].

표 16-2. 중복성과 축중성의 비교

구분	중복성(redundancy)	축중성(degeneracy)	출처
요소 구조	동일	상이	Edelman & Gally, 2001
평상시 기능	동일 (예비 대기)	각자 다름	Edelman & Gally, 2001
보상 방식	수동적 대체	능동적 수렴	Whitacre & Bender, 2010
진화 안정성	불안정 (위유전자화)	안정 (부기능화)	Force et al., 1999
진화 가능성	낮음	높음	Whitacre & Bender, 2010
생물 사례	중복 유전자 직후	GR/MR, ERα/ERβ	Arriza et al., 1987

축중성 개념은 약리학에도 중요한 함의를 갖는다. 판박이 여벌 계에서는 하나의 예비를 차단해도 나머지 예비가 동일한 기능을 수행하므로 약물 효과가 나타나지 않는다. 축중성 계에서는 사정이 더 복잡하다. 하나의 요소를 차단하면 다른 요소가 보상하되, 보상의 정도는 맥락(조직, 시간, 대사 상태)에 따라 다르다. 이 맥락 의존적 보상이야말로 핵수용체 표적 약물의 조직 특이적(tissue-specific) 효과와 부작용을 설명하는 열쇠다.

진세노사이드와의 접점은 여기서 드러난다. 진세노사이드 Rg1은 GR에 약한 작용제(agonist) 활성을 보이면서 동시에

ER β에도 결합이 보고되었다 [12,13]. 이 두 수용체는 구조적으로 상이하지만 스트레스 반응이라는 기능적 맥락에서 부분적으로 수렴한다. 즉, 진세노사이드의 다중 수용체 결합은 축중성 계의 여러 노드를 동시에 건드리는 것이며, 이는 공학적 중복의 예비 부품을 하나 건드리는 것과는 질적으로 다른 교란 양식이다. 이 차이의 약리적 귀결은 16.4절과 41장에서 상세히 다룬다.

마지막으로, 이 장에서 '중복성'이라는 용어를 사용할 때의 관례를 정한다. 엄밀히는 핵수용체 간의 관계 대부분이 축중성에 해당하지만, 생물학 문헌에서 '중복성(redundancy)'은 축중성을 포함하는 느슨한 의미로 널리 쓰인다. 이 장에서도 일반적 논의에서는 '중복성'을 넓은 뜻으로 쓰되, 판박이 여벌과의 구별이 필요한 맥락에서는 '축중성'을 명시적으로 사용한다.

16.3 핵수용체 가족에 새겨진 중복성

중복성은 핵수용체 가족의 구조에 여러 층(layer)으로 새겨져 있다. 이 절에서는 세 층, 곧 유전자 중복(gene duplication), 리간드 겹침(ligand overlap), 경로 겹침(pathway convergence)을 차례로 살피고, 각 층에서 구체적 실험 증거를 제시한다. 세 층은 독립적이 아니라 서로 강화하며, 그 결과 핵수용체 네트워크는 단일 지점 고장(single-point failure)에 대해 높은 내성을 보인다.

첫째 층은 유전자 중복(**遺傳子重複**, gene duplication)이다. 11장에서 본 대로 핵수용체 상위 가족은 조상 유전자의 반복 중복과 전체 게놈 중복(whole-genome duplication)으로 확대되었다. 척추동물 계통에서 두 차례의 전체 게놈 중복(2R 가설)이 일어났으며, 이 사건이 핵수용체를 현재의 48종(인간 기준)으로 확장하는 데 결정적이었다 [14]. 유전자 중복의 직접적 결과로 서로 닮은 형제(paralog)들이 겹치는 관할을 나눠 갖게 되었다. GR(NR3C1)와 MR(NR3C2), ER α (NR3A1)와 ER β (NR3A2), PPAR α (NR1C1)·PPAR δ (NR1C2)·PPAR γ (NR1C3)가 그 산물이다.

유전자 중복 후 형제 수용체 사이의 서열 유사도(sequence identity)는 시간이 흐르면서 감소하지만, 기능적 겹침은 상당 부분 유지된다. 이 유지의 정도를 정량화한 연구를 살펴보자. Bookout 등 [109]은 생쥐 39종 조직에서 핵수용체 48종의 mRNA 발현을 정량 RT-PCR로 측정하여 발현 지도(expression atlas)를 작성하였다. 이 지도에서 형제 수용체 쌍의 발현 패턴 상관 계수(Pearson r)는 PPARα – PPARδ 간 0.42, ERα – ERβ 간 0.31, GR – MR 간 0.28로, 비형제 쌍(평균 r = 0.08)에 비해 유의하게 높았다. 이 발현 겹침은 축중성의 첫 번째 조건, 곧 같은 세포에 두 형제가 공존해야 보상이 가능하다는 조건의 충족을 보여 준다.

표 16-3. 인간 핵수용체 주요 형제 쌍의 유전자 중복 특성

형제 쌍	LBD 서열 유사도 (%)	분기 시점 (백만 년 전, 추정)	공유 리간드 사례	출처
GR / MR	57	약 450	코르티솔	Bridgham et al., 2006
ERα / ERβ	56	약 450	17β-에스트라디올	Thornton, 2001
PPARα / PPARγ	68	약 450	지방산, 피브레이트 유도체	Michalik et al., 2006
LXRα / LXRβ	77	약 450	옥시스테롤	Peet et al., 1998
RARα / RARγ	86	약 350	올-트랜스 레티노산	Germain et al., 2006

둘째 층은 리간드 겹침(ligand overlap)이다. 하나의 리간드가 여러 핵수용체에 결합하는 현상은 형제 쌍 내에서만 일어나지 않는다. 계통적으로 먼 수용체들 사이에서도 리간드 교차(cross-reactivity)가 관찰된다. 담즙산(bile acid)인 케노데옥시콜산(chenodeoxycholic acid, CDCA)은 파르네소이드 X 수용체(FXR)의 내인성 리간드이면서 동시에 PXR에도 결합한다 [15]. 옥시스테롤(oxysterol)인 27-하이드록시콜레스테롤은 LXR의 리간드이면서 ERα에 대한 선택적 조절자(SERM)로도 기능한다 [16]. 이 리간드 겹침은 핵수용체의 리간드 결합 포켓(LBP)이 형제 쌍 사이뿐 아니라 먼 수용체 사이에서도 일정한 구조적 유사성을 유지함을 의미한다.

리간드 겹침의 생리적 의미는 호르몬 신호의 다중 읽기(multiple readout)에 있다. 14장에서 논의한 대로 코르티솔은 GR와 MR에 다른 친화도로 결합하여, 기저 농도에서는 MR만, 스트레스 농도에서는 GR까지 활성화하는 농도 부호화(concentration coding) 장치로 기능한다. 이 원리는 다른 리간드에도 적용된다. 지방산(fatty acid)은 농도와 사슬 길이에 따라 PPARα, PPARδ, PPARγ에 다르게 분배되며, 이 분배가 지방산 산화(oxidation), 저장(storage), 인슐린 감수성(insulin sensitivity)이라는 서로 다른 대사 출력의 비율을 정한다 [17].

셋째 층은 경로 겹침(pathway convergence)이다. 구조도, 리간드도 다른 수용체들이 같은 표적 유전자(target gene)에 수렴하는 현상이다. 전사체 분석(transcriptomics)과 ChIP-seq(chromatin immunoprecipitation followed by sequencing) 연구는 이 수렴의 규모를 드러냈다. Kuo 등 [110]은 간세포에서 GR, PPARα, HNF4α의 게놈 결합 부위를 비교하여, 세 수용체의 결합 부위 가운데 약 25%가 공유됨을 보고하였다. 이 공유 부위에서 세 수용체는 같은 표적 유전자의 발현을 독립적으로 활성화할 수 있으며, 이는 경로 수준의 축중성에 해당한다.

세 층의 중복성이 만들어 내는 견고함의 증거는 유전자 결손(knockout) 실험이 체계적으로 보여 준다. 이 점에서 핵수용체 결손 생쥐의 표현형 패턴은 주목할 만하다. 다수의 핵수용체 결손 생쥐가 정상 사육 조건에서 겉보기 정상 표현형(overtly normal phenotype)을 보이며, 표현형 이상은 특정 도전(challenge) 조건에서만 드러난다. 15장에서 본 PPARα 결손 생쥐가 그 전형이다. 이 생쥐는 정상 식이에서 거의 정상이지만, 24시간 절식(fasting)이라는 도전에서 간 지방 축적, 저혈당, 케톤체 생성 부전을 보인다 [18]. 이 조건부 표현형(conditional phenotype)은 중복 계의 보상 한계가 도전 조건에서 드러남을 의미한다.

표 16-4. 핵수용체 단일 결손 생쥐의 조건부 표현형 사례

결손 수용체	정상 조건 표현형	표현형 드러나는 도전 조건	도전 시 주요 이상	출처
PPARα	거의 정상	절식 24h	간 지방 축적, 저혈당	Kersten et al., 1999
LXRα	거의 정상	고콜레스테롤 식이	간 콜레스테롤 축적	Peet et al., 1998
FXR	거의 정상	콜산 부하	간 독성, 담즙울체	Sinal et al., 2000
PXR	거의 정상	제노바이오틱 노출	해독 장애	Staudinger et al., 2001
CAR	거의 정상	페노바르비탈 투여	간 비대 소실	Wei et al., 2000

반면, 이중 결손(double knockout)은 단일 결손보다 훨씬 심한 표현형을 보이는 경우가 많으며, 이는 축중성 보상이 무너졌음을 직접 증명한다. PPARα/PPARδ 이중 결손 생쥐는 단일 결손 때보다 훨씬 심한 지방간(脂肪肝)과 인슐린 저항을 보인다[19]. ERα/ERβ 이중 결손 암컷 생쥐는 각 단일 결손보다 더 완전한 생식 불능을 보인다[20]. 이 이중 결손 실험 결과는 형제 수용체 사이의 축중성 보상이 생리적으로 실재하며, 그 보상이 제거되면 계의 취약성이 급격히 드러남을 보여 준다.

이 세 층의 중복성은 진세노사이드 연구에도 중요한 배경을 제공한다. 진세노사이드 화합물 K(compound K, CK)는 장내 세균에 의해 생성되는 진세노사이드 대사체로, PPARγ 활성화(EC50 ≈ 10 μM)와 LXRα 활성화가 동시에 보고되었다[21,22]. PPARγ와 LXRα는 형제가 아닌(비형제) 수용체 쌍이지만, 지질 대사라는 기능적 맥락에서 표적 유전자를 공유한다. 이 사실은 진세노사이드 대사체가 셋째 층(경로 겹침) 수준에서 핵수용체 중복성 네트워크와 상호작용함을 시사하며, 단일 수용체 작용제(single receptor agonist)와는 질적으로 다른 약리학적 프로파일을 가질 가능성을 열어 준다.

[그림 16-1 자리]

위에서 아래로 3단 구조. (1) 유전자 중복: 조상 핵수용체 1개에서 화살표가 갈라져 형제 수용체 여럿(GR, MR, AR, PR)으로 확장. 각 형제는 구조적으로 유사하나 다른 색으로 표시. (2) 리간드 겹침: 중앙에 코르티솔·지방산·옥시스테롤 등 리간드가 놓이고, 각 리간드에서 여러 수용체로 화살표. 화살표 굵기는 친화도에 비례. (3) 경로 겹침: 하단에 표적 유전자군(CYP3A4, ABCA1, PEPCK 등)이 놓이고, 여러 수용체에서 같은 유전자군으로 수렴하는 화살표. 세 층이 수직으로 연결되어 네트워크 견고함을 구축하는 구조를 표현

저자 작성(개념도)

그림 16-1. 중복성의 세 층

16.4 중복성의 값 — 왜 개입이 어려운가

중복성은 생물에게 축복(blessing)이지만 개입하는 자에게는 저항(resistance)이다. 하나의 표적을 완전히 차단해도 계가 우회로(bypass)로 원래 상태를 회복하려 들기 때문이다. 이 현상은 약리학에서 표적 약물 저항(target drug resistance)의 주요 기전 가운데 하나이며, 항암제(anticancer agent) 분야에서 가장 체계적으로 연구되어 왔다 [23].

핵수용체 표적 약물에서 중복성 저항의 전형적 사례는 티아졸리딘디온(thiazolidinedione, TZD) 계열 PPARγ 작용제다. 로시글리타존(rosiglitazone)과 피오글리타존(pioglitazone)은 PPARγ를 강력하게 활성화하여 인슐린 감수성을 개선하지만, 장기 사용 시 체중 증가, 부종, 심부전 위험 증가라는 부작용이 나타났다 [24]. 이 부작용의 기전 가운데 하나는 PPARγ의 과도한 단독 활성화가 지방 조직에서의 지방 축적을 촉진하고, PPARα가 매개하는 지방산 산화 경로는 그대로 두어 에너지 균형이 한쪽으로 치우치는 것이다. 이는 축중성 계의 한 노드만 강하게 밀 때 나타나는 네트워크 불균형(network imbalance)의 전형이다.

더 일반적으로, 견고한 생물 네트워크에 대한 단일 표적 개입의 한계는 제어 이론(control theory)의 관점에서 설명할 수 있다. Kitano [118]는 생물학적 견고함이 "견고함–취약 교환(robustness–fragility trade–off)"을 따른다고 주장했다. 특정 교란에 대한 견고함은 반드시 다른 교란에 대한 취약성과 짝을 이루며, 이 교환은 계의 구조적 제약에서 비롯된다. 핵수용체 네트워크에서 이 원리는 다음과 같이 발현된다. 단일 수용체의 리간드 결손에 대해서는 형제 수용체의 보상이 견고함을 제공하지만, 전체 형제군의 동시 교란에 대해서는 보상 자원이 고갈되어 취약해진다.

이 견고함–취약 교환은 척도 없는 네트워크의 공격 내성(attack tolerance) 연구에서도 확인된다. Albert, Jeong, Barabási [119]는 척도 없는 네트워크가 무작위 노드 제거(random node removal)에는 높은 내성을 보이지만, 허브 노드의 표적 공격(targeted attack on hubs)에는 급격히 붕괴함을 이론적·수치적으로 보였다. 핵수용체 네트워크에서 RXR는 최대 허브이므로, RXR의 기능 상실은 14종 이상의 이형이량체 경로를 동시에 교란하여 계 전체에 파급할 것이다. 실제로 RXRα 전신 결손 생쥐는 배아 치사(embryonic lethal)를 보여 이 예측과 일치한다 [25].

이 사실은 이 책의 중심 물음에 양면(兩面)으로 작용한다. 한 면에서, 중복성은 인삼 효과에 대한 회의(懷疑)의 근거다. 마이크로몰 이하의 약한 리간드가 어느 한 핵수용체를 살짝 건드린들, 축중성 계가 그 미동(微動)을 흡수해 버리지 않겠는가. 이 회의는 정당한 물음이며, 양적 분석이 필요하다. 진세노사이드 Rb1의 GR 결합 친화도는 Kd $\approx$ 10 μM 수준으로 추정되며 [26], 이는 합성 GR 작용제 덱사메타손(dexamethasone)의 Kd $\approx$ 5 nM에 비해 약 2,000배 약하다. 이 약한 결합이 GR 축중성 파트너(MR, AR)의 보상 범위 안에 머무른다면, 순 효과(net effect)는 사실상 영(零)에 가까울 수 있다.

다른 면에서, 중복성은 다른 전략의 근거가 된다. 계가 우회로로 저항하는 것은 하나의 지점만 밀 때다. 만약 여러 지점을 동시에 약하게 밀면, 우회로들이 동시에 약해져 계가 저항하기 어

려워진다. 이 원리는 네트워크 약리학에서 "다중 표적 약물(multi-target drug)" 또는 "조합 치료(combination therapy)"의 이론적 근거이다 (Csermely, Agoston, & Pongor, 2005). Csermely 등 [111]은 네트워크의 부분 억제(partial inhibition)가 여러 노드에 분산될 때, 동일한 총 억제량이 단일 노드에 집중될 때보다 계 전체의 출력 변화가 더 클 수 있음을 이론적으로 보였다.

이 다중 약한 조절(**多重弱調節**, multi-target weak modulation) 가설을 핵수용체 네트워크에 적용하면 다음과 같은 시나리오가 성립한다. 진세노사이드가 GR, PPARγ, LXRα, FXR 각각에 10–20% 수준의 약한 활성 변화를 유도한다고 가정하자. 각각의 변화는 축중성 파트너의 보상 범위 안에 있어 단독으로는 순 효과가 미미하다. 그러나 네 수용체가 지질 대사라는 공통 표적 유전자군에 수렴한다면, 표적 유전자 수준에서의 변화는 네 개의 약한 기여가 합산되어 보상 역치(compensation threshold)를 넘을 수 있다. 이 가능성은 아직 이론적 추론 단계이며, 41장에서 정량적 모델로 검증한다.

다중 약한 조절의 개념을 뒷받침하는 네트워크 이론적 논거가 추가로 있다. Alon [120]의 네트워크 모티프(network motif) 분석에서, 생물 네트워크에 반복적으로 나타나는 연결 패턴 가운데 "다중 입력 모듈(multi-input module, MIM)"이 있다. MIM에서는 여러 전사 인자(transcription factor)가 공통 표적 유전자 집합을 조합적(combinatorial)으로 조절한다. 핵수용체 네트워크의 경로 겹침(16.3절 셋째 층)은 전형적 MIM에 해당하며, 이 구조에서 약한 입력들의 동시 변화는 산술적 합산이 아닌 논리적 조합(logical combination)으로 출력에 반영될 수 있다.

이 논리적 조합의 구체적 사례로 글루코네오제네시스(gluconeogenesis, 당신생) 유전자 PEPCK(phosphoenolpyruvate carboxykinase)의 프로모터를 들 수 있다. PEPCK 프로모터에는 GR 반응 요소(GRE), PPARα 반응 요소(PPRE), HNF4α 결합 부위, FOXO1 결합 부위가 겹쳐 배치되어 있으며, 이 네 전사 인자의 조합적 입력이 PEPCK 발현량을 정한다 [27]. 한 전사 인자의 약한 변화는 나머

지 셋이 보상하지만, 셋 이상이 동시에 변하면 보상이 불완전해진다. 진세노사이드가 GR와 PPAR α를 동시에 약하게 활성화한다면, PEPCK 발현에 대한 순 효과는 각각의 단독 효과 합보다 클 수 있다.

중복성이 단일 표적 약물에 불리한 이유를 다른 각도에서 보여 주는 것은 약물 개발의 실패율 통계다. Hay 등 [112]의 분석에 따르면 임상 1상에서 승인까지의 전체 성공률은 약 10%이며, 가장 높은 실패율은 임상 2상(효능 증명 단계)에서 나타난다. 이 높은 실패율의 한 원인은 생체 내(in vivo) 네트워크가 시험관 내(in vitro) 단일 표적 분석으로 예측한 것보다 훨씬 강한 보상 기전을 발동하기 때문이다. 핵수용체 표적 약물도 예외가 아니다. FXR 작용제 오베티콜산(obeticholic acid)은 시험관 내에서 강력한 FXR 활성화를 보이지만, 임상에서 LDL 콜레스테롤 상승이라는 의외의 부작용이 나타났으며, 이는 FXR 활성화가 LXR 경로를 억제하는 시소효과(16.5절)에 의한 것으로 해석된다 [28].

이러한 맥락에서 진세노사이드의 약한 다중 결합은 두 가지 상반된 해석을 받는다. 비관적 해석은 개별 수용체에 대한 효과가 너무 약해서 생리적 의미가 없다는 것이다. 낙관적 해석은 약하지만 여러 노드에 분산된 교란이 네트워크 수준에서 보상을 회피하는 독특한 약리학적 양식을 구성한다는 것이다. 이 두 해석 사이의 판정은 정량적(quantitative) 데이터에 의존한다. 판정에 필요한 핵심 매개변수는 (1) 각 수용체에 대한 결합 친화도와 세포 내 달성 가능 농도, (2) 축중성 파트너의 보상 용량(compensation capacity), (3) 경로 겹침 부위에서의 입력 통합 규칙(input integration rule)이다.

표 16-5. 진세노사이드의 핵수용체 결합과 보상 맥락

진세노사이드	표적 수용체	보고된 활성 (IC50/EC50, μM)	축중성 파트너 (보상 후보)	보상 검증 여부	출처
Rg1	GR	약 10 (추정 Kd)	MR, AR	미검증	Du et al., 2003
Rg1	ER β	약 15	ER α	미검증	Chan et al., 2002
Rb1	PPAR γ	약 20	PPAR α, PPAR δ	미검증	Chan et al., 2012
CK	PPAR γ	약 10	PPAR α, PPAR δ	미검증	Hwang et al., 2012
CK	LXR α	약 30	LXR β	미검증	Im et al., 2012
Rh2	GR	약 8	MR, AR	미검증	Lee et al., 2003

위 표에서 '보상 검증 여부' 열이 모두 '미검증'인 점은 주목할 만하다. 현재까지 진세노사이드의 핵수용체 효과를 축중성 보상의 맥락에서 체계적으로 평가한 연구는 없다. 이 빈자리는 41장에서 제안하는 다중 약한 조절 모델이 실험적으로 검증 가능한 예측을 산출할 수 있는 영역이며, 향후 연구의 우선 과제가 된다. 구체적으로, 진세노사이드를 형제 수용체 이중 결손 세포주에 처리하여 야생형(wild-type) 대비 효과 크기의 변화를 측정하면, 축중성 보상이 진세노사이드 효과를 실제로 흡수하는지를 직접 시험할 수 있다. Oh 등 [113]은 복합 진세노사이드 추출물이 PPAR γ와 LXR α 리포터 분석에서 동시 활성화를 보임을 보고한 바 있으며, 이는 다중 표적 동시 교란이 실험적으로 관찰 가능한 수준임을 시사한다.

16.5 시소효과 — 정의와 세 기전

이 장의 전반부(16.1 – 16.4)가 하나의 요소가 빠질 때 나머지가 빈자리를 메우는 중복성을 다루었다면, 이제 반대 방향—하나의 요소가 과도하게 활성화될 때 나머지가 눌리는 현상—으로 전환한다. 다대다 배선(**多對多配線**, many-to-many wiring)에서 한 노드의 활성을 강하게 밀어 올리면, 그 노드와 자원·리간드·되먹임 회로를 공유하는 이웃 노드들은 자원을 빼앗기거나 억제 신호를 받아 활성이 내려간다. 본서는 이 연동적 반대 방향

변화를 시소효과(seesaw effect)라 칭한다. 시소효과는 은유가 아니라 다대다 배선의 물질적 귀결이며, 그 기전(機轉)은 크게 셋으로 정리된다.

시소효과
본서의 용어. 한 핵수용체·리간드의 변화가 공유 자원 경쟁·리간드 경쟁·되먹임 연동을 통해 다른 경로의 반대 방향 변화로 나타나는 현상.

시소효과가 다대다 배선의 필연적(必然的) 귀결인 이유를 형식적으로 서술할 수 있다. N개의 핵수용체(核受容體, nuclear receptor)가 M개의 공유 자원—파트너 단백질, 보조인자(補助因子, coregulator), 공통 리간드(ligand)—을 나눠 쓰는 계(系)에서, 자원 총량은 유한(有限)하다. 질량 보존(質量保存, conservation of mass)의 논리에 의해, 어떤 수용체 A가 자원 X를 더 많이 점유하면 나머지 수용체들이 쓸 수 있는 자원 X의 양은 정확히 그만큼 줄어든다. 이 논증은 열역학이 아니라 단순한 산술이다. 그러므로 공유 자원이 존재하는 한, 한 경로의 활성 증가가 다른 경로의 활성 감소를 유발하지 않는 것이 오히려 설명을 요구하는 특수한 경우다.

첫째 기전은 공유 자원의 경쟁(共有資源競爭, shared resource competition)이다. 15장에서 논의한 레티노이드 X 수용체(retinoid X receptor, RXR) 공유가 이 기전의 대표적 사례다. RXR은 최소 11종의 제2형(type II) 핵수용체—레티노산 수용체(retinoic acid receptor, RAR), 갑상선호르몬 수용체(thyroid hormone receptor, TR), 비타민 D 수용체(vitamin D receptor, VDR), 퍼옥시좀 증식인자 활성화 수용체 $\alpha \cdot \gamma \cdot \delta$ (peroxisome proliferator–activated receptor, PPAR α, PPAR γ, PPAR δ), 간 X 수용체 $\alpha \cdot \beta$ (liver X receptor, LXR α, LXR β), 파르네소이드 X 수용체(farnesoid X receptor, FXR), 프레그난 X 수용체(pregnane X receptor, PXR), 구성적 안드로스탄 수용체(constitutive androstane receptor, CAR)—와 의무적 이종이량체(obligate heterodimer)를 형성한다 [29]. 이 파트너들은 모두 RXR의 리간드 결합 도메인(ligand-binding domain, LBD) 표면을 통해 경쟁적으로 결합하므로, 한 파트너가 RXR을 끌어가면 다른 파트너가 쓸 수 있는 유리(遊離) RXR 풀(pool)이 줄어든다.

이 경쟁의 정량적 귀결을 세포 기반 리포터 분석(reporter assay)으로 입증한 연구들이 있다. Forman 등 [30]은 CV-1 세포

에 각 핵수용체 발현 벡터(expression vector)와 해당 반응 요소(response element) 구동 리포터 플라스미드를 공동 형질전환(co-transfection)하는 방법으로, 서로 다른 RXR 이종이량체 경로들 사이의 교차 억제(cross-inhibition)를 측정하였다. RAR 발현 벡터를 과량 도입하면, 같은 세포에서 PPARγ 반응 요소(PPRE) 구동 리포터 활성이 40–60 % 감소하며, RXR 발현 벡터를 함께 과량 도입하면 억제가 해소되었다 [30]. 이 현상은 원래 효모(酵母) 전사인자에서 기술된 억압(抑壓, squelching; Gill & Ptashne, 1988)의 핵수용체 판본이다. 과잉 발현된 수용체가 RXR을 격리(sequestration)하여 다른 이종이량체의 형성을 물리적으로 차단하는 데서 발생한다. Evans와 Mangelsdorf [107]는 세포 내 RXR 농도가 그 파트너 수용체들의 합산 농도보다 낮은 조건—대부분의 생리적 세포 유형이 이에 해당한다—에서 이 억압이 불가피함을 지적하였다. 즉, RXR은 핵수용체 신호의 허브(hub)이자 병목(bottleneck)이다.

공유 자원 경쟁의 두 번째 층위(層位)는 전사 보조활성인자(transcriptional coactivator) 풀의 경쟁이다. 핵수용체가 표적 유전자를 활성화하려면 리간드 의존적 전사활성화 도메인(activation function-2, AF-2)에 보조활성인자를 모집해야 한다. 스테로이드 수용체 보조활성인자 가족(SRC family)—SRC-1(NCOA1), SRC-2(GRIP1/TIF2, NCOA2), SRC-3(ACTR/AIB1, NCOA3)—은 LXXLL 모티프(NR box)를 통해 리간드 결합 상태의 핵수용체와 상호작용하며, 이들의 세포 내 총량은 제한되어 있다 [31]. CBP(CREB-binding protein)와 p300 역시 히스톤 아세틸전달효소(histone acetyltransferase, HAT) 활성을 제공하는 공유 보조인자로서, 핵수용체뿐 아니라 AP-1(activator protein-1), NF-κB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) 등 다수의 전사인자가 함께 경쟁한다.

이 보조인자 경쟁의 고전적 실증이 Kamei 등 [32]의 연구다. 이들은 HeLa 세포에서 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR) 의존적 리포터와 AP-1 의존적 리포터를 각각 측정하는 이중 리포터 분석(dual reporter

억압(squelching)
과잉 발현된 전사인자 또는 수용체가 공유 보조인자·파트너를 격리하여 다른 전사인자의 활성을 감소시키는 현상. Gill과 Ptashne [^108]이 효모에서 처음 기술하였다.

RXR 허브
RXR을 중심에 두고 11개 파트너 수용체가 방사형으로 연결된 도해. 한 파트너의 결합이 강해지면 나머지 연결선이 얇아지는 모식.

assay), 그리고 CBP에 대한 면역침전법(immunoprecipitation)을 이용하여, GR이 리간드 의존적으로 CBP를 모집할 때 AP-1 경로의 전사 활성이 30–50 % 감소하고, 역으로 AP-1 경로가 활성화되면 GR 의존적 전사가 동등한 수준으로 줄어듦을 보였다 [32]. 이 상호 억압은 CBP 과발현에 의해 부분적으로 해소되었으므로, CBP가 두 경로 사이의 경쟁적 병목임이 직접 증명된 셈이다. McKenna와 O'Malley [114]는 이 원리를 확장하여, 서로 다른 핵수용체들이 세포 내 보조인자 풀을 두고 벌이는 경쟁이 세포 유형별 신호 통합(signal integration)의 핵심 기제라고 제안하였다. 보조인자의 발현량이 세포 유형마다 다르므로, 같은 리간드 입력이라도 보조인자 풍부도(□富度, abundance)에 따라 시소의 방향과 크기가 달라진다.

표 16-6. 공유 자원 경쟁의 정량적 사례

공유 자원	경쟁 파트너	실험 계	억압 정도	출처
RXR	RAR vs PPARγ	CV-1 세포, 공동형질전환 리포터 분석	PPARγ 리포터 활성 40–60 % 감소	Forman et al., 1995
CBP/p300	GR vs AP-1	HeLa 세포, 이중 리포터 분석	상호 전사 활성 30–50 % 감소	Kamei et al., 1996
SRC-1	ERα vs PPARγ	MCF-7 세포, siRNA 녹다운 및 과발현	두 수용체 전사 동시 감소, SRC-1 과발현 시 회복	Xu et al., 2009

둘째 기전은 리간드의 경쟁(ligand competition)이다. 14장에서 논의한 글루코코르티코이드 수용체(GR)–미네랄로코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR) 이중 눈금(dual gauge)이 원형적 사례다. 코르티솔(cortisol)—설치류에서는 코르티코스테론(corticosterone)—은 GR과 MR 모두에 결합할 수 있는 공통 내인성 리간드(endogenous ligand)다. 그러나 두 수용체의 해리상수(解離常數, dissociation constant, Kd)에 약 10배 차이가 있으므로, 코르티솔 농도 변화는 두 수용체의 점유율(占有率, occupancy)을 비대칭적(非對稱的)으로 변화시킨다.

이 비대칭의 정량적 기술은 Reul과 de Kloet [115]의 고전적 연구에서 비롯된다. 이들은 부신 적출(副腎摘出, adrenalectomy)한 쥐에 삼중수소 표지([³H]-labeled) 코르티코스테론을 투여

한 후, 해마(海馬, hippocampus) 세포질 분획(cytosol fraction)에서 GR 선택적 리간드 RU 28362를 이용한 경쟁 결합 분석(competitive binding assay)으로 MR과 GR의 점유를 분리 측정하였다. 그 결과, MR의 코르티코스테론에 대한 Kd는 약 0.5 nM, GR의 Kd는 약 5 nM으로 나타났다 (Reul & de Kloet, 1985). 기저(基底) 코르티코스테론 농도(설치류에서 약 1–5 nM)에서 MR은 67–90 % 점유되는 반면 GR은 10 % 미만이 점유된다. 스트레스 수준(약 100–1,000 nM)에서는 두 수용체 모두 포화에 근접한다 [33]. 이 점유율 곡선은 시소의 정량적 그래프다. 코르티솔 농도가 올라가면 GR 경로가 켜지면서 MR 단독 지배의 상대적 비중이 줄어들고, 그 생리적 결과—해마에서 MR 매개 장기 강화(long-term potentiation, LTP) 유지에서 GR 매개 가소성 억제(장기 약화, long-term depression, LTD 촉진)로의 전환—가 나타난다. 이 기전에서 시소의 축은 리간드 농도이고, 두 팔은 MR 매개 반응과 GR 매개 반응이다.

[그림 16-2 자리]

3칸 도해. (1) 공유 자원 경쟁: 중앙의 RXR에 여러 파트너가 연결되며, 한 파트너의 리간드 과잉 시 RXR이 편향됨. (2) 리간드 경쟁: 코르티솔 농도 축 위에 MR 점유율 곡선(좌측, 고친화)과 GR 점유율 곡선(우측, 저친화)이 S자 형태로 교차. (3) 되먹임 연동: FXR→SHP 유도→LRH-1·HNF4α 억제→CYP7A1 전사 하락의 직렬 회로.

저자 작성(개념도)

그림 16-2. 시소효과의 세 기전

셋째 기전은 되먹임을 통한 원격 연동(遠隔聯動, remote coupling via feedback)이다. 15장에서 논의한 FXR–SHP 연쇄

(cascade)가 원형이다. 담즙산(膽汁酸, bile acid)이 간세포(hepatocyte)의 FXR에 결합하면, FXR은 소형 이종이량체 파트너(small heterodimer partner, SHP, NR0B2) 유전자의 전사를 직접 유도한다. SHP는 자체 DNA 결합 도메인(DNA-binding domain)이 없는 비전형 핵수용체(atypical nuclear receptor)로서, 간 수용체 유사체-1(liver receptor homolog-1, LRH-1, NR5A2)과 간세포핵인자 4α(hepatocyte nuclear factor 4α, HNF4α, NR2A1)의 전사활성화 표면(AF-2)에 결합하여 이들의 보조활성인자 모집을 차단한다. LRH-1과 HNF4α는 콜레스테롤 7α-수산화효소(cholesterol 7α-hydroxylase, CYP7A1)의 프로모터(promoter)를 활성화하는 주요 전사인자이므로, SHP 유도의 최종 결과는 CYP7A1 전사 억제, 곧 담즙산 합성의 음성 되먹임(negative feedback)이다 [34,35].

이 되먹임 연쇄의 정량적 자료는 두 독립 연구에서 동시에 보고되었다. Goodwin 등 [34]은 인간 간암 세포주(HepG2)와 일차 배양 간세포(primary hepatocyte)에 FXR 내인성 리간드인 케노데옥시콜산(chenodeoxycholic acid, CDCA) 100 μM 또는 합성 FXR 작용제(agonist) GW4064 1 μM을 처리한 후, 역전사 중합효소 연쇄반응(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)과 노던 블롯(Northern blot)으로 유전자 발현 변화를 정량하였다. SHP mRNA는 3–5배 유도되었고, CYP7A1 mRNA는 60–80 % 감소하였다 [34]. Lu 등 [35]은 같은 시기에 독립적으로, 글루타치온-S-전달효소(GST) 풀다운 분석(pull-down assay)으로 SHP가 LRH-1의 AF-2 표면에 직접 결합하여 보조활성인자 모집을 차단하는 기전을 입증하였다 [35]. 이 되먹임 연동에서 시소의 두 팔은 FXR 활성(한 팔, 올라감)과 CYP7A1 전사(다른 팔, 내려감)다. 되먹임 기전은 공유 자원 경쟁과 달리 물리적 자원의 분배가 아니라 유전자 발현 조절 회로를 통해 작동하므로, 연동의 범위가 세포 내에 한정되지 않고 조직 간·기관 간으로 확장될 수 있다.

세 기전의 공통 구조를 요약하면, 모두 핵수용체 네트워크의 배선표(配線表)에 내장된 연결이 한 방향의 변화를 반대 방향으로 전파하는 것이다. 이 맥락에서 인삼의 진세노사이드

(ginsenoside)가 지닌 약리학적 특성이 주목된다. Du 등 [36]은 진세노사이드 Rg1이 글루코코르티코이드 수용체의 작용제로 기능하되, 합성 리간드 덱사메타손(dexamethasone)에 비해 현저히 낮은 친화력(親和力)—시험관 내(in vitro) 결합 분석에서 EC_{50}가 μM 범위—으로 결합함을 보고하였다. 이들은 마우스 복강 대식세포(peritoneal macrophage) 배양과 리포다당류(lipopolysaccharide, LPS) 유도 염증 모델에서, Rg1의 항염 효력이 덱사메타손에 근접하면서도 혈당 상승 및 골밀도 감소 등 GR 과활성의 대사 부작용은 유의하게 줄어듦을 효소결합면역흡착분석(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)과 혈중 포도당 측정으로 입증하였다 [36]. 이 결과를 시소효과의 틀로 해석하면, Rg1의 약한 결합은 GR–MR 축에서 GR 방향으로의 시소 변위(displacement)를 최소화하여 MR 매개 경로의 억압을 완화하는 것으로 이해할 수 있다. 약한 다중 조절자는 시소를 살짝만 기울인다.

16.6 시소의 임상 실례

시소효과가 이론적 구성물(theoretical construct)에 그치지 않고 임상의 실물(實物)임을 보여주는 사례는 핵수용체 약리학(藥理學)의 역사에 이미 축적되어 있다. 이 절에서는 합성 핵수용체 리간드가 표적 경로를 의도대로 활성화하면서 동시에 비표적(非標的) 경로를 시소적으로 억제하여 부작용을 유발한 네 가지 주요 사례를 정량적 자료와 함께 검토한다. 각 사례에서 부작용은 약물의 결함이 아니라 16.5절에서 정리한 세 기전—공유 자원 경쟁, 리간드 경쟁, 되먹임 연동—중 하나 이상이 작동한 결과다.

첫째 사례는 레티노이드 X 수용체 선택적 작용제 벡사로텐(bexarotene, 상품명 Targretin)이다. 벡사로텐은 피부 T세포 림프종(cutaneous T-cell lymphoma, CTCL)의 치료제로 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA) 승인을 받았다. Sherman 등 [37]은 벡사로텐 투여 환자 27명을 대상으로 갑상선 기능을 전향적(前向的)으로 추적 측정(혈중 TSH, 유리 T_4

효소면역분석)한 결과, 13명(48 %)에서 중추성 갑상선기능저하증(中樞性甲狀腺機能低下症, central hypothyroidism)이 발생하였음을 보고하였다 [37]. 갑상선자극호르몬(thyroid-stimulating hormone, TSH) 수치는 기저치 대비 50 % 이상 감소하였고, 유리 티록신(free T_4) 역시 유의하게 하락하였다. 이 부작용의 기전은 공유 자원 경쟁으로 설명된다. 벡사로텐이 RXR에 결합하여 RXR 호모다이머 또는 RXR–PPARγ 이종이량체를 강화하면, 갑상선호르몬 수용체(TR)가 이용할 수 있는 유리 RXR이 줄어들고, 시상하부(視床下部, hypothalamus)–뇌하수체(腦下垂體, pituitary) 축에서 TR 매개 TSH 유전자(TSHβ) 발현이 억제된다.

벡사로텐의 두 번째 시소 부작용은 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia)이다. 다기관 2/3상 임상시험(multicenter phase II/III clinical trial)에서 환자의 60 % 이상이 중성지방(triglyceride, TG) 수치 상승을 경험하였으며, 일부 환자에서는 기저치 대비 2–5배 증가하여 1,000 mg/dL을 초과하는 중증 고중성지방혈증이 관찰되었다 [38]. 이 현상의 배경에는 RXR 이종이량체의 복수 파트너 경쟁이 놓여 있다. 벡사로텐에 의해 RXR이 점유되면, 지방산 β-산화(β-oxidation)를 촉진하는 PPARα 경로와 지단백질(脂蛋白質, lipoprotein) 대사를 조절하는 LXR 경로 모두에서 파트너 RXR의 가용성이 감소한다. 지방산 산화 감소와 지단백질 대사 장애가 합쳐져 혈중 중성지방이 상승한 것이다. 이 사례는 하나의 리간드가 유발하는 시소효과가 단일 축에 한정되지 않고 여러 대사 축에 동시에 파급됨을 보여주는 교과서적 실례다.

둘째 사례는 간 X 수용체(LXR) 작용제다. LXR은 콜레스테롤 대사의 주요 조절자로서, 활성화되면 ATP-결합 카세트 수송체(ATP-binding cassette transporter) ABCA1과 ABCG1의 발현을 유도하여 세포 내 콜레스테롤을 고밀도 지단백질(high-density lipoprotein, HDL)로 유출시킨다. 이 기능은 죽상경화증(atherosclerosis) 방어에 유리하다. 그러나 Schultz 등 [39]은 합성 LXR 작용제 T0901317을 마우스에 경구 투여(10 mg/kg/일, 7일)한 후, 소장에서 ABCA1 mRNA가 3–4배 유도

되는 것과 동시에 간에서 스테롤 조절 요소 결합 단백질 1c(sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c) mRNA가 2–3배 유도되고 간 중성지방 함량이 2–3배 증가함을 정량 RT-PCR과 간 지질 추출 분석(hepatic lipid extraction assay)으로 보고하였다 [39]. Joseph 등 [40]은 프로모터 결실 분석(promoter deletion analysis)과 형질전환 실험을 통해, LXR이 SREBP-1c 프로모터에 직접 결합하여 지방합성(脂肪合成, lipogenesis) 유전자군 전체를 활성화함을 입증하였다 [40]. 이것은 16.5절의 세 기전 분류에서 한 수용체 안에서 유익한 표적 유전자군(콜레스테롤 유출)과 해로운 표적 유전자군(지방 합성)이 겸직(兼職)하는 데서 발생하는 시소로, 공유 자원 경쟁이나 되먹임보다는 하나의 수용체가 복수의 표적 유전자군을 동시에 조절하는 구조적 특성에 기인한다.

셋째 사례는 PPARγ 작용제 로시글리타존(rosiglitazone, 상품명 Avandia)이다. 로시글리타존은 제2형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus)의 인슐린 감수성 개선제(insulin sensitizer)로 2000년대 초 널리 처방되었다. 그러나 ADOPT(A Diabetes Outcome Progression Trial) 임상시험에서, 4,360명의 환자를 4년간 추적 관찰(追跡觀察)한 결과, 로시글리타존 투여군의 여성 골절 위험비(hazard ratio)가 메트포르민(metformin) 투여군 대비 1.81(95 % 신뢰구간 1.17–2.80)로 나타났다 [41]. Wan 등 [42]은 Pparg 조건적 녹아웃(conditional knockout) 마우스와 로시글리타존 투여 야생형(wild-type) 마우스에서, PPARγ 활성화가 파골세포(破骨細胞, osteoclast) 분화를 c-fos 유전자 유도를 통해 촉진하여 골흡수(骨吸收, bone resorption)를 증가시킴을 마이크로 CT(micro-computed tomography) 골밀도(bone mineral density, BMD) 측정과 시험관 내 파골세포 분화 분석으로 입증하였다 [42]. PPARγ는 또한 중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cell)의 분화 운명(分化運命, differentiation fate)을 지방세포(adipocyte) 방향으로 편향시켜 골형성 세포(osteoblast) 공급을 줄인다. 인슐린 감수성 개선이라는 한 팔을 올리자, 골밀도라는 다른 팔이 내려간 전형적 시소다.

넷째 사례는 글루코코르티코이드 수용체(GR) 작용제의 대사 부작용이다. 덱사메타손(dexamethasone)으로 대표되는 합성 글루코코르티코이드는 강력한 항염증 효과(anti-inflammatory effect)로 임상에서 광범위하게 사용된다. 그러나 GR 활성화는 동시에 간의 포도당신생합성(gluconeogenesis) 핵심 효소—포스포에놀피루브산 카복시키나아제(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)와 포도당-6-인산분해효소(glucose-6-phosphatase, G6Pase)—의 전사를 유도한다. Schäcke 등 [43]의 체계적 문헌 검토(systematic review)에 따르면, 글루코코르티코이드 치료를 받는 비당뇨 환자에서 공복 혈당(**空腹血糖**, fasting blood glucose)이 기저치 대비 20–50 % 상승하는 것이 일반적이며, 장기 투여 시 스테로이드 유발 당뇨(steroid-induced diabetes)의 위험이 유의하게 증가한다 [43]. 14장에서 논의한 GR–MR 점유율 곡선을 여기에 겹치면, 고용량 합성 GR 리간드는 GR을 포화시키면서 MR 매개 나트륨-칼륨 균형과 심혈관 보호 기능을 간접적으로 교란하는 또 다른 시소 축도 건드린다. 항염이라는 한 팔과 대사 교란이라는 다른 팔은 GR이라는 하나의 수용체에 걸쳐 있다.

표 16-7. 핵수용체 작용제의 시소 부작용 정량 자료

약물	표적 NR	의도 효과	시소 부작용	정량 지표	출처
벡사로텐	RXR	CTCL 퇴축	중추성 갑상선 기능저하증	TSH 〉 50 % 감소 (48 % 환자)	Sherman et al., 1999
벡사로텐	RXR	CTCL 퇴축	고중성지방혈증	TG 2–5배 증가 (〉 60 % 환자)	Duvic et al., 2001
T0901317	LXR α/β	콜레스테롤 유출 증가	간 지방합성 증가	간 TG 함량 2–3배 증가 (마우스)	Schultz et al., 2000
로시글리타존	PPAR γ	인슐린 감수성 개선	골밀도 감소, 골절 위험 증가	여성 골절 위험비 1.81 (95 % CI 1.17–2.80)	Kahn et al., 2006
덱사메타손	GR	항염증	고혈당	공복혈당 20–50 % 상승	Schäcke et al., 2002

이 네 사례에서 추출되는 공통 교훈은 명확하다. 합성 핵수용체 리간드는 표적 수용체에 대한 높은 친화력(nM 범위 Kd)과

선택성(selectivity)을 지향하여 설계되지만, 핵수용체 네트워크의 다대다 배선이 존재하는 한, 한 노드의 강한 활성화는 연결된 다른 노드들의 시소 변위를 불가피하게 동반한다. 부작용은 약물의 결함이 아니라 네트워크의 속성이다. 어떤 개입(介入, intervention)의 효과를 그 표적 하나로 예측하면, 배선이 전파하는 반대 방향의 변화를 반드시 놓치게 된다.

이 교훈은 벡사로텐 이후의 핵수용체 약물 개발에서 반복적으로 확인되었다. 선택적 GR 조절자(selective GR modulator, SGRM), 선택적 PPARγ 조절자(selective PPARγ modulator, SPPARγM), 비스테로이드성 FXR 작용제(non-steroidal FXR agonist) 등의 개발이 모두 "표적 경로의 활성화와 시소 부작용의 분리"를 설계 목표로 삼고 있다는 사실이 이를 증명한다[44]. 구조적 수준에서 이들은 수용체의 AF-2 표면에 대한 보조인자 모집 패턴을 변형시켜 유익한 표적 유전자군만 선택적으로 활성화하려는 전략(selective modulation)을 취한다. 그러나 하나의 강한 합성 리간드로 시소의 한 팔만 움직이려는 시도는, 배선의 연결 자체를 끊지 않는 한, 원리적으로 불완전하다.

이 맥락에서 인삼 진세노사이드의 약리학적 프로파일(pharmacological profile)은 합성 단일 표적 작용제와 구조적으로 대비된다. Leung과 Wong [5]의 문헌 검토에 따르면, 다양한 진세노사이드(Rb_1, Rg_1, Rg_3, Rh_1, 컴파운드 K 등)는 GR, ERα/β, PPARγ, LXRα를 포함한 복수의 핵수용체에 대해 μM 범위의 EC_{50}로 약한 조절 활성을 나타내며, 어느 한 수용체에 대해서도 nM 급 고친화 결합은 보고되지 않았다[5]. 이 약한 다중 결합(weak multi-target binding)은 시소효과의 관점에서 두 가지 함의를 지닌다. 첫째, 어느 한 노드를 강하게 밀지 않으므로 각 축의 시소 변위가 작다. 둘째, 여러 노드를 동시에 약하게 밀면, 한 축의 시소 변위가 다른 축의 반대 방향 변위에 의해 부분적으로 상쇄될 가능성이 있다. 이 "약한 다중 조절"이 시소 부작용의 임상적 최소화에 어떻게 기여하는지는 17장에서 이론적으로, 3부에서 기관별로 검토할 것이다.

16.7 시소의 정량 — 부호와 크기

시소효과를 은유에서 검증 가능한 과학적 명제(命題)로 전환하려면 정량(定量)의 언어가 필요하다. 시소라는 비유는 직관적이지만, 실험 설계(實驗設計)와 데이터 해석(解釋)에 직접 쓸 수 있으려면 조작적 정의(操作的定義, operational definition)로 번역되어야 한다. 이 절에서는 시소효과의 정량 기술(記述)에 필요한 두 축—부호(符號, sign)와 크기(magnitude)—를 정의하고, 그 측정의 가능성과 한계를 논의한다.

부호는 두 지표(指標, indicator)가 같은 방향으로 움직이는가(양의 연동, positive coupling) 반대 방향으로 움직이는가(음의 연동, negative coupling)를 가리킨다. 시소효과는 정의상 음의 연동이다. 경로 A의 활성이 올라갈 때 경로 B의 활성이 내려가면, 이 두 경로 사이의 연동 부호는 음이다. 크기는 이 연동의 강도(□度, strength)다. 경로 A가 한 단위 변할 때 경로 B가 얼마나 변하는지를 나타낸다. 16.5절의 세 기전은 이 틀에서 다시 읽힌다. 예컨대 RXR 억압 실험에서 RAR 활성 1단위 증가당 PPARγ 활성 0.5단위 감소가 관찰되면, 이 연동의 부호는 음이고 크기는 0.5다. 양의 부호(두 경로가 같은 방향으로 움직임)는 시소가 아니라 동반 활성화(co-activation)이며, 이는 같은 보조인자가 두 경로를 동시에 촉진하거나 양성 되먹임이 작동할 때 나타난다.

이 번역이 왜 중요한가. 배선을 직접 관찰할 수 없는 사람 대상 연구(human study)에서, 실험자가 측정할 수 있는 것은 생체지표(biomarker)의 값과 그 공변(共變, covariance)뿐이기 때문이다. 예컨대 어떤 환자군에서 혈중 담즙산 농도와 담즙산 합성의 대리 지표(代理指標, surrogate marker)인 혈장 7α-하이드록시-4-콜레스텐-3-온(7α-hydroxy-4-cholesten-3-one, C4)이 음의 상관(negative correlation)을 보인다면, 이는 FXR–SHP–CYP7A1 되먹임 시소와 부합하는 관찰이다. Gälman 등 [45]은 건강한 성인에서 혈장 담즙산 농도와 C4 수치 사이의 일중 변동(日中變動, diurnal variation)을 분석하여, 두 지표가 수 시간의 위상차(位相差, phase lag)를 두고 역위상(逆位相)으로 변동함을 효소면역분석(enzyme immunoassay)과 액체 크로마토그래피-질량분석(liquid chromatography–tandem

mass spectrometry, LC–MS/MS)으로 보고하였다 [45]. 이 음의 시간적 상관은 FXR 활성화 → CYP7A1 억제 시소의 생체 내(in vivo) 정량적 서명(signature)이다.

그러나 관찰된 상관에서 기저 배선으로의 역추정(**逆推定**, reverse inference)에는 원리적 한계가 있다. 첫째, 같은 상관 구조를 낳는 배선이 여럿일 수 있다. 두 지표 사이의 음의 상관이 공유 자원 경쟁 때문인지, 되먹임 연쇄 때문인지, 혹은 측정되지 않은 제3의 변수(confounding variable)가 두 지표를 반대 방향으로 움직여 만든 교란(**攪亂**, confounding) 때문인지를 상관만으로 구별할 수 없다. 이 문제는 관찰 연구(observational study) 전반에 적용되는 인과 추론(**因果推論**, causal inference)의 근본 제약이며, 핵수용체 시소효과의 특유한 문제가 아니다 [46]. 둘째, 시간적 지연(time lag)이 관여할 때, 동시 측정(cross-sectional measurement)으로는 연동의 동적 구조(dynamic structure)를 포착하기 어렵다. FXR–SHP 연쇄에서 SHP 유도와 CYP7A1 억제 사이에는 전사–번역–단백질 축적의 시간이 개입하므로, 시소의 두 팔이 동시에 움직이는 것이 아니라 순차적으로 움직인다.

이 한계를 완화하는 방법론적 접근이 몇 가지 존재한다. 편상관(**偏相關**, partial correlation) 분석은 잠재적 교란 변수를 통계적으로 통제한 후 두 지표 사이의 잔여 상관(residual correlation)을 추정함으로써, 교란에 의한 가짜 상관(spurious correlation)을 부분적으로 걸러낸다. 멘델 무작위 배정법(Mendelian randomization)은 유전적 변이(genetic variant)를 도구 변수(instrumental variable)로 활용하여, 노출(exposure)과 결과(outcome) 사이의 인과 방향을 추정한다 (Davey Smith & Hemani, 2014). 예컨대 FXR 유전자(NR1H4)의 기능 변이(functional variant)를 도구 변수로 삼아, FXR 활성이 높은 유전형(genotype)을 지닌 개인에서 CYP7A1 활성 지표(C4)가 낮은지를 대규모 유전체 연관 연구(genome-wide association study, GWAS) 자료에서 검증할 수 있다. 이러한 접근은 관찰에서 인과로의 다리를 놓으려는 시도이나, 도구 변수의 타당성(validity) 가정과 약한 도구 변수 편향(weak instrument bias)이

라는 고유한 한계를 지닌다.

시소효과의 정량에서 고려해야 할 또 다른 차원은 비선형성(非線形性, nonlinearity)과 문턱 효과(threshold effect)다. 16.5절의 GR–MR 점유율 곡선에서 보았듯이, 리간드 농도와 수용체 점유율의 관계는 포화 결합 곡선(saturation binding curve)을 따르므로, 저농도 영역에서는 농도 변화에 민감하지만 고농도 영역에서는 점유율 변화가 둔화된다. 수학적으로 표현하면, 점유율 $\theta = [L] / ([L] + Kd)$ (Hill 계수 n = 1)일 때, 시소의 민감도 $d\theta/d[L] = Kd / ([L] + Kd)^2$ 이므로 $[L] \ll Kd$일 때 민감도가 최대이고 $[L] \gg Kd$에서 0에 수렴한다. 따라서 시소의 크기(민감도)는 리간드 농도의 함수이며 상수가 아니다. 실용적 귀결은 다음과 같다. 약한 리간드(예: 진세노사이드, $Kd \gg$ 생리적 농도)가 작동하는 영역에서는 점유율 자체가 낮으므로 변위의 절대 크기는 작다. 강한 합성 리간드($Kd <$ 생리적 농도)가 작동하는 영역에서는 점유율이 이미 높아 민감도는 줄어들지만 변위가 크게 누적되어 있다.

실험적으로 시소효과의 부호와 크기를 측정하는 설계로는 크게 두 가지가 있다. 첫째는 단일 교란–다중 판독 설계(single-perturbation, multi-readout design)다. 16.6절의 벡사로텐 임상시험이 이 설계에 해당한다. 벡사로텐 투여(단일 교란) 후 TSH, 유리 T_4, 중성지방, 콜레스테롤 등 다중 지표를 동시에 측정하여, 각 지표의 변화 방향(부호)과 크기를 기록한다. 이 설계의 장점은 하나의 교란이 네트워크에 미치는 파급 범위를 한눈에 드러내는 데 있다. 둘째는 용량–반응(dose-response) 설계다. 리간드 농도를 점진적으로 변화시키며 두 경로의 활성을 동시 측정하면, 시소 곡선의 모양—선형(linear), 포화형(saturable), 역U자형(inverted-U)—을 결정할 수 있다. 이 설계는 시험관 내 세포 실험에서는 비교적 단순하지만, 생체 내 또는 임상 연구에서는 용량 수준마다 충분한 표본 크기(sample size)가 필요하므로 비용이 높다.

전산(電算) 모델링(computational modeling)은 실험적 한계를 보완하는 접근이다. 보통미분방정식(ordinary differential equation, ODE) 기반 모델로 핵수용체 네트워크의 동역학

(dynamics)을 시뮬레이션하면, 특정 리간드 농도에서 각 노드의 활성 변화를 예측할 수 있다. Kholodenko 등 [47]은 세포 내 신호전달 네트워크의 정량적 모델링에서 모듈 반응 분석(modular response analysis, MRA) 방법론을 제안하였다. 이 방법론은 네트워크의 각 모듈을 독립적으로 교란한 후 다른 모듈의 반응을 측정하여, 모듈 간 연결 강도(connection coefficient)를 추정한다 [47]. 핵수용체 네트워크에 이를 적용하면, 예컨대 FXR 모듈을 CDCA로 교란한 후 LXR 모듈과 HNF4α 모듈의 반응(SHP 매개 억제)을 측정하여 시소 연결의 강도를 정량할 수 있다. 모델의 매개변수(parameter)—결합 상수(Kd), 전사 유도 배수(fold induction), 분해 속도 상수(degradation rate constant)—는 16.5절과 16.6절에서 정리한 실험 자료로부터 추정할 수 있다.

표 16-8. 시소효과의 정량 접근법 비교

접근법	측정 대상	장점	한계	대표 문헌
상관 분석	지표 간 공변(r값)	비침습, 대규모 코호트 적용 가능	인과 추론 불가, 교란에 취약	Gälman et al., 2005
편상관 분석	교란 통제 후 잔여 상관	교란 변수 부분 보정	미측정 교란 제거 불가	Pearl, 2009
멘델 무작위 배정	유전 변이와 결과의 연관	인과 방향 추정 가능	약한 도구 변수 편향 위험	Davey Smith & Hemani, 2014
용량–반응 실험	다중 농도의 다중 경로 활성	곡선 모양 결정 가능	비용 및 윤리적 제약	Du et al., 2011
ODE 모델링	매개변수 기반 시뮬레이션	가상 실험 가능, 예측 생성	매개변수 불확실성, 과적합 위험	Kholodenko et al., 2002

정량적 분석은 진세노사이드의 시소효과를 합성 리간드와 비교하는 데 직접 활용된다. 16.6절에서 본 바와 같이 합성 작용제의 시소 부작용은 음의 부호(의도 경로 ↑, 비표적 경로 ↓)와 큰 크기(수 배의 지표 변화)로 특징지어진다. 반면, 진세노사이드의 시소효과는 여러 연구에서 부호는 유사하되 크기가 현저히 작은 것으로 보고된다. Du 등 [36]의 마우스 실험에서 Rg1은 덱사메타손에 필적하는 항염 효과(비장세포 종양괴사인자-α 분비 억제)를 보이면서도, 혈당 상승은 덱사메타손군 대비 유의하

게 적었다 [36]. 부호(GR 활성 ↑ → 혈당 ↑)는 같지만 크기가 대폭 줄어든 것이다. 이 정량적 차이야말로 "약한 다중 조절자"의 약리학적 이점(利點)을 가장 직접적으로 반영하며, 시소효과의 정량이 진세노사이드의 치료 잠재력(therapeutic potential) 평가에 필수적인 이유를 보여준다.

16.8 중복성과 시소는 한 뿌리다

이 장의 이론적 정점(頂點)은, 16장 전체를 관통하는 두 개념—중복성(重複性, redundancy)과 시소효과—이 별개의 현상이 아니라 하나의 구조적 원천(源泉)에서 나온다는 통찰이다. 전반부(16.1 – 16.4)에서 다룬 중복성도, 후반부(16.5 – 16.7)에서 다룬 시소효과도, 모두 핵수용체 네트워크의 다대다 배선이 낳는 두 얼굴이다. 같은 배선이 교란(perturbation)의 방향에 따라 다른 얼굴을 드러낸다.

이 통찰의 형식적 구조를 서술한다. N개의 핵수용체가 M개의 공유 자원(RXR, 보조인자, 공통 리간드)을 나눠 쓰는 계에서, 어떤 수용체 하나가 기능을 잃으면(결핍, deficit), 그 수용체가 차지하던 자원이 방출(放出)되어 나머지 수용체들이 이를 흡수한다. 소실된 수용체가 담당하던 표적 유전자의 일부가 다른 수용체에 의해 대체 조절된다. 이것이 중복성이다. 반대로, 어떤 수용체 하나에 리간드가 과잉(過剩, surplus) 공급되면, 그 수용체가 자원을 과도하게 점유하여 나머지 수용체들의 가용 자원이 감소한다. 비표적 경로의 활성이 줄어든다. 이것이 시소효과다. 두 현상의 차이는 교란의 방향(빠짐 vs. 넘침)이지, 기저의 배선 구조가 아니다.

이 구조적 동일성은 검증 가능한 예측(豫測)을 산출한다. 첫째 예측: 중복성이 큰 계는 시소효과도 크다. 자원과 리간드를 촘촘히 공유할수록, 한 요소가 빠질 때 보상할 여력이 큰 만큼, 한 요소가 넘칠 때 빼앗기는 이웃도 많다. RXR 허브에서 이 예측을 점검한다. RXR이 11종의 파트너와 이종이량체를 형성한다는 사실[29]은, (a) 한 파트너의 소실 시 나머지 10종이 유리 RXR을 재분배(再分配)받아 보상할 수 있는 높은 중복성과, (b) 한 파

트너의 리간드 과잉 시 나머지 10종이 RXR을 빼앗겨 억제되는 높은 시소효과를 동시에 함축한다. 벡사로텐의 임상 부작용(16.6절)은 (b)의 실례이며, 특정 RXR 파트너 수용체(예: PPARα)의 유전적 녹아웃 모델에서 나머지 파트너 경로(예: LXR)가 부분적으로 보상하여 표현형이 완화되는 현상은 (a)의 실례다. 높은 중복성과 높은 시소효과가 같은 계에서 공존한다.

[그림 16-3 자리]

중앙에 다대다 배선(공유 자원으로 연결된 수용체 네트워크). 왼쪽 화살표→결핍 시 자원 재분배(중복성): 소실된 노드가 차지하던 자원(RXR, 보조인자)이 이웃 노드로 흘러가 빈자리를 보완함. 오른쪽 화살표→과잉 시 자원 편향(시소효과): 과활성 노드가 자원을 독점하여 이웃 노드의 활성이 줄어듦.

저자 작성(개념도)

그림 16-3. 한 뿌리의 두 얼굴

둘째 예측: 특정 공유 자원의 풍부도가 중복성과 시소효과의 크기를 동시에 조절한다. 보조인자 풀의 크기가 핵수용체의 총 요구량에 비해 충분히 크면, 한 수용체의 활성 변화가 다른 수용체의 보조인자 가용성에 미치는 영향이 작아져 중복성과 시소 모두 약해진다—각 수용체가 독립적으로 작동하는 데 가까워지기 때문이다. 반대로 보조인자 풀이 빠듯하면(핵수용체의 총 요구량 대비 보조인자가 제한적이면) 경쟁이 심해져 중복성과 시소 모두 강해진다. Xu 등 [31]의 문헌 검토에서, SRC 가족 단백질의 발현 수준이 조직 유형마다 수 배 이상 차이남을 정량 웨스턴 블롯과 mRNA 프로파일링 자료로 정리한 바 있다 [31]. 이는 같은 리간드 자극이라도 보조인자 풍부 조직에서는 시소 변위가 작고, 보조인자 제한 조직에서는 시소 변위가 클 수 있음을 함축한다. 핵수용체 약물의 부작용이 조직 특이적(tissue-specific)으

로 나타나는 현상을 이 틀이 부분적으로 설명한다.

셋째 예측은 진화적(進化的) 함의를 지닌다. 핵수용체 네트워크의 다대다 배선은 척추동물 진화에서 전체 유전체 중복(whole-genome duplication)과 리간드 교차 반응성(cross-reactivity)의 점진적 축적에 의해 형성되었다 [48]. 이 배선이 중복성을 제공하여 유전적 교란(돌연변이, 다형성)에 대한 표현형의 강건함(robustness)을 높이는 것은 진화적 이점(利點)이다. 그러나 중복성-시소 결합 원리에 의해, 같은 배선은 시소효과—환경적 교란(리간드 농도의 급격한 변화)에 대한 비표적 경로의 민감성—도 동시에 수반한다. 진화는 이 상충(trade-off)을 최적화한 것이지 시소효과를 제거한 것이 아니다. 따라서 시소효과는 핵수용체 네트워크의 설계 결함이 아니라, 중복성이라는 진화적 이점과 불가분(不可分)의 관계에 있는 구조적 비용(structural cost)이다.

중복성-시소 결합
X축 공유 연결 밀도(network connectivity), Y축 중복성 크기(실선)와 시소 크기(점선). 두 곡선이 함께 상승하는 양의 상관을 도시.

이 통찰은 약물 설계(藥物設計)에 직접적 실무 함의를 준다. 단일 표적에 대한 높은 친화력과 선택성을 추구하는 전통적 약물 설계 전략은, 표적 수용체 하나를 강하게 밀어 그 기능을 극대화하는 대신, 네트워크 전체에 시소 변위를 파급시킨다. 벡사로텐, T0901317, 로시글리타존, 덱사메타손의 사례가 이를 증명한다. 반면, 여러 표적에 대해 약한 활성을 지닌 다중 표적 조절자(multi-target modulator)는, 각 표적에 대한 시소 변위가 작은 데다, 서로 다른 축에서 발생하는 변위가 부분적으로 상쇄될 수 있어, 네트워크 전체의 총 교란(total perturbation)이 최소화된다. 이것이 "약한 다중 조절자"의 약리학적 논리에 대한 네트워크 이론적 근거(根據)다.

인삼의 진세노사이드는 이 논리의 천연적(天然的) 구현(implementation)에 가깝다. 개별 진세노사이드의 핵수용체 결합 친화력은 합성 리간드에 비해 100–1,000배 약하지만(EC_{50} μM 대 nM), 동시에 복수의 핵수용체에 결합한다 [5]. 이 약리학적 프로파일은 중복성–시소 결합의 관점에서 다음과 같이 해석된다. 진세노사이드가 GR을 약하게 활성화하면 GR–MR 축의 시소 변위는 작다. 동시에 PPARγ를 약하게 조절하면 PPARγ–골대사 축의 시소 변위도 작다. LXRα에 대한 약한

조절은 콜레스테롤 유출–지방합성 축의 시소를 최소한으로 움직인다. 이 복수의 작은 변위는 네트워크 수준에서 강한 합성 리간드가 유발하는 하나의 큰 변위보다, 생리적 항상성(homeostasis)에 대한 총 교란이 작을 수 있다. Du 등 [36]이 보고한 Rg1의 "효력은 유지하되 부작용은 줄어든" 프로파일은 이 원리의 실험적 예시(例示)다. 물론 이 "변위의 산술"이 실제로 임상 적 이점으로 번역되는지는 실증(實證)의 영역이며, 3부에서 기 관별로 검토될 것이다.

이 절로써 16장의 이론적 골격이 완성된다. 다대다 배선은 결핍에 대해 중복성을, 과잉에 대해 시소효과를 낳으며, 이 둘은 같은 구조의 두 얼굴이다. 시소효과는 부호(음의 연동)와 크기(변위의 절대값)로 정량되며, 강한 단일 표적 리간드는 큰 시소를, 약한 다중 표적 리간드는 작은 시소를 유발한다. 17장은 이 틀 위에서, 진세노사이드의 "약한 다중 조절"이 핵수용체 네트워크의 동적 균형(動的均衡, dynamic equilibrium)을 어떻게 보존하는지, 그 분자 논리(分子論理)를 전개할 것이다.

16.9 항상성·알로스타시스와의 재회

이 장에서 전개한 두 개념 — 중복성과 시소효과 — 은 1부에서 세운 두 개념, 곧 항상성(恒常性, homeostasis)과 알로스타시스(allostasis)와 만난다. 항상성이 설정점(set point)으로의 복귀라면, 중복성은 그 복귀를 떠받치는 물질적 예비(reserve)다. 알로스타시스가 설정점 자체의 이동이라면, 시소효과는 그 이동이 한 지표에 그치지 않고 연동된 지표들의 집단 재배치로 나타나는 이유를 제공한다. Cannon이 정식화한 항상성 개념은 내부 환경의 안정성을 강조했으나[49], Sterling과 Eyer는 안정성이 고정이 아니라 변동을 통해 달성된다는 점을 알로스타시스로 재정의했다[50].

이 재회가 5장의 알로스타시스 부하(allostatic load) 개념에 깊이를 더한다. McEwen과 Stellar가 제안한 알로스타시스 부하는 만성 스트레스에 대한 적응 비용이 축적되어 조절계 자체가 마모(wear and tear)되는 상태를 가리킨다[51]. 이 개념이 중복성·

시소 틀 안에서 재해석되면, 부하란 단일 지표의 만성적 일탈이 아니라 연동된 여러 설정점이 함께 새 균형으로 이동해 굳은 상태 — 곧 시소 배치(seesaw configuration) 전체가 적응 범위를 벗어나 고착된 상태 — 로 정의된다.

McEwen은 알로스타시스 부하의 네 가지 하위 유형을 구분했다[52]. 첫째, 반복 스트레스에 대한 반복적 히트(repeated hits). 둘째, 적응 실패(lack of adaptation)로 반복 노출에도 반응이 소거되지 않는 경우. 셋째, 스트레스 반응 종결의 지연(prolonged response). 넷째, 보상 반응의 부적절(inadequate response)로 한 축이 반응하지 못해 다른 축이 과보상하는 경우다. 시소 틀에서 보면, 네 유형 모두 연동된 시소의 한쪽이 고착되거나 과잉 진동하면서 이웃 시소의 설정점까지 끌어당기는 패턴으로 통합된다.

이 통합적 관점은 대사증후군(代謝症候群, metabolic syndrome)의 병태생리에 구체적 설명력을 제공한다. 대사증후군은 복부 비만, 고혈당, 이상지질혈증, 고혈압이 동시에 군집하는 현상이며, 그 군집성 자체가 독립 질환의 우연한 합산으로 설명되지 않는다는 점이 오래전부터 지적되어 왔다[53]. 시소 틀은 이 군집성을 인슐린 저항성이라는 하나의 설정점 이동이 PPAR γ − LXR − FXR 축의 시소를 통해 지질·포도당·혈압 설정점을 동시에 끌어당긴 결과로 해석한다. Hotamisligil이 제안한 대사 염증(metaflammation) 개념은 이 연동의 분자 매개자로 NF-κB 경로를 지목했다[54].

표 16-X1. 대사증후군 구성요소와 관련 핵수용체 시소 연동

구성요소	관련 핵수용체	시소 방향	매개 경로	출처
복부 비만	PPAR γ ↑, PPAR α ↓	음의 연동	지방세포 분화 vs. 지방산 산화	Tontonoz & Spiegelman, 2008
고혈당	LXR α ↑, FXR ↓	음의 연동	당신생 조절·담즙산 피드백	Calkin & Tontonoz, 2012
이상지질혈증	SREBP-1c ↑, PPAR α ↓	음의 연동	지방합성 vs. β-산화	Horton et al., 2002
고혈압	MR ↑, GR 민감도 ↓	음의 연동	나트륨 재흡수·혈관 긴장도	Funder, 2005

폐경(閉經, menopause)은 이 시소 재배치가 관찰 가능한 규모로 일어나는 자연 실험(natural experiment)이다. 에스트로겐 수치의 급격한 하락은 ERα/ERβ 활성의 감소를 뜻하며, 이 감소가 16장 전반에서 논의한 시소 원리에 의해 PPARγ, LXR, GR, MR 등 이웃 수용체의 설정점을 동시에 이동시킨다. Carr의 종설에 따르면, 폐경 후 여성에서 내장 지방 증가, LDL-콜레스테롤 상승, 인슐린 감수성 저하, 골밀도 감소가 2-5년이라는 비교적 짧은 시간 창 안에 동시에 나타나는데[55], 이는 한 노드(ER)의 급격한 변화가 연동 네트워크 전체를 재배치한 결과로 해석된다.

여기서 이 책의 대상 선정이 이론적 정당성을 얻는다. 폐경 이후 여성은 시소로 연동된 여러 설정점이 동시에 이동한, 곧 알로스타시스 재편이 임상적으로 관찰 가능한 규모로 일어난 집단이다. 단일 변수의 변화가 아니라 네트워크 재편이므로, 단일 표적 약물보다 다중 표적을 약하게 조절하는 개입이 이론적으로 더 적합한 전략이 된다. 이 논리는 인삼의 진세노사이드가 지닌 '약한 다중 조절자' 특성과 정확히 부합한다.

알로스타시스 부하의 측정 역시 이 틀과 공명한다. Seeman 등은 코르티솔, DHEA-S, 에피네프린, 노르에피네프린, 혈압, 허리-엉덩이 비율, HDL, 총콜레스테롤, 당화혈색소, 피브리노겐의 열 가지 생체지표를 종합하여 알로스타시스 부하 지수를 산출했다[56]. 이 지표들 중 상당수가 핵수용체의 직접적 표적이라는 사실은, 알로스타시스 부하가 핵수용체 네트워크의 시소 배치로 번역될 수 있음을 시사한다.

인삼과의 접점은 구체적이다. 복합 진세노사이드(compound ginsenosides)가 폐경 후 여성의 알로스타시스 부하 지수 구성요소 다수에 동시 영향을 미친다는 보고가 축적되고 있다. Kim 등은 고려인삼 추출물의 12주 투여가 폐경 후 여성에서 혈청 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 공복 혈당을 동시에 유의하게 감소시키되, 각 지표의 변화 크기는 단일 약물 대비 작다는 결과를 보고했다[57]. 이 패턴은 약한 다중 조절자가 시소 네트워크 전체의 배치를 점진적으로 이동시키는 이론적 예측과 일치한다.

알로스타시스 부하 지수의 열…
알로스타시스 부하 지수의 열 가지 구성요소 가운데 코르티솔(GR), DHEA-S(AR/ER 전구체), HDL·총콜레스테롤(LXR), 당화혈색소(PPARɣ)는 핵수용체 경로의 직접적 출력 변수다. 이 사실은 알로스타시스 부하를 핵수용체 네트워크 언어로 재기술할 수 있음을 뜻하며, 진세노사이드의 다중 핵수용체 조절이 알로스타시스 부하 경감에 기여할 가능성을 이론적으로 뒷받침한다.

16.10 반론과 응답

학술적 공정성은 이론을 옹호하기 전에 그 이론에 제기될 수 있는 가장 강한 반론들을 먼저 마주할 것을 요구한다. 중복성·시소 틀에 대해 최소 다섯 가지 반론이 가능하며, 각각에 대해 명시적 응답을 제시한다.

첫째 반론: 중복성과 시소는 사후 설명(post hoc explanation)일 뿐이며, 어떤 자료든 이 틀 안에서 설명할 수 있으므로 반증 불가능(unfalsifiable)하고, 따라서 Karl Popper의 기준에서 과학적 이론이 아니다[58]. 응답: 이 반론은 틀의 일반적 구조와 특정 예측을 혼동한다. 시소 틀 자체는 메타이론(metatheory)으로서 어떤 부호의 연동이 일어나야 하는지 사전에 지정하지 않지만, 특정 시소 — 가령 PPARα와 PPARγ의 음의 연동 — 를 상정하는 순간, 그 예측은 "PPARα 활성이 증가하면 PPARγ 표적 유전자 발현이 감소한다"라는 부호 특이적(sign-specific) 명제를 생성한다. 이 명제는 반대 부호의 실험 자료로 반증된다. Lakatos의 용어를 빌리면, 중복성·시소 틀은 '견고한 핵(hard core)'이고 개별 시소 예측은 '보호대(protective belt)'로서 반증 가능하다[59].

둘째 반론: 시소효과라는 용어는 크로스토크(crosstalk)라는 이미 확립된 개념의 재포장(repackaging)에 불과하다. 응답: 이 지적은 부분적으로 타당하다. 핵수용체 사이의 크로스토크는 Mangelsdorf 등의 초기 종설 이래 수백 편의 논문에서 보고되어 왔다[29]. 그러나 크로스토크 문헌은 대부분 두 수용체 사이의 양방향 상호작용을 개별적으로 기술하는 데 그치며, 네트워크 전체의 배치가 어떻게 변하는지를 묻지 않는다. 시소효과는 크로스토크 현상의 부호(음의 상관)와 방향성(한쪽이 올라가면 다른 쪽이 내려가는 역상관)에 초점을 맞추고, 이를 네트워크 수준의 배치 변화로 확장한다는 점에서 관점의 종합(synthesis of perspective)이다.

셋째 반론이 가장 무겁다. 이 틀이 인삼의 약한 다중 효과를 그럴듯하게 만들어 주므로, 검증되지 않은 효능 주장을 이론으로 포장하는 데 오용될 수 있다. 과학사회학에서 말하는 이론적

면죄부(theoretical immunization) — 이론이 모호한 자료를 합리화하는 도구로 전락하는 상황 — 의 위험이다[60]. 응답: 이 위험은 실재하며 경시해서는 안 된다. 그러나 이 책은 시소 틀이 효능을 증명한다고 주장하지 않는다. 시소 틀의 역할은 다중 효과가 생물학적으로 불가능하지 않음을 보이는 것이며, 효능 증명은 무작위 대조 시험(randomized controlled trial, RCT)의 몫이다. 이론적 가능성(plausibility)과 임상적 효과(efficacy)를 구별하지 못하면, 그것은 이 틀의 잘못이 아니라 그 틀을 오용한 논증의 잘못이다.

넷째 반론: 생물학적 계에서 관찰되는 음의 상관이 시소 배선의 결과인지, 제3의 교란 변수(confounding variable)의 결과인지 구별할 수 없다. 이는 관찰 연구의 고전적 한계다[61]. 응답: 이 반론에는 두 가지 층위의 대응이 필요하다. 첫째, 실험적 층위에서 시소 배선 가설은 한쪽 수용체를 유전적으로 제거(knockout)하거나 약리학적으로 차단했을 때 이웃 수용체의 활성이 예측된 방향으로 변하는지를 검증함으로써 검정된다. Hashimoto 등은 PPARα 녹아웃 마우스에서 PPARγ 표적 유전자의 발현이 상승함을 보여 음의 시소를 실험적으로 확인한 바 있다[62]. 둘째, 통계적 층위에서 매개 분석(mediation analysis)과 구조방정식 모형(structural equation modeling)은 교란 경로와 직접 경로를 분리할 수 있으며, 이는 16.11절에서 상술한다.

다섯째 반론: 중복성과 시소가 보편적이라면, 왜 특정 질환에서는 단일 표적 약물이 효과적인가. 예컨대 타목시펜(tamoxifen)은 ERα 단일 표적에 작용하면서 유방암 재발률을 현저히 줄인다(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2011). 응답: 이 반론은 중복성의 정도(degree)를 고려하지 않는다. 암세포가 하나의 수용체에 극도로 의존하는 종양 중독(oncogene addiction) 상태에서는 그 단일 노드의 차단이 효과적이다[63]. 시소 틀은 모든 상황에서 다중 표적이 우월하다고 주장하지 않는다. 다만 조절계가 정상 범위 내에서 미세하게 이탈한 상태 — 알로스타시스 부하가 축적되었으나 아직 질환 역치를 넘지 않은 상태 — 에서는 단일 표적의 강한 개입보다 다

중 표적의 약한 조절이 네트워크 배치를 덜 교란하면서 전체 설정점을 이동시킬 수 있다고 주장한다.

여섯째 반론: 이 틀이 과학적으로 유효하더라도, 인삼이라는 특정 물질에 적용할 때 환원주의(reductionism)와 전체론(holism) 사이의 긴장이 해소되지 않는다. 진세노사이드를 개별 분자 수준에서 분석하는 것은 환원주의적 방법론이지만, 그 효과를 네트워크 수준에서 해석하는 것은 전체론적 주장이다. 이 두 접근이 같은 대상에서 양립할 수 있는가? 응답: 이 긴장은 인삼에 한정된 것이 아니라 시스템 생물학(systems biology) 전체가 마주하는 방법론적 이중성이다. Kitano는 시스템 생물학이 분자 수준의 환원주의적 자료를 네트워크 수준의 체계론적 해석으로 통합하는 학문이라고 정의한 바 있다[64]. 진세노사이드의 개별 수용체 결합 자료는 환원주의적으로 생산되고, 그 자료의 네트워크 수준 해석은 체계론적으로 이루어진다. 이 두 층위는 모순이 아니라 상보적이다.

일곱째로, 과학철학적 맥락에서 이 틀의 위상을 명확히 할 필요가 있다. Kuhn의 패러다임 개념에 비추면, 중복성·시소 틀은 새로운 패러다임이 아니라 기존 핵수용체 패러다임 내부의 관점 재구성이다[65]. 이 구분은 중요하다. 새로운 패러다임은 기존 패러다임과 공약 불가능(incommensurable)하므로 혁명적 전환을 요구하지만, 관점 재구성은 기존 자료와 방법론을 그대로 사용하면서 그 자료를 읽는 렌즈를 바꾸는 것이다. 시소 틀이 기존 핵수용체 연구의 자료를 재해석하되 새로운 실험 방법론을 요구하지 않는다는 점은, 이 틀이 패러다임 전환이 아니라 연구 프로그램의 확장임을 뜻한다.

반론에 대한 응답을 종합하면, 이 틀이 진세노사이드 연구에 가하는 규율은 다음과 같다. 개별 진세노사이드의 핵수용체 결합 자료는 시소의 부호 예측을 생성하고, 그 예측은 반증 가능하며, 긍정적 결과가 나오더라도 그것이 임상 효능을 증명하는 것은 아니다. Leung 등은 진세노사이드 Rg1이 GR에 약한 작용제(weak agonist)로 작용하면서 동시에 PPARγ 표적 유전자의 발현을 억제한다는 부호 특이적 시소 예측을 세포주 실험에서 확인했다[66]. 이 결과는 시소 틀의 예측과 일치하지만, 임상 효능의

증명과는 구별되어야 한다. 이 구별을 유지하는 한, 시소 틀은 인삼 연구에 과학적으로 생산적인 조직 원리를 제공한다.

16.11 네트워크의 언어로 — 측정과 모형

중복성과 시소효과가 지배하는 계는 어떻게 연구하는가. 하나의 변수만 조작하고 나머지를 통제하는 고전적 실험 설계 — Fisher식 일원 분산 분석의 논리 — 는 변수들이 독립이라는 가정 위에 선다[67]. 그러나 시소로 연동된 계에서는 하나를 조작하면 나머지가 따라 움직이므로, '나머지를 통제한다'는 전제 자체가 성립하지 않는다. 이 한계를 돌파하려면 여러 변수를 동시에 측정하고 그 사이의 관계 구조를 통째로 추정하는 방법론이 필요하다.

구조방정식 모형(構造方程式模型, structural equation modeling, SEM)은 이 요구에 가장 직접적으로 응답하는 통계 도구다. SEM은 관찰 변수와 잠재 변수 사이의 인과 구조를 경로도(path diagram)로 표현하고, 그 구조가 관찰된 공분산 행렬을 재현하는지를 적합도 지수(goodness-of-fit index)로 평가한다[68]. 시소 틀의 맥락에서 SEM의 강점은 두 가지다. 첫째, 직접 효과와 간접 효과를 분리할 수 있다 — 예컨대 ERα 감소가 PPARγ를 직접 올리는지, LXR을 매개로 간접 올리는지를 구별한다. 둘째, 측정 오차를 모형에 포함하므로 감쇠 편향(attenuation bias)을 교정한다.

경로 분석(path analysis)은 SEM의 특수한 경우로서, 모든 변수가 관찰 변수일 때 적용된다. Wright가 유전학에서 최초로 도입한 이 방법은[69], 일련의 회귀 방정식을 경로 계수(path coefficient)로 요약하여 변수 간 인과 흐름을 정량화한다. 시소 분석에서 경로 계수의 부호(양 또는 음)가 시소 방향을 나타내고, 크기가 연동 강도를 나타낸다. 다만 경로 분석의 인과 해석은 모형이 올바르게 설정(specified)된 경우에만 유효하며, 생략된 변수(omitted variable)가 있으면 편향이 발생한다[46].

네트워크 약리학(network pharmacology)은 시소 틀의 자연스러운 방법론적 동반자다. Hopkins가 제안한 이 접근은 약물

Lakatos의 과학적 연구… Lakatos의 과학적 연구 프로그램 방법론(methodology of scientific research programmes)은 이론의 '견고한 핵'과 '보호대'를 구분하여, 핵이 직접 반증되지 않더라도 보호대의 수정을 통해 이론이 진보적으로 발전할 수 있음을 보였다[^59]. 중복성·시소 틀에서 견고한 핵은 "핵수용체들은 공유 보조인자와 리간드를 매개로 연동된다"이며, 보호대는 개별 수용체 쌍의 연동 부호와 강도에 관한 구체적 가설이다.

을 단일 표적이 아닌 표적 네트워크와의 상호작용으로 이해한다[70]. 네트워크 약리학의 핵심 도구는 이분 그래프(bipartite graph)로서, 한쪽에는 약물의 화학 구조를, 다른 쪽에는 생체 표적을 배치하고 결합 자료로 연결한다. 진세노사이드에 이 방법을 적용하면, 여러 진세노사이드가 여러 핵수용체에 약한 친화력으로 결합하는 패턴이 '다대다(many-to-many)' 네트워크 위상으로 가시화된다.

표 16-X2. 네트워크 분석에 사용되는 주요 위상 지표

지표	정의	시소 틀에서의 해석	적용 예	출처
연결 차수(degree)	한 노드에 연결된 간선 수	수용체의 크로스토크 범위	PPARγ의 높은 degree	Barabási & Oltvai, 2004
매개 중심성(betweenness)	한 노드를 경유하는 최단 경로의 비율	시소 받침점 역할의 중요도	RXR의 높은 betweenness	Freeman, 1977
군집 계수(clustering)	이웃 노드 간 연결 밀도	시소 연동의 국소성	스테로이드 수용체 군집	Watts & Strogatz, 1998
모듈성(modularity)	네트워크의 모듈 분할 정도	시소 연동이 모듈 내에 집중되는 정도	대사 vs. 면역 모듈	Newman, 2006

시스템 생물학(systems biology)은 이 개별 방법들을 통합하는 상위 패러다임을 제공한다. Ideker 등이 정의한 시스템 생물학은 유전체, 전사체, 단백질체, 대사체의 다층(multi-omics) 자료를 통합하여 세포 수준의 작동 원리를 추론하는 학문이다[71]. 핵수용체 시소를 시스템 생물학으로 접근하면, 전사체 수준의 유전자 발현 변화(RNA-seq), 단백질체 수준의 보조인자 결합 변화(co-immunoprecipitation 또는 proximity labeling), 대사체 수준의 리간드 농도 변화(LC-MS/MS)를 동시에 측정하여 시소 연동의 분자 매개자를 동정할 수 있다.

이 방법론의 구체적 실현은 가중 유전자 공발현 네트워크 분석(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)에서 볼 수 있다. Langfelder와 Horvath가 개발한 WGCNA는 수천 개 유전자의 발현 자료로부터 공발현 모듈을 자동 탐지하고, 각 모듈과 표현형 사이의 상관을 검정한다[72]. 시소 틀에서 WGCNA는 음의 상관으로 연결된 유전자 모듈 — 곧 시소의 양쪽에 대응하는 유전자 집합 — 을 데이터 주도적(data-driven)

으로 탐지할 수 있다.

이 접근들의 한계도 분명히 해 둔다. SEM을 포함한 모든 공분산 기반 모형은, 모형이 자료에 잘 맞는다는 것(good fit)이 그 구조가 자료의 진정한 생성 기제(data-generating mechanism)임을 증명한다는 뜻이 아니다. 동치 모형(equivalent model) — 동일한 공분산 행렬을 생성하는 대안 구조 — 이 존재할 수 있으며, 관찰 자료만으로는 이들을 구별할 수 없다[73]. 인과 추론은 실험적 개입(intervention), 도구 변수(instrumental variable), 또는 Mendelian randomization과 같은 추가 전략을 요구한다(Davey Smith & Hemani, 2014). 시소 틀의 연구에서도, 네트워크 모형의 적합은 시소 구조의 '가능성(plausibility)'을 지지할 뿐, 개별 시소의 인과적 실재를 확정하지는 않는다.

Bayesian 네트워크(Bayesian network)는 이 한계를 부분적으로 보완한다. 방향성 비순환 그래프(directed acyclic graph, DAG)로 변수 간 조건부 독립 관계를 표현하며, 자료로부터 가장 개연적인 그래프 구조를 학습한다[74]. 핵수용체 네트워크에 적용하면, 어느 수용체가 어느 수용체의 '상류(upstream)'에 있는지를 자료 주도적으로 추정할 수 있다. 다만 관찰 자료만으로 학습된 DAG는 마르코프 동치(Markov equivalence) 클래스 내의 여러 구조를 구별하지 못하므로, 개입 실험 자료의 보완이 필수적이다.

네트워크 약리학의 인삼 적용은 이미 의미 있는 결과를 산출하고 있다. Li 등은 인삼의 주요 진세노사이드 20종과 알려진 생체 표적 사이의 네트워크를 구축하고, 이 네트워크가 무작위 네트워크 대비 유의하게 높은 모듈성과 군집 계수를 보임을 보고했다[75]. 특히 핵수용체 모듈이 가장 높은 매개 중심성을 가진다는 발견은, 진세노사이드의 다표적 효과가 핵수용체를 허브(hub)로 하여 조직되어 있음을 시사한다. 이 네트워크 위상 분석은 시소 틀의 예측 — 진세노사이드의 효과가 핵수용체 간 연동을 통해 전파된다 — 과 구조적으로 일치한다.

네트워크 약리학에서 '다표적…
네트워크 약리학에서 '다표적(multi-target)' 약물의 네트워크 위상적 특성은 단일 표적 약물과 체계적으로 구별된다. Yıldırım 등은 FDA 승인 약물의 표적 네트워크를 분석하여, 다표적 약물이 네트워크의 모듈 간 연결(inter-module links)에 더 많이 분포함을 보고했다(Yıldırım et al., 2007). 진세노사이드가 이 패턴에 해당하는지는 아직 체계적으로 검증되지 않았으나, 예비 분석은 긍정적이다.

16.12 시간이라는 축 — 시소는 언제 기우는가

시소효과에는 공간적 배선만이 아니라 시간의 축이 있다. 1장에서 본 생체 조절 반응 시간의 차이가 여기서 다시 핵심적으로 중요해진다. 신경 전달은 밀리초(millisecond), 내분비 호르몬은 분(minute)에서 시간(hour), 핵수용체 매개 전사 반응은 시간에서 일(day) 단위로 작동한다[76]. 따라서 네트워크의 한 노드를 밀었을 때, 시소의 이웃 노드들이 반응하는 시점이 저마다 다르며, 측정 시점에 따라 전혀 다른 시소 배치가 관찰될 수 있다.

이 시간적 다층성은 시간약리학(**時間藥理學**, chronopharmacology)의 핵심 원리와 교차한다. Reinberg와 Smolensky가 체계화한 시간약리학은, 약물의 효과가 투여 시각에 따라 달라지는 현상을 연구한다[77]. 핵수용체의 시소 맥락에서 이 원리는 이중으로 적용된다. 첫째, 핵수용체 자체의 발현이 일주기(circadian) 리듬을 따른다 — Rev-erbα와 RORα는 분자 시계(molecular clock)의 구성 요소이면서 동시에 핵수용체 초가족의 일원이다[78]. 둘째, 핵수용체의 리간드 — 코르티솔, 담즙산, 지방산 — 의 혈중 농도도 일주기 변동을 보이므로, 시소의 기울기가 하루 안에서도 주기적으로 변한다.

시간생물학(chronobiology)과의 접점은 더 깊다. 분자 시계의 핵심 루프는 CLOCK/BMAL1 → Per/Cry → CLOCK/BMAL1 피드백이며, 이 루프의 출력이 핵수용체 발현을 주기적으로 조절한다[79]. Yang 등은 간세포에서 PPARα의 전사 활성이 명확한 일주기 진동을 보이며, 이 진동이 Rev-erbα에 의해 매개됨을 보여주었다[80]. PPARα와 PPARγ가 시소로 연동되어 있다면, PPARα의 일주기 진동은 PPARγ의 역위상(anti-phase) 진동을 예측한다 — 이는 검증 가능한 시간 특이적 시소 예측이다.

표 16-X3. 핵수용체의 일주기 발현 패턴과 시소 함의

핵수용체	발현 정점 시각 (마우스 간)	일주기 조절 기전	시소 파트너의 예측 위상	출처
PPAR α	ZT 12–16 (활동기 시작)	Rev-erb α 억제 해제	PPAR γ: 역위상 (ZT 0–4)	Yang et al., 2006
Rev-erb α	ZT 4–8 (비활동기)	CLOCK/BMAL1 직접 활성화	ROR α: 역위상 (ZT 16–20)	Preitner et al., 2002
LXR α	ZT 8–12	BMAL1 의존적	FXR: 동위상 경향 (ZT 8–12)	Gachon et al., 2006
GR	코르티솔 정점 추종 (ZT 12)	HPA 축 일주기	MR: 기저 점유로 위상 차 적음	Nader et al., 2010

이 시간 축은 인삼 연구의 오랜 혼란을 상당 부분 설명한다. 급성 투여(acute administration) 실험과 수 주에 걸친 만성 섭취(chronic intake) 실험이 다른 결과를 내는 현상은, 동일 물질의 약리적 불일치로 해석되어 왔다. 그러나 시소 틀에서 보면, 급성 투여는 시소의 즉각적 기울기 변화 — 곧 첫 번째 시간 층위의 반응 — 만을 포착하고, 만성 섭취는 시소의 받침점 자체가 이동한 후의 새로운 평형 배치를 포착한다. 두 결과가 다른 것은 모순이 아니라, 서로 다른 시간 층위의 스냅숏이다.

이 해석을 뒷받침하는 실험적 사례가 있다. Attele 등은 진세노사이드 Rb1의 급성 투여(단회)가 마우스에서 혈당을 유의하게 감소시키는 반면, 5일 연속 투여 후에는 혈당 강하 효과가 감소함을 보고했다[81]. 이 현상은 전통적으로 탈감작(desensitization) 또는 내성(tolerance)으로 해석되었으나, 시소 틀에서는 Rb1의 PPAR γ 활성화가 시소를 통해 역조절 경로(counter-regulatory pathway) — 가령 PPAR α 매개 당신생 — 를 활성화하여 새로운 평형에 도달한 것으로 재해석된다.

시간 축에는 적응(adaptation)이라는 또 하나의 주름이 있다. 한 노드를 지속적으로 밀면, 계는 수용체 발현량(receptor expression level), 문지기 효소(gatekeeper enzyme)의 활성, 보조인자(cofactor) 풀의 조성을 재조정하여 시소의 받침점(fulcrum) 자체를 옮긴다. 이 현상은 약리학에서 수용체 상향/하향 조절(up-/down-regulation)로 알려져 있으며(Tsao & von

Zastrow, 2000), 시소 틀에서는 네트워크 수준의 항상성적 적응(homeostatic adaptation)으로 해석된다. 받침점의 이동은 약물의 만성 효과가 급성 효과와 질적으로 다를 수 있음을 뜻한다.

이 적응 과정의 시간 척도를 정량화하려는 시도가 있다. Stavreva 등은 형광 표지된 GR을 이용해 단일 세포 수준에서 덱사메타손(dexamethasone) 자극 후 GR의 핵–세포질 이동(nuclear–cytoplasmic shuttling) 동역학을 실시간으로 추적했다[82]. 그 결과, GR의 핵 체류 시간은 30–60분이지만, 전사 반응의 축적은 수 시간, 수용체 하향 조절은 24–48시간에 걸쳐 나타나 시소 반응의 시간 층위가 최소 세 가지임을 확인했다. 이 다층적 시간 구조는 진세노사이드 실험에서도 동일하게 적용될 것이며, 단일 시점 측정의 한계를 분명히 한다.

이 대목은 연구 설계에 대한 반성적 각주를 요구한다. 한 시점의 횡단면(cross-sectional) 측정은 그 시점의 시소 배치는 잘 포착하지만, 받침점이 이동해 온 궤적(trajectory)은 잡지 못한다. 따라서 시소 연동의 시간적 측면을 연구하려면 종단(longitudinal) 설계가 필수적이다. 반복 측정 자료에 대한 잠재 성장 모형(latent growth model)이나 상태–특성 모형(state–trait model)은 시소 배치의 변화 궤적을 추정할 수 있다[83]. 진세노사이드 연구에서 반복 측정 시점을 급성(0–6시간), 아급성(1–7일), 만성(4–12주) 층위에 분산하는 설계가 시소의 시간적 역학을 포착하기에 적합하다.

시간 축의 임상적 함의는 인삼 섭취 기간에 대한 기존 논쟁에 새로운 관점을 제공한다. 전통적으로 한의학에서 인삼은 장기 복용(長期服用)을 권장하되, 간헐적 휴약기(rest period)를 두는 복용법이 주류였다. 시소 틀에서 이 관행은 경험적 지혜의 반영으로 읽힌다. 연속 투여는 받침점을 이동시켜 원래의 효과를 상쇄하고, 휴약기는 받침점이 원래 위치로 부분적으로 복귀할 시간을 제공하여 재투여 시 효과를 회복시키는 것이다. 물론 이 해석은 가설이며, 간헐적 투여와 연속 투여의 시소 배치를 종단적으로 비교하는 실험으로 검증되어야 한다.

인삼의 시간적 약리학에 관한 직접적 자료도 축적되고 있다. Jia 등은 진세노사이드 Rg1의 신경보호 효과가 투여 후 시간에

따라 상이함을 보고했다. 투여 후 2시간에는 주로 비유전체적(non-genomic) 경로인 PI3K/Akt가 활성화되고, 12시간 이후에는 핵수용체 GR 매개 전사 프로그램이 지배적으로 전환된다[84]. 이 시간 의존적 기전 전환은, 진세노사이드가 시소 네트워크의 서로 다른 시간 층위를 순차적으로 조절한다는 예측과 부합한다. 측정 시점이 2시간인지 24시간인지에 따라 전혀 다른 기전이 지배적으로 나타나므로, 단일 시점 연구만으로는 진세노사이드의 네트워크 효과를 온전히 포착할 수 없다.

16.13 중복성과 시소의 사례집

추상을 구체로 붙들기 위해, 이 책이 다뤄 온 사례들을 중복성(**重複性**, redundancy)과 시소효과(seesaw effect)라는 두 개념의 격자(**格子**)에 배치한다. 이 격자의 목적은 핵수용체 네트워크의 개별 현상들이 사실은 동일한 구조적 원리의 서로 다른 표현(**表現**)임을 한눈에 드러내는 것이다. 표 16-9은 이 책 전반에 걸쳐 등장한 열두 가지 현상을 가로축에 중복성의 얼굴과 시소효과의 얼굴로 나누어 배치하고, 각 행에 정량적 지표를 덧붙였다.

시간약리학적 관점에서, 인삼…
시간약리학적 관점에서, 인삼 임상 시험의 메타분석이 높은 이질성(heterogeneity)을 보이는 원인 중 하나로 투여 기간의 비표준화가 지목된다. Shergis 등의 메타분석에서 인삼의 혈당 효과에 대한 연구 간 이질성(I^2 = 78%)은 투여 기간(4주 vs. 12주)과 측정 시점을 통제하면 현저히 감소했다[^85]. 이는 시소의 시간 층위 간 배선(수용체-연동의 서로 다른 반응)을 구별했다. 임상 연구 설계에서 이 두 축을 동시에 고려하지 않으면, 동일 개입에 대해 모순적으로 보이는 결과가 산출될 수 있다. 16.9-16.12절을 관통하는 핵심 메시지는, 약한 다중 조절자의 효과를 평가하려면 단일 지표·단일 시점의 분석에서 벗어나 다중 지표·다중 시점의 네트워크 분석으로 이행해야 한다는 것이다.

그림 16-1 시소효과의 시간 층위. 이 장은 시소의 공간적 배선(수용체-연동의 서로 다른 반응)과 시간 층위(초기 vs 후기 반응)를 구별했다. 임상 연구 설계에서 이 두 축을 동시에 고려하지 않으면, 동일 개입에 대해 모순적으로 보이는 결과가 산출될 수 있다. 16.9-16.12절을 관통하는 핵심 메시지는, 약한 다중 조절자의 효과를 평가하려면 단일 지표·단일 시점의 분석에서 벗어나 다중 지표·다중 시점의 네트워크 분석으로 이행해야 한다는 것이다.

표 16-9. 중복성·시소효과 사례 격자: 핵수용체 네트워크의 열두 현상

현상	중복성의 얼굴	시소효과의 얼굴	정량적 지표	출처
GR·MR와 코르티솔	MR(Kd ≈ 0.5 nM)과 GR(Kd ≈ 5 nM)이 동일 리간드를 이중 눈금으로 판독	코르티솔 농도에 따라 MR→GR로 점유 비율이 이동하며, 11β-HSD2가 받침점 역할	기저 코르티솔 시 MR 점유 ≈ 80%, GR 점유 ≈ 10%; 스트레스 시 GR 점유 ≈ 70%	De Kloet et al., 1998; 3·14장
ER 알파·베타	ERα 결손 시 ERβ가 자궁 증식을 부분 보상	ERβ가 ERα의 전사 활성을 직접 억제하는 브레이크 기능	ERβ 공동발현 시 ERα 전사 활성 ≈ 40–60% 감소	Kuiper et al., 1996; Lindberg et al., 2003; 14장
RXR 공유	RXR이 PPARγ, LXR, FXR, VDR 등 다수 파트너와 이합체를 형성하여 신호 유연성 확보	한 경로의 리간드 과잉이 RXR을 독점하면 이웃 경로의 RXR 가용성 고갈	포유류 핵수용체 48종 중 RXR 의존 이합체 ≈ 20종 이상	Mangelsdorf et al., 1995; 13·15장
보조인자 풀	CBP/p300, SRC 계열 등 공통 보조인자를 여러 수용체가 공유	한 수용체의 과활성이 보조인자를 독점하여 다른 수용체를 억제(스퀠칭)	SRC-1 과발현 시 GR 전사 활성 ≈ 3배 증가, 동시에 ERα 활성 ≈ 50% 감소	Kamei et al., 1996; 13장
혈당 조절 호르몬	인슐린, 글루카곤, GLP-1, 아밀린 등 다중 호르몬의 축중적 보완	인슐린 분비 차단 시 글루카곤·코르티솔·성장호르몬이 재배치	제2형 당뇨병에서 글루카곤/인슐린 몰비 ≈ 정상의 2–3배	8장
대사증후군 다섯 요소	허리둘레, 혈압, 혈당, HDL, 중성지방이 독립적으로 보상 시도	하나의 설정점 이동이 나머지 네 설정점을 연쇄적으로 끌어올림	허리둘레 10 cm 증가 시 공복 혈당 ≈ 5–8 mg/dL, 중성지방 ≈ 20–30 mg/dL 상승	8장
폐경 재편	부신·지방 조직의 인트라크린 전환이 난소 에스트로겐 공급을 부분 보완	에스트로겐 감소가 골밀도, 심혈관, 인지, 대사 네 계통을 동시 재배치	폐경 후 혈중 에스트라디올 ≈ 10–20 pg/mL(가임기 ≈ 50–400 pg/mL)	10장
PPARα–LXRα 대사 시소	PPARα와 LXRα 모두 RXR과 이합체를 형성, 지방산 산화와 지방 합성을 병렬 제어	LXRα 활성화(T0901317)가 SREBP-1c를 유도하여 간 중성지방을 증가시키면, PPARα 활성화(피브레이트)가 β-산화를 촉진하여 반대 방향으로 작동	LXR 작용제 투여 시 간 중성지방 ≈ 2–4배 증가; PPARα 작용제 병용 시 이 증가가 ≈ 50% 완화	Schultz et al., 2000; Yoshikawa et al., 2003

현상	중복성의 얼굴	시소효과의 얼굴	정량적 지표	출처
FXR–LXR 담즙산 시소	FXR과 LXR이 담즙산 합성의 율속 효소 CYP7A1을 공동 조절	FXR 활성화가 SHP를 유도하여 CYP7A1을 억제하는 반면, LXR 활성화는 CYP7A1을 유도(마우스)	CDCA(FXR 리간드) 투여 시 CYP7A1 mRNA ≈ 70–90% 감소; 담즙산 풀 크기 ≈ 30% 감소	Lu et al., 2000; Goodwin et al., 2000
PXR 유도와 약물 상호작용	PXR이 CYP3A4를 포함한 광범위 해독 효소를 유도하여 이물질 방어의 중복 계층 형성	PXR의 강한 활성화가 공동 투여 약물의 대사를 가속하여 혈중 농도를 치료역 아래로 떨어뜨림	리팜피신(PXR 리간드) 병용 시 사이클로스포린 혈중 농도 ≈ 50–70% 감소; 세인트존스워트(하이퍼포린)에 의한 경구피임약 실패 사례 보고	Kliewer et al., 1998; Moore et al., 2000
VDR 골격·면역 이중 역할	VDR이 칼슘 항상성(소장 흡수, 신장 재흡수)과 선천면역(카텔리시딘 유도)을 동시 제어	비타민 D 부족 시 칼슘 보전을 위해 PTH가 상승하면 면역 방어가 약화되는 트레이드오프	1,25(OH)₂ D_3 10^{-10} M에서 VDR-매개 카텔리시딘 유도 ≈ 3–5배; 비타민 D 결핍(<20 ng/mL) 시 결핵 감수성 ≈ 1.5–2배 증가	Liu et al., 2006; Bouillon et al., 2008
HPA 축 되먹임과 GR/MR 전환	시상하부–뇌하수체–부신 축에서 CRH, ACTH, 코르티솔이 다층 음성 되먹임 형성	일주기 코르티솔 진동에 따라 MR 우위(기저)→GR 우위(정점)로 수용체 지배력이 주기적 전환	아침 정점 코르티솔 ≈ 15–25 μg/dL; 자정 최저 ≈ 1–5 μg/dL; 울트라디안 맥동 주기 ≈ 60–90분	De Kloet et al., 1998; Lightman et al., 2008

격자의 첫 행인 GR·MR 이중 판독(二重判讀)은 이 책 3장과 14장에서 상세히 다룬 현상이다. 글루코코르티코이드 수용체(GR)와 미네랄로코르티코이드 수용체(MR)는 동일한 리간드인 코르티솔에 대해 약 10배 차이의 해리 상수(解離常數, Kd)를 가진다(De Kloet et al., 1998). 해마(海馬)에서 MR은 코르티솔 농도가 낮은 기저 상태에서 이미 약 80 퍼센트가 점유되며, GR은 같은 조건에서 약 10 퍼센트만 점유된다. 스트레스에 의해 코르티솔이 상승하면 GR 점유가 약 67–80 퍼센트로 올라가고[86], 이에 따라 신경 가소성(可塑性)과 대사 반응의 질적 전환이 일어난다. 이 이중 눈금 구조가 중복성의 표현이라면, 11β-HSD2 효소가 코르티솔을 비활성 코르티손으로 전환하여 MR 접근을 제한하는 것은 시소의 받침점(支點)에 해당한다[87].

격자의 두 번째 행인 ERα·ERβ 관계는 14장에서 분석한 현상이다. ERβ는 1996년에 클로닝되었으며[88], 이후 ERα 녹아웃 마우스 실험에서 ERβ가 자궁 내 에스트로겐 반응을 부분적으로 보상하는 것이 관찰되었다. 한편 ERβ를 ERα와 공동 발현시킨 리포터 유전자 분석(reporter gene assay)에서 ERα의 전사 활성이 약 40–60 퍼센트 감소하는 것이 확인되어[89], ERβ가 ERα의 과활성을 견제하는 브레이크 역할을 한다는 해석이 성립하였다. 여기서 중복성은 한 아형(亞型)의 상실을 다른 아형이 메우는 보상이고, 시소효과는 두 아형의 발현 비율이 이동할 때 조직 반응의 질이 바뀌는 현상이다.

새로 추가한 행 중 PPARα–LXRα 대사 시소는 간(肝)의 지질 대사에서 관찰되는 전형적 사례이다. PPARα는 지방산 β-산화(β-酸化)를 촉진하고, LXRα는 SREBP-1c를 유도하여 지방산 합성(脂肪酸合成, de novo lipogenesis)을 촉진한다[39]. 두 수용체 모두 RXR과의 허용적 이합체(permissive heterodimer)를 통해 기능하므로, 한쪽의 리간드 과잉은 RXR 풀(pool)을 소모하여 다른 쪽의 신호를 약화시킬 수 있다. 마우스에서 합성 LXR 작용제(作用劑) T0901317을 투여하면 간 중성지방이 약 2–4배 증가하는데, PPARα 작용제 피브레이트를 병용하면 이 증가가 약 50 퍼센트 완화된다는 실험 결과는 두 경로가 반대 방향의 지렛대로 작용함을 보여 준다[90].

FXR–LXR 담즙산 시소는 콜레스테롤 항상성(恒常性)의 핵심 매듭이다. 담즙산의 율속 합성 효소(律速酵素) CYP7A1은 LXR에 의해 유도되고(마우스), FXR에 의해 억제된다. FXR의 내인성(內因性) 리간드인 케노데옥시콜산(CDCA)이 FXR을 활성화하면 소형 이합체 파트너(small heterodimer partner, SHP)가 유도되어 CYP7A1 프로모터의 LRH-1 활성을 차단한다[35]. 이 기전(機轉)에 의해 담즙산 풀이 약 30 퍼센트 감소하며[34], 이는 담즙산 자체가 자기 합성을 억제하는 음성 되먹임 고리를 형성한다. 이 고리에서 LXR은 콜레스테롤 과잉 시 담즙산 합성을 가속하는 역할을 하므로, FXR과 LXR은 CYP7A1이라는 단일 유전자 위에서 시소의 양 끝에 앉아 있는 셈이다.

PXR(pregnane X receptor) 유도와 약물 상호작용(藥物相互作用)은 시소효과가 임상적 위해(危害)로 직결되는 사례이다. PXR은 이물질 센서로서 CYP3A4를 비롯한 해독 효소군을 광범위하게 유도하며[91], 이 유도 능력 자체는 이물질 방어의 중복 계층에 기여한다. 그러나 PXR의 강력한 활성화제인 리팜피신을 투여받는 결핵 환자가 사이클로스포린을 병용할 경우, CYP3A4 유도에 의해 사이클로스포린의 혈중 농도(血中濃度)가 약 50–70 퍼센트 감소하여 이식 거부 반응의 위험이 증가한다. 세인트존스워트(St. John's wort)의 활성 성분인 하이퍼포린(hyperforin)이 PXR을 활성화하여 경구 피임약의 에티닐에스트라디올 대사를 가속시킨 사례도 보고되었다[92]. 이 사례는 한 매듭의 강한 조작이 다른 매듭의 기능을 예기치 않게 파괴하는 시소효과의 직접적 예시이다.

VDR(vitamin D receptor)의 골격·면역 이중 역할(二重役割)은 단일 수용체가 두 생리 계통을 동시에 조율하는 중복성의 변형이다. VDR의 활성 리간드인 1,25(OH)₂ D₃ 는 소장 상피에서 칼슘 결합 단백질 칼빈딘(calbindin)의 발현을 유도하여 칼슘 흡수를 촉진하는 동시에, 대식세포(大食細胞)에서 항균 펩타이드(抗菌 peptide) 카텔리시딘(cathelicidin)의 발현을 약 3–5배 유도한다[93]. 후자의 발견은 결핵균(Mycobacterium tuberculosis) 감염 모델에서 확인되었으며, 혈청 25(OH)D 농도가 20 ng/mL 미만인 비타민 D 결핍 상태에서 결핵 감수성(感受性)이 약 1.5–2배 증가한다는 역학 데이터가 이를 뒷받침한다[94]. 비타민 D 부족 시 부갑상선 호르몬(PTH)이 상승하여 골(骨)에서 칼슘을 동원하면, 동시에 면역 방어가 약화되는 트레이드오프(trade-off)가 발생하며, 이것이 시소효과의 임상적 표현이다.

HPA 축(hypothalamic–pituitary–adrenal axis) 되먹임은 GR·MR 이중 판독이 시간 축(時間軸) 위에서 주기적으로 전환되는 사례이다. 코르티솔은 일주기 리듬(日週期律, circadian rhythm)에 따라 아침 정점(約 15–25 μg/dL)에서 자정 최저(約 1–5 μg/dL)까지 변동하며, 이 진동 위에 약 60–90분 주기의 울트라디안 맥동(ultradian pulsatility)이 겹친다[95]. 기저 상

태에서 MR이 지배적으로 점유되어 해마 뉴런의 장기 강화(LTP)를 유지하고, 스트레스 정점에서 GR이 지배적으로 점유되어 장기 억제(LTD)와 에너지 동원을 촉발하는 구조는, 동일한 배선이 시간에 따라 중복성의 얼굴(두 수용체의 병렬 존재)과 시소의 얼굴(점유 비율의 주기적 전환)을 번갈아 보여 주는 전형이다(De Kloet et al., 1998).

격자를 가로로 읽으면 하나의 배선이 상황에 따라 두 얼굴을 보임이 드러나고, 세로로 읽으면 이 책의 서로 다른 장들이 사실은 같은 구조적 원리를 다른 각도에서 본 것임이 드러난다. 예컨대 RXR 공유(행 3)와 보조인자 풀(행 4)은 모두 공유 자원(**共有資源**)을 둘러싼 경쟁이라는 동일 원리의 분자적 표현이고, PPARα – LXRα 시소(행 8)와 FXR – LXR 시소(행 9)는 RXR 공유라는 같은 병목(bottleneck)이 서로 다른 대사 경로에서 반복되는 것이다. 이러한 구조적 반복(**構造的反復**)은 핵수용체 네트워크가 진화 과정에서 제한된 수의 설계 원리(**設計原理**)를 재사용해 왔음을 시사한다[29].

이 격자에서 인삼(人蔘)이 놓일 자리도 미리 표시해 둘 수 있다. 만약 진세노사이드(ginsenoside)가 여러 대사 센서에 약하게 걸친다면, 그 효과는 격자의 여러 행에 동시에 작은 흔적을 남길 것이다. 실제로 진세노사이드 Rg_3 가 PPARγ 의존적 지방세포 분화를 억제하면서 동시에 AMPK 경로를 활성화한다는 실험 결과는[96], 이 물질이 최소 두 행(PPARα – LXR 시소와 혈당 조절 호르몬)에 동시에 발자국을 남길 가능성을 제기한다. 5부에서 이 흔적들이 생체이용률(**生體利用率**) 내에서 실현 가능한지를 검증하는 것이 인삼–핵수용체 가설의 핵심 과제가 된다.

16.14 다른 분야는 이 문제를 어떻게 다뤘나

중복성과 시소로 짜인 계(**系**)를 다루는 문제는 생리학만의 것이 아니다. 강하게 얽힌 구성 요소들이 서로를 보상하고, 한 매듭의 조작이 예상치 못한 곳으로 파급되는 구조는 생태학, 공학, 네트워크 과학, 약리학 등 여러 분야에서 독립적으로 연구되어 왔다. 이 절에서는 이 분야들의 핵심 개념을 간략히 소개하고,

핵수용체 네트워크와의 구조적 유사성(構造的類似性)을 짚는다.

목적은 다른 분야의 성과를 그대로 수입하는 것이 아니라, 동일 한 문제를 다른 언어로 기술한 선행 사유(先行思惟)에서 경고와 힌트를 함께 얻는 것이다.

생태학(生態學)은 종(種)들이 자원을 두고 경쟁하는 먹이그물(food web)을 다루며, 한 종의 제거가 그물 전체로 파급되는 영양 단계 연쇄(trophic cascade)를 연구해 왔다. 1966년 Paine은 조간대(潮間帶) 실험에서 최상위 포식자 불가사리(Pisaster ochraceus)를 제거하자 홍합(Mytilus)이 군집을 독점하여 종 다양성이 급감하는 현상을 관찰하고, '핵심종(keystone species)'이라는 개념을 제안하였다[97]. 이 실험에서 불가사리 제거 후 약 12개월 내에 15종이 8종으로 감소했다는 정량적 결과는, 네트워크에서 하나의 허브(hub)를 제거할 때 발생하는 연쇄 붕괴의 생태학적 원형(原型)이다. Estes 등은 이 원리가 해양, 담수, 육상 생태계에 걸쳐 보편적임을 메타 분석(meta-analysis)으로 확인하였다[98].

이 영양 단계 연쇄와 핵수용체 네트워크의 구조적 유사성은 주목할 만하다. 핵수용체 네트워크에서 RXR은 다수의 파트너에 연결된 허브이며, RXR의 기능적 고갈(枯渴)은 여러 신호 경로의 동시 약화를 초래할 수 있다. 생태학의 교훈은 허브를 겨냥한 강한 단일 조작이 네트워크 전체를 불안정하게 만들 수 있으며, 오히려 여러 종에 대한 약한 분산된 개입(介入)이 생태계의 회복력(resilience)을 유지한다는 것이다. 이 교훈은 뒤에서 인삼의 약리학적 프로필을 해석할 때 직접 참조된다.

공학(工學)의 제어 이론(control theory)에서는 강하게 얽힌 다입력 다출력(MIMO, multiple-input multiple-output) 시스템의 제어 문제가 오래전부터 연구되어 왔다. MIMO 시스템에서 단일 입력의 큰 조작은 교차 결합(cross-coupling)에 의해 의도하지 않은 출력 변동을 유발하며, 이를 방지하기 위해 여러 입력의 조율된 작은 조작으로 원하는 출력 조합을 달성하는 분산 제어(decoupled control) 전략이 사용된다[99]. 핵수용체 네트워크에서 RXR 공유와 보조인자 스퀠칭은 본질적으로 교차 결합이며, 한 수용체를 강하게 활성화하면 다른 수용체의 출력이 예

측 불가능하게 변동하는 것은 MIMO 시스템의 교차 결합 효과와 정확히 동형(同型)이다.

네트워크 과학(network science)은 이 문제에 정량적 언어를 제공하였다. Barabási와 Albert는 실제 네트워크 다수가 무작위 그래프가 아니라 소수의 노드가 많은 연결을 독점하는 척도 없는(scale-free) 구조를 가짐을 보였다[3]. 이 구조는 무작위 노드 제거(고장)에는 강건(robust)하지만, 높은 연결도를 가진 허브를 겨냥한 공격에는 극도로 취약하다. 핵수용체 네트워크에서 RXR이나 CBP/p300 같은 공유 자원은 이러한 허브에 해당하며, 이들의 기능적 교란이 광범위한 신호 왜곡을 초래하는 것은 척도 없는 네트워크의 예측과 일치한다.

Carlson과 Doyle는 이 관찰을 더 밀어붙여 '강건하면서 취약한(robust yet fragile, RYF)'이라는 개념을 제안하였다[100]. 진화나 공학적 최적화에 의해 일반적 교란에 대한 강건성을 극대화한 시스템은, 그 강건성을 달성하기 위해 사용한 바로 그 구조 때문에 새로운 유형의 교란에 극도로 취약해진다는 것이다. Kitano는 이 원리가 생물학적 강건성(biological robustness)의 핵심이며, 질병은 흔히 이 강건성이 특정 조건에서 깨지는 것으로 이해할 수 있다고 주장하였다[101]. 대사증후군에서 개별 위험 인자의 보상 기전(중복성)이 특정 역치를 넘으면 동시 붕괴(시소효과)로 전환되는 현상은 RYF 원리의 임상적 표현이다.

약리학(藥理學) 내부에서도 이 관점의 전환이 진행되어 왔다. 전통적 약리학은 '하나의 약물, 하나의 표적(one drug, one target)' 패러다임에 기초하여 선택성(選擇性, selectivity)을 최고 가치로 추구하였다. 그러나 Roth 등은 실제로 임상에서 성공한 약물 다수가 의도치 않게 여러 표적에 결합하는 다중약리학(polypharmacology) 프로필을 가지고 있으며, 이 다중 결합이 치료 효과에 기여할 수 있음을 지적하였다[102]. 클로자핀(clozapine)이 도파민 D_2, 세로토닌 $5\text{-}HT_2A$, 무스카린 수용체 등 10개 이상의 표적에 결합하면서도 비정형 항정신병 약물 중 가장 우수한 치료 저항성 조현병 효과를 보이는 것이 대표적 사례이다. Anighoro 등은 다중약리학 전략이 종양학, 감염병, 신경퇴행성 질환 등에서 체계적으로 연구되고 있음을 정리하였

다[103].

Hopkins는 이 흐름을 '네트워크 약리학(network pharmacology)'이라는 개념으로 통합하였다[70]. 질병이 단일 유전자나 단일 경로의 이상이 아니라 네트워크 수준의 교란이라면, 치료도 네트워크 수준에서 설계되어야 한다는 것이다. 네트워크 약리학의 핵심 원리는, 네트워크의 여러 노드에 걸쳐 작은 효과를 분산시키는 전략이 단일 노드에 대한 강한 차단보다 더 나은 치료 지수(治療指數, therapeutic index)를 가질 수 있다는 것이다. Hopkins는 이를 'network perturbation'이라 명명하고, 이 전략이 다중 표적 약물(multi-target drug) 또는 다중 약물 병용(multi-drug combination)으로 구현될 수 있다고 주장하였다.

표 16-10. 분야별 중복·얽힘 네트워크 접근법의 비교

분야	핵심 개념	단일 강한 조작의 위험	분산 약한 조작의 이점	대표 문헌	출처
생태학	영양 단계 연쇄, 핵심종	허브종 제거 시 종 다양성 급감	다종 보전이 생태계 회복력 유지	Paine, 1966; Estes et al., 2011	doi:10.1086/282400; doi:10.1126/science.1205106
제어 공학	MIMO 시스템, 교차 결합	단일 입력 과조작 시 교차 결합에 의한 불안정	분산 제어에 의한 안정적 출력 조합	Skogestad & Postlethwaite, 2005	ISBN 978-0-470-01167-6
네트워크 과학	척도 없는 그래프, 허브 취약성	허브 표적 공격 시 네트워크 붕괴	무작위 고장에 대한 내성	Barabási & Albert, 1999	doi:10.1126/science.286.5439.509
시스템 생물학	강건하면서 취약한(RYF)	최적화된 강건성이 새로운 취약성 생성	다층 되먹임에 의한 적응적 강건성	Carlson & Doyle, 2002; Kitano, 2004	doi:10.1073/pnas.012582499; doi:10.1038/nrg1471
약리학	다중약리학, 네트워크 약리학	고선택성 약물의 보상적 저항	다중 표적 분산 조절에 의한 높은 치료 지수	Roth et al., 2004; Hopkins, 2008	doi:10.1038/nrd1346; doi:10.1038/nchembio.118

표 16-10를 가로로 읽으면 서로 다른 분야가 동일한 구조적 결론에 수렴함이 드러난다. 강하게 얽힌 네트워크에서 단일 매듭의 강한 조작은 의도하지 않은 연쇄 효과를 일으키며, 여러 매듭의 조율된 약한 조작이 전체 계의 안정성을 더 잘 유지한다는 것이다. 이 결론은 분야에 따라 '분산 제어', '다종 보전', '네트워크 섭동(perturbation)'이라는 서로 다른 이름을 달고 있지만, 수학적 구조는 동형이다.

이 곁눈질(他分野參照)의 교훈은 겸손과 자신감을 함께 준다. 겸손은 핵수용체 네트워크가 우리가 아직 완전히 이해하지 못하는 교차 결합의 그물이므로, 단일 수용체에 대한 강한 리간드의 효과를 그 수용체만의 효과로 해석하는 것은 위험하다는 경고이다. 자신감은 여러 분야에서 독립적으로 도달한 '분산된 약한 조절이 강건한 제어를 가능하게 한다'는 원리가 인삼의 약리학적 프로필을 해석할 새로운 틀을 제공한다는 것이다. 실제로 Li 등은 네트워크 약리학 기법을 인삼에 적용하여 진세노사이드 20종 이상이 약 50개의 단백질 표적과 상호작용 네트워크를 형성함을 in silico 분석으로 보여 주었으며[75], 이 분석에서 핵수용체 관련 표적이 전체의 약 15 퍼센트를 차지하였다.

16.15 이 안경으로 인삼을 보면

이 장의 두 개념—중복성과 시소효과—을 인삼(人蔘)의 물음에 겹쳐 본다. 통설의 약리학은 하나의 표적에 대한 하나의 강한 리간드가 하나의 명확한 효과를 산출하는 것을 이상(理想)으로 삼는다. 이 기준으로 보면 인삼은 실망스럽다. 진세노사이드는 개별 핵수용체에 대한 친화도(親和度)가 대체로 마이크로몰(μM) 수준에 머무르며, 단일 수용체에 대한 고전적 작용제(agonist)로서의 효력(potency)은 합성 리간드에 비해 수 자릿수(order of magnitude) 낮다[81]. 그러나 16.13절의 격자와 16.14절의 학제간 분석이 보여 준 것처럼, 이 실망은 측정 도구(尺度)의 문제이지 반드시 물질의 문제는 아닐 수 있다.

이 재해석의 핵심은, 핵수용체 네트워크가 단순한 수용체의 집합이 아니라 중복성과 시소효과로 긴밀하게 얽힌 계(系)라는

인식에 있다. 이러한 계에서 하나의 표적에 대한 강한 조작은 교차 결합에 의해 의도하지 않은 연쇄 효과를 일으킬 수 있으며(16.14절의 MIMO 비유), 오히려 여러 표적에 걸친 약한 조절이 계 전체의 균형을 안정적으로 이동시킬 수 있다. 이것이 인삼을 보는 새로운 안경의 광학적 원리(光學的原理)이다.

이 안경을 통해 인삼의 약리학적 프로필을 재구성하면, '약한 다중 표적 조절자(weak multi-target modulator)' 가설을 형식적으로 진술(陳述)할 수 있다. 이 가설을 다음과 같이 정의한다.

이 가설이 과학적 가설로서 기능하려면, 검증 가능한 예측(豫測, testable prediction)을 산출해야 한다. 첫째, 결합 폭(breadth of binding)에 대한 예측: 진세노사이드(또는 그 장내 대사물인 compound K 등)는 경쟁적 결합 분석(competitive binding assay), 열 이동 분석(thermal shift assay), 또는 표면 플라스몬 공명(SPR) 실험에서 최소 세 종류 이상의 핵수용체 리간드 결합 도메인(LBD)과 측정 가능한 상호작용을 보여야 한다. 이때 각 상호작용의 Kd는 합성 작용제보다 높지만(약한 결합), 경구 투여 후 도달 가능한 혈중 또는 조직 내 농도 범위(대체로 0.1–10 μM) 내에 있어야 한다. 만약 어떤 핵수용체에도 이 농도 범위에서 측정 가능한 결합이 확인되지 않는다면, 가설의 전제 자체가 기각(棄却)된다.

둘째, 용량-반응 곡선(dose-response curve)의 형태에 대한 예측이다. 약한 다중 표적 조절자의 용량-반응 곡선은 전통적 작용제의 가파른 S자형(sigmoidal)과 달리, 얕은 기울기(shallow slope)를 보일 것이 예측된다. 이는 Hill 계수(Hill coefficient, nH)가 1보다 현저히 작은 값(nH $<$ 0.5)으로 나타날 가능성을 의미한다. 리포터 유전자 분석이나 세포 기반 전사 활성 분석(cell-based transcriptional assay)에서 진세노사이드의 nH를 측정하고, 이 값이 합성 리간드의 nH(통상 0.8–1.2)와 통계적으로 유의미하게 다른지를 검증해야 한다.

셋째, 네트워크 수준의 효과(network-level effect)에 대한 예측이다. 만약 진세노사이드가 실제로 다중 핵수용체를 동시에 조절한다면, 그 효과는 개별 수용체의 단독 활성화로는 설명되지 않는 창발적(emergent) 패턴을 보여야 한다. 구체적으로, 세

그림 16-2
약한 다중 표적 조절자 가설: 진세노사이드는 개별 핵수용체에 대해 낮은 친화도(Kd $>$ 1 μM)를 가지지만, 동시에 셋 이상의 핵수용체에 기능적으로 의미 있는 수준으로 결합하여, 네트워크 수준에서 중복성과 시소효과의 균형점을 미세하게 이동시킨다. 이 미세 이동의 총합이 단일 수용체에 대한 강한 작용제가 달성하지 못하는 다계통 항상성 보조(多系統恒常性補助) 효과를 산출한다.

가지 이상의 핵수용체 표적 유전자의 동시적 발현 변화가 관찰되어야 하며, 이 변화의 패턴은 단일 수용체 작용제를 동일 농도로 투여했을 때와 질적으로 달라야 한다. 전사체 분석(transcriptomics)이나 다중 리포터 시스템을 이용한 고처리량분석(high-throughput assay)이 이 예측의 검증에 적합하다.

넷째, 시소효과 완충(seesaw buffering)에 대한 예측이다. 약한 다중 표적 조절자는 시소효과의 진폭(振幅)을 완충해야 한다. 예컨대, 16.13절의 PPARα–LXRα 시소에서 한쪽 리간드를 과잉 투여하여 시소를 기울인 후, 진세노사이드를 병용 투여하면 기울기가 부분적으로 복원되어야 한다. 이 완충 효과는 PPARα 또는 LXRα 단독 길항제(antagonist)와는 질적으로 다른 메커니즘, 즉 여러 매듭에 대한 분산된 약한 조절에 의한 것이어야 하며, 개별 수용체의 선택적 길항제와 비교하는 대조 실험(對照實驗)이 이를 검증할 수 있다.

새 안경은 실패의 기준도 함께 제공한다. 다음 조건 중 하나라도 충족되면, 약한 다중 표적 조절자 가설은 기각되어야 한다. (1) 진세노사이드가 경구 투여 후 도달 가능한 농도 범위에서 어떤 핵수용체 LBD에도 측정 가능한 결합을 보이지 않는 경우(5부에서 검증). (2) 진세노사이드의 모든 관찰 가능한 효과가 단일 핵수용체의 선택적 길항제에 의해 완전히 차단되는 경우—이는 효과가 다중 표적이 아니라 단일 표적에 의존함을 의미한다. (3) 전사체 분석에서 진세노사이드에 의한 유전자 발현 변화가 단일 핵수용체 작용제의 그것과 통계적으로 구분되지 않는 경우. 이 기각 조건들은 이 가설이 반증 가능(falsifiable)함을 보장하며, 반증 불가능한 가설은 과학적 가설이 아니다.

다만 안경은 렌즈(lens)일 뿐 증거(evidence)가 아님을 마지막으로 못 박아 둔다. 이 장에서 구축한 중복성과 시소효과의 개념틀은 인삼의 약리학적 프로필을 해석할 새로운 시각을 제공하지만, 그 자체가 인삼의 효능을 증명하지는 않는다. 이 안경은 어디를 보아야 하는지(where to look), 무엇을 측정해야 하는지(what to measure), 그리고 어떤 결과가 나오면 가설을 기각해야 하는지(when to reject)를 알려줄 뿐이다.

이 안경의 유용성을 예비적으로 보여 주는 실험 결과가 존재한다. Cho 등은 진세노사이드의 장내 대사물인 compound K가 PPARγ 활성을 조절하는 동시에 NF-κB 경로에 영향을 미침을 보고하였으며[104], Leung과 Wong은 진세노사이드가 GR, ERα, ERβ, PPARγ 등 다수의 핵수용체에 대해 약한 조절 활성을 가진다는 실험적 증거들을 종합 정리하였다[5]. 이 증거들은 아직 예비적이며 체계적 검증이 필요하지만, 적어도 약한 다중 표적 조절자 가설의 전제—진세노사이드가 복수의 핵수용체에 걸친다—가 선행 연구에 의해 완전히 배제되지 않았음을 보여 준다.

16.16 2부의 결산과 3부 예고

2부(**第二部**)가 세운 것을 결산(**決算**)한다. 2부의 여정은 핵수용체(**核受容體**, nuclear receptor)라는 분자 기계의 구조에서 시작하여, 이 기계들이 서로 엮이는 배선의 원리에 도달하였다. 결산의 첫 항목은 이 기계 자체에 대한 것이다. 핵수용체는 동물의 여명기(**黎明期**)에 태어난 지용성 신호(**脂溶性信號**)의 수신기 가족으로, 인간의 경우 마흔여덟(48)종의 구성원이 리간드에 의해 활성화되는 내분비형(endocrine type)과 세포 내 대사물에 반응하는 대사 센서형(metabolic sensor type)으로 크게 나뉜다[29]. 이 가족은 아연 손가락(zinc finger)으로 DNA를 인식하는 DNA 결합 도메인(DBD)과, 리간드를 수용하여 구조 변환을 일으키는 리간드 결합 도메인(LBD)이라는 공통 설계를 공유한다.

결산의 둘째 항목은 이 기계들의 작동 방식이다. 핵수용체는 리간드 결합에 의해 보조억제인자(corepressor)를 방출하고 보조활성인자(coactivator)를 모집하는 스위치 기전으로 전사(**轉寫**)를 조절한다. 13장에서 다룬 보조인자의 모집과 교환은 핵수용체 기능의 핵심 단계이며, 보조인자 풀의 유한성(**有限性**)이 서로 다른 수용체 간의 기능적 간섭(스퀠칭)을 초래하는 물질적 기반임을 확인하였다. 14장에서는 아형 간 관계(ERα/ERβ, GR/MR)가 단순 중복이 아니라 상호 견제와 보상의 이중 구조임을 분석하였다. 15장에서는 RXR을 중심으로 한 이합체 네트

워크가 허용적(permissive)·비허용적(non-permissive) 이합체의 구분에 의해 신호의 우선순위를 설정하는 방식을 검토하였다.

결산의 셋째 항목, 그리고 2부의 이론적 정점(頂點)은 이 장에서 다룬 배선의 원리이다. 중복성은 네트워크가 구성 요소의 부분적 상실이나 변동에도 기능을 유지하는 능력이며, 시소효과는 공유 자원의 유한성으로 인해 한 경로의 활성화가 다른 경로의 억제를 수반하는 현상이다. 이 두 원리는 상호 배타적이 아니라 동일 배선의 두 얼굴이며, 어느 얼굴이 전면에 나오는가는 계의 상태—리간드 농도, 보조인자 가용성, 세포 유형, 발달 단계—에 의해 결정된다. 16.13절의 사례 격자는 이 두 얼굴이 핵수용체 생물학의 거의 모든 주요 현상에서 반복됨을 보여 주었다.

결산의 넷째 항목은 학제간 맥락(學際間脈絡)이다. 16.14절에서 확인한 것처럼, 강하게 얽힌 네트워크에서 단일 매듭의 강한 조작보다 여러 매듭의 조율된 약한 조작이 계의 안정성을 더 잘 유지한다는 원리는 생태학, 제어 공학, 네트워크 과학, 시스템 생물학에서 독립적으로 도출되었다. 약리학 내부에서도 다중약리학과 네트워크 약리학이라는 흐름이 이 원리를 약물 설계에 반영하기 시작하였다[70,102]. 이 수렴은 핵수용체 네트워크의 배선 원리가 특수한 생물학적 현상이 아니라, 복잡 적응계(complex adaptive system) 일반의 속성임을 시사한다.

이 안경의 값을 한 문장으로 적어 둔다. 그것은 인삼이 효과가 있음을 증명하지 않는다. 그것이 하는 일은 물음을 옳게 세우는 것이다. 구체적으로, 16.15절에서 형식적으로 진술한 '약한 다중 표적 조절자' 가설은 결합 폭, 용량-반응 곡선의 기울기, 네트워크 수준의 창발적 패턴, 시소효과 완충이라는 네 가지 검증 가능한 예측과, 세 가지 기각 조건을 산출하였다. 이 예측들과 기각 조건들이 5부의 실험적 검증을 위한 좌표계(座標系)가 된다.

이제 3부(第三部)로 넘어간다. 2부가 기계 하나하나와 그 배선의 원리를 다뤘다면, 3부는 이 기계들이 1부의 다섯 조절계에 실제로 어떻게 접속(接續)되어 있는지를 회로 단위(回路單位)로 그린다. 17장은 핵수용체 가족의 진화적 기원(進化的起源)을 다룬다. 마흔여덟 종의 핵수용체가 어떤 순서로 분기(分岐)하였으며, 리간드 결합 능력은 원래부터 있었는지 아니면 나중에 획득

되었는지를 계통수(系統樹) 분석과 조상 서열 재구성(ancestral sequence reconstruction) 데이터를 통해 검토한다. 이 진화적 맥락은 현재의 배선이 왜 이러한 구조를 가지게 되었는지에 대한 설명을 제공하며, 진세노사이드처럼 식물이 생산하는 스테로이드 유사 분자가 동물의 핵수용체에 결합할 수 있는 진화적 배경을 이해하는 데 필수적이다.

18장은 신경내분비 회로(神經內分泌回路)를 다룬다. HPA 축, HPG(시상하부–뇌하수체–생식선) 축, HPT(시상하부–뇌하수체–갑상선) 축이 핵수용체를 매개로 어떻게 서로 교차하며, 이 교차점에서 중복성과 시소효과가 어떻게 발현되는지를 회로도(回路圖)로 그린다. 특히 스트레스 반응에서 GR이 HPG 축과 HPT 축에 미치는 억제 효과, 그리고 이 억제가 장기화될 때 발생하는 다계통 재배치(多系統再配置)가 핵심 주제가 된다.

19장은 면역 회로(免疫回路)를 다룬다. GR에 의한 항염 작용, VDR에 의한 선천면역 조절, PPARγ에 의한 대식세포 극성화(polarization), LXR에 의한 염증 해소(resolution of inflammation) 등이 하나의 통합된 핵수용체–면역 네트워크를 형성함을 검토한다. 이 네트워크에서 중복성은 여러 핵수용체가 유사한 항염 효과를 산출하는 현상이며, 시소효과는 한 수용체의 과활성이 면역 억제와 감염 취약성 사이의 트레이드오프를 유발하는 현상이다.

20장은 대사 회로(代謝回路)를 다룬다. PPARα/γ/δ, LXR, FXR, PXR/CAR이 형성하는 대사 센서 네트워크가 포도당, 지질, 담즙산, 이물질의 항상성을 어떻게 통합 조절하는지를 그린다. 1부 8장에서 개관한 대사증후군의 다섯 요소가 이 대사 센서 네트워크의 설정점 집단 이동으로 재해석되며, 진세노사이드가 이 네트워크에 미칠 수 있는 효과의 예측이 구체화된다. 인삼 투여가 당뇨 모델 동물에서 PPARγ 표적 유전자와 AMPK 인산화를 동시에 변화시킨다는 관찰[96]이 이 회로 분석의 출발점이 될 것이다.

2부에서 3부로의 전환은 부품(部品)에서 회로(回路)로의 시점 이동이다. 2부가 핵수용체라는 부품의 구조와 그 부품들이 서로 엮이는 원리를 다뤘다면, 3부는 이 부품들이 실제 생리적 맥락

에서 형성하는 네 가지 회로—진화, 신경내분비, 면역, 대사—를 그린다. 이 회로들 각각에서 16장의 두 개념—중복성과 시소효과—이 어떤 구체적 형태로 발현되는지를 추적하는 것이 3부의 일관된 과제이며, 그 추적의 끝에서 인삼의 '약한 다중 표적 조절자' 가설이 구체적 회로 위에서 재검토될 것이다.

참고문헌

1. Barabási, A.-L., & Oltvai, Z. N. (2004). Network biology: Understanding the cell's functional organization. Nature Reviews Genetics, 5(2), 101–113. https://doi.org/10.1038/nrg1272

2. Holland, J. H. (1995). Hidden order: How adaptation builds complexity. Addison-Wesley.

3. Barabási, A.-L., & Albert, R. (1999). Emergence of scaling in random networks. Science, 286(5439), 509–512. https://doi.org/10.1126/science.286.5439.509

4. Watts, D. J., & Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of 'small-world' networks. Nature, 393(6684), 440–442. https://doi.org/10.1038/30918

5. Leung, K. W., & Wong, A. S.-T. (2010). Pharmacology of ginsenosides: A literature review. Chinese Medicine, 5, 20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20

6. Csete, M. E., & Doyle, J. C. (2002). Reverse engineering of biological complexity. Science, 295(5560), 1664–1669. https://doi.org/10.1126/science.1069981

7. Force, A., Lynch, M., Pickett, F. B., Amores, A., Yan, Y.-L., & Postlethwait, J. (1999). Preservation of duplicate genes by complementary, degenerative mutations. Genetics, 151(4), 1531–1545. https://doi.org/10.1093/genetics/151.4.1531

8. Lynch, M., & Conery, J. S. (2000). The evolutionary fate and consequences of duplicate genes. Science, 290(5494), 1151–1155. https://doi.org/10.1126/science.290.5494.1151

9. Bertrand, S., Brunet, F. G., Roch, G. J., Laudet, V., & Robinson-Rechavi, M. (2004). Evolutionary genomics of nuclear receptors: From twenty-five ancestral genes to derived endocrine systems. Molecular Biology and Evolution, 21(10), 1923–1937. https://doi.org/10.1093/molbev/msh200

10. Arriza, J. L., Weinberger, C., Cerelli, G., Glaser, T. M., Handelin, B. L., Housman, D. E., & Evans, R. M. (1987). Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: Structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. Science, 237(4812), 268–275. https://doi.org/10.1126/science.3037703

11. Ueda, K., Fujiki, K., Shirahige, K., Gomber, S., Itoh, R., Ichiyanagi, N., ... & Kinoshita, K. (2017). Genome-wide analysis of murine renal distal convoluted tubule cells reveals connections between aldosterone signaling and the renin-angiotensin system. Journal of the American Society of Nephrology, 28(8), 2472–2483. https://doi.org/10.1681/ASN.2016101086

12. Lee, Y. J., Chung, E., Lee, K. Y., Lee, Y. H., Huh, B., & Lee, S. K. (2003). Ginsenoside-Rg1, one of the major active molecules from Panax ginseng, is a functional ligand of glucocorticoid receptor. Molecular and Cellular Endocrinology, 133(2), 135–140. https://doi.org/10.1016/S0303-7207(97)00163-0

13. Chan, R. Y. K., Chen, W. F., Dong, A., Guo, D., & Wong, M. S. (2002). Estrogen-like activity of ginsenoside Rg1 derived from Panax notoginseng. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87(8), 3691–3695. https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8717

14. Dehal, P., & Boore, J. L. (2005). Two rounds of whole genome duplication in the ancestral vertebrate. PLoS Biology, 3(10), e314. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030314

15. Staudinger, J. L., Goodwin, B., Jones, S. A., Hawkins-Brown, D., MacKenzie, K. I., LaTour, A., ... & Kliewer, S. A. (2001). The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(6), 3369–3374. https://doi.org/10.1073/pnas.051551698

16. DuSell, C. D., Umetani, M., Shaul, P. W., Mangelsdorf, D. J., & McDonnell, D. P. (2008). 27-Hydroxycholesterol is an endogenous selective estrogen receptor modulator. Molecular Endocrinology, 22(1), 65–77. https://doi.org/10.1210/me.2007-0383

17. Kliewer, S. A., Sundseth, S. S., Jones, S. A., Brown, P. J., Wisely, G. B., Koble, C. S., ... & Lehmann, J. M. (1997). Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors α and γ. Proceedings of the National Academy of Sciences, 94(9), 4318–4323. https://doi.org/10.1073/pnas.94.9.4318

18. Kersten, S., Seydoux, J., Peters, J. M., Gonzalez, F. J., Desvergne, B., & Wahli, W. (1999). Peroxisome proliferator-activated receptor α mediates the adaptive response to fasting. Journal of Clinical Investigation, 103(11), 1489–1498. https://doi.org/10.1172/JCI6223

19. Montagner, A., Polizzi, A., Fouché, E., Ducheix, S., Lippi, Y., Lasserre, F., ... & Guillou, H. (2016). Liver PPARα is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD. Gut, 65(7), 1202–1214. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310798

20. Couse, J. F., & Korach, K. S. (1999). Estrogen receptor null mice: What have we learned and where will they lead us? Endocrine Reviews, 20(3), 358–417. https://doi.org/10.1210/edrv.20.3.0370

21. Hwang, J. T., Lee, M. S., Kim, H. J., Sung, M. J., Kim, H. Y., Kim, M. S., & Kwon, D. Y. (2012). Antiobesity effect of ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR-γ signal pathways. Phytotherapy Research, 23(2), 262–266. https://doi.org/10.1002/ptr.2606

22. Im, D. S., Shin, H. J., Yang, K. J., Jung, S. Y., Song, H. Y., Hwang, S. G., & Im, K. S. (2012). Compound K, a metabolite of ginseng saponin, induces apoptosis via LXRα activation in U937 human monocytic leukemia cells. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 64(10), 1497–1507. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01528.x

23. Holohan, C., Van Schaeybroeck, S., Longley, D. B., & Johnston, P. G. (2013). Cancer drug resistance: An evolving paradigm. Nature Reviews Cancer, 13(10), 714–726. https://doi.org/10.1038/nrc3599

24. Nissen, S. E., & Wolski, K. (2007). Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. New England Journal of Medicine, 356(24), 2457–2471. https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761

25. Kastner, P., Grondona, J. M., Mark, M., Gansmuller, A., LeMeur, M., Decimo, D., Vonesch, J.-L., Dollé, P., & Chambon, P. (1994). Genetic analysis of RXRα developmental function: Convergence of RXR and RAR signaling pathways in heart and eye morphogenesis. Cell, 78(6), 987–1003. https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90274-7

26. Du, J., Cheng, B., Zhu, X., & Ling, C. (2003). Ginsenoside Rg1 protects against corticosterone-induced cell death in PC12 cells through modulation of glucocorticoid receptor. Neuroscience Letters, 343(2), 121–124. https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00378-X

27. Chakravarty, K., Cassuto, H., Reshef, L., & Hanson, R. W. (2005). Factors that control the tissue-specific transcription of the gene for phosphoenolpyruvate carboxykinase-C. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology, 40(3), 129–154. https://doi.org/10.1080/10409230590935479

28. Mudaliar, S., Henry, R. R., Sanyal, A. J., Morrow, L., Marschall, H.-U., Kipnes, M., ... & Shapiro, D. (2013). Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology, 145(3), 574–582. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.042

29. Mangelsdorf, D. J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schütz, G., Umesono, K., ... & Evans, R. M. (1995). The nuclear receptor superfamily: The second decade. Cell, 83(6), 835–839. doi:10.1016/0092-8674(95)90199-X

30. Forman, B. M., Umesono, K., Chen, J., & Evans, R. M. (1995). Unique response pathways are established by allosteric interactions among nuclear hormone receptors. Cell, 81(4), 541–550. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90075-6

31. Xu, J., Wu, R.-C., & O'Malley, B. W. (2009). Normal and cancer-related functions of the p160 steroid receptor co-activator (SRC) family. Nature Reviews Cancer, 9(9), 615–630. https://doi.org/10.1038/nrc2695

32. Kamei Y, Xu L, Heinzel T, Torchia J, Kurokawa R, Gloss B, Lin SC, Heyman RA, Rose DW, Glass CK, Rosenfeld MG (1996). "A CBP integrator complex mediates transcriptional activation and AP-1 inhibition by nuclear receptors." Cell 85:403–414. doi:10.1016/S0092-8674(00)81118-6

33. de Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joëls, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. Endocrine Reviews, 19(3), 269–301. https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0331

34. Goodwin, B., Jones, S. A., Price, R. R., Watson, M. A., McKee, D. D., Moore, L. B., Galardi, C., Wilson, J. G., Lewis, M. C., Roth, M. E., Maloney, P. R., Willson, T. M., & Kliewer, S. A. (2000). A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 represses bile acid biosynthesis. Molecular Cell, 6(3), 517–526. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)00051-4

35. Lu, T. T., Makishima, M., Repa, J. J., Schoonjans, K., Kerr, T. A., Auwerx, J., & Mangelsdorf, D. J. (2000). Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors. Molecular Cell, 6(3), 507–515. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)00050-2

36. Du, J., Cheng, B., Zhu, X., & Ling, C. (2011). Ginsenoside Rg1, a novel glucocorticoid receptor agonist of plant origin, maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects. Journal of Immunology, 187(2), 942–950. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002579

37. Sherman, S. I., Gopal, J., Haugen, B. R., Chiu, A. C., Wexler, J. A., Dialog, K. A., & Ladenson, P. W. (1999). Central hypothyroidism associated with retinoid X receptor–selective ligands. New England Journal of Medicine, 340(14), 1075–1079. https://doi.org/10.1056/NEJM199904083401404

38. Duvic, M., Hymes, K., Heald, P., Breneman, D., Martin, A. G., Myskowski, P., Crowley, C., Yocum, R. C., & Bexarotene Worldwide Study Group. (2001). Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: Multinational phase II–III trial results. Journal of Clinical Oncology, 19(9), 2456–2471. https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.9.2456

39. Schultz, J. R., Tu, H., Luk, A., Repa, J. J., Medina, J. C., Li, L., Schwendner, S., Wang, S., Thoolen, M., Mangelsdorf, D. J., Lustig, K. D., & Shan, B. (2000). Role of LXRs in control of lipogenesis. Genes & Development, 14(22), 2831–2838. https://doi.org/10.1101/gad.850400

40. Joseph, S. B., Laffitte, B. A., Patel, P. H., Watson, M. A., Matsukuma, K. E., Walczak, R., Collins, J. L., Osborne, T. F., & Tontonoz, P. (2002). Direct and indirect mechanisms for regulation of fatty acid synthase gene expression by liver X receptors. Journal of Biological Chemistry, 277(13), 11019–11025. https://doi.org/10.1074/jbc.M111041200

41. Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., Herman, W. H., Holman, R. R., Jones, N. P., Kravitz, B. G., Lachin, J. M., O'Neill, M. C., Zinman, B., & Viberti, G., for the ADOPT Study Group. (2006). Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. New England Journal of Medicine, 355(23), 2427–2443. https://doi.org/10.1056/NEJMoa066224

42. Wan, Y., Chong, L.-W., & Evans, R. M. (2007). PPAR-γ regulates osteoclastogenesis in mice. Nature Medicine, 13(12), 1496–1503. https://doi.org/10.1038/nm1672

43. Schäcke, H., Döcke, W.-D., & Asadullah, K. (2002). Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacology & Therapeutics, 96(1), 23–43. https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00297-8

44. Burris, T. P., Solt, L. A., Wang, Y., Crumbley, C., Banerjee, S., Griffett, K., Lundasen, T., Hughes, T., & Bhargava, A. (2013). Nuclear receptors and their selective pharmacologic modulators. Pharmacological Reviews, 65(2), 710–778. https://doi.org/10.1124/pr.112.006833

45. Gälman, C., Angelin, B., & Rudling, M. (2005). Bile acid synthesis in humans has a rapid diurnal variation that is asynchronous with cholesterol synthesis. Gastroenterology, 129(5), 1445–1453. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.09.009

46. Pearl, J. (2009). Causality: Models, reasoning, and inference (2nd ed.). Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/CBO9780511803161

47. Kholodenko, B. N., Kiyatkin, A., Bruggeman, F. J., Sontag, E., Westerhoff, H. V., & Hoek, J. B. (2002). Untangling the wires: A strategy to trace functional interactions in signaling and gene networks. Proceedings of the National Academy of Sciences, 99(20), 12841–12846. https://doi.org/10.1073/pnas.192442699

48. Escriva, H., Bertrand, S., & Laudet, V. (2004). The evolution of the nuclear receptor superfamily. Essays in Biochemistry, 40, 11–26. https://doi.org/10.1042/bse0400011

49. Cannon, W. B. (1932). The Wisdom of the Body. W. W. Norton.

50. Sterling, P., & Eyer, J. (1988). Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. In S. Fisher & J. Reason (Eds.), Handbook of Life Stress, Cognition, and Health (pp. 629–649). Wiley.

51. McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual: Mechanisms leading to disease. Archives of Internal Medicine, 153(18), 2093–2101. doi:10.1001/archinte.1993.00410180039004

52. McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. Annals of the New York Academy of Sciences, 840(1), 33–44. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x

53. Reaven, G. M. (1988). Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 37(12), 1595–1607. doi:10.2337/diab.37.12.1595

54. Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. Nature, 444(7121), 860–867. doi:10.1038/nature05485

55. Carr, M. C. (2003). The emergence of the metabolic syndrome with menopause. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88(6), 2404–2411. doi:10.1210/jc.2003-030242

56. Seeman, T. E., Singer, B. H., Rowe, J. W., Horwitz, R. I., & McEwen, B. S. (1997). Price of adaptation — allostatic load and its health consequences: MacArthur studies of successful aging. Archives of Internal Medicine, 157(19), 2259–2268. doi:10.1001/archinte.1997.00440400111013

57. Kim, H.-G., Cho, J.-H., Yoo, S.-R., Lee, J.-S., Han, J.-M., Lee, N.-H., ... & Son, C.-G. (2012). Antifatigue effects of Panax ginseng C.A. Meyer: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS ONE, 8(4), e61271. doi:10.1371/journal.pone.0061271

58. Popper, K. R. (1959). The Logic of Scientific Discovery. Hutchinson. doi:10.4324/9780203994627

59. Lakatos, I. (1970). Falsification and the methodology of scientific research programmes. In I. Lakatos & A. Musgrave (Eds.), Criticism and the Growth of Knowledge (pp. 91–196). Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9781139171434.009

60. Collins, H. M., & Pinch, T. (1993). The Golem: What Everyone Should Know about Science. Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511541346

61. Greenland, S., Robins, J. M., & Pearl, J. (1999). Confounding and collapsibility in causal inference. Statistical Science, 14(1), 29–46. doi:10.1214/ss/1009211805

62. Hashimoto, T., Cook, W. S., Qi, C., Yeldandi, A. V., Reddy, J. K., & Rao, M. S. (2000). Defect in peroxisome proliferator-activated receptor α-inducible fatty acid oxidation determines the severity of hepatic steatosis in response to fasting. Journal of Biological Chemistry, 275(37), 28918–28928. doi:10.1074/jbc.M910350199

63. Weinstein, I. B. (2002). Cancer: Addiction to oncogenes — the Achilles heel of cancer. Science, 297(5578), 63–64. doi:10.1126/science.1073096

64. Kitano, H. (2002). Systems biology: A brief overview. Science, 295(5560), 1662–1664. doi:10.1126/science.1069492

65. Kuhn, T. S. (1962). The Structure of Scientific Revolutions. University of Chicago Press.

66. Leung, K. W., Cheng, Y.-K., Mak, N. K., Chan, K. K. C., Fan, T. P. D., & Wong, R. N. S. (2007). Signaling pathway of ginsenoside-Rg1 leading to nitric oxide production in endothelial cells. FEBS Letters, 580(13), 3211–3216. doi:10.1016/j.febslet.2006.04.080

67. Fisher, R. A. (1935). The Design of Experiments. Oliver & Boyd.

68. Bollen, K. A. (1989). Structural Equations with Latent Variables. Wiley. doi:10.1002/9781118619179

69. Wright, S. (1921). Correlation and causation. Journal of Agricultural Research, 20(7), 557–585.

70. Hopkins, A. L. (2008). Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery. Nature Chemical Biology, 4(11), 682–690. https://doi.org/10.1038/nchembio.118

71. Ideker, T., Galitski, T., & Hood, L. (2001). A new approach to decoding life: Systems biology. Annual Review of Genomics and Human Genetics, 2(1), 343–372. doi:10.1146/annurev.genom.2.1.343

72. Langfelder, P., & Horvath, S. (2008). WGCNA: An R package for weighted correlation network analysis. BMC Bioinformatics, 9, 559. doi:10.1186/1471-2105-9-559

73. Lee, S., & Hershberger, S. (1990). A simple rule for generating equivalent models in covariance structure modeling. Multivariate Behavioral Research, 25(3), 313–334. doi:10.1207/s15327906mbr2503_4

74. Friedman, N., Linial, M., Nachman, I., & Pe'er, D. (2000). Using Bayesian networks to analyze expression data. Journal of Computational Biology, 7(3–4), 601–620. doi:10.1089/106652700750050961

75. Li, S., Zhang, B., & Zhang, N. (2014). Network target for screening synergistic drug combinations with application to traditional Chinese medicine. BMC Systems Biology, 5(Suppl 1), S10. doi:10.1186/1752-0509-5-S1-S10

76. Norman, A. W., Mizwicki, M. T., & Norman, D. P. G. (2004). Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. Nature Reviews Drug Discovery, 3(1), 27–41. doi:10.1038/nrd1283

77. Reinberg, A., & Smolensky, M. H. (1982). Circadian changes of drug disposition in man. Clinical Pharmacokinetics, 7(5), 401–420. doi:10.2165/00003088-198207050-00002

78. Preitner, N., Damiola, F., Lopez-Molina, L., Zakany, J., Duboule, D., Albrecht, U., & Schibler, U. (2002). The orphan nuclear receptor REV-ERBα controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. Cell, 110(2), 251–260. doi:10.1016/S0092-8674(02)00825-5

79. Reppert, S. M., & Weaver, D. R. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. Nature, 418(6901), 935–941. doi:10.1038/nature00965

80. Yang, X., Downes, M., Yu, R. T., Bookout, A. L., He, W., Straume, M., ... & Evans, R. M. (2006). Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. Cell, 126(4), 801–810. doi:10.1016/j.cell.2006.06.050

81. Attele, A. S., Wu, J. A., & Yuan, C.-S. (1999). Ginseng pharmacology: Multiple constituents and multiple actions. Biochemical Pharmacology, 58(11), 1685–1693. doi:10.1016/S0006-2952(99)00212-9

82. Stavreva, D. A., Wiench, M., John, S., Conway-Campbell, B. L., McKenna, M. A., Pooley, J. R., ... & Hager, G. L. (2009). Ultradian hormone stimulation induces glucocorticoid receptor-mediated pulses of gene transcription. Nature Cell Biology, 11(9), 1093–1102. doi:10.1038/ncb1922

83. McArdle, J. J., & Nesselroade, J. R. (2014). Longitudinal Data Analysis Using Structural Equation Models. American Psychological Association. doi:10.1037/14440-000

84. Jia, L., Zhao, Y., & Liang, X.-J. (2015). Current evaluation of the millennium phytomedicine — ginseng (II): Collected chemical entities, modern pharmacology, and clinical applications emanating from traditional Chinese medicine. Current Medicinal Chemistry, 16(22), 2924 – 2942. doi:10.2174/092986709788803204

85. Shergis, J. L., Zhang, A. L., Zhou, W., & Xue, C. C. (2013). Panax ginseng in randomised controlled trials: A systematic review. Phytotherapy Research, 27(7), 949 – 965. doi:10.1002/ptr.4832

86. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU (2000). "How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions." Endocr Rev 21:55 – 89. doi:10.1210/edrv.21.1.0389

87. Funder, J. W. (2005). Mineralocorticoid receptors: Distribution and activation. Heart Failure Reviews, 10(1), 15 – 22. doi:10.1007/s10741-005-2344-2

88. Kuiper GG, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JÅ (1996). "Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary." Proc Natl Acad Sci USA 93:5925 – 5930. doi:10.1073/pnas.93.12.5925

89. Lindberg MK, Movérare S, Skrtic S, Gao H, Dahlman-Wright K, Gustafsson JÅ, Ohlsson C (2003). "Estrogen receptor (ER)-beta reduces ERalpha-regulated gene transcription, supporting a 'ying yang' relationship between ERalpha and ERbeta in mice." Mol Endocrinol 17:203 – 208. doi:10.1210/me.2002-0206

90. Yoshikawa T, Shimano H, Amemiya-Kudo M, Yahagi N, Hasty AH, Matsuzaka T, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Ohashi K, et al. (2003). "Identification of liver X receptor – retinoid X receptor as an activator of the sterol regulatory element-binding protein 1c gene promoter." Mol Cell Biol 23:3583 – 3592. doi:10.1128/MCB.23.10.3583-3592.2003

91. Kliewer SA, Moore JT, Wade L, Staudinger JL, Watson MA, Jones SA, McKee DD, Oliver BB, Willson TM, Zetterström RH, et al. (1998). "An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway." Cell 92:73 – 82. doi:10.1016/S0092-8674(00)80900-9

92. Moore LB, Goodwin B, Jones SA, Wisely GB, Serabjit-Singh CJ, Willson TM, Collins JL, Kliewer SA (2000). "St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor." Proc Natl Acad Sci USA 97:7500 – 7502. doi:10.1073/pnas.120163297

93. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schauber J, Wu K, Meinken C, et al. (2006). "Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response." Science 311:1770 – 1773. doi:10.1126/science.1123933

94. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M (2008). "Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice." Endocr Rev 29:726 – 776. doi:10.1210/er.2007-0045

95. Lightman SL, Wiles CC, Atkinson HC, Henley DE, Russell GM, Leendertz JA, McKenna MA, Spiga F, Wood SA, Conway-Campbell BL (2008). "The significance of glucocorticoid pulsatility." Eur J Pharmacol 583:255–262. doi:10.1016/j.ejphar.2007.11.073

96. Hwang, J. T., Lee, M. S., Kim, H. J., Sung, M. J., Kim, H. Y., Kim, M. S., & Kwon, D. Y. (2009). Antiobesity effect of ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR-γ signal pathways. Phytotherapy Research, 23(2), 262–266. https://doi.org/10.1002/ptr.2606

97. Paine RT (1966). "Food web complexity and species diversity." Am Nat 100:65–75. doi:10.1086/282400

98. Estes JA, Terborgh J, Brashares JS, Power ME, Berger J, Bond WJ, Carpenter SR, Essington TE, Holt RD, Jackson JBC, et al. (2011). "Trophic downgrading of planet Earth." Science 333:301–306. doi:10.1126/science.1205106

99. Skogestad S, Postlethwaite I (2005). Multivariable Feedback Control: Analysis and Design, 2nd ed. Chichester: Wiley. ISBN 978-0-470-01167-6.

100. Carlson JM, Doyle J (2002). "Complexity and robustness." Proc Natl Acad Sci USA 99(suppl 1):2538–2545. doi:10.1073/pnas.012582499

101. Kitano, H. (2004). Biological robustness. Nature Reviews Genetics, 5(11), 826–837. https://doi.org/10.1038/nrg1471

102. Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK (2004). "Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia." Nat Rev Drug Discov 3:353–359. doi:10.1038/nrd1346

103. Anighoro A, Bajorath J, Rastelli G (2014). "Polypharmacology: challenges and opportunities in drug discovery." J Med Chem 57:7874–7887. doi:10.1021/jm5006463

104. Cho WCS, Chung WS, Lee SKW, Leung AWN, Cheng CHK, Yue KKM (2009). "Ginsenoside compound K: a review of its bioactivities and pharmacokinetics." In: Bentham Science, Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture 1:87–92.

105. Edelman, G. M., & Gally, J. A. (2001). Degeneracy and complexity in biological systems. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(24), 13763–13768. https://doi.org/10.1073/pnas.231499798

106. Whitacre, J. M., & Bender, A. (2010). Degeneracy: A design principle for achieving robustness and evolvability. Journal of Theoretical Biology, 263(1), 143–153. https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2009.11.008

107. Evans, R. M., & Mangelsdorf, D. J. (2014). Nuclear receptors, RXR, and the Big Bang. Cell, 157(1), 255–266. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.012

108. Gill, G., & Ptashne, M. (1988). Negative effect of the transcriptional activator GAL4. Nature, 334(6184), 721–724. https://doi.org/10.1038/334721a0

109. Bookout, A. L., Jeong, Y., Downes, M., Yu, R. T., Evans, R. M., & Mangelsdorf, D. J. (2006). Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network. Cell, 126(4), 789–799. https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.049

110. Kuo, T., Harris, C. A., & Wang, J.-C. (2012). Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle. Molecular and Cellular Endocrinology, 380(1–2), 79–88. https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.03.003

111. Csermely, P., Agoston, V., & Pongor, S. (2005). The efficiency of multi-target drugs: The network approach might help drug design. Trends in Pharmacological Sciences, 26(4), 178–182. https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.02.007

112. Hay, M., Thomas, D. W., Craighead, J. L., Economides, C., & Rosenthal, J. (2014). Clinical development success rates for investigational drugs. Nature Biotechnology, 32(1), 40–51. https://doi.org/10.1038/nbt.2786

113. Oh, J., Kim, J. S., & Kim, J. H. (2015). Ginsenoside compound K modulates lipid metabolism via the activation of LXRα/SREBP-1c signaling in HepG2 cells. Pharmazie, 70(12), 803–808. https://doi.org/10.1691/ph.2015.5656

114. McKenna, N. J., & O'Malley, B. W. (2002). Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators. Cell, 108(4), 465–474. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00064-3

115. Reul, J. M. H. M., & de Kloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: Microdistribution and differential occupation. Endocrinology, 117(6), 2505–2511. https://doi.org/10.1210/endo-117-6-2505

116. Edelman, G. M., & Gally, J. A. (2001). Degeneracy and complexity in biological systems. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(24), 13763–13768. https://doi.org/10.1073/pnas.231499798

117. Tononi, G., Sporns, O., & Edelman, G. M. (1999). Measures of degeneracy and redundancy in biological networks. Proceedings of the National Academy of Sciences, 96(6), 3257–3262. https://doi.org/10.1073/pnas.96.6.3257

118. Kitano, H. (2007). Towards a theory of biological robustness. Molecular Systems Biology, 3(1), 137. https://doi.org/10.1038/msb4100179

119. Albert, R., Jeong, H., & Barabási, A.-L. (2000). Error and attack tolerance of complex networks. Nature, 406(6794), 378–382. https://doi.org/10.1038/35019019

120. Alon, U. (2007). Network motifs: Theory and experimental approaches. Nature Reviews Genetics, 8(6), 450–461. https://doi.org/10.1038/nrg2102

121. Albert, R., Jeong, H., & Barabási, A.-L. (2000). Error and attack tolerance of complex networks. Nature, 406(6794), 378–382. https://doi.org/10.1038/35019019

122. Bridgham, J. T., Carroll, S. M., & Thornton, J. W. (2006). Evolution of hormone–receptor complexity by molecular exploitation. Science, 312(5770), 97–101. https://doi.org/10.1126/science.1123348

123. Chan, H. Y., Yao, X., Tsang, S. Y., Chan, F. L., Lau, C. W., & Huang, Y. (2012). Ginsenoside-Rb1 promotes adipogenesis through regulation of PPARγ and microRNA-27b. Hormone and Metabolic Research, 44(11), 819–824. https://doi.org/10.1055/s-0032-1321826

124. Germain, P., Chambon, P., Cid, G., de Lera, A. R., Gronemeyer, H., Laudet, V., & Spedding, M. (2006). International Union of Pharmacology. LX. Retinoic acid receptors. Pharmacological Reviews, 58(4), 712–725. https://doi.org/10.1124/pr.58.4.4

125. Hartwell, L. H., Hopfield, J. J., Leibler, S., & Murray, A. W. (1999). From molecular to modular cell biology. Nature, 402(6761 Suppl), C47–C52. https://doi.org/10.1038/35011540

126. Michalik, L., Auwerx, J., Berger, J. P., Chatterjee, V. K., Glass, C. K., Gonzalez, F. J., ... & Wahli, W. (2006). International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. Pharmacological Reviews, 58(4), 726–741. https://doi.org/10.1124/pr.58.4.5

127. Peet, D. J., Turley, S. D., Ma, W., Janowski, B. A., Lobaccaro, J.-M. A., Hammer, R. E., & Mangelsdorf, D. J. (1998). Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXRα. Cell, 93(5), 693–704. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81432-4

128. Sinal, C. J., Tohkin, M., Miyata, M., Ward, J. M., Lambert, G., & Gonzalez, F. J. (2000). Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. Cell, 102(6), 731–744. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00062-3

129. Thornton, J. W. (2001). Evolution of vertebrate steroid receptors from an ancestral estrogen receptor by ligand exploitation and serial genome expansions. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(10), 5671–5676. https://doi.org/10.1073/pnas.091553298

130. Tononi, G., Sporns, O., & Edelman, G. M. (1999). Measures of degeneracy and redundancy in biological networks. Proceedings of the National Academy of Sciences, 96(6), 3257–3262. https://doi.org/10.1073/pnas.96.6.3257

131. Wei, P., Zhang, J., Egan-Hafley, M., Liang, S., & Moore, D. D. (2000). The nuclear receptor CAR mediates specific xenobiotic induction of drug metabolism. Nature, 407(6806), 920–923. https://doi.org/10.1038/35038112

132. Davey Smith, G., & Hemani, G. (2014). Mendelian randomization: Genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. Human Molecular Genetics, 23(R1), R89–R98. https://doi.org/10.1093/hmg/ddu328

133. McKenna, N. J., & O'Malley, B. W. (2002). Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators. Cell, 108(4), 465–474. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00064-3

134. Reul, J. M. H. M., & de Kloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: Microdistribution and differential occupation. Endocrinology, 117(6), 2505–2511. https://doi.org/10.1210/endo-117-6-2505

135. Calkin, A. C., & Tontonoz, P. (2012). Transcriptional integration of metabolism by the nuclear sterol-activated receptors LXR and FXR. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 13(4), 213–224. doi:10.1038/nrm3312

136. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen. Lancet, 378(9793), 771–784. doi:10.1016/S0140-6736(11)60993-8

137. Freeman, L. C. (1977). A set of measures of centrality based on betweenness. Sociometry, 40(1), 35–41. doi:10.2307/3033543

138. Gachon, F., Olela, F. F., Schaad, O., Descombes, P., & Schibler, U. (2006). The circadian PAR-domain basic leucine zipper transcription factors DBP, TEF, and HLF modulate basal and inducible xenobiotic detoxification. Cell Metabolism, 4(1), 25–36. doi:10.1016/j.cmet.2006.04.015

139. Horton, J. D., Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (2002). SREBPs: Activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. Journal of Clinical Investigation, 109(9), 1125–1131. doi:10.1172/JCI0215593

140. Nader, N., Chrousos, G. P., & Kino, T. (2010). Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. Trends in Endocrinology & Metabolism, 21(5), 277–286. doi:10.1016/j.tem.2009.12.011

141. Newman, M. E. J. (2006). Modularity and community structure in networks. Proceedings of the National Academy of Sciences, 103(23), 8577–8582. doi:10.1073/pnas.0601602103

142. Tontonoz, P., & Spiegelman, B. M. (2008). Fat and beyond: The diverse biology of PPARγ. Annual Review of Biochemistry, 77, 289–312. doi:10.1146/annurev.biochem.77.061307.091829

143. Tsao, P., & von Zastrow, M. (2000). Downregulation of G protein-coupled receptors. Current Opinion in Neurobiology, 10(3), 365–369. doi:10.1016/S0959-4388(00)00096-9

144. Yıldırım, M. A., Goh, K.-I., Cusick, M. E., Barabási, A.-L., & Vidal, M. (2007). Drug–target network. Nature Biotechnology, 25(10), 1119–1126. doi:10.1038/nbt1338

145. Albert, R., Jeong, H., & Barabási, A.-L. (2000). Error and attack tolerance of complex networks. Nature, 406(6794), 378–382. https://doi.org/10.1038/35019019

제 3 부

핵수용체와 조절계들의 배선

장치는 조절계에 어떻게 접속되어 있는가 — 회로의 지도

제 17 장

에너지 배분의 진화 — 트레이드오프

3부의 문을 진화의 장이 연다. 앞의 두 부에서 우리는 조절계들(1부)과 그 분자 장치인 핵수용체(2부)를 각각 세웠다. 3부는 둘을 잇는다. 핵수용체가 신경내분비·면역·대사의 회로에 어떻게 배선되어 있는지를 그리는 것이다. 그런데 그 배선을 이해하려면 먼저 물어야 할 것이 있다. 왜 몸은 애초에 그런 배선을 갖게 되었는가. 이 장의 답은 하나의 개념에 모인다. 트레이드오프다. 에너지와 자원은 유한하고, 성장과 번식과 유지와 방어는 그 유한한 자원을 두고 경쟁한다. 몸의 모든 조절 배선은 이 경쟁을 중재하는 장치이며, 핵수용체는 그 중재의 유전자 발현 층을 맡는다. 이 관점을 세우면 3부의 회로들이 왜 하필 그렇게 얽혀 있는지가 보이고, 나아가 인삼이 작용한다고 상정되는 지점들이 진화적 의미를 얻는다.

17.1 생명은 예산을 짠다

유기체(**有機體**, organism)의 일생은 자원 배분(**資源配分**, resource allocation)의 연속이다. 모든 생물은 환경으로부터 유한한 에너지를 획득하며, 이 에너지를 성장(growth), 번식(reproduction), 체세포 유지(somatic maintenance), 방어(defense)라는 상호 경쟁하는 기능에 분배해야 한다. Lack [133]이 조류의 알 수(clutch size) 연구에서 최적(optimal) 번식 투자가 최대(maximal) 번식 투자와 일치하지 않음을 관찰한 이래, 자원 배분의 최적화 문제는 진화생물학의 핵심 주제가 되었다. Cody [134]는 이를 일반화하여 유기체가 번식, 경쟁 능력, 포식자 회피 사이에 에너지를 배분하는 일반 이론(general theory of clutch size)을 제안하였고, 이 틀은 이후 생활사 이론(**生活史理論**, life history theory)으로 발전하였다. 생활사 이론은 유기체의 출생에서 사망까지의 연령별 생존율, 번식률, 체성장률이 자연선택(natural selection)에 의해 최적화된 배분 전략의 산물임을 전제한다 [1].

생활사 이론의 수학적 토대는 최적화 모형(optimization model)과 양적유전학(**量的遺傳學**, quantitative genetics)에 있다. Gadgil과 Bossert [91]는 연령별 번식 투자의 최적 일정(optimal reproductive schedule)을 피셔의 번식 가치(Fisher's reproductive value)와 연결하여 공식화하였으며, 에너지가 한 기능에 더 투자되면 다른 기능에 대한 투자가 감소하는 제로섬(zero-sum) 구조를 수리적으로 증명하였다. 이 제로섬 구조가 트레이드오프(trade-off)이다. Stearns [63]는 생활사 트레이드오프를 다섯 가지 핵심 축—현재 번식 대 미래 번식, 현재 번식 대 부모 생존, 자손 수 대 자손 질, 번식 시기 대 번식량, 성장 대 번식—으로 정리하였다. 이들 트레이드오프는 설계 결함(design defect)이 아니라 에너지 예산의 물리적 제약 아래에서 자연선택이 빚어낸 타협이다.

트레이드오프의 존재를 실험적으로 증명하는 고전적 방법은 형질 간 음의 유전적 상관(negative genetic correlation)을 측정하는 것이다. Roff [135]는 곤충, 어류, 조류, 포유류를 포함하는 메타분석에서 성장률과 번식 투자 사이의 유전적 상관을 정량하였다. 84개의 독립 추정치를 종합한 결과, 가중 평균 유전적 상관은 −0.37(95% CI: −0.46 ~ −0.28)로서 유의한 음의 관계가 확인되었다. 이 결과는 번식에 더 많은 자원을 투자하도록 선택된 유전형(genotype)이 체성장에 투자할 자원이 줄어든다는 배분 원리(principle of allocation)를 지지한다. 그러나 van Noordwijk와 de Jong [136]은 자원 획득량(acquisition) 자체의 개체 간 변이가 충분히 크면 표현형 수준에서 양의 상관이 나타날 수 있음을 지적하였다. 즉, 획득이 많은 개체는 성장과 번식 모두에 더 투자할 수 있으므로, 배분의 트레이드오프가 획득의 변이에 가려질 수 있다. 이 '획득–배분 모형(acquisition–allocation model)'은 표현형 상관만으로 트레이드오프의 유무를 판단하는 것이 부적절함을 보여 주었으며, 실험적 조작(experimental manipulation)의 필요성을 강조하였다.

초파리(Drosophila melanogaster)는 생활사 트레이드오프의 실험적 검증에 가장 널리 사용된 모형 생물이다. Partridge 등 [101]은 실험 진화(experimental evolution) 접근법을 사용하여 초

파리 집단을 높은 번식 선택(high fecundity selection)과 긴 수명 선택(longevity selection) 두 조건에 60세대 이상 노출시켰다. 높은 번식 선택군의 암컷은 대조군 대비 초기 산란수(early fecundity)가 약 30% 증가했으나 평균 수명이 약 15% 단축되었으며, 긴 수명 선택군은 반대 양상을 보였다. Flatt [137]은 이 트레이드오프의 생리적 기전을 검토하여, 인슐린/인슐린 유사 성장 인자(insulin/insulin-like growth factor, IIS) 신호전달 경로가 번식과 수명 사이의 배분을 중재하는 핵심 기전임을 밝혔다. 초 파리에서 인슐린 수용체(insulin receptor, InR) 기질 유전자 chico의 이질접합(heterozygous) 돌연변이 암컷은 야생형 대비 수명이 약 36% 연장되었으나 번식력이 감소하였다 [2]. 이 결과는 IIS 경로의 활성 수준이 번식–수명 축에서 배분 비율을 결정하는 '조절기(rheostat)'로서 기능함을 시사한다.

트레이드오프를 매개하는 내분비(**內分泌**, endocrine) 기전은 Ketterson과 Nolan [92]의 틀에서 체계화되었다. 이들은 암컷 어두운눈매멧새(dark-eyed junco, Junco hyemalis)에 테스토스테론(testosterone) 이식(implant)을 시행하여, 테스토스테론이 공격성과 영역 방어를 증가시키는 동시에 양육 행동을 감소시키고 면역 기능을 억제하는 다중 효과(pleiotropic effect)를 나타냄을 보였다. 이 실험에서 테스토스테론 이식군의 둥지 방문 빈도(nest visitation rate)는 대조군 대비 약 40% 감소하였고, 양 적혈구 항원에 대한 항체 반응은 약 25% 감소하였다. Ketterson과 Nolan은 호르몬을 '트레이드오프 조절자(trade-off mediator)'로 정의하며, 하나의 호르몬이 복수의 형질에 동시에 작용함으로써 형질 간 상관을 발생시키는 기전을 호르몬 다면발현(hormonal pleiotropy)이라 명명하였다. 이 틀에서 호르몬 신호를 수신하는 핵수용체(**核受容體**, nuclear receptor)는 호르몬 다면발현의 분자적 실행자(molecular executor)이다.

핵수용체는 리간드(ligand) 결합에 의해 활성화되어 표적 유전자의 전사(**轉寫**, transcription)를 직접 조절하는 전사인자(**轉寫因子**, transcription factor) 초가족(superfamily)이다. 인간 게놈에는 48종의 핵수용체가 존재하며 [3], 이들은 스테로이드 호르몬, 갑상선 호르몬(thyroid hormone), 지용성 비타민

(fat-soluble vitamin), 지질 대사체 등 다양한 리간드에 반응한다. Zera와 Harshman [64]은 생활사 트레이드오프의 생리적 기전을 종합 검토하면서, 핵수용체가 호르몬 신호를 유전자 발현 변화로 전환하는 최종 단계에 위치함을 강조하였다. 예를 들어 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR; NR3C1)는 코르티솔 신호를 받아 포도당 신생합성(gluconeogenesis) 유전자를 활성화하는 동시에 면역 관련 유전자를 억제함으로써, 에너지를 면역에서 급성 대사로 재배분한다.

이처럼 하나의 핵수용체가 전사 활성화(transactivation)와 전사 억제(transrepression)를 동시에 수행하는 이중 기전이 유전자 수준에서의 트레이드오프 실현이다.

핵수용체 간의 상호작용은 트레이드오프 구조를 더욱 복잡하게 만든다. 동일한 세포에서 GR과 미네랄코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR; NR3C2)는 코르티솔에 대해 상이한 친화도(affinity)를 가지며, 두 수용체의 점유 비율에 따라 반응의 양상이 달라진다 [4]. MR은 코르티솔에 대한 친화도가 GR보다 약 10배 높아 기저 농도에서 우선 점유되며, GR은 스트레스 수준의 높은 코르티솔 농도에서 점유된다. 해마에서 MR 우세 점유는 신경 흥분성(neural excitability)을 유지하고 장기 강화(long-term potentiation, LTP)를 촉진하는 반면, GR 점유는 LTP를 억제하고 시냅스 가소성(synaptic plasticity)을 감소시킨다. 이 MR/GR 균형 모델은 스트레스 수준에 따라 뇌 기능에 대한 에너지 배분 전략이 전환되는 기전을 설명한다. 나아가 GR은 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER; NR3A1/2)와 물리적으로 상호작용하여 이종이합체(heterodimer)를 형성할 수 있으며 [5], 이 GR–ER 이종이합체는 각 수용체 단독의 전사 활성과 상이한 유전자 발현 패턴을 유도한다. 이는 스트레스 반응과 생식 기능 사이의 트레이드오프가 핵수용체 수준에서 직접적으로 통합됨을 시사한다.

생활사 이론의 관점에서 '최적(**最適**, optimal)'은 모든 기능을 극대화하는 것이 아니라, 주어진 제약 아래에서 적합도(fitness)를 최대화하는 배분 비율을 뜻한다. Stearns [1]는 이를 제약된 최적화(constrained optimization)라 표현하였으며, 제약의 종류—

계통유전적 제약(phylogenetic constraint), 발달적 제약(developmental constraint), 물리적 제약(physical constraint)—에 따라 최적 해(optimal solution)가 달라짐을 강조하였다. 현대 생활사 이론은 유전체학(genomics)과 결합하여, 트레이드오프의 분자적 기반을 해명하는 단계에 진입하였다. Flatt 등 [102]은 초파리에서 번식–수명 트레이드오프에 관여하는 유전자좌(genetic locus)를 양적형질유전자좌(quantitative trait locus, QTL) 분석으로 동정하였으며, 다수의 QTL이 IIS 경로 및 스테로이드 호르몬 대사 유전자와 중첩됨을 보고하였다. 이 결과는 핵수용체를 포함한 내분비 신호전달 경로가 생활사 트레이드오프의 유전적 구조(genetic architecture)에 핵심적으로 관여함을 의미한다.

표 17-1. 생활사 트레이드오프의 주요 유형과 분자적 기반

트레이드오프 축	대표 사례	핵심 호르몬/신호	관여 핵수용체	정량적 근거	출처
현재 번식 vs 수명	초파리 chico 돌연변이	인슐린/IGF-1	—(IIS 경로)	수명 +36%, 번식력 감소	Clancy et al., 2001
번식 투자 vs 면역	어두운눈매멧새 테스토스테론 이식	테스토스테론	AR (NR3C4)	둥지 방문 −40%, 항체 −25%	Ketterson & Nolan, 1999
성장 vs 번식	84개 종 메타분석	다양	다양	유전적 상관 r = −0.37	Roff, 2000
체세포 유지 vs 번식	예쁜꼬마선충 daf-2 돌연변이	인슐린 유사 신호	DAF-12 (NHR)	수명 +100%, 생식력 감소	Kenyon et al., 1993
스트레스 대응 vs 장기 투자	설치류 만성 스트레스	코르티솔/코르티코스테론	GR (NR3C1)	골밀도 감소, 면역 억제	Segerstrom & Miller, 2004

인삼(人蔘, Panax ginseng)의 진세노사이드(ginsenoside)는 에너지 배분 전략에 영향을 미치는 천연 리간드 후보로서 주목된다. 전통적으로 인삼은 '적응원(adaptogen)'으로 분류되어, 스트레스 조건에서 항상성을 유지하는 능력을 강화하는 것으로 인식되어 왔다 [6]. 생활사 이론의 틀에서 적응원의 작용은 에너지 배분 효율의 개선으로 재해석할 수 있다. 즉, 동일한 스트레스

조건에서 방어에 할당되는 에너지 비율을 낮추고 성장·유지에 대한 투자를 보존하는 방향의 조절이다. Leung과 Wong [68]은 진세노사이드 Rb1이 포도당 수송체 4(glucose transporter 4, GLUT4)의 세포막 이동(translocation)을 촉진하여 인슐린 감수성(insulin sensitivity)을 높이고, 동시에 AMPK(AMP-activated protein kinase) 경로를 활성화함을 보고하였다. AMPK 활성화는 이화 경로(catabolic pathway)를 촉진하고 동화 경로(anabolic pathway)를 억제하여, 세포 수준에서 에너지 예산의 재편을 유도한다. 이러한 이중 작용—인슐린 신호 강화와 AMPK 활성화—은 에너지 획득(acquisition)의 효율을 높여, van Noordwijk와 de Jong [136]의 모형에서 배분 트레이드오프의 부담을 경감시키는 기전으로 이해할 수 있다.

17.2 저장하느냐 쓰느냐 — 대사 배분의 원형

에너지를 저장할 것인가 즉시 소비할 것인가의 결정은 모든 세포가 매순간 직면하는 가장 원초적인 배분 문제이다. 단세포 생물에서부터 이 이분법은 존재하며, 대장균(Escherichia coli)은 포도당이 풍부한 환경에서 글리코겐(glycogen)을 합성하여 저장하고, 탄소원이 고갈되면 이를 분해하여 에너지원으로 사용한다 [7]. 다세포 생물에서 이 저장–동원(storage–mobilization) 결정은 내분비계에 의해 조율되며, 그 핵심 축이 인슐린(insulin)과 길항 호르몬(counter-regulatory hormone) 사이의 균형이다. 인슐린은 에너지 저장을 촉진하고, 글루카곤(glucagon), 코르티솔(cortisol), 에피네프린(epinephrine), 성장호르몬(growth hormone) 등 길항 호르몬은 저장된 에너지의 동원을 촉진한다 [8].

인슐린 신호전달(insulin signaling)은 에너지 저장 프로그램의 분자적 실체이다. 식후(postprandial) 혈당 상승은 췌장 β세포(膵臓 β細胞, pancreatic β-cell)로부터 인슐린 분비를 유도하고, 인슐린은 인슐린 수용체(insulin receptor, IR)에 결합하여 수용체 기질(insulin receptor substrate, IRS)의 타이로신 인산화(tyrosine phosphorylation)를 촉진한다. 이 신호는

PI3K(phosphoinositide 3-kinase) – Akt 경로를 통해 전달되어, 간(liver)에서는 포도당 신생합성을 억제하고 글리코겐 합성을 촉진하며, 골격근(skeletal muscle)에서는 GLUT4를 세포막으로 이동시켜 포도당 흡수를 증가시키고, 지방 조직(adipose tissue) 에서는 지방산 합성(lipogenesis)을 활성화한다 [8]. Taniguchi 등 [103]은 조직 특이적 인슐린 수용체 녹아웃(knockout) 마우스를 이용하여, 간, 근육, 지방, 뇌 각 조직에서 인슐린 신호의 기능이 상이함을 체계적으로 보여 주었다. 간 특이적 IR 녹아웃 (LIRKO) 마우스는 심한 인슐린 저항과 포도당 불내성(glucose intolerance)을 보인 반면, 지방 특이적 IR 녹아웃(FIRKO) 마우 스는 오히려 체중이 감소하고 수명이 연장되었다. 이 결과는 인 슐린의 저장 프로그램이 조직별로 분화된 핵수용체 및 전사인자 네트워크에 의해 미세 조율됨을 시사한다.

인슐린의 저장 프로그램에 대한 가장 강력한 길항 신호는 글루카곤이다. 공복(**空腹**, fasting) 시 혈당이 하강하면 췌장 α 세포(α-cell)에서 글루카곤이 분비되고, 글루카곤은 간세포의 글루카곤 수용체(G단백질 연결 수용체)에 결합하여 cAMP – PKA(protein kinase A) 경로를 활성화한다 [9]. PKA는 CREB(cAMP response element-binding protein)를 인산화하여 포도당 신생합성의 핵심 효소인 PEPCK(phosphoenolpyruvate carboxykinase)와 G6Pase(glucose-6-phosphatase)의 전사를 촉진한다. 인슐린/글루카곤 비(insulin-to-glucagon ratio, I/G ratio)는 간의 대사 방향을 결정하는 핵심 변수이다. Unger [138]는 I/G 비율이 당뇨병 및 기타 이화 상태에서 일관되게 감소함을 보고하며, 인슐린 단독이 아닌 두 호르몬의 비율이 대사 배분의 진정한 조절자임을 주장하였다. 이 비율 개념은 이후 대사 질환 연구에서 핵심적 분석 변수로 확립되었다.

핵수용체 중 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 아가족은 저장 – 동원 트레이드오프의 유전자 수준 조절자이다. PPAR 아가족은 세 가지 아형—PPAR α (NR1C1), PPAR δ / β (NR1C2), PPAR γ (NR1C3)—으로 구성되며, 각 아형은 상이한 조직 분포와 리간드 특이성을 가지고 상이한 대사 프로그램을 구동한다

[10]. PPARα는 간, 심장, 골격근 등 지방산 산화(fatty acid oxidation)가 활발한 조직에서 높게 발현되며, 공복 시 유리 지방산과 그 대사체를 리간드로 인식하여 β-산화(β-oxidation) 및 케톤체 생성(ketogenesis) 관련 유전자의 전사를 활성화한다. Kersten 등 [104]은 PPARα 녹아웃 마우스가 24시간 금식에 정상적으로 대응하지 못하고 저혈당(hypoglycemia), 저케톤혈증(hypoketonemia), 간지방증(hepatic steatosis)을 나타냄을 보고하였다. 실험에서 야생형 마우스는 24시간 금식 후 혈중 유리지방산이 약 2.5배 상승하면서 간의 β-산화 유전자 발현이 3–5배 증가한 반면, PPARα 녹아웃 마우스는 유리 지방산 상승에도 β-산화 유전자 유도가 거의 관찰되지 않았다. 이 결과는 PPARα가 공복이라는 에너지 제한 상태에서 저장 지방의 동원과 산화를 지시하는 필수적 전사인자임을 증명하였다.

PPARγ는 PPARα와 기능적으로 대극(對極)에 위치한다. Tontonoz와 Spiegelman [93]은 PPARγ의 생물학을 종합 검토하며, PPARγ가 지방세포 분화(adipocyte differentiation)의 마스터 조절자이자 에너지 저장 프로그램의 핵심 구동자임을 확인하였다. PPARγ는 백색 지방 조직(white adipose tissue, WAT)에서 가장 높게 발현되며, 활성화되면 지방산 합성, 지방산 흡수(fatty acid uptake), 트리글리세리드(triglyceride) 합성에 관여하는 유전자군의 전사를 촉진한다. PPARγ의 합성 리간드인 티아졸리딘디온(thiazolidinedione, TZD) 계열 약물—로시글리타존(rosiglitazone), 피오글리타존(pioglitazone)—은 인슐린 감수성을 개선하여 제2형 당뇨병 치료제로 사용되었다. 그러나 TZD의 임상 사용은 체중 증가, 체액 저류(fluid retention), 골 소실이라는 부작용을 수반하였으며 [11], 이는 PPARγ 활성화가 에너지를 저장 방향으로 전환하는 작용의 불가피한 결과이다. PPARα와 PPARγ의 기능적 대비는 동원(catabolism) 대 저장(anabolism)이라는 대사 배분의 원형을 핵수용체 수준에서 구현한다.

PPARδ(PPARβ/δ, NR1C2)는 PPARα와 PPARγ 사이에서 대사 유연성(metabolic flexibility)을 조절하는 제삼의 축이다. Wang 등 [105]은 지방 조직 특이적 PPARδ 과발현 형질전환

마우스(transgenic mouse)가 고지방식(high-fat diet) 투여에도 체중 증가가 억제되고 인슐린 감수성이 유지됨을 보고하였다. PPARδ는 골격근에서 지방산 산화를 촉진하고, 지방 조직에서 탈연결 단백질(uncoupling protein, UCP) 발현을 증가시켜 에너지 소비를 높인다. Narkar 등[106]은 PPARδ 작용제(agonist) GW501516과 AMPK 활성제의 병용이 훈련 없이도 마우스의 지구력 운동 능력을 약 75% 향상시킴을 보고하여, PPARδ가 '운동 모방(exercise mimetic)' 경로의 핵심임을 시사하였다. 세 PPAR 아형의 기능적 분업은 저장(PPARγ), 동원(PPARα), 소비(PPARδ)라는 에너지 처리의 세 방향을 핵수용체 수준에서 분리하여 조절하는 구조를 형성한다.

표 17-2. PPAR 아가족의 기능적 분화와 대사 배분

아형	주요 발현 조직	내인성 리간드	대사 프로그램	녹아웃/과발현 표현형	합성 리간드	출처
PPARα (NR1C1)	간, 심장, 골격근	유리 지방산, 류코트리엔 B4	지방산 β-산화, 케톤체 생성	금식 시 저혈당·간지방증 (KO)	피브레이트(fibrate)	Kersten et al., 1999
PPARγ (NR1C3)	백색 지방, 대식세포	15d-PGJ₂, 산화 지방산	지방세포 분화, 지방 저장, 인슐린 감작	지방 조직 형성 불능 (KO)	TZD (로시글리타존)	Tontonoz & Spiegelman, 2008
PPARδ (NR1C2)	골격근, 피부, 장	프로스타사이클린, VLDL 지방산	지방산 산화, 에너지 소비 촉진	고지방식 비만 저항 (과발현)	GW501516	Wang et al., 2004; Narkar et al., 2008

AMPK(AMP-activated protein kinase)와 mTOR(mechanistic target of rapamycin)는 세포 수준에서 저장–동원 결정을 실시간으로 조율하는 에너지 센서이다. Hardie[139]는 AMPK를 세포의 '연료 게이지(fuel gauge)'로 규정하며, AMP/ATP 비율의 상승이 AMPK를 활성화하면 지방산 산화, 포도당 흡수 등 이화 경로(catabolic pathway)가 촉진되고, 지방산 합성, 단백질 합성 등 동화 경로(anabolic pathway)가 억제됨을 체계적으로 정리하였다. 반대로, 영양이 풍부한 조건에서는 mTOR 복합체 1(mTORC1)이 활성화되어 단백질 합

성, 세포 성장, 지방 합성을 촉진한다 [12]. AMPK와 mTOR는 상호 길항적으로 작동하며, AMPK는 TSC2(tuberous sclerosis complex 2)를 인산화하여 mTORC1을 억제한다. 이 AMPK–mTOR 축은 핵수용체 활성에도 영향을 미친다. AMPK 활성화는 PPARα의 전사 활성을 증가시키고 [13], mTORC1 활성화는 PPARγ 의존적 지방 합성을 촉진한다 [14]. 따라서 AMPK–mTOR 축은 PPAR 핵수용체 네트워크의 상위 조절자(upstream regulator)로서, 세포의 에너지 상태에 따라 핵수용체 매개 유전자 발현을 전환하는 스위치 역할을 수행한다.

핵수용체 간의 이종이합체(heterodimer) 형성은 저장–동원 배분의 결정을 더욱 정교하게 만든다. 세 PPAR 아형 모두 레티노이드 X 수용체(retinoid X receptor, RXR; NR2B)와 의무적 이종이합체(obligate heterodimer)를 형성하여 DNA에 결합한다 [15]. RXR은 PPARα, PPARγ, 갑상선 호르몬 수용체(thyroid hormone receptor, TR), 비타민 D 수용체(vitamin D receptor, VDR) 등 다수의 핵수용체와 이합체를 형성하는 '공통 파트너(common partner)'이므로, RXR의 가용성(availability)이 핵수용체 간 경쟁의 조절 변수가 된다. Forman 등 [107]은 이를 'RXR 종속(RXR subordination)' 모델로 설명하며, 특정 이합체 복합체에서 RXR 리간드의 전사 활성화 능력이 파트너 수용체의 리간드 결합 상태에 의해 조건부로 조절됨을 보고하였다. 이 경쟁 모델에서 코르티솔 수준이 상승하여 GR이 활성화되면 GR은 단독으로 GRE에 결합하지만, 동시에 GR은 RXR과 물리적으로 상호작용하여 PPAR–RXR 이합체 형성을 간섭할 수 있다. GR–MR 이종이합체의 경우, Nishi 등 [108]은 해마 뉴런에서 GR과 MR이 이종이합체를 형성하며, 이 복합체가 GR 또는 MR 동종이합체와 상이한 전사 반응을 유도함을 보고하였다. 이러한 핵수용체 간 이종이합체 형성과 파트너 경쟁은 저장–동원 결정이 단일 수용체의 on/off가 아니라 복수 수용체의 조합적 논리(combinatorial logic)에 의해 결정됨을 의미한다.

인삼의 진세노사이드는 PPAR 아가족과 AMPK–mTOR 축 모두에 작용하여 대사 배분에 영향을 미친다. Shang 등 [109]은 3T3-L1 전지방세포(preadipocyte) 분화 실험에서 진세노사이

드 Rb1이 PPARγ2 및 C/EBPα(CCAAT/enhancer-binding protein α)의 발현을 농도 의존적으로 증가시켜 지방세포 분화를 촉진함을 보고하였다. 이 실험에서 Rb1 10 μM 처리군은 Oil Red O 염색으로 정량한 지방 축적이 대조군 대비 약 1.8배 증가하였다. 반면, 진세노사이드 Rg3는 상반된 작용을 보인다. Hwang 등[110]은 3T3-L1 세포에서 Rg3가 PPARγ 전사 활성을 억제하고 AMPK 인산화를 촉진하여 지방 축적을 감소시킴을 보고하였으며, 이 효과는 compound C(AMPK 억제제) 전처리에 의해 상쇄되었다. Rb1과 Rg3의 이러한 상반된 작용은, 인삼 추출물의 전체 진세노사이드 조성에서 Rb1/Rg3 비율이 PPARγ 활성의 순 방향(net direction)을 결정할 수 있음을 시사한다. 이 비율에 따라 인삼은 저장 프로그램을 강화하거나 동원 프로그램을 촉진하는 양방향적 조절을 수행할 수 있으며, 이는 적응원으로서의 양방향성(bidirectionality)에 대한 분자적 근거를 제공한다.

17.3 절약 유전자와 그 유산

1962년, 미국의 유전학자 Neel(James V. Neel)은 제2형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus)의 높은 유병률을 진화적 관점에서 설명하는 '절약 유전형 가설(thrifty genotype hypothesis)'을 제안하였다[16]. Neel의 핵심 논증은 다음과 같다. 인류의 진화사 대부분은 기근(飢饉, famine)과 풍요가 불규칙하게 교차하는 환경에서 전개되었으며, 이러한 환경에서 음식이 풍부할 때 에너지를 효율적으로 저장하는 유전형이 생존 및 번식 이점(selective advantage)을 가졌다. Neel은 이 절약 유전형의 주된 기전으로 '빠른 인슐린 방아쇠(quick insulin trigger)'를 제안하였다. 즉, 음식 섭취 시 인슐린이 신속하고 과다하게 분비되어 혈당을 빠르게 낮추고 에너지를 지방으로 효율적으로 저장하는 표현형이 기근 시의 생존에 유리하다는 것이다. 그러나 현대의 지속적 에너지 과잉 환경에서 이 동일한 유전형은 만성적 고인슐린혈증(hyperinsulinemia), 인슐린 저항(insulin resistance), 그리고 궁극적으로 제2형 당뇨병을 유발한다.

Neel의 가설은 제안 이후 수십 년간 활발한 논쟁과 수정의 대상이 되었다. Neel 자신도 1998년의 재검토에서 원래의 '빠른 인슐린 방아쇠' 기전이 지나치게 단순함을 인정하고, 절약 유전형의 실체가 인슐린 분비 자체보다는 인슐린 작용 효율(insulin action efficiency)과 에너지 저장 경로의 복합적 변이에 있을 가능성을 제시하였다 [17]. Speakman [50]은 절약 유전형 가설에 대한 가장 체계적인 비판을 전개하며, 인류 진화사에서 기근이 비만 저항 유전자에 대한 충분한 선택압을 행사하기에는 빈도와 강도가 불충분했을 수 있다고 주장하였다. Speakman은 대안으로 '이탈 유전자(drifty gene)' 가설을 제안하여, 포식 압력의 이완이 체중 상한에 대한 선택압을 약화시키고, 이에 따라 비만 감수성 대립유전자(allele)가 유전적 부동(genetic drift)에 의해 중립적으로 축적되었을 가능성을 제시하였다. 이 논쟁은 대사 질환의 진화적 기원이 단일 선택압으로 환원될 수 없음을 보여 준다.

Neel의 가설과 독립적으로, Hales와 Barker [94]는 '절약 표현형 가설(thrifty phenotype hypothesis)'을 제안하여 대사 질환의 발달적 기원(developmental origin)에 주목하였다. 이 가설의 경험적 기초는 Barker와 동료들이 영국 하트퍼드셔(Hertfordshire)에서 수행한 역학 연구(epidemiological study)이다. Barker 등 [111]은 1911–1930년에 출생한 남성 15,726명의 출생 기록과 성인기 건강 기록을 연결 분석하여, 출생 시 체중이 2.5 kg 미만인 남성의 제2형 당뇨병 유병률이 4.0 kg 이상 출생아 대비 약 6배 높음을 보고하였다. 이 관계는 성인기 체질량지수(body mass index, BMI)를 보정한 후에도 유의하게 유지되었다. Hales와 Barker는 이 결과를, 태아기 영양 부족이 에너지 절약 방향으로 대사를 '프로그래밍(programming)'하며, 이렇게 프로그래밍된 개체가 성인기 풍요 환경에 노출되면 대사 질환이 발생한다고 해석하였다. 이 '발달 기원 가설(developmental origins of health and disease, DOHaD)'은 이후 심혈관 질환, 고혈압, 골다공증 등 다양한 만성 질환으로 확장되었다 [18].

DOHaD의 핵심 기전은 후성유전적 프로그래밍(epigenetic programming)이다. Waterland와 Jirtle [95]은 아구티(agouti) 유전자좌의 전이인자(transposable element) IAP(intracisternal A particle)에 삽입된 메틸화 가변 영역(metastable epiallele)을 모형으로 사용하여, 모체 식이의 메틸 공여체(methyl donor)—엽산(folic acid), 비타민 B12, 콜린(choline), 베타인(betaine)—보충이 자손의 IAP 메틸화를 증가시키고 아구티 유전자 발현을 억제하여 비만과 당뇨 표현형을 예방함을 보고하였다. 실험에서 메틸 공여체 보충군의 자손은 갈색 털(야생형 표현형)이 70% 이상을 차지한 반면, 대조군 자손은 황색 털(비만/당뇨 감수성 표현형)이 약 60%를 차지하였다. 이 연구는 태아기 영양 환경이 DNA 메틸화를 통해 유전자 발현을 영구적으로 변경할 수 있음을 최초로 실험적으로 증명한 것으로 평가된다. Lillycrop 등 [112]은 쥐(rat) 모델에서 임신 중 단백질 제한(protein restriction) 식이가 자손 간(liver)의 PPARα 프로모터 메틸화를 감소시키고 PPARα 발현을 증가시킴을 보고하였다. 이 발현 증가는 글루코코르티코이드 수용체(GR) 발현 증가와 동반되었으며, PPARα와 GR 발현의 동반 증가는 태아기 영양 부족에 대한 '절약' 프로그래밍—지방 동원 촉진과 포도당 신생합성 증가—의 분자적 실체로 해석되었다.

GR(NR3C1)은 절약 표현형 프로그래밍의 핵심 매개 핵수용체이다. Weaver 등 [113]의 연구에서 보여졌듯이, 생후 초기 환경은 해마의 GR 프로모터 엑손 1₇ 영역의 메틸화 수준을 결정하고, 이는 평생의 HPA 축 반응성을 설정한다. 이 기전은 인간에서도 확인되었다. McGowan 등 [114]은 아동기 학대 이력이 있는 자살 사망자의 해마에서, 학대 이력이 없는 자살 사망자 및 대조군 대비 GR 유전자(NR3C1) 엑손 1F 프로모터의 메틸화가 유의하게 증가하고 GR mRNA 발현이 감소함을 보고하였다. 이 후성유전적 변화는 GR 음성 되먹임의 효율을 감소시켜 기저 코르티솔 수준을 상승시키고, 이에 따라 에너지 배분이 즉각적 스트레스 대응 방향(시간 할인율 상승)으로 영구 설정된다. 이처럼 GR 프로모터의 후성유전적 상태는 태아기–생후 초기의 환경 정보를 평생의 대사 프로그래밍으로 전환하는 분자적 '기억

장치(molecular memory)'이다.

대규모 전장유전체연관분석(**全場遺傳體聯關分析**, genome-wide association study, GWAS)은 제2형 당뇨병 및 비만 감수성에 관여하는 유전자좌를 다수 동정하였으나, 이들이 Neel의 '절약 유전자'에 해당하는지는 논쟁적이다. 2007년 Wellcome Trust Case Control Consortium은 제2형 당뇨병 환자 1,924명과 대조군 2,938명을 대상으로 약 50만 개의 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)을 분석하여 TCF7L2, CDKAL1, HHEX, IGF2BP2 등의 감수성 유전자좌를 확인하였다 [19]. Frayling 등 [115]은 FTO(fat mass and obesity-associated) 유전자를 비만의 첫 번째 GWAS 유전자좌로 보고하였으며, FTO의 위험 대립유전자(risk allele)는 유럽인 집단에서 빈도가 약 45%에 달하고 동형접합(homozygous) 보유자의 비만 위험을 약 1.67배(OR = 1.67, 95% CI: 1.47–1.89) 증가시켰다. 그러나 개별 유전자좌의 효과 크기는 작아, 알려진 모든 GWAS 유전자좌를 합산해도 제2형 당뇨병 유전율(heritability)의 약 10–15%만을 설명한다 [20]. 이 '실종 유전율(missing heritability)' 문제는 절약 유전형이 소수의 대효과 유전자가 아니라 다수의 소효과 변이와 유전자–환경 상호작용(gene–environment interaction), 후성유전적 변이의 복합체임을 시사한다.

절약 유전형/표현형의 현대적 귀결은 대사증후군(**代謝症候群**, metabolic syndrome)의 세계적 유행이다. 대사증후군은 복부 비만(abdominal obesity), 고혈당(hyperglycemia), 이상지질혈증(dyslipidemia), 고혈압(hypertension)의 군집(clustering)으로 정의되며, 그 병태생리의 중심에 인슐린 저항이 있다 [21]. 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 추정에 따르면 2016년 기준 전 세계 18세 이상 성인의 약 39%가 과체중(BMI ≥ 25)이고, 약 13%가 비만(BMI ≥ 30)이며, 이 비율은 1975년 이후 약 3배 증가하였다 (NCD Risk Factor Collaboration, 2016). 인슐린 저항의 분자적 기전에서 핵수용체는 중심적 역할을 수행한다. GR에 의한 만성 코르티솔 작용은 IRS-1의 세린 인산화(serine phosphorylation)를 촉진하여 인슐린 신호전달을

예측적 적응 반응
Gluckman과 Hanson [^18]은 DOHaD를 진화적 틀에서 재해석하여 '예측적 적응 반응(predictive adaptive response, PAR)'이라는 개념을 제안하였다. PAR에 따르면, 태아기의 환경 신호는 단순히 현재의 영양 부족에 대한 반응이 아니라, 출생 후 환경을 '예측'하여 대사를 사전 설정하는 적응적 전략이다. 태아기 신호와 출생 후 환경이 일치하면(match) 대사적으로 적합하지만, 불일치(mismatch)가 클수록 대사 질환 위험이 증가한다. 이 모델에서 핵수용체의 후성유전적 설정은 예측 정보의 분자적 기록이다.

차단하고, PPARγ의 활성 저하는 지방 조직의 아디포넥틴(adiponectin) 분비를 감소시켜 전신적 인슐린 저항을 악화시킨다. 나아가 GR과 MR의 균형 변화—만성 스트레스에 의한 GR 우세—는 혈압 조절과 나트륨 항상성에도 영향을 미쳐 고혈압 발생에 기여한다.

다변량 분석(**多變量分析**, multivariate analysis)의 관점에서 절약 표현형의 이해에는 복수 핵수용체의 동시 평가가 필요하다. 개별 핵수용체의 발현이나 활성만으로는 대사 프로그래밍의 전체 양상을 포착할 수 없다. 예를 들어, GR과 PPARα 발현의 동반 증가가 '절약' 프로그래밍의 지표가 되지만, 이 변화는 PPARγ 활성, MR/GR 비율, ERα 발현과의 상호작용 속에서 해석되어야 한다. 최근의 시스템 생물학(systems biology) 접근은 전사체(transcriptome) 및 후성유전체(epigenome) 수준에서 복수 핵수용체의 활성을 동시에 프로파일링하는 방향으로 발전하고 있다 [22]. 이러한 다변량 접근은 진세노사이드와 같은 다중 표적 천연물(multi-target natural product)의 작용을 이해하는 데 특히 적합하다. CK/Rg3 비율에 따라 PPARγ와 AMPK 활성의 순 방향이 달라지듯, 개별 진세노사이드의 핵수용체 표적 프로파일과 그 조합비가 최종 대사 표현형을 결정하기 때문이다.

인삼은 절약 표현형의 병리적 귀결인 인슐린 저항과 대사증후군에 대한 개선 효과가 다수 보고되어 있다. Vuksan 등 [61]은 안정적으로 관리되는 제2형 당뇨병 환자 36명을 대상으로 한 무작위 이중맹검 위약대조 시험(randomized double-blind placebo-controlled trial)에서, 한국산 홍삼(Korean red ginseng, Panax ginseng) 추출물을 6 g/일 용량으로 12주간 투여한 결과 위약군 대비 공복 혈당이 약 8% 감소하고, 식후 2시간 인슐린 농도가 약 33% 감소하며, 인슐린 감수성 지수(insulin sensitivity index)가 약 33% 개선되었음을 보고하였다. HOMA-IR(homeostatic model assessment of insulin resistance)도 유의하게 감소하였다. 이 효과의 분자적 기전으로 PPARγ 활성 조절과 AMPK 경로 활성화가 제시되었다. 주목할 점은 인삼이 PPARγ를 단순 활성화하는 것이 아니라, Rb1에 의한 인슐린 감작(sensitization)과 Rg3에 의한 지방 축적 억제

를 동시에 포함하는 복합적 조절을 나타낸다는 것이다. 이는 TZD 계열 PPARγ 작용제의 체중 증가 부작용 없이 인슐린 감수성을 개선하는 기전으로서 주목되며, 절약 표현형의 현대적 불일치(mismatch)를 교정하는 방향의 약리학적 전략에 해당한다.

17.4 번식이냐 유지냐 — 노화의 트레이드오프

노화(**老化**, aging)는 번식 투자와 체세포 유지 투자 사이의 트레이드오프의 궁극적 결과이다. Williams [140]는 '길항적 다면발현(**拮抗的多面發現**, antagonistic pleiotropy)' 가설을 통해, 초기 생식 적합도(early reproductive fitness)를 높이는 유전자가 후기 생존에 해로운 효과를 나타낼 수 있으며, 자연선택은 초기 이익이 후기 비용보다 클 때 이러한 유전자를 선호한다고 주장하였다. Williams의 논증은 피셔–하인(Fisher–Haldane)–메다워(Medawar)의 진화적 노화 이론에 기반한다. 자연선택의 강도(force of selection)는 번식 이전 연령에서 가장 강하고 번식 이후 연령에서 급격히 약화되므로, 번식 이전에 이로운 효과를 갖는 대립유전자는 번식 이후의 해로운 효과에도 불구하고 집단에 고정될 수 있다. Hamilton [141]은 이 논증을 수리적으로 공식화하여, 자연선택 강도의 연령별 감소를 인구유전학적으로 증명하였다.

Kirkwood [76]는 길항적 다면발현 가설을 에너지 배분의 관점에서 재구성하여 '일회용 체세포(disposable soma)' 이론을 제안하였다. 이 이론의 핵심 전제는, 체세포의 유지와 수리(repair)에는 에너지가 소요되며, 이 에너지를 체세포 유지에 더 투자하면 번식에 투자할 에너지가 감소한다는 것이다. 야생에서 외인성 사망률(extrinsic mortality)—포식, 질병, 사고—이 높은 종에서는 장기적 체세포 유지에 투자하는 것이 비효율적이다. 체세포가 외부 원인으로 파괴될 확률이 높기 때문이다. 따라서 자연선택은 체세포 유지를 번식이 완료되기에 충분한 수준으로만 유지하고, 잉여 자원을 번식에 투자하는 전략을 선호한다.
Kirkwood와 Rose [77]는 이 이론을 확장하여, DNA 수리

(repair), 항산화 방어(antioxidant defense), 단백질 품질 관리(protein quality control) 등 체세포 유지 기전의 투자 수준이 종의 최대 수명과 양의 상관을 보임을 다종 비교(cross-species comparison)를 통해 확인하였다.

일회용 체세포 이론의 실험적 검증은 인슐린/인슐린 유사 성장인자 신호전달(IIS) 경로에서 결정적 진전을 이루었다. Kenyon 등 [116]은 예쁜꼬마선충(Caenorhabditis elegans)에서 daf-2(인슐린 수용체 동족체) 유전자의 기능 상실 돌연변이가 야생형 대비 수명을 약 2배 연장시킴을 발견하였다. 이 장수 표현형은 FOXO 전사인자 동족체인 daf-16에 의존적이며, daf-2; daf-16 이중 돌연변이에서는 수명 연장이 소실되었다. daf-2 돌연변이 선충은 열 스트레스, 산화 스트레스, 자외선에 대한 저항성이 증가하고, 체세포 유지 관련 유전자—열충격 단백질(heat shock protein), 카탈라아제(catalase), 슈퍼옥사이드 디스뮤타아제(superoxide dismutase, SOD)—의 발현이 상승하는 동시에 생식력이 감소하였다 [23]. 이 결과는 IIS 경로가 번식과 체세포 유지 사이의 에너지 배분을 조절하는 마스터 스위치임을 증명하며, 일회용 체세포 이론의 분자적 기반을 제공하였다.

IIS 경로에 의한 번식–수명 트레이드오프는 초파리와 생쥐에서도 보존되어 있다. 초파리에서 인슐린 수용체(InR) 기질 유전자 chico의 이질접합 돌연변이 암컷은 수명이 약 36% 연장되었으며 [2], 생쥐에서 GH(growth hormone) 수용체 녹아웃(Laron dwarf mouse)은 야생형 대비 수명이 약 40% 연장되고, IGF-1 수준이 현저히 감소하였다 [24]. Tatar 등 [117]은 초파리, 선충, 생쥐의 비교 분석을 통해 IIS 경로의 감소가 종 간에 보존된 장수 기전임을 확인하며, IIS의 하류에서 FOXO 전사인자가 스트레스 저항, 대사 조절, 세포 보호 유전자의 발현을 조율함을 종합하였다. 핵수용체의 관점에서, DAF-12(선충의 핵수용체)는 담즙산(bile acid) 유사 스테로이드인 다푸아크로노산(dafachronic acid)을 리간드로 인식하여 dauer 형성(휴면 유충 발달)과 수명을 조절하며 [25], 이는 핵수용체가 IIS 경로와 독립적으로 또는 교차적으로 노화 트레이드오프에 관여함을 보여 준

다.

mTOR 경로는 IIS와 함께 번식–유지 트레이드오프의 또 다른 핵심 축이다. mTORC1은 영양 및 성장인자 신호를 통합하여 단백질 합성, 세포 성장, 지방 합성을 촉진하며, 동시에 오토파지(autophagy)를 억제한다 [12]. Harrison 등 [118]은 생쥐에 mTOR 억제제 라파마이신(rapamycin)을 600일령(약 인간의 60세에 해당)부터 투여하여 수컷에서 약 9%, 암컷에서 약 14%의 중앙 수명(median lifespan) 연장을 보고하였다. 이 연구는 노화가 상당히 진행된 이후에도 mTOR 억제가 수명을 연장할 수 있음을 보여 주었다. 열량 제한(caloric restriction, CR)의 장수 효과 또한 mTOR 억제를 경유하는 것으로 이해된다. Fontana 등 [119]은 효모에서 영장류까지 열량 제한의 장수 기전을 종합 분석하여, IIS, mTOR, AMPK, 시르투인(sirtuin) 경로가 수렴적으로 체세포 유지 프로그램을 활성화함을 정리하였다. 특히 AMPK 활성화는 mTORC1을 억제하는 동시에 SIRT1(sirtuin 1)을 활성화하며, SIRT1은 PPARγ 공활성자(coactivator) PGC-1α(PPARγ coactivator 1α)를 탈아세틸화하여 미토콘드리아 생합성(mitochondrial biogenesis)을 촉진한다 [26]. 이 AMPK–SIRT1–PGC-1α 축은 열량 제한 시 에너지를 성장/번식에서 체세포 유지로 전환하는 핵심 경로이며, PPARγ와 ERR(estrogen-related receptor) 등 핵수용체가 이 축의 하류 효과기(downstream effector)로 기능한다.

폐경(閉經, menopause)은 번식–유지 트레이드오프의 종말점을 보여 주는 인간 특유의 생활사 사건이다. 자연 폐경은 평균 약 51세에 발생하며, 난소 기능의 정지로 에스트로겐(estrogen) 생산이 급격히 감소한다. 폐경 후 여성에서 내장 지방 축적, 인슐린 저항, 이상지질혈증, 골밀도 감소의 위험이 증가하는데 [27], 이는 생식 투자의 종료에 따른 대사 배분 구조의 재편으로 이해할 수 있다. 에스트로겐의 대사 보호 효과는 핵수용체 ERα(에스트로겐 수용체 알파, NR3A1)를 통해 주로 매개된다. Heine 등 [120]은 ERα 녹아웃(αERKO) 마우스가 암수 모두에서 내장 지방이 유의하게 증가함을 보고하였으며, 이 효과는 ERβ 녹아웃(βERKO) 마우스에서는 관찰되지 않아 ERα가

대사 보호의 주된 매개자임을 확인하였다. 실험에서 αERKO 마우스의 지방량은 야생형 대비 암컷에서 약 2배, 수컷에서 약 1.5배 증가하였으며, 이는 지방 조직의 산화 대사 감소와 지방산 합성 증가에 기인하였다.

ERα와 ERβ의 상대적 비율은 조직별 에스트로겐 반응의 방향을 결정하며, 이 균형은 노화에 따라 변화한다. 유방, 자궁에서는 ERα가 우세하고 세포 증식을 촉진하는 반면, ERβ는 ERα의 증식 신호를 길항하는 것으로 알려져 있다 [28]. 지방 조직에서 ERα는 지방 분해(lipolysis)를 촉진하고 지방 축적을 억제하는 반면, 폐경 후 ERα 활성의 감소는 PPARγ 의존적 지방 합성의 상대적 우위를 초래한다. 여기서 GR–ER 이종이합체(heterodimer)의 역할이 부각된다. 폐경 전 여성에서 에스트로겐이 충분할 때 ERα는 GR과 이종이합체를 형성하여 GR의 대사 작용—글루코네오제네시스 촉진, 면역 억제—을 부분적으로 길항한다 [5]. 폐경 후 에스트로겐 감소는 이 GR–ERα 이종이합체 형성을 감소시켜 GR의 대사 작용이 무제약적으로(unopposed) 발현되게 하며, 이는 코르티솔 의존적 내장 지방 축적과 인슐린 저항의 증가를 설명하는 기전으로 제안된다. 이 모델에서 폐경 후 대사 변화는 단순한 에스트로겐 결핍이 아니라, ERα/ERβ 비율과 GR–ER 이종이합체 평형의 복합적 변화의 결과이다.

[그림 17-1 자리]

폐경 전: ERα-GR 이종이합체 형성으로 GR의 이화 작용이 부분 길항됨. ERα가 지방 분해 촉진, PPARɣ 활성 조절. 에너지가 생식 투자(난소 기능 유지, 수유 준비)에 배분. 폐경 후: 에스트로겐 감소 → ERα 활성 저하 → GR-ERα 이종이합체 감소 → GR 무제약 활성. PPARɣ 우위로 내장 지방 축적 증가. MR 활성 상대적 증가로 체액 저류, 혈압 상승. 에너지 배분이 생식에서 저장(지방)으로 전환되나, 체세포 유지(골, 근육, 면역)에 대한 투자는 오히려 감소.

Carr, 2003; Heine et al., 2000; Cvoro et al., 2011 종합

그림 17-1. 폐경 전후 핵수용체 균형 변화와 대사 재편

노화에 따른 핵수용체 변화의 다변량적(multivariate) 평가는 단일 수용체 분석보다 예측력이 높다. 폐경 후 대사 위험의 개인 간 차이를 설명하기 위해서는 ERα/ERβ 비율, GR 활성, PPARγ/PPARα 비율, MR/GR 비율을 동시에 평가하는 다변량 모형이 필요하다. Siersbæk 등 [22]은 ChIP-seq(chromatin immunoprecipitation followed by sequencing) 기반의 다중 핵수용체 결합 프로파일링을 통해, 핵수용체 간의 공결합(co-binding) 패턴이 개별 수용체의 결합 여부보다 유전자 발현 변화를 더 정확히 예측함을 보고하였다. 이러한 다변량 접근은 인삼 진세노사이드와 같이 복수의 핵수용체에 동시 작용하는 물질의 효과를 이해하는 데 특히 유용하다.

인삼의 진세노사이드는 폐경 후 대사 트레이드오프의 교정에 관여할 수 있는 다중 핵수용체 조절 물질이다. Lee 등 [121]은 진세노사이드 Rg1이 MCF-7 유방암 세포에서 ERα 의존적 전사

활성을 유도하며, 이 활성이 ERα 길항제 ICI 182,780에 의해 완전 차단됨을 보고하였다. Rg1의 에스트로겐 유사 활성(estrogenic activity)은 17β-에스트라디올(17β-estradiol)의 약 1/1000 수준이었으나, 만성적 저농도 노출에서도 ERα 표적 유전자 발현을 유의하게 변화시켰다. 이 식물에스트로겐(phytoestrogen) 활성은 폐경 후 ERα 활성의 부분적 보충을 통해 GR–ERα 이종이합체 형성을 유지하고, GR의 무제약적 이화 작용을 완화할 수 있는 가능성을 시사한다. 동시에 Rb1의 PPARγ 조절과 Rg3의 AMPK 활성화 작용을 고려하면, 인삼 추출물의 전체 진세노사이드 프로파일—Rg1/Rb1/Rg3 비율과 CK 전환율—이 폐경 후 핵수용체 균형의 재설정에 미치는 순 효과(net effect)를 결정한다. 이 다중 표적 작용은 단일 호르몬 보충 요법(hormone replacement therapy, HRT)과는 질적으로 상이한 접근이며, 핵수용체 네트워크 수준의 재균형(rebalancing)으로 이해해야 한다.

17.5 지금이냐 나중이냐 — 시간 할인의 생리

행동경제학(行動經濟學, behavioral economics)에서 시간 할인(temporal discounting)이란 미래의 보상을 현재의 보상보다 낮게 평가하는 경향을 뜻한다 [29]. 할인율(discount rate)이 높을수록 유기체는 즉각적 보상을 선호하고 장기 투자를 기피한다 [30]. 이 개념은 원래 의사결정 이론에서 출발했으나, 생리학적 자원 배분에도 정확히 동일한 구조가 작동한다. 에너지가 제한된 상황에서 유기체는 현재의 생존에 필요한 기능—근수축, 각성, 혈당 유지—에 자원을 집중하고, 미래에 보상이 돌아오는 기능—골 리모델링(bone remodeling), 생식세포 성숙, 면역 기억(immunological memory) 형성—에 대한 투자를 줄인다. 이 생리적 시간 할인의 주된 실행자가 시상하부–뇌하수체–부신 축(hypothalamic–pituitary–adrenal axis, HPA axis)이며, 그 최종 산물인 글루코코르티코이드(glucocorticoid)가 핵수용체인 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR; NR3C1)를 통해 유전자 발현 수준에서 할인을 집행한다.

HPA 축의 활성화는 위협 인지로부터 시작된다. 시상하부(hypothalamus)의 실방핵(室旁核, paraventricular nucleus, PVN)에서 부신피질자극호르몬 방출호르몬(corticotropin-releasing hormone, CRH)이 분비되면, 뇌하수체 전엽(anterior pituitary)에서 부신피질자극호르몬(adrenocorticotropic hormone, ACTH)이 혈중으로 방출되고, ACTH는 부신 피질(adrenal cortex)의 속상대(束狀帶, zona fasciculata)에서 코르티솔(cortisol, 설치류에서는 코르티코스테론 corticosterone) 합성을 촉진한다 [31]. 이 과정은 수분 이내에 완료되며, 코르티솔 농도는 스트레스 시작 후 15–30분 내에 정점에 도달한다 [32]. 급성 스트레스에서 이 반응은 적응적(adaptive)이다. Munck 등 [41]은 글루코코르티코이드의 생리적 기능이 스트레스 자체에 대한 방어가 아니라 스트레스에 대한 체내 방어 반응—면역 활성화, 염증—이 과잉으로 흐르는 것을 억제하는 데 있다고 제안하였다. 즉 GR 활성화는 현재의 위협에 대응하는 동시에 방어 반응의 에너지 비용이 체내 항상성을 위협하지 않도록 조절하는 이중 기능을 수행한다.

GR의 분자적 작용 기전은 시간 할인의 실체를 유전자 수준에서 보여 준다. 코르티솔이 세포질의 GR에 결합하면 열충격 단백질(heat shock protein, HSP90) 복합체가 해리되고, 리간드–수용체 복합체는 핵 내로 이행한다 [33]. 핵 내에서 GR 동종이합체(homodimer)는 글루코코르티코이드 반응 요소(glucocorticoid response element, GRE)에 결합하여 표적 유전자의 전사를 활성화(transactivation)하거나, 단량체(monomer) 형태로 NF-κB, AP-1 등 전사인자와 단백질–단백질 상호작용을 통해 전사를 억제(transrepression)한다 [34]. 전사 활성화의 대표적 표적은 글루코네오제네시스(gluconeogenesis) 효소 유전자—포스포에놀피루브산 카복시키나아제(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK), 글루코스-6-포스파타아제(glucose-6-phosphatase)—로서, 간에서 포도당 생산을 증가시켜 현재의 에너지 수요에 대응한다. 반면, 전사 억제의 표적에는 인터루킨-2(interleukin-2, IL-2), 종양괴사인자-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α) 등 면역 관련 유전자가 포함되어

장기적 면역 투자를 축소한다. 이 이중 기전—현재 에너지 확보를 위한 활성화와 미래 투자 축소를 위한 억제—이 바로 시간 할인의 분자적 실체이다.

만성 스트레스가 골 대사(bone metabolism)에 미치는 영향은 시간 할인의 대표적 사례이다. 골 조직은 지속적인 리모델링을 통해 유지되며, 이 과정은 조골세포(造骨細胞, osteoblast)의 골 형성과 파골세포(破骨細胞, osteoclast)의 골 흡수 사이의 균형에 의존한다. O'Brien 등[122]은 조건부 유전자 발현(conditional gene expression) 기법을 사용하여 글루코코르티코이드가 조골세포와 골세포(骨細胞, osteocyte)에 직접 작용해 세포사멸(apoptosis)을 유도함을 보였다. 실험에서 11β-하이드록시스테로이드 탈수소효소 2형(11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2, 11β-HSD2)을 조골세포 특이적으로 과발현시킨 형질전환 생쥐(transgenic mouse)는 글루코코르티코이드 투여에도 골 소실이 나타나지 않았으며, 이는 글루코코르티코이드의 골 억제 효과가 전신적 대사 변화가 아닌 조골세포에 대한 직접 작용임을 증명하였다. Canalis 등[123]은 글루코코르티코이드 유도 골다공증(glucocorticoid-induced osteoporosis)이 가장 흔한 이차성 골다공증(secondary osteoporosis)임을 확인하였으며, 코르티솔이 Wnt 신호전달 경로의 억제자인 Dickkopf-1(DKK-1)과 스클레로스틴(sclerostin)의 발현을 증가시켜 골 형성을 억제한다고 보고하였다. 골 리모델링은 수개월에서 수년의 시간 지평(time horizon)을 갖는 장기 투자이므로, 스트레스 상황에서 GR이 이를 억제하는 것은 미래 보상의 할인에 해당한다.

생식 기능의 억제 또한 시간 할인 기전으로 이해할 수 있다. Rivier와 Rivest[96]는 스트레스가 시상하부의 성선자극호르몬 방출호르몬(gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 펄스 빈도를 감소시키는 기전을 규명하였다. CRH는 GnRH 뉴런에 직접 억제 작용을 하며, 글루코코르티코이드는 뇌하수체 수준에서 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)과 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH)의 분비를 억제하고, 생식선(生殖腺, gonad) 수준에서 스테로이드 합성 효소의 발현을 하

향 조절한다 [35]. 이 다수준(multi-level) 억제는 생식이 임신과 수유를 포함하여 수개월–수년의 에너지 투자를 요구하는 장기 프로젝트임을 반영한다. 생태학적 관점에서 Stearns [63]는 생활사 진화(life-history evolution)에서 현재 번식과 미래 번식 사이의 트레이드오프가 핵심적 선택압(selection pressure)임을 체계화하였으며, 코르티솔에 의한 생식 억제는 이 트레이드오프의 내분비학적 실현이다.

면역 기억의 억제는 시간 할인의 세 번째 축이다. 적응면역(適應免疫, adaptive immunity)의 핵심 특성인 면역 기억은 초기 감염 시의 에너지 투자가 미래의 재감염 방어로 되돌아오는 전형적인 장기 투자이다. Segerstrom과 Miller [97]는 30년간의 연구를 메타분석(meta-analysis)하여, 만성 스트레스가 자연살해세포(natural killer cell, NK cell) 활성, T세포 증식 반응, 항체 생산을 모두 억제함을 확인하였다. 분석에 포함된 293개 독립 연구에서, 스트레스 지속 기간이 길어질수록 세포성 면역(cellular immunity)과 체액성 면역(humoral immunity) 모두 용량 의존적으로 감소하였다. Dhabhar [43]는 급성 스트레스와 만성 스트레스의 면역 효과가 질적으로 상이함을 체계적으로 구분하였다. 급성 스트레스는 면역세포의 재분포(redistribution)를 통해 피부와 림프절의 면역 감시(immune surveillance)를 일시적으로 강화하는 반면, 만성 스트레스는 면역 기능을 전반적으로 억제한다. 이 차이는 시간 할인율의 차이로 해석된다. 급성 스트레스에서는 할인율이 일시적으로 높아져 즉각적 면역 방어에 집중하되, 만성 스트레스에서는 할인율 자체가 영구적으로 상승하여 면역 기억 형성이라는 장기 투자가 체계적으로 억제된다.

McEwen [142]이 제안한 알로스타틱 부하(allostatic load) 개념은 만성적 시간 할인의 누적 비용을 설명한다. 알로스타시스(allostasis)란 변화를 통한 안정(stability through change)으로서, 스트레스에 대한 적응적 반응 자체를 가리킨다 [36]. 문제는 이 반응이 만성화될 때 발생한다. HPA 축이 지속적으로 활성화되면 코르티솔의 음성 되먹임(negative feedback)이 둔화되고, 기저 코르티솔 농도가 상승하며, 일중 변동(diurnal rhythm)이

편평해진다 [37]. Dallman 등 [124]은 만성 스트레스 하에서 설치류가 고열량 음식을 선호하게 되는 기전을 규명하였으며, 이를 복부 지방 축적이 CRH 발현을 억제하는 완충 기전으로 해석하였다. 이 현상은 시간 할인의 관점에서, 만성 스트레스가 에너지 저장 형태조차 장기 투자(근육, 골)에서 단기 완충(내장 지방)으로 전환시키는 것으로 이해된다.

시간 할인율은 고정된 상수가 아니라, 발달 과정에서 후성유전적(**後成遺傳的**, epigenetic)으로 프로그래밍될 수 있다. Weaver 등 [113]은 생후 첫 주의 어미 쥐(rat) 양육 행동—핥기와 그루밍(licking and grooming, LG)—이 새끼의 해마(**海馬**, hippocampus) GR 유전자(Nr3c1) 프로모터 영역의 DNA 메틸화(methylation) 패턴을 변화시킴을 보고하였다. 실험에서 높은 LG 빈도를 보이는 어미에게 양육된 새끼는 GR 프로모터의 메틸화가 감소하고, GR 발현이 증가하여 코르티솔 음성 되먹임이 효율적으로 작동하였다. 반면, 낮은 LG 빈도의 어미에게 양육된 새끼는 GR 프로모터 메틸화가 증가하고 GR 발현이 감소하여 HPA 축 반응성이 상승하였다. 교차 양육(cross-fostering) 실험을 통해 이 효과가 유전이 아닌 양육 환경에 의한 후성유전적 프로그래밍임이 확인되었다. Meaney [143]는 이 기전이 세대 간 전달(transgenerational transmission)됨을 보이며, 어미의 양육 행동이 새끼의 HPA 축 반응성을 설정하고, 이렇게 프로그래밍된 새끼가 성체가 되어 자신의 새끼에게 유사한 양육 행동을 보임으로써 표현형이 비유전적으로 전달된다고 보고하였다. 이는 초기 환경이 평생의 시간 할인율을 설정하는 기전이며, GR이라는 핵수용체가 이 프로그래밍의 분자적 매개자임을 의미한다.

알로스타틱 부하의 다변량 지표

McEwen [^142]은 알로스타틱 부하를 측정하기 위해 복수의 생체지표—수축기 및 이완기 혈압, 허리-엉덩이 비율, 혈청 고밀도 지단백(high-density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤, 총 콜레스테롤, 당화혈색소(glycated hemoglobin, HbA1c), 혈청 디하이드로에피안드로스테론 설페이트(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S), 12시간 야간 소변 코르티솔 및 카테콜아민 배출량—을 종합하는 다변량(多變量, multivariate) 지수를 제안하였다. 이 다변량 접근은 단일 지표로 포착할 수 없는 누적적 생리적 마모를 정량화하려는 시도이다.

표 17-3. 만성 스트레스의 시간 할인: 생리 체계별 영향

생리 영역	급성 스트레스 반응	만성 스트레스 결과	관여 수용체	주요 기전	출처
골 대사	파골세포 활성 일시 증가	조골세포 사멸, 골 형성 억제, 골다공증	GR (NR3C1)	DKK-1·스클레로스틴 상향 조절	O'Brien et al., 2004; Canalis et al., 2007
생식	GnRH 펄스 일시 억제	HPG 축 만성 억제, 무월경·정자 감소	GR, ER α / β	CRH의 GnRH 뉴런 직접 억제	Rivier & Rivest, 1991; Tilbrook et al., 2000
면역 기억	면역세포 재분포, 감시 강화	T세포 증식↓, NK 활성↓, 항체 생산↓	GR	IL-2·IFN-γ 전사 억제	Segerstrom & Miller, 2004; Dhabhar, 2009
대사	글루코네오제네시스 증가, 지방 분해	인슐린 저항, 내장 지방 축적	GR, PPARγ	PEPCK·G6Pase 상향, IRS-1 인산화	Dallman et al., 2003
심혈관	심박·혈압 일시 상승	내피 기능 장애, 동맥 경직	GR, MR	내피 NO 합성효소 하향	McEwen, 1998

인삼(人蔘, Panax ginseng)의 진세노사이드(ginsenoside)는 스트레스에 의한 시간 할인율 상승을 완화하는 후보 물질로서 주목된다. Jiang 등 [125]은 만성 경미 스트레스(chronic mild stress, CMS) 모델 생쥐에서 진세노사이드 Rg1이 혈청 코르티코스테론 농도를 유의하게 감소시키고, 해마의 뇌유래신경영양인자(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 발현을 회복시키며, 강제 수영 검사(forced swimming test)에서 부동 시간(immobility time)을 단축시킴을 보고하였다. 실험은 Rg1을 20 mg/kg 및 40 mg/kg 용량으로 5주간 복강 내 투여(intraperitoneal injection)하였으며, 40 mg/kg 군에서 코르티코스테론이 스트레스 대조군 대비 약 42% 감소하였다. Rg1은 GR의 핵 이행(nuclear translocation)을 촉진하여 코르티솔 음성 되먹임의 효율을 높이는 것으로 추정되며, 이는 시간 할인율을 낮추는 방향, 즉 장기 투자(신경 가소성, 면역 기억)의 회복 방향으로 작동한다. 이러한 GR 조절 효과에서 컴파운드 K(compound K, CK)와 Rg3의 비율이 중요할 수 있다. CK는 장내 미생물(gut microbiota)에 의한 대사체로서 GR 결합 친화도가 원형 진세노사이드와 상이하며, Rg3는 GR 외에 퍼옥시좀

증식체 활성화 수용체 γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ)에도 작용하므로, CK/Rg3 비율에 따라 시간 할인 조절의 양상이 달라질 가능성이 있다.

17.6 방어냐 성장이냐 — 면역의 값

면역 반응(免疫反應, immune response)은 에너지적으로 비용이 높은 생리 과정이다. 감염에 대한 방어는 세포 증식, 단백질 합성, 활성산소종(reactive oxygen species, ROS) 생산, 체온 상승 등 다양한 에너지 소비 과정을 수반한다. Lochmiller와 Deerenberg [98]는 진화면역학(evolutionary immunology) 관점에서 면역의 비용을 체계적으로 분류하여, 발달 비용(developmental cost), 유지 비용(maintenance cost), 활성화 비용(activation cost)의 세 범주를 제안하였다. 유지 비용만으로도 기초대사율(基礎代謝率, basal metabolic rate, BMR)의 상당 부분을 차지한다. 포유류에서 면역계 유지에 소요되는 에너지는 BMR의 15–25%로 추정되며 [38], 이는 뇌 기능 유지에 필요한 에너지와 비슷한 규모이다. 면역계가 실제로 활성화되면 비용은 급격히 증가하여, 유기체는 성장과 생식에 투자할 자원을 면역 방어로 전환해야 하는 예산 제약(budget constraint)에 직면한다.

발열(發熱, fever)은 면역 활성화의 에너지 비용을 가장 직관적으로 보여 주는 현상이다. Kluger [49]는 발열이 단순한 병리적 부산물이 아니라 병원체 억제를 위한 진화된 방어 기전임을 체계적으로 논증하였다. 체온이 1 °C 상승할 때마다 기초대사율은 약 10–13% 증가한다. 38.5 °C의 중등도 발열은 BMR을 약 25–30% 상승시키며, 40 °C의 고열에서는 50% 이상의 대사율 증가가 관찰된다. 이러한 에너지 비용은 영양 상태가 양호한 유기체에서는 감당 가능하지만, 에너지가 제한된 환경에서는 성장과 생식에 직접적인 타격을 준다. Bonneaud 등 [126]은 집참새(house sparrow, Passer domesticus)에서 양 적혈구(sheep red blood cell, SRBC) 항원 접종 후 체중 변화와 면역글로불린(immunoglobulin) 생산을 동시 측정한 실험을 통해, 강한 항체 반응을 보인 개체가 체중 감소도 더 크다는 에너지 트레이드오

프를 직접 증명하였다.

림프구 증식(lymphocyte proliferation)은 적응면역 반응의 핵심이면서 에너지 집약적인 과정이다. 항원 제시(antigen presentation) 후 T세포는 24–48시간 내에 세포 분열을 시작하여, 감염 정점에서 항원 특이적 T세포 수가 원래의 1,000–50,000배로 증가할 수 있다 [39]. 이러한 대규모 클론 확장(clonal expansion)에는 핵산 합성, 막 인지질 합성, 단백질 합성을 위한 대량의 전구체(precursor)와 ATP가 요구된다. O'Neill 등 [127]은 면역대사학(immunometabolism) 분야를 종합하면서, 활성화된 T세포가 대사 프로그램을 산화적 인산화(oxidative phosphorylation)에서 호기성 당분해(aerobic glycolysis, Warburg effect)로 전환함을 정리하였다. 이 전환은 ATP 생산 효율을 희생하면서 빠른 생합성(biosynthesis)을 가능하게 하는 전략으로, 에너지 소비 총량이 증가하는 주요 원인이다. Demas 등 [128]은 C57BL/6J 계통의 생쥐에서 keyhole limpet hemocyanin(KLH) 항원 접종 후 산소 소비량(oxygen consumption)을 간접 열량측정법(indirect calorimetry)으로 측정하여, 면역 반응 동안 일일 에너지 소비가 대조군 대비 약 15–30% 증가함을 정량적으로 확인하였다. 노령 생쥐에서는 같은 면역 반응에 소요되는 에너지 비용이 더 높아, 면역의 에너지 효율이 노화에 따라 감소함도 보였다.

표 17-4. 면역 반응의 에너지 비용 정량

면역 반응 유형	대사율 증가 추정치	주요 에너지 소비 과정	실험 모델	출처
발열 (1°C 상승)	BMR 10–13% 증가	미토콘드리아 탈공역, 근 떨림	포유류 일반	Kluger, 1991
급성기 반응 (전체)	BMR 25–55% 증가	급성기 단백질 합성, 발열, 백혈구 동원	인간, 설치류	Lochmiller & Deerenberg, 2000
림프구 클론 확장	일일 에너지 15–30% 증가	핵산·단백질·지질 합성, 호기성 당분해	C57BL/6J 생쥐 (KLH 접종)	Demas et al., 1997
항체 생산	체중 2–5% 감소 (10일간)	면역글로불린 중쇄·경쇄 합성	집참새 (SRBC 접종)	Bonneaud et al., 2003
상처 치유	국소 대사 2–5배 증가	콜라겐 합성, 혈관 신생, 세포 이동	포유류 일반	Lochmiller & Deerenberg, 2000

질병 행동(sickness behavior)은 감염 시 에너지를 면역 방어로 재배분하기 위한 동기적(motivational) 전략이다. Hart [144]는 감염된 동물이 보이는 무기력, 식욕 감소, 사회적 철수, 수면 증가 등의 행동이 병리적 부산물이 아니라, 에너지를 운동과 사회 활동에서 면역 반응으로 전환하기 위한 조직화된 전략임을 최초로 체계적으로 논증하였다. Dantzer [145]는 이 행동이 인터루킨-1β(interleukin-1β, IL-1β), IL-6, TNF-α 등 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)에 의해 중추신경계에서 유도됨을 밝혔다. 사이토카인은 미주신경(迷走神經, vagus nerve)의 구심성 섬유와 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB)이 없는 뇌실주위기관(circumventricular organ)을 통해 뇌에 신호를 전달한다. 질병 행동은 에너지 배분의 관점에서, 운동·탐색·번식에 사용되던 에너지를 일시적으로 면역 방어로 전환하는 능동적 재배분이다. 발열 1°C에 소요되는 추가 에너지가 BMR의 10% 이상임을 감안하면, 자발적 운동 감소와 수면 증가를 통해 절약되는 에너지가 면역 반응의 연료로 사용된다.

감염 시 성장과 생식의 억제는 면역-성장 트레이드오프의 직접적 증거이다. 감염은 성장호르몬(growth hormone, GH)-인슐린유사성장인자-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1) 축을 억제한다. 전염증성 사이토카인은 간의 GH 수용체 발현을 하향 조절하고, IGF-1 합성을 감소시킨다. 소아의 반복적 감염이 성장 지연(growth faltering)으로 이어지는 것은 이 기전의 임상적 발현이다. 생식 축에 대한 영향도 유사하다. IL-1β는 시상하부의 GnRH 분비를 직접 억제하며, TNF-α는 난소의 스테로이드 합성을 방해한다. Straub 등 [129]은 이러한 면역-내분비 상호작용을 에너지 조절의 관점에서 통합적으로 분석하면서, 만성 염증성 질환에서 에너지가 면역계로 지속적으로 전용(轉用)되어 성장, 생식, 인지 기능이 만성적으로 억제됨을 보고하였다. 이 분석에서 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis) 환자의 안정 시 에너지 소비가 건강 대조군 대비 약 8-15% 높은 것으로 추정되었다.

만성 저등도 염증(chronic low-grade inflammation)은 현대 대사 질환의 핵심 기전이며, 에너지 배분의 관점에서 면역 방어에 대한 만성적 소액 지출이 대사계와 혈관계에 누적적 부담을 주는 과정이다. Hotamisligil [56]은 비만에서 지방 조직(adipose tissue)이 TNF-α, IL-6, MCP-1 등 전염증성 사이토카인을 지속적으로 분비하여 전신적 인슐린 저항(insulin resistance)을 유발하는 기전을 규명하였다. 이 현상은 지방 조직이 대사 기관인 동시에 면역 기관으로 기능함을 보여 준다. Wellen과 Hotamisligil [99]은 대사 경로와 면역 경로의 분자적 교차점으로 IKKβ/NF-κB 경로와 JNK 경로를 확인하였다. IKKβ 활성화는 인슐린 수용체 기질-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)의 세린 인산화(serine phosphorylation)를 유도하여 인슐린 신호전달을 차단한다. Hotamisligil [146]은 이 현상을 메타염증(metaflammation)으로 명명하며, 대사적 항상성 교란이 면역 활성화를 촉발하고 면역 활성화가 대사 장애를 심화시키는 악순환 고리를 제시하였다.

핵수용체는 면역–대사 예산 관리의 핵심 중재자이다. Medzhitov [147]는 염증을 항상성 유지를 위한 적응 반응으로 재정의하면서, 조직 손상과 감염에 대한 방어가 동시에 조직 리모델링과 대사 조절을 수반함을 강조하였다. GR은 앞 절에서 논의한 바와 같이 면역 반응의 전사 억제자로 기능하며, 이는 면역 방어의 에너지 비용을 제한하는 역할이다. 동시에 PPARγ(NR1C3)는 대식세포(macrophage)에서 M2 표현형(항염증 표현형)으로의 분극화(polarization)를 촉진하여 염증 해소(resolution)를 가속한다. Kotas와 Medzhitov [100]는 항상성, 염증, 질병 감수성의 관계를 분석하면서, 방어 반응의 비용이 항상성 유지의 비용을 초과할 때 질병이 발생한다는 모델을 제안하였다. 이 모델에서 핵수용체는 방어 투자와 항상성 유지 사이의 균형점을 설정하는 조절 변수이다.

인삼 진세노사이드의 면역 조절 효과는 면역–성장 트레이드오프의 완화로 해석할 수 있다. Kim 등 [130]은 진세노사이드의 항염증 기전을 체계적으로 정리하면서, Rb1이 NF-κB 경로를 억제하고, Rg1이 대식세포의 TNF-α 분비를 감소시키며, Rg3

가 MAPK 경로를 조절함을 보고하였다. 이들 진세노사이드는 면역 반응 자체를 전면 차단하는 것이 아니라, 과도한 면역 활성화의 에너지 비용을 절감하여 성장과 조직 수복에 에너지를 재배분하는 방향으로 작용한다. 특히 CK는 장내 미생물에 의해 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD)형 진세노사이드에서 생성되는 대사체로서, PPARγ 활성화를 통해 대식세포의 M2 분극화를 촉진하고 염증 해소를 가속하는 것으로 보고되었다. CK/Rg3 비율이 높은 경우 항염증 효과가 우세하고, 비율이 낮은 경우 세포사멸 유도(Rg3의 주요 효과) 경향이 강해지므로, 동일한 인삼 추출물이라도 장내 미생물 구성과 대사 전환율에 따라 면역–성장 트레이드오프 조절의 방향이 달라질 수 있다.

17.7 트레이드오프를 중재하는 것이 조절계다

앞선 절들에서 논의한 저장–동원, 시간 할인, 면역–성장 트레이드오프를 겹쳐 놓으면, 이 세 축의 자원 배분을 집행하는 것이 궁극적으로 조절계(**調節系**, regulatory system)임이 드러난다. 유기체는 네 가지 주요 조절계—신경계(nervous system), 내분비계(endocrine system), 면역계(immune system), 대사계(metabolic system)—를 통해 에너지 배분 결정을 실행한다. 이들 조절계는 응답 속도(response speed), 작용 범위(scope), 지속 시간(duration)에서 서로 다른 시간 척도(time scale)를 가지며, 에너지 배분의 서로 다른 층위를 담당한다. 가장 빠른 층위는 신경계가, 가장 느린 층위는 핵수용체를 통한 유전자 발현 조절이 담당한다.

신경계는 밀리초(millisecond)에서 초(second) 단위로 작동하는 가장 빠른 배분 조절자이다. 자율신경계(autonomic nervous system)의 교감신경(sympathetic nervous system)은 부신 수질(adrenal medulla)에서 에피네프린(epinephrine)과 노르에피네프린(norepinephrine)의 분비를 유발하여, 심박수 증가, 기관지 확장, 혈류 재분배(골격근으로의 집중, 소화관으로부터의 회수)를 수초 내에 실행한다. 이 반응은 Walter Cannon이 명명한 투쟁–도피 반응(fight-or-flight response)의 핵심으로, 근수축과

각성에 필요한 에너지를 즉시 동원하는 배분 결정이다. 교감 활성화 시 간에서의 글리코겐 분해(glycogenolysis)는 혈당을 수분 내에 상승시키며, 지방 조직에서의 지방 분해(lipolysis)는 유리 지방산을 혈중으로 방출한다. 이 배분은 즉각적이고 일시적이며, 위협이 사라지면 부교감신경(parasympathetic nervoussystem)이 체계를 휴식과 소화(rest and digest) 모드로 전환한다.

내분비계는 분(minute)에서 시간(hour) 단위로 작동하는 중간 속도의 조절자이다. HPA 축의 코르티솔은 앞 절에서 상세히 논의한 바와 같이 15–30분의 잠복기를 가지며, 수시간에 걸쳐 유전자 발현 변화를 유도한다. 인슐린(insulin)과 글루카곤(glucagon)은 식사 후 수분 내에 분비되어 포도당과 지방산의 저장–동원을 조절한다. 성장호르몬(GH)은 박동적(pulsatile) 분비를 통해 수시간–수일 단위의 동화 작용(anabolic process)을 조절한다. 갑상선 호르몬(thyroid hormone)은 수일–수주의 반감기를 가지며, 기초대사율의 설정점(set point)을 결정한다. 이처럼 내분비계 내에서도 호르몬에 따라 시간 척도가 다양하며, 이는 각기 다른 시간 지평의 에너지 배분을 담당하기 위한 것이다.

면역계는 방어에 특화된 배분 조절자로서, 고유한 시간 구조를 갖는다. 선천면역(先天免疫, innate immunity)의 초기 반응—보체 활성화(complement activation), 호중구(好中球, neutrophil) 동원, 대식세포 활성화—은 수분에서 수시간 내에 작동한다. 적응면역의 반응—T세포 활성화, 클론 확장, 항체 생산—은 수일에서 수주가 소요된다. 면역 기억의 형성은 수주에서 수개월이 필요하고, 그 효과는 수십 년간 지속될 수 있다. 이 다층적 시간 구조는 면역계가 즉각적 방어(선천면역)와 장기 투자(면역 기억) 모두를 관할함을 의미한다. 면역계의 에너지 배분 결정은 사이토카인 네트워크에 의해 매개되며, 앞 절에서 논의한 바와 같이 이 결정은 성장 축, 생식 축과 직접 교차한다.

대사 조절계는 에너지의 저장 형태와 동원 형태를 결정하는 최종 실행자이다. 간, 지방 조직, 골격근의 대사 경로가 어떤 기질—포도당, 지방산, 아미노산, 케톤체(ketone body)—을 우선적으로 사용하거나 저장하는가는 조직 내 효소 활성과 전사인자

의 상태에 의해 결정된다. 이 수준의 조절은 수시간에서 수일의 시간 척도를 가지며, 식이 구성과 에너지 상태에 따라 연속적으로 조정된다. AMPK(AMP-activated protein kinase)는 세포내 에너지 상태의 감지자로서, ATP/AMP 비율이 감소하면 활성화되어 동화 경로(지방산 합성, 단백질 합성)를 억제하고 이화경로(지방산 산화, 포도당 흡수)를 촉진한다.mTOR(mechanistic target of rapamycin)는 반대 방향으로 작동하여, 영양과 성장인자가 풍부할 때 단백질 합성과 세포 성장을 촉진한다. 이 두 키나아제(kinase)는 세포 수준에서 저장–동원 결정의 즉각적 실행자이다.

핵수용체(**核受容體**, nuclear receptor)는 이 모든 조절계 중 가장 느린 층위—유전자 발현의 변화—를 담당한다. Evans [148]가 스테로이드 및 갑상선 호르몬 수용체 상과(superfamily)를 처음 체계화한 이래, Mangelsdorf 등 [3]의 분류에 따라 현재 인간에서 48종의 핵수용체가 확인되었다. 핵수용체의 작용은 리간드 결합에서 표적 유전자 전사까지 수시간의 잠복기를 가지며, 전사된 mRNA가 단백질로 번역되어 기능적 효과를 나타내기까지 수시간–수일이 더 소요된다. 그러나 한번 변화된 유전자 발현 패턴은 수일–수주간 지속될 수 있어, 핵수용체는 에너지 배분의 장기적 설정점을 결정하는 역할을 한다. Bookout 등 [131]은 정량적 역전사 중합효소 연쇄반응(quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR)을 사용하여 생쥐의 39개 조직에서 모든 핵수용체의 해부학적 발현 지도(anatomical expression atlas)를 최초로 작성하였다. 이 분석에서 핵수용체의 발현 패턴이 계층적 군집(hierarchical cluster)을 형성함이 확인되었으며, 대사 관련 핵수용체(PPARα, PPARγ, LXRα, FXR)는 간, 지방, 장 등 대사 기관에, 스테로이드 수용체(GR, MR, ER, AR, PR)는 뇌, 생식 기관, 면역 기관에 높게 발현되어, 핵수용체의 조직 분포 자체가 에너지 배분의 기능적 지도임을 시사하였다.

스테로이드 수용체(steroid receptor) 아군(**亞群**)은 생식과 스트레스 사이의 자원 배분을 직접 중재한다. GR과 미네랄로코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR; NR3C2)는

스트레스 반응 축을, 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER; NR3A1/NR3A2)와 안드로겐 수용체(androgen receptor, AR; NR3C4)는 생식 축을, 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR; NR3C3)는 임신 유지를 각각 관할한다. 이들 수용체는 동일한 상과에 속하여 구조적 유사성을 공유하며, DNA 결합 도메인(DNA-binding domain, DBD)의 서열 유사성으로 인해 일부 호르몬 반응 요소(hormone response element, HRE) 를 공유한다. 코르티솔이 GR을 활성화할 때 ER 표적 유전자의 발현이 변화하는 것은, 스테로이드 수용체 간의 경쟁(competition)과 교차반응(cross-talk)을 통해 생식–스트레스 트레이드오프가 수용체 수준에서 직접 실행됨을 의미한다. 이 교차반응은 리간드 의존적 보조조절자(coregulator) 교환을 통해 매개되며, 동일한 보조활성자(coactivator) 풀(pool)을 두고 복수의 핵수용체가 경쟁하는 구조는 자원 배분의 분자적 모형 자체이다.

대사 감지 핵수용체(metabolic sensing nuclear receptor) 아군은 에너지 저장과 동원 사이의 배분을 담당한다. Chawla 등[73]은 PPARs, 간 X 수용체(liver X receptor, LXR; NR1H3/NR1H2), 파르네소이드 X 수용체(farnesoid X receptor, FXR; NR1H4)가 각각 지방산, 옥시스테롤(oxysterol), 담즙산(膽汁酸, bile acid)을 리간드로 인식하여 지질 대사의 전사 프로그램을 조절함을 체계화하였다. 이들 수용체는 모두 레티노이드 X 수용체(retinoid X receptor, RXR; NR2B)와 이종이합체(heterodimer)를 형성하여 기능하며, RXR은 이 이종이합체의 공통 파트너로서 복수의 대사 경로를 통합하는 허브(hub) 역할을 한다. PPARα–RXR 이종이합체는 간에서 지방산 β-산화(β-oxidation) 유전자를 활성화하여 에너지 동원을 촉진하고, PPARγ–RXR 이종이합체는 지방 조직에서 지방산 저장을 촉진한다. LXR–RXR 이종이합체는 콜레스테롤이 과잉일 때 역수송(reverse transport)을 활성화하고, FXR–RXR 이종이합체는 담즙산 순환(enterohepatic circulation)을 통해 지질 흡수를 조절한다. 이처럼 RXR을 공유하는 이종이합체 네트워크는 단일 허브를 통해 저장–동원, 합

성 – 분해, 흡수 – 배출의 대사적 트레이드오프를 통합 조절하는 구조이다.

이 네 조절계의 통합은 자원 배분의 최종 결과를 결정한다. 동일한 에너지 도전—예컨대 감염 중 포식자 출현—에서 신경계는 밀리초 내에 교감 활성화로 도피 자원을 동원하고, 내분비계는 분 단위로 코르티솔을 상승시켜 면역 반응의 에너지 비용을 일시 억제하며, 면역계는 시간 단위로 급성기 반응의 강도를 재조정하고, 핵수용체는 시간 – 일 단위로 유전자 발현 프로그램을 전환하여 장기적 배분 비율을 재설정한다. Sapolsky 등 [40]은 글루코코르티코이드의 작용을 허용적(permissive), 억제적(suppressive), 자극적(stimulatory), 준비적(preparative) 네 범주로 분류하면서, 단일 호르몬이 시간대와 맥락에 따라 정반대의 효과를 나타내는 이유가 바로 이 다층적 조절 구조에 있음을 지적하였다. 핵수용체는 이 다층 구조에서 가장 느린 층위를 담당하면서, 동시에 가장 지속적인 배분 결정—어떤 유전자를 켜고 끌 것인가—을 내리는 최종 심급(最終審級)으로 기능한다.

인삼은 이 다층적 조절 구조의 복수 수준에 동시에 작용하는 식물 화학 소재(phytochemical)이다. Attele 등 [132]은 인삼의 약리학적 다면 작용(pleiotropic action)을 체계적으로 정리하면서, 진세노사이드가 중추신경계(신경 보호, 인지 기능 조절), 내분비계(HPA 축 조절, 인슐린 분비 촉진), 면역계(NK 세포 활성 증강, 사이토카인 조절), 대사계(혈당 강하, 지질 대사 조절)에 동시에 영향을 미침을 확인하였다. 이 다면성은 진세노사이드의 구조적 다양성과 핵수용체 상과의 복수 구성원에 대한 리간드 활성에 기인한다. Leung과 Wong [68]은 진세노사이드의 약리학을 종합하면서, PPD형(Rb1, Rb2, Rc, Rd, Rg3, CK)은 주로 PPARγ 경로와 항염증 작용에, 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT)형(Rg1, Re, Rf)은 GR 조절과 신경 보호에 관여함을 정리하였다. 이 구조 – 활성 관계에서 CK/Rg3 비율은 항염증 대 세포사멸, 즉 면역 비용 절감 대 비정상 세포 제거 사이의 균형을 반영하며, 다변량 분석(multivariate analysis)을 통해 인삼 제품의 진세노사이드 프로파일과 생리적 효과 사이의 관계를 정량적으로 예측하는 것이 가능해지고 있다.

그림 17-1
네 조절계의 시간 척도와 에너지 배분 영역. 신경계(밀리초-초), 내분비계(분-시간), 면역계(시간-주), 핵수용체 매개 유전자 발현(시간-주)이 각각 즉각적 동원, 호르몬 매개 배분, 방어 투자, 장기 전사 프로그램을 담당한다. 화살표는 계간 교차조절을 나타내며, 굵기는 영향의 크기에 비례한다.

17.8 스트레스 반응은 왜 몸에 해로운가 — 적응의 역설

스트레스 반응(stress response)은 병리가 아니라 진화가 정교하게 설계한 자원 재배분(resource reallocation) 프로그램이다. 포식자를 만났을 때 근육에 포도당을 보내고, 심박수를 높이며, 면역 세포를 피부와 림프절로 동원하는 일련의 반응은 생존 확률을 극적으로 높인다 [40]. 그러나 이 반응이 가능하려면 에너지가 어딘가에서 빠져나와야 하고, 빠져나간 계좌(account)—소화, 성장, 생식, 장기적 면역 감시—는 그만큼 적자에 빠진다. 급성 위기(acute crisis)에서는 이 적자가 무시할 만하지만, 만성 스트레스(chronic stress) 상황에서는 적자가 누적되어 결국 질병으로 표면화한다. 이것이 적응의 역설(paradox of adaptation)이다: 생존을 위해 설계된 바로 그 메커니즘이, 작동 맥락이 바뀌면 몸을 해치는 주범이 된다.

스트레스 반응의 중추축은 시상하부–뇌하수체–부신 축(hypothalamic–pituitary–adrenal axis, HPA axis)이다. 위협 신호가 편도체(amygdala)를 경유하여 시상하부 실방핵(室旁核, paraventricular nucleus)에 도달하면, 부신피질자극호르몬방출호르몬(corticotropin-releasing hormone, CRH)이 정중융기(正中隆起, median eminence)의 문맥혈관으로 분비된다 [37]. CRH는 뇌하수체 전엽(anterior pituitary)의 부신피질자극호르몬세포(corticotroph)에서 부신피질자극호르몬(adrenocorticotropic hormone, ACTH)의 방출을 촉발하고, ACTH는 혈류를 타고 부신피질(adrenal cortex)의 다발대(束狀帶, zona fasciculata)에 도달하여 코르티솔(cortisol)의 합성과 분비를 유도한다. 코르티솔은 다시 시상하부와 뇌하수체에 음성 되먹임(negative feedback)을 가함으로써 축 전체의 활성을 하향 조절한다. Munck(멍크) 등은 글루코코르티코이드의 "허용적(permissive), 억제적(suppressive), 자극적(stimulatory), 준비적(preparative)" 네 가지 작용 양식을 체계적으로 분류하여, 코르티솔이 단순히 에너지를 동원하는 것이 아니라 스트레스 반응의 다른 구성 요소—카테콜아민 감수성, 면역 반응 강도—의 작동

범위 자체를 설정하는 메타-조절자(meta-regulator)임을 규명하였다 [41].

HPA 축과 병렬로 작동하는 두 번째 경로가 교감-부신수질 체계(sympatho-adrenal-medullary system, SAM system)이다. 교감신경절(sympathetic ganglia)의 절후 뉴런과 부신수질(adrenal medulla)의 크롬친화세포(chromaffin cell)가 에피네프린(epinephrine)과 노르에피네프린(norepinephrine)을 초 단위로 혈중에 방출한다 [42]. 카테콜아민(catecholamine)은 심박출량을 증가시키고, 기관지를 확장하며, 간에서 글리코겐 분해(glycogenolysis)를 촉진하여 혈당을 급격히 올린다. 동시에 내장 혈관은 수축시켜 소화 기능을 잠정 정지한다. SAM 체계의 시간 규모(초–분)는 HPA 축(분–시간)보다 훨씬 빨라, 두 체계는 상보적 시간 창(time window)에서 자원 재배분을 수행한다. 위기가 종료되면 부교감 신경(parasympathetic nerve)이 다시 우위를 점하고, 카테콜아민은 반감기 2–3분 내에 급속히 분해된다.

코르티솔의 세포 내 작용은 두 종류의 핵수용체—글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR; NR3C1)와 미네랄로코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR; NR3C2)—에 의해 매개된다. MR은 코르티솔에 대한 친화도(Kd ≈ 0.5 nM)가 GR(Kd ≈ 5 nM)보다 약 10배 높아, 기저 수준의 코르티솔로도 대부분 점유되는 반면 GR은 스트레스 수준의 높은 코르티솔 농도에서 비로소 점유된다 (Reul and De Kloet, 1985). Reul(로일)과 De Kloet(드 클루트)은 부신 적출 쥐에 방사성 동위원소 표지 코르티코스테론([^{3}H]-corticosterone)을 투여한 뒤 해마(hippocampus) 세포질 분획에서 이중 결합 곡선(two-site binding curve)을 관찰함으로써 이 이중 수용체 체계를 최초로 입증하였다. 이후 De Kloet 등은 MR/GR 균형(MR/GR balance) 가설을 발전시켜, MR이 HPA 축의 기저 활성과 일주기 리듬을 유지하는 '항상성(tonic)' 기능을, GR이 스트레스 후 회복과 기억 공고화를 담당하는 '반응성(reactive)' 기능을 각각 수행하며, 이 두 수용체의 균형이 스트레스 적응의 핵심이라고 제안하였다 (De Kloet et

al., 1998). 나아가 GR과 MR은 글루코코르티코이드 반응 요소(glucocorticoid response element, GRE) 위에서 이형이합체(heterodimer)를 형성할 수 있으며, Mifsud(미프서드)와 Reul(로일)은 쥐 해마 조직에 면역침강-정량 PCR(ChIP-qPCR)을적용하여 급성 스트레스 30분 후 GR–MR 이형이합체의 GRE결합이 동형이합체 대비 유의하게 증가함을 보고하였다(Mifsud and Reul, 2016). 이 이형이합체는 GR 단독 동형이합체와는 구별되는 전사 조절 프로파일을 나타내므로, 코르티솔신호의 세포 내 해석은 단순한 농도-반응 관계를 넘어 수용체조합의 다변량(multivariate) 함수로 이해해야 한다.

급성 스트레스가 면역 기능에 미치는 효과는 만성 스트레스와 정반대일 수 있다. Dhabhar(다바르)와 McEwen(맥이웬)은 쥐에 급성 구속 스트레스(restraint stress, 2시간)를 가한 뒤 지연형 과민 반응(delayed-type hypersensitivity, DTH) 검사를 수행하여, 스트레스 직후 DTH 반응이 대조군 대비 약 200% 증강됨을 관찰하였다 (Dhabhar and McEwen, 1997). 유세포 분석(flow cytometry)으로 말초 혈액과 표적 조직의 면역 세포를 추적한 결과, 급성 스트레스 동안 자연살해세포(NK cell), 단핵구(monocyte), T 세포가 혈류에서 피부로 대규모 재배치(redistribution)되는 것이 확인되었다. 이는 진화적으로 "싸움 또는 도주(fight-or-flight)" 상황에서 상처 감염 위험에 대비한 면역 전진 배치(forward deployment)로 해석된다. 반면 동일 실험에서 만성 스트레스(6주 반복 구속)를 받은 쥐는 DTH 반응이 오히려 40% 이상 억제되었으며, 혈중 림프구 수도 감소하였다[43]. 이 대칭적 결과는 스트레스 반응 자체가 병리가 아니라 시간 규모에 따라 보호적(protective)이거나 손상적(damaging)인 이중성을 가짐을 명확히 보여 준다.

그림 17-2
기저 코르티솔 수준에서 MR은 약 80% 점유되지만 GR은 10% 미만이다. 스트레스 수준에서 GR 점유가 50%를 초과하면 GR-MR 이형이합체 형성이 급증하고, 이형이합체 고유의 전사 프로그램이 활성화된다 (De Kloet et al., 1998).

표 17-5. 급성 스트레스와 만성 스트레스의 면역·대사 효과 비교

생리 지표	급성 스트레스 (분-시간)	만성 스트레스 (주-년)	출처
혈중 코르티솔	일시적 상승 (2–5배)	기저선 상승 또는 일주기 리듬 소실	Chrousos, 2009
NK 세포 활성	40–60% 증가	15–25% 감소	Dhabhar, 2009
DTH 피부 반응	~200% 증강	~40% 억제	Dhabhar & McEwen, 1997
혈당	간 글리코겐 분해로 급상승	인슐린 저항성 발생	Munck et al., 1984
해마 신경가소성	BDNF 발현 일시 증가	수상돌기 위축, 신경신생 억제	McEwen, 1998
심박수	교감신경 항진으로 상승	기저 심박수 상승, 혈압 증가	Kvetnansky et al., 2009
장 기능	일시적 억제	과민성 장 증후군 위험 증가	Chrousos, 2009
생식 기능	일시적 억제	무월경, 성선기능저하	Sapolsky et al., 2000

만성 스트레스의 누적적 해악을 정량적으로 포착하기 위해 McEwen과 Stellar(스텔라)는 알로스태틱 부하(allostatic load)라는 개념을 제안하였다 [44]. 알로스타시스(allostasis)란 Sterling(스털링)이 항상성(homeostasis)의 대안으로 제시한 개념으로, 생리적 설정값(set point) 자체가 환경 요구에 맞추어 능동적으로 변동한다는 관점이다 [45]. 예컨대 만성 위협 환경에서는 코르티솔 기저선이 상향 조정되는 것이 단기적으로 적응적(adaptive)일 수 있다. 그러나 이 조정이 장기간 유지되면 조정 자체의 대가—알로스태틱 부하—가 축적된다. Juster(주스터) 등은 이 부하를 다변량 생체지표 복합 지수(composite biomarker index)로 정량화하는 방법론을 체계적으로 검토하여, 10개 이상의 생리적 매개변수를 사분위 기반 이진 점수(quartile-based binary scoring)로 통합하는 알로스태틱 부하 지수(allostatic load index, ALI)를 표준으로 제안하였다 [46]. MacArthur(매카서) 성공적 노화 연구(MacArthur Studies of Successful Aging)에서 70–79세 남녀 1,189명을 7.5년간 추적한 결과, ALI 상위 사분위에 해당하는 개인은 하위 사분위 대비 사망 위험이 약 3배, 심혈관 사건 위험이 약 2.2배, 인지 기능 저하 위험이 약 2.4배

높았다.

표 17-6. 알로스태틱 부하 지수(ALI) 구성 생체지표와 고위험 절단값

생체지표 범주	지표	고위험 절단값 (상위/하위 25%)	출처
HPA 축	12시간 요중 코르티솔	〉 25.7 μg/day	Juster et al., 2010
HPA 축	혈중 DHEA-S	〈 350 ng/mL (남) / 〈 150 ng/mL (여)	Juster et al., 2010
SAM 체계	12시간 요중 에피네프린	〉 5 μg/day	Juster et al., 2010
SAM 체계	12시간 요중 노르에피네프린	〉 48 μg/day	Juster et al., 2010
심혈관	수축기 혈압	〉 148 mmHg	Juster et al., 2010
심혈관	이완기 혈압	〉 83 mmHg	Juster et al., 2010
대사	총 콜레스테롤 / HDL 비	〉 5.9	Juster et al., 2010
대사	당화혈색소 (HbA1c)	〉 7.1%	Juster et al., 2010
대사	허리-엉덩이 비 (WHR)	〉 0.94 (남) / 〉 0.84 (여)	Juster et al., 2010
면역/염증	C-반응성 단백 (CRP)	〉 3.19 mg/L	Juster et al., 2010

알로스태틱 부하
알로스태틱 부하(allostatic load)는 1993년 McEwen과 Stellar가 처음 공식화한 개념으로, 반복적 스트레스에 대한 생리적 적응의 누적 비용을 가리킨다. '부하'라는 비유는 재료공학에서 반복 하중에 의한 금속 피로(fatigue)와 유사하다.

알로스태틱 부하의 임상적 귀결은 단일 장기가 아닌 다계통(multisystem)에 걸쳐 나타난다. 심혈관계에서는 만성 코르티솔 과잉이 내피 기능 장애(endothelial dysfunction)와 죽상경화(atherosclerosis)를 촉진하며, 대사적으로는 인슐린 저항성(insulin resistance)과 내장 지방 축적을 유도한다. 신경계에서는 해마 CA3 영역의 수상돌기 위축(dendritic atrophy)과 신경신생(neurogenesis) 억제가 반복적으로 관찰되었다 [44]. 면역계에서는 Cohen(코언) 등이 건강한 성인 276명에게 표준화된 라인바이러스(rhinovirus)를 비강 접종하고 자기 보고 스트레스 지수 및 혈중 글루코코르티코이드 수용체 감수성을 측정한 결과, 만성 스트레스를 겪고 있는 개인은 GR 기능이 저하되어 글루코코르티코이드의 항염증 신호가 약화되고, 이에 따라 바이러스 접종 후 염증성 사이토카인(cytokine) 생산과 임상적 감기 증상이 유의하게 증가함을 보고하였다 [47]. 이 발견은 만성 스트레스가 면역을 단순히 억제하는 것이 아니라, 글루코코르티코이드 저항성(glucocorticoid resistance)을 통해 염증 반응의 조절 능력 자

체를 훼손함을 시사한다.

에너지 배분의 관점에서 만성 스트레스의 해악을 재구성하면, 진화적으로 수일 이내의 급성 위협을 대비해 최적화된 배분 프로그램이 수년간 중단 없이 가동되는 상황에 해당한다. 급성 프로그램은 면역 전진 배치, 근육 에너지 동원, 인지 각성(cognitive arousal)이라는 고비용 활동에 에너지를 집중하되, 그 대가로 소화, 생식, 조직 수리, 뼈 대사를 잠정 유예한다. 이 유예가 하루이틀이면 전체 수지에 거의 영향이 없지만, 연 단위로 지속되면 유예된 계좌들이 만성적으로 저투자 상태에 놓인다. 그 결과 골밀도 감소, 생식 기능 저하, 근감소(sarcopenia), 만성 소화 장애 등이 동시다발적으로 출현하며, 이는 어떤 단일 기관의 결함이 아니라 자원 배분 편향(allocation bias)의 체계적 산물이다. De Kloet 등은 이를 "MR/GR 균형(MR/GR balance)"의 붕괴로 설명하였다: 기저 상태에서 MR 우위의 항상적 조절이 유지될 때 체계는 안정적이지만, 만성 스트레스로 GR이 지속적으로 활성화되면 MR의 회복적(restorative) 기능이 가려져 적응적 시소가 한쪽으로 기울어진 채 고착된다 (De Kloet et al., 2005).

이러한 이해는 스트레스 관련 질환에 대한 치료 전략의 논리를 재정의한다. 목표는 스트레스 반응 자체를 억제하는 것이 아니라—이는 급성 위기 대응 능력을 박탈하는 것과 같다—만성적으로 기울어진 배분 균형을 원래의 동적 평형(dynamic equilibrium)으로 복원하는 것이다. 적응소(adaptogen, 아답토젠)라는 약리학적 개념은 바로 이 논리에 기반한다. Panossian(파노시안)과 Wikman(위크만)은 적응소를 "비특이적 저항력을 높여 스트레스에 대한 적응 능력을 증진하는 물질"로 정의하되, 그 작용이 HPA 축의 과잉 활성화를 억제하는 동시에 저활성화도 교정하는 양방향(bidirectional) 조절이어야 함을 강조하였다 (Panossian and Wikman, 2010). 이들은 적응소 후보 물질의 임상적 유효성을 피로 모델에서 체계적으로 평가하여, 인삼을 포함한 여러 식물 추출물이 스트레스 바이오마커를 유의하게 조절함을 보고하였다 (Panossian and Wikman, 2009). 적응소 정의의 핵심은 '억제'가 아닌 '조절(modulation)'에 있으며, 이는 곧

시소의 기울기를 동적 중립(dynamic neutral)으로 되돌리는 작업에 해당한다.

인삼(人蔘, Panax ginseng)은 가장 광범위하게 연구된 적응소 후보이며, 그 작용은 진세노사이드(ginsenoside)를 매개로 HPA 축의 다층적 조절점에 개입하는 것으로 보고되었다. Lee(이)와 Rhee(이)는 체계적 문헌 고찰을 통해 진세노사이드 Rg1이 만성 구속 스트레스 동물 모델에서 혈중 코르티코스테론 수치를 정상화하고, 시상하부 CRH mRNA 발현을 하향 조절하며, 해마 GR 발현을 회복시킨다는 복수의 전임상 증거를 종합하였다 (Lee and Rhee, 2017). 특히 Rg1의 효과가 GR 길항제(antagonist)인 RU486 전처리에 의해 소실된다는 사실은, Rg1의 항스트레스 작용이 GR 의존적(GR-dependent) 경로를 경유함을 시사한다. Panossian 등은 적응소의 분자적 표적을 체계적으로 검토하면서, 인삼의 진세노사이드가 GR뿐 아니라 열충격 단백질(heat shock protein, HSP70), 일산화질소(NO), 포크헤드 전사인자(FOXO) 등 스트레스 방어 네트워크의 다중 노드(multiple nodes)에 동시에 작용함을 보고하였다 [48]. 이 다중 표적 특성(multi-target property)은 본 절의 핵심 주제—스트레스 반응이 다계통에 걸친 배분 편향—와 정확히 대응하며, 단일 표적 약물로는 달성하기 어려운 배분 균형 복원의 가능성을 제시한다.

17.9 진화의학이라는 틀

진화의학(evolutionary medicine, 또는 Darwinian medicine)은 질병을 진화적 적응의 비용, 과거 환경에 대한 적응과 현재 환경의 불일치, 또는 진화적 제약의 산물로 읽는 학문 분야이다. 1991년 Williams(윌리엄스)와 Nesse(네시)가 발표한 선언적 논문 「진화의학의 여명(The Dawn of Darwinian Medicine)」은 의학이 근접 원인(proximate cause)—병리 기전, 분자 경로—에만 집중하고 궁극 원인(ultimate cause)—왜 자연선택이 이 취약성을 제거하지 못했는가—을 무시해 왔다고 비판하였다 (Williams and Nesse, 1991). 이들은 "왜 우리는 질병에 취약한

몸으로 설계되었는가?"라는 질문에 대해 여섯 가지 범주의 답을 제시하였다: 방어 반응(defense), 감염체 진화(pathogenevolution), 유전적 제약(genetic constraints), 진화적 유산(evolutionary legacies), 환경 불일치(mismatch), 그리고 트레이드오프(trade-off). 이 분류 체계는 이후 30년간 진화의학의 표준 프레임워크로 기능하고 있다.

방어(defense)와 결함(defect)의 구분은 진화의학의 가장 기본적인 분석 도구이다. 발열(發熱, fever)은 이 구분을 예시하는 대표적 사례이다. Kluger(클루거)는 감염된 사막도마뱀(Dipsosaurus dorsalis)이 열원(heat source)을 찾아 체온을 능동적으로 올리며, 해열제 투여 시 또는 열원 접근을 차단하면 사망률이 유의하게 증가함을 실험적으로 입증하였다 [49]. 실험 설계는 다음과 같다: 그람음성 세균(Aeromonas hydrophila)을 복강 주사한 도마뱀을 30°C, 34°C, 38°C, 40°C, 42°C의 환경 온도에 각각 배치하고 7일간 생존율을 추적한 결과, 38°C와 40°C 군(발열 상당 온도)의 생존율이 각각 84%와 86%로 가장 높았고, 발열이 차단된 34°C 이하 군은 생존율이 25% 이하로 급락하였다. 이 결과는 발열이 감염의 부산물이 아니라 면역 방어 비용에 에너지를 능동적으로 투자하는 적응적 반응임을 보여 준다. 체온 1°C 상승에 약 10–13%의 기초 대사율(basal metabolic rate) 증가가 수반되므로, 발열은 에너지 배분의 관점에서 면역 계좌에 대한 의도적 초과 투자이며, 그 대가는 근육 단백질 이화(catabolism)와 피로로 지불된다.

임신오조(妊娠惡阻, nausea and vomiting of pregnancy)도 방어 가설로 설명된다. Flaxman(플랙스먼)과 Sherman(셔먼)은 21개국 56개 연구를 포괄하는 교차문화 메타분석(cross-cultural meta-analysis)을 수행하여 다음 세 가지 예측을 검증하였다: (1) 입덧은 기관형성(organogenesis)이 활발한 임신 초기(first trimester)에 집중되며, (2) 입덧을 경험한 여성은 경험하지 않은 여성에 비해 유산(miscarriage) 위험이 낮고, (3) 입덧을 유발하는 음식은 태아에 기형 유발 가능성이 있는 독소(phytotoxin, 기생충)를 함유한 품목—육류, 강한 향신료, 카페인 함유 음료—에 집중된다 (Flaxman and Sherman, 2000).

세 예측 모두 데이터에 의해 지지되었다. 특히 입덧이 없거나 매우 경미한 집단은 동물성 식품 섭취가 상대적으로 적고 식물성 주식(主食) 중심의 사회에 편중되어 있었는데, 이는 식품 매개 독소 위험이 낮은 환경에서 입덧의 선택 압력(selection pressure)이 약화되었음을 시사한다. 이 분석은 단순한 서술적 가설이 아니라 교차문화 비교라는 방법론을 통해 검증 가능한 예측을 도출하고 검증한 사례로, 진화의학의 모범적 연구 설계로 평가된다.

대사 질환에 적용된 대표적 진화적 가설은 Neel(닐)이 1962년에 제안한 절약형 유전자형(thrifty genotype) 가설이다. 이 가설에 따르면, 주기적 기근(famine)이 상례였던 조상 환경에서 인슐린 저항성과 지방 축적 효율을 높이는 유전적 변이는 생존과 번식에 유리하였으며, 자연선택에 의해 인류 집단에 높은 빈도로 고정되었다 [17]. 그러나 만성적 에너지 과잉이 지배하는 현대 환경에서, 이 '절약형' 대립유전자(allele)들은 제2형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus)과 비만의 위험을 체계적으로 높인다. Neel 가설은 매력적이나 비판도 만만치 않다. Speakman(스피크먼)은 조상 환경에서 기근이 실제로 강력한 선택 압력을 행사할 만큼 빈번하고 치명적이었는지에 의문을 제기하며, 절약형 유전자형이 양의 선택(positive selection)이 아니라 포식 압력 해방(predation release) 이후의 유전적 표류(genetic drift)에 의해 퍼졌을 가능성을 제안하는 '방만형 유전자형(drifty genotype)' 가설을 제시하였다 [50]. 이 논쟁은 적응주의(adaptationism)와 중립주의(neutralism) 사이의 긴장이 의학적 맥락에서 재현된 것이다.

절약형 유전자형 가설의 또 다른 변형으로 Hales(헤일스)와 Barker(바커)의 절약형 표현형(thrifty phenotype) 가설이 있다. 이들은 태내(in utero) 및 초기 생후 영양 결핍이 대사 프로그래밍(metabolic programming)을 유도하여, 에너지를 절약하는 방향으로 인슐린 분비와 조직 인슐린 감수성을 영구적으로 설정한다고 주장하였다 (Hales and Barker, 2001). 이 프로그래밍이 이후 풍요로운 영양 환경과 불일치(mismatch)하면 대사 증후군(metabolic syndrome)의 위험이 급격히 상승한다. Gluckman(

글럭만)과 Hanson(핸슨)은 이 개념을 예측적 적응 반응(predictive adaptive response, PAR)으로 확장하여, 태아기에 환경 신호(영양, 스트레스 호르몬)를 읽고 출생 후 환경을 '예측'하여 표현형을 사전 설정하는 발달 가소성(developmental plasticity) 기전을 제안하였다 [51]. PAR이 정확한 예측에 기반할 때는 적응적이지만, 예측이 빗나가면—예컨대 전쟁 중 기근기에 태어난 아이가 전후 풍요를 맞닥뜨리는 경우—불일치의 대가가 질병으로 나타난다. 네덜란드 기근 겨울(Dutch Hunger Winter, 1944–1945) 코호트 연구는 이 예측을 지지하는 핵심 증거이다.

진화의학의 또 다른 분석 도구는 Nesse가 제안한 연기 탐지기 원리(smoke detector principle)이다 [52]. 연기 탐지기는 실제 화재보다 과잉 경보(false alarm)를 훨씬 자주 발생시키지만, 이는 설계 결함이 아니라 비용–편익 비대칭(cost–benefit asymmetry)의 합리적 귀결이다: 화재를 놓치는 비용(집 전소, 사망)은 과잉 경보의 비용(잠깐의 불편)보다 압도적으로 크므로, 최적 설정값(optimal threshold)은 필연적으로 과잉 경보 쪽으로 편향된다. 생물학적 방어 반응에도 동일한 논리가 적용된다: 불안(anxiety), 통증(pain), 구토(vomiting), 기침(cough) 등은 모두 과잉 반응의 빈도가 높지만, 이는 방어 반응을 놓칠 경우의 적합도(fitness) 비용이 불필요한 방어 반응의 비용보다 크기 때문에 자연선택이 낮은 역치(low threshold)를 선호한 결과이다. 에너지 배분의 관점에서 연기 탐지기 원리는 방어 계좌에 대한 체계적 초과 투자(overinvestment)를 의미하며, 이 초과 투자의 비용은 만성 불안 장애, 만성 통증 증후군 등의 형태로 관찰된다. 그러나 이 비용이 존재한다는 사실이 방어 반응을 억제해야 한다는 의미는 아니다—치료적 개입의 목표는 과잉 경보를 줄이는 것이지 경보 시스템을 해체하는 것이 아니다.

진화의학의 설명력에도 불구하고, 이 분야는 "그럴듯한 이야기(just-so story)"에 그칠 위험을 내재적으로 안고 있다. 어떤 형질이든 사후적으로 적응적 서사를 구성할 수 있기 때문이다. Nesse와 Stearns(스턴스)는 이 비판에 대응하여, 진화적 가설이 과학적으로 유효하려면 검증 가능한 예측(testable prediction)

을 생성해야 하며, 이 예측이 대안 가설의 예측과 구별 가능해야 한다고 강조하였다 (Nesse and Stearns, 2008). 예컨대Flaxman과 Sherman의 입덧 연구가 모범적인 이유는 방어 가설에서 도출된 세 가지 구체적 예측을 교차문화 데이터로 검증하고, 부산물(by-product) 가설이나 부모-자식 갈등(parent-offspring conflict) 가설과의 차별적 예측을 명시적으로 비교하였기 때문이다. 절약형 유전자형 가설이 Speakman의방만형 가설에 의해 도전받는 것 역시 이 방법론적 원칙의 실천이다: 두 가설은 비만 유전자의 선택 계수(selection coefficient)와 집단 내 빈도 분포에 대해 상이한 예측을 내놓으며, 대규모전장유전체 연관분석(genome-wide association study,GWAS) 데이터가 이 예측들을 검증하는 도구로 기능한다. 진화의학은 이러한 방법론적 엄밀성이 담보될 때 비로소 "왜"라는 질문에 고유한 답을 제공할 수 있다.

표 17-7. 진화의학의 주요 적응적 가설과 검증 전략

질병/증상	진화적 가설	핵심 예측	검증 방법	출처
발열	감염 방어 반응	해열 시 감염 결과 악화	변온동물 온도 조작 실험	Kluger, 1991
임신 오조	태아 독소 회피	기관형성기 집중, 독소 식품 회피	교차문화 메타분석 (21국, 56연구)	Flaxman & Sherman, 2000
제2형 당뇨	절약형 유전자형	과거 기근 빈발 집단에서 높은 유병률	역학 비교, GWAS	Neel, 1999
비만	방만형 유전자형	비만 대립유전자의 약한 선택 계수	GWAS 효과 크기 분석	Speakman, 2008
대사 증후군	절약형 표현형 / PAR	태내 저영양 + 출생 후 과영양 시 위험 극대	코호트 추적 (Dutch Hunger Winter)	Hales & Barker, 2001
불안 장애	연기 탐지기 원리	불안 역치와 환경 위험 수준 상관	단면 역학 + 비용-편익 모형	Nesse, 2005
낫형적혈구	말라리아 방어 다형성	이형접합 유리, 풍토 지역 고빈도	대립유전자 빈도의 지리적 분포	Williams & Nesse, 1991

인삼 사포닌(saponin)은 식물의 진화적 방어 물질이라는 점에서, 진화의학의 분석 틀 안에서 독특한 위상을 차지한다. 트리테르펜 사포닌(triterpenoid saponin)은 식물계 전반에 걸쳐 초식

동물 억제제(herbivore deterrent)와 항진균제(antifungal agent) 로 기능하며, 세포막의 콜레스테롤과 결합하여 막을 파괴하는 물리화학적 기전이 보존되어 있다 [53]. Augustin(아우구스틴) 등 은 기능유전체학(functional genomics)과 비교대사체학(comparative metabolomics) 접근을 통해, 트리테르펜 사포닌의 생합성 경로가 식물의 진화 계통수(phylogenetic tree) 전반에서 반복적으로 독립 진화(convergent evolution)했음을 보고하였다. 이러한 맥락에서 인삼을 수천 년간 섭취해 온 인류 집단 에서 진세노사이드에 대한 수용 기전—장내 미생물(gut microbiota)에 의한 탈당화(deglycosylation), 간 대사 효소에 의한 변환, 핵수용체와의 상호작용—이 정교하게 발달한 것은 식물–동물 공진화(co-evolution)의 산물일 수 있다. Howitz(호위츠)와 Sinclair(싱클레어)는 이종호르메시스(xenohormesis) 가설을 통해, 동물이 식물의 스트레스 반응 화합물(폴리페놀, 사포닌 등)을 "환경 스트레스의 화학적 신호(chemical cue)"로 감지하여 자체 방어 프로그램을 선제적으로 활성화하는 진화적 전략을 제안하였다 (Howitz and Sinclair, 2008). 진세노사이드가 GR, PPARγ, ERα 등 다수의 핵수용체에 저농도에서 조절 효과를 나타내는 현상은 이종호르메시스의 예측과 일치하며, 이 주제는 제21장(사포닌의 화학)과 제31장(식물호르몬 가설)에서 상세히 다룬다.

17.10 불일치라는 현대의 조건

진화적 불일치(evolutionary mismatch)란 특정 형질이 최적화된 환경(environment of evolutionary adaptedness, EEA)과 해당 형질이 실제로 발현되는 현대 환경 사이의 체계적 괴리를 가리킨다. 자원 배분의 맥락에서, 불일치는 에너지 수입과 지출의 항목별 비율이 조상 환경에서 최적화된 설정값(set point)대로 작동하는데 환경 조건이 근본적으로 변했음을 의미한다. Eaton(이튼)과 Konner(코너)는 현존 수렵채집민(hunter-gatherer)—특히 칼라하리 사막의 쿵산(!Kung San)—의 식이와 신체 활동 데이터를 분석하고, 이를 현대 서구 식이와

체계적으로 비교한 선구적 연구를 발표하였다 (Eaton andKonner, 1985). 이들의 분석에 따르면, 구석기 식이(paleolithicdiet)는 단백질 비율 약 33%, 탄수화물 약 46%, 지방 약 21%로구성되었으며, 식이 섬유 섭취량은 하루 약 100 g, 나트륨 섭취량은 하루 약 690 mg에 불과하였다. 이는 현대 서구 식이의 단백질 12%, 탄수화물 46%(대부분 정제 탄수화물), 지방 42%, 식이 섬유 20 g, 나트륨 3,400 mg과 극명한 대조를 이룬다.

Cordain(코데인) 등은 Eaton과 Konner의 분석을 확장하여, 229개 수렵채집 사회의 식이 데이터를 메타분석하고 서구 식이와 구석기 식이 사이의 불일치를 7개 영양학적 축(axis)에서 정량화하였다 [54]. 이 분석에서 가장 두드러진 불일치는 다음과 같다: (1) 혈당 부하(glycemic load)의 급격한 증가—정제 곡물과 설탕의 도입, (2) 오메가-6/오메가-3 지방산 비율의 역전—조상 환경의 약 2:1에서 현대의 15–20:1로, (3) 칼륨/나트륨 비율의 역전—조상 환경의 약 10:1에서 현대의 약 0.4:1로, (4) 식이 섬유 섭취량의 5배 감소, (5) 미량영양소(micronutrient) 밀도의 전반적 저하. 이들 각각이 독립적으로 만성 질환 위험을 높이지만, 현대인은 이 다섯 가지 불일치가 동시에 작용하는 환경에 놓여 있다는 점이 핵심이다.

표 17-8. 조상 환경과 현대 환경의 주요 영양·생활 지표 비교

지표	구석기 추정값	현대 서구 평균	불일치 배수	출처
일일 에너지 섭취 (kcal)	~2,200	~2,500	1.1×	Eaton & Konner, 1985
일일 에너지 소비 (kcal)	~3,000	~2,000	0.67×	Cordain et al., 2005
단백질 비율 (%)	33	12	0.36×	Eaton & Konner, 1985
식이 섬유 (g/day)	~100	~20	0.2×	Cordain et al., 2005
나트륨 (mg/day)	~690	~3,400	4.9×	Eaton & Konner, 1985
칼륨 (mg/day)	~10,500	~2,500	0.24×	Cordain et al., 2005
ω-6 : ω-3 비율	~2:1	15–20:1	8–10×	Cordain et al., 2005
일일 신체 활동 (kcal)	~1,000	~300	0.3×	Cordain et al., 2005
정제당 섭취 (kg/year)	~2	~35	17.5×	Cordain et al., 2005

대사 증후군(metabolic syndrome)은 에너지 배분 불일치의 가장 직접적인 임상적 발현이다. Reaven(리븐)이 1988년 Banting 강연에서 처음 공식화한 이 증후군은 인슐린 저항성(insulin resistance)을 중심으로 복부비만, 고혈당, 이상지질혈증(dyslipidemia), 고혈압이 군집(cluster)하는 현상이다 [55]. 진화적 관점에서, 이 다섯 가지 특성은 각각이 독립적 병리가 아니라 하나의 배분 프로그램—에너지 저장 극대화, 나트륨 보존, 혈압 유지—이 현대 환경에서 과잉 작동한 결과이다. 조상 환경에서 간헐적 기근과 높은 신체 활동량은 이 프로그램의 과잉 작동을 자연적으로 제동하였으나, 만성적 에너지 과잉과 신체 활동 감소라는 현대 조건에서 그 제동 장치가 사라진 것이다. WHO의 추산에 따르면 전 세계 성인의 약 20–25%가 대사 증후군 진단 기준을 충족하며, 이는 불일치의 규모가 개인적 차원이 아니라 종(species) 수준의 현상임을 시사한다.

만성 저등급 염증(chronic low-grade inflammation)은 불일치가 면역 체계에 미치는 대표적 효과이다. Hotamisligil(호타미슬리길)은 비만 마우스와 비만 인간의 지방 조직에서 종양괴사인자-알파(tumor necrosis factor-α, TNF-α)가 과발현되며, 이 사이토카인이 인슐린 수용체 기질(IRS-1)의 세린 잔기를 인산화하여 인슐린 신호 전달을 직접 차단함을 보고하고, 대사 질환과 염증의 분자적 교차점을 확립하였다 [56]. Franceschi(프란체스키) 등은 이 현상을 '염증노화(inflammaging)'로 명명하고, 노화에 따른 면역 체계의 만성 활성화가 NF-κB, IL-6, CRP 등의 지속적 상승으로 나타남을 개념화하였다 [57]. Furman(퍼먼) 등의 대규모 검토에 따르면, CRP > 3 mg/L로 정의되는 만성 저등급 염증은 심혈관 질환, 제2형 당뇨, 알츠하이머병, 주요 우울증, 다수의 암종과 유의한 연관을 보이며, 전 세계 사망 원인의 50% 이상에 만성 염증이 기여 인자로 작용한다 [58]. 진화적으로, 급성 감염에 대한 강력한 염증 반응은 조상 환경에서 높은 적합도를 부여하였으나, 감염 부담이 크게 감소하고 에너지 과잉이 지방 조직의 염증성 표현형을 유도하는 현대 환경에서 동일한 면역 프로그램은 만성적으로 활성화된다.

심리적 스트레스의 불일치도 동등하게 중요하다. 조상 환경의 스트레스원(stressor)은 대체로 급성(포식자, 물리적 위협, 단기적 자원 부족)이었으며, HPA 축과 SAM 체계는 이러한 급성 위협에 최적화되어 있다. 그러나 현대인의 스트레스원은 만성적이고 심리적이다—직업 불안정, 사회적 평가, 재정적 압박, 정보 과부하—이며, 물리적 도주나 싸움으로 해소되지 않는다 [37]. 제17.8절에서 논의한 바와 같이, HPA 축은 수일 이내의 급성 활성화 후 음성 되먹임에 의해 복귀하도록 설계되었으나, 심리적 만성 스트레스는 음성 되먹임의 효율을 저하시키고 코르티솔 일주기 리듬(diurnal rhythm)을 편평화(flattening)한다. Straub(슈트라우프)는 만성 염증과 만성 스트레스가 에너지 경쟁(energy competition)이라는 공통 경로에서 합류함을 제안하였다: 활성화된 면역 체계는 안정 시에도 전체 기초대사율의 약 20–25%를 소비할 수 있으며, 이 비율이 만성 염증 상태에서 상승하면 근육, 골격, 뇌에 할당되는 에너지가 구조적으로 부족해진다

[59]. 이는 만성 피로, 근감소증, 골다공증, 인지 저하가 만성 질환의 공통 동반 증상(comorbidity)으로 출현하는 이유를 에너지 배분 관점에서 설명한다.

표 17-9. 현대 환경 불일치가 유발하는 주요 만성 질환과 관련 배분 계좌

불일치 유형	관련 만성 질환	과잉 활성 계좌	만성 저투자 계좌	출처
만성 에너지 과잉	비만, 제2형 당뇨, NAFLD	지방 저장, 인슐린 분비	운동 에너지 소비	Reaven, 1988
만성 저등급 염증	죽상경화, 암, 알츠하이머	선천면역 (NF-κB, IL-6)	조직 수리, 적응면역	Furman et al., 2019
심리적 만성 스트레스	우울증, 불안, 심혈관 질환	HPA 축, SAM 체계	소화, 생식, 골 대사	Chrousos, 2009
나트륨 과잉 / 칼륨 부족	고혈압, 뇌졸중	RAAS (레닌-안지오텐신)	혈관 이완, 칼륨 의존 효소	Eaton & Konner, 1985
수면 부족	비만, 인슐린 저항성, 면역 저하	각성 유지 (오렉신)	성장호르몬 분비, 면역 회복	Straub, 2017
ω-6/ω-3 비율 역전	염증성 질환, 자가면역	프로스타글란딘 E2 (친염증)	레졸빈, 프로텍틴 (항염증)	Cordain et al., 2005

제16장의 시소 비유를 이 맥락에 적용하면, 현대의 불일치는 여러 시소가 동시에 한쪽으로 기울어져 고착된 상태로 묘사할 수 있다. 에너지 저장-소비 시소는 저장 쪽으로, 염증-항염증 시소는 염증 쪽으로, 스트레스 동원-회복 시소는 동원 쪽으로 각각 기울어져 있으며, 이 세 시소는 상호 연결되어 있다. 만성 에너지 과잉은 지방 조직에서 염증성 사이토카인을 분비하게 하여 염증 시소를 기울이고 [56], 만성 염증은 HPA 축을 활성화하여 스트레스 시소를 기울이며 [47], 만성 스트레스는 다시 내장 지방 축적을 촉진하여 에너지 시소를 기울인다 [44]. 이 양의 되먹임 고리(positive feedback loop)가 세 시소를 동시에 고착시키는 것이 현대 만성 질환의 체계적 구조이며, 단일 시소만을 교정하는 단일 표적 약물의 효과가 제한적인 이유이기도 하다. 다변량 분석(multivariate analysis)의 관점에서, 대사 증후군의 다섯 가지 구성 요소가 군집하는 현상 자체가 주성분 분석(principal component analysis, PCA)에서 단일 주성분에 높은 부하량(loading)을 보인다는 역학적 관찰은, 이들이 공통 잠재 변수

(latent variable)—불일치에 의한 배분 편향—에 의해 구동됨을 통계적으로 지지한다.

폐경 후(post-menopausal) 여성은 이 불일치 지형에서 특히 취약한 위치에 놓인다. 에스트로겐(estrogen)은 에너지 배분의 핵심 조절자로서, GR의 전사 활성을 조절하고, NF-κB 신호를 억제하며, 골 대사에서 파골세포(osteoclast)의 활성을 제한한다[60]. 에스트로겐 수용체-알파(ERα)와 GR의 물리적 상호작용(protein–protein interaction)은 스트레스 반응의 강도를 조절하는 핵수용체 간 교차 대화(cross-talk)의 일환이다. 폐경에 의한 에스트로겐 급감은 이 조절 기전을 약화시켜, GR 활성에 대한 제동이 해제되고 NF-κB 억제가 약화되며 골 흡수가 가속된다. 조상 환경에서는 평균 수명이 폐경 연령(약 50세)에 근접하여 이 취약성이 중대한 문제로 발현될 시간적 여유가 제한적이었으나, 현대 여성은 폐경 후 30년 이상을 생존하므로 불일치의 대가가 골다공증, 심혈관 질환, 대사 증후군의 형태로 장기간 축적된다. 이는 생애사(life history) 관점에서, 번식 후 생존 기간의 연장이라는 현대적 조건이 기존의 배분 프로그램에 새로운 차원의 불일치를 추가한 것이다. Gluckman과 Hanson은 이러한 현상을 "우리가 진화한 세계와 우리가 사는 세계 사이의 시간차(temporal lag)"로 요약하였다 (Gluckman and Hanson, 2004).

[그림 17-2 자리]

조상 환경에서 동적 평형을 유지하던 세 시소—에너지 저장/소비, 염증/항염증, 스트레스 동원/회복—가 현대 환경의 만성 에너지 과잉, 감염 부담 감소, 심리적 만성 스트레스에 의해 동시에 한쪽으로 기울어지고, 세 시소 사이의 양의 되먹임 고리(지방 조직 → 염증성 사이토카인 → HPA 축 활성화 → 내장 지방 축적)가 고착을 강화한다. 폐경 후 에스트로겐 감소는 세 시소 모두에서 복원력을 약화시켜 기울어짐을 가속한다.

저자 작성

그림 17-2. 현대 환경 불일치와 만성 질환의 양의 되먹임 구조

인삼은 이러한 다중 불일치 지형에서 다계통 동시 조절이라는 고유한 가능성을 제시한다. Vuksan(북산) 등은 잘 조절된 제2형 당뇨 환자 19명을 대상으로 이중 맹검 무작위 배정 교차 시험(double-blind randomized crossover trial)을 수행하여, 고려홍삼(Korean red ginseng) 추출물 6 g/day를 12주간 투여한 결과 공복 혈당이 위약군 대비 유의하게 감소하고(평균 차이 −0.71 mmol/L, $p < 0.05$), 경구 포도당 부하 검사(oral glucose tolerance test, OGTT)에서 75 g 포도당 부하 후 120분 혈당이 개선되었으며, 인슐린 감수성 지수(insulin sensitivity index, ISI)가 33% 향상됨을 보고하였다 [61]. 이 효과의 분자적 기반으로는 진세노사이드 Rb1의 AMP-활성화 단백질 인산화효소(AMPK) 활성화, Rg1의 PPARγ 부분 효현(partial agonism), compound K의 NF-κB 억제 등이 제안되었으며 [62], 이들은 각각 에너지 시소, 대사 시소, 염증 시소에 대한 동시적 조절점(modulation point)에 해당한다. 진세노사이드가 다수의 핵수용

체—GR, PPARγ, ERα, LXR—에 리간드 또는 조절자로 작용한다는 사실은, 이 식물 화합물이 단일 시소가 아니라 시소 간 연결망(seesaw network) 전체에 개입할 잠재력을 가짐을 시사하며, 이는 이후 장(제18장 이하)에서 수용체별로 상세히 검토한다.

17.11 인삼을 트레이드오프의 관점에서 보면

전통 한의학(韓醫學)은 인삼(人蔘, Panax ginseng C.A. Meyer)을 '보기(補氣)' 약재로 분류한다. 기(氣)를 보충한다는 표현은 곧 에너지를 외부에서 주입한다는 함의를 갖는다. 그러나 열역학 제1법칙(the first law of thermodynamics)에 비추어 보면, 생물체가 특정 식물 유래 이차대사산물을 섭취하여 총 에너지 예산(total energy budget) 자체를 늘린다는 주장은 성립하기 어렵다. 유기체는 열린 계(open system)이지만, 에너지 획득은 궁극적으로 음식물의 화학 에너지에서 비롯하며, 진세노사이드(ginsenoside) 수십 밀리그램의 열량 기여는 무시할 수준이다[62]. 따라서 '기운을 돋운다'는 현상이 실재한다면, 그 기전은 에너지 총량의 증가가 아니라 기존 에너지 예산 내에서의 배분 재조정(reallocation)이어야 한다.

생활사 이론(life-history theory)은 유기체의 자원 배분을 유한한 예산의 경쟁적 할당으로 기술한다[63]. 성장(growth), 유지·보수(maintenance), 생식(reproduction), 방어(defense) 사이에 배분되는 자원의 총합은 고정되어 있으므로, 한 구획(compartment)에 대한 투자 증가는 반드시 다른 구획의 감소를 수반한다[64]. 이 프레임워크에서 인삼의 효과를 재해석하면, '보기'란 특정 배분축(allocation axis)의 균형점(set point)을 이동시키는 것으로 번역된다. 예컨대 피로 상태의 개체에서 스트레스 반응(stress response)에 과도하게 투입되던 자원을 유지·보수 쪽으로 재배분하면, 주관적으로 '기운이 난다'고 경험할 수 있다. 에너지가 늘어난 것이 아니라 배분 비율이 바뀐 것이다.

이러한 재해석은 적응소(adaptogen) 개념의 역사와 정합한다. 라자레프(Лазарев, Lazarev)가 1947년 처음 제안하고

브레흐만(Брехман, Brekhman)과 다르디모프(Дардымов, Dardymov)가 1969년 체계화한 적응소 정의는 세 가지 요건을 포함한다: (1) 섭취자에게 무해(nontoxic)할 것, (2) 스트레스원의 종류에 관계없이 비특이적(nonspecific) 저항성을 높일 것, (3) 항상성(homeostasis)을 정상화(normalize)할 것이다 [65]. 이 정의에서 '비특이적 저항성 증가'는 단일 경로의 활성화가 아니라 다수 경로의 동시 조절을 암시하며, '정상화'는 양방향(bidirectional) 조절—과잉이면 억제하고 부족이면 촉진—을 함축한다. 트레이드오프 관점에서 보면, 이는 곧 다수의 배분축을 동시에 조정하여 전체 시스템을 최적 배분 상태(optimal allocation state)로 복귀시키는 과정이다.

그런데 '비특이적'이라는 수식어는 과학적 명제로서 치명적 약점을 안는다. 비특이성(nonspecificity)은 모든 것에 작용한다는 뜻이 아니라, 어떤 것에 작용하는지 아직 규명하지 못했다는 무지의 고백에 가깝다. 파노시안(Panossian)은 적응소 연구의 현대적 전환을 주도하면서, 비특이적 효과의 분자 기반이 스트레스 활성화 단백질 키나아제(stress-activated protein kinase, SAPK/JNK) 경로, 열충격 단백질(heat shock protein, HSP)70 유도, 코르티솔(cortisol) 항상성 조절 등 구체적이고 측정 가능한 경로들로 분해될 수 있음을 보였다 [6]. 이 전환은 본질적으로 모호한 '적응소 효과'를 개별 배분축에 대한 특정 방향의 이동으로 분해하는 작업이다. 파노시안은 이후 적응소의 약리작용 특이성(specificity)을 강조하는 리뷰에서, 인삼·오미자(Schisandra)·홍경천(Rhodiola) 각각이 서로 다른 신호전달 노드(signaling node)에 우선적으로 작용함을 제시하였다 [66].

인삼의 경우, 이 분해 작업의 출발점은 진세노사이드의 구조적 이질성(structural heterogeneity)이다. 현재까지 인삼에서 분리된 진세노사이드는 150종 이상이며, 이들은 크게 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD) 계열과 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT) 계열로 나뉜다 [67]. PPD 계열(Rb1, Rb2, Rc, Rd 등)과 PPT 계열(Rg1, Re, Rf 등)은 당쇄(sugar moiety)의 부착 위치와 수가 다르며, 이 차이가 핵수용체(nuclear receptor, NR) 결합 특이성을 결정한다. 예를 들어

PPT 계열의 Rg1은 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)에 대한 부분작용제(partial agonist) 활성이 보고된 반면, PPD 계열의 Rb1은 퍼옥시좀 증식제 활성화 수용체 감마(peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARγ)의 전사활성(transactivation)을 조절하는 것으로 알려져 있다 [68]. 서로 다른 진세노사이드가 서로 다른 핵수용체를 표적으로 삼는다는 것은, 단일 식물 추출물이 다수의 배분축에 동시에 영향을 미치되 그 방향과 크기가 성분 조성에 의존한다는 뜻이다.

이 다중 표적성(multi-target property)은 핵수용체 이형이합체(heterodimer) 형성의 생화학에 의해 더욱 복잡해진다. 제II형 핵수용체—PPARγ, 간 X 수용체 알파(liver X receptor alpha, LXRα), 파르네소이드 X 수용체(farnesoid X receptor, FXR), 프레그난 X 수용체(pregnane X receptor, PXR) 등—는 기능적 전사인자(transcription factor)로 작동하기 위해 레티노이드 X 수용체(retinoid X receptor, RXR)와 반드시 이형이합체를 형성해야 한다 [3]. 세포 내 RXR 풀(pool)은 유한하므로, 하나의 제II형 수용체가 RXR을 점유하면 다른 수용체의 이합체 형성이 경쟁적으로 억제된다 [69]. 이 분자 수준의 경쟁은 생활사 트레이드오프의 분자적 대응물(molecular counterpart)이다. 만약 진세노사이드 Rb1이 PPARγ/RXRα 이합체 형성을 촉진하면 지질 저장(lipid storage) 방향의 유전자 발현이 증가하지만, 동시에 LXRα/RXRα 이합체 형성이 감소하여 콜레스테롤 유출(cholesterol efflux) 관련 유전자 발현이 상대적으로 억제될 수 있다. 이형이합체 경쟁은 진세노사이드의 배분 조절 효과가 단순한 활성화/억제의 이항(binary) 논리로 환원될 수 없음을 의미한다.

표 17-10. 주요 진세노사이드의 핵수용체 표적과 배분축 효과

진세노사이드	구조 그룹	주요 표적 수용체/경로	관련 배분축	보고된 효과(정량)	출처
Rg1	PPT	GR 부분작용제	스트레스–유지	구속 스트레스 마우스 혈청 코르티코스테론 38–42% 감소(20 mg/kg, i.p.)	Leung & Wong, 2010
Rb1	PPD	PPARγ 전사활성 조절	저장–동원	3T3-L1 지방세포 포도당 흡수 1.4–1.7배 증가(50 μM)	Christensen, 2009
Rg3(S)	PPD(가공)	AMPK 인산화 촉진	성장–억제	HepG2 세포 p-AMPK/AMPK 비 2.1–2.5배 증가(30 μM)	Nag et al., 2012
컴파운드 K	PPD 장내 대사체	NF-κB p65 핵 이행 억제	방어–염증	RAW264.7 세포 NF-κB 활성 60–70% 감소(IC_{50} ≈ 12 μM)	Hasegawa, 2004
Re	PPT	ERβ 전사활성	생식–유지	MCF-7 세포 ERE-루시퍼라아제 1.6–2.0배 증가(10 μM)	Chan et al., 2002
Rd	PPD	Ca^{2+} 채널/Nrf2	신경보호–에너지소비	MCAO 래트 모델 경색 부피 30–38% 감소(10 mg/kg)	Kim, 2012

표 17-10이 보여주듯, 서로 다른 진세노사이드는 서로 다른 배분축을 표적으로 삼으며 효과의 방향도 상이하다. 여기서 주목해야 할 것은 컴파운드 K(compound K, CK)와 Rg3의 관계이다. 두 물질은 모두 PPD 계열의 '활성화된' 형태이지만 그 생성 경로가 근본적으로 다르다. CK는 Rb1, Rb2, Rc 등 배당체(glycoside)가 장내 미생물(gut microbiota)의 β-글루코시다아제(β-glucosidase)에 의해 단계적으로 탈당화(deglycosylation)되어 생성되는 장내 대사체(intestinal metabolite)이다 [70]. 반면 Rg3는 백삼(white ginseng)을 고온·고압으로 증숙(steaming)하여 홍삼(red ginseng)을 만드는 가공 과정에서 Rb1의 C-20 위치 당쇄가 열분해되어 생성된다 [71]. CK/Rg3 비율은 따라서 동일한 전구체(precursor)로부터 생물학적 경로와 화학적 경로가 각각 얼마나 기여하는지를 반영하는 지표가 된다. 장내 미생물 총 조성이 개인 간 편차가 크다는 점을 고려하면, CK/Rg3 비율은 인삼 투여 후 실제 생체 내 배분축 이동 패턴의 개인차를 설명하는 변수가 될 수 있다.

이러한 다차원적 효과를 단일 변수(univariate) 분석으로 포착하려는 시도는 구조적으로 한계가 있다. 전통적 약리학

(pharmacology)은 하나의 화합물, 하나의 표적, 하나의 종말점(endpoint)이라는 삼위일체 패러다임에 기초한다. 이 접근법은 선택적 수용체 조절제(selective receptor modulator)의 개발에 적합하지만, 인삼처럼 수십 종의 활성 성분이 수십 개의 표적에 동시에 작용하는 경우에는 근본적으로 불완전하다. 필요한 것은 다변량 분석(multivariate analysis)이다. 주성분 분석(principal component analysis, PCA) 또는 부분최소제곱 판별분석(partial least squares discriminant analysis, PLS-DA) 같은 기법을 적용하면, '적응소 효과'라는 단일 현상을 직교하는(orthogonal) 여러 축으로 분해할 수 있다. 각 주성분(principalcomponent)이 특정 배분축의 이동에 대응한다면, 적응소 개념은 모호한 경험적 관찰에서 측정 가능하고 반증 가능한(falsifiable) 가설의 집합으로 전환된다.

이 프레임워크에서 인삼의 전통적 효능 기술은 새로운 의미를 획득한다. '자양강장(滋養强壯)'은 유지·보수 구획으로의 배분 이동, '면역 증강'은 방어 구획으로의 이동, '항피로(抗疲勞)'는 스트레스 반응 구획에서 유지·보수 구획으로의 재배분을 각각 지칭하는 것으로 번역된다. 이 번역이 유용한 이유는, 각 배분 이동을 매개하는 분자 경로를 특정할 수 있고, 그 경로의 활성을 정량적으로 측정할 수 있기 때문이다. 제4부에서 제6부에 걸쳐 실행할 작업이 바로 이 분해(decomposition)이다: 각 진세노사이드가 어떤 핵수용체를 통해 어떤 배분축을 어떤 방향으로 얼마나 이동시키는지를 실험 증거에 기초하여 명시하는 것이다.

이 관점의 예측력을 보여주는 한 가지 사례로, 임[72]의 연구를 들 수 있다. 임은 진세노사이드 Rg1, Rg3, CK가 대식세포(macrophage)에서 염증 촉진(pro-inflammatory) 사이토카인(cytokine) 생산을 억제하는 동시에 항염증 해소(pro-resolving) 지질 매개체(lipid mediator)인 리졸빈(resolvin)과 프로텍틴(protectin)의 합성을 촉진함을 보고하였다. 염증 해소 촉진은 방어 구획 내부의 하위 배분—급성 염증(acute inflammation) 대 조직 복구(tissue repair)—을 후자 방향으로 이동시키는 것에 해당한다. 이 결과는 진세노사이드가 단순히 면역을 '높이는' 것이 아니라 면역 자원의 배분 비율을 재

배분 공간(allocation space) 유기체의 자원 배분 상태를 다차원 벡터로 표현할 수 있다. 각 축은 하나의 트레이드오프(예: 저장-동원, 방어-성장)에 대응하며, 특정 환경 조건에서의 최적 배분 상태는 이 공간 내의 한 점으로 나타난다. 적응소는 현재 위치에서 최적점 방향으로 벡터를 이동시키는 섭동(perturbation)으로 모델링할 수 있다.

조정한다는 해석과 일치하며, 해당 효과는 진세노사이드 종류에 따라 정량적으로 구별되었다 [72].

17.12 예고된 회수의 목록

제17장은 생활사 트레이드오프라는 진화생물학적 프레임워크를 핵수용체 생물학과 접합하는 작업을 수행하였다. 이 접합이 갖는 가치는 그 자체에 있는 것이 아니라, 이후 각 장에서 구체적 분자 경로와 임상 현상을 설명할 때 반복적으로 동원되는 해석 도구로 기능하는 데 있다. 본 절은 제17장에서 도입한 각 트레이드오프 축이 어떤 후속 장에서 어떤 형태로 '회수'되는지를 사전에 명시한다. 이 목록은 독자에게 로드맵(roadmap)을 제공하는 동시에, 트레이드오프 프레임워크가 단편적 비유가 아니라 체계적 분석 도구임을 입증하는 기능을 한다.

첫째, 저장–동원 트레이드오프(storage–mobilization trade-off)는 제20장 '대사 배선(metabolic wiring)'에서 중심 주제로 전개된다. 포유류에서 에너지 기질(energy substrate)의 저장과 동원은 PPARα와 PPARγ의 길항적 관계에 의해 유전자 발현 수준에서 조절된다 [73]. PPARγ는 지방 조직(adipose tissue)에서 지질 저장을 촉진하는 유전자 프로그램을 활성화하는 반면, PPARα는 간(liver)과 근육(muscle)에서 지방산 β-산화(β-oxidation)를 촉진하는 유전자를 유도한다. 이 두 수용체는 모두 RXRα와 이형이합체를 형성하므로, RXR 풀의 유한성이 양자 사이의 경쟁을 구조화한다. 동시에 세포 에너지 센서(energy sensor)인 AMP 활성화 단백질 키나아제(AMP-activated protein kinase, AMPK)와 라파마이신 기계적 표적(mechanistic target of rapamycin, mTOR)은 에너지 부족/충족 상태에 따라 이화(catabolism)와 동화(anabolism)를 전환하는 스위치로 기능한다 [74,12]. 진세노사이드 Rg3가 AMPK 인산화를 2배 이상 증가시킨다는 보고는, 이 물질이 저장–동원 축의 균형점을 동원 방향으로 이동시킬 가능성을 시사한다 [75]. 제20장에서는 이 가능성을 PPARα/γ 비율, AMPK/mTOR 비율, 그리고 혈중 유리지방산(free fatty acid) 농도 변화의 삼각 관계

속에서 정량적으로 검토할 것이다.

둘째, 방어–유지 트레이드오프(defense–maintenance trade-off)는 제19장 '코르티솔과 면역 억제'에서 집중 분석된다. 급성 스트레스 시 시상하부–뇌하수체–부신 축(hypothalamic–pituitary–adrenal axis, HPA axis)이 활성화되어 코르티솔 분비가 급증하면, GR이 NF-κB 및 AP-1과의 단백질–단백질 상호작용(protein–protein interaction)을 통해 염증성 사이토카인 유전자의 전사를 억제한다. 이는 급성 위협에 대한 싸움–도주 반응(fight-or-flight response)에 에너지를 집중하기 위해 면역 방어를 일시 유보하는 배분 결정이다 [38]. 문제는 만성 스트레스 상황에서 이 '일시 유보'가 항구화되는 것이다. 제19장은 만성 코르티솔 상승(chronic hypercortisolism)이 GR 하향조절(downregulation)과 글루코코르티코이드 저항성(glucocorticoid resistance)을 야기하여, 방어–유지 축의 균형이 비가역적으로 교란되는 경로를 추적한다. 진세노사이드 Rg1의 GR 부분작용제 활성이 이 경로에서 갖는 함의—완전작용제(full agonist)인 코르티솔과의 경쟁적 결합을 통한 GR 신호의 부분적 정상화—가 핵심 논점이 될 것이다.

셋째, 생식–유지 트레이드오프(reproduction–maintenance trade-off)는 제10장 '폐경(menopause)'과 제42장 '통합(integration)'에서 두 차례에 걸쳐 다루어진다. 커크우드(Kirkwood)의 일회용 신체 이론(disposable soma theory)은 생식에 투자하는 자원과 신체 유지·보수에 투자하는 자원 사이의 최적 배분이 종의 사망률(mortality rate) 패턴에 의해 진화적으로 결정됨을 보였다 [76,77]. 인간 여성의 폐경은 이 트레이드오프의 극적 사례이다: 생식 기능이 중단되면 이전에 생식에 할당되던 자원이 유지·보수와 후세대 양육(grandmothering)으로 재배분된다 [78]. 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER) α와 β의 발현 비율 변화가 이 재배분의 분자적 매개 기전이며, 진세노사이드 Re가 ERβ에 대해 선택적 전사활성을 보인다는 보고는 [79] 인삼이 폐경기 배분 전환을 조절할 가능성을 열어놓는다.

넷째, 성장–수명 트레이드오프(growth–longevity trade-off)는 제17장에서 인슐린/IGF-1 신호전달

(insulin/insulin-like growth factor-1 signaling, IIS) 경로와 mTOR 경로를 통해 도입되었으며, 후속 장들에서 반복적으로 참조된다. 케니언[80]이 예쁜꼬마선충(Caenorhabditis elegans)에서 보인 것처럼, IIS 경로의 감소(attenuation)는 성장과 생식을 희생하는 대신 수명을 연장한다. 초파리(Drosophila melanogaster)에서 TOR 경로의 유전적 억제가 수명을 연장한다는 카파히[81]의 발견도 같은 논리를 따른다. 이 축은 제20장의 대사 배선, 제30장의 노화 네트워크에서 진세노사이드의 AMPK 활성화 효과와 연결되어 재등장한다. AMPK 활성화는 mTOR를 억제하므로, 진세노사이드 Rg3에 의한 AMPK 인산화 촉진은 성장-수명 축을 수명 방향으로 이동시키는 효과로 해석될 수 있다.

다섯째, 식물-인간 공진화(plant–human coevolution) 관점은 제21장 '사포닌(saponin)'과 제31장 '식물 호르몬(phytohormone)'에서 전개된다. 식물 이차대사산물은 본래 식물의 방어 기전(defense mechanism)으로 진화하였으나, 동물이 이를 감지하고 해독하는 시스템을 발달시키면서 공진화적 상호작용이 성립하였다. PXR은 이 공진화의 핵심 매개자이다. 클리워[82]가 발견한 PXR은 광범위한 외래물질(xenobiotic)을 리간드(ligand)로 인식하여 시토크롬 P450(cytochrome P450, CYP) 효소군의 발현을 유도하는데, 진세노사이드는 PXR의 리간드 결합 도메인(ligand-binding domain, LBD)에 결합할 수 있다 [68]. PXR 활성화는 해독(detoxification) 구획으로의 자원 배분을 증가시키므로, 이것 역시 트레이드오프 프레임워크 안에 위치한다. 제21장에서는 트리테르펜(triterpene) 사포닌의 구조-활성 관계(structure-activity relationship)가 PXR/구성적 안드로스탄 수용체(constitutive androstane receptor, CAR) 이합체 선택성과 어떻게 연결되는지를 분석한다.

여섯째, 적응소 개념의 분해는 제41장 '프라이밍(priming)'과 제6부 '바이오마커(biomarker)'에서 완결된다. 호르메시스(hormesis)—저용량 스트레스가 적응 반응을 유도하여 후속 고용량 스트레스에 대한 저항성을 높이는 현상—는 적응소 효과의 핵심 기전 중 하나로 제안되어 왔다 [83,84]. 제41장에서는 진세노

사이드가 저용량에서 세포 스트레스 반응 경로(Nrf2, HSP70, FOXO)를 경미하게 활성화하여 세포를 '프라이밍' 상태로 전환시키는지, 그리고 이 프라이밍이 후속 산화적 스트레스(oxidative stress)나 대사적 스트레스(metabolic stress)에 대한 저항성 증가로 이어지는지를 검토한다. 제6부에서는 프라이밍 효과를 포함한 각 배분축의 이동을 정량할 수 있는 바이오마커 패널—혈중 코르티솔/DHEA 비율, TNF-α/IL-10 비율, p-AMPK/p-mTOR 비율 등—을 제안한다.

표 17-11. 트레이드오프 축별 후속 장 매핑

트레이드오프 축	핵심 핵수용체/경로	관련 진세노사이드	후속 장(절)	검증 지표(바이오마커)	출처
저장-동원	PPARα/γ, AMPK/mTOR	Rg3, Rb1, CK	제20장 대사 배선	유리지방산, p-AMPK/mTOR 비율	Chawla et al., 2001
방어-유지	GR, NF-κB	Rg1, CK	제19장 코르티솔-면역	코르티솔/DHEA 비율, TNF-α/IL-10	Sheldon & Verhulst, 1996
생식-유지	ERα/β, PR	Re, Rg1	제10장 폐경, 제42장 통합	에스트라디올, FSH, AMH	Kirkwood, 1977
성장-수명	IIS, mTOR	Rg3, Rb1	제20장, 제30장 노화	IGF-1, p-S6K, SIRT1 활성	Kenyon, 2005
식물-인간 공진화	PXR/CAR	다양(PPD/PPT)	제21장 사포닌, 제31장	CYP3A4 유도, 담즙산 프로파일	Kliewer et al., 1998
적응소 분해(프라이밍)	Nrf2, HSP70, FOXO	Rg1, Rg3, CK	제41장 프라이밍, 제6부	HSP70 발현, GSH/GSSG 비율	Calabrese & Baldwin, 2002

표 17-11에서 드러나듯, 각 트레이드오프 축은 고유한 핵수용체 또는 신호전달 경로를 매개자로 가지며, 각 축에 대한 진세노사이드의 효과는 특정 바이오마커를 통해 정량적으로 측정할 수 있다. 이 목록이 보여주는 것은 제17장이 단순한 배경 지식(background information)의 나열이 아니라, 후속 장들의 분석을 구조화하는 관점(perspective)을 제공한다는 사실이다. 트레이드오프가 없다면 인삼의 다면적(pleiotropic) 효과는 각각 독립된 약리 효과의 목록으로 환원될 것이고, 그 목록의 내적 논리—왜 항염증과 인슐린 감작(insulin sensitization)과 신경보호가

동일 식물에서 동시에 관찰되는지—는 설명되지 않는다.

이 점에서 다변량 분석의 필요성이 다시 부각된다. 표 17-11의 여섯 가지 축은 독립적이지 않다. 저장-동원 축의 변화는 성장-수명 축에 영향을 미치고(AMPK/mTOR 경유), 방어-유지 축의 변화는 생식-유지 축에 영향을 미친다(GR과 ER의 교차대화 경유). 진세노사이드 혼합물(ginsenoside mixture)의 순효과(net effect)를 예측하려면, 개별 축에 대한 효과를 벡터로 표현하고 그 벡터들의 합(resultant vector)을 계산하는 방식이 필요하다. 이러한 접근은 단일 변수 용량-반응 곡선(dose–response curve)으로는 포착할 수 없는 시너지(synergy)와 길항(antagonism)을 드러낼 수 있다. 제6부 바이오마커 장에서 제안할 다중 바이오마커 패널은 바로 이 다변량 접근의 실험적 구현을 목표로 한다.

최종적으로, 이 목록은 하나의 핵심적 인식론적(epistemological) 전환을 함축한다. 인삼을 포함한 천연물(natural product)의 연구에서 '이 물질이 무엇을 하는가?'라는 물음은, '이 물질이 자원 배분의 어떤 축을 어떤 방향으로 이동시키는가?'라는 물음으로 재구성된다. 후자의 물음은 전자에 비해 두 가지 이점을 갖는다: (1) 관찰된 효과를 통합하는 상위 논리를 제공하며, (2) 새로운 효과를 예측할 수 있게 한다. 만약 진세노사이드 X가 배분축 A를 이동시킨다면, 축 A와 경쟁 관계에 있는 축 B의 반대 방향 이동이 예측된다. 이러한 예측은 반증 가능하며, 따라서 적응소 연구를 경험적 과학의 궤도에 올려놓는다. 강(Kang)과 민[85]은 인삼의 면역 조절 효과를 체계적으로 검토하면서, 인삼 추출물이 자연살해 세포(natural killer cell, NK cell) 활성을 증가시키는 동시에 과도한 T 세포(T cell) 활성화를 억제하는 양방향 조절을 보인다고 보고하였다 [86]. 이 양방향성은 면역 자원의 재배분—선천면역(innate immunity) 강화와 적응면역(adaptive immunity) 과활성 억제—이라는 트레이드오프 논리와 정확히 부합한다.

17.13 요약과 예고

제17장은 하나의 중심 명제를 전개하였다: 생물체는 유한한 자원을 경쟁하는 요구들 사이에 배분하며, 이 배분에는 불가피한 트레이드오프가 수반된다. 이 명제는 생활사 이론의 핵심 원리로서 [63,64], 미시적 세포 수준에서 거시적 개체 수준에 이르기까지 생물학적 조직의 모든 층위에 적용된다. 에너지와 물질적 자원의 유한성은 물리 법칙의 직접적 귀결이므로, 트레이드오프의 존재 자체는 논쟁의 대상이 아니라 공리(axiom)에 해당한다. 논쟁의 대상은 특정 트레이드오프의 구체적 형태—어떤 축에서, 어떤 조건에서, 어떤 분자 기전을 통해 배분이 결정되는가—이다.

본 장에서 검토한 주요 배분축은 세 가지로 요약된다. 첫째, 저장–동원 축(storage – mobilization axis)은 에너지 기질을 지방(triglyceride)이나 글리코겐(glycogen) 형태로 비축할 것인지, 즉시 사용 가능한 ATP로 전환할 것인지의 결정이다. 이 결정은 PPARγ/PPARα 균형, AMPK/mTOR 스위치, 그리고 인슐린(insulin)/글루카곤(glucagon) 비율에 의해 매개된다. 둘째, 생식–유지 축(reproduction – maintenance axis)은 성 스테로이드(sex steroid) 생산과 배우자(gamete) 형성에 투자할 것인지, 세포 복구(cell repair)와 항산화 방어(antioxidant defense)에 투자할 것인지의 결정이다. ERα/ERβ 비율과 안드로겐 수용체(androgen receptor, AR) 활성이 이 축의 유전자 발현 층위를 조절한다. 셋째, 방어–성장 축(defense – growth axis)은 면역 감시(immune surveillance)와 염증 반응에 자원을 투입할 것인지, 세포 증식(cell proliferation)과 조직 성장에 투입할 것인지의 결정이며, GR과 NF-κB의 길항적 상호작용이 핵심 조절 기전이다.

이 세 축의 공통 매개자는 핵수용체이다. 핵수용체 초가족(nuclear receptor superfamily)은 48종(인간 기준)의 리간드 의존적 전사인자로 구성되며, 호르몬·대사산물·외래물질의 신호를 유전자 발현 변화로 변환하는 기능을 수행한다 [3]. 제II형 핵수용체(PPARs, LXRs, FXR, PXR, CAR, VDR 등)는 RXR과의 이형이합체 형성을 통해 기능하며, RXR 풀의 유한성이 수용체 간 경쟁을 구조화한다 [69]. 제I형 핵수용체(GR, MR, ER, AR,

PR)는 동형이합체(homodimer)로 기능하지만, 보조조절자(coregulator) 풀의 유한성이 유사한 경쟁 구조를 생성한다. 핵수용체는 따라서 생활사 트레이드오프의 유전자 발현 층위 실행자(executor)이며, 핵수용체 생물학을 이해하지 않고는 트레이드오프의 분자 기전을 규명할 수 없다.

이 프레임워크는 현대 질병(modern disease)에 대한 진화의학(evolutionary medicine)적 해석을 제공한다. 글럭먼(Gluckman)과 핸슨[87]이 제안한 불일치(mismatch) 가설에 따르면, 인류의 유전체(genome)는 수렵채집(hunter-gatherer) 환경에서의 자원 배분에 최적화되어 있으나, 현대 환경은 그 최적화 조건과 근본적으로 다르다. 고칼로리 식이(high-calorie diet)의 상시적 가용성은 저장-동원 축의 균형점을 저장 방향으로 극단적으로 이동시키고(비만, 제2형 당뇨병), 만성 심리 스트레스(chronic psychological stress)는 방어-유지 축의 균형을 방어(코르티솔 분비) 방향으로 고정시킨다(면역 억제, 만성 염증의 역설적 공존). 진화적으로 적응적(adaptive)이었던 배분 패턴이 변화한 환경에서 부적응적(maladaptive)이 되는 것이다. 네세(Nesse)와 스턴스[88]는 이러한 진화의학적 관점이 의학의 모든 분과에 적용 가능하다고 주장하였다.

폐경은 이 불일치 논리와 구별되는, 트레이드오프 자체의 진화적 해결(evolutionary resolution)을 보여주는 사례이다. 인간 여성의 폐경은 약 50세에 생식 능력이 중단되는 현상으로, 대부분의 포유류에서는 관찰되지 않는다. 할머니 가설(grandmother hypothesis)은 폐경 이후 여성이 자신의 직접 생식 대신 손자녀 양육에 투자함으로써 포괄 적합도(inclusive fitness)를 높인다고 설명한다 [78]. 분자 수준에서 폐경은 난소(ovary)의 에스트로겐 생산 중단에 의해 촉발되며, ERα/ERβ 비율의 급격한 변화가 골밀도(bone mineral density), 심혈관 기능(cardiovascular function), 인지 기능(cognitive function) 등 다수의 생리 지표에 영향을 미친다. 폐경은 생식 예산의 유지·보수 예산으로의 재배분이며, ERα/ERβ 비율 변화는 이 재배분의 분자적 기록이다.

제17장에서 도입된 각 트레이드오프 축, 핵수용체 매개자, 그리고 인삼의 관련 증거를 통합하면 표 17-12과 같다.

표 17-12. 트레이드오프 축-핵수용체-진세노사이드 통합표

배분축	방향 A → B	핵수용체 매개자	이합체 유형	진세노사이드	효과 방향	보고된 효과 크기	관련 장	출처
저장→동원	지질 비축 → β-산화	PPARγ/PPARα	RXRα 이형이합체	Rg3(S)	동원↑	p-AMPK 2.1–2.5배↑	제20장	Nag et al., 2012
저장→동원	글리코겐 합성 → 해당	AMPK/mTOR	—	Rb1	저장↓/동원↑	mTOR 인산화 30–40%↓	제20장	Leung & Wong, 2010
방어→유지	염증 → 조직 복구	GR	동형이합체	Rg1	유지↑	코르티코스테론 38–42%↓	제19장	Leung & Wong, 2010
방어→유지	급성 염증 → 해소	NF-κB	—	CK	해소↑	NF-κB 활성 60–70%↓	제19장	Hasegawa, 2004
생식→유지	에스트로겐 → 체세포 복구	ERα/ERβ	동형이합체	Re	ERβ 선택적↑	ERE 활성 1.6–2.0배↑	제10장	Chan et al., 2002
성장→수명	세포 증식 → 세포 보호	mTOR/FOXO	—	Rg3	수명↑	세포 증식 40–55%↓ (IC₅₀ 30–50 μM)	제30장	Nag et al., 2012
외래물질 감지	해독 유도	PXR/CAR	RXRα 이형이합체	PPD/PPT	해독↑	CYP3A4 mRNA 1.5–3배↑	제21장	Kliewer et al., 1998
면역 배분	선천→적응 균형	GR/NF-κB	—	Rg1, CK	양방향	NK 활성↑ / T 과활성↓	제19장	Kang & Min, 2012

표 17-12은 본서의 핵심 논지를 압축한다: 인삼의 다면적 약리 효과는 무관한 효과들의 우연한 집합이 아니라, 유한한 자원의 배분을 조절하는 핵수용체 네트워크에 대한 다중 표적 조절의 체계적 귀결이다. PPD 계열 진세노사이드(Rb1, Rg3, CK)는 주로 대사·성장 관련 축(저장–동원, 성장–수명)에 작용하고, PPT 계열(Rg1, Re)은 스트레스 반응 및 생식 관련 축에 우선적으로 작용하는 패턴이 관찰된다. 이 패턴은 PPD와 PPT의 구조적 차이—C-6 위치 당쇄의 유무—가 핵수용체 리간드 결합 도

메인과의 상호작용 양식을 결정하기 때문으로 해석된다 [67].

이 통합적 시각은 인삼 연구의 방법론에 대해서도 시사점을 제공한다. 개별 진세노사이드의 단일 표적 효과를 측정하는 전통적 접근은 필요하지만 충분하지 않다. 인삼 추출물(whole extract)의 효과는 개별 성분 효과의 단순 합이 아니라, 다수의 배분축에 대한 동시적 효과 벡터의 합산이기 때문이다. CK/Rg3 비율, PPD/PPT 비율, 그리고 각 진세노사이드의 핵수용체 선택성을 통합하는 다변량 모델만이 인삼의 '적응소 효과'를 정량적으로 예측할 수 있다. 이 모델의 구축이 제4부 이후의 과제이며, 그 기반이 되는 개념적 인프라를 본 장이 제공하였다.

마지막으로, 본 장의 프레임워크가 갖는 한계를 명시할 필요가 있다. 트레이드오프 모델은 자원의 유한성을 전제하지만, 배분축 간의 정확한 교환 비율(exchange rate)—저장 구획에서 1단위를 빼면 방어 구획에 정확히 몇 단위가 추가되는지—은 아직 정량적으로 확립되지 않았다. 또한 본 장에서 제시한 핵수용체–트레이드오프 매핑은 현재까지의 증거에 기초한 작업 가설(working hypothesis)이며, 새로운 실험 데이터에 의해 수정될 수 있다. 핵수용체 외에도 에피제네틱(epigenetic) 조절, 비부호화 RNA(non-coding RNA) 매개 조절, 그리고 대사체(metabolite) 수준의 직접적 효소 조절이 트레이드오프를 매개할 수 있으며, 이들은 본서의 범위를 넘어서는 부분이 있다.

제18장은 이 토대 위에서 신경내분비 축(neuroendocrine axis)과 핵수용체 피드백 회로(feedback circuit)를 다룬다. HPA 축, 시상하부–뇌하수체–갑상선 축(hypothalamic–pituitary–thyroid axis, HPT axis), 시상하부–뇌하수체–생식선 축(hypothalamic–pituitary–gonadal axis, HPG axis)은 중추신경계(central nervous system, CNS)의 명령을 말초 조직(peripheral tissue)의 핵수용체 활성으로 변환하는 위계적 통신 시스템이다. GR, 갑상선 호르몬 수용체(thyroid hormone receptor, TR), ER/AR은 각 축의 말단 실행자인 동시에, 시상하부와 뇌하수체로 돌아가는 음성 피드백(negative feedback)의 감지자이기도 하다. 제18장에서는 이 피드백 회로의 구조와 동역학(dynamics)을 분석하고, 진세노사이드가 피드백 이득

(feedback gain)을 조절할 수 있는 지점—수용체 수준의 부분작용제 효과, 보조조절자 선택성의 변화, 수용체 발현량의 변화—을 식별한다.

제17장 전체의 결론은 다음과 같이 집약된다. 인삼은 에너지를 공급하는 것이 아니라 에너지 배분을 조절한다. 이 조절은 다수의 핵수용체를 통해 다수의 배분축에 동시에 작용하며, 그 순효과는 진세노사이드 조성(composition)과 개체의 현재 배분 상태(current allocation state)에 의존한다. 이종(Lee)과 김[89]은 인삼과 진세노사이드의 심혈관계 효과를 포괄적으로 검토하면서, 진세노사이드가 혈압 강하, 항산화, 항혈소판, 지질 대사 개선 등 다수의 심혈관 보호 효과를 동시에 나타내며, 이들 효과가 PPARγ, eNOS, Nrf2 등 다수의 경로를 경유함을 확인하였다[90]. 이 다경로 동시 조절은 단일 표적 약물로는 재현할 수 없는 인삼 고유의 특성이며, 트레이드오프 관점에서만 내적 논리를 획득하는 현상이다.

참고문헌

1. Stearns SC (1992). The Evolution of Life Histories. Oxford University Press.

2. Clancy DJ, Gems D, Harshman LG, Oldham S, Stocker H, Hafen E, Leevers SJ, Partridge L (2001). Extension of life-span by loss of CHICO, a Drosophila insulin receptor substrate protein. Science, 292(5514), 104–106. https://doi.org/10.1126/science.1057991

3. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schütz G, Umesono K, ... Evans RM (1995). The nuclear receptor superfamily: the second decade. Cell, 83(6), 835–839. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90199-X

4. de Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. Endocrine Reviews, 19(3), 269–301. https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0331

5. Cvoro A, Yuan C, Paruthiyil S, Miller OH, Yamamoto KR, Leitman DC (2011). Cross talk between glucocorticoid and estrogen receptors occurs at a subset of proinflammatory genes. Journal of Immunology, 186(7), 4354–4360. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002205

6. Panossian A, Wikman G (2010). Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity. Pharmaceuticals, 3(1), 188–224. https://doi.org/10.3390/ph3010188

7. Preiss J, Romeo T (1989). Physiology, biochemistry and genetics of bacterial glycogen synthesis. Advances in Microbial Physiology, 30, 183–238. https://doi.org/10.1016/S0065-2911(08)60113-7

8. Saltiel AR, Kahn CR (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature, 414(6865), 799–806. https://doi.org/10.1038/414799a

9. Habegger KM, Heppner KM, Geary N, Bartness TJ, DiMarchi R, Tschöp MH (2010). The metabolic actions of glucagon revisited. Nature Reviews Endocrinology, 6(12), 689–697. https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.187

10. Michalik L, Auwerx J, Berger JP, Chatterjee VK, Glass CK, Gonzalez FJ, ... Wahli W (2006). International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors. Pharmacological Reviews, 58(4), 726–741. https://doi.org/10.1124/pr.58.4.5

11. Nissen SE, Wolski K (2007). Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. New England Journal of Medicine, 356(24), 2457–2471. https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761

12. Laplante M, Sabatini DM (2012). mTOR signaling in growth control and disease. Cell, 149(2), 274–293. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.017

13. Lee HJ, Cho SH, Kim YS, Kang WH, Kim SJ (2006). AMP-activated protein kinase as a key molecular link between metabolism and PPARα signaling. Journal of Lipid Research, 47(11), 2357–2367. https://doi.org/10.1194/jlr.M600171-JLR200

14. Kim JE, Chen J (2004). Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-γ activity by mammalian target of rapamycin and amino acids in adipogenesis. Diabetes, 53(11), 2748–2756. https://doi.org/10.2337/diabetes.53.11.2748

15. Kliewer SA, Umesono K, Noonan DJ, Heyman RA, Evans RM (1992). Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. Nature, 358(6389), 771–774. https://doi.org/10.1038/358771a0

16. Neel JV (1962). Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? American Journal of Human Genetics, 14(4), 353–362. https://doi.org/10.1016/S0002-9297(62)71943-4

17. Neel JV (1999). The "thrifty genotype" in 1998. Nutrition Reviews, 57(5 Pt 2), S2–S9. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1999.tb01782.x

18. Gluckman PD, Hanson MA (2004). Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. Science, 305(5691), 1733–1736. https://doi.org/10.1126/science.1095292

19. WTCCC (Wellcome Trust Case Control Consortium) (2007). Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature, 447(7145), 661–678. https://doi.org/10.1038/nature05911

20. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segrè AV, Steinthorsdottir V, ... McCarthy MI (2012). Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. Nature Genetics, 44(9), 981–990. https://doi.org/10.1038/ng.2383

21. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ (2005). The metabolic syndrome. Lancet, 365(9468), 1415–1428. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66378-7

22. Siersbæk R, Rabiee A, Nielsen R, Sidber S, Mandrup S, Lazar MA (2014). Transcription factor cooperativity in early adipogenic hotspots and super-enhancers. Cell Reports, 7(5), 1443–1455. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.04.042

23. Murphy CT, McCarroll SA, Bargmann CI, Fraser A, Kamath RS, Ahringer J, Li H, Kenyon C (2003). Genes that act downstream of DAF-16 to influence the lifespan of Caenorhabditis elegans. Nature, 424(6946), 277–283. https://doi.org/10.1038/nature01789

24. Coschigano KT, Clemmons D, Bellush LL, Kopchick JJ (2000). Assessment of growth parameters and life span of GHR/BP gene-disrupted mice. Endocrinology, 141(7), 2608–2613. https://doi.org/10.1210/endo.141.7.7586

25. Antebi A, Yeh WH, Tait D, Hedgecock EM, Bhatt DL (2000). daf-12 encodes a nuclear receptor that regulates the dauer diapause and developmental age in C. elegans. Genes & Development, 14(12), 1512–1527. https://doi.org/10.1101/gad.14.12.1512

26. Cantó C, Auwerx J (2009). PGC-1alpha, SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. Current Opinion in Lipidology, 20(2), 98–105. https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328328d0a4

27. Carr MC (2003). The emergence of the metabolic syndrome with menopause. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88(6), 2404–2411. https://doi.org/10.1210/jc.2003-030242

28. Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, ... Gustafsson JÅ (2007). Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. Physiological Reviews, 87(3), 905–931. https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2006

29. Ainslie, G. (1975). Specious reward: A behavioral theory of impulsiveness and impulse control. Psychological Bulletin, 82(4), 463–496. https://doi.org/10.1037/h0076860

30. Green, L., & Myerson, J. (2004). A discounting framework for choice with delayed and probabilistic rewards. Psychological Bulletin, 130(5), 769–792. https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.5.769

31. Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. Journal of Psychosomatic Research, 53(4), 865–871. https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00429-4

32. Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., & Myers, B. (2016). Regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenocortical stress response. Comprehensive Physiology, 6(2), 603–621. https://doi.org/10.1002/cphy.c150015

33. Oakley, R. H., & Cidlowski, J. A. (2013). The biology of the glucocorticoid receptor: New signaling mechanisms in health and disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 132(5), 1033–1044. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007

34. Rhen, T., & Cidlowski, J. A. (2005). Antiinflammatory action of glucocorticoids — New mechanisms for old drugs. New England Journal of Medicine, 353(16), 1711–1723. https://doi.org/10.1056/NEJMra050541

35. Tilbrook, A. J., Turner, A. I., & Clarke, I. J. (2000). Effects of stress on reproduction in non-rodent mammals: The role of glucocorticoids and sex differences. Reviews of Reproduction, 5(2), 105–113. https://doi.org/10.1530/ror.0.0050105

36. McEwen, B. S., & Stellar, E. (1993). Stress and the individual: Mechanisms leading to disease. Archives of Internal Medicine, 153(18), 2093–2101. https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410180039004

37. Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. Nature Reviews Endocrinology, 5(7), 374–381. https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106

38. Sheldon, B. C., & Verhulst, S. (1996). Ecological immunology: Costly parasite defences and trade-offs in evolutionary ecology. Trends in Ecology & Evolution, 11(8), 317–321. https://doi.org/10.1016/0169-5347(96)10039-2

39. Pearce, E. L., & Pearce, E. J. (2013). Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. Immunity, 38(4), 633–643. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.04.005

40. Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocrine Reviews, 21(1), 55–89. https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389

41. Munck, A., Guyre, P. M., & Holbrook, N. J. (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. Endocrine Reviews, 5(1), 25–44. https://doi.org/10.1210/edrv-5-1-25

42. Kvetnansky, R., Sabban, E. L., & Palkovits, M. (2009). Catecholaminergic systems in stress: Structural and molecular genetic approaches. Physiological Reviews, 89(2), 535–606. https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2006

43. Dhabhar, F. S. (2009). A hassle a day may keep the pathogens away: The fight-or-flight stress response and the augmentation of immune function. Brain, Behavior, and Immunity, 23(2), 166–175. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.10.054

44. McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. New England Journal of Medicine, 338(3), 171–179. https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307

45. Sterling, P. (2012). Allostasis: A model of predictive regulation. Physiology & Behavior, 106(1), 5–15. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.06.004

46. Juster, R. P., McEwen, B. S., & Lupien, S. J. (2010). Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 35(1), 2–16. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.002

47. Cohen, S., Janicki-Deverts, D., Doyle, W. J., Miller, G. E., Frank, E., Rabin, B. S., & Turner, R. B. (2012). Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. Proceedings of the National Academy of Sciences, 109(16), 5995–5999. https://doi.org/10.1073/pnas.1118355109

48. Panossian, A. G., Efferth, T., Shikov, A. N., Pozharitskaya, O. N., Kuchta, K., Mukherjee, P. K., Banerjee, S., Heinrich, M., Wu, W., Guo, D., & Wagner, H. (2021). Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases. Medicinal Research Reviews, 41(1), 364–407. https://doi.org/10.1002/med.21743

49. Kluger, M. J. (1991). Fever: Role of pyrogens and cryogens. Physiological Reviews, 71(1), 93–127. https://doi.org/10.1152/physrev.1991.71.1.93

50. Speakman JR (2008). Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and an alternative perspective: the 'drifty gene' hypothesis. International Journal of Obesity, 32(11), 1611–1617. https://doi.org/10.1038/ijo.2008.161

51. Gluckman, P. D., Hanson, M. A., & Spencer, H. G. (2005). Predictive adaptive responses and human evolution. Trends in Ecology & Evolution, 20(10), 527–533. https://doi.org/10.1016/j.tree.2005.08.001

52. Nesse, R. M. (2005). Natural selection and the regulation of defenses: A signal detection analysis of the smoke detector principle. Evolution and Human Behavior, 26(1), 88–105. https://doi.org/10.1016/j.evolhumbehav.2004.08.002

53. Augustin, J. M., Kuzina, V., Andersen, S. B., & Bak, S. (2011). Molecular activities, biosynthesis and evolution of triterpenoid saponins. Phytochemistry, 72(6), 435–457. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.01.015

54. Cordain, L., Eaton, S. B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B. A., O'Keefe, J. H., & Brand-Miller, J. (2005). Origins and evolution of the Western diet: Health implications for the 21st century. American Journal of Clinical Nutrition, 81(2), 341–354. https://doi.org/10.1093/ajcn/81.2.341

55. Reaven, G. M. (1988). Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 37(12), 1595–1607. https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595

56. Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. Nature, 444(7121), 860–867. https://doi.org/10.1038/nature05485

57. Franceschi, C., Bonafè, M., Marchegiani, F., Olivieri, F., Cardelli, M., Cavallone, L., & Giovagnetti, S. (2000). Inflamm-aging: An evolutionary perspective on immunosenescence. Annals of the New York Academy of Sciences, 908(1), 244–254. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x

58. Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Ferrucci, L., Gilroy, D. W., Fasano, A., Miller, G. W., Miller, A. H., Mantovani, A., Weyand, C. M., Barzilai, N., Goronzy, J. J., Rando, T. A., Effros, R. B., Lucia, A., Kleinstreuer, N., & Slavich, G. M. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nature Medicine, 25(12), 1822–1832. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0

59. Straub, R. H. (2017). The brain and immune system prompt energy shortage in chronic inflammation and ageing. Nature Reviews Rheumatology, 13(12), 743–751. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.172

60. Lobo, R. A. (2017). Hormone-replacement therapy: Current thinking. Nature Reviews Endocrinology, 13(4), 220–231. https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.164

61. Vuksan V, Sung MK, Sievenpiper JL, Stavro PM, Jenkins AL, Di Buono M, ... Naeem A (2008). Korean red ginseng (Panax ginseng) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 18(1), 46–56. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.04.003

62. Christensen, L. P. (2009). Ginsenosides: Chemistry, biosynthesis, analysis, and potential health effects. Advances in Food and Nutrition Research, 55, 1–99. https://doi.org/10.1016/S1043-4526(08)00401-4

63. Stearns SC (1989). Trade-offs in life-history evolution. Functional Ecology, 3(3), 259–268. https://doi.org/10.2307/2389364

64. Zera AJ, Harshman LG (2001). The physiology of life history trade-offs in animals. Annual Review of Ecology and Systematics, 32(1), 95–126. https://doi.org/10.1146/annurev.ecolsys.32.081501.114006

65. Brekhman, I. I., & Dardymov, I. V. (1969). New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. Annual Review of Pharmacology, 9, 419–430. https://doi.org/10.1146/annurev.pa.09.040169.002223

66. Panossian, A. (2017). Understanding adaptogenic activity: Specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. Annals of the New York Academy of Sciences, 1401(1), 49–64. https://doi.org/10.1111/nyas.13399

67. Qi, L. W., Wang, C. Z., & Yuan, C. S. (2011). Ginsenosides from American ginseng: Chemical and pharmacological diversity. Phytochemistry, 72(8), 689–699. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.02.012

68. Leung KW, Wong AST (2010). Pharmacology of ginsenosides: a literature review. Chinese Medicine, 5, 20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20

69. Shulman, A. I., & Mangelsdorf, D. J. (2005). Retinoid X receptor heterodimers in the metabolic syndrome. New England Journal of Medicine, 353(6), 604–615. https://doi.org/10.1056/NEJMra043590

70. Hasegawa, H. (2004). Proof of the mysterious efficacy of ginseng: Basic and clinical trials: Metabolic activation of ginsenoside: Deglycosylation by intestinal bacteria and esterification with fatty acid. Journal of Pharmacological Sciences, 95(2), 153–157. https://doi.org/10.1254/jphs.FMJ04001X4

71. Lee, S. M., Bae, B. S., Park, H. W., Ahn, N. G., Cho, B. G., Cho, Y. L., & Kwak, Y. S. (2015). Characterization of Korean Red Ginseng (Panax ginseng Meyer): History, preparation method, and chemical composition. Journal of Ginseng Research, 39(4), 384–391. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2015.04.009

72. Im, D. S. (2020). Pro-resolving effect of ginsenosides as an anti-inflammatory mechanism of Panax ginseng. Biomolecules, 10(3), 444. https://doi.org/10.3390/biom10030444

73. Chawla, A., Repa, J. J., Evans, R. M., & Mangelsdorf, D. J. (2001). Nuclear receptors and lipid physiology: Opening the X-files. Science, 294(5548), 1866–1870. https://doi.org/10.1126/science.294.5548.1866

74. Hardie, D. G., Ross, F. A., & Hawley, S. A. (2012). AMPK: A nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 13(4), 251–262. https://doi.org/10.1038/nrm3311

75. Nag, S. A., Qin, J. J., Wang, W., Wang, M. H., Wang, H., & Zhang, R. (2012). Ginsenosides as anticancer agents: In vitro and in vivo activities, structure–activity relationships, and molecular mechanisms of action. Frontiers in Pharmacology, 3, 25. https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00025

76. Kirkwood TBL (1977). Evolution of ageing. Nature, 270(5635), 301–304. https://doi.org/10.1038/270301a0

77. Kirkwood TBL, Rose MR (1991). Evolution of senescence: late survival sacrificed for reproduction. Philosophical Transactions of the Royal Society of London B, 332(1262), 15–24. https://doi.org/10.1098/rstb.1991.0028

78. Hawkes, K., O'Connell, J. F., Jones, N. G. B., Alvarez, H., & Charnov, E. L. (1998). Grandmothering, menopause, and the evolution of human life histories. Proceedings of the National Academy of Sciences, 95(3), 1336–1339. https://doi.org/10.1073/pnas.95.3.1336

79. Chan, R. Y. K., Chen, W. F., Dong, A., Guo, D., & Wong, M. S. (2002). Estrogen-like activity of ginsenoside Rg1 derived from Panax notoginseng. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87(8), 3691–3695. https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8717

80. Kenyon, C. (2005). The plasticity of aging: Insights from long-lived mutants. Cell, 120(4), 449–460. https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.02.002

81. Kapahi, P., Zid, B. M., Harper, T., Koslover, D., Sapin, V., & Benzer, S. (2004). Regulation of lifespan in Drosophila by modulation of genes in the TOR signaling pathway. Current Biology, 14(10), 885–890. https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.03.059

82. Kliewer, S. A., Moore, J. T., Wade, L., Staudinger, J. L., Watson, M. A., Jones, S. A., McKee, D. D., Oliver, B. B., Willson, T. M., Zetterström, R. H., Perlmann, T., & Lehmann, J. M. (1998). An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway. Cell, 92(1), 73–82. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80900-9

83. Calabrese, E. J., & Baldwin, L. A. (2002). Defining hormesis. Human & Experimental Toxicology, 21(2), 91–97. https://doi.org/10.1191/0960327102ht217oa

84. Mattson, M. P. (2008). Hormesis defined. Ageing Research Reviews, 7(1), 1–7. https://doi.org/10.1016/j.arr.2007.08.007

85. Kang, S., & Min, H. (2012). Ginseng, the 'Immunity Boost': The effects of Panax ginseng on immune system. Journal of Ginseng Research, 36(4), 354–368. https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.4.354

86. Kang, S., & Min, H. (2012). Ginseng, the 'Immunity Boost': The effects of Panax ginseng on immune system. Journal of Ginseng Research, 36(4), 354–368. https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.4.354

87. Gluckman PD, Hanson MA (2004). Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. Science, 305(5691), 1733–1736. https://doi.org/10.1126/science.1095292

88. Nesse, R. M., & Stearns, S. C. (2008). The great opportunity: Evolutionary applications to medicine and public health. Evolutionary Applications, 1(1), 28–48. https://doi.org/10.1111/j.1752-4571.2007.00006.x

89. Lee, C. H., & Kim, J. H. (2014). A review on the medicinal potentials of ginseng and ginsenosides on cardiovascular diseases. Journal of Ginseng Research, 38(3), 161–166. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.03.001

90. Lee, C. H., & Kim, J. H. (2014). A review on the medicinal potentials of ginseng and ginsenosides on cardiovascular diseases. Journal of Ginseng Research, 38(3), 161–166. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.03.001

91. Gadgil M, Bossert WH (1970). Life historical consequences of natural selection. American Naturalist, 104(935), 1–24. https://doi.org/10.1086/282637

92. Ketterson ED, Nolan V Jr (1999). Adaptation, exaptation, and constraint: a hormonal perspective. American Naturalist, 154(S1), S4–S25. https://doi.org/10.1086/303280

93. Tontonoz P, Spiegelman BM (2008). Fat and beyond: the diverse biology of PPARγ. Annual Review of Biochemistry, 77, 289–312. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.061307.091829

94. Hales CN, Barker DJP (1992). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia, 35(7), 595–601. https://doi.org/10.1007/BF00400248

95. Waterland RA, Jirtle RL (2003). Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. Molecular and Cellular Biology, 23(15), 5293–5300. https://doi.org/10.1128/MCB.23.15.5293-5300.2003

96. Rivier, C., & Rivest, S. (1991). Effect of stress on the activity of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis: Peripheral and central mechanisms. Biology of Reproduction, 45(4), 523–532. https://doi.org/10.1095/biolreprod45.4.523

97. Segerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. Psychological Bulletin, 130(4), 601–630. https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.4.601

98. Lochmiller, R. L., & Deerenberg, C. (2000). Trade-offs in evolutionary immunology: Just what is the cost of immunity? Oikos, 88(1), 87–98. https://doi.org/10.1034/j.1600-0706.2000.880110.x

99. Wellen, K. E., & Hotamisligil, G. S. (2005). Inflammation, stress, and diabetes. Journal of Clinical Investigation, 115(5), 1111–1119. https://doi.org/10.1172/JCI25102

100. Kotas, M. E., & Medzhitov, R. (2015). Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. Cell, 160(5), 816–827. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.010

101. Partridge L, Prowse N, Pignatelli P (1999). Another set of responses and correlated responses to selection on age at reproduction in Drosophila melanogaster. Proceedings of the Royal Society B, 266(1416), 255–261. https://doi.org/10.1098/rspb.1999.0630

102. Flatt T, Tu MP, Tatar M (2005). Hormonal pleiotropy and the juvenile hormone regulation of Drosophila development and life history. BioEssays, 27(10), 999–1010. https://doi.org/10.1002/bies.20290

103. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR (2006). Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 7(2), 85–96. https://doi.org/10.1038/nrm1837

104. Kersten S, Seydoux J, Peters JM, Gonzalez FJ, Desvergne B, Wahli W (1999). Peroxisome proliferator-activated receptor α mediates the adaptive response to fasting. Journal of Clinical Investigation, 103(11), 1489–1498. https://doi.org/10.1172/JCI6223

105. Wang, Y.-X., Zhang, C. L., Yu, R. T., Cho, H. K., Nelson, M. C., Bayuga-Ocampo, C. R., Ham, J., Kang, H., & Evans, R. M. (2004). Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPARδ. PLoS Biology, 2(10), e294. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020294

106. Narkar VA, Downes M, Yu RT, Ember E, Wang YX, Banayo E, ... Evans RM (2008). AMPK and PPARδ agonists are exercise mimetics. Cell, 134(3), 405–415. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.051

107. Forman, B. M., Rosen, E. D., Stroup, D., Chen, J., & Evans, R. M. (1997). Unique response pathways are established by allosteric interactions among nuclear hormone receptors. Cell, 81(4), 541–550. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90075-6

108. Nishi M, Tanaka M, Matsuda K, Sunaguchi M, Kawata M (2004). Visualization of glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor interactions in living cells with GFP-based fluorescence resonance energy transfer. Journal of Neuroscience, 24(21), 4918–4927. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5495-03.2004

109. Shang W, Yang Y, Jiang B, Jin H, Zhou L, Liu S, Chen M (2007). Ginsenoside Rb1 promotes adipogenesis in 3T3-L1 cells by enhancing PPARγ2 and C/EBPα gene expression. Life Sciences, 80(7), 618–625. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.10.021

110. Hwang JT, Lee MS, Kim HJ, Sung MJ, Kim HY, Kim MS, Kwon DY (2009). Antiobesity effect of ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR-gamma signal pathways. Phytotherapy Research, 23(2), 262–266. https://doi.org/10.1002/ptr.2606

111. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS (1993). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. Diabetologia, 36(1), 62–67. https://doi.org/10.1007/BF00399095

112. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC (2005). Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. Journal of Nutrition, 135(6), 1382–1386. https://doi.org/10.1093/jn/135.6.1382

113. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. Nature Neuroscience, 7(8), 847–854. https://doi.org/10.1038/nn1276

114. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. Nature Neuroscience, 12(3), 342–348. https://doi.org/10.1038/nn.2270

115. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, ... McCarthy MI (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science, 316(5826), 889–894. https://doi.org/10.1126/science.1141634

116. Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R (1993). A C. elegans mutant that lives twice as long as wild type. Nature, 366(6454), 461–464. https://doi.org/10.1038/366461a0

117. Tatar M, Bartke A, Antebi A (2003). The endocrine regulation of aging by insulin-like signals. Science, 299(5611), 1346–1351. https://doi.org/10.1126/science.1081447

118. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, ... Miller RA (2009). Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. Nature, 460(7253), 392–395. https://doi.org/10.1038/nature08221

119. Fontana L, Partridge L, Longo VD (2010). Extending healthy life span—from yeast to humans. Science, 328(5976), 321–326. https://doi.org/10.1126/science.1172539

120. Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahn DB, Cooke PS (2000). Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-α knockout mice. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 97(23), 12729–12734. https://doi.org/10.1073/pnas.97.23.12729

121. Lee YJ, Jin YR, Lim WC, Ji SM, Choi SY, Jang S, Lee SK (2003). Ginsenoside-Rg1, one of the major active molecules from Panax ginseng, is a functional ligand of glucocorticoid receptor. Molecular and Cellular Endocrinology, 133(1–2), 135–140. https://doi.org/10.1016/S0303-7207(03)00064-9

122. O'Brien, C. A., Jia, D., Plotkin, L. I., Bellido, T., Powers, C. C., Stewart, S. A., Manolagas, S. C., & Weinstein, R. S. (2004). Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. Endocrinology, 145(4), 1835–1841. https://doi.org/10.1210/en.2003-0990

123. Canalis, E., Mazziotti, G., Giustina, A., & Bilezikian, J. P. (2007). Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathophysiology and therapy. Osteoporosis International, 18(10), 1319–1328. https://doi.org/10.1007/s00198-007-0394-0

124. Dallman, M. F., Pecoraro, N., Akana, S. F., La Fleur, S. E., Gomez, F., Houshyar, H., Bell, M. E., Bhatnagar, S., Laugero, K. D., & Manalo, S. (2003). Chronic stress and body composition by decreasing CRH and increasing the motivation for "comfort food." Proceedings of the National Academy of Sciences, 100(20), 11696–11701. https://doi.org/10.1073/pnas.1934666100

125. Jiang, B., Xiong, Z., Yang, J., Wang, W., Wang, Y., Hu, Z. L., Wang, F., & Chen, J. G. (2012). Antidepressant-like effects of ginsenoside Rg1 are due to activation of the BDNF signalling pathway and neurogenesis in the hippocampus. British Journal of Pharmacology, 166(6), 1872–1887. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01902.x

126. Bonneaud C, Mazuc J, Gonzalez G, Haussy C, Chastel O, Faivre B, Sorci G (2003). Assessing the cost of mounting an immune response. American Naturalist, 161(3), 367–379. https://doi.org/10.1086/346134

127. O'Neill, L. A. J., Kishton, R. J., & Rathmell, J. (2016). A guide to immunometabolism for immunologists. Nature Reviews Immunology, 16(9), 553–565. https://doi.org/10.1038/nri.2016.70

128. Demas, G. E., Chefer, V., Talan, M. I., & Nelson, R. J. (1997). Metabolic costs of mounting an antigen-stimulated immune response in adult and aged C57BL/6J mice. American Journal of Physiology–Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 273(5), R1631–R1637. https://doi.org/10.1152/ajpregu.1997.273.5.R1631

129. Straub, R. H., Cutolo, M., Buttgereit, F., & Pongratz, G. (2010). Energy regulation and neuroendocrine–immune control in chronic inflammatory diseases. Journal of Internal Medicine, 267(6), 543–560. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02218.x

130. Kim, J. H., Yi, Y. S., Kim, M. Y., & Cho, J. Y. (2017). Role of ginsenosides, the main active components of Panax ginseng, in inflammatory responses and diseases. Journal of Ginseng Research, 41(4), 435–443. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.08.004

131. Bookout, A. L., Jeong, Y., Downes, M., Yu, R. T., Evans, R. M., & Mangelsdorf, D. J. (2006). Anatomical profiling of nuclear receptor expression reveals a hierarchical transcriptional network. Cell, 126(4), 789–799. https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.050

132. Attele, A. S., Wu, J. A., & Yuan, C. S. (1999). Ginseng pharmacology: Multiple constituents and multiple actions. Biochemical Pharmacology, 58(11), 1685–1693. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00212-9

133. Lack D (1947). The significance of clutch size. Ibis, 89(2), 302–352. https://doi.org/10.1111/j.1474-919X.1947.tb04155.x

134. Cody ML (1966). A general theory of clutch size. Evolution, 20(2), 174–184. https://doi.org/10.2307/2406571

135. Roff DA (2000). Trade-offs between growth and reproduction: an analysis of the quantitative genetic evidence. Journal of Evolutionary Biology, 13(3), 434–445. https://doi.org/10.1046/j.1420-9101.2000.00186.x

136. van Noordwijk AJ, de Jong G (1986). Acquisition and allocation of resources: their influence on variation in life history tactics. American Naturalist, 128(1), 137–142. https://doi.org/10.1086/284547

137. Flatt T (2011). Survival costs of reproduction in Drosophila. Experimental Gerontology, 46(5), 369–375. https://doi.org/10.1016/j.exger.2010.10.008

138. Unger RH (1971). Glucagon and the insulin: glucagon ratio in diabetes and other catabolic illnesses. Diabetes, 20(12), 834–838. https://doi.org/10.2337/diab.20.12.834

139. Hardie DG (2011). AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function. Genes & Development, 25(18), 1895–1908. https://doi.org/10.1101/gad.17420111

140. Williams GC (1957). Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. Evolution, 11(4), 398–411. https://doi.org/10.2307/2406060

141. Hamilton WD (1966). The moulding of senescence by natural selection. Journal of Theoretical Biology, 12(1), 12–45. https://doi.org/10.1016/0022-5193(66)90184-6

142. McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. New England Journal of Medicine, 338(3), 171–179. https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307

143. Meaney, M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. Annual Review of Neuroscience, 24, 1161–1192. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.1161

144. Hart, B. L. (1988). Biological basis of the behavior of sick animals. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 12(2), 123–137. https://doi.org/10.1016/S0149-7634(88)80004-6

145. Dantzer, R. (2001). Cytokine-induced sickness behavior: Where do we stand? Brain, Behavior, and Immunity, 15(1), 7–24. https://doi.org/10.1006/brbi.2000.0613

146. Hotamisligil, G. S. (2017). Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. Nature, 542(7640), 177–185. https://doi.org/10.1038/nature21363

147. Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. Nature, 454(7203), 428–435. https://doi.org/10.1038/nature07201

148. Evans, R. M. (1988). The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science, 240(4854), 889–895. https://doi.org/10.1126/science.3283939

149. Forman BM, Umesono K, Chen J, Evans RM (1995). Unique response pathways are established by allosteric interactions among nuclear hormone receptors. Cell, 81(4), 541–550. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90075-6

150. NCD Risk Factor Collaboration (2016). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet, 387(10026), 1377–1396. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X

151. van Noordwijk AJ, de Jong G (1986). Acquisition and allocation of resources: their influence on variation in life history tactics. American Naturalist, 128(1), 137–142. https://doi.org/10.1086/284547

152. Wang YX, Lee CH, Tiep S, Yu RT, Ham J, Kang H, Evans RM (2003). Peroxisome-proliferator-activated receptor δ activates fat metabolism to prevent obesity. Cell, 113(2), 159–170. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00269-1

153. De Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. Nature Reviews Neuroscience, 6(6), 463–475. https://doi.org/10.1038/nrn1683

154. Dhabhar, F. S., & McEwen, B. S. (1997). Acute stress enhances while chronic stress suppresses cell-mediated immunity in vivo: A potential role for leukocyte trafficking. Brain, Behavior, and Immunity, 11(4), 286–306. https://doi.org/10.1006/brbi.1997.0508

155. Eaton, S. B., & Konner, M. (1985). Paleolithic nutrition: A consideration of its nature and current implications. New England Journal of Medicine, 312(5), 283–289. https://doi.org/10.1056/NEJM198501313120505

156. Flaxman, S. M., & Sherman, P. W. (2000). Morning sickness: A mechanism for protecting mother and embryo. Quarterly Review of Biology, 75(2), 113–148. https://doi.org/10.1086/393377

157. Hales, C. N., & Barker, D. J. P. (2001). The thrifty phenotype hypothesis. British Medical Bulletin, 60(1), 5–20. https://doi.org/10.1093/bmb/60.1.5

158. Howitz, K. T., & Sinclair, D. A. (2008). Xenohormesis: Sensing the chemical cues of other species. Cell, 133(3), 387–391. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.04.019

159. Lee, S., & Rhee, D. K. (2017). Effects of ginseng on stress-related depression, anxiety, and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. Journal of Ginseng Research, 41(4), 589–594. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.01.010

160. Mifsud, K. R., & Reul, J. M. (2016). Acute stress enhances heterodimerization and binding of corticosteroid receptors at glucocorticoid response elements in the genome. Proceedings of the National Academy of Sciences, 113(40), 11336–11341. https://doi.org/10.1073/pnas.1605246113

161. Nesse, R. M., & Stearns, S. C. (2008). The great opportunity: Evolutionary applications to medicine and public health. Evolutionary Applications, 1(1), 28–48. https://doi.org/10.1111/j.1752-4571.2007.00006.x

162. Panossian, A., & Wikman, G. (2009). Evidence-based efficacy of adaptogens in fatigue, and molecular mechanisms related to their stress-protective activity. Current Clinical Pharmacology, 4(3), 198–219. https://doi.org/10.2174/157488409789375311

163. Reul, J. M., & De Kloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: Microdistribution and differential occupation. Endocrinology, 117(6), 2505–2511. https://doi.org/10.1210/endo-117-6-2505

164. Williams, G. C., & Nesse, R. M. (1991). The dawn of Darwinian medicine. Quarterly Review of Biology, 66(1), 1–22. https://doi.org/10.1086/417048

165. Kim, J. H. (2012). Pharmacological and medical applications of Panax ginseng and ginsenosides: A review for use in cardiovascular diseases. Journal of Ginseng Research, 36(1), 16–26. https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.1.16

제 18 장

신경내분비계와 핵수용체 — 되먹임 회로

17장이 왜 배선이 있는가를 물었다면, 이 장은 그 배선의 첫 회로도를 그린다. 신경내분비계와 핵수용체가 이루는 되먹임 회로다. 5장에서 우리는 세 축의 해부와 되먹임의 문법을 보았고, 14장에서 그 되먹임을 집행하는 GR와 MR의 구조를 보았다. 이 장은 둘을 하나의 회로로 합친다. 코르티솔이 어떻게 자기 축을 끄는가, 그 끔의 유전자 발현 층은 무엇인가, 그리고 그 회로의 설정점은 무엇이 옮기는가. 이 물음들의 답이 6부에서 코르티솔과 성선자극호르몬을 지표로 다룰 때의 해석 틀이 된다. 스트레스 축은 이 책의 임상 자료에서 가장 중요한 회로이며, 이 장은 그 회로를 분자 수준까지 내려가 그린다.

18.1 되먹임이라는 설계

생체 항상성(homeostasis, 恒常性)을 유지하는 가장 근본적인 원리는 되먹임(feedback)이다. 19세기 Claude Bernard가 "내부 환경의 항상성(milieu intérieur)"을 제안한 이래, Walter Cannon [72]은 이를 'homeostasis'라는 용어로 정립하였고, Norbert Wiener [1]는 『Cybernetics』에서 되먹임 회로를 기계와 생물 모두에 적용 가능한 보편적 제어 원리로 격상시켰다[1]. 제어 이론(control theory)의 관점에서 되먹임 회로는 세 가지 핵심 매개변수로 기술된다: 이득(gain), 지연(delay), 안정성(stability). 이득은 입력 변화에 대한 출력 변화의 비율이며, 음성 되먹임에서는 이 값이 음(negative)이어야 계가 평형으로 복귀한다. 지연은 효과기(effector)의 반응이 감지기(sensor)에 도달하는 데 걸리는 시간이며, 이 지연이 클수록 진동(oscillation)과 불안정성의 위험이 높아진다[2].

신경내분비계의 되먹임은 공학적 제어 시스템과 구조적 유사성을 공유하면서도 본질적 차이를 보인다. 공학적 서모스탯

(thermostat)은 단일 센서–단일 효과기 구조로 1차 되먹임만존재하지만, 시상하부–뇌하수체–부신(HPA,hypothalamic–pituitary–adrenal) 축은 최소 세 단계의 중첩된 되먹임 고리를 갖는다: (1) 부신 코르티솔(cortisol)이 뇌하수체 부신피질자극호르몬(ACTH, adrenocorticotropichormone) 분비를 억제하는 단거리 고리, (2) 코르티솔이 시상하부 부신피질자극호르몬방출호르몬(CRH, corticotropin-releasing hormone) 발현을 억제하는 장거리 고리, (3) 해마(hippocampus)와 전전두피질(prefrontal cortex)을 경유하는 초장거리 고리이다(Keller-Wood와 Dallman, 1984). 이 다층 구조는 공학적 계에서 계단식(cascade) 제어에 해당하며, 각 단계의 이득과 지연이 독립적으로 조절됨으로써 단일 고리보다 정밀한 항상성 유지가 가능하다.

되먹임의 복잡성을 이해하는 데 있어 세 가지 차원이 핵심적이다. 첫째, 다수준 되먹임(multi-level feedback)은 각 해부학적 노드가 고유한 핵수용체 발현 패턴을 보이기 때문에 가능하다. 뇌하수체 전엽(anterior pituitary)의 부신피질자극세포(corticotroph)는 글루코코르티코이드 수용체(GR, glucocorticoid receptor, NR3C1)를 고밀도로 발현하여 코르티솔에 직접 반응하며, 시상하부 뇌실곁핵(PVN, paraventricular nucleus)의 소세포신경분비 뉴런(parvocellular neurosecretory neuron)은 GR과 광물코르티코이드 수용체(MR, mineralocorticoid receptor, NR3C2)를 공동 발현한다(Reul과 de Kloet, 1985). 둘째, 되먹임은 복수의 시간 척도(time scale)에서 작동한다: 초 단위의 빠른 되먹임(fast feedback), 분-시간 단위의 중간 되먹임(intermediate feedback), 시간-일 단위의 느린 되먹임(slow feedback)이 공존한다[3]. 셋째, 되먹임 감도(sensitivity) 자체가 조절된다. 만성 스트레스는 GR 하향 조절(downregulation)을 유도하여 되먹임 이득을 감소시키고, 이는 HPA 축의 과활성화로 이어진다(Sapolsky 등, 2000).

신경 신호와 내분비 신호의 비교는 되먹임 설계의 필요성을 명확히 드러낸다. 신경 전달은 유선(wired) 방식으로, 시냅스 틈(synaptic cleft)의 폭이 약 20 nm에 불과하며 신호 전달 시간이

밀리초 단위이다. 표적 세포는 시냅스후 뉴런으로 한정되므로신호의 공간적 퍼짐(spatial spread)이 극히 제한적이다. 반면,코르티솔은 혈류를 통해 방송(broadcasting) 방식으로 전달되며,혈중 반감기(half-life)가 약 60–90분이고(Tomlinson 등,2004), GR이 거의 모든 유핵 세포에 발현되므로 이론적으로 전신의 모든 세포가 표적이 된다. 이처럼 공간적 특이성이 낮은 방송형 신호는 '끄는 것(turning off)'이 '켜는 것(turning on)'만큼중요하며, 따라서 더 정교한 되먹임 회로가 필수적이다.

되먹임 지연과 진동의 관계는 HPA 축의 울트라디안 박동성(ultradian pulsatility)에서 극명하게 나타난다. Walker 등 [30]은 수학적 모델링을 통해, HPA 축의 되먹임 지연(약 20–60분)이 약 60–120분 주기의 코르티솔 박동을 창발적 특성(emergent property)으로 생성함을 보였다. 이 모델에서 CRH 분비 → ACTH 방출 → 코르티솔 합성 → GR 활성화 → CRH 억제의 각 단계에 내재된 지연이 누적되면, 계는 안정된 정상 상태(steady state) 대신 지속적 진동(sustained oscillation)을 나타낸다. Gupta 등 [31]은 이를 지연 미분방정식(delay differential equation) 모델로 정식화하여, 되먹임 이득(gain)과 지연(delay)의 곱이 임계값을 초과하면 Hopf 분기(Hopf bifurcation)가 발생하여 자율 진동이 출현함을 수학적으로 증명하였다.

이러한 울트라디안 박동성은 단순한 수학적 호기심이 아니라 생리적으로 핵심적인 의미를 지닌다. Stavreva 등 [32]은 GR의 크로마틴(chromatin) 결합이 박동성 코르티솔 패턴에서만 정상적으로 순환(cycling)하며, 연속 투여(continuous infusion) 시에는 GR이 크로마틴에 지속 결합하여 표적 유전자 발현 패턴이 왜곡됨을 실시간 현미경(real-time microscopy)으로 증명하였다. 이는 되먹임 회로가 단순히 호르몬 농도를 '적정 범위'로 복귀시키는 것이 아니라, 시간적 패턴(temporal pattern) 자체를 정보로 부호화(encoding)하고 있음을 시사한다. Russell 등 [33]은 박동성 코르티코스테론(corticosterone) 투여가 지속 투여에 비해 쥐의 불안 행동과 해마 유전자 발현을 유의하게 다르게 조절함을 보고하여, 이 가설을 행동 수준에서 검증하였다.

GR과 MR의 결합 친화도(binding affinity) 차이는 이중 되먹임 게이지(dual feedback gauge)를 형성하는 핵심 기전이다. MR의 코르티솔 결합 해리 상수(Kd)는 약 0.5 nM로, 기저 코르티솔 농도(약 1–10 nM, 유리형 기준)에서 이미 80–90% 점유된다(Reul과 de Kloet, 1985). 반면, GR의 Kd는 약 5 nM로 MR보다 약 10배 높아, 스트레스 수준의 코르티솔(50–500 nM)에서만 유의하게 점유된다. 따라서 MR은 기저 상태의 긴장성 억제(tonic inhibition)를 담당하여 HPA 축의 기저 활성을 설정하고, GR은 스트레스 반응 시의 반응성 억제(reactive inhibition)를 담당하여 과도한 코르티솔 상승을 제동한다(de Kloet 등, 1998). 이 이중 수용체 체계는 해마에서 특히 높은 밀도로 공발현되며, 두 수용체의 점유 비율(MR:GR occupancy ratio)이 HPA 축 출력의 핵심 결정 인자로 작용한다.

GR과 MR의 상호작용은 단순한 독립적 작용을 넘어 이종이합체(heterodimer) 형성을 포함한다. Trapp 등 [34]은 형광 공명 에너지 전달(FRET, fluorescence resonance energy transfer) 기법으로 GR–MR 이종이합체가 세포핵 내에서 형성됨을 직접 확인하였으며, 이 이종이합체는 GR 동종이합체(homodimer)나 MR 동종이합체와는 구별되는 전사 활성을 보였다. Nishi 등 [35]은 해마 뉴런에서 GR–MR 이종이합체가 특정 글루코코르티코이드 반응 요소(GRE, glucocorticoid response element)에 우선적으로 결합하며, 이는 MR 점유율이 높은 기저 상태와 GR 점유율이 높은 스트레스 상태 사이의 전환에서 중간적(intermediate) 전사 반응을 매개함을 제안하였다. 이러한 GR–MR 이종이합체 기전은 단순한 MR/GR 점유 비율 모델을 넘어, 되먹임 회로에 추가적인 조절 층위를 부여한다.

제어 이론 관점에서, HPA 축은 비선형(nonlinear), 시간 가변(time-varying), 다입력 다출력(MIMO, multiple-input multiple-output) 제어 시스템으로 분류할 수 있다. 입력에는 물리적 스트레스원, 심리적 스트레스원, 사이토카인(cytokine) 신호, 일주기(circadian) 리듬 신호가 포함되며, 출력은 코르티솔 농도뿐 아니라 CRH, ACTH, DHEA(dehydroepiandrosterone) 등 복수의 호르몬을 포함한다. Vinther 등 [36]은 이러한 복잡성

을 포착하기 위해 3차 지연 미분방정식 모델을 구축하고, 임상 데이터(덱사메타손 억제 시험, dexamethasone suppression test)와 피팅하여 환자별 되먹임 매개변수를 추정하는 데 성공하였다. 이러한 수학적 틀은 약물 개입(pharmacological intervention)의 효과를 예측하는 데에도 활용될 수 있으며, 특히 되먹임 이득을 부분적으로 조절하는 약한 조절자(weak modulator)의 영향을 정량적으로 추론할 수 있게 한다.

진세노사이드(ginsenoside)는 이러한 되먹임 회로의 '약한 다중 조절자'로서 작용할 가능성이 있다. Lee 등 [37]은 인삼 총사포닌(total ginsenoside) 50 mg/kg을 C57BL/6 마우스에 14일간 경구 투여한 후, 구속 스트레스(restraint stress, 2시간) 후 혈중 코르티코스테론 곡선하면적(AUC, area under the curve)이 대조군 대비 28% 감소하였으며($p < 0.01$, $n = 10$/군), 해마 GR 단백질 발현은 1.4배 증가하였음을 보고하였다. 이는 진세노사이드가 해마 GR 발현을 상향 조절함으로써 되먹임 이득을 증가시키고, 결과적으로 스트레스 후 코르티솔 복귀(cortisol recovery)를 촉진하는 기전을 시사한다. 다만, 진세노사이드의 GR에 대한 결합 친화도는 덱사메타손(dexamethasone)의 1/100 이하로 추정되므로(Leung 등, 2006), 이 효과는 직접적 GR 작용보다는 GR 발현 조절이라는 간접 경로를 통해 나타나는 것으로 해석된다.

표 18-1. 신경 전달과 내분비 전달의 되먹임 비교

특성	신경 전달	내분비 전달(HPA 축)	출처
전달 방식	유선(시냅스)	방송(혈류)	Cannon(1932)
신호 도달 시간	1–5 ms	5–30 min	Lehman(2008)
표적 범위	시냅스후 뉴런 1–수천 개	GR 발현 전신 세포	Oakley와 Cidlowski(2013)
반감기	2–5 ms (신경전달물질 분해)	60–90 min (코르티솔)	Tomlinson 등(2004)
되먹임 고리 수	1 (자기수용체)	3+ (단거리/장거리/초장거리)	Keller-Wood와 Dallman(1984)
되먹임 지연	< 10 ms	20–60 min	Walker 등(2012)

되먹임 이득과 안정성
HPA 축의 되먹임 이득(loop gain)이 과도하면 코르티솔이 과잉 억제되어 부신 기능 부전(adrenal insufficiency)이 초래되고, 코르티솔 과잉(hypercortisolism)으로 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome)이 나타난다. Gupta 등 [^31]의 모델에 따르면, 이득-지연 곱(gain-delay product)의 임계값은 약 1.2 부근이며, 이를 초과하면 안정적 진동이 무질서한 진동(chaotic oscillation)으로 전환된다.

18.2 스트레스 축의 시동 — CRH와 그 위

부신피질자극호르몬방출호르몬(CRH)은 HPA 축 활성화의 최정점에 위치하는 신경펩타이드(neuropeptide)로서, 1981년 Wylie Vale 등이 양(ovine)의 시상하부에서 41개 아미노산 펩타이드로 분리·동정하여 그 구조를 최초로 규명하였다(Vale 등, 1981). CRH 유전자(CRH gene)는 인간의 경우 8번 염색체 장완(8q13)에 위치하며, 약 2 kb 길이의 단일 엑손(exon)으로 전구체 단백질(prepro-CRH, 196 아미노산)을 부호화한다. 전구체의 C-말단 41개 잔기가 절단·아미드화(amidation)되어 성숙 CRH가 생성된다(Shibahara 등, 1983). CRH 프로모터(promoter)에는 cAMP 반응 요소(CRE, cAMP response element), 음성 글루코코르티코이드 반응 요소(nGRE, negative GRE), AP-1 부위가 포함되어 있어, 다양한 전사 인자에 의한 복합적 조절을 받는다(Seasholtz 등, 1988).

CRH의 분비는 시상하부 뇌실곁핵(PVN)의 소세포신경분비 뉴런에서 이루어지며, 이 뉴런은 아르기닌 바소프레신(AVP, arginine vasopressin)을 CRH와 공발현(co-expression)한다. 정상 상태에서는 CRH가 우세하나, 만성 스트레스 시 AVP 공발현 비율이 유의하게 증가한다[4]. AVP는 뇌하수체 부신피질자극세포의 V1b 수용체(V1bR)를 통해 CRH의 ACTH 방출 효과를 상승적(synergistic)으로 강화하며, 이 상승 작용의 크기는 CRH 단독 작용의 2–3배에 달한다(Gillies 등, 1982). 이러한 CRH–AVP 공분비 체계는 급성 스트레스와 만성 스트레스에 대한 HPA 축 반응의 질적 차이를 설명하는 핵심 기전 중 하나이다. 만성 스트레스에서 AVP 비율 증가는 뇌하수체 수준의 되먹임 감도를 변화시키는데, V1b 수용체 경로는 GR에 의한 음성 되먹임에 상대적으로 저항적이기 때문이다(Aguilera와 Rabadan-Diehl, 2000).

CRH 수용체는 두 가지 아형(subtype)으로 분류된다: CRHR1(CRH receptor type 1)과 CRHR2(CRH receptor type 2). CRHR1은 뇌하수체 전엽, 대뇌피질, 소뇌, 편도체(amygdala)에 풍부하게 발현되며, HPA 축 활성화와 불안 행동

의 주요 매개체이다(Smith 등, 1998). CRHR2는 외측 중격핵(lateral septum), 시상하부 복내측핵(VMH, ventromedialhypothalamus), 맥락총(choroid plexus) 등에 발현되며, 스트레스 반응의 회복(recovery)과 에너지 균형 조절에 관여한다(Bale등, 2000). CRHR1 결핍 마우스(knockout mouse)는 기저 코르티코스테론 수준은 정상이나 구속 스트레스에 대한 ACTH·코르티코스테론 반응이 현저히 감소하여, CRHR1이 스트레스 유도HPA 축 활성화의 필수 매개체임이 확인되었다(Timpl 등,1998). 반면, CRHR2 결핍 마우스는 스트레스 후 코르티코스테론의 복귀가 지연되어, CRHR2가 되먹임 회복에 기여함이 시사되었다(Coste 등, 2000).

PVN은 시상하부 제3뇌실(third ventricle)의 양측 벽에 위치하는 쌍핵으로, 기능적으로 두 가지 주요 구획으로 나뉜다. 대세포신경분비(magnocellular neurosecretory) 구획은 옥시토신(oxytocin)과 AVP를 신경뇌하수체(neurohypophysis)로 분비하고, 소세포신경분비(parvocellular neurosecretory) 구획은 CRH와 AVP를 정중융기(median eminence)의 문맥 혈관(portal vasculature)으로 방출하여 뇌하수체 전엽에 전달한다(Swanson과 Sawchenko, 1983). PVN의 소세포 뉴런은 단순한 중계(relay)가 아니라 다양한 구심성 입력(afferent input)을 통합하는 '최종 공통 경로(final common pathway)'로 기능한다. 이 뉴런은 약 2,000개(쥐 기준, 편측)에 불과하지만, 뇌간, 변연계, 대뇌피질, 시상하부 내 여러 핵으로부터의 수렴적 입력을 수신한다(Herman 등, 2003).

Herman 등 [38]은 스트레스 입력을 계층적으로 분류하는 모델을 제안하였다. 생리적 위협(physiological threat) — 저혈압, 저산소, 출혈, 면역 자극 — 은 주로 뇌간(brainstem)을 경유하여 PVN에 직접 도달한다. 구체적으로, 고립로핵(NTS, nucleus tractus solitarius)의 카테콜아민(catecholamine) 뉴런(A2/C2 세포군)은 PVN 소세포 뉴런에 직접 노르에피네프린(norepinephrine) 입력을 제공하며, 이 경로는 내장 감각(visceral sensory) 정보를 전달한다(Cunningham과 Sawchenko, 1988). 청반(LC, locus coeruleus, A6)은 각성

(arousal)과 주의(attention)를 매개하며, PVN으로의 직접 투사는 제한적이나 전뇌(forebrain) 구조를 경유하여 간접적 영향을 미친다. 반면, 심리적 스트레스(psychological stress) — 구속, 새로운 환경, 사회적 패배 — 는 변연계(limbic system)를 통한 처리를 거쳐 PVN에 도달한다.

변연계의 핵심 구조물인 편도체(amygdala)는 스트레스 축 활성화를 촉진하는 역할을 한다. 편도체의 하위 핵 중 중심핵(CeA, central nucleus of amygdala)은 PVN에 대한 주요 출력 경로를 제공하며, 이 경로는 분계선조상핵(BNST, bed nucleus of the stria terminalis)을 경유한다(Davis 등, 2010). 내측 편도체(MeA, medial amygdala)는 사회적 스트레스에, 기저외측 편도체(BLA, basolateral amygdala)는 학습된 공포에 각각 우세하게 관여한다(Herman 등, 2005). BNST는 편도체와 PVN 사이의 중계핵으로, 전측(anterior) BNST는 주로 HPA 축 활성화를, 후측(posterior) BNST는 억제를 매개하는 것으로 알려져 있다(Choi 등, 2007). 이 복잡한 회로 구조는 심리적 스트레스가 PVN에 도달하기까지 다층적 처리를 거치며, 이 과정에서 맥락(context) 의존적 조절이 이루어짐을 의미한다.

해마(hippocampus)와 전전두피질(mPFC, medial prefrontal cortex)은 HPA 축에 대한 억제적(inhibitory) 입력을 제공하는 주요 구조물이다. 해마의 CA1/subiculum 영역의 병변(lesion)은 기저 코르티코스테론 상승과 스트레스 후 회복 지연을 초래하며(Herman 등, 1989), 이는 해마가 긴장성 억제(tonic inhibition)를 제공함을 시사한다. 내측 전전두피질(prelimbic cortex)의 병변도 유사한 효과를 보이며(Diorio 등, 1993), 이 두 구조물은 GABAergic 중간 뉴런(interneuron)을 통해 PVN을 간접적으로 억제한다. 특히, 해마와 mPFC는 GR을 고밀도로 발현하여 코르티솔의 되먹임 신호를 감지하고, 이를 PVN 억제로 변환하는 핵심 노드이다(Diorio 등, 1993). 이들 구조물의 GR 밀도가 만성 스트레스에 의해 감소하면, 되먹임 억제가 약화되어 HPA 축의 과활성화가 지속되는 악순환이 형성된다.

면역계는 HPA 축에 대한 또 다른 중요한 입력 경로를 제공한다. 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)인 인터

류킨-1(IL-1), 인터류킨-6(IL-6), 종양괴사인자-α(TNF-α)는 직접적으로 또는 미주신경(vagus nerve)을 경유하여 PVN의 CRH 발현을 자극한다(Besedovsky와 del Rey, 1996). IL-1β는 PVN 뉴런에 직접 작용하여 CRH mRNA를 증가시키며, 이 효과는 NF-κB(nuclear factor kappa B) 경로를 통해 매개된다[5]. 역으로, 코르티솔은 NF-κB를 억제하고 항염증 유전자 발현을 촉진하여 면역 반응을 억제하므로, HPA 축과 면역계 사이에는 양방향 되먹임 회로가 존재한다. 이러한 면역-내분비 상호 작용은 만성 염증 질환에서의 HPA 축 기능 장애와 밀접한 관련이 있다.

CRH 유전자의 발현 조절에는 후성유전학적(epigenetic) 기전도 중요한 역할을 한다. Elliott 등[39]은 조기 생활 스트레스(early life stress)에 노출된 마우스에서 CRH 프로모터의 DNA 메틸화(methylation)가 감소하고, CRH mRNA 발현이 성체기까지 지속적으로 증가함을 보고하였다. 이러한 후성유전학적 변화는 히스톤 변형(histone modification)과도 연관되며, 특히 H3K4me3(히스톤 H3의 리신 4번 위치 삼메틸화)의 증가가 CRH 프로모터 활성화와 상관하였다. Murgatroyd 등[40]은 어미 분리 스트레스(maternal separation)를 받은 마우스에서 AVP 프로모터의 메틸화 변화가 성체기의 HPA 축 과활성화와 연관됨을 보고하여, 후성유전학적 기전이 스트레스 축 프로그래밍(programming)의 분자적 기반임을 제시하였다. 이러한 CRH 유전자의 후성유전학적 조절은 핵수용체가 관여하는 되먹임과 밀접하게 연결되어 있는데, GR은 DNA 메틸트랜스퍼라제(DNMT)와 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC)를 CRH 프로모터로 동원하여 유전자 침묵(silencing)을 유도할 수 있기 때문이다.

인삼(Panax ginseng) 추출물과 개별 진세노사이드는 CRH-HPA 축 시동 단계에 다중 작용점을 갖는 것으로 보고되어 있다. Rai 등[41]은 만성 냉수 스트레스(cold water swim stress, 4°C, 5분/일, 21일)에 노출된 Sprague-Dawley 쥐에서 인삼 추출물(100 mg/kg/일, 경구)이 시상하부 CRH mRNA를 대조 스트레스군 대비 약 35% 감소시켰으며(RT-PCR 정량, $p < 0.05$, $n = 8$/군), 동시에 혈장 ACTH와 코르티코스테론도 각

각 40%, 32% 감소시켰음을 보고하였다. 이 효과는 PVN에서의 GR 발현 증가와 동반되어 나타나, CRH 억제가 되먹임 강화에 의한 간접 효과일 가능성을 시사한다. 또한, 진세노사이드 Rb1 은 in vitro에서 NF-κB 활성을 억제하여 IL-1β에 의한 CRH 프로모터 활성화를 감소시키는 것으로 보고되었으며(Oh 등, 2007), 이는 면역–HPA 축 경로에서의 진세노사이드 작용점을 제시한다.

표 18-2. PVN으로의 스트레스 입력 경로

입력 경로	기원 구조	신경전달물질	스트레스 유형	PVN 효과	출처
뇌간 직접 경로	NTS (A2/C2)	노르에피네프린	생리적 (저혈압, 저산소)	활성화	Cunningham과 Sawchenko(1988)
뇌간 간접 경로	LC (A6)	노르에피네프린	각성/주의	활성화 (간접)	Valentino과 Van Bockstaele(2008)
편도체 경로	CeA → BNST	GABA/CRH	심리적 (공포, 불안)	활성화 (탈억제)	Davis 등(2010)
해마 경로	CA1/subiculum	글루타메이트 → GABA	심리적 (맥락)	억제	Herman 등(1989)
전전두피질	prelimbic cortex	글루타메이트 → GABA	심리적 (인지적 평가)	억제	Diorio 등(1993)
사이토카인 경로	면역계 (IL-1, IL-6)	사이토카인/미주신경	면역 자극	활성화	Besedovsky과 del Rey(1996)
일주기 경로	SCN	GABA/글루타메이트	일주기 리듬	조율	Buijs 등(2003)

Vale의 CRH 분리
Wylie Vale(1941-2012)은 Salk Institut
으로 구성된 CRH들
양의 시상하부 4g만
개로부터 분리하였다(
Vale 등, 1981). 이
업적은 시상하부 펩
인자(releasing fact
or) 연구의 결정적 전
환점으로, 이후 CRH
수용체 길항제 개발과
스트레스 관련 질환
연구의 토대가 되었다
.

18.3 되먹임의 유전자 발현 층

느린 되먹임(slow feedback)의 핵심 기전은 GR이 매개하는 표적 유전자의 전사 조절이다. 코르티솔이 세포질 GR에 결합하면, 열충격단백질(HSP90, HSP70) 및 면역친화소(immunophilin, FKBP51/FKBP52)로 구성된 샤페론 복합체(chaperone complex)가 해리되고, GR은 핵으로 이행(translocation)하여 표적 유전자의 글루코코르티코이드 반응 요소(GRE)에 결합한다(Pratt과 Toft, 1997). HPA 축 되먹임의 관점에서 가장 중요한 표적 유전자는 CRH(시상하부 PVN), 프로

오피오멜라노코르틴(POMC, proopiomelanocortin, 뇌하수체), 그리고 CRHR1(뇌하수체)이다. 이 세 유전자의 GR 매개 억제가 느린 되먹임의 분자적 실체를 구성한다.

CRH 프로모터에 대한 GR의 작용은 음성 GRE(nGRE)를 통해 이루어진다. Malkoski와 Dorin [28]은 CRH 프로모터의 −278 ~ −249 영역에 위치한 nGRE가 GR 매개 억제에 필수적임을 리포터 어세이(reporter assay)로 확인하였다. 이 nGRE에 GR이 결합하면, 전사 활성화인자인 CREB(cAMP response element-binding protein)의 CRE 결합과 경쟁하거나, 공억제자(corepressor)인 NCoR(nuclear receptor corepressor)과 SMRT(silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptors)를 동원하여 히스톤 탈아세틸화(histone deacetylation)를 촉진한다(Aguilera 등, 2004). 또한, GR은 전사인자 NGFI-B/Nur77(NR4A1)과 단백질–단백질 상호작용을 통해 POMC 프로모터의 Nur 반응 요소(NurRE) 활성을 억제한다(Philips 등, 1997). 이 GR–Nur77 상호작용은 POMC 유전자 억제의 핵심 기전이며, 두 핵수용체 사이의 크로스토크(crosstalk)가 되먹임 효율을 결정하는 조절점임을 보여준다.

GR의 전사 조절은 공조절자(coregulator) 단백질의 조성에 크게 의존한다. 뇌하수체 부신피질자극세포에서 GR은 공활성자(coactivator)인 SRC-1(steroid receptor coactivator-1)과 GRIP1/TIF2(glucocorticoid receptor-interacting protein 1)을 동원하여 일부 표적 유전자를 활성화하지만, POMC 프로모터에서는 이 공활성자들이 오히려 억제 작용에 관여한다는 복잡한 양상이 보고되어 있다(Bilodeau 등, 2006). NCoR과 SMRT는 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC3)를 동반하여 크로마틴 구조를 응축하고, 기저 전사 장치(basal transcription machinery)의 접근을 차단한다. 이러한 공조절자의 조직 특이적(tissue-specific) 발현 패턴이, 동일한 GR–코르티솔 신호가 서로 다른 해부학적 노드에서 상이한 전사 결과를 초래하는 주요 원인이다.

POMC 유전자의 조절은 HPA 축 되먹임에서 특히 흥미로운 사례를 제공한다. POMC 프로모터에는 고전적 GRE가 존재하

지 않으며, GR에 의한 억제는 주로 단백질–단백질 상호작용을 통해 이루어진다. Drouin 등 [42]은 뇌하수체 AtT-20 세포에서 GR이 POMC 프로모터의 NurRE에 Nur77과 경쟁적으로 결합 하거나 trans-repression을 통해 POMC 전사를 억제함을 보였다. 또한, GR은 Tpit/Tbx19 전사인자의 활성도 조절하는데, Tpit는 부신피질자극세포 계통 특이적 POMC 발현의 핵심 결정 인자이다(Pulichino 등, 2003). CRHR1 유전자 역시 GR에 의해 전사 수준에서 억제되며, 이는 뇌하수체의 CRH 감수성(sensitivity)을 감소시켜 되먹임의 또 다른 층위를 형성한다(Pozzoli 등, 1996).

해마에서의 MR–GR 이중 게이지 체계는 되먹임의 유전자 발현 층에서 핵심적 역할을 수행한다. de Kloet 등 [43]은 이 체계를 "MR:GR 균형 가설(MR:GR balance hypothesis)"로 정식화하였다. 해마 CA1 뉴런에서의 GR 밀도는 약 4,000–6,000 결합 부위/세포(Bmax)로, 시상하부나 뇌하수체보다 높은 수준이다(Reul 등, 1987). MR의 밀도는 이보다 약간 낮으나, 10배 높은 친화도로 인해 기저 상태에서의 기능적 중요성은 GR을 능가한다. 해마 MR은 기저 코르티코스테론 농도에서 세로토닌 5-HT1A 수용체 발현, 글루타메이트 신경전달, 장기강화(LTP, long-term potentiation)의 역치를 조절하여, HPA 축의 기저 긴장도(basal tone)를 설정한다(Joëls 등, 2008). GR은 스트레스 수준에서만 활성화되어, 글루타메이트 수용체 하향 조절과 세포사멸(apoptosis) 관련 유전자 발현을 통해 반응성 억제를 실행한다.

MR과 GR의 DNA 결합 선호도(DNA binding preference)는 구별되지만 중첩적이다. 두 수용체 모두 동일한 공통 GRE 서열(5'-GGTACAnnnTGTTCT-3')에 결합할 수 있으나, 최근의 ChIP-seq(chromatin immunoprecipitation sequencing) 연구는 MR과 GR이 게놈 전체에서 부분적으로만 중첩되는 결합 부위 프로파일을 보임을 밝혔다(Polman 등, 2013). 해마에서 MR은 NeuroD(neurogenic differentiation factor) 결합 부위와 높은 공동 점유(co-occupancy)를 보이는 반면, GR은 AP-1과 NF-κB 부위 인근에 우세하게 결합하는 경향이 있다. 이러한

게놈 수준의 차별적 결합은 두 수용체가 부분적으로 다른 유전자 네트워크를 조절하며, 이종이합체는 또 다른 고유한 결합 프로파일을 가질 가능성을 시사한다.

GR 자체의 조절 기전 중 FKBP5(FK506 binding protein 5) 되먹임 고리는 특히 주목할 만하다. FKBP5는 GR 샤페론 복합체의 구성 요소로, GR의 코르티솔 결합 친화도를 감소시키고 핵 이행을 억제하는 음성 조절자이다. 코르티솔에 의해 GR이 활성화되면 FKBP5 유전자 전사가 강하게 유도되어(인트론 2, 5, 7의 GRE를 통해), 증가된 FKBP5 단백질이 GR 감수성을 감소시키는 초단거리(ultra-short) 음성 되먹임 고리를 형성한다[6]. FKBP5의 SNP(단일 염기 다형성, rs1360780 등)는 FKBP5 유도 효율을 변화시켜, 스트레스 관련 질환(PTSD, 우울증)의 유전적 감수성과 연관된다(Binder 등, 2008). 이 FKBP5 고리는 개별 세포 수준에서 GR 감수성을 자율 조절하는 기전으로, HPA 축 전체의 거시적 되먹임 고리와는 구별되는 미시적(microscopic) 되먹임이다.

유전자 변형(transgenic) 동물 모델은 되먹임의 유전자 발현 층을 직접적으로 검증하는 데 결정적 역할을 하였다. Cole 등 [44]은 GR 전신 결핍(null) 마우스를 생성하여, 이 마우스가 출생 직후 호흡부전(respiratory distress)으로 사망하며 혈중 ACTH와 코르티코스테론이 극도로 상승해 있음을 보고하였다. 이는 GR이 HPA 축 되먹임의 절대적 필수 요소임을 유전학적으로 증명한 최초의 연구이다. Boyle 등 [45]은 Cre-loxP 시스템을 이용한 전뇌 특이적(forebrain-specific) GR 결핍 마우스(GRCaMKCre)를 생성하여, 이 마우스에서 기저 코르티코스테론이 약 2배 상승하고 덱사메타손 억제 시험에서의 억제가 불완전함을 보였다. 이 결과는 전뇌(해마, 피질)의 GR이 HPA 축 기저 활성의 긴장성 억제에 핵심적이며, 뇌하수체 GR만으로는 정상적 되먹임이 불충분함을 증명하였다.

GR과 에스트로겐 수용체(ER, estrogen receptor)의 크로스토크도 되먹임의 유전자 발현 층에 영향을 미친다. 에스트라디올(estradiol)은 시상하부와 뇌하수체에서 GR 발현을 하향 조절하여 코르티솔 되먹임 감도를 감소시키는 것으로 보고되어 있다

(Weiser와 Handa, 2009). 이는 여성에서 HPA 축 반응성이 남성보다 높은 현상의 한 기전으로 제안되었다. GR–ER 상호작용은 단백질–단백질 수준에서도 발생하며, ERα는 GR의 GRE 결합을 방해하거나 공조절자 경쟁을 통해 GR의 전사 활성을 감소시킬 수 있다(Karmakar 등, 2013). 이러한 GR–ER 크로스토크는 HPA 축 되먹임의 성별 차이(sex difference)를 분자적으로 설명하며, 핵수용체 간 이종이합체 상호작용이 되먹임회로의 조절에 기여하는 또 다른 사례를 제공한다.

진세노사이드의 되먹임 유전자 발현 층에 대한 작용은 복수의 노드에서 보고되어 있다. Lim 등 [46]은 protopanaxadiol 계열 진세노사이드(Rb1, Rd) 혼합물 20 μM을 마우스 해마 뉴런 일차배양(primary culture)에 24시간 처리한 결과, GR 단백질이 Western blot 기준 1.6 ± 0.3배(평균 ± SEM, $p < 0.05$, $n = 6$) 증가하였으며, 이 효과는 MR 발현에는 유의한 변화 없이 GR에 특이적이었음을 보고하였다. 나아가, 진세노사이드 Re(protopanaxatriol 계열)는 뇌하수체 AtT-20 세포에서 덱사메타손에 의한 POMC 억제를 강화하는 작용을 보였으며(Kim 등, 2010), 이는 진세노사이드가 GR의 공조절자 동원 효율을 변화시키는 기전을 시사한다. 전체적으로, 진세노사이드는 되먹임 회로의 단일 노드를 강하게 차단하기보다는 여러 노드에서 GR 기능을 미약하게 강화하여, 되먹임 이득을 점진적으로 증가시키는 '약한 다중 조절자'로서의 특성을 나타낸다.

[그림 18-1 자리]

시상하부 PVN에서 CRH/AVP를 분비하면 뇌하수체 부신피질자극세포가 POMC으로부터 ACTH를 방출하고, 부신 피질에서 코르티솔이 합성된다. 코르티솔은 (1) 뇌하수체 GR을 통해 POMC과 CRHR1 전사를 억제하고, (2) PVN GR을 통해 CRH 프로모터의 nGRE에 결합하여 CRH 전사를 억제하며, (3) 해마 MR/GR을 통해 GABAergic 중간 뉴런을 활성화하여 PVN을 간접 억제한다. 각 노드에서 FKBP5 초단거리 되먹임 고리가 GR 감수성을 자율 조절한다. 진세노사이드는 해마 GR 발현 상향 조절(↑)과 뇌하수체 GR 공조절자 강화를 통해 되먹임 이득을 증가시키는 것으로 제안된다.

Binder(2009); Lim 등(2018) 기반 저자 재구성

그림 18-1. HPA 축 되먹임의 유전자 발현 층

표 18-3. 되먹임 유전자 발현 층의 주요 노드와 기전

노드	핵수용체	표적 유전자	기전	유전학적 증거	출처
뇌하수체	GR	POMC	GR–Nur77 trans-repression	GR null 마우스 ACTH 상승	Philips 등(1997); Cole 등(1995)
뇌하수체	GR	CRHR1	nGRE 결합/전사 억제	—	Pozzoli 등(1996)
PVN	GR	CRH	nGRE 결합, NCoR/HDAC 동원	—	Malkoski과 Dorin(1999)
해마	MR	5-HT1A, 글루타메이트 수용체	GRE 결합/긴장성 조절	MR 결핍 시 HPA 과활성	Joëls 등(2008)
해마	GR	글루타메이트 수용체, 세포 사멸 유전자	GRE 결합/반응성 억제	전뇌 GR KO 시 기저 CORT 상승	Boyle 등(2005)
세포 자율	GR	FKBP5	인트론 GRE → FKBP5 유도 → GR 감수성 감소	FKBP5 SNP와 PTSD 연관	Binder(2009)

18.4 빠른 되먹임과 느린 되먹임

HPA 축의 되먹임은 단일 시간 척도가 아닌 연속적 시간 스펙트럼(temporal spectrum)으로 이해해야 한다. Dallman [3]은 이를 초(seconds) 단위의 빠른 되먹임(fast feedback), 분–시간 단위의 중간 되먹임(intermediate/delayed feedback), 시간–일 단위의 느린 되먹임(slow feedback)으로 분류하였다. 빠른 되먹임은 코르티코스테론 주입 후 수 분 내에 ACTH 분비가 억제되는 현상으로, 그 속도가 전사·번역 과정의 최소 소요 시간(30분 이상)보다 훨씬 빠르므로, 비유전체적(non-genomic) 기전에 의해 매개됨이 확실하다(Keller-Wood와 Dallman, 1984). 중간 되먹임은 단백질 합성에는 의존하나 새로운 mRNA 합성에는 의존하지 않는 시간대(1–4시간)에서 작동하며, 느린 되먹임은 전사 조절을 통해 수 시간에서 수 일에 걸쳐 효과를 발휘한다.

빠른 되먹임의 분자 기전은 2000년대에 들어 급속히 밝혀졌다. Di 등 [47]은 PVN 뉴런의 전기생리학적 기록(whole-cell patch clamp)에서, 덱사메타손(100 nM) 적용 후 3–5분 내에

흥분성 시냅스후 전류(excitatory postsynaptic current, EPSC)가 감소함을 관찰하였다. 이 빠른 억제는 세포 내 GR이 아닌 막 연관(membrane-associated) GR에 의해 개시되며, 내인성 카나비노이드(endocannabinoid, eCB) 시스템을 통해 매개된다. 구체적으로, 코르티코스테론이 PVN 뉴런의 세포막에서 Gαs 단백질을 활성화하면, cAMP–PKA 경로를 거치지 않고 다이아실글리세롤 리파제(diacylglycerol lipase, DAGLα)가 활성화되어 2-아라키도노일글리세롤(2-AG, 2-arachidonoylglycerol)이 합성된다(Tasker 등, 2006). 2-AG는 역행성(retrograde) 신호 분자로서, 시냅스전(presynaptic) 글루타메이트 뉴런의 제1형 카나비노이드 수용체(CB1R, cannabinoid receptor type 1)에 결합하여 글루타메이트 방출을 억제한다.

이 내인성 카나비노이드 매개 빠른 되먹임의 특이적 특성은 여러 약리학적 실험으로 확인되었다. CB1R 길항제인 AM251(1 μM)은 코르티코스테론의 빠른 EPSC 억제를 완전히 차단하였으며, DAGLα 억제제인 THL(tetrahydrolipstatin)도 동일한 효과를 보여, 2-AG 합성이 필수적임이 확인되었다(Di 등, 2005). 흥미롭게도, 아난다마이드(anandamide, AEA)도 HPA 축의 빠른 되먹임에 관여하지만, 기저 긴장성 억제에 보다 중요한 역할을 하는 것으로 보고되어 있다(Hill 등, 2010). AEA는 지방산 아미드 가수분해효소(FAAH, fatty acid amide hydrolase)에 의해 분해되며, FAAH 억제제 투여 시 기저 코르티코스테론이 감소하는 현상은 AEA가 기저 상태의 HPA 축 긴장도를 조절함을 시사한다. 이처럼 2-AG와 AEA는 각각 반응성(phasic)과 긴장성(tonic) 내인성 카나비노이드 신호로서 구별되는 시간적 역할을 수행한다.

막 GR의 존재와 성질에 대해서는 오랜 논쟁이 있었으나, 최근 연구들은 그 실체를 점차 확인하고 있다. Bhatt 등 [48]은 세포막에 결합되지 않는 BSA-코르티솔(bovine serum albumin–conjugated cortisol)이 신속 신호를 유도하는 반면, 세포 투과성 코르티솔은 유전체적·비유전체적 반응을 모두 활성화함을 보고하였다. Bhatt 등 [48]은 세포막에 BSA-코르티솔이 결합하는 부위가 고전적 GR의 변이체(splice variant)일 가능성을

제시하였으나, 별도의 막 코르티코이드 수용체(membrane corticoid receptor)가 존재할 가능성도 배제되지 않는다. 막 GR 은 지질 뗏목(lipid raft)에 편재하는 것으로 보이며, 콜레스테롤 고갈에 의한 지질 뗏목 파괴 시 빠른 코르티코스테론 신호가 소 실된다(Bhatt 등, 2020). 이러한 관찰은 막 GR이 특정 막 미세 환경(membrane microdomain)에서만 기능함을 시사한다.

빠른 되먹임과 별도로, 코르티코스테론은 세포질 GR을 통해서도 분 단위의 비전사적(non-transcriptional) 빠른 신호를 개시할 수 있다. GR은 세포질에서 Src 키나아제(Src kinase)와 직접 상호작용하여 MAPK(mitogen-activated protein kinase) 경로를 수 분 내에 활성화하며, 이 경로는 세포 이동, 신경돌기 퇴축(neurite retraction), 시냅스 가소성(synaptic plasticity)에 관여한다(Groeneweg 등, 2012). Löwenberg 등 [49]은 인간 말초혈액 단핵세포(PBMC)에서 덱사메타손에 의한 ERK1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2) 인산화가 5분 내에 관찰되며, 이 효과가 전사 억제제(actinomycin D)에 의해 차단되지 않음을 보고하였다. 이러한 세포질 GR 매개 빠른 신호는 전통적 의미의 '핵수용체' 기능과는 구별되지만, GR이라는 동일 단백질의 다기능성(multifunctionality)을 보여주며, 되먹임의 시간적 다양성에 기여한다.

중간 되먹임(intermediate feedback)은 빠른 되먹임과 느린 되먹임 사이의 시간대(1–4시간)에서 작동하며, 새로운 mRNA 합성에는 의존하지 않으나 단백질 합성에는 의존하는 특성을 보인다. 이 시간대에서의 기전은 상대적으로 덜 규명되어 있으나, 기존 mRNA의 번역 조절, 단백질의 번역후 변형(post-translational modification), 분비 소포(secretory vesicle)의 세포외배출(exocytosis) 조절 등이 관여하는 것으로 추정된다[3]. 예를 들어, 코르티코스테론은 annexin A1(lipocortin-1)의 세포막 이행을 촉진하여, 뇌하수체 부신피질자극세포의 ACTH 분비 소포 방출을 억제하는 기전이 제안되었다(Buckingham과 Flower, 1997). 이 중간 되먹임은 빠른 되먹임의 소실 후 느린 되먹임이 완전히 발현되기 전의 '다리(bridge)' 역할을 수행하여, 되먹임의 시간적 연속성을 보장한다.

GR의 크로마틴 결합 역학(chromatin binding dynamics)은 박동성 코르티솔 패턴과 되먹임의 시간 구조 사이의 연결을 분자 수준에서 밝혀주었다. Stavreva 등 [50]은 GFP 표지 GR(GR-GFP)을 발현하는 세포에서 FRAP(fluorescence recovery after photobleaching) 기법을 이용하여, GR이 표적 프로모터에 약 5–10초의 체류 시간(residence time)으로 결합과 해리를 반복함을 관찰하였다. 이 빠른 순환(rapid cycling)은 GR이 프로모터에 정적(static)으로 결합하는 것이 아니라, 동적으로 '점멸(blinking)'하면서 공조절자 복합체의 조립과 해체를 반복함을 의미한다. 박동성 코르티코스테론 투여는 이러한 GR 순환을 각 박동에 맞추어 동기화(synchronize)하여, 표적 유전자의 전사적(transcriptional) 박동(pulsing)을 유도한다. 반면, 지속적 코르티코스테론 노출은 GR을 크로마틴에 고정하여 전사적 박동을 소실시키며, 이는 비정상적 유전자 발현 패턴과 연관된다(Stavreva 등, 2009).

되먹임의 시간 구조에 대한 수학적 모델은 임상적 함의를 갖는다. Rankin 등 [51]은 HPA 축의 박동성 모델을 이용하여, 코르티솔의 울트라디안 박동 진폭과 주기가 되먹임 이득과 지연의 함수임을 보이고, 우울증 환자에서 관찰되는 편평화된(flattened) 박동 패턴이 되먹임 이득 감소와 부합함을 보고하였다. Walker 등 [30]의 모델은 더 나아가, 글루코코르티코이드 수용체 수(receptor number)의 변화가 되먹임 이득을 변경하여 박동 패턴을 질적으로 변화시킬 수 있음을 예측하였다. 이러한 모델은 만성 스트레스에 의한 GR 하향 조절이 단순히 '코르티솔 수준 상승'이 아니라, 박동성 패턴의 왜곡이라는 보다 복잡한 병태생리학적 결과를 초래함을 시사한다.

진세노사이드가 HPA 축 되먹임에 미치는 영향은 주로 느린 되먹임 층에서 작용하는 것으로 보인다. Chen 등 [52]은 만성 예측불가 경미 스트레스(CUMS, chronic unpredictable mild stress, 28일) 모델에서 진세노사이드 Rg1(5 mg/kg/일, 복강 주사, 28일간 스트레스와 병행)이 해마 GR 단백질 발현을 CUMS 대조군 대비 1.8 ± 0.4배($p < 0.01$, $n = 10$/군) 증가시키고, 혈청 코르티코스테론을 42% 감소시켰음을 보고하였다. 이 GR 발

현 증가는 FKBP5 발현의 동반 감소와 연관되어, 진세노사이드 Rg1이 FKBP5 초단거리 되먹임 고리를 조절함으로써 GR 감수성을 향상시킬 가능성을 제시하였다. 빠른 되먹임 층에 대한 진세노사이드의 직접적 효과는 아직 체계적으로 연구되지 않았으나, 진세노사이드가 내인성 카나비노이드 시스템에 미치는 영향 에 대한 예비적 보고가 존재한다. Jiang 등 [53]은 진세노사이드 Rg3가 CB1R의 양성 알로스테릭 조절자(positive allosteric modulator)로서 작용할 수 있음을 in vitro에서 보고하였으며, 이는 빠른 되먹임 층에서의 잠재적 작용점을 시사하나 HPA 축 맥락에서의 생리적 관련성은 추가 연구가 필요하다. 장기 투여를 전제로 하는 인삼 제제의 특성상, 진세노사이드의 주된 작용점은 느린 되먹임의 유전자 발현 층 — 특히 해마 GR 발현 상향 조절과 FKBP5 경로 조절 — 에 있을 것으로 판단된다.

표 18-4. HPA 축 되먹임의 시간적 층위 비교

특성	빠른 되먹임	중간 되먹임	느린 되먹임	출처
시간 척도	초–분 (< 10 min)	1–4 시간	4 시간–수 일	Dallman (2005)
전사 의존성	비의존	비의존	의존	Reichardt & Wendt (2004); Dallman (1984)
번역 의존성	비의존	의존	의존	Dallman (2005)
주요 기전	막 GR → 2-AG → CB1R	annexin A1, 분비소포 조절	GR → nGRE/transrepression	Di 등 (2003); Buckingham & Flower (1977)
핵심 매개체	2-AG, 아난다마이드	annexin A1, MAPK	GR, MR, 공조절자	Tasker 등 (2006)
작용 부위	PVN 시냅스전	뇌하수체	PVN, 뇌하수체, 해마	Herman 등 (2003)
가역성	수 분 내 가역	수 시간 내 가역	수 일 요소	Sarabdjitsingh 등 (2009)
진세노사이드 관련성	Rg3–CB1R 상호작용 (예비적)	미보고	GR 발현 상향, FKBP5 조절	본 장 종합

18.5 코르티솔은 무엇을 하도록 축을 켜는가

1984년 Munck(Allan Munck)와 동료들은 내분비학(endocrinology)의 오랜 가정을 전복하는 논문을 발표하였다

울트라디안 박동과 약물 투여

울트라디안 박동성을 고려하면, 글루코코르 [illegible] 지속 주입 또는 정맥 내 형 제제는 반드시 패 의 용량(bolus)을 적 에 투여하며, 그 대신에 [illegible] 펌프를 이용한 PVN 특이적 올트성 레칭 프링, 등은 성 시뮬레이션(Russell [illegible] 통[33]은 지에서 가이 50회 구성한다. 이 용량(pulsatile) vs. 제제(continuous) 간 에 의해 차이가 나고 [illegible] 이 있지만, 이 [illegible] 여, 543개 유전자가 투여 패턴에 의해 차 별 발현되었다. 이 중 [illegible]에 의해 조절되는 것으로 확인되었다. 이러한 결과는 HPA 축 기반 치료 설계에서 약물의 농도뿐 아니라 투여 패턴 자체가 중요한 변수임을 보여준다.

CB1R 길항제 AM251에 의한 DAGLα 억제 시 되먹임 약화

(1) 대조군(vehicle): 정상적인 되먹임 작동. (2) 부신절제(ADX): 코르티솔 공급 중단. (3) ADX + AM251: CB1R 차단 추가. (4) DAGLα 억제제 DO34 투여: 2-AG 합성 억제. 화살표 굵기는 되먹임 강도를 상징적으로 나타냄.

이 전사 [illegible] 이 [illegible] 이 [illegible] 이

(Munck 등, 1984). 전통적 견해는 코르티솔(cortisol)이 스트레스 반응 자체를 실행하는 호르몬이라 보았으나, Munck는 코르티솔의 진정한 역할이 스트레스 반응의 '조절(regulation)'에 있다고 재정의하였다. 핵심 관찰은 시간 순서에 있다. 위협 자극이 가해지면 면역계(immune system), 심혈관계, 대사계가 먼저 방어 반응을 개시하고, 코르티솔은 그 정점 이후에 상승하여 과잉 방어를 억제한다. 즉 코르티솔은 스트레스의 '실행자(executor)'가 아니라 '종결자(terminator)'이며, 글루코코르티코이드 수용체(GR, glucocorticoid receptor)가 이 종결 신호의 분자적 매개체이다.

Sapolsky(Robert Sapolsky) 등(2000)은 Munck의 개념을 확장하여 글루코코르티코이드 작용을 네 가지 범주 — 허용적(permissive), 억제적(suppressive), 자극적(stimulatory), 준비적(preparative) — 로 체계화하였다. 허용적 작용은 기저 농도의 코르티솔이 다른 스트레스 반응 매개체의 효과를 유지하는 것을 말한다. 대표적 예로, 글루코코르티코이드는 혈관 평활근의 카테콜아민 수용체(catecholamine receptor) 감수성을 유지하여 에피네프린(epinephrine)에 의한 혈관 수축이 정상적으로 일어나도록 한다(Yang과 Zhang, 2004). 부신피질 기능 부전(adrenal insufficiency) 환자에서 혈압이 유지되지 않는 이유가 바로 이 허용적 작용의 소실이다.

준비적 작용(preparative action)은 현재 스트레스에 직접 기여하지 않으나 다음 스트레스에 대비하는 반응을 유도하는 것이다. 코르티솔은 간(liver)의 포스포에놀피루브산 카르복시키나제(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)와 글루코스-6-포스파타제(glucose-6-phosphatase)를 전사적으로 상향 조절하여 당신생(gluconeogenesis) 역량을 강화한다(Hanson과 Reshef, 1997). 이 효소 유도는 GR이 해당 유전자 프로모터의 글루코코르티코이드 반응 요소(GRE, glucocorticoid response element)에 직접 결합하여 이루어지며, 수 시간의 지연을 거쳐 단백질 수준에서 발현된다. 결과적으로 다음 스트레스 에피소드 시 간의 포도당 방출 능력이 증대되어 있다.

억제적 작용(suppressive action)은 스트레스 반응이 과도해지는 것을 방지하는 기능으로, Munck 패러다임의 핵심이다. 코르티솔은 NF-κB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) 경로를 억제하여 염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine) — TNF-α(tumor necrosis factor-alpha), IL-1β(interleukin-1 beta), IL-6 — 의 전사를 감소시킨다[7]. 이 기전은 19장에서 상세히 논의할 항염증 작용의 분자적 기초이다. GR은 NF-κB의 p65 소단위와 직접 단백질-단백질 상호작용을 형성하여 전사 활성을 억제하는 동시에(transrepression), IκBα(inhibitor of kappa B alpha) 유전자를 상향 조절하여 NF-κB를 세포질에 격리한다(transactivation)(Scheinman 등, 1995).

자극적 작용(stimulatory action)은 코르티솔이 일부 방어 반응을 오히려 증강하는 역설적 기능이다. 예컨대 글루코코르티코이드는 간의 급성기 단백질(acute phase protein) 합성을 자극하고, 특정 조건에서 선천 면역(innate immunity)의 초기 단계를 촉진한다[8]. Dhabhar는 급성 스트레스가 면역세포의 피부 등 말초 조직으로의 재분배를 유도하여 상처 치유를 촉진함을 보였으며, 이 과정에서 코르티솔이 세포 이동을 매개하는 접착 분자(adhesion molecule) 발현에 관여한다. 따라서 코르티솔의 면역 효과는 단순한 '억제'가 아니라 시간과 맥락에 따른 '재구성(reconfiguration)'이다.

대사적 측면에서 코르티솔은 에너지 동원(energy mobilization)의 조율자이다. 지방 조직에서 호르몬 민감성 리파제(hormone-sensitive lipase)를 활성화하여 유리지방산(free fatty acid) 방출을 증가시키고, 근육에서 단백질 분해를 촉진하여 아미노산을 간으로 공급한다(Peckett 등, 2011). 그러나 이 반응이 만성화되면 내장 지방(visceral fat) 축적, 인슐린 저항성(insulin resistance), 근육 소모(sarcopenia)로 이어진다. Chrousos(George Chrousos)는 만성 스트레스에서 코르티솔의 지속적 상승이 '염증성 스트레스 가설(inflammatory stress hypothesis)'로 설명되는 대사증후군(metabolic syndrome)의 핵심 경로임을 제안하였다[9]. 이 모델에서 GR의 이중 제동 기능

— 자기 축 종결(HPA axis termination)과 방어 반응 종결(defense termination) — 이 동시에 손상되면, 코르티솔 과잉과 염증 과잉이 공존하는 병태생리학적 상태가 성립한다.

면역세포에서의 글루코코르티코이드 저항성(glucocorticoid resistance)은 GR의 이중 제동 기능이 비대칭적으로 손상될 수 있음을 보여주는 현상이다. 만성 염증 질환, 중증 천식(severe asthma), 패혈증(sepsis) 등에서 면역세포의 GR 신호 전달이 둔화되어 외인성 글루코코르티코이드에도 반응하지 않는 상태가 관찰된다(Bamberger 등, 1996). 기전으로는 GRβ(glucocorticoid receptor beta) 이소형의 과발현, GR의 인산화에 의한 핵 전위 억제, p38 MAPK(mitogen-activated protein kinase) 경로를 통한 GR 불활성화 등이 제안되었다. 이 현상은 코르티솔이 모든 조직에서 균일하게 작용하는 것이 아니라, 수용체 환경에 따라 '맥락 의존적 조절자(contextual modulator)'로 기능함을 시사한다.

GR은 미네랄로코르티코이드 수용체(MR, mineralocorticoid receptor)와 이종이합체(heterodimer)를 형성할 수 있으며, 이 GR–MR 상호작용은 해마(hippocampus)에서 HPA 축 되먹임의 민감도를 조율하는 데 중요하다(Trapp 등, 1994). 기저 코르티솔 농도에서는 MR이 우선적으로 점유되어(MR의 코르티솔 친화도는 GR의 약 10배) 긴장성(tonic) 억제를 제공하고, 스트레스 시 상승한 코르티솔이 GR을 점유하면서 추가적 음성 되먹임이 작동한다. GR–MR 이종이합체는 이 두 수용체의 전사 활성을 단독 동종이합체(homodimer)와 구별되는 방식으로 조절하여, 되먹임의 이득(gain)을 미세 조정한다. 따라서 코르티솔이 '무엇을 하도록 축을 켜는가'라는 질문의 답은 단일하지 않다 — 코르티솔은 수용체 조성, 시간적 맥락, 조직 환경에 따라 허용, 억제, 자극, 준비라는 다층적 작용을 실행하며, GR은 이 모든 작용의 최종 공통 경로(final common pathway)이다.

표 18-9. 코르티솔 작용의 네 범주와 대표적 생리 반응

범주	정의	대표적 예	분자 기전	출처
허용적(permissive)	기저 코르티솔이 다른 매개체의 효과를 유지	카테콜아민 수용체 감수성 유지	β-아드레날린 수용체 전사 유지	Yang과 Zhang(2004)
억제적(suppressive)	과잉 방어 반응을 종결	TNF-α, IL-1β, IL-6 전사 감소	GR–NF-κB transrepression	Barnes(1998)
자극적(stimulatory)	일부 방어를 증강	급성기 단백질 합성, 면역세포 재분배	간 APP 유전자 GRE transactivation	Dhabhar(2009)
준비적(preparative)	다음 스트레스에 대비	간 PEPCK·G6Pase 유도	GRE-매개 전사 활성화	Hanson과 Reshef(1997)

진세노사이드(ginsenoside)는 이러한 코르티솔 작용의 다층적 구조에 복수 지점에서 개입할 가능성이 있다. Rb_1은 in vitro에서 NF-κB 활성을 억제하여 GR의 억제적 작용과 유사한 방향의 효과를 나타내었으며(Oh 등, 2004), Rg_1은 200 mg/kg 용량으로 14일간 경구 투여한 수컷 Sprague–Dawley 랫트(n = 10/군)에서 부신 중량 감소 없이 혈장 코르티코스테론(corticosterone) 농도를 유의하게 낮추어(약 23% 감소, $p < 0.05$), HPA 축 되먹임을 강화하는 방향의 조절을 시사하였다(Attele 등, 1999). 그러나 이 효과가 Sapolsky 분류의 어느 범주에 해당하는지, 즉 진세노사이드가 억제적 작용을 강화하는 것인지 허용적 작용을 변조하는 것인지는 아직 규명되지 않았다. 향후 연구에서는 개별 진세노사이드를 코르티솔 작용의 네 범주 각각에 대해 체계적으로 평가할 필요가 있다.

18.6 설정점을 옮기는 것들

HPA 축의 되먹임은 고정된 항상성 기준점(homeostatic setpoint)을 중심으로 작동하는 것이 아니라, 발달 경험, 유전적 변이, 조직 국소 효소, 성호르몬 환경 등 다수의 인자에 의해 기준점 자체가 이동한다. 이 '설정점 이동(setpoint shift)'은 적응(adaptation)과 병리(pathology) 사이의 경계를 규정하며, McEwen(Bruce McEwen)이 제안한 '알로스타시스(allostasis)'

와 '알로스타틱 부하(allostatic load)' 개념의 분자적 기초이다[10]. 알로스타시스는 변화를 통한 안정성 달성을 의미하며, 설정점이 새로운 환경에 맞추어 재조정되는 과정을 포함한다. 그러나 반복적·만성적 스트레스로 이 재조정이 누적되면 알로스타틱 부하가 발생하여 심혈관 질환, 대사증후군, 우울증의 위험이 증가한다.

설정점을 결정하는 첫 번째 요인은 수용체 발현량(receptor expression level)이다. 해마(hippocampus)는 GR과 MR이 공동 발현되는 핵심 되먹임 부위로, 이 부위의 수용체 밀도가 HPA 축 민감도를 직접 결정한다. Weaver(Michael Weaver) 등(2004)은 생후 초기 어미의 양육 행동(licking and grooming, LG)이 자녀 랫트 해마의 GR 유전자(Nr3c1) 프로모터 엑손 1₇ 영역의 DNA 메틸화(methylation) 수준을 결정함을 보고하였다. 높은 LG를 받은 자녀는 해당 영역의 메틸화가 낮아 GR 발현이 증가하였고(대조군 대비 약 2배), 결과적으로 HPA 축 음성 되먹임이 강화되어 스트레스 후 코르티코스테론 회복이 빨랐다. 이 후성유전학적(epigenetic) 각인은 성체까지 지속되었으며, 히스톤 아세틸전이효소(histone acetyltransferase) 억제제인 트리코스타틴 A(trichostatin A)의 뇌실 내 주입으로 역전 가능하였다. 이 연구는 초기 환경이 핵수용체 발현의 후성유전학적 프로그래밍을 통해 평생의 스트레스 반응성을 설정함을 최초로 분자 수준에서 입증하였다.

설정점의 두 번째 결정 인자는 샤페론 조성(chaperone composition)이다. GR의 세포질 복합체에서 FKBP5(FK506-binding protein 5, 또는 FKBP51)는 GR의 코르티솔 친화도를 낮추고 핵 전위를 억제하는 공동 샤페론(co-chaperone)으로, 코르티솔 자극에 의해 FKBP5 유전자 자체가 상향 조절되는 초단파 음성 되먹임 고리(ultra-short negative feedback loop)를 형성한다(Vermeer 등, 2003). Binder(Elisabeth Binder) 등(2008)은 FKBP5 유전자의 단일 염기 다형성(single nucleotide polymorphism, SNP) — 특히 rs1360780, rs9296158, rs3800373 — 이 소아기 학대 경험과 상호작용하여 성인기 외상후 스트레스 장애(PTSD,

post-traumatic stress disorder) 발병 위험을 증가시킴을 보고하였다(n = 762, 지역사회 표본). 위험 대립유전자(risk allele)보유자에서 소아기 학대는 FKBP5 인트론(intron) 7의 탈메틸화를 유도하여 FKBP5 과발현 → GR 탈감작(desensitization) →코르티솔 상승이라는 경로를 확립하였다(Klengel 등, 2013). 이기전은 유전-환경 상호작용(gene-environment interaction)이핵수용체 샤페론 시스템을 통해 설정점을 영구적으로 변위시키는 대표적 사례이다.

세 번째 요인은 문지기 효소(gatekeeper enzyme)인 11β-하이드록시스테로이드 탈수소효소(11β-HSD, 11β-hydroxysteroid dehydrogenase)이다. 이 효소에는 두 이소형이 존재한다. 11β-HSD1(type 1)은 간, 지방 조직, 뇌, 면역세포에 발현되어 비활성 코르티손(cortisone)을 활성 코르티솔로 전환하는 환원 효소(reductase)로 기능하며, 조직 국소 코르티솔 농도를 혈중 농도 이상으로 증폭한다(Tomlinson 등, 2004). 반면 11β-HSD2(type 2)는 신장 원위 세뇨관(distal nephron), 태반(placenta), 결장(colon) 등에 발현되어 코르티솔을 코르티손으로 불활성화하는 산화 효소(oxidase)로 기능한다. 신장에서 11β-HSD2는 MR을 코르티솔로부터 보호하여 알도스테론(aldosterone)만이 MR을 활성화하도록 하는 수문장 역할을 한다. 11β-HSD2 결핍은 겉보기 미네랄로코르티코이드 과잉 증후군(apparent mineralocorticoid excess syndrome)을 유발한다(Stewart 등, 1988). 태반의 11β-HSD2는 모체 코르티솔이 태아에게 전달되는 것을 차단하여 태아의 HPA 축 설정점을 보호하며, 이 효소 활성의 저하는 태아 성장 제한(fetal growth restriction) 및 성인기 심혈관 위험 증가와 연관된다(Benediktsson 등, 1997).

네 번째 요인은 성호르몬 환경(sex hormone milieu)이다. 에스트로겐(estrogen)은 HPA 축 설정점에 복수 수준에서 영향을 미친다. 첫째, 에스트라디올(estradiol, E_2)은 시상하부(hypothalamus) PVN의 CRH(corticotropin-releasing hormone) 유전자 프로모터에 존재하는 에스트로겐 반응 요소(ERE, estrogen response element)를 통해 CRH 전사를 증가시

킨다(Vamvakopoulos와 Chrousos, 1993). 둘째, E_2 는 간에서 코르티솔 결합 글로불린(CBG, corticosteroid-bindingglobulin)의 합성을 상향 조절하여 총 코르티솔 농도를 높이지만유리(free) 코르티솔 분율은 상대적으로 유지한다. 셋째, 에스트로겐 수용체(ER)와 GR 사이의 상호작용은 전사 수준에서 복잡한 교차 대화(crosstalk)를 형성한다. ER α (estrogen receptoralpha)는 GRE에서 GR의 전사 활성을 조절할 수 있으며, 이GR-ER 이종상호작용은 여성의 스트레스 반응이 월경 주기(menstrual cycle)에 따라 변동하는 기초가 된다(Kudielka와Kirschbaum, 2005). 갑상선 호르몬(thyroid hormone)도 CBG합성에 영향을 미쳐, 갑상선 기능 항진증(hyperthyroidism)에서 CBG 감소가 관찰된다.

노화(aging)는 설정점 이동의 또 다른 주요 요인이다. 노인에서는 해마 GR 발현의 감소, 부신의 코르티솔 분비 지속 시간 연장, 코르티솔 일중 변동(diurnal variation)의 야간 저점(nadir) 상승이 관찰된다(Lupien 등, 1998). Lupien 등은 건강 노인 51명을 대상으로 한 종단 연구(3–6년 추적)에서 코르티솔 상승 궤적(increasing cortisol trajectory)을 보인 군이 해마 부피 감소(약 14%)와 명시적 기억(explicit memory) 저하를 나타냄을 보고하였다. 이는 코르티솔 과잉 → 해마 GR 하향 조절 → 되먹임 약화 → 코르티솔 추가 상승이라는 '글루코코르티코이드 폭포 가설(glucocorticoid cascade hypothesis)'(Sapolsky 등, 1986)의 인간 대상 검증이다.

반대 방향의 설정점 이동도 가능하다. 규칙적 운동(exercise)은 HPA 축 반응성을 하향 조정하는 것으로 보고되었다. 메타분석에서 12주 이상의 유산소 운동은 안정 시 코르티솔 농도를 유의하게 감소시켰으며[11], 운동 훈련된 개인은 심리사회적 스트레스(Trier Social Stress Test)에 대한 코르티솔 반응이 둔화되었다. 기전으로는 해마 GR 상향 조절, BDNF(brain-derived neurotrophic factor) 매개 해마 신경가소성(neuroplasticity) 증가, 부신 감수성 변화 등이 제안된다. 글루코코르티코이드 저항성(glucocorticoid resistance)과 글루코코르티코이드 과민성(glucocorticoid hypersensitivity)은 하나의 연속 스펙트럼

(spectrum)을 형성하며, 개인의 위치는 위에 기술한 네 요인의 총합에 의해 결정된다.

표 18-8. HPA 축 설정점을 이동시키는 주요 인자

인자	방향	기전	정량적 관찰	출처
해마 GR 메틸화 (초기 양육)	되먹임 약화 또는 강화	Nr3c1 프로모터 CpG 메틸화	고 LG군 GR 발현 ~2배 증가	Weaver 등(2004)
FKBP5 유전 변이	되먹임 약화	GR 세포질 잔류 증가	rs1360780 위험 대립유전자: PTSD OR 3.68	Binder 등(2008)
11β-HSD1 과발현	국소 코르티솔 증폭	코르티손→코르티솔 전환 증가	비만 지방조직 11β-HSD1 활성 2–3배 증가	Tomlinson 등(2004)
11β-HSD2 저하 (태반)	태아 코르티솔 노출 증가	모체 코르티솔 불활성화 저하	태아 성장 제한 위험 증가	Benediktsson 등(1997)
에스트라디올	CRH 상향·CBG 상향	ERE-매개 CRH 전사 증가	여성 코르티솔 반응성 남성 대비 ~15–20% 증가	Kudielka와 Kirschbaum(2005)
노화	되먹임 약화	해마 GR 감소, 부신 과분비	코르티솔 상승군 해마 부피 14% 감소	Lupien 등(1998)
운동 훈련	되먹임 강화	해마 GR·BDNF 증가	12주 유산소 운동 후 기저 코르티솔 유의 감소	Hackney(2006)

인삼(Panax ginseng)이 설정점 이동 인자에 미치는 영향에 대한 직접 증거는 아직 제한적이나, 주목할 만한 보고가 있다. Lee 등[54]은 만성 구속 스트레스(chronic restraint stress, 하루 2시간, 14일) 모델의 수컷 ICR 마우스(n = 8/군)에 인삼 총 사포닌 분획(total ginsenoside fraction) 100 mg/kg을 매일 경구 투여한 결과, 해마 GR 단백질 발현이 스트레스 대조군 대비 유의하게 회복되었으며(웨스턴 블롯 분석, $p < 0.01$), 동시에 혈장 코르티코스테론의 스트레스 반응 곡선하면적(area under the curve)이 약 30% 감소하였다. 이는 진세노사이드가 스트레스에 의한 해마 GR 하향 조절을 방지하여 되먹임 설정점의 상향 편위를 억제하는 방향으로 작용할 수 있음을 시사한다. 그러나 이 효과가 GR 프로모터 메틸화 변화, FKBP5 발현 조절, 또는 11β-HSD 활성 변화 중 어느 경로를 통해 매개되는지는 후속 연구가 필요하다.

18.7 리듬을 만드는 되먹임 — 코르티솔의 하루

코르티솔의 일중 변동(diurnal variation)은 HPA 축 되먹임 회로와 시교차상핵(SCN, suprachiasmatic nucleus) 시계의 합작물이다. SCN은 망막-시상하부 경로(retinohypothalamic tract)를 통해 광주기(photoperiod) 정보를 수신하고, 시상하부 뇌실곁핵(PVN, paraventricular nucleus)으로 다시냅스(multisynaptic) 신경 투사를 보내어 CRH 뉴런의 활성을 시간 의존적으로 조절한다(Buijs 등, 2003). Buijs는 랫트에서 SCN → 시상하부배내측핵(DMH, dorsomedial hypothalamus) → PVN 경로가 코르티코스테론 리듬의 신경 기반임을 역행성 추적자(retrograde tracer) 및 병변(lesion) 실험으로 입증하였다. 이 경로의 신호는 GABA성(GABAergic) 억제 뉴런을 경유하여 PVN CRH 뉴런에 시간 게이트(temporal gate)를 제공한다.

기상 직후에 나타나는 코르티솔 각성 반응(CAR, cortisol awakening response)은 일중 리듬과 구별되는 독립적 현상이다. CAR은 기상 후 20–30분 이내에 코르티솔이 50–100% 급상승하는 것으로, 기상이라는 사건 자체가 촉발하는 능동적 부신 활성화를 반영한다(Pruessner 등, 1997). CAR의 크기는 SCN 시계보다는 전날의 스트레스 예기(anticipation), 수면 질, 해마 기능에 더 강하게 영향받으며, 해마 부피와 양의 상관을 보인다(Buchanan 등, 2004). 따라서 CAR은 HPA 축 되먹임 건강의 독립적 지표로서, 일중 리듬 진폭(amplitude)과는 다른 정보를 제공한다. 임상적으로 CAR 둔화는 PTSD와 번아웃 증후군(burnout syndrome)에서, CAR 증대는 주요 우울 장애(major depressive disorder)의 일부 아형에서 관찰된다.

코르티솔의 시간 구조는 24시간 주기(circadian)와 함께 초일주기(ultradian) 박동성(pulsatility)도 포함한다. Lightman(Stafford Lightman)과 Conway-Campbell(Becky Conway-Campbell)(2010)은 코르티솔이 약 60–90분 간격의 박동(pulse)으로 분비되며, 이 박동이 GR의 핵-세포질 셔틀링(nuclear-cytoplasmic shuttling)을 주기적으로 구동함을 보고하였다. 지속적(constant) 글루코코르티코이드 투여는 박동적

투여와 비교하여 GR 표적 유전자의 전사 프로파일이 현저히 다르며, 해마 시냅스 가소성(synaptic plasticity)에 대한 효과도 상이하다(Sarabdjitsingh 등, 2010). 이는 GR이 단순한 리간드 농도가 아닌 리간드의 '시간적 패턴(temporal pattern)'을 해독하는 수용체임을 의미한다. 박동성 소실은 쿠싱 증후군(Cushingsyndrome), 만성 외인성 글루코코르티코이드 투여, 노화에서 관찰되며, 이 자체가 GR 신호 왜곡의 원인이 될 수 있다.

시계 유전자(clock gene)는 부신 피질(adrenal cortex) 자체의 스테로이드 합성 능력에 국소 리듬을 부여한다. 부신은 자체적인 말초 시계를 보유하며, StAR(steroidogenic acute regulatory protein), CYP11A1(cholesterol side-chain cleavage enzyme) 등 스테로이드 합성 효소 유전자의 발현이 BMAL1(brain and muscle ARNT-like 1)과 CLOCK(circadian locomotor output cycles kaput) 이종이합체에 의해 전사적으로 조절된다(Son 등, 2008). 부신 특이적 Bmal1 녹아웃 마우스에서는 코르티코스테론 리듬의 진폭이 현저히 감소하였으나 완전히 소실되지는 않아, 중추 시계(SCN)와 말초 시계(부신)가 리듬 생성에 각각 기여함을 시사한다.

리듬의 편평화(flattening) — 새벽 정점(dawn peak)의 하강과 야간 최저점(nadir)의 상승 — 는 되먹임 건강의 악화를 반영하는 통합 지표이다. Sephton(Sandra Sephton) 등(2000)은 전이성 유방암(metastatic breast cancer) 환자 104명에서 타액 코르티솔(salivary cortisol) 일중 기울기(diurnal slope)를 측정하여, 기울기가 편평한 군이 가파른 군에 비해 유의하게 짧은 생존 기간을 보임을 보고하였다(중앙 생존 기간 차이 약 2년, $p < 0.01$). 유사한 편평화는 만성 피로 증후군(chronic fatigue syndrome)(Nater 등, 2008), 주요 우울 장애, 외상성 뇌 손상(traumatic brain injury) 후에도 관찰된다. 따라서 코르티솔 리듬의 형태(shape)는 단일 시점 절대 농도보다 HPA 축 기능의 더 충실한 지표이다.

코르티솔 측정 방법론의 발전은 리듬 분석의 정밀도를 높여왔다. 타액 코르티솔은 유리 코르티솔을 반영하며 비침습적(non-invasive) 반복 채취가 가능하여 일중 프로파일링의 표준

이 되었다(Kirschbaum과 Hellhammer, 1994). 최근에는 모발 코르티솔(hair cortisol) 측정이 도입되어, 모발 1 cm 분절이 약1개월간의 평균 코르티솔 노출을 반영한다(Stalder 등, 2017).모발 코르티솔은 만성 스트레스, 쿠싱 증후군, 비만의 장기 코르티솔 부담을 평가하는 데 유용하나, 리듬 정보는 제공하지 못한다. 수학적으로 코르티솔 리듬은 코사인 함수(cosinor analysis)를 이용하여 중위값(MESOR), 진폭(amplitude), 극위상(acrophase)으로 매개변수화되며, 다수 시점의 데이터가 필요하다.

멜라토닌(melatonin)과 코르티솔의 결합(coupling)은 SCN 시계의 두 주요 출력 사이의 위상 관계를 반영한다. 멜라토닌은 야간에 상승하고 코르티솔은 새벽에 상승하여 약 180도의 위상 차이를 유지한다. 이 위상 관계의 교란은 교대 근무(shift work), 시차 증후군(jet lag), 고령에서 관찰되며, 대사 장애와 면역 기능 이상의 위험 인자이다(Leproult 등, 2001). GR과 멜라토닌 수용체(MT1, MT2) 사이의 직접적 분자 교차 대화는 아직 충분히 규명되지 않았으나, 멜라토닌이 부신 피질세포에서 코르티솔 합성을 억제한다는 in vitro 증거가 있다(Torres-Farfan 등, 2003).

표 18-9. 코르티솔 리듬 매개변수와 임상적 의의

매개변수	정상 범위	측정법	임상적 의의	출처
새벽 정점(acrophase)	06:00–09:00, 10–25 μg/dL	혈중 또는 타액	정점 지연: 위상 지연 장애	Pruessner 등 (1997)
야간 최저점(nadir)	23:00–02:00, <1.8 μg/dL(타액)	타액 심야 채취	최저점 상승: 쿠싱 선별 지표	Kirschbaum과 Hellhammer(1994)
CAR 증가율	기상 후 30분, 50–100% 상승	타액 기상 직후 연속 채취	CAR 둔화: PTSD, 번아웃	Buchanan 등 (2004)
일중 기울기(diurnal slope)	음의 기울기(정상)	타액 4–6회/일	편평 기울기: 암 예후 불량, 우울증	Sephton 등(2000)
울트라디안 주기	60–90분 간격 박동	20분 간격 연속 채혈	박동 소실: 쿠싱, 노화	Lightman과 Conway-Campbell(2010)
모발 코르티솔	정상 성인 ~7–18 pg/mg	ELISA/LC-MS	만성 코르티솔 부담 지표	Stalder 등(2017)

인삼과 코르티솔 리듬의 관계를 직접 조사한 연구는 극히 드물다. 그러나 Kaneko 등 [55]은 건강한 대학생 지원자(n = 12) 대상 이중맹검 위약 대조 교차 설계(crossover design) 시험에서, 고려인삼 추출물(Korean red ginseng extract) 3 g/일을 7일간 투여한 후 타액 코르티솔 일중 프로파일을 측정하였다. 인삼 투여 기간에 새벽 정점 농도는 위약과 유의한 차이가 없었으나, 오후–저녁 구간의 코르티솔 감소 기울기가 위약 대비 더 가팔라지는 경향(p = 0.07)을 보였다. 이 결과는 통계적 유의성에 도달하지 못하였으나, 인삼이 코르티솔 리듬의 진폭을 강화하는 방향으로 작용할 가능성을 제안한다. 진세노사이드의 리듬 효과를 정밀하게 평가하려면 CAR, 울트라디안 박동, 일중 기울기를 모두 포함하는 다시점 타액 코르티솔 프로토콜이 필수적이다.

18.8 다른 두 축 — 갑상선과 생식

시상하부–뇌하수체 축은 HPA 축만 존재하는 것이 아니다. 시상하부–뇌하수체–갑상선(HPT, hypothalamic–pituitary–thyroid) 축과 시상하부–뇌하수체–생식선(HPG, hypothalamic–pituitary–gonadal) 축 역시 핵수용체가 매개하

는 되먹임 회로에 의해 조절된다. 세 축 모두에서 말단 호르몬의 핵수용체 — HPA의 GR, HPT의 TR(thyroid hormonereceptor, 갑상선 호르몬 수용체), HPG의 ER(estrogenreceptor, 에스트로겐 수용체) 및 PR(progesterone receptor, 프로게스테론 수용체) — 가 자기 축의 상위 단계를 억제하는 음성되먹임을 실행한다. 이 통일 원리 속에서 각 축은 고유한 비선형 특성을 보유한다.

HPT 축의 핵심 특성은 로그 스케일 증폭(log-scale amplification)이다. 유리 T_4 (free thyroxine) 농도가 정상 범위 내에서 2배 변동할 때 TSH(thyroid-stimulating hormone, 갑상선 자극 호르몬) 농도는 약 100배 변동한다(Andersen 등, 2002). 이 초민감(ultrasensitive) 관계는 TSH 유전자의 음성 TRE(negative thyroid response element, nTRE)에서 TR이 리간드 결합 여부에 따라 전사 활성자에서 억제자로 전환되는 기전에 기인한다. 리간드 비결합 상태의 TR은 TSH 유전자의 전사를 오히려 촉진하는 리간드 비의존적 활성자(ligand-independent activator)로 기능하고, T_3 (triiodothyronine) 결합 시 핵수용체 공동억제자(corepressor) NCoR(nuclear receptor corepressor)과 SMRT(silencing mediator for retinoid and thyroid receptors)를 해리하면서 공동활성자(coactivator)를 모집하여 전사를 억제한다(Hollenberg 등, 1995). 따라서 TR은 이 축에서 '리간드 스위치(ligand switch)' 방식으로 작동하며, 이는 GR이 리간드 결합 후에만 핵으로 전위하여 전사를 활성화하는 방식과 근본적으로 다르다.

TR 이소형(isoform)의 조직 특이적 분포는 되먹임의 해부학적 정밀성을 제공한다. TRα1(thyroid hormone receptor alpha 1)은 심장, 골격, 뇌에 우세하게 발현되어 갑상선 호르몬의 대사 효과를 주로 매개하는 반면, TRβ1(thyroid hormone receptor beta 1)은 간과 신장에, TRβ2(thyroid hormone receptor beta 2)는 뇌하수체 갑상선자극세포(thyrotroph)와 시상하부에 특이적으로 발현된다(Forrest와 Vennström, 2000). HPT 축 음성 되먹임은 TRβ2가 독점적으로 매개하며, TRβ2

녹아웃 마우스에서는 갑상선 호르몬 저항성 증후군(resistance to thyroid hormone syndrome)이 발생하여 T_3·T_4 가 상승해도 TSH가 억제되지 않는다(Abel 등, 2001). 이 이소형 특이성은 HPT 축 되먹임이 말초 갑상선 작용과 독립적으로 조절될 수 있음을 의미한다.

탈요오드화효소(deiodinase) — D1(type 1 deiodinase), D2(type 2 deiodinase), D3(type 3 deiodinase) — 는 HPT 축의 '문지기 효소'로서, 11β-HSD가 HPA 축에서 하는 역할에 대응한다. D2는 뇌하수체, 뇌, 갈색 지방에 발현되어 T_4 를 활성형 T_3 로 전환하며, 뇌하수체 내 T_3 농도를 혈중 T_3 보다 높게 유지하여 TSH 억제의 민감도를 높인다(Bianco 등, 2002). D3는 태반, 뇌 특정 영역, 태아 조직에서 T_3 를 비활성 역 T_3 (reverse T_3, rT_3)로 전환하여 국소 갑상선 호르몬 작용을 감소시킨다. 비갑상선 질환 증후군(non-thyroidal illness syndrome, NTIS) — 중증 전신 질환 시 T_3 감소, rT_3 증가, TSH 정상 또는 저하가 관찰되는 상태 — 은 D1 활성 감소와 D3 활성 증가가 복합되어 발생하며, 이때 TSH가 적절히 상승하지 않는 것은 시상하부 D2에 의한 국소 T_3 유지가 중추 되먹임을 '정상'으로 오인하게 만들기 때문으로 해석된다(Fliers 등, 2006). 이 현상은 글루코코르티코이드와도 연관되어, 코르티솔 과잉이 D1·D3 활성 비율을 변화시켜 NTIS와 유사한 갑상선 호르몬 프로파일을 유도할 수 있다.

HPG 축의 가장 두드러진 특성은 되먹임의 극성 전환(polarity switch)이다. 에스트라디올(E_2)은 대부분의 시기에 GnRH(gonadotropin-releasing hormone, 성선자극호르몬 방출 호르몬)와 LH(luteinizing hormone, 황체화 호르몬) 분비를 억제하는 음성 되먹임을 실행하지만, 배란 전 E_2 가 임계 농도(약 200 pg/mL)를 48시간 이상 유지하면 양성 되먹임(positive feedback)으로 전환되어 GnRH/LH 급등(surge)을 유발한다[12]. 이 전환의 분자 기전에서 핵심 역할을 하는 것이 키스펩틴(kisspeptin) 뉴런이다. 시상하부 궁상핵(arcuate nucleus, ARC)의 KNDy 뉴런 — kisspeptin, neurokinin B(NKB), dynorphin을 공동 발현 — 은 음성 되먹임 경로를 매개하며, ERα를 통해

E_2 에 의해 억제된다(Lehman 등, 2010). 반면 시상하부 전복측 뇌실주위핵(AVPV, anteroventral periventricular nucleus, 설치 류) 또는 이에 대응하는 인간의 영역에서 키스펩틴 뉴런은 ERα 를 통해 E_2 에 의해 활성화되어 양성 되먹임을 매개한다.

ERα (estrogen receptor alpha)와 ERβ (estrogen receptor beta)는 HPG 축 되먹임에서 구별되는 역할을 한다. 유전자 녹아웃 연구에서 ERα (Nr3a1) 결실 마우스는 LH가 지속적으로 상승하여 음성 되먹임이 완전히 소실된 반면, ERβ (Nr3a2) 결실 마우스에서는 LH 되먹임이 대체로 유지되었다(Couse와 Korach, 1999). 따라서 HPG 축 음성 되먹임은 ERα 가 주도한다. 그러나 ERβ 는 난소 내 과립막세포(granulosa cell)에서 FSH(follicle-stimulating hormone) 반응성과 배란 과정에 기여하므로, HPG 축 전체의 기능적 완전성에는 두 이소형 모두가 필요하다. 프로게스테론 수용체(PR)는 황체기(luteal phase)에서 프로게스테론(progesterone)에 의해 활성화되어 GnRH 박동 빈도를 감소시키는 추가적 음성 되먹임 층위를 제공한다. GR-ER 이종상호작용(heterodimer interaction)은 스트레스 시 HPA 축이 HPG 축을 억제하는 기전의 하나로, 코르티솔 과잉이 ERα 매개 키스펩틴 발현을 하향 조절하여 GnRH 분비를 감소시킨다(Oakley 등, 2013).

폐경(menopause)은 되먹임 상실(feedback loss)의 자연적 모델이다. 난소 기능 소진으로 E_2 가 급격히 감소하면, 음성 되먹임이 소실되어 FSH·LH가 지속적으로 상승한다. 이 상태에서 GnRH 뉴런은 더 이상 말단 호르몬의 억제를 받지 않아 자유롭게 활성화되며, 이것이 혈관운동 증상(vasomotor symptoms, 안면홍조)의 한 기전으로 제안된다(Rance 등, 2013). 폐경기 전이(menopausal transition)에서 관찰되는 코르티솔 상승도 E_2 감소에 의한 HPA 축 설정점 이동으로 부분적으로 설명되며, 이는 18.6절에서 논의한 성호르몬 환경에 의한 설정점 조절과 연결된다.

표 18-8. 세 내분비 축의 되먹임 기전 비교

특성	HPA 축	HPT 축	HPG 축
방출 호르몬	CRH	TRH	GnRH
뇌하수체 호르몬	ACTH	TSH	LH/FSH
말단 호르몬	코르티솔	T_3 /T_4	E_2 /프로게스테론/테스토스테론
되먹임 수용체	GR (NR3C1)	TRβ2 (NR1A2)	ERα (NR3A1), PR (NR3C3)
되먹임 특성	단순 음성	로그 스케일 초민감	음성 → 양성 극성 전환
문지기 효소	11β-HSD1/2	D1, D2, D3	아로마타제(aromatase)
이종이합체	GR–MR	TRα–TRβ (제한적)	ERα–ERβ (제한적)
되먹임 상실 모델	부신 기능 부전	NTIS, TR 저항성	폐경
출처	Bamberger 등(1996)	Bianco 등(2002)	Herbison(2008)

인삼이 HPT 및 HPG 축에 미치는 효과에 관한 연구는 HPA 축 대비 상대적으로 적으나, 의미 있는 보고가 존재한다. Lee 등[56]은 고려인삼 추출물(Korean red ginseng, KRG) 1.5 g/일을 12주간 투여한 폐경 여성(n = 72, 이중맹검 위약 대조) 무작위 배정시험에서, KRG군이 위약군 대비 혈청 E_2 의 유의한 변화 없이 폐경 증상 척도(Kupperman index)의 개선을 보였다($p < 0.05$). 갑상선 축과 관련하여 Chung 등[57]은 진세노사이드 Rb_1 이 랫트 갑상선 세포주(FRTL-5)에서 TSH 자극 나트륨-요오드 공수송체(sodium-iodide symporter, NIS) 발현을 변조하였음을 보고하였다(10 μM 농도, 48시간 처리). 이 결과들은 진세노사이드가 HPT·HPG 축에서도 핵수용체 매개 되먹임에 개입할 수 있음을 시사하나, 되먹임 회로 전체에 대한 체계적 평가는 아직 이루어지지 않았다.

18.9 자율신경이라는 빠른 출력

시상하부 뇌실곁핵(PVN)은 두 가지 출력 채널을 보유한다. 느린 채널은 CRH → ACTH → 코르티솔로 이어지는 내분비 경로로 수 분에서 수 시간의 시간 상수(time constant)를 갖는다.

빠른 채널은 뇌간(brainstem)과 척수(spinal cord)로의 직접 신경 투사를 통해 자율신경계(ANS, autonomic nervous system)를 수 초 이내에 활성화하는 경로이다. PVN의 전자율신경(pre-autonomic) 뉴런은 연수(medulla)의 고립로핵(NTS,nucleus of the solitary tract), 미주신경 등핵(dorsal motornucleus of the vagus, DMNV), 복외측연수(RVLM, rostralventrolateral medulla)로 투사하여 교감신경(sympathetic) 및부교감신경(parasympathetic) 유출(outflow)을 조절한다(Swanson과 Kuypers, 1980).

교감-부신수질 계통(SAM, sympatho-adrenomedullary system)은 빠른 출력의 가장 극적인 표현이다. PVN → RVLM → 척수 중간외측세포기둥(intermediolateral cell column, IML) → 내장 교감절전 뉴런(preganglionic neuron) → 부신 수질(adrenal medulla) 경로를 통해 에피네프린(epinephrine)과 노르에피네프린(norepinephrine)이 혈중으로 방출된다. 이 과정은 CRH에 의한 ACTH 분비보다 훨씬 빠르게 진행되어, 스트레스 자극 후 수 초 이내에 심박수 증가, 기관지 확장, 간 글리코겐 분해가 시작된다. SAM 계통과 HPA 축은 병렬(parallel)로 작동하면서도 상호 강화한다. 에피네프린은 부신 피질의 ACTH 감수성을 높이고, 코르티솔은 부신 수질의 페닐에탄올아민 N-메틸전이효소(PNMT, phenylethanolamine N-methyltransferase) 발현을 유도하여 노르에피네프린의 에피네프린 전환을 촉진한다[13].

부교감신경계(parasympathetic nervous system), 특히 미주신경(vagus nerve)은 '제동(brake)' 기능을 제공한다. Porges(Stephen Porges)의 다미주신경 이론(polyvagal theory)은 자율신경 조절을 세 계층 — 배쪽 미주신경 복합체(ventral vagal complex)에 의한 사회적 관여(social engagement), 교감신경에 의한 동원(mobilization), 등쪽 미주신경(dorsal vagal complex)에 의한 부동화(immobilization) — 으로 구분하였다[14]. 이 이론의 임상적 적용에 대해서는 논란이 있으나, 미주신경 긴장도(vagal tone)가 스트레스 회복력(resilience)과 양의 상관을 보인다는 역학적 관찰은 널리 지지된다. PVN에서 DMNV와

의핵(nucleus ambiguus)으로의 투사는 미주신경 유출의 시상하부적 조절 경로를 형성하며, CRH는 이 경로를 통해 미주신경 긴장도를 감소시킨다[14].

청반(LC, locus coeruleus)은 뇌의 주요 노르에피네프린 공급원이며, CRH와 노르에피네프린 사이의 상호 촉진 고리(reciprocal excitatory loop)가 스트레스 반응의 각성(arousal) 구성 요소를 형성한다. Valentino(Rita Valentino)와 Van Bockstaele [73]는 CRH가 LC 뉴런의 CRH1 수용체(CRHR1)를 활성화하여 노르에피네프린 방출을 증가시키고, LC 유래 노르에피네프린이 다시 PVN의 CRH 뉴런을 자극하는 양성 되먹임 고리를 입증하였다. 이 CRH–노르에피네프린 고리는 급성 스트레스에서는 적응적이나, 만성 활성화 시 과각성(hyperarousal), 불안, 수면 장애의 신경 기반이 된다. 이 고리의 종결에는 GR 매개 코르티솔 되먹임이 CRH 전사를 억제하는 경로가 기여하므로, GR 기능 저하 시 CRH–노르에피네프린 고리가 제동 없이 지속될 수 있다.

자율신경 기능의 정량적 평가에서 심박변이도(HRV, heart rate variability)는 가장 널리 사용되는 지표이다. HRV의 주파수 영역 분석에서 고주파 성분(HF, high frequency, 0.15 – 0.4 Hz)은 호흡동조성 부정맥(respiratory sinus arrhythmia)을 반영하며 미주신경 긴장도의 지표로 해석된다(Task Force, 1996). 저주파 성분(LF, low frequency, 0.04 – 0.15 Hz)은 교감신경과 부교감신경의 복합 기여를 반영하며, LF/HF 비는 교감–부교감 균형의 지표로 사용되어 왔으나, 이 해석의 타당성에 대해서는 상당한 논란이 있다[15]. 시간 영역 분석에서 RMSSD(root mean square of successive RR interval differences)는 HF와 높은 상관을 보여 미주신경 기능의 간편 지표로 활용된다.

심혈관 미주반사(cardiovagal baroreflex)는 자율신경 되먹임의 원형(archetype)이다. 대동맥궁(aortic arch)과 경동맥동(carotid sinus)의 압력수용체(baroreceptor)가 혈압 상승을 감지하면, 구심성 신호가 NTS를 경유하여 미주신경 유출을 증가시키고 교감신경 유출을 감소시켜 심박수와 말초 혈관 저항을

낮춘다. 이 반사의 민감도(BRS, baroreflex sensitivity)는 ms/mmHg 단위로 정량화되며, BRS 저하는 심부전(heartfailure), 당뇨병(diabetes mellitus), 노화에서 관찰되고 심혈관사건의 독립적 예측 인자이다(La Rovere 등, 1998). 바로반사되먹임은 HPA 축 되먹임과 구조적으로 유사하나, 시간 상수가 수 초로 극히 짧아 내분비 되먹임과는 수 자릿수(orders ofmagnitude) 차이를 보인다.

자율신경계는 대사 조절에도 직접 관여한다. 교감신경은 지방 조직의 β_3 -아드레날린 수용체를 통해 지방분해(lipolysis)를 촉진하고, 간의 α_1 - 및 β_2 -아드레날린 수용체를 통해 당원분해(glycogenolysis)와 당신생을 자극한다. 미주신경은 췌장 β 세포의 무스카린 M_3 수용체를 통해 인슐린 분비를 촉진한다[16]. 따라서 자율신경 불균형은 내분비 독립적으로 대사증후군에 기여할 수 있으며, HPA 축 과활성화에 의한 교감신경 우위와 미주신경 억제가 대사 악화를 증폭하는 경로를 형성한다. 동공측정(pupillometry)과 교감신경 피부 반응(sympathetic skin response, SSR)은 HRV를 보완하는 자율신경 평가법으로, 동공 확장은 교감신경 활성의, 동공 수축은 부교감신경 활성의 지표이다(Bitsios 등, 1996).

표 18-9. 자율신경 기능 평가 지표와 생리학적 상관물

측정 지표	반영하는 자율신경 분지	측정법	정상 참고치(성인)	임상적 의의	출처
HF-HRV (0.15–0.4 Hz)	부교감(미주)	심전도 주파수 분석	ln(HF) ~5.5–8.5 ln ms²	미주긴장도 저하: 심혈관 위험	Task Force(1996)
LF/HF 비	교감-부교감 비(논란적)	심전도 주파수 분석	~1.0–2.0	해석 주의 필요	Billman(2013)
RMSSD	부교감(미주)	연속 RR 간격 차이	~27–45 ms	HF 대리 지표, 간편 평가	Task Force(1996)
BRS	심혈관 미주반사	혈압-심박 상관	~10–15 ms/mmHg(청년)	BRS 저하: 심부전 예후 불량	La Rovere 등(1998)
동공광반사 잠복기	부교감(동공괄약근)	적외선 동공계	~200–300 ms	연장: 자율신경병증	Bitsios 등(1996)
SSR 진폭	교감(발한)	피부 전도도	~0.5–2.0 mV	소실: 말초 신경병증	Bitsios 등(1996)

인삼이 자율신경 기능에 미치는 효과는 HRV를 지표로 한 복수의 임상 연구에서 보고되었다. Rhee 등 [58]은 폐경기 여성 60명을 대상으로 한 무작위배정 이중맹검 위약 대조 시험에서, 고려홍삼(Korean red ginseng) 3 g/일을 12주간 투여한 결과 HF-HRV가 위약군 대비 유의하게 증가하였으며($p < 0.05$), LF/HF 비는 감소 경향을 보였다. 이는 인삼이 미주신경 긴장도를 강화하는 방향으로 자율신경 균형을 변조할 수 있음을 시사한다. 기전으로는 진세노사이드 Rb_1 의 일산화질소(NO, nitric oxide) 합성효소 활성 증가를 통한 혈관 확장과 바로반사 민감도 향상이 제안되었으나(Kim 등, 2012), PVN 전자율신경 뉴런에 대한 직접 효과는 아직 검증되지 않았다. 자율신경계는 내분비 출력보다 수 자릿수 빠른 시간 상수로 작동하므로, 진세노사이드의 자율신경 효과를 평가할 때에는 급성(투여 후 수 시간) 및 만성(수 주 투여) 프로토콜을 구분하여 설계할 필요가 있다.

18.10 축들 사이의 되먹임 간섭

시상하부-뇌하수체-부신(HPA), 시상하부-뇌하수체-생식선(HPG), 시상하부-뇌하수체-갑상선(HPT)의 세 축은 독립적으로 되먹임을 수행하는 것이 아니라, 공통 시상하부 핵(hypothalamic nuclei)과 핵수용체 전사 기구를 공유하면서 상호 간섭(inter-axis interference)한다. 만성적 코르티솔(cortisol) 상승은 생식선자극호르몬분비호르몬(GnRH) 박동성 분비를 억제하고(Rivest와 Rivier, 1995), 동시에 갑상선자극호르몬(TSH) 분비를 감소시킨다(Helmreich 등, 2005). 이러한 현상은 제16장에서 다룬 시소 효과(seesaw effect)의 신경내분비적 구현이며, HPA 축 활성화가 HPG 및 HPT 축을 동시에 억압하는 교차 되먹임(cross-feedback)의 전형적 사례이다. 글루코코르티코이드 수용체(GR, glucocorticoid receptor)는 이 간섭의 핵심 매개자로, GnRH 유전자 프로모터에 직접 결합하여 전사를 억제할 뿐 아니라(Chandran 등, 1994), CRH 뉴런과의 시냅스 연결을 통해 간접적으로도 생식축을 조절한다.

GR에 의한 GnRH 유전자 억제의 분자 기전은 Oakley 등 [59]이 상세히 규명하였다. GR은 GnRH 프로모터의 음성 글루코코르티코이드 반응 요소(negative glucocorticoid response element, nGRE)에 결합하여 전사를 직접 억제한다. 또한 GR은 AP-1과 NF-κB 같은 전사인자와의 단백질-단백질 상호작용(transrepression)을 통해서도 GnRH 발현을 감소시킨다. 이 과정에서 GR의 DNA 결합 도메인(DBD)과 리간드 결합 도메인(LBD) 모두가 필요하며, 합성 글루코코르티코이드인 덱사메타손(dexamethasone) 100 nM 처리 시 GT1-7 세포주에서 GnRH mRNA가 대조군 대비 약 60% 감소하는 것으로 보고되었다(Gore 등, 2006). 이는 스트레스 상황에서 코르티솔 농도가 생리적 범위(400–700 nM)에 도달할 때 생식축 억제가 충분히 일어날 수 있음을 의미한다.

부신피질자극호르몬분비호르몬(CRH, corticotropin-releasing hormone)은 GnRH 억제의 또 다른 주요 매개 경로이다. CRH는 시상하부 실방핵(PVN, paraventricular nucleus)에서 분비되어 직접적으로 GnRH 뉴런의 활동을 억제하는데, 이 작용은 CRH 수용체 1형(CRHR1)을 통해 매개된다(Rivest와 Rivier, 1995). CRH 10 μg을 뇌실내(intracerebroventricular, ICV) 투여한 수컷 쥐에서 황체형성호르몬(LH) 박동 빈도가 투여 전 대비 70% 이상 감소하였으며, CRHR1 길항제인 안탈라민(antalarmin) 전처리로 이 효과가 완전히 차단되었다(Li 등, 2010). CRH 뉴런은 또한 활궁핵(arcuate nucleus)의 키스펩틴(kisspeptin) 뉴런에 억제성 입력을 전달하는데, 키스펩틴은 GnRH 뉴런의 가장 강력한 상위 활성화 신호이므로 이 경로의 차단은 생식축 억제를 더욱 심화시킨다(Kinsey-Jones 등, 2009).

β-엔도르핀(β-endorphin)은 스트레스에 의한 생식 억제의 세 번째 매개자이다. 스트레스 시 뇌하수체 전엽(anterior pituitary)과 시상하부에서 프로오피오멜라노코르틴(POMC, proopiomelanocortin)으로부터 동시에 분비되는 β-엔도르핀은 μ-오피오이드 수용체(MOR)를 통해 GnRH 뉴런의 박동 발생기(pulse generator)를 억제한다[17]. 날록손(naloxone,

MOR 길항제) 4 mg 정맥주사 후 건강 여성에서 LH 박동 빈도가 유의하게 증가하는 것은 기저 상태에서도 내인성 오피오이드에 의한 긴장성 억제(tonic suppression)가 존재함을 보여준다(Quigley와 Yen, 1980). 이 오피오이드 매개 억제는 만성 스트레스 상태에서 특히 강화되며, 기능성 시상하부성 무월경(functional hypothalamic amenorrhea, FHA)의 핵심 병리 기전으로 인정된다.

FHA는 축 간 간섭의 임상적 전형이다. FHA 환자에서 24시간 코르티솔 분비량은 정상 대조군보다 약 20% 높고, 코르티솔의 일주기 변동 폭(diurnal amplitude)은 감소하며, CRH 자극에 대한 ACTH 반응은 둔화된다(Berga 등, 1989). 동시에 LH 박동 빈도는 6–8회/24시간에서 0–2회/24시간으로 격감하고, 갑상선 기능도 유리 T3(free triiodothyronine) 감소와 역 T3(reverse T3, rT3) 증가를 보인다. 이러한 HPT 축 변화는 탈요오드효소(deiodinase) 활성 변화에 기인하는데, 코르티솔은 1형 탈요오드효소(D1)와 2형 탈요오드효소(D2)의 발현을 감소시키고 3형 탈요오드효소(D3, T4/T3를 불활성형으로 전환)의 발현을 증가시킨다(Bianco 등, 2002). FHA에서 관찰되는 이 패턴은 제17장에서 논의한 자원 배분(resource allocation) 원리의 분자적 구현이다.

병적 비갑상선질환증후군(sick euthyroid syndrome, SES) 역시 축 간 간섭의 표현형이다. 중환자에서 코르티솔, 사이토카인(IL-1β, IL-6, TNF-α) 상승이 동시에 일어나면, 시상하부 TRH 발현이 감소하고 뇌하수체 TSH 분비가 둔화되며, 말초 D1/D2 활성이 저하되어 T3가 급감한다(Warner와 Bhatt, 2006). 이 과정에서 NF-κB와 GR의 전사적 길항(transcriptional antagonism)이 핵심 역할을 한다. 활성화된 NF-κB는 GR과 물리적으로 결합하여 GR의 표적 유전자 전사를 억제하고, 역으로 GR은 NF-κB의 사이토카인 유전자 활성화를 차단한다. SES 상태에서 D1 프로모터 활성은 TNF-α 10 ng/mL 처리 시 HepG2 세포에서 약 50% 감소하며, 이 억제는 NF-κB 억제제(BAY 11-7082) 전처리로 부분 회복된다(Yu와 Bhatt, 2010).

렙틴(leptin)은 대사 상태와 생식축을 연결하는 대사적 문지기(metabolic gate) 역할을 한다. 렙틴은 활궁핵의 키스펩틴 뉴런에서 렙틴 수용체(LepR, leptin receptor)를 통해 키스펩틴 발현을 촉진하고(Smith 등, 2006), 에너지 부족 시 렙틴 감소는 키스펩틴–GnRH 경로를 차단하여 생식 기능을 억제한다. ob/ob 마우스(leptin-deficient)에서 렙틴 보충(0.1 mg/kg/day, 14일간 복강내 투여)은 LH 박동을 회복시키고 생식력을 정상화한다(Chehab 등, 1996). 또한 코르티솔은 렙틴 분비를 단기적으로(6–12시간 내) 증가시키지만, 만성 고코르티솔 상태에서는 렙틴 저항성(leptin resistance)을 유발하여 결과적으로 생식축 억제를 심화시킨다(Zakrzewska 등, 1999). 이 코르티솔–렙틴–키스펩틴 경로는 HPA–HPG 간섭의 대사적 매개 회로로 기능한다.

코르티솔은 성장호르몬(GH, growth hormone) 축과도 길항한다. 만성 글루코코르티코이드 과잉은 GH 분비를 억제하고 GH 수용체(GHR) 후 신호전달(JAK2–STAT5 경로)을 간섭하며, 인슐린양성장인자-1(IGF-1) 생산을 감소시킨다(Mazziotti 등, 2006). 쿠싱 증후군(Cushing syndrome) 환자에서 IGF-1 농도는 연령–성별 대조군보다 평균 30% 낮으며, 수술적 관해(remission) 후 6–12개월에 걸쳐 점진적으로 회복된다. GR과 에스트로겐 수용체(ER, estrogen receptor)의 이종이량체(heterodimer) 형성도 보고되었으며(Karmakar 등, 2013), 이 GR–ER 상호작용은 생식축 되먹임에 대한 GR 매개 간섭의 추가 기전으로, ERα 표적 유전자의 전사가 GR 활성화 조건에서 40–60% 감소하는 것으로 관찰되었다.

키스펩틴 뉴런에 대한 코르티솔의 직접 효과도 축 간 간섭의 중요한 분자 기전이다. 활궁핵과 전복측뇌실주위핵(AVPV, anteroventral periventricular nucleus)의 키스펩틴 뉴런은 GR을 발현하며(Takumi 등, 2012), 코르티코스테론(corticosterone, 설치류의 주요 글루코코르티코이드) 만성 투여(음수 25 μg/mL, 21일)는 Kiss1 mRNA를 활궁핵에서 약 45% 감소시킨다(Luo 등, 2016). 스트레스 유발 무배란(stress-induced anovulation)의 기전도 이 경로와 밀접하며, 구

속 스트레스(restraint stress, 2시간/일, 14일) 암컷 쥐에서 키스펩틴 면역반응성(immunoreactivity)이 AVPV에서 유의하게 감소하고 성주기(estrous cycle)가 불규칙해지는 것이 보고되었다(Iwasa 등, 2014).

표 18-10. 축 간 되먹임 간섭의 주요 경로와 분자 매개자

경로	분자 매개자	작용 기전	생리적 결과	출처
HPA→HPG (GR – GnRH)	GR, nGRE	GR이 GnRH 프로모터 nGRE에 결합하여 전사 억제	GnRH 박동 빈도 감소, LH/FSH 저하	Oakley 등(1999)
HPA→HPG (CRH)	CRH, CRHR1	CRH가 CRHR1 경유 GnRH 뉴런 직접 억제	LH 박동 소실, 무배란	Rivest와 Rivier(1995)
HPA→HPG (β-endorphin)	β-endorphin, MOR	POMC 유래 β-엔도르핀이 GnRH 박동 발생기 억제	기능성 시상하부성 무월경	Ferin(1999)
HPA→HPG (kisspeptin)	코르티솔, GR, Kiss1	GR 활성화가 Kiss1 발현 억제	키스펩틴 매개 GnRH 활성화 차단	Luo 등(2016)
HPA→HPT	코르티솔, D1/D2/D3	코르티솔이 D1·D2 감소, D3 증가 유도	T3 감소, rT3 증가, SES	Bianco 등(2002)
HPA→HPT (cytokine)	IL-6, TNF-α, NF-κB	사이토카인 – NF-κB 경로가 TRH 발현 억제	TSH 둔화, 중심성 갑상선저하	Warner와 Bhatt(2006)
HPA→GH	GR, JAK2-STAT5	GR이 GHR 후 신호전달 간섭	IGF-1 감소, 성장 지연	Mazziotti 등(2006)
대사→HPG (leptin)	렙틴, LepR, Kiss1	렙틴 저하가 Kiss1 발현 억제	에너지 부족 시 생식 억제	Smith 등(2006)

[그림 18-2 자리]

시상하부 PVN에서 CRH, GnRH, TRH 뉴런 간의 상호 억제 경로를 도식화. 코르티솔 상승이 GR 활성화를 통해 GnRH와 TRH를 동시에 억제하고, CRH와 β-엔도르핀이 추가 매개자로 작용하는 회로를 표시. 렙틴의 키스펩틴 경유 생식축 조절도 포함

저자 작성

그림 18-2. 세 축의 교차 되먹임 간섭 회로도

진세노사이드(ginsenoside)는 이러한 축 간 간섭 회로에 다층적으로 개입할 가능성이 제시되고 있다. Rb_1 은 시상하부 CRH 발현을 감소시키고(Lee 등, 2006), 이는 CRH 매개 GnRH 억제를 완화할 수 있다. Rg_1 은 해마 GR 발현을 조절하여 HPA 축 되먹임 민감도를 회복시키며(Ong 등, 2012), Re는 갑상선 호르몬 대사에 관여하는 탈요오드효소 활성에 영향을 미칠 수 있다. 특히 만성 구속 스트레스를 받은 수컷 쥐에 인삼 추출물(100 mg/kg/day, 경구, 28일)을 투여한 연구에서, 혈청 코르티코스테론은 스트레스 단독군 대비 35% 감소하고 LH와 테스토스테론(testosterone)은 각각 25%, 40% 증가하였다(Kim 등, 2013). 이 결과는 인삼이 HPA→HPG 간섭을 완화하는 방향으로 작용함을 시사하며, 진세노사이드의 "약한 다중 조절자" 특성이 단일 축이 아닌 축 간 간섭 수준에서 의미를 가질 수 있음을 보여준다(Kim, D. H. 등, 2013).

18.11 뇌가 대사를 되먹이다 — 인슐린과 렙틴의 중추 작용

뇌는 말초 대사의 수동적 반영이 아니라 능동적 조절자이다. Brüning 등 [60]은 신경 특이적 인슐린 수용체 녹아웃(neuron-specific insulin receptor knockout, NIRKO) 마우스를 제작하여 이 원리를 결정적으로 입증하였다. NIRKO 마우스는 말초 인슐린 수용체가 정상임에도 식이 의존성 비만(diet-dependent obesity)이 발생하고, 혈장 인슐린이 4배 증가하며, 암컷에서 시상하부 성선자극호르몬 조절 장애로 인한 생식 기능 부전이 나타났다. 이는 뇌 인슐린 신호가 에너지 항상성과 생식 기능 모두에 필수적임을 보여주는 유전적 증거이다.

인슐린이 혈액-뇌 장벽(BBB, blood-brain barrier)을 통과하는 기전은 포화 가능한 수용체 매개 수송(receptor-mediated transcytosis)이다. Baura 등 [61]은 방사성 표지 인슐린(^{125}I-insulin)을 이용하여 개에서 인슐린의 BBB 수송을 정량하였으며, 수송 속도(Km ≈ 1.3 nM)는 혈장 인슐린 농도(공복 시 약 0.05–0.1 nM)보다 훨씬 높아 정상 생리 범위에서 수송이 비포화 상태로 작동함을 확인하였다. 만성 고인슐린혈증(hyperinsulinemia) 상태에서는 수송 효율이 감소하며, 이는 비만에서 관찰되는 중추 인슐린 저항성(central insulin resistance)의 한 기전으로 제시된다(Kaiyala 등, 2000). BBB를 통과한 인슐린은 활궁핵(arcuate nucleus), 복내측핵(VMH, ventromedial hypothalamus), 실방핵(PVN)의 뉴런에서 인슐린 수용체(IR, insulin receptor)에 결합한다.

중추 인슐린 신호전달 경로는 인슐린 수용체 기질(IRS, insulin receptor substrate) – 포스파티딜이노시톨 3-인산화효소(PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase) – 단백질인산화효소 B(Akt, protein kinase B) 축으로 구성된다. 시상하부에서 IRS-2 녹아웃은 비만과 과식을 초래하고(Burks 등, 2000), PI3K의 p110β 촉매 소단위 결실은 에너지 소비 감소와 체중 증가를 유발한다(Al-Qassab 등, 2009). Akt 활성화의 핵심 하류 표적인 포크헤드 상자 단백질 O1(FoxO1, forkhead box

protein O1)은 핵수용체와의 접점에서 특히 주목할 만하다. 탈인산화된 FoxO1은 핵으로 이동하여 POMC 프로모터의 전사를 억제하고 아구티관련 펩타이드(AgRP, agouti-relatedpeptide) 발현을 촉진한다(Kim 등, 2006). 인슐린 신호에 의한FoxO1 인산화(Akt 매개)는 FoxO1을 핵에서 세포질로 배제시켜 POMC 전사를 탈억제하고 AgRP 발현을 감소시킨다.FoxO1은 또한 간에서 핵수용체 PPARγ, HNF4α와 상호작용하므로, 중추 인슐린 신호와 핵수용체 네트워크를 연결하는 전사적 결절점(transcriptional node)으로 기능한다.

활궁핵의 POMC 뉴런과 AgRP/신경펩타이드 Y(NPY, neuropeptide Y) 뉴런은 에너지 항상성의 일차 통합 회로(first-order integrating circuit)를 구성한다. POMC 뉴런은 α-멜라노사이트자극호르몬(α-MSH, alpha-melanocyte-stimulating hormone)을 분비하여 멜라노코르틴 4 수용체(MC4R)를 활성화하고 식욕 억제와 에너지 소비 증가를 유도한다. 반대로 AgRP/NPY 뉴런은 MC4R의 역작용제(inverse agonist)인 AgRP와 식욕촉진 신경펩타이드 NPY를 동시에 분비한다[18]. 인슐린과 렙틴은 모두 POMC 뉴런을 활성화하고 AgRP/NPY 뉴런을 억제하여 이화(catabolic) 방향으로 균형을 이동시킨다. MC4R 기능 상실 돌연변이는 인간에서 가장 흔한 단일유전자 비만(monogenic obesity)의 원인으로, 유병률이 중증 비만 환자의 약 5–6%에 달한다(Farooqi 등, 2003).

렙틴 수용체(LepR, leptin receptor) 신호전달은 야누스인산화효소 2(JAK2, Janus kinase 2)–신호전달 및 전사활성화인자 3(STAT3, signal transducer and activator of transcription 3) 경로를 핵심으로 한다. 렙틴이 LepR에 결합하면 JAK2가 자가인산화되고, LepR의 Tyr1138 잔기를 인산화하여 STAT3 도킹 부위를 형성한다. 인산화된 STAT3는 이량체를 형성하여 핵으로 이동하고 POMC 전사를 활성화하며, 동시에 사이토카인 신호 억제인자 3(SOCS3, suppressor of cytokine signaling 3)을 유도하여 음성 되먹임을 형성한다(Bjørbaek 등, 1999). 렙틴 저항성(leptin resistance)은 비만의 핵심 병태생리이며, SOCS3 과발현, 단백질 타이로신 인산가수분해효소 1B(PTP1B, protein

tyrosine phosphatase 1B) 활성화, 소포체 스트레스(ER stress)에 의한 LepR 신호 감쇠가 주요 기전으로 확인되었다(Myers 등, 2010). 신경 특이적 SOCS3 녹아웃 마우스는 고지방식에 대한 저항성을 보이며, 이는 SOCS3이 렙틴 저항성의 충분조건임을 입증한다(Mori 등, 2004).

그렐린(ghrelin)은 인슐린·렙틴과 반대 방향으로 작용하는 대항 신호(counter-signal)이다. 위(stomach)의 X/A-유사 세포에서 분비되는 아실 그렐린(acyl-ghrelin)은 시상하부 활궁핵의 성장호르몬 분비촉진 수용체(GHS-R1a, growth hormone secretagogue receptor 1a)에 결합하여 NPY/AgRP 뉴런을 활성화하고, POMC 뉴런을 억제한다(Nakazato 등, 2001). 그렐린 10 pmol ICV 투여는 쥐에서 1시간 내 식이 섭취를 대조군 대비 3배 증가시킨다. 그렐린은 또한 GH 분비를 촉진하고 HPA 축을 활성화하여 코르티솔 분비를 증가시키므로(Arvat 등, 2001), 대사 신호와 신경내분비 축의 교차점에 위치한다. 비만 상태에서 공복 그렐린 농도는 정상 체중 대비 약 30–40% 감소하며, 이는 보상적 하향조절(compensatory downregulation)로 해석된다.

시상하부 염증(hypothalamic inflammation)은 비만에서 중추 인슐린·렙틴 저항성을 유발하는 핵심 기전이다. Thaler 등[62]은 고지방식을 공급한 쥐와 인간에서 내측기저부 시상하부(mediobasal hypothalamus, MBH)에 염증 반응이 식이 시작 후 24시간 이내에 나타남을 MRI와 면역조직화학법으로 입증하였다. 이 과정에서 소교세포(microglia) 활성화, IKKβ/NF-κB 경로 활성, 반응성 신경교증(reactive gliosis)이 순차적으로 진행되며, 활궁핵 뉴런의 인슐린·렙틴 수용체 신호 효율이 저하된다. MBH 특이적 IKKβ 녹아웃은 고지방식에 의한 체중 증가를 약 50% 감소시켰다(Zhang 등, 2008). 성상세포(astrocyte)도 포도당 감지(glucose sensing)에 직접 참여하는데, VMH의 성상세포는 글루코키나아제(glucokinase)를 발현하여 세포외 포도당 농도를 감지하고 인접 뉴런의 흥분성을 조절한다(Marty 등, 2005). 이러한 시상하부 대사 감지 체계의 장애는 HPA, HPG, HPT 축 모두에 영향을 미치는 중추적 교란점(central perturbation point)이 된다.

아디포넥틴(adiponectin)은 지방 조직에서 분비되는 또 다른 중추 작용 대사 신호이다. 아디포넥틴은 BBB를 통과하여 시상하부에서 아디포넥틴 수용체 1(AdipoR1)과 2(AdipoR2)를 통해 AMP-활성화 단백질인산화효소(AMPK, AMP-activated protein kinase)를 활성화한다(Qi 등, 2004). 활궁핵에서 AMPK 활성화는 식이 섭취를 증가시키고 에너지 소비를 감소시키는 방향으로 작용하며, 이는 렙틴의 AMPK 억제 효과와 반대이다. 아디포넥틴의 중추 작용과 핵수용체의 관계는 PPARα 활성화를 통한 지방산 산화 촉진과 PPARγ와의 양성 되먹임 고리에서 나타나며, 이로써 대사-신경내분비 인터페이스에서 핵수용체가 하류 효과기(downstream effector)로 기능함이 확인된다.

표 18-11. 중추 대사 신호와 신경내분비 효과

신호 분자	주요 수용체	시상하부 작용 부위	식욕에 대한 효과	생식축에 대한 효과	출처
인슐린	IR/IRS-PI3K-Akt	활궁핵, VMH, PVN	식욕 억제	LH 박동 유지	Brüning 등 (2000)
렙틴	LepR/JAK2-STAT3	활궁핵, VMH	식욕 억제	키스펩틴 촉진, GnRH 활성화	Smith 등(2006)
그렐린	GHS-R1a	활궁핵	식욕 촉진	GnRH 억제 (고농도)	Nakazato 등 (2001)
아디포넥틴	AdipoR1/R2-AMPK	활궁핵	식욕 촉진	조절 효과 불분명	Qi 등(2004)
GLP-1	GLP-1R	PVN, 뇌간 NTS	식욕 억제	LH 분비 조절	Turton 등 (1996)
FGF21	β-Klotho/FGFR1c	SCN, PVN	단맛 선호 억제	생식 억제 (고농도)	Owen 등(2014)

진세노사이드는 중추 대사 감지 회로에 대해서도 조절 효과를 나타낸다. 화합물 K(compound K, CK)는 장내 세균에 의한 Rb_1 의 대사 산물로, AMPK를 활성화하여 시상하부 에너지 감지를 조절할 수 있다(Kim 등, 2009). Rb_1 자체는 시상하부 POMC 뉴런을 활성화하고 NPY 발현을 억제하는 것으로 보고되었으며(Wu 등, 2014), db/db 마우스에 Rb_1 (15

mg/kg/day, 복강내, 4주)을 투여한 결과 체중 증가가 대조군 대비 18% 감소하고 혈장 렙틴이 25% 감소하였다. 이 렙틴 감소는 렙틴 저항성 완화를 시사하는 것으로 해석된다. Rg_1 은 IRS-1 인산화를 촉진하여 인슐린 신호 감도를 개선하며(Lee 등,2012), Rg_3 는 시상하부 염증 표지자(TNF-α, IL-6)를 감소시키는 것으로 관찰되었다(Kang 등, 2017). 이처럼 진세노사이드는 인슐린, 렙틴, 염증 경로에 걸쳐 약한 다중 조절을 통해 중추대사 감지 체계의 항상성 회복에 기여할 수 있으며, 이는 18.10절에서 논의한 축 간 간섭 완화와 동일한 "약한 다중 조절자" 원리의 또 다른 발현이다.

18.12 되먹임을 재는 검사들 — 회로의 탐침

신경내분비 되먹임 회로는 기저 호르몬 농도의 단일 측정만으로는 정상 여부를 판단할 수 없는 폐쇄 회로(closed-loop) 시스템이다. 회로의 각 구성 요소—설정점(set point), 이득(gain), 지연 시간(delay), 되먹임 민감도—를 분리 평가하려면 의도적으로 회로에 탐침(probe)을 삽입하여 동적 반응(dynamic response)을 관찰해야 한다. 이러한 동적 기능 검사(dynamic function test)는 자극 검사(stimulation test)와 억제 검사(suppression test)로 대별되며, 각 검사는 되먹임 회로의 특정 속성을 탐색한다(Nieman 등, 2008). 인삼의 신경내분비 효과를 연구할 때, 어떤 검사를 사용했느냐에 따라 결과의 해석이 근본적으로 달라지므로, 검사 도구 자체에 대한 이해가 선행되어야 한다.

덱사메타손 억제 검사(dexamethasone suppression test, DST)는 HPA 축 되먹임 완전성의 표준 탐침이다. 1 mg 야간 DST(overnight DST)는 전날 23:00에 덱사메타손 1 mg을 경구 투여하고 다음 날 08:00에 혈청 코르티솔을 측정하는 방식으로, 정상인에서는 코르티솔이 50 nmol/L(1.8 μg/dL) 미만으로 억제된다(Nieman 등, 2008). 이 검사는 쿠싱 증후군 선별에 약 95%의 민감도를 보이나, 특이도는 약 80%에 그쳐 위양성(false positive)이 문제가 된다. 2일 저용량 DST(low-dose DST, 0.5 mg q6h × 48시간)는 총 4 mg의 덱사메타손을 투여하여 정상

HPA 축의 억제를 더 엄격하게 확인하며, 이후 코르티솔 50 nmol/L 미만을 정상 억제로 판정한다[19]. 고용량 DST(high-dose DST, 2 mg q6h × 48시간 또는 8 mg 야간)는 뇌하수체성 쿠싱(Cushing disease)과 이소성 ACTH 증후군(ectopic ACTH syndrome)의 감별에 사용되며, 뇌하수체 선종에서는 기저 코르티솔의 50% 이상 억제가 기대된다.

CRH 자극 검사(CRH stimulation test)는 뇌하수체 코르티코트로프(corticotroph)의 CRH에 대한 반응성을 평가한다. 인간 또는 양 CRH(ovine CRH) 100 μg(또는 1 μg/kg)을 정맥 투여한 후 ACTH와 코르티솔을 15분 간격으로 120분까지 측정한다. 정상인에서 ACTH 정점은 투여 후 15–30분에, 코르티솔 정점은 30–60분에 나타난다(Nieman 등, 2008). 만성 글루코코르티코이드 과잉(쿠싱 증후군)에서는 코르티코트로프가 억제되어 ACTH 반응이 둔화되며, 반대로 우울증(major depressive disorder)에서는 CRH 과분비에도 불구하고 CRH 수용체의 하향조절로 반응이 감소하는 역설적 패턴을 보인다(Gold와 Chrousos, 2002). 덱사메타손-CRH 복합 검사(combined Dex/CRH test)는 전날 23:00에 덱사메타손 1.5 mg을 투여한 후 다음 날 15:00에 CRH 100 μg을 정맥 주입하여, 정상적으로 억제된 뇌하수체가 CRH에 의해 재활성화되는지를 관찰한다. 이 검사는 DST 단독보다 우울증 관련 HPA 축 이상 검출에 민감하며(Heuser 등, 1994), 진세노사이드 연구에서 되먹임 민감도 변화를 검출하는 데 유용한 도구가 될 수 있다.

ACTH 자극 검사(Synacthen test)는 부신 피질의 코르티솔 생성 예비능(reserve)을 평가한다. 표준 용량 검사(250 μg cosyntropin 정맥 또는 근육 투여)에서 30분 또는 60분 코르티솔이 500 nmol/L(18 μg/dL) 이상이면 정상으로 판정한다(Kazlauskaite 등, 2008). 저용량 검사(1 μg cosyntropin)는 부신 예비능이 경미하게 저하된 경우의 검출에 더 민감하다고 보고되나, 표준화가 부족하여 논란이 있다. 인슐린 내성 검사(insulin tolerance test, ITT)는 속효 인슐린 0.1–0.15 U/kg을 정맥 투여하여 혈당을 2.2 mmol/L(40 mg/dL) 이하로 저하시킨 후 코르티솔과 GH 반응을 동시에 측정하는 황금 표준(gold

standard) 검사이다. 정상인에서 코르티솔 정점은 500 nmol/L 이상, GH 정점은 3 μg/L(또는 5 μg/L) 이상이어야 한다(Biller 등, 2002). ITT는 저혈당에 의한 중추 스트레스 반응 전체(시상하부–뇌하수체–부신)를 통합적으로 평가하므로, 시상하부 또는 뇌하수체 수준의 장애를 모두 검출할 수 있다.

메티라폰 검사(metyrapone test)는 11β-수산화효소(11β-hydroxylase)를 차단하여 코르티솔 합성을 억제하고, 이에 따른 ACTH 및 11-데옥시코르티솔(11-deoxycortisol) 상승을 측정한다. 야간 단일 용량(30 mg/kg, 자정 경구 투여, 최대 3 g)을 투여한 후 다음 날 08:00에 11-데옥시코르티솔이 200 nmol/L(7 μg/dL) 이상이면 정상 반응으로 판정한다(Fiad 등, 1994). 이 검사는 ITT에 비해 안전하지만 코르티솔 합성 차단에 의한 부신 위기의 위험이 있으며, 메티라폰의 가용성이 제한적인 지역이 있다. 코르티솔 각성 반응(cortisol awakening response, CAR)은 기상 후 30–45분 내에 코르티솔이 기저치 대비 50–75% 급등하는 현상으로, 타액(salivary) 코르티솔 연속 채취(기상 시, +15분, +30분, +45분, +60분)로 측정한다(Pruessner 등, 1997). CAR은 시상하부 시교차상핵(SCN, suprachiasmatic nucleus)–PVN 회로의 완전성을 반영하며, 만성 스트레스, 번아웃(burnout), 외상 후 스트레스 장애(PTSD)에서 둔화된다.

코르티솔 측정 매체(matrix)의 선택도 결과 해석에 중대한 영향을 미친다. 혈청 코르티솔은 총코르티솔(total cortisol)을 반영하며, 이 중 약 90%는 코르티코스테로이드 결합글로불린(CBG, corticosteroid-binding globulin)과 알부민에 결합되어 있다. 따라서 CBG 변화(임신, 경구 피임약, 간경변)가 총코르티솔 값을 교란한다(Coolens 등, 1987). 타액 코르티솔은 유리 코르티솔(free cortisol)만을 반영하여 CBG 변동의 영향을 받지 않으며, 비침습적으로 반복 채취가 가능하다. 24시간 소변 유리 코르티솔(urinary free cortisol, UFC)은 일중 변동을 평균화하여 전체 일일 코르티솔 생산을 반영하며, 쿠싱 증후군 선별에서 3배 이상 상승을 양성 기준으로 사용한다(Nieman 등, 2008). 모발 코르티솔(hair cortisol)은 장기간(1–3개월) 누적 코르티솔 노

출을 반영하는 만성 지표로, 두피에 가까운 1 cm 모발 절편이 약 1개월의 코르티솔 수치를 대표한다(Russell 등, 2012). 인삼의만성 효과를 평가하는 임상 연구에서 모발 코르티솔은 혈청이나 타액 코르티솔보다 적합한 종말점(endpoint)이 될 수 있다.

11β-수산화스테로이드 탈수소효소(11β-HSD, 11β-hydroxysteroid dehydrogenase) 활성의 간접 지표인 코르티손/코르티솔 비(cortisone/cortisol ratio)도 유용한 탐침이다. 11β-HSD1은 불활성 코르티손을 활성 코르티솔로 전환하고(간, 지방 조직), 11β-HSD2는 코르티솔을 코르티손으로 불활성화한다(신장, 태반). 소변 코르티솔/코르티손 비의 상승은 11β-HSD2 활성 저하 또는 11β-HSD1 활성 증가를 시사한다(Stewart 등, 1999). DHEA/코르티솔 비(dehydroepiandrosterone/cortisol ratio)는 부신 안드로겐과 글루코코르티코이드의 균형을 반영하며, 이 비율의 감소는 노화, 만성 스트레스, 면역 저하와 연관된다(Hechter 등, 1997). 코페프틴(copeptin)은 바소프레신(AVP, arginine vasopressin)의 C-말단 전구체 절편으로, AVP와 등몰비(equimolar)로 분비되나 반감기가 길고 측정이 용이하여 AVP의 대리 표지자로 사용된다(Morgenthaler 등, 2006). CRH와 함께 ACTH 분비를 자극하는 AVP의 역할을 고려할 때, 코페프틴은 HPA 축의 AVP 구동 정도를 평가하는 추가 탐침이 될 수 있다.

표 18-12. 신경내분비 되먹임 검사의 프로토콜과 진단 특성

검사	프로토콜	측정 지표	판정 기준	평가 대상	민감도/특이도	출처
1 mg 야간 DST	Dex 1 mg PO 23:00→혈청 코르티솔 08:00	코르티솔	< 50 nmol/L	HPA 되먹임 완전성	95%/80%	Nieman 등 (2008)
2일 저용량 DST	Dex 0.5 mg q6h × 48h→코르티솔	코르티솔	< 50 nmol/L	HPA 되먹임 (엄격)	97%/91%	Liddle(1960)
Dex/CRH 복합	Dex 1.5 mg PO 23:00→CRH 100 μg IV 15:00	ACTH, 코르티솔	코르티솔 > 38 nmol/L 양성	HPA 축 과잉활성	약 90%/약 85%	Heuser 등 (1994)
CRH 자극	oCRH 100 μg IV→ACTH/코르티솔 q15min 120min	ACTH, 코르티솔	ACTH > 2배 상승	코르티코트로프 반응성	가변적	Nieman 등 (2008)
표준 ACTH 자극	Cosyntropin 250 μg IV/IM→코르티솔 30, 60min	코르티솔	≥ 500 nmol/L	부신 예비능	95%/70%	Kazlauskaite 등(2008)
ITT	인슐린 0.1 U/kg IV→혈당 < 2.2 mmol/L	코르티솔, GH	코르티솔 ≥ 500 nmol/L	통합 HPA, GH 축	황금 표준	Biller 등 (2002)
메티라폰 검사	Metyrapone 30 mg/kg PO 자정→08:00	11-데옥시코르티솔	≥ 200 nmol/L	ACTH 분비 예비능	80%/90%	Fiad 등(1994)
CAR	타액 코르티솔 기상 후 0/15/30/45/60min	코르티솔 AUCi	50–75% 상승	SCN–PVN 회로	연구용 지표	Pruessner 등 (1997)

인삼의 HPA 축 효과를 평가한 임상 연구들은 사용 검사에 따라 상이한 결과를 보고한다. Gaffney 등[63]은 건강 성인 20명에게 표준 인삼 추출물(standardized Panax ginseng extract, G115) 200 mg/day를 8주간 투여한 무작위 이중맹검 위약 대조 연구에서, 기저 혈청 코르티솔에는 유의한 변화가 없었으나, 30분 자전거 에르고미터(ergometer) 운동 후 코르티솔 정점이 인삼군에서 위약군보다 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 이는 인삼이 정적(static) 기저 수치보다는 동적(dynamic) 스트레스 반응을 조절함을 시사하며, 단일 시점 코르티솔 측정으로는 포착할 수 없는 되먹임 이득(gain) 변화를 반영할 수 있다. Reay 등[64]은 인삼 200 mg 단회 투여 후 인지 과제(cognitive stress task) 동

안 혈당 유지가 개선되고 타액 코르티솔 반응이 감소하는 것을 보고하였으며, 이는 인삼이 HPA 축의 스트레스 반응 이득을 약화시키는 방향으로 작용함을 다시 확인해 준다. 인삼 연구에서 DST, Dex/CRH 검사 등 표준 동적 검사를 체계적으로 적용한 사례는 아직 부족하며, 향후 연구에서 이러한 탐침을 활용한 프로토콜 설계가 필요하다(Gaffney 등, 2001).

18.13 폐경이 스트레스 축을 바꾼다 — 두 축의 교차

에스트로겐(estrogen)과 글루코코르티코이드(glucocorticoid)는 동일한 시상하부 핵에서 공존하는 핵수용체—에스트로겐 수용체(ER)와 글루코코르티코이드 수용체(GR)—를 통해 신호를 전달하며, 이 두 수용체의 상호작용이 폐경(menopause) 시 스트레스 축 변화의 분자적 기반이 된다. ERα와 ERβ는 시상하부 실방핵(PVN), 해마(hippocampus), 편도체(amygdala)에 발현되며(Shughrue 등, 1997), 특히 ERβ는 PVN의 CRH 뉴런에서 우세하게 발현되어 CRH 전사를 직접 조절한다. 에스트라디올(estradiol, E2)은 CRH 프로모터의 에스트로겐 반응 요소(ERE, estrogen response element)에 ERα/ERβ를 모집하여 CRH 유전자 발현을 증강시키며(Vamvakopoulos와 Chrousos, 1993), 이 효과는 ERα 녹아웃 마우스(ERKO)에서 소실된다. E2(10 nM)를 처리한 IVB 세포에서 CRH 프로모터 활성은 대조군 대비 2.5배 증가하였다.

에스트로겐이 GR 발현에 미치는 효과는 조직 특이적이다. Peiffer 등 [65]은 난소절제(ovariectomy, OVX) 암컷 쥐에 E2(50 μg/kg, 피하, 4일)를 보충한 후 해마 GR mRNA가 OVX 대조군 대비 약 30% 증가함을 정량 RT-PCR로 확인하였다. 반면 PVN에서는 E2가 GR 발현을 감소시키는 경향을 보여, 에스트로겐이 시상하부에서는 HPA 축 되먹임 민감도를 약화시키고 해마에서는 강화시키는 이중적 조절을 수행함을 시사하였다. 이러한 조직 특이적 GR 조절은 ERα와 ERβ의 발현 비율 차이로 부분적으로 설명되며, ERβ 선택적 작용제(agonist,

예: diarylpropionitrile, DPN)는 PVN에서 GR 발현 억제를, ERα 선택적 작용제(propylpyrazole triol, PPT)는 해마에서 GR 발현 증가를 모방한다(Weiser와 Handa, 2009).

GR의 주요 공동조절자(co-chaperone)인 FKBP5(FK506-결합 단백질 51, FK506-binding protein 51)도 에스트로겐에 의해 조절된다. FKBP5는 GR의 핵이동을 억제하여 글루코코르티코이드 민감도를 낮추는 역할을 하며, FKBP5 유전자에는 글루코코르티코이드 반응 요소와 함께 에스트로겐 반응 요소가 존재한다(Magee 등, 2006). 에스트로겐은 FKBP5 발현을 증가시켜 GR 민감도를 추가로 감소시킬 수 있으며, 이는 가임기 여성에서 HPA 축 되먹임이 남성보다 상대적으로 느슨(less tight)한 현상의 분자적 기반 중 하나로 제시된다. FKBP5 rs1360780 다형성(polymorphism)은 스트레스 관련 정신 질환 감수성과 연관되며(Binder 등, 2008), 이 다형성의 효과가 에스트로겐 상태에 따라 조절될 가능성이 있다.

코르티코스테로이드 결합글로불린(CBG) 합성은 에스트로겐과 갑상선 호르몬에 의해 촉진된다. 간에서 CBG 유전자(SERPINA6) 전사는 에스트로겐에 의해 2–3배 증가하며(Sandberg와 Slaunwhite, 1959), 이로 인해 경구 피임약 복용 여성이나 임산부에서 총혈청 코르티솔이 상승한다. 그러나 유리 코르티솔은 정상 범위를 유지하므로 이는 검사 해석의 함정(pitfall)이 된다. 갑상선 호르몬도 CBG 합성을 촉진하며, 갑상선기능저하증에서 CBG가 감소하여 총코르티솔이 낮아지는 것은 갑상선-부신 축 간 간섭의 또 다른 예이다(Dhillo 등, 2002). 폐경 후 에스트로겐 감소에 의한 CBG 저하는 유리 코르티솔 분율(free cortisol fraction)을 증가시켜, 표적 조직의 실효 코르티솔 노출을 높일 수 있다.

호르몬 대체 요법(HRT, hormone replacement therapy)이 코르티솔 대사에 미치는 효과는 투여 경로에 따라 다르다. 경구 E2(oral estradiol)는 간 초회 통과 효과(first-pass effect)로 CBG 합성을 강력히 촉진하여 총코르티솔을 상승시키지만, 경피 E2(transdermal estradiol)는 초회 통과를 우회하여 CBG 변화가 미미하다(Kardalas 등, 2018). 또한 경구 E2는

11β-HSD1 활성을 억제하여 간에서 코르티손→코르티솔 전환을 감소시키고, 결과적으로 조직 국소 코르티솔 농도를 낮춘다(Seckl와 Walker, 2001). CYP3A4는 코르티솔의 6β-수산화(6β-hydroxylation)를 매개하는 주요 시토크롬 P450 효소인데, 에스트로겐은 CYP3A4 발현을 유도하여 코르티솔 대사 청소율(metabolic clearance rate)을 증가시킬 수 있다(Wolbold 등, 2003). 이러한 다중 기전을 통해 에스트로겐은 코르티솔의 합성, 결합, 대사, 청소의 모든 단계에 영향을 미치며, 폐경에 의한 에스트로겐 소실은 이 모든 단계를 반대 방향으로 변화시킨다.

HPA 축 반응성의 성차(sex difference)와 폐경 후 변화에 대한 역학적 증거도 축적되어 있다. 가임기 여성은 심리적 스트레스(Trier Social Stress Test, TSST)에 대한 코르티솔 반응이 남성보다 일반적으로 낮으나, 여포기(follicular phase) 대비 황체기(luteal phase)에서는 반응이 증가한다(Kirschbaum 등, 1999). 미국 여성 건강 다민족 연구(SWAN, Study of Women's Health Across the Nation)에서 폐경 이행기(menopausal transition) 여성 2,362명의 12시간 소변 코르티솔을 7년간 추적한 결과, 폐경 전후기에서 야간 코르티솔이 폐경 전 대비 유의하게 상승하였다(Woods 등, 2009). 이 상승은 혈관운동 증상(vasomotor symptoms, 안면홍조)의 빈도 및 수면 장애와 유의하게 연관되었으며, E2 감소와 독립적으로도 코르티솔 상승이 관찰되어 폐경 자체가 HPA 축의 조건 변화(condition change)임을 지지하였다.

프로게스테론(progesterone)의 신경활성 대사산물인 알로프레그나놀론(allopregnanolone, ALLO)은 γ-아미노뷰티르산(GABA, gamma-aminobutyric acid) A형 수용체의 양성 알로스테릭 조절자(positive allosteric modulator)로 작용하여 항불안(anxiolytic) 및 진정(sedative) 효과를 나타낸다(Majewska 등, 1986). 황체기에 프로게스테론이 상승하면 ALLO 농도도 증가하여 HPA 축의 스트레스 반응을 완충(buffer)하는데, 폐경 후 프로게스테론 감소로 ALLO가 저하되면 이 완충 기능이 소실된다(Genazzani 등, 2003). ALLO의 혈장 농도는 폐경 전 여포기 약 0.5–1 nM, 황체기 약 2–4 nM에서 폐경 후 약 0.2–0.5

nM으로 감소한다. ALLO 감소는 GABA 긴장성 억제(tonicGABAergic inhibition)의 약화를 초래하여 PVN CRH 뉴런의흥분성을 증가시키고, 이것이 폐경기 불안, 불면, HPA 축 과활성의 추가 기전으로 제시된다.

분자 수준에서 GR–ER 교차 대화(crosstalk)의 기전은 다층적이다. 첫째, GR과 ERα는 전사 공활성자(coactivator)인 스테로이드 수용체 공활성자 1(SRC-1, steroid receptor coactivator-1)과 CBP/p300을 경쟁적으로 점유한다(squelching mechanism). GR 활성화가 강한 조건에서는 SRC-1이 GR 표적 유전자로 재배치되어 ERα 표적 유전자의 전사가 감소한다(Karmakar 등, 2013). 둘째, GR과 ERα의 직접적 단백질–단백질 상호작용(physical interaction)이 면역침전(co-immunoprecipitation) 실험으로 확인되었으며, 이 상호작용은 양쪽 수용체의 전사 활성을 모두 감소시킨다. 셋째, GR과 무기질코르티코이드 수용체(MR, mineralocorticoid receptor)의 이종이량체(GR–MR heterodimer)도 형성되며(Trapp 등, 1994), 해마에서 GR–MR 비율의 변화가 HPA 축 되먹임 설정점을 조절하는 기전으로 제안되었다. 폐경 후 에스트로겐 감소가 GR–ER 공활성자 경쟁의 균형을 GR 유리 방향으로 이동시켜, GR 표적 유전자(예: 글루코네오제네시스 효소, 항염증 유전자)의 전사가 상대적으로 증가할 수 있다.

표 18-13. 에스트로겐이 HPA 축 구성 요소에 미치는 영향

HPA 축 구성 요소	에스트로겐의 효과	기전	폐경 후 예상 변화	출처
CRH 발현	촉진	ERα/ERβ → CRH 프로모터 ERE 결합	CRH 기저 발현 변화 (ERβ 감소 효과)	Vamvakopoulos와 Chrousos(1993)
해마 GR	발현 증가	ERα 매개 GR 전사 촉진	해마 GR 감소 → 되먹임 둔화	Peiffer 등(2004)
PVN GR	발현 감소	ERβ 매개 억제	PVN GR 증가 (탈억제)	Weiser와 Handa(2009)
FKBP5	발현 증가 (GR 민감도 감소)	ERE 경유 FKBP5 전사 촉진	FKBP5 감소 → GR 민감도 증가	Magee 등(2006)
CBG 합성	촉진 (2–3배)	간 SERPINA6 전사 촉진	CBG 감소 → 유리 코르티솔 분율 증가	Sandberg와 Slaunwhite(1959)
11β-HSD1	활성 억제	전사 수준 억제	활성 증가 → 조직 코르티솔 증가	Seckl와 Walker(2001)
코르티솔 대사 청소	증가	CYP3A4 유도	청소율 감소 → 코르티솔 반감기 증가	Wolbold 등(2003)
알로프레그나놀론	간접 촉진 (프로게스테론 대사)	프로게스테론 → 5α-환원효소 → ALLO	ALLO 감소 → GABA 긴장성 억제 약화	Genazzani 등(2003)

진세노사이드는 에스트로겐–글루코코르티코이드 교차 영역에서 "약한 다중 조절자"로 작용할 수 있는 구조적·약리적 특성을 갖추고 있다. 진세노사이드 Rg_1은 ERβ에 대한 약한 작용제($IC_{50} \approx 10\ \mu M$ 수준, 에스트라디올 대비 약 1/1000 친화도)로 보고되었으며(Chan 등, 2002), 이는 폐경 후 ERβ 활성 감소를 부분적으로 보충할 수 있다. 20(S)-진세노사이드 Rg_3는 GR에 대한 약한 조절 효과를 보이며, 화합물 K(CK)는 11β-HSD1 활성을 억제하는 것으로 보고되었다(Hou 등, 2012). 인삼 총사포닌 분획에서 CK와 Rg_3의 비율(CK/Rg_3 ratio)은 ERα/ERβ 선택성과 GR 조절 강도를 동시에 결정하는 인자로 제안된다. 폐경 후 여성(n = 60, 50–65세)에게 인삼 추출물 3 g/day를 12주간 투여한 무작위 이중맹검 위약 대조 연구에서, 인삼군은 위약군 대비 안면홍조 빈도가 38% 감소하고 ($p = 0.01$), 타액 코르티솔 일주기 변동 폭이 유의하게 회복되었

으며(p = 0.03), 불안 척도(Beck Anxiety Inventory)가 개선되었다(Kim 등, 2012). 이 결과는 인삼이 ER과 GR 경로를 동시에 약하게 조절함으로써 폐경 후 HPA–HPG 축 교차 영역의 불균형을 완화할 수 있음을 시사하며, 진세노사이드가 단일 수용체 표적 약물과 구별되는 "약한 다중 조절자"로서의 임상적 의의를 갖는 대표적 사례이다(Kim, S. Y. 등, 2012).

18.14 되먹임 회로의 병리

되먹임 회로(feedback circuit)는 항상성 유지의 핵심 기제이지만, 그 자체가 병리의 출발점이 되기도 한다. 되먹임이 과도하면 축(axis)이 억제되고, 되먹임이 불충분하면 축이 과활성화된다. 이 두 극단은 동일한 회로의 양면이며, 임상적으로는 쿠싱병(Cushing's disease)과 애디슨병(Addison's disease), 또는 우울증과 외상 후 스트레스 장애(PTSD)처럼 겉보기에 대조적인 질환군으로 나타난다. 핵심 원리는 간명하다: 회로의 어느 노드(node)에서든 이득(gain)이 변하면 전체 축의 출력이 바뀌고, 그 변화가 다시 노드 자체를 재설정(reset)하여 새로운 균형점(set point)을 만들어 낸다(Tsigos와 Chrousos, 2002).

Holsboer(1995, 2000)는 주요우울장애(major depressive disorder, MDD) 환자에서 시상하부–뇌하수체–부신(HPA) 축 과활성이 일관되게 관찰된다는 사실에 기반하여 '코르티코스테로이드 수용체 가설(corticosteroid receptor hypothesis)'을 제안하였다. 이 가설의 골자는 다음과 같다: 우울증 환자의 해마(hippocampus)와 전전두엽(prefrontal cortex)에서 글루코코르티코이드 수용체(GR)의 기능이 저하되어 음성 되먹임 감도(negative feedback sensitivity)가 감소하고, 그 결과 부신피질자극호르몬 방출호르몬(CRH)과 부신피질자극호르몬(ACTH)이 과분비되며, 코르티솔(cortisol)이 만성적으로 상승한다[20]. 덱사메타손 억제 검사(dexamethasone suppression test, DST)에서 비억제(non-suppression) 비율이 MDD 환자의 약 50%에 달한다는 반복적 소견은 이 가설의 핵심 근거가 되었다(Nelson과 Davis, 1997).

Pariante와 Miller [29]는 이 개념을 확장하여 GR 저항(GR resistance) 모델을 제시하였다. 이들에 따르면, 우울증에서의 GR 기능 저하는 수용체 발현량의 단순 감소가 아니라 GR의 핵 이행(nuclear translocation) 장애, 샤페론(chaperone) 복합체 변화, 전사 공활성인자(coactivator) 모집 실패 등 다층적 기전에 의해 발생한다[21]. 말초 혈액 단핵세포(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)에서 덱사메타손(dexamethasone) 유도 유전자 발현을 측정한 연구들은 MDD 환자군에서 GR 전사 활성이 유의하게 감소함을 보고하였으며, 이 감소는 항우울제(antidepressant) 치료 후 회복되는 양상을 보였다(Anacker 등, 2011). 특히 FKBP5 유전자의 다형성(polymorphism)이 GR 감도와 우울증 발병 위험에 영향을 미친다는 유전역학(genetic epidemiology) 연구는 되먹임 회로의 분자적 취약성이 개인차를 결정함을 시사하였다(Binder 등, 2004).

de Kloet 등 [66]은 해마에서의 미네랄코르티코이드 수용체(MR)와 GR의 균형이 HPA 축 조절의 핵심이라는 'MR/GR 균형 가설(MR/GR balance hypothesis)'을 정립하였다. MR은 코르티솔 친화도가 GR보다 약 10배 높아 기저 상태(basal condition)에서 이미 포화되어 있으며, 스트레스 시 코르티솔이 상승하면 GR이 추가로 점유된다. 따라서 MR은 일주기 리듬의 저점(nadir)을 설정하는 '긴장성(tonic)' 되먹임을, GR은 스트레스 반응 후 축을 억제하는 '반응성(reactive)' 되먹임을 각각 담당한다. 우울증에서는 GR 기능 저하와 함께 MR 기능의 상대적 과잉이 관찰되며, 이 MR/GR 불균형이 HPA 축 과활성의 직접적 원인으로 작용한다(de Kloet 등, 2005). GR–MR 이종이량체(heterodimer)가 해마에서 형성되어 특이적 유전자 발현 프로파일을 만든다는 최근 보고는 이 두 수용체의 상호작용이 단순한 경쟁적 점유를 넘어 질적으로 구분되는 전사 결과를 산출함을 보여 주었다(Rivers 등, 2019).

회로의 반대 극단, 즉 되먹임 과잉 또는 축 억제 상태는 임상적으로 다른 양상을 띤다. PTSD 환자에서는 우울증과 달리 기저 코르티솔이 역설적으로 낮고 덱사메타손에 대한 억제 반응이 과잉으로 나타난다[22]. Yehuda [22]는 이를 GR 감도 항진

(enhanced GR sensitivity)으로 해석하였다: 외상 경험이 GR 상향조절(upregulation)을 유도하여 되먹임이 과도해지고, 그 결과 기저 코르티솔은 낮아지지만 CRH는 보상적으로 상승하는 이중 해리(double dissociation) 상태가 형성된다. 림프구(lymphocyte) GR 결합 분석에서 PTSD 환자는 건강 대조군 대비 GR 수(receptor number)가 유의하게 증가하였으며(Yehuda 등, 1991), 이는 GR 저항이 특징인 MDD와 분자 수준에서 명확히 구분된다. PTSD의 GR 과감도는 태아기 스트레스 노출과도 연관되어, 홀로코스트(Holocaust) 생존자 자녀에서 코르티솔 저하와 GR 과감도가 세대 전달(transgenerational transmission)됨이 보고되었다(Yehuda 등, 2005).

쿠싱병(Cushing's disease)은 되먹임 회로 병리의 극단적 사례를 제공한다. 뇌하수체 ACTH 선종(pituitary ACTH adenoma)에서 GR 발현이 소실되거나 심각히 감소하여 음성 되먹임이 사실상 차단되고, ACTH가 자율적으로(autonomously) 분비되어 만성 고코르티솔혈증(hypercortisolism)이 발생한다(Bilodeau 등, 2006). 반대로, 의인성(iatrogenic) 부신 억제는 외인성(exogenous) 글루코코르티코이드의 장기 투여가 되먹임을 과도하게 활성화하여 CRH–ACTH 축을 억제하고, 부신피질 위축(adrenal cortical atrophy)을 초래하는 상태이다. 프레드니솔론(prednisolone) 5 mg/일 이상을 3주 이상 투여 받은 환자에서 갑작스러운 중단 시 부신위기(adrenal crisis)가 발생할 수 있으며, 이는 위축된 부신이 정상 되먹임 신호에 반응하지 못하기 때문이다(Paragliola 등, 2017). 애디슨병(Addison's disease)은 자가면역(autoimmune) 부신 파괴로 코르티솔 생산 자체가 소실되어 되먹임 신호가 발생하지 않고, CRH와 ACTH가 극단적으로 상승하는 원발성 부신부전(primary adrenal insufficiency) 상태이다(Husebye 등, 2021).

McEwen [74]은 이러한 다양한 병리 상태를 통합하는 개념으로 '알로스타틱 과부하(allostatic overload)'를 제안하였다. 제1형 알로스타틱 과부하(Type 1)는 에너지 요구가 공급을 초과할 때 발생하며 탈출 반응(escape response)이 가능한 급성 상태인 반면, 제2형(Type 2)은 사회심리적 스트레스(psychosocial

stress)처럼 명확한 종결점이 없어 만성적 코르티솔 상승이 지속되는 상태이다. 제2형 과부하에서는 해마 CA3 영역의 수상돌기(dendrite) 위축과 신경발생(neurogenesis) 억제가 관찰되며, 이는 MRI 연구에서 우울증 환자의 해마 용적(hippocampal volume) 감소로 확인되었다(Videbech와 Ravnkilde, 2004). 메타분석에서 재발성 우울증 환자의 해마 용적은 건강 대조군 대비 양측 합산 약 8% 감소하였으며, 이 감소는 질병 기간 및 비치료 기간과 상관관계를 보였다(McKinnon 등, 2009). 이 구조적 변화는 해마 GR 및 MR 발현 감소와 맞물려 되먹임 감도를 더욱 저하시키는 악순환(vicious cycle)을 형성한다.

양극성 장애(bipolar disorder), 만성피로증후군(chronic fatigue syndrome, CFS), 번아웃(burnout) 등도 HPA 축 되먹임 변화와 연관된다. 양극성 장애 조증(manic) 삽화 시 코르티솔이 상승하고 우울 삽화 시에도 DST 비억제가 관찰되나, 단극성 우울증보다 그 정도가 다양하다(Belvederi Murri 등, 2016). CFS와 번아웃에서는 기저 코르티솔의 경미한 저하와 각성 시 코르티솔 반응(cortisol awakening response, CAR)의 둔화가 보고되어, PTSD와 유사한 축 억제/둔화(blunting) 상태를 시사한다(Papadopoulos와 Cleare, 2012). 이는 만성 스트레스의 단계적 진행을 반영할 수 있다: 초기에는 축 과활성(overactivation)이 나타나고, 장기 지속 시 보상적 하향조절(compensatory downregulation)로 축 억제 상태로 전환되는 것이다. 따라서 되먹임 회로의 병리를 평가하려면 단일 시점의 코르티솔 농도가 아니라 일주기 리듬(rhythm), 스트레스 반응성(reactivity), 되먹임 감도(feedback sensitivity)의 세 축을 동시에 측정해야 한다(Tsigos와 Chrousos, 2002).

표 18-14. 되먹임 회로 이상 상태의 다중 매개변수 특성

상태	기저 코르티솔	DST 결과	CAR	CRH/ACTH	GR 감도	대표 질환	출처
주요우울장애	상승	비억제	상승 또는 정상	상승	저하	MDD	Holsboer(2000)
PTSD	저하	과억제	둔화	CRH 상승, ACTH 정상/저하	항진	외상 후 스트레스 장애	Yehuda(2004)
쿠싱병	현저히 상승	비억제	소실	ACTH 자율 분비	소실/저하	뇌하수체 선종	Bilodeau 등 (2006)
애디슨병	현저히 저하	해당 없음	소실	현저히 상승	해당 없음(기질 부재)	원발성 부신 부전	Husebye 등 (2021)
만성피로/번아웃	경미하게 저하	정상 또는 과억제	둔화	정상/경미하게 상승	정상 또는 경미하게 항진	CFS, 번아웃	Papadopoulos와 Cleare(2012)
의인성 부신 억제	저하(외인성 제거 시)	해당 없음	소실	억제	과활성(외인성에 의해)	스테로이드 장기 투여	Paragliola 등 (2017)

인삼 관련 연구는 이 병리적 맥락에서 주목할 만한 단서를 제공한다. 진세노사이드 Rg1(ginsenoside Rg1)은 만성 예측 불가 경미 스트레스(chronic unpredictable mild stress, CUMS) 모델 쥐에서 해마 GR 발현을 회복시키고 혈청 코르티코스테론(corticosterone)을 정상화하였으며, 이 효과는 GR 길항제 RU486에 의해 차단되었다(Bao 등, 2015). 해당 연구에서 Rg1 투여군(5 mg/kg/일, 복강 내 주사, 28일)은 CUMS 대조군 대비 해마 GR mRNA 발현이 약 1.8배 회복되었고, 강제수영 시험(forced swimming test) 부동 시간(immobility time)이 유의하게 감소하였다(Bao 등, 2015). 이 소견은 Rg1이 되먹임 회로의 핵심 노드인 해마 GR을 표적으로 하여 되먹임 감도를 회복시킬 가능성을 시사하지만, 사용된 동물 모델의 코르티솔 동태(dynamics)가 인간과 다르고 Rg1의 뇌 도달 농도가 불확실하다는 한계를 고려해야 한다.

18-14
GR 저항과 GR 과감도는 동일 되먹임 회로의 양극단이며, 우울증과 PTSD는 이 스펙트럼 위의 서로 다른 위치에 놓인다. 인삼 성분의 작용점을 해석할 때 이 병리적 맥락이 반드시 고려되어야 한다.

18.15 회로 관점이 바꾸는 질문

"인삼이 코르티솔을 낮추는가?"라는 질문은 직관적이지만 회로적으로 불완전하다. HPA 축은 최소 다섯 개의 독립적 조절층(regulatory layer)으로 구성되어 있으며, 각 층에서의 개입은 동일한 코르티솔 변화를 산출하더라도 완전히 상이한 생리적 의미를 지닌다(Lightman과 Conway-Campbell, 2010). 따라서 단일 코르티솔 측정치로는 작용 기전을 추론할 수 없으며, 회로의 어느 노드를 통해 변화가 발생했는지를 식별하는 다층적 실험 설계가 필수적이다. 이 절에서는 다섯 개 조절층 각각에 대해 측정 가능한 예측(testable prediction)과 요구되는 실험 설계를 구체적으로 기술한다.

제1층은 상위 신호(upstream signal), 즉 CRH와 ACTH의 분비 조절이다. 시상하부(hypothalamus) 실방핵(paraventricular nucleus, PVN)의 CRH 뉴런은 스트레스 입력을 통합하여 CRH를 문맥혈관(portal vessel)으로 분비하고, 이것이 뇌하수체 전엽(anterior pituitary)의 코르티코트로프(corticotroph)를 자극하여 ACTH를 분비시킨다. 약물이 이 층에서 작용한다면 CRH와 ACTH가 코르티솔보다 먼저 또는 동시에 변해야 하며, CRH 수용체 길항제(예: antalarmin)와의 병용 시 효과가 소실되어야 한다. 실험적으로는 쥐 시상하부 절편(hypothalamic slice)에서 CRH 분비를 직접 측정하거나, 인간에서는 CRH 자극 검사(CRH stimulation test) 후 ACTH 반응 곡선을 비교하는 설계가 필요하다(Tsigos와 Chrousos, 2002). 아시아계 약용식물 연구에서 이 층을 적절히 평가한 예로, 위타놀리드 A(withaferin A)가 CRH 프로모터 활성을 직접 억제함을 루시페라아제(luciferase) 리포터로 확인한 연구가 있다(Kurapati 등, 2014).

제2층은 부신(adrenal gland)에서의 코르티솔 생합성이다. 부신 피질 속상대(zona fasciculata)에서 콜레스테롤(cholesterol)로부터 코르티솔로의 전환은 CYP11A1(콜레스테롤 측쇄 절단 효소, cholesterol side-chain cleavage enzyme), CYP17A1(17α-수산화효소, 17α-hydroxylase), CYP11B1(11β-수산화효소, 11β-hydroxylase) 등 다수의 시토크롬 P450(cytochrome P450) 효소에 의해 촉매된다. 약물이 이 층에서 작용한다면, ACTH 자극에 대한 부신의 코르티솔 반

응이 변해야 하며(즉, ACTH 자극 검사에서 코르티솔 곡선의 기울기 변화), 생합성 중간체(intermediate)의 프로파일이 변해야 한다. 메티라폰(metyrapone, CYP11B1 억제제)이나 케토코나졸(ketoconazole, 다수 CYP 억제제)과 같은 약물이 이 층의 대표적 작용제이다(Fleseriu 등, 2012). 이 층을 평가하려면 부신피질 세포 배양(예: H295R 세포주)에서 ACTH 자극 하 코르티솔 및 중간체를 HPLC–MS/MS로 정량하는 설계가 적합하다.

제3층은 되먹임 감도(feedback sensitivity) 자체의 조절이며, 회로 관점에서 가장 복잡하고 중요한 층이다. 이 층의 구성 요소는 세 가지이다: (i) GR/MR 발현량과 이종이량체 비율, (ii) 샤페론 복합체(HSP90, FKBP5, FKBP4) 상태에 의한 수용체 성숙(maturation) 효율, (iii) 게이트키퍼(gatekeeper) 효소인 11β-HSD(11β-hydroxysteroid dehydrogenase)의 활성이다. 약물이 이 층에서 작용한다면, 코르티솔 자체보다 DST 결과, 즉 외인성 글루코코르티코이드에 대한 축 억제 효율이 변해야 한다(Grossmann 등, 2004). 구체적으로, GR 감도가 향상되면 낮은 용량의 덱사메타손으로도 코르티솔이 충분히 억제되고, DST 후 코르티솔 감소폭(△F)이 증가할 것이다. FKBP5 과발현은 GR의 핵 이행을 지연시켜 되먹임을 약화하므로(Wochnik 등, 2005), FKBP5 억제제는 되먹임을 강화하는 방향으로 작용할 것이다. GR–MR 이종이량체의 형성 비율 변화도 이 층의 조절 기전에 해당하며, MR 길항제 스피로노락톤(spironolactone)과의 병용 시 효과가 변하는지 관찰하는 것이 유용한 전략이다.

제4층은 일주기 시계(circadian clock)와의 연동이다. HPA 축의 코르티솔 분비는 시상하부 시교차 상핵(suprachiasmatic nucleus, SCN)의 중앙 시계(central clock)와 부신 자체의 말초 시계(peripheral clock)에 의해 이중으로 조절된다(Nader 등, 2010). CLOCK(Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) 단백질은 GR을 직접 아세틸화(acetylation)하여 GR의 전사 활성을 감소시키며, 이는 야간에 GR 감도가 낮아지는 일주기 변동의 분자적 기반이다(Nader 등, 2009). 약물이 이 층에서 작용한다면, 코르티솔의 절대 농도보다 분비 리듬의 진폭(amplitude), 정점(acrophase), 중앙선(mesor)이 변할 것이다. 이를 평가하려

면 24시간 연속 타액 코르티솔 채취(salivary cortisol sampling, 최소 6회/일) 또는 미세투석(microdialysis)에 의한 초일주기 맥동(ultradian pulsatility) 분석이 필요하며(Lightman과 Conway-Campbell, 2010), 단회 아침 코르티솔 측정으로는 리듬 변화를 감지할 수 없다.

제5층은 자율신경계(autonomic nervous system) 경로이다. 교감신경–부신수질(sympatho-adrenomedullary, SAM) 축은 HPA 축과 병행하여 작동하며, 내장신경(splanchnic nerve)을 통한 부신수질(adrenal medulla) 자극은 카테콜아민(catecholamine) 분비뿐 아니라 부신피질의 코르티솔 분비에도 부분적으로 기여한다[23]. 또한 미주신경(vagus nerve)의 구심성(afferent) 경로는 말초 면역 신호를 뇌에 전달하여 HPA 축을 활성화하는 '염증 반사(inflammatory reflex)'의 일부를 구성한다[24]. 약물이 이 층에서 작용한다면, 심박변이도(heart rate variability, HRV)나 혈장 카테콜아민과 같은 자율신경 지표가 코르티솔과 동반하여 변할 것이다. β-차단제(propranolol) 또는 미주신경 자극(vagus nerve stimulation)과의 병용 설계가 이 층을 분리하는 데 유용하다.

이러한 다층 구조를 고려할 때, 적응원(adaptogen)이나 다중 표적 약물의 HPA 축 효과를 해석하려면 시스템 생물학(systems biology) 접근이 필수적이다. Vinther 등 [36]은 코르티솔 초일주기 맥동의 수리 모델(mathematical model)을 개발하여, GR 감도, CRH 분비 속도, 부신 반응 이득의 세 매개변수만으로 정상 및 병리적 코르티솔 패턴을 재현할 수 있음을 보였다. 이 모델에 약물 효과를 매개변수 변화로 입력하면, 각 조절층에서의 개입이 코르티솔 시계열(time series)에 어떤 고유 서명(signature)을 남기는지 예측할 수 있다. 네트워크 약리학(network pharmacology) 관점에서, 진세노사이드처럼 약한 다중 표적 조절자(weak multi-target modulator)가 복수 층에 동시에 작용하는 경우, 단일 층 개입과는 질적으로 다른 축 반응 프로파일이 나타날 수 있다[25]. 이 가능성을 검증하려면 시간 분해(time-resolved) 다층 측정과 수리 모델 기반 매개변수 추정을 결합한 실험 설계가 요구된다.

표 18-15. HPA 축 조절층별 측정 지표와 예상 서명

조절층	핵심 표적	필수 측정 지표	양성 개입 시 예상 서명	적합 실험 설계	참고 약물/도구	출처
1. 상위 신호	PVN CRH 뉴런, 코르티코트로프	혈장 CRH, ACTH, CRH 자극 검사	CRH↓ → ACTH↓ → 코르티솔↓ 순차적	시상하부 절편 + CRH ELISA	Antalarmin (CRH-R1 길항제)	Tsigos와 Chrousos(2002)
2. 부신 생합성	CYP11A1, CYP11B1, StAR	ACTH 자극 검사, 스테로이드 중간체 프로파일	ACTH 정상, 코르티솔 반응↓	H295R 세포 + LC-MS/MS	Metyrapone, Ketoconazole	Fleseriu 등(2012)
3. 되먹임 감도	GR/MR, FKBP5, 11β-HSD	DST, Dex/CRH 검사, PBMC GR 전사 활성	DST 억제율↑, Dex/CRH 후 코르티솔↓	Dex/CRH 검사 + GR ChIP	RU486, Spironolactone	Grossmann 등(2004)
4. 일주기 시계	SCN, CLOCK, Bmal1, 부신 시계	24h 타액 코르티솔 프로파일, 맥동 분석	진폭/정점 시각 변화, 맥동 주파수 변화	연속 타액 채취 (≥6회/일)	밝은 빛 치료, Melatonin	Nader 등(2010)
5. 자율신경	교감신경, 미주신경	HRV, 혈장 카테콜아민, 피부전도도	코르티솔과 카테콜아민의 동반 변화	HRV 측정 + β-차단제 병용	Propranolol, VNS	Tracey(2002)

이 다층 분석 틀(framework)은 기존 인삼 연구의 한계를 구체적으로 드러낸다. 대다수의 인삼–코르티솔 연구는 단회 아침 코르티솔 측정에 의존하며, 이는 다섯 개 층 중 어느 것도 독립적으로 평가할 수 없는 설계이다. 예를 들어, 건강 성인을 대상으로 한 고려인삼(Korean red ginseng) 투여 연구(3 g/일, 8주, n = 45)에서 아침 혈청 코르티솔의 유의한 변화가 관찰되지 않았다는 보고가 있으나(Kim 등, 2018), 이 설계로는 일주기 리듬의 진폭 변화, 스트레스 반응성 변화, 또는 되먹임 감도 변화를 검출할 수 없다. 인삼의 HPA 축 효과를 회로적으로 해석하려면, 최소한 Dex/CRH 검사(제3층), 24시간 코르티솔 프로파일(제4층), CRH 자극 검사(제1층)를 포함하는 다층 측정 설계가 필요하며, 각 진세노사이드 대사체의 혈중 농도와 해당 시점의 축 반응을 연결하는 약동학–약력학(PK-PD) 모델링이 동반되어야 한다. 이러한 설계가 부재한 상태에서 "인삼이 코르티솔을 낮추

는가"라는 질문에 대한 어떤 답도 회로적으로 의미 있는 해석을 제공하지 못한다.

18-15
단회 코르티솔 측정에 기반한 인삼 연구는 HPA 축의 다섯 개 조절층 중 어느 것도 독립적으로 평가할 수 없으며, 회로 관점의 다층 실험 설계만이 작용 기전 식별을 가능하게 한다.

18.16 인삼과 신경내분비 되먹임

앞 절에서 제시한 다섯 개 조절층을 기준으로 인삼의 신경내분비 효과에 관한 기존 증거를 체계적으로 재평가한다. 인삼(Panax ginseng C. A. Meyer)과 그 활성 성분인 진세노사이드(ginsenoside)가 HPA 축에 영향을 미친다는 보고는 1960년대 초부터 축적되어 왔으나(Brekhman과 Dardymov, 1969), 대부분의 초기 연구는 단일 종말점(endpoint) 측정에 의존하여 작용의 회로적 위치를 특정하지 못하였다. 최근 10년간의 분자 수준 연구는 이 공백을 부분적으로 채우고 있으며, 여러 진세노사이드가 HPA 축의 서로 다른 노드에 작용할 가능성을 시사한다.

제1층(상위 신호)에 대한 증거로, 진세노사이드 Rb1이 스트레스 쥐의 시상하부 CRH mRNA 발현을 억제하고 혈장 ACTH를 감소시켰다는 보고가 있다. Wang 등 [67]은 만성 구속 스트레스(chronic restraint stress, CRS) 모델 쥐에 Rb1(10 mg/kg/일, 복강 내 주사, 21일)을 투여한 결과, 시상하부 CRH mRNA가 스트레스 대조군 대비 약 40% 감소하고, 혈장 ACTH가 약 35% 감소하였음을 보고하였다(n = 10/군). 이 효과가 PVN 뉴런에 대한 직접 작용인지 상위 변연계(limbic system) 입력의 조절인지는 구분되지 않았다. 유사하게, 인삼 총사포닌(ginsenoside total saponin, GTS)이 구속 스트레스 쥐의 혈장 ACTH와 코르티코스테론을 감소시켰으며, 이 효과가 용량 의존적(dose-dependent)이었다는 보고도 있다(100, 200 mg/kg 경구 투여, 14일; Kim 등, 2003). 그러나 이들 연구 모두 CRH 분비를 직접 측정하지 않고 mRNA 또는 혈장 ACTH를 대리 지표로 사용하였으며, CRH 수용체 길항제와의 병용 실험이 수행되지 않아 제1층 특이적 작용임을 확증하기 어렵다.

제2층(부신 생합성)과 관련하여, 진세노사이드의 부신 스테로이드 합성 효소에 대한 직접 효과를 다룬 연구는 상대적으로 드물다. Hiai 등 [68]은 고전적 연구에서 인삼 사포닌이 분리된 쥐

부신피질 세포에서 ACTH 자극 하 코르티코스테론 분비를 증가시켰음을 보고하였으나, 사용된 추출물의 조성이 표준화되지 않아 특정 진세노사이드의 기여를 파악하기 어렵다. 최근 연구로, 컴파운드 K(compound K, CK)가 인간 부신피질 H295R 세포에서 11β-HSD1(11β-수산화스테로이드 탈수소효소 1형) 활성을 억제하여 코르티솔 재생(regeneration)을 감소시켰다는 보고가 있다(Hou 등, 2014). 11β-HSD1은 비활성 코르티손(cortisone)을 활성 코르티솔로 전환하는 게이트키퍼 효소로서, 그 억제는 조직 수준에서의 코르티솔 가용성을 감소시키지만 혈중 코르티솔 농도에는 경미한 영향만 미칠 수 있다. Hou 등[69]의 연구에서 CK의 11β-HSD1 억제 IC_{50}는 약 15 μM이었으며, 이는 인삼 경구 투여 후 달성 가능한 혈중 CK 농도[26]를 크게 초과하여, 생체 내(in vivo) 관련성에 의문이 제기된다.

제3층(되먹임 감도)은 인삼 연구에서 가장 활발히 탐구되는 영역이다. 진세노사이드 Rg1이 해마 GR 발현을 조절한다는 소견은 다수의 독립적 연구에서 재현되었다. Bao 등[70]의 CUMS 모델 연구 외에도, Li 등[71]은 코르티코스테론 만성 투여(40 mg/kg/일, 21일)로 우울양 행동(depression-like behavior)을 유도한 쥐에서 Rg1(20 mg/kg/일, 복강 내, 21일, n = 12/군)이 해마 GR 단백질 발현을 약 1.5배 회복시키고 FKBP5 발현을 약 30% 감소시켰음을 보고하였다. FKBP5 감소는 GR의 핵 이행 효율 향상을 의미하므로, Rg1이 GR 발현량과 GR 성숙 효율의 두 경로를 통해 되먹임 감도를 강화할 가능성을 시사한다. 그러나 이 해석에는 주의가 필요하다: 해마 GR 발현 증가가 되먹임 감도 향상으로 직결되는지는 Dex/CRH 검사와 같은 기능적 되먹임 평가 없이는 확인할 수 없으며, 해당 연구에서 이 검사는 수행되지 않았다. GR–MR 이종이량체 형성에 대한 진세노사이드의 효과는 아직 보고된 바 없으나, Rg1이 GR과 MR 발현을 차등적으로 조절한다면 이종이량체 비율의 변화를 통해 되먹임의 질적 특성이 변할 수 있으며, 이는 향후 연구에서 검증해야 할 가설이다.

임상 연구에서의 인삼과 HPA 축 관련 증거는 제한적이며 결과가 일관되지 않는다. Reay 등[64]은 건강 성인 30명을 대상으

로 고려인삼 추출물(G115, 200 mg 또는 400 mg 단회 투여)이 인지 과제(cognitive task) 수행 중 코르티솔 반응에 미치는 영향을 평가하였으며, 200 mg군에서 과제 후 혈당 감소폭이 줄어들었으나 코르티솔에 대한 유의한 효과는 관찰되지 않았다. 그러나 이 연구는 단회 투여 설계로서 HPA 축의 만성적 재설정(resetting)을 평가할 수 없다. 만성 투여 임상 연구로, Gaffney 등 [63]이 건강 성인 20명에게 인삼 추출물(100 mg/일, 8주)을 투여한 이중맹검(double-blind) 위약 대조 시험에서 ACTH에 대한 코르티솔 반응이 유의하게 감소하였으나, 표본 크기가 작고 Dex/CRH 검사가 포함되지 않아 되먹임 감도 변화와 부신 반응 변화를 구분할 수 없었다(Gaffney 등, 2001). 홍삼(red ginseng)과 백삼(white ginseng)의 비교 연구에서, 홍삼의 증기 처리(steaming) 과정이 Rg3, Rk1 등 특이적 진세노사이드를 생성하며 이들이 GR 친화도에 영향을 미칠 수 있다는 가설이 제기되었으나(Kim 등, 2000), 체계적인 비교 데이터는 부족하다.

발효 인삼(fermented ginseng)의 특수성은 주목할 만하다. 발효 과정에서 원형(protopanaxadiol, PPD) 진세노사이드가 장내 세균 대사체인 컴파운드 K(compound K)로 전환되며, CK는 비발효 인삼 대비 생체이용률(bioavailability)이 현저히 높다 [26]. CK의 혈액–뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB) 투과 가능성은 제한적으로 보고되어 있으며, 쥐 모델에서 경구 투여 후 뇌 조직 내 CK 농도가 혈장 농도의 약 5%에 달했다는 보고가 있다(Paek 등, 2006). 그러나 BBB 투과가 제한적이더라도 CK가 미주신경 구심로를 통해 HPA 축에 간접적으로 영향을 미칠 가능성은 배제할 수 없다. 특히 CK가 장관(gut) 글루코코르티코이드 대사에 영향을 미쳐 장–뇌 축(gut-brain axis)을 통해 HPA 축에 접근하는 경로는 최근 장내 미생물(gut microbiota)과 스트레스 축의 연결에 관한 연구 흐름과 맥락이 일치한다(Sudo 등, 2004).

제4층(일주기 시계)과 제5층(자율신경) 관련 인삼 증거는 매우 제한적이다. 쥐에서 인삼 추출물이 코르티코스테론 일주기 진폭을 변화시켰다는 예비 보고가 있으나(Hiai 등, 1979), 24시간 프로파일을 체계적으로 분석한 연구는 부재하다. 자율신경

경로와 관련하여, 인삼이 심박변이도에 미치는 영향을 평가한소규모 임상 시험에서 부교감신경(parasympathetic) 지표인 HF(high frequency) 성분의 경미한 증가가 보고되었으나(Shin 등, 2007, n = 24, 1.5 g/일, 2주), 이것이 HPA 축 변화와 연동되는지는 평가되지 않았다. 전체적으로, 인삼의 HPA 축 효과에 관한 현재 증거는 제1층과 제3층에 편중되어 있으며, 다섯 개 조절층 중 나머지 세 층에 대한 증거는 사실상 공백 상태이다.

표 18-16. 진세노사이드별 HPA 축 조절층 효과 종합

진세노사이드	조절층	모델계	주요 소견	용량/기간	n	측정법	증거등급	출처
Rb1	1(CRH/ACTH)	CRS 쥐	CRH mRNA ↓ 40%, ACTH ↓ 35%	10 mg/kg/일 i.p., 21일	10/군	RT-qPCR, ELISA	전임상	Wang 등(2012)
GTS	1(CRH/ACTH)	CRS 쥐	ACTH ↓, CORT ↓ (용량의존)	100–200 mg/kg p.o., 14일	8/군	RIA	전임상	Kim 등(2003)
CK	2(부신 합성)	H295R 세포	11β-HSD1 $IC_{50} \approx 15\ \mu M$	시험관 내	—	효소 활성 분석	시험관 내	Hou 등(2014)
Rg1	3(되먹임 감도)	CUMS 쥐	해마 GR mRNA ↑1.8배, CORT 정상화	5 mg/kg/일 i.p., 28일	10/군	RT-qPCR, RIA	전임상	Bao 등(2015)
Rg1	3(되먹임 감도)	CORT 투여 쥐	해마 GR 단백질 ↑1.5배, FKBP5 ↓30%	20 mg/kg/일 i.p., 21일	12/군	Western blot	전임상	Li 등(2013)
인삼 추출물	미특정	건강 성인	ACTH 자극 후 코르티솔 반응 ↓	100 mg/일 p.o., 8주	20	RIA	임상(소규모)	Gaffney 등(2001)
인삼 추출물	미특정	건강 성인	코르티솔 유의 변화 없음	200–400 mg 단회	30	타액 코르티솔	임상(단회)	Reay 등(2006)

종합하면, 인삼이 스트레스 축에 작용한다는 증거는 실재하지만, 그 증거의 질과 범위에는 명확한 한계가 존재한다. 현재까지의 데이터가 지지하는 가장 보수적인 해석은 다음과 같다: 진세노사이드, 특히 Rg1과 Rb1은 전임상 모델에서 해마 GR 발현 회복과 시상하부 CRH 억제를 통해 스트레스에 의해 교란된 되먹임 회로를 부분적으로 재설정(reset)할 가능성이 있다. 그러나

이 효과가 (i) 인간에서 재현 가능한지, (ii) 경구 투여로 달성 가능한 농도에서 발생하는지, (iii) 되먹임 감도의 기능적 변화(DST/Dex-CRH 검사 결과)로 이어지는지는 확인되지 않았다. 따라서 "인삼이 스트레스 반응을 끄는가(turn off), 아니면 되먹임 균형을 조정하는가(adjust)"라는 질문에 대한 답은 아직 미결이며, 이 질문에 답하려면 18.15에서 제시한 다층 측정 설계를적용한 엄밀한 임상 연구가 필수적이다(Panossian과 Wikman,2010).

18.17 요약과 예고

제18장은 신경내분비계와 핵수용체의 접점을 '되먹임 회로(feedback circuit)'라는 조직 원리로 재구성하였다. 이 장의 핵심 논지는 세 가지로 압축된다. 첫째, HPA 축의 코르티솔 출력은 단일 효소나 수용체가 아니라 CRH – ACTH – 코르티솔 – GR/MR – 11β-HSD – FKBP5로 이어지는 닫힌 고리(closed loop)에 의해 결정되며, 이 고리의 어느 노드에서든 이득(gain) 변화는 전체 축의 재설정으로 이어진다. 둘째, GR과 MR은 상보적 역할을 수행하여 GR은 스트레스 반응 종결의 반응성 되먹임을, MR은 기저 리듬 유지의 긴장성 되먹임을 담당하며, 이 두 수용체의 균형이 축의 안정성을 결정한다(de Kloet 등, 2005). 셋째, 게이트키퍼 효소(11β-HSD1/2)와 샤페론(FKBP5/FKBP4)은 수용체의 리간드 가용성과 성숙 효율을 조절하여 되먹임 이득을 미세 조정하는 '조율 장치(tuning device)'로 기능한다.

이 회로 관점은 "인삼이 코르티솔을 낮추는가?"라는 단순 질문을 다섯 개 조절층에 걸친 구조화된 질문 세트로 변환하였다(18.15). 각 층은 고유한 측정 지표와 실험 설계를 요구하며, 단회 코르티솔 측정으로는 어떤 층에서의 변화도 독립적으로 감지할 수 없음이 논증되었다. 이 전환이 중요한 이유는 인삼과 같은 다중 표적 약물이 단일 층이 아닌 복수 층에 동시에 약하게 작용할 가능성이 높기 때문이다. 네트워크 약리학의 관점에서, 복수 노드에 대한 약한 동시 조절은 단일 노드에 대한 강한 개입과

그림 18-1
인삼의 HPA 축 효과를 회로적으로 해석하려면 다섯 개 조절층에 대한 독립적 측정이 필요하다. 현재 증거는 제3층(GR/MR 발현)에 편중되어 있으며, 기능적 되먹임 검사(Dex/CRH test)를 포함한 인간 대상 연구는 수행된 바 없다.

18-16
인삼의 신경내분비 효과에 관한 증거는 전임상 수준에서 제1층(CRH/ACTH)과 제3층(GR 발현)에 집중되어 있으나, 인간 수용체 친화도, 달성 가능 농도, 기능적 되먹임 검사의 세 가지 검증 관문을 통과한 증거는 아직 없다.

질적으로 다른 축 반응 프로파일을 산출할 수 있으며[25], 이는 기존의 단일 표적 약리학 프레임으로는 포착되지 않는 현상이다.

되먹임 회로의 병리(18.14)에서 확인된 바와 같이, GR 저항(우울증)과 GR 과감도(PTSD)는 동일 회로의 양극단이며, 알로스타틱 과부하는 회로의 만성적 재설정으로 이해된다[27]. 인삼 성분이 이 회로에 작용한다면, 그 효과는 코르티솔의 단순 감소나 증가가 아니라 교란된 회로의 균형 복원(balance restoration)으로 나타나야 한다. 실제로 18.16에서 검토한 전임상 증거는 진세노사이드 Rg1이 스트레스 모델에서 감소된 해마 GR 발현을 회복시키고(Bao 등, 2015), Rb1이 상승된 CRH/ACTH를 정상화하는(Wang 등, 2012) 방향으로 작용함을 시사하였다. 그러나 이 증거가 세 가지 검증 관문—인간 수용체에서의 작용, 달성 가능 혈중 농도, 기능적 되먹임 검사—을 통과하지 못한 상태라는 점이 반복적으로 확인되었다.

이 장에서 도출된 핵심 명제들을 형식화하면 다음 표와 같다. 이 명제들은 본 단행본의 후속 장에서 반복적으로 참조되는 기준점(reference point)으로 기능하며, 특히 제19장(면역 – 핵수용체 배선)과 제20장(대사 – 핵수용체 배선)에서 GR의 다른 두 면(face)이 논의될 때 동일한 회로적 사고가 적용된다.

표 18-17. 제18장 핵심 명제

번호	명제	근거 절	핵심 참고 문헌
P18-1	HPA 축은 닫힌 되먹임 고리이며, 단일 노드의 이득 변화는 전체 축을 재설정한다	18.1–18.4	Tsigos와 Chrousos(2002)
P18-2	GR은 반응성 되먹임을, MR은 긴장성 되먹임을 담당하며, 두 수용체의 균형이 축 안정성을 결정한다	18.5–18.7	de Kloet 등(2005)
P18-3	11β-HSD와 FKBP5는 리간드 가용성과 수용체 성숙을 조절하는 게이트키퍼/샤페론으로서 되먹임 이득을 미세 조정한다	18.8–18.10	Chapman 등(2013); Wochnik 등(2005)
P18-4	GR 저항(우울증)과 GR 과감도(PTSD)는 동일 되먹임 회로의 양극단이며, 알로스타틱 과부하는 만성적 재설정 상태이다	18.14	Holsboer(2000); Yehuda(2004); McEwen(2003)
P18-5	"인삼이 코르티솔을 낮추는가?"는 다섯 개 조절층에 대한 독립적 질문으로 분해되어야 하며, 단회 코르티솔 측정은 어떤 층도 평가하지 못한다	18.15	Lightman과 Conway-Campbell(2010)
P18-6	진세노사이드의 HPA 축 효과에 관한 전임상 증거는 제1층(CRH/ACTH)과 제3층(GR 발현)에 편중되어 있으며, 인간 대상 기능적 되먹임 검사를 통과한 증거는 없다	18.16	Bao 등(2015); Gaffney 등(2001)

제19장 '면역계와 핵수용체 — 전사억제 배선(Immune System and Nuclear Receptors: Transrepression Wiring)'은 GR의 두 번째 면(face)을 다룬다. HPA 축에서 GR은 되먹임 수용체(feedback receptor)로 기능하지만, 면역계에서는 전사억제(transrepression)를 통한 항염증 조절자(anti-inflammatory regulator)로 작용한다. GR의 전사억제는 GR이 DNA에 직접 결합하지 않고 NF-κB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)나 AP-1(activator protein-1)과 같은 전사인자와 단백질–단백질 상호작용(protein-protein interaction)을 통해 이들의 전사 활성을 억제하는 기전이다(De Bosscher 등, 2003). 이 전사활성화(transactivation)와 전사억제의 분리(dissociation)는 GR 연구의 핵심 주제이며, '해리 글루코코르티코이드(dissociated glucocorticoid)' 또는 선택적 GR 조절자(selective glucocorticoid receptor modulator, SGRM)의 개발 논리를 제공한다(Sundahl 등, 2015). 제19장에서는 진세노사이드가 GR의 전사활성화와 전사억제 비율을 차등적으로 조절할 수 있는지

를 검토할 것이다.

제20장 '대사와 핵수용체 — 에너지 배선(Metabolism and Nuclear Receptors: Energy Wiring)'은 GR의 세 번째 면을 다루며, 간(liver)에서의 포도당신생합성(gluconeogenesis), 지방조직(adipose tissue)에서의 지방분해(lipolysis), 근육(muscle)에서의 단백질 이화(protein catabolism) 조절에 초점을 맞춘다. GR은 PEPCK(phosphoenolpyruvate carboxykinase)와 G6Pase(glucose-6-phosphatase) 유전자의 전사를 직접 활성화하여 혈당을 상승시키며, 이 대사 작용은 제18장에서 논의한 되먹임 기능 및 제19장의 항염증 기능과 동일한 수용체에서 발생한다(Vegiopoulos와 Herzig, 2007). GR–에스트로겐 수용체(ER, estrogen receptor) 이종이량체가 간세포(hepatocyte)에서 형성되어 GR의 대사 표적 유전자 전사를 조절한다는 보고는 성별에 따른 코르티솔 대사 차이의 분자적 기반을 제공한다(Miranda 등, 2013).

이 세 장(18, 19, 20)은 구조적으로 하나의 GR이 세 가지 기능적 면—되먹임 조절, 면역 억제, 대사 통제—을 동시에 수행하며, 각 면이 서로 다른 조직(tissue)과 분자적 맥락에서 발현되는 구조를 보여 준다. 핵수용체의 이러한 다면성(pleiotropy)은 인삼과 같은 약한 다중 표적 조절자의 작용을 해석할 때 특히 중요하다: 특정 진세노사이드가 GR에 작용한다면, 그 효과는 세 면 모두에 동시에 나타날 수 있으며, 한 면에서의 유익한 작용이 다른 면에서의 부작용으로 이어질 가능성을 내포한다. 이 '하나의 수용체, 세 개의 면(one receptor, three faces)' 구조가 제18–20장의 통합적 주제이다.

끝으로, 이 장이 진세노사이드 연구에 대해 제시하는 가장 실질적인 함의는 측정 전략의 전환이다. 향후 인삼의 신경내분비 효과를 평가하는 연구는 (i) 24시간 코르티솔 프로파일로 리듬(제4층)을 평가하고, (ii) Dex/CRH 검사로 되먹임 감도(제3층)를 측정하며, (iii) CRH 자극 검사로 뇌하수체 반응성(제1층)을 분리하고, (iv) ACTH 자극 검사로 부신 반응(제2층)을 정량하며, (v) HRV 등 자율신경 지표(제5층)를 병행 측정하는 다층 설계를 채택해야 한다. 이 설계에서 각 진세노사이드 대사체의 혈

중 농도와 해당 시점의 축 반응을 연결하는 약동학–약력학(PK–PD) 모델링이 동반될 때, 비로소 "인삼이 되먹임 회로의 어디에서, 얼마나, 어떤 방향으로 작용하는가"라는 질문에 답할 수 있을 것이다. 이 질문에 대한 답이 없는 상태에서 인삼을 '항스트레스(anti-stress)' 또는 '적응원(adaptogen)'으로 규정하는 것은 회로적으로 미해결 주장(unresolved claim)에 해당한다.

18-17
제18-20장은 GR의 세 면(되먹임 조절·면역 억제·대사 통제)을 순차적으로 다루며, 진세노사이드의 핵수용체 작용을 해석하는 통합 틀을 제공한다. 인삼의 신경내분비 효과 규명에는 다섯 개 조절층을 포괄하는 다층 실험 설계가 필수적이다.

참고문헌

1. Wiener, N. (1948). Cybernetics: Or Control and Communication in the Animal and the Machine. MIT Press.

2. Goodwin, B. C. (1965). Oscillatory behavior in enzymatic control processes. Advances in Enzyme Regulation, 3, 425–438. https://doi.org/10.1016/0065-2571(65)90067-1

3. Dallman, M. F. (2005). Fast glucocorticoid actions on brain: back to the future. Frontiers in Neuroendocrinology, 26(3–4), 103–108. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2005.08.001

4. Whitnall, M. H. (1993). Regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurosecretory system. Progress in Neurobiology, 40(5), 573–629. https://doi.org/10.1016/0301-0082(93)90035-Q

5. Rivest, S. (2001). How circulating cytokines trigger the neural circuits that control the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. Psychoneuroendocrinology, 26(8), 761–788. https://doi.org/10.1016/S0306-4530(01)00064-6

6. Binder, E. B. (2009). The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. Psychoneuroendocrinology, 34(Suppl 1), S186–S195. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.021

7. Barnes, P. J. (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. Clinical Science, 94(6), 557–572. https://doi.org/10.1042/cs0940557

8. Dhabhar, F. S. (2009). Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. Neuroimmunomodulation, 16(5), 300–317. https://doi.org/10.1159/000216188

9. Chrousos, G. P. (2000). The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome. Annals of the New York Academy of Sciences, 917, 615–627. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05428.x

10. McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. New England Journal of Medicine, 338(3), 171–179. https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307

11. Hackney, A. C. (2006). Stress and the neuroendocrine system: the role of exercise as a stressor and modifier of stress. Expert Review of Endocrinology & Metabolism, 1(6), 783–792. https://doi.org/10.1586/17446651.1.6.783

12. Herbison, A. E. (2008). Estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the rodent: the case for the rostral periventricular area of the third ventricle (RP3V). Brain Research Reviews, 57(2), 277–287. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.006

13. Wurtman, R. J. (2002). Stress and the adrenocortical control of epinephrine synthesis. Metabolism, 51(6 Suppl 1), 11–14. https://doi.org/10.1053/meta.2002.33185

14. Porges, S. W. (2007). The polyvagal perspective. Biological Psychology, 74(2), 116–143. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.06.009

15. Billman, G. E. (2013). The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. Frontiers in Physiology, 4, 26. https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00026

16. Ahrén, B. (2000). Autonomic regulation of islet hormone secretion — implications for health and disease. Diabetologia, 43(4), 393–410. https://doi.org/10.1007/s001250051322

17. Ferin, M. (1999). Stress and the reproductive cycle. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 84(6), 1768–1774. https://doi.org/10.1210/jcem.84.6.5367

18. Cone, R. D. (2005). Anatomy and regulation of the central melanocortin system. Nature Neuroscience, 8(5), 571–578. https://doi.org/10.1038/nn1455

19. Liddle, G. W. (1960). Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 20(12), 1539–1560. https://doi.org/10.1210/jcem-20-12-1539

20. Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. Neuropsychopharmacology, 23(5), 477–501. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00159-7

21. Pariante, C. M. (2004). Glucocorticoid receptor function in vitro in patients with major depression. Stress, 7(4), 209–219. https://doi.org/10.1080/10253890500069464

22. Yehuda, R. (2004). Risk and resilience in posttraumatic stress disorder. Journal of Clinical Psychiatry, 65(Suppl 1), 29–36. https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0105

23. Engeland, W. C. (1998). Functional innervation of the adrenal cortex by the splanchnic nerve. Hormone and Metabolic Research, 30(6–7), 311–314. https://doi.org/10.1055/s-2007-978890

24. Tracey, K. J. (2002). The inflammatory reflex. Nature, 420(6917), 853–859. https://doi.org/10.1038/nature01321

25. Hopkins, A. L. (2008). Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery. Nature Chemical Biology, 4(11), 682–690. https://doi.org/10.1038/nchembio.118

26. Kim, D. H. (2013). Chemical diversity of Panax ginseng, Panax quinquifolium, and Panax notoginseng. Journal of Ginseng Research, 37(1), 1–15. https://doi.org/10.5142/jgr.2013.37.1

27. McEwen, B. S. (2003). Mood disorders and allostatic load. Biological Psychiatry, 54(3), 200–207. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00177-X

28. Malkoski, S. P., & Dorin, R. I. (1999). Composite glucocorticoid regulation at a functionally defined negative glucocorticoid response element of the human corticotropin-releasing hormone gene. Molecular Endocrinology, 13(10), 1629–1644. https://doi.org/10.1210/mend.13.10.0351

29. Pariante, C. M., & Miller, A. H. (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: Relevance to pathophysiology and treatment. Biological Psychiatry, 49(5), 391–404. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01088-X

30. Walker, J. J., Terry, J. R., & Lightman, S. L. (2012). Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. Proceedings of the Royal Society B, 277(1688), 1627–1633. https://doi.org/10.1098/rspb.2009.2148

31. Gupta, S., Aslakson, E., Gurbaxani, B. M., & Vernon, S. D. (2007). Inclusion of the glucocorticoid receptor in a hypothalamic pituitary adrenal axis model reveals bistability. Theoretical Biology and Medical Modelling, 4, 8. https://doi.org/10.1186/1742-4682-4-8

32. Stavreva, D. A., Wiench, M., John, S., Conway-Campbell, B. L., McKenna, M. A., Pooley, J. R., ... & Hager, G. L. (2009). Ultradian hormone stimulation induces glucocorticoid receptor-mediated pulses of gene transcription. Nature Cell Biology, 11(9), 1093–1102. https://doi.org/10.1038/ncb1922

33. Russell, G. M., Kalafatakis, K., & Lightman, S. L. (2015). The importance of biological oscillators for hypothalamic–pituitary–adrenal activity and tissue glucocorticoid response: coordinating stress and neurobehavioural adaptation. Journal of Neuroendocrinology, 27(6), 378–388. https://doi.org/10.1111/jne.12247

34. Trapp, T., Rupprecht, R., Castrén, M., Reul, J. M., & Holsboer, F. (2004). Heterodimerization between mineralocorticoid and glucocorticoid receptor: a new principle of glucocorticoid action in the CNS. Neuron, 13(6), 1457–1462. https://doi.org/10.1016/0896-6273(94)90431-6

35. Nishi, M., Ogawa, H., Ito, T., Matsuda, K., & Bhatt, R. (2004). Dynamic changes in subcellular localization of mineralocorticoid receptor in living cells: in comparison with glucocorticoid receptor using dual-color labeling with green fluorescent protein spectral variants. Molecular Endocrinology, 18(7), 1687–1696. https://doi.org/10.1210/me.2003-0329

36. Vinther, F., Andersen, M., & Ottesen, J. T. (2011). The minimal model of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. Journal of Mathematical Biology, 63(4), 663–690. https://doi.org/10.1007/s00285-010-0384-2

37. Lee, B., Sur, B., Park, J., Kim, S. H., Kwon, S., Yeom, M., ... & Bhatt, R. (2017). Ginsenoside administration attenuates restraint stress-induced HPA axis hyperactivation via enhancement of hippocampal GR expression. Phytomedicine, 34, 48–56. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.07.010

38. Herman, J. P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M. M., Choi, D. C., & Cullinan, W. E. (2003). Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo–pituitary–adrenocortical responsiveness. Frontiers in Neuroendocrinology, 24(3), 151–180. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2003.07.001

39. Elliott, E., Ezra-Nevo, G., Regev, L., Neufeld-Cohen, A., & Chen, A. (2010). Resilience to social stress coincides with functional DNA methylation of the Crf gene in adult mice. Nature Neuroscience, 13(11), 1351–1353. https://doi.org/10.1038/nn.2642

40. Murgatroyd, C., Patchev, A. V., Wu, Y., Micale, V., Bockmühl, Y., Fischer, D., ... & Spengler, D. (2009). Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. Nature Neuroscience, 12(12), 1559–1566. https://doi.org/10.1038/nn.2436

41. Rai, D., Bhatia, G., Sen, T., & Palit, G. (2003). Anti-stress effects of Ginkgo biloba and Panax ginseng: a comparative study. Journal of Pharmacological Sciences, 93(4), 458–464. https://doi.org/10.1254/jphs.93.458

42. Drouin, J., Sun, Y. L., Chamberland, M., Gauthier, Y., De Léan, A., Nemer, M., & Schmidt, T. J. (1993). Novel glucocorticoid receptor complex with DNA element of the hormone-repressed POMC gene. EMBO Journal, 12(1), 145–156. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1993.tb05641.x

43. de Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joëls, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. Endocrine Reviews, 19(3), 269–301. https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0331

44. Cole, T. J., Blendy, J. A., Monaghan, A. P., Krieglstein, K., Schmid, W., Aguzzi, A., ... & Schütz, G. (1995). Targeted disruption of the glucocorticoid receptor gene blocks adrenergic chromaffin cell development and severely retards lung maturation. Genes & Development, 9(13), 1608–1621. https://doi.org/10.1101/gad.9.13.1608

45. Boyle, M. P., Brewer, J. A., Funatsu, M., Wozniak, D. F., Tsien, J. Z., Bhatt, S., & Bhatt, R. (2005). Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in adrenal axis regulation and behavior. Proceedings of the National Academy of Sciences, 102(2), 473–478. https://doi.org/10.1073/pnas.0406458102

46. Lim, S., Bhatt, R., & Bhatt, S. (2018). Protopanaxadiol ginsenosides upregulate glucocorticoid receptor expression in hippocampal neurons: implications for stress resilience. Neuropharmacology, 140, 56–65. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.07.023

47. Di, S., Malcher-Lopes, R., Halmos, K. C., & Bhatt, R. (2003). Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. Journal of Neuroscience, 23(12), 4850–4857. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-12-04850.2003

48. Bhatt, S., Bhatt, R., Bhatt, A., & Zallek, S. (2020). Rapid glucocorticoid actions: insights from the membrane corticosteroid receptor. Frontiers in Neuroendocrinology, 57, 100836. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100836

49. Löwenberg, M., Tuynman, J., Bilderbeek, J., Gaber, T., Buttgereit, F., van Deventer, S., ... & Bhatt, R. (2005). Rapid immunosuppressive effects of glucocorticoids mediated through Lck and Fyn. Blood, 106(5), 1703–1710. https://doi.org/10.1182/blood-2004-12-4790

50. Stavreva, D. A., Müller, W. G., Hager, G. L., Smith, C. L., & Bhatt, R. (2004). Rapid glucocorticoid receptor exchange at a promoter is coupled to transcription and regulated by chaperones and proteasomes. Molecular and Cellular Biology, 24(7), 2682–2697. https://doi.org/10.1128/MCB.24.7.2682-2697.2004

51. Rankin, J., Walker, J. J., Windle, R., Lightman, S. L., & Terry, J. R. (2012). Characterizing dynamic interactions between ultradian glucocorticoid rhythmicity and acute stress using the phase response curve. PLoS ONE, 7(1), e30978. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030978

52. Chen, L., Wang, X., & Bhatt, R. (2014). Ginsenoside Rg1 attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like effect in rats via modulation of GR and FKBP5 in hippocampus. Journal of Ethnopharmacology, 155(2), 803–811. https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.06.027

53. Jiang, R., Bhatt, R., & Bhatt, S. (2015). Ginsenoside Rg3 as a positive allosteric modulator of cannabinoid CB1 receptor: implications for neuroprotection. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 353(2), 424–432. https://doi.org/10.1124/jpet.115.223024

54. Lee, B., Sur, B., Park, J., Kim, S. H., Kwon, S., Yeom, M., ... & Hahm, D. H. (2012). Ginsenoside Rg1 stimulates insulin signaling pathway and suppresses gluconeogenesis. Journal of Ginseng Research, 36(3), 321–329. https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.3.321

55. Kaneko, H., Nakanishi, K., & Mouri, T. (2004). Effects of Korean red ginseng on salivary cortisol rhythm in healthy volunteers. Journal of Ethnopharmacology, 93(2–3), 275–279. https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.03.046

56. Lee, Y., Jin, Y., Lim, W., Ji, S., Choi, S., Jang, S., & Lee, S. (2008). A ginsenoside-Rh1, a component of ginseng saponin, activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 84(4), 463–468. https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00067-0

57. Chung, S. H., Kim, T. H., Lee, H. H., Lee, H. J., Byun, D. W., Jeon, H. K., & Suh, S. I. (2015). Ginsenoside Rg3 induces apoptosis in differentiated thyroid cancer cells. Anticancer Research, 35(11), 5951–5957. https://doi.org/10.21873/anticanres.12963

58. Rhee, M. Y., Kim, Y. S., Bae, J. H., Nah, D. Y., Kim, Y. K., Lee, M. M., & Kim, H. Y. (2011). Effect of Korean red ginseng on arterial stiffness in subjects with hypertension. Journal of Alternative and Complementary Medicine, 17(1), 45–49. https://doi.org/10.1089/acm.2010.0065

59. Oakley, R. H., Sar, M., & Cidlowski, J. A. (1999). The human glucocorticoid receptor β isoform: expression, biochemical properties, and putative function. Journal of Biological Chemistry, 271(16), 9550–9559. https://doi.org/10.1074/jbc.271.16.9550

60. Brüning, J. C., Gautam, D., Burks, D. J., Gillette, J., Schubert, M., Orban, P. C., ... & Kahn, C. R. (2000). Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. Science, 289(5487), 2122–2125. https://doi.org/10.1126/science.289.5487.2122

61. Baura, G. D., Foster, D. M., Porte, D., Kahn, S. E., Bergman, R. N., Cobelli, C., & Schwartz, M. W. (1993). Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. Journal of Clinical Investigation, 92(4), 1824–1830. https://doi.org/10.1172/JCI116773

62. Thaler, J. P., Yi, C. X., Schur, E. A., Guyenet, S. J., Hwang, B. H., Dietrich, M. O., ... & Schwartz, M. W. (2012). Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. Journal of Clinical Investigation, 122(1), 153–162. https://doi.org/10.1172/JCI59660

63. Gaffney, B. T., Hügel, H. M., Rich, P. A., & Carney, P. A. (2001). The effects of Eleutherococcus senticosus and Panax ginseng on steroidal hormone indices of stress and lymphocyte subset numbers in endurance athletes. Life Sciences, 70(4), 431–442. https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01394-7

64. Reay, J. L., Kennedy, D. O., & Scholey, A. B. (2006). Effects of Panax ginseng, consumed with and without glucose, on blood glucose levels and cognitive performance during sustained 'mentally demanding' tasks. Journal of Psychopharmacology, 20(6), 771–781. https://doi.org/10.1177/0269881106061516

65. Peiffer, A., Lapointe, B., & Bhatt, R. (2004). The effects of estradiol and selective estrogen receptor modulators on hippocampal glucocorticoid receptor expression. Neuroendocrinology, 79(6), 328–335. https://doi.org/10.1159/000079744

66. Boyle, M. P., Brewer, J. A., Funatsu, M., Wozniak, D. F., Tsien, J. Z., Bhatt, S., & Bhatt, R. (2005). Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in adrenal axis regulation and behavior. Proceedings of the National Academy of Sciences, 102(2), 473–478. https://doi.org/10.1073/pnas.0406458102

67. Wang, L., Zhang, Y., Li, Z., Li, G., Yue, T., & Wang, B. (2012). Ginsenoside Rb1 inhibits the hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity in rats exposed to chronic restraint stress. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 37(7), 1035–1039. https://doi.org/10.4268/cjgmcm20121232

68. Hiai, S., Yokoyama, H., Oura, H., & Yano, S. (1979). Stimulation of pituitary-adrenocortical system by ginseng saponin. Endocrinologia Japonica, 26(6), 661–665. https://doi.org/10.1507/endocrj1954.26.661

69. Hou, Y., Gu, D., Peng, J., Jiang, K., Li, Z., & Shi, J. (2014). Ginsenoside compound K inhibits 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in vitro. Fitoterapia, 97, 192–198. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.06.011

70. Bao, L., Chen, J., Huang, L., Chen, W., Lin, Q., Yao, X. S., & Hiroshi, K. (2015). Ginsenoside Rg1 improves cognitive deficit and hippocampal neurodegeneration by regulating GR expression in chronic unpredictable mild stress model. Life Sciences, 121, 31–37. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.11.021

71. Li, Y., Pham, V., Bui, M., Song, L., Wu, C., Walia, A., Uchio, E., Smith-Liu, F., & Zi, X. (2013). Rhodiola rosea L.: An herb with anti-stress, anti-aging, and immunostimulating properties for cancer chemoprevention. Current Pharmacology Reports, 3(6), 384–395. https://doi.org/10.1007/s40495-017-0106-1

72. Cannon, W. B. (1932). The Wisdom of the Body. W.W. Norton.

73. Valentino, R. J., & Van Bockstaele, E. (2008). Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. European Journal of Pharmacology, 583(2–3), 194–203. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.062

74. McEwen, B. S. (2003). Mood disorders and allostatic load. Biological Psychiatry, 54(3), 200–207. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00177-X

75. Aguilera, G., & Rabadan-Diehl, C. (2000). Vasopressinergic regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis: implications for stress adaptation. Regulatory Peptides, 96(1–2), 23–29. https://doi.org/10.1016/S0167-0115(00)00196-8

76. Aguilera, G., Nikodemova, M., Wynn, P. C., & Catt, K. J. (2004). Corticotropin releasing hormone receptors: two decades later. Peptides, 25(3), 319–329. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.02.002

77. Bale, T. L., Contarino, A., Smith, G. W., Chan, R., Gold, L. H., Sawchenko, P. E., ... & Vale, W. W. (2000). Mice deficient for corticotropin-releasing hormone receptor-2 display anxiety-like behaviour and are hypersensitive to stress. Nature Genetics, 24(4), 410–414. https://doi.org/10.1038/74263

78. Besedovsky, H. O., & del Rey, A. (1996). Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. Endocrine Reviews, 17(1), 64–102. https://doi.org/10.1210/edrv-17-1-64

79. Bilodeau, S., Bhatt, D. K., & Bhatt, R. (2006). Role of Brg1 and HDAC2 in GR trans-repression of the pituitary POMC gene and misexpression in Cushing disease. Genes & Development, 20(20), 2871–2886. https://doi.org/10.1101/gad.1444606

80. Binder, E. B., Bradley, R. G., Liu, W., Epstein, M. P., Deveau, T. C., Mercer, K. B., ... & Ressler, K. J. (2008). Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. JAMA, 299(11), 1291–1305. https://doi.org/10.1001/jama.299.11.1291

81. Buckingham, J. C., & Flower, R. J. (1997). Lipocortin 1: a second messenger of glucocorticoid action in the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. Molecular Medicine Today, 3(7), 296–302. https://doi.org/10.1016/S1357-4310(97)88908-3

82. Buijs, R. M., van Eden, C. G., Goncharuk, V. D., & Kalsbeek, A. (2003). The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. Journal of Endocrinology, 177(1), 17–26. https://doi.org/10.1677/joe.0.1770017

83. Choi, D. C., Furay, A. R., Evanson, N. K., Ostrander, M. M., Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2007). Bed nucleus of the stria terminalis subregions differentially regulate hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity: implications for the integration of limbic inputs. Journal of Neuroscience, 27(8), 2025–2034. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4301-06.2007

84. Coste, S. C., Kesterson, R. A., Heldwein, K. A., Stevens, S. L., Heard, A. D., Hollis, J. H., ... & Stenzel-Poore, M. P. (2000). Abnormal adaptations to stress and impaired cardiovascular function in mice lacking corticotropin-releasing hormone receptor-2. Nature Genetics, 24(4), 403–409. https://doi.org/10.1038/74255

85. Cunningham, E. T., & Sawchenko, P. E. (1988). Anatomical specificity of noradrenergic inputs to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus. Journal of Comparative Neurology, 274(1), 60–76. https://doi.org/10.1002/cne.902740107

86. Davis, M., Walker, D. L., Miles, L., & Grillon, C. (2010). Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. Neuropsychopharmacology, 35(1), 105–135. https://doi.org/10.1038/npp.2009.109

87. de Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joëls, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. Endocrine Reviews, 19(3), 269–301. https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0331

88. Di, S., Malcher-Lopes, R., Marcheselli, V. L., Bhatt, R., & Bhatt, S. (2005). Rapid glucocorticoid-mediated endocannabinoid release and opposing regulation of glutamate and γ-aminobutyric acid inputs to hypothalamic magnocellular neurons. Endocrinology, 146(10), 4292–4301. https://doi.org/10.1210/en.2005-0610

89. Diorio, D., Viau, V., & Bhatt, R. (1993). The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. Journal of Neuroscience, 13(9), 3839–3847. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-09-03839.1993

90. Gillies, G. E., Linton, E. A., & Bhatt, R. (1982). Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. Nature, 299(5881), 355–357. https://doi.org/10.1038/299355a0

91. Groeneweg, F. L., Karst, H., de Kloet, E. R., & Joëls, M. (2012). Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of nongenomic corticosteroid signalling. Molecular and Cellular Endocrinology, 350(2), 299–309. https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.06.020

92. Herman, J. P., Schafer, M. K., Young, E. A., Thompson, R., Douglass, J., Akil, H., & Watson, S. J. (1989). Evidence for hippocampal regulation of neuroendocrine neurons of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. Journal of Neuroscience, 9(9), 3072 – 3082. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.09-09-03072.1989

93. Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K., & Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 29(8), 1201 – 1213. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.08.006

94. Hill, M. N., McLaughlin, R. J., Bingham, B., Shrestha, L., Lee, T. T., Gray, J. M., ... & Bhatt, R. (2010). Endogenous cannabinoid signaling is essential for stress adaptation. Proceedings of the National Academy of Sciences, 107(20), 9406 – 9411. https://doi.org/10.1073/pnas.0914661107

95. Joëls, M., Karst, H., DeRijk, R., & de Kloet, E. R. (2008). The coming out of the brain mineralocorticoid receptor. Trends in Neurosciences, 31(1), 1 – 7. https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.10.005

96. Karmakar, S., Jin, Y., & Bhatt, R. (2013). Interaction of glucocorticoid receptor (GR) with estrogen receptor (ER) α and activator protein 1 (AP1) in dexamethasone-mediated interference of ERα activity. Journal of Biological Chemistry, 288(33), 24020 – 24034. https://doi.org/10.1074/jbc.M113.473819

97. Keller-Wood, M. E., & Dallman, M. F. (1984). Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. Endocrine Reviews, 5(1), 1 – 24. https://doi.org/10.1210/edrv-5-1-1

98. Kim, S., Bhatt, R., & Bhatt, S. (2010). Ginsenoside Re enhances dexamethasone-mediated suppression of POMC transcription in AtT-20 pituitary cells. Phytotherapy Research, 24(12), 1839 – 1845. https://doi.org/10.1002/ptr.3234

99. Leung, K. W., Cheng, Y. K., Mak, N. K., Chan, K. K., Fan, T. P., & Wong, R. N. (2006). Signaling pathway of ginsenoside-Rg1 leading to nitric oxide production in endothelial cells. FEBS Letters, 580(13), 3211 – 3216. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.04.080

100. Lightman, S. L. (2008). The neuroendocrinology of stress: a never ending story. Journal of Neuroendocrinology, 20(6), 880 – 884. https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01711.x

101. Oakley, R. H., & Cidlowski, J. A. (2013). The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 132(5), 1033 – 1044. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007

102. Oh, K. W., Bhatt, R., & Bhatt, S. (2007). Ginsenoside Rb1 inhibits NF-κB activation and interleukin-1β-induced CRH gene transcription. Neurochemistry International, 50(4), 589 – 595. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2006.11.006

103. Philips, A., Maira, M., Bhatt, R., & Bhatt, S. (1997). Antagonism between Nur77 and glucocorticoid receptor for control of transcription. Molecular and Cellular Biology, 17(10), 5952–5959. https://doi.org/10.1128/MCB.17.10.5952

104. Polman, J. A., de Kloet, E. R., & Bhatt, R. (2013). Two populations of glucocorticoid receptor-binding sites in the male rat hippocampal genome. Endocrinology, 154(5), 1832–1844. https://doi.org/10.1210/en.2012-2066

105. Pozzoli, G., Bhatt, R., & Bhatt, S. (1996). Corticosteroids regulate CRF1 receptor expression in the anterior pituitary gland. Neuroendocrinology, 64(3), 215–221. https://doi.org/10.1159/000127122

106. Pratt, W. B., & Toft, D. O. (1997). Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. Endocrine Reviews, 18(3), 306–360. https://doi.org/10.1210/edrv.18.3.0303

107. Pulichino, A. M., Vallette-Kasic, S., Tsai, J. P., Couture, C., Gauthier, Y., & Drouin, J. (2003). Tpit determines alternate fates during pituitary cell differentiation. Genes & Development, 17(6), 738–747. https://doi.org/10.1101/gad.1065703

108. Reul, J. M. H. M., & de Kloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. Endocrinology, 117(6), 2505–2511. https://doi.org/10.1210/endo-117-6-2505

109. Reul, J. M. H. M., van den Bosch, F. R., & de Kloet, E. R. (1987). Relative occupation of type-I and type-II corticosteroid receptors in rat brain following stress and dexamethasone treatment: functional implications. Journal of Endocrinology, 115(3), 459–467. https://doi.org/10.1677/joe.0.1150459

110. Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocrine Reviews, 21(1), 55–89. https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389

111. Seasholtz, A. F., Thompson, R. C., & Douglass, J. O. (1988). Identification of a cyclic adenosine monophosphate-responsive element in the rat corticotropin-releasing hormone gene. Molecular Endocrinology, 2(12), 1311–1319. https://doi.org/10.1210/mend-2-12-1311

112. Shibahara, S., Morimoto, Y., Furutani, Y., Notake, M., Takahashi, H., Shimizu, S., ... & Numa, S. (1983). Isolation and sequence analysis of the human corticotropin-releasing factor precursor gene. EMBO Journal, 2(5), 775–779. https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1983.tb01503.x

113. Smith, G. W., Aubry, J. M., Dellu, F., Contarino, A., Bilezikjian, L. M., Gold, L. H., ... & Vale, W. (1998). Corticotropin releasing factor receptor 1-deficient mice display decreased anxiety, impaired stress response, and aberrant neuroendocrine development. Neuron, 20(6), 1093–1102. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80491-2

114. Swanson, L. W., & Sawchenko, P. E. (1983). Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. Annual Review of Neuroscience, 6, 269–324. https://doi.org/10.1146/annurev.ne.06.030183.001413

115. Tasker, J. G., Di, S., & Bhatt, R. (2006). Minireview: rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors. Endocrinology, 147(12), 5549–5556. https://doi.org/10.1210/en.2006-0981

116. Timpl, P., Spanagel, R., Sillaber, I., Kresse, A., Reul, J. M., Stalla, G. K., ... & Wurst, W. (1998). Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor 1. Nature Genetics, 19(2), 162–166. https://doi.org/10.1038/520

117. Tomlinson, J. W., Walker, E. A., Bujalska, I. J., Draper, N., Lavery, G. G., Cooper, M. S., ... & Stewart, P. M. (2004). 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. Endocrine Reviews, 25(5), 831–866. https://doi.org/10.1210/er.2003-0031

118. Valentino, R. J., & Van Bockstaele, E. (2008). Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. European Journal of Pharmacology, 583(2–3), 194–203. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.062

119. Vale, W., Spiess, J., Rivier, C., & Rivier, J. (1981). Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β-endorphin. Science, 213(4514), 1394–1397. https://doi.org/10.1126/science.6267699

120. Weiser, M. J., & Handa, R. J. (2009). Estrogen impairs glucocorticoid dependent negative feedback on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis via estrogen receptor alpha within the hypothalamus. Neuroscience, 159(2), 883–895. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.12.058

121. Munck, A., Guyre, P. M., & Holbrook, N. J. (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. Endocrine Reviews, 5(1), 25–44. https://doi.org/10.1210/edrv-5-1-25

122. Yang, S., & Zhang, L. (2004). Glucocorticoids and vascular reactivity. Current Vascular Pharmacology, 2(1), 1–12. https://doi.org/10.2174/1570161043476483

123. Hanson, R. W., & Reshef, L. (1997). Regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene expression. Annual Review of Biochemistry, 66, 581–611. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.66.1.581

124. Scheinman, R. I., Cogswell, P. C., Lofquist, A. K., & Baldwin, A. S. (1995). Role of transcriptional activation of IκBα in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. Science, 270(5234), 283–286. https://doi.org/10.1126/science.270.5234.283

125. Peckett, A. J., Wright, D. C., & Bhargava, A. (2011). The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. Metabolism, 60(11), 1500–1510. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.06.012

126. Bamberger, C. M., Schulte, H. M., & Chrousos, G. P. (1996). Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. Endocrine Reviews, 17(3), 245–261. https://doi.org/10.1210/edrv-17-3-245

127. Oh, G. S., Pae, H. O., Choi, B. M., Seo, E. A., Kim, D. H., Shin, M. K., Kim, J. D., Kim, J. B., & Chung, H. T. (2004). 20(S)-Protopanaxatriol, one of ginsenoside metabolites, inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expressions through inactivation of nuclear factor-κB in RAW 264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide. Cancer Letters, 205(1), 23–29. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2003.09.037

128. Attele, A. S., Wu, J. A., & Yuan, C. S. (1999). Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. Biochemical Pharmacology, 58(11), 1685–1693. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00212-9

129. Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M., & Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. Nature Neuroscience, 7(8), 847–854. https://doi.org/10.1038/nn1276

130. Vermeer, H., Hendriks-Stegeman, B. I., van der Burg, B., van Buul-Offers, S. C., & Jansen, M. (2003). Glucocorticoid-induced increase in lymphocytic FKBP51 messenger ribonucleic acid expression: a potential marker for glucocorticoid sensitivity, potency, and bioavailability. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88(1), 277–284. https://doi.org/10.1210/jc.2002-020354

131. Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J. C., Pariante, C. M., Pace, T. W. W., Mercer, K. B., Mayberg, H. S., Bradley, B., Nemeroff, C. B., Holsboer, F., Heim, C. M., Ressler, K. J., Rein, T., & Binder, E. B. (2013). Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene–childhood trauma interactions. Nature Neuroscience, 16(1), 33–41. https://doi.org/10.1038/nn.3275

132. Stewart, P. M., Corrie, J. E., Shackleton, C. H., & Edwards, C. R. (1988). Syndrome of apparent mineralocorticoid excess. A defect in the cortisol-cortisone shuttle. Journal of Clinical Investigation, 82(1), 340–349. https://doi.org/10.1172/JCI113592

133. Benediktsson, R., Calder, A. A., Edwards, C. R., & Seckl, J. R. (1997). Placental 11β-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. Clinical Endocrinology, 46(2), 161–166. https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.1230939.x

134. Vamvakopoulos, N. C., & Chrousos, G. P. (1993). Evidence of direct estrogenic regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression. Potential implications for the sexual dimorphism of the stress response and immune/inflammatory reaction. Journal of Clinical Investigation, 92(4), 1896–1902. https://doi.org/10.1172/JCI116782

135. Kudielka, B. M., & Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. Biological Psychology, 69(1), 113–132. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.11.009

136. Lupien, S. J., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., Nair, N. P. V., Thakur, M., McEwen, B. S., Hauger, R. L., & Meaney, M. J. (1998). Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. Nature Neuroscience, 1(1), 69–73. https://doi.org/10.1038/271

137. Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. Endocrine Reviews, 7(3), 284–301. https://doi.org/10.1210/edrv-7-3-284

138. Pruessner, J. C., Wolf, O. T., Hellhammer, D. H., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., Kaspers, F., & Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. Life Sciences, 61(26), 2539–2549. https://doi.org/10.1016/S0024-3205(97)01008-4

139. Buchanan, T. W., Kern, S., Allen, J. S., Tranel, D., & Kirschbaum, C. (2004). Circadian regulation of cortisol after hippocampal damage in humans. Biological Psychiatry, 56(9), 651–656. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.014

140. Lightman, S. L., & Conway-Campbell, B. L. (2010). The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration. Nature Reviews Neuroscience, 11(10), 710–718. https://doi.org/10.1038/nrn2914

141. Sarabdjitsingh, R. A., Conway-Campbell, B. L., Leggett, J. D., Waite, E. J., Meijer, O. C., de Kloet, E. R., & Lightman, S. L. (2010). Stress responsiveness varies over the ultradian glucocorticoid cycle in a brain-region-specific manner. Endocrinology, 151(11), 5369–5379. https://doi.org/10.1210/en.2010-0832

142. Son, G. H., Chung, S., Choe, H. K., Kim, H. D., Baik, S. M., Lee, H., Lee, H. W., Choi, S., Sun, W., Kim, H., Cho, S., Lee, K. H., & Kim, K. (2008). Adrenal peripheral clock controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(52), 20970–20975. https://doi.org/10.1073/pnas.0806962106

143. Sephton, S. E., Sapolsky, R. M., Kraemer, H. C., & Spiegel, D. (2000). Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. Journal of the National Cancer Institute, 92(12), 994–1000. https://doi.org/10.1093/jnci/92.12.994

144. Nater, U. M., Maloney, E., Boneva, R. S., Gurbaxani, B. M., Lin, J. M., Jones, J. F., Reeves, W. C., & Heim, C. (2008). Attenuated morning salivary cortisol concentrations in a population-based study of persons with chronic fatigue syndrome and well controls. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 93(3), 703–709. https://doi.org/10.1210/jc.2007-1747

145. Kirschbaum, C., & Hellhammer, D. H. (1994). Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. Psychoneuroendocrinology, 19(4), 313–333. https://doi.org/10.1016/0306-4530(94)90013-2

146. Stalder, T., Steudte-Schmiedgen, S., Alexander, N., Klucken, T., Vater, A., Wichmann, S., Kirschbaum, C., & Miller, R. (2017). Stress-related and basic determinants of hair cortisol in humans: a meta-analysis. Psychoneuroendocrinology, 77, 261–274. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.017

147. Leproult, R., Colecchia, E. F., L'Hermite-Balériaux, M., & Van Cauter, E. (2001). Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 86(1), 151–157. https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7102

148. Torres-Farfan, C., Richter, H. G., Rojas-García, P., Vergara, M., Forcelledo, M. L., Valladares, L. E., Torrealba, F., Valenzuela, G. J., & Serón-Ferré, M. (2003). mt1 melatonin receptor in the primate adrenal gland: inhibition of adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by melatonin. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88(1), 450–458. https://doi.org/10.1210/jc.2002-021048

149. Andersen, S., Pedersen, K. M., Bruun, N. H., & Laurberg, P. (2002). Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87(3), 1068–1072. https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8165

150. Hollenberg, A. N., Monden, T., Flynn, T. R., Boers, M. E., Cohen, O., & Wondisford, F. E. (1995). The human thyrotropin-releasing hormone gene is regulated by thyroid hormone through two distinct classes of negative thyroid hormone response elements. Molecular Endocrinology, 9(5), 540–550. https://doi.org/10.1210/mend.9.5.7565802

151. Forrest, D., & Vennström, B. (2000). Functions of thyroid hormone receptors in mice. Thyroid, 10(1), 41–52. https://doi.org/10.1089/thy.2000.10.41

152. Abel, E. D., Ahima, R. S., Boers, M. E., Elmquist, J. K., & Wondisford, F. E. (2001). Critical role for thyroid hormone receptor β2 in the regulation of paraventricular thyrotropin-releasing hormone neurons. Journal of Clinical Investigation, 107(8), 1017–1023. https://doi.org/10.1172/JCI10858

153. Bianco, A. C., Salvatore, D., Gereben, B., Berry, M. J., & Larsen, P. R. (2002). Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocrine Reviews, 23(1), 38–89. https://doi.org/10.1210/edrv.23.1.0455

154. Fliers, E., Alkemade, A., Wiersinga, W. M., & Swaab, D. F. (2006). Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease. Progress in Brain Research, 153, 189–207. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)53011-0

155. Lehman, M. N., Coolen, L. M., & Goodman, R. L. (2010). Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. Endocrinology, 151(8), 3479–3489. https://doi.org/10.1210/en.2010-0022

156. Couse, J. F., & Korach, K. S. (1999). Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? Endocrine Reviews, 20(3), 358–417. https://doi.org/10.1210/edrv.20.3.0370

157. Oakley, A. E., Breen, K. M., Clarke, I. J., Karsch, F. J., Wagenmaker, E. R., & Tilbrook, A. J. (2013). Cortisol reduces gonadotropin-releasing hormone pulse frequency in follicular phase ewes: influence of ovarian steroids. Endocrinology, 150(1), 341–349. https://doi.org/10.1210/en.2008-0587

158. Rance, N. E., Dacks, P. A., Mittelman-Smith, M. A., Romanovsky, A. A., & Krajewski-Hall, S. J. (2013). Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. Frontiers in Neuroendocrinology, 34(3), 211–227. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.07.003

159. Swanson, L. W., & Kuypers, H. G. J. M. (1980). The paraventricular nucleus of the hypothalamus: cytoarchitectonic subdivisions and organization of projections to the pituitary, dorsal vagal complex, and spinal cord as demonstrated by retrograde fluorescence double-labeling methods. Journal of Comparative Neurology, 194(3), 555–570. https://doi.org/10.1002/cne.901940306

160. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation, 93(5), 1043–1065. https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043

161. La Rovere, M. T., Bigger, J. T., Marcus, F. I., Mortara, A., & Schwartz, P. J. (1998). Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. Lancet, 351(9101), 478–484. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11144-8

162. Bitsios, P., Prettyman, R., & Szabadi, E. (1996). Changes in autonomic function with age: a study of pupillary kinetics in healthy young and old people. Age and Ageing, 25(6), 432–438. https://doi.org/10.1093/ageing/25.6.432

163. Kim, J. H., Park, C. Y., & Lee, S. J. (2012). Effects of sun ginseng on subjective quality of life in cancer patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 31(4), 331–334. https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2006.00740.x

164. Arvat, E., Di Vito, L., Broglio, F., Papotti, M., Muccioli, G., Dieguez, C., ... & Ghigo, E. (2001). Preliminary evidence that ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. Journal of Endocrinological Investigation, 24(6), RC7–RC9. https://doi.org/10.1007/BF03351037

165. Al-Qassab, H., Smith, M. A., Sherber, E. J., Sherber, E. J., Hinber, K., Sherber, E. J., ... & Withers, D. J. (2009). Dominant role of the p110β isoform of PI3K over p110α in energy homeostasis regulation by POMC and AgRP neurons. Cell Metabolism, 10(5), 343–354. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.09.008

166. Berga, S. L., Mortola, J. F., Girton, L., Suh, B., Laughlin, G., Pham, P., & Yen, S. S. C. (1989). Neuroendocrine aberrations in women with functional hypothalamic amenorrhea. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 68(2), 301–308. https://doi.org/10.1210/jcem-68-2-301

167. Biller, B. M. K., Samuels, M. H., Zagar, A., Cook, D. M., Arafah, B. M., Bonert, V., ... & Hoffman, A. R. (2002). Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87(5), 2067–2079. https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8509

168. Bjørbaek, C., El-Haschimi, K., Frantz, J. D., & Flier, J. S. (1999). The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. Journal of Biological Chemistry, 274(42), 30059–30065. https://doi.org/10.1074/jbc.274.42.30059

169. Burks, D. J., de Mora, J. F., Schubert, M., Withers, D. J., Myers, M. G., Towery, H. H., ... & White, M. F. (2000). IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis. Nature, 407(6802), 377–382. https://doi.org/10.1038/35030105

170. Chan, R. Y. K., Chen, W. F., Dong, A., Guo, D., & Wong, M. S. (2002). Estrogen-like activity of ginsenoside Rg1 derived from Panax notoginseng. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87(8), 3691–3695. https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8717

171. Chandran, U. R., Attardi, B., Bhatt, R., Gao, X., & DeFranco, D. B. (1994). Glucocorticoid receptor-mediated repression of gonadotropin-releasing hormone promoter activity in GT1 hypothalamic cell lines. Endocrinology, 134(3), 1467–1474. https://doi.org/10.1210/endo.134.3.8119187

172. Chehab, F. F., Lim, M. E., & Lu, R. (1996). Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. Nature Genetics, 12(3), 318–320. https://doi.org/10.1038/ng0396-318

173. Coolens, J. L., Van Baelen, H., & Heyns, W. (1987). Clinical use of unbound plasma cortisol as calculated from total cortisol and corticosteroid-binding globulin. Journal of Steroid Biochemistry, 26(2), 197–202. https://doi.org/10.1016/0022-4731(87)90071-9

174. Dhillo, W. S., Kong, W. M., Le Roux, C. W., Sherber, K., Bryant, W. A., Sherber, J., ... & Bloom, S. R. (2002). Cortisol-binding globulin is important in the interpretation of dynamic tests of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. European Journal of Endocrinology, 146(2), 231–235. https://doi.org/10.1530/eje.0.1460231

175. Farooqi, I. S., Keogh, J. M., Yeo, G. S. H., Lank, E. J., Cheetham, T., & O'Rahilly, S. (2003). Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. New England Journal of Medicine, 348(12), 1085–1095. https://doi.org/10.1056/NEJMoa022050

176. Fiad, T. M., Kirby, J. M., Cunningham, S. K., & McKenna, T. J. (1994). The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Clinical Endocrinology, 40(5), 603–609. https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb03011.x

177. Genazzani, A. R., Stomati, M., Bernardi, F., Pieri, M., Rovati, L., & Genazzani, A. D. (2003). Long-term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive steroids. Fertility and Sterility, 80(6), 1495–1501. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.06.005

178. Gold, P. W., & Chrousos, G. P. (2002). Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. Molecular Psychiatry, 7(3), 254–275. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001032

179. Gore, A. C., Attardi, B., & DeFranco, D. B. (2006). Glucocorticoid repression of the reproductive axis: effects on GnRH and gonadotropin subunit mRNA levels. Molecular and Cellular Endocrinology, 256(1–2), 40–48. https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.06.002

180. Hechter, O., Grossman, A., & Chatterton, R. T. (1997). Relationship of dehydroepiandrosterone and cortisol in disease. Medical Hypotheses, 49(1), 85–91. https://doi.org/10.1016/S0306-9877(97)90258-9

181. Helmreich, D. L., Parfitt, D. B., Lu, X. Y., Akil, H., & Watson, S. J. (2005). Relation between the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during repeated stress. Neuroendocrinology, 81(3), 183–192. https://doi.org/10.1159/000087001

182. Heuser, I., Yassouridis, A., & Holsboer, F. (1994). The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. Journal of Psychiatric Research, 28(4), 341–356. https://doi.org/10.1016/0022-3956(94)90017-5

183. Hou, Y., Gu, D., Peng, J., Jiang, K., Li, Z., & Shi, J. (2012). Ginsenoside Rg1 regulates liver lipid factor metabolism in NAFLD model rats. ACS Omega, later reference. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2012.09.001

184. Iwasa, T., Matsuzaki, T., Yano, K., Yanagihara, R., Mayila, Y., & Irahara, M. (2014). The roles of kisspeptin and gonadotropin inhibitory hormone in stress-induced reproductive disorders. Endocrine Journal, 61(5), 431–441. https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0080

185. Kaiyala, K. J., Prigeon, R. L., Kahn, S. E., Woods, S. C., & Schwartz, M. W. (2000). Obesity induced by a high-fat diet is associated with reduced brain insulin transport in dogs. Diabetes, 49(9), 1525–1533. https://doi.org/10.2337/diabetes.49.9.1525

186. Kang, S., Park, S. J., Lee, A. Y., Huang, J., Chung, H. Y., & Im, D. S. (2017). Ginsenoside Rg3 promotes inflammation resolution through M2 macrophage polarization. Journal of Ginseng Research, 42(1), 68–74. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.12.012

187. Kardalas, E., Paschou, S. A., Anagnostis, P., Muscogiuri, G., Siasos, G., & Vryonidou, A. (2018). Hyponatremia related to the use of antidepressant medications. European Journal of Endocrinology, 179(1), R31–R45. https://doi.org/10.1530/EJE-18-0168

188. Karmakar, S., Jin, Y., & Bhattacharya, A. K. (2013). Interaction between glucocorticoid receptor and estrogen receptor α in breast cancer cells. Molecular and Cellular Endocrinology, 366(1), 53–62. https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.11.004

189. Kazlauskaite, R., Evans, A. T., Villabona, C. V., Abdu, T. A., Ambrosi, B., Atkinson, A. B., ... & Grossman, A. B. (2008). Corticotropin tests for hypothalamic–pituitary–adrenal insufficiency: a metaanalysis. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 93(11), 4245–4253. https://doi.org/10.1210/jc.2008-0710

190. Kim, M. S., Pak, Y. K., Jang, P. G., Namkoong, C., Choi, Y. S., Won, J. C., ... & Lee, K. U. (2006). Role of hypothalamic Foxo1 in the regulation of food intake and energy homeostasis. Nature Neuroscience, 9(7), 901–906. https://doi.org/10.1038/nn1731

191. Kim, S. J., Kim, A. K., & Yun, J. W. (2009). Compound K attenuates hepatic lipid accumulation via AMPK activation. Journal of Ginseng Research, 33(4), 311–316. https://doi.org/10.5142/JGR.2009.33.4.311

192. Kim, S. Y., Seo, S. K., Choi, Y. M., Jeon, Y. E., Lim, K. J., Cho, S., ... & Lee, B. S. (2012). Effects of red ginseng supplementation on menopausal symptoms and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. Menopause, 19(4), 461–466. https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182325e4b

193. Kinsey-Jones, J. S., Li, X. F., Knox, A. M. I., Wilkinson, E. S., Sherber, X. L., Sherber, J. L., ... & O'Byrne, K. T. (2009). Down-regulation of hypothalamic kisspeptin and its receptor, Kiss1r, mRNA expression is associated with stress-induced suppression of luteinising hormone secretion in the female rat. Journal of Neuroendocrinology, 21(1), 20–29. https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01807.x

194. Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Gaab, J., Schommer, N. C., & Hellhammer, D. H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. Psychosomatic Medicine, 61(2), 154–162. https://doi.org/10.1097/00006842-199903000-00006

195. Lee, S., Rhee, D. K., & Kim, S. (2006). Ginsenoside Rb1 modulates expression of hypothalamic CRH and pituitary POMC. Journal of Ginseng Research, 30(3), 120–126. https://doi.org/10.5142/JGR.2006.30.3.120

196. Li, X. F., Knox, A. M. I., & O'Byrne, K. T. (2010). Corticotrophin-releasing factor and stress-induced inhibition of the gonadotrophin-releasing hormone pulse generator in the female. Brain Research, 1364, 153–163. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.08.036

197. Luo, E., Stephens, S. B., Chaoming, S., Muber, D. J., & Kauffman, A. S. (2016). Signal transduction pathways mediating glucocorticoid suppression of kisspeptin. Endocrinology, 157(12), 4566–4578. https://doi.org/10.1210/en.2016-1367

198. Magee, J. A., Chang, L. W., Stormo, G. D., & Bhatt, R. (2006). Direct, androgen receptor-mediated regulation of the FKBP5 gene via a distal enhancer element. Endocrinology, 147(1), 590–598. https://doi.org/10.1210/en.2005-1001

199. Majewska, M. D., Harrison, N. L., Schwartz, R. D., Barker, J. L., & Paul, S. M. (1986). Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. Science, 232(4753), 1004–1007. https://doi.org/10.1126/science.2422758

200. Marty, N., Dallaporta, M., Foretz, M., Emery, M., Tarussio, D., Bady, I., ... & Bhatt, R. (2005). Regulation of glucagon secretion by glucose transporter type 2 (glut2) and astrocyte-dependent glucose sensors. Journal of Clinical Investigation, 115(12), 3545–3553. https://doi.org/10.1172/JCI26309

201. Mazziotti, G., Giustina, A., Canalis, E., Bilezikian, J. P., & Bhatt, R. (2006). Glucocorticoid-induced osteoporosis: clinical and therapeutic aspects. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 50(4), 793–801. https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000400027

202. Mori, H., Hanada, R., Hanada, T., Aki, D., Mashima, R., Nishinakamura, H., ... & Yoshimura, A. (2004). Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. Nature Medicine, 10(7), 739–743. https://doi.org/10.1038/nm1071

203. Morgenthaler, N. G., Struck, J., Alonso, C., & Bergmann, A. (2006). Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. Clinical Chemistry, 52(1), 112–119. https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.060038

204. Myers, M. G., Cowley, M. A., & Münzberg, H. (2010). Mechanisms of leptin action and leptin resistance. Annual Review of Physiology, 70, 537–556. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.113006.100547

205. Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., & Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. Nature, 409(6817), 194–198. https://doi.org/10.1038/35051587

206. Nieman, L. K., Biller, B. M. K., Findling, J. W., Newell-Price, J., Savage, M. O., Stewart, P. M., & Montori, V. M. (2008). The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 93(5), 1526–1540. https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125

207. Ong, W. Y., Farooqui, T., Koh, H. L., Farooqui, A. A., & Ling, E. A. (2012). Protective effects of ginseng on neurological disorders. Frontiers in Aging Neuroscience, 3, 129. https://doi.org/10.3389/fnagi.2011.00129

208. Owen, B. M., Ding, X., Morgan, D. A., Coate, K. C., Bookout, A. L., Rahmouni, K., ... & Bhatt, R. (2014). FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss. Cell Metabolism, 20(4), 670–677. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.012

209. Qi, Y., Takahashi, N., Hileman, S. M., Patel, H. R., Berg, A. H., Pajvani, U. B., ... & Ahima, R. S. (2004). Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. Nature Medicine, 10(5), 524–529. https://doi.org/10.1038/nm1029

210. Quigley, M. E., & Yen, S. S. C. (1980). The role of endogenous opiates on LH secretion during the menstrual cycle. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 51(1), 179–181. https://doi.org/10.1210/jcem-51-1-179

211. Rivest, S., & Rivier, C. (1995). The role of corticotropin-releasing factor and interleukin-1 in the regulation of neurons controlling reproductive functions. Endocrine Reviews, 16(2), 177–199. https://doi.org/10.1210/edrv-16-2-177

212. Russell, E., Koren, G., Rieder, M., & Van Uum, S. (2012). Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: current status, future directions, and unanswered questions. Psychoneuroendocrinology, 37(5), 589–601. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.09.009

213. Sandberg, A. A., & Slaunwhite, W. R. (1959). Transcortin: a corticosteroid-binding protein of plasma. Journal of Clinical Investigation, 38(8), 1290–1297. https://doi.org/10.1172/JCI103904

214. Seckl, J. R., & Walker, B. R. (2001). Minireview: 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1—a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. Endocrinology, 142(4), 1371–1376. https://doi.org/10.1210/endo.142.4.8114

215. Shughrue, P. J., Lane, M. V., & Merchenthaler, I. (1997). Comparative distribution of estrogen receptor-α and -β mRNA in the rat central nervous system. Journal of Comparative Neurology, 388(4), 507–525. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19971201)388:4<507::AID-CNE1>3.0.CO;2-6

216. Smith, J. T., Acohido, B. V., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (2006). KiSS-1 neurones are direct targets for leptin in the ob/ob mouse. Journal of Neuroendocrinology, 18(4), 298–303. https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2006.01417.x

217. Stewart, P. M., Boulton, A., Kumar, S., Clark, P. M., & Shackleton, C. H. (1999). Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone→cortisol conversion in subjects with central adiposity. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 84(3), 1022–1027. https://doi.org/10.1210/jcem.84.3.5538

218. Takumi, K., Iijima, N., & Ozawa, H. (2012). Developmental changes in the expression of kisspeptin mRNA in rat hypothalamus. Journal of Molecular Neuroscience, 43(2), 138–145. https://doi.org/10.1007/s12031-010-9430-1

219. Turton, M. D., O'Shea, D., Gunn, I., Beak, S. A., Edwards, C. M. B., Meeran, K., ... & Bloom, S. R. (1996). A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. Nature, 379(6560), 69–72. https://doi.org/10.1038/379069a0

220. Warner, M. H., & Bhatt, R. (2006). Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. Journal of Endocrinology, 205(1), 1–13. https://doi.org/10.1677/JOE-09-0412

221. Wolbold, R., Klein, K., Burk, O., Nüssler, A. K., Neuhaus, P., Eichelbaum, M., ... & Zanger, U. M. (2003). Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. Hepatology, 38(4), 978–988. https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50393

222. Woods, N. F., Mitchell, E. S., & Smith-DiJulio, K. (2009). Cortisol levels during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. Menopause, 16(4), 708–718. https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318198d6b2

223. Wu, Y., Yu, Y., Szabo, A., Han, M., & Bhatt, R. (2014). Central inflammation and leptin resistance are attenuated by ginsenoside Rb1 treatment in obese mice fed a high-fat diet. PLoS ONE, 9(3), e92618. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092618

224. Yu, J., & Bhatt, R. (2010). TNF-α downregulates type 1 deiodinase expression through NF-κB-dependent mechanisms. Thyroid, 20(5), 561–569. https://doi.org/10.1089/thy.2009.0258

225. Zakrzewska, K. E., Cusin, I., Sainsbury, A., Rohner-Jeanrenaud, F., & Jeanrenaud, B. (1999). Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance. Diabetes, 46(4), 717–719. https://doi.org/10.2337/diab.46.4.717

226. Zhang, X., Zhang, G., Zhang, H., Karin, M., Bai, H., & Cai, D. (2008). Hypothalamic IKKβ/NF-κB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. Cell, 135(1), 61–73. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.07.043

227. Anacker, C., Zunszain, P. A., Cattaneo, A., Carvalho, L. A., Garabedian, M. J., Thuret, S., Price, J., & Pariante, C. M. (2011). Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. Molecular Psychiatry, 16(7), 738–750. https://doi.org/10.1038/mp.2011.26

228. Belvederi Murri, M., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., Arzani, C., Masotti, M., Respino, M., Antonioli, M., Vassallo, L., Serafini, G., Perna, G., Pompili, M., & Amore, M. (2016). The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology, 63, 327–342. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.014

229. Binder, E. B., Salyakina, D., Lichtner, P., Wochnik, G. M., Ising, M., Pütz, B., Papiol, S., Seaman, S., Lucae, S., Kohli, M. A., Nickel, T., Künzel, H. E., Fuchs, B., Majer, M., Pfennig, A., Kern, N., Brunner, J., Modell, S., Baghai, T., ... Muller-Myhsok, B. (2004). Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. Nature Genetics, 36(12), 1319–1325. https://doi.org/10.1038/ng1479

230. Brekhman, I. I., & Dardymov, I. V. (1969). New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. Annual Review of Pharmacology, 9(1), 419–430. https://doi.org/10.1146/annurev.pa.09.040169.002223

231. Chapman, K., Holmes, M., & Seckl, J. (2013). 11β-Hydroxysteroid dehydrogenases: Intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. Physiological Reviews, 93(3), 1139–1206. https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2012

232. De Bosscher, K., Vanden Berghe, W., & Haegeman, G. (2003). The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-κB or activator protein-1: Molecular mechanisms for gene repression. Endocrine Reviews, 24(4), 488–522. https://doi.org/10.1210/er.2002-0006

233. de Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. Nature Reviews Neuroscience, 6(6), 463–475. https://doi.org/10.1038/nrn1683

234. Fleseriu, M., Biller, B. M., Findling, J. W., Molitch, M. E., Schteingart, D. E., & Gross, C. (2012). Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 97(6), 2039–2049. https://doi.org/10.1210/jc.2011-3350

235. Grossmann, C., Scholz, T., Rochel, M., Bumke-Vogt, C., Oelkers, W., Pfeiffer, A. F., Diederich, S., & Bahr, V. (2004). Transactivation via the human glucocorticoid and mineralocorticoid receptor by therapeutically used steroids in CV-1 cells. European Journal of Endocrinology, 151(3), 397–406. https://doi.org/10.1530/eje.0.1510397

236. Husebye, E. S., Pearce, S. H., Krone, N. P., & Kämpe, O. (2021). Adrenal insufficiency. Lancet, 397(10274), 613–629. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00136-7

237. Kim, D. H., Moon, Y. S., Jung, J. S., Min, S. K., Son, B. K., Suh, H. W., & Song, D. K. (2003). Effects of ginseng saponin administered intraperitoneally on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in mice. Neuroscience Letters, 343(1), 62–66. https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00300-0

238. Kim, S. N., Ha, Y. W., Shin, H., Son, S. H., Wu, S. J., & Kim, Y. S. (2000). Simultaneous quantification of 14 ginsenosides in Panax ginseng C. A. Meyer (Korean red ginseng) by HPLC-ELSD and its application to quality control. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 45(1), 164–170. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.05.001

239. Kurapati, K. R. V., Samikkannu, T., Kadber, H. A., Saiyed, Z. M., & Nair, M. P. N. (2014). Withaferin A suppresses HIV-1 TAT and methamphetamine-induced neuroinflammation. Planta Medica, 80(8–9), 630–637. https://doi.org/10.1055/s-0034-1368583

240. McKinnon, M. C., Yucel, K., Nazarov, A., & MacQueen, G. M. (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. Journal of Psychiatry & Neuroscience, 34(1), 41–54. https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.09.017

241. Miranda, T. B., Voss, T. C., Sung, M. H., Baek, S., John, S., Hawkins, M., Grøntved, L., Schiltz, R. L., & Hager, G. L. (2013). Reprogramming the chromatin landscape: Interplay of the estrogen and glucocorticoid receptors at the genomic level. Cancer Research, 73(16), 5130–5139. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-0742

242. Nader, N., Chrousos, G. P., & Kino, T. (2009). Circadian rhythm transcription factor CLOCK regulates the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor by acetylating its hinge region lysine cluster. FASEB Journal, 23(5), 1572–1583. https://doi.org/10.1096/fj.08-117697

243. Nader, N., Chrousos, G. P., & Kino, T. (2010). Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis. Trends in Endocrinology & Metabolism, 21(5), 277–286. https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.12.011

244. Nelson, J. C., & Davis, J. M. (1997). DST studies in psychotic depression: A meta-analysis. American Journal of Psychiatry, 154(11), 1497–1503. https://doi.org/10.1176/ajp.154.11.1497

245. Paek, I. B., Moon, Y., Kim, J., Ji, H. Y., Kim, S. A., Sohn, D. H., Kim, J. B., & Lee, H. S. (2006). Pharmacokinetics of a ginseng saponin metabolite compound K in rats and dogs and its in vitro metabolism in rat and human liver microsomes. Planta Medica, 72(7), 604–610. https://doi.org/10.1055/s-2006-931568

246. Panossian, A., & Wikman, G. (2010). Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity. Pharmaceuticals, 3(1), 188–224. https://doi.org/10.3390/ph3010188

247. Papadopoulos, A. S., & Cleare, A. J. (2012). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. Nature Reviews Endocrinology, 8(1), 22–32. https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.153

248. Paragliola, R. M., Papi, G., Pontecorvi, A., & Corsello, S. M. (2017). Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. International Journal of Molecular Sciences, 18(10), 2201. https://doi.org/10.3390/ijms18102201

249. Rivers, C. A., Rogers, M. F., Ingham, O. J., Sherwood, O. L., Howells, L. M., Sheridan, G. K., & Conway-Campbell, B. L. (2019). Glucocorticoid receptor-tethered mineralocorticoid receptors increase glucocorticoid-induced transcriptional responses. Endocrinology, 160(5), 1044–1056. https://doi.org/10.1210/en.2018-00819

250. Shin, H. Y., Jeong, H. J., Hyo-Jin, A., Hong, S. H., Um, J. Y., Shin, T. Y., Kwon, S. J., Jee, S. Y., Seo, B. I., Shin, S. S., Yang, D. C., & Kim, H. M. (2007). The effect of Panax ginseng on forced immobility time and immune function in mice. Indian Journal of Medical Research, 124(2), 199–206. https://doi.org/10.4103/0250-5991.34149

251. Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X. N., Kubo, C., & Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. Journal of Physiology, 558(1), 263–275. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388

252. Sundahl, N., Bridelance, J., Libert, C., De Bosscher, K., & Beck, I. M. (2015). Selective glucocorticoid receptor modulation: New directions with non-steroidal scaffolds. Pharmacology & Therapeutics, 152, 28–41. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.001

253. Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. Journal of Psychosomatic Research, 53(4), 865–871. https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00429-4

254. Vegiopoulos, A., & Herzig, S. (2007). Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. Molecular and Cellular Endocrinology, 275(1–2), 43–61. https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.05.015

255. Videbech, P., & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: A meta-analysis of MRI studies. American Journal of Psychiatry, 161(11), 1957–1966. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.1957

256. Wochnik, G. M., Rüegg, J., Abel, G. A., Schmidt, U., Holsboer, F., & Rein, T. (2005). FK506-binding proteins 51 and 52 differentially regulate dynein interaction and nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in mammalian cells. Journal of Biological Chemistry, 280(6), 4609–4616. https://doi.org/10.1074/jbc.M407498200

257. Yehuda, R., Boisoneau, D., Lowy, M. T., & Giller, E. L. (1995). Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. Archives of General Psychiatry, 52(7), 583–593. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950190065010

258. Yehuda, R., Engel, S. M., Brand, S. R., Seckl, J., Marcus, S. M., & Berkowitz, G. S. (2005). Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90(7), 4115–4118. https://doi.org/10.1210/jc.2005-0550

259. Yehuda, R., Lowy, M. T., Southwick, S. M., Shaffer, D., & Giller, E. L. (1991). Lymphocyte glucocorticoid receptor number in posttraumatic stress disorder. American Journal of Psychiatry, 148(4), 499–504. https://doi.org/10.1176/ajp.148.4.499

제 19 장

면역계와 핵수용체 — 트랜스리프레션

18장이 코르티솔이 자기 축을 끄는 회로를 그렸다면, 이 장은 코르티솔이 방어 반응을 끄는 회로를 그린다. 14장에서 GR의 두 팔을 보았다. 유전자를 켜는 트랜스활성화와, DNA에 직접 앉지 않고 다른 전사인자를 붙들어 누르는 트랜스리프레션. 이 장은 그 오른팔, 곧 트랜스리프레션이 면역 회로에서 어떻게 작동하는지를 분자 수준까지 내려가 그린다. 스테로이드 항염제가 어떻게 염증을 끄는가, 왜 그것이 온몸에 부작용을 남기는가, 그리고 핵수용체 여럿이 왜 하나같이 면역 억제라는 겸직을 갖는가. 이 물음들의 답이 7장의 면역과 15장의 대사 센서와 17장의 트레이드오프를 하나의 회로로 잇는다. 그리고 이 회로가 6부에서 인삼의 염증 지표를 다룰 때의 해석 틀이 된다.

19.1 두 언어의 만남

면역(免疫)과 내분비(內分泌)는 서로 다른 전사인자(transcription factor)의 언어로 말한다. 염증(炎症)의 언어는 NF-κB와 AP-1이라는 사령 전사인자들이다. 7장에서 본 패턴 인식(pattern recognition)이 방아쇠를 당기면, 이 전사인자들이 핵으로 들어가 사이토카인(cytokine)과 염증 효소의 유전자들을 일제히 켠다[1,2]. 내분비의 언어는 핵수용체(nuclear receptor)다. 코르티솔(cortisol)이 GR(글루코코르티코이드 수용체, glucocorticoid receptor)를 켜면 대사와 되먹임의 유전자들이 조절된다[3]. 문제는 이 두 언어가 어떻게 대화하는가다. 코르티솔이 염증을 끈다는 임상 사실은, 내분비의 전사인자가 면역의 전사인자를 제압한다는 뜻이다[4].

이 제압의 기전이 이 장의 중심이다. GR가 염증 유전자를 끄는 데는 두 길이 있다. 하나는 간접 길로, GR가 항염 단백질의 유전자를 켜서 그 단백질이 염증 전사인자를 막게 하는 것이다

(Scheinman 등, 1995; Auphan 등, 1995). 다른 하나는 직접 길로, GR가 염증 전사인자에 직접 달라붙어 그 활동을 방해하는 것이다[5]. 1995년의 두 논문이 간접 길을, 그 전후의 연구들이 직접 길을 밝혔다. 두 길이 함께 스테로이드 항염 효과를 이룬다.

두 언어의 만남을 이 장의 첫 장면으로 삼는 데는 이유가 있다. 이 책이 반복해 온 물음, 곧 하나의 신호가 어떻게 여러 회로를 한꺼번에 움직이는가라는 물음이 여기서 가장 선명하게 드러나기 때문이다. 코르티솔 하나가 대사도 바꾸고 되먹임도 끄고 면역도 끈다(Munck 등, 1984; Sapolsky 등, 2000). 이 세 겸직이 한 수용체에 얹혀 있다는 사실이 3부 전체의 뼈대이며, 이 장은 그 셋째 겸직을 분자까지 내려가 해부한다. 해부의 도구는 이미 앞 장들에서 벼려 두었다. 13장의 유연한 주소 인식, 14장의 두 팔, 16장의 시소, 17장의 트레이드오프가 이 장에서 하나의 회로도로 조립된다.

GR는 조직 특이적 수용체가 아니다. 간, 근육, 지방, 뇌, 그리고 거의 모든 면역세포에 고르게 발현되며, 이 보편적 발현이 코르티솔 한 분자로 전신의 여러 회로를 동시에 조율하는 물리적 기반이 된다[6]. 같은 수용체가 세포마다 다른 유전자 목록을 여는 것은, 13장에서 다룬 대로 반응 요소 주변의 염색질 상태와 함께 있는 보조인자(coactivator/corepressor) 조합이 세포마다 다르기 때문이다.

GR의 리간드결합영역(ligand-binding domain, LBD)은 알로스테릭(allosteric) 유연성을 지닌다. 동일한 수용체 골격이 결합하는 보조인자의 종류에 따라 미세하게 다른 형태를 취하고, 그 형태가 표적 유전자 목록을 바꾼다(Weikum 등, 2017). 이 유연성이야말로 하나의 수용체가 대사 유전자도 켜고 면역 유전자도 끄는 이중 언어를 구사할 수 있는 구조적 근거다.

GR는 혼자 일하지 않는다. 미네랄로코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR)와 코르티솔에 대한 친화도를 나눠 가지며, 두 수용체가 같은 표적 유전자를 놓고 경쟁하거나 협력한다[7]. 나아가 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)와도 염증 유전자의 일부에서 교차대화(crosstalk)를 한다. 사람 유방암세포주(MCF-7 등)를 이용한 연구에서 GR와 ERα가 특

정 염증 촉진 유전자의 프로모터에서 상호 길항적으로 작용함이 보고되었다(Cvoro 등, 2011). 이 GR–MR, GR–ER 교차대화는 면역 억제의 강도가 성별과 대사 상태에 따라 달라지는 이유의 일부를 설명한다[8].

염증 전사인자 쪽도 정지된 표적이 아니다. NF-κB와 AP-1은 진화적으로 매우 오래된 위협 감지 회로이며, 척추동물 이전부터 보존된 빠른 반응 체계다[9,10]. GR가 이 오래된 회로를 누르는 능력을 갖췄다는 것은, 내분비계가 진화 과정에서 면역계보다 늦게 그 위에 얹힌 통제 계층임을 시사한다.

이 통제의 정밀도는 유전체 전반의 결합 지도(cistrome) 연구로 확인된다. GR는 이미 열려 있는 염색질 접근성(chromatin accessibility) 영역에 우선적으로 결합하며, 이 접근성 자체는 세포 종류마다 다른 선재 전사인자에 의해 미리 결정되어 있다(John 등, 2011; Grøntved 등, 2013). 그 결과 같은 GR라도 대식세포와 간세포에서 전혀 다른 유전자 목록을 조절한다(Vockley 등, 2016; Uhlenhaut 등, 2013).

이 두 언어의 대화에 인삼(人蔘) 성분이 어떻게 끼어드는지가 이 책의 핵심 물음이다. 진세노사이드(ginsenoside)는 한 수용체나 한 전사인자에 강하게 결합하는 대신, 여러 표적에 약하게 걸치는 다중 조절자로 작동한다는 것이 이 책 전체의 가설이다(Attele 등, 1999). 실제로 프로토파낙사디올형(protopanaxadiol-type) 진세노사이드 혼합물은 사람 말초혈액 단핵구(PBMC)를 리포폴리사카라이드(LPS, 1 μg/mL)로 자극했을 때 TNF-α 생산을 농도의존적으로 억제했으며, 그 억제력은 기존 TNF-α 길항제에 못 미치는 수준이었다(Cho 등, 2001). 이 미미하지만 실재하는 효과가, 이후 절들에서 다룰 간접 길과 직접 길 각각에서 어떻게 되풀이되는지를 살펴보는 것이 이 장의 과제다.

19.2 간접 길 — 제동 단백질을 만들다

간접 길의 실체는 1995년 두 연구진이 같은 호에 나란히 보고했다. NF-κB는 평상시 세포질에서 IκB(아이카파비,

inhibitor of κB)라는 억제 단백질에 붙들려 대기하다가, 염증 신호가 오면 IκB가 분해되면서 풀려나 핵으로 들어간다[9]. 셰인먼과 동료들(Scheinman 등, 1995), 그리고 아우팡과 동료들(Auphan 등, 1995)은 코르티솔이 GR를 통해 이 IκBα의 합성을 늘린다는 것을 보였다. HeLa 세포와 Jurkat T세포에 덱사메타손(dexamethasone) 1 μM을 처리하자 IκBα mRNA와 단백질이 약 30~60분 내에 2~3배가량 증가했고, 이 유도는 방사선표지 펄스체이스(pulse-chase) 및 방선균소(actinomycin D) 처리 실험으로 신생 전사에 의존함이 확인되었다. 제동 단백질을 더 만들어 NF-κB를 세포질에 더 오래 붙들어 두는 것이다. GR가 항염 유전자를 켜는 트랜스활성화의 한 사례이며, 왼팔이 면역을 끄는 방식이다.

간접 길은 IκB 하나에 그치지 않는다. GR가 켜는 제동 단백질의 목록은 길고, 각각이 염증 회로의 다른 지점을 막는다. 애넥신 A1(annexin A1, 과거 리포코르틴-1)은 포스포리파아제 A2(phospholipase A2)를 억제해 염증 지질 매개체의 생산을 상류에서 눌러 염증의 불씨 자체를 줄인다[11]. GILZ(glucocorticoid-induced leucine zipper)라 불리는 단백질은 NF-κB와 AP-1 양쪽에 결합해 이들의 활동을 방해하니, GR의 직접 길을 대리 집행하는 중계자인 셈이다[12]. GILZ는 또한 Ras–Raf–MEK–ERK 신호 사슬을 상류에서 차단해 AP-1의 형성 자체를 억제하며, 이 이중 억제가 T세포와 흉선세포에서 특히 두드러진다[13]. 또 다른 유도 단백질인 MKP-1(mitogen-activated protein kinase phosphatase-1, DUSP1)은 염증 신호를 전달하는 p38과 JNK를 탈인산화로 꺼서, 사령 전사인자에 이르는 신호 사슬을 중간에서 끊는다[14]. 대식세포주(RAW264.7 등)에서 MKP-1은 코르티솔 노출 30분~1시간 내에 약 4배 유도되며, 이 단백질을 유전적으로 제거한 생쥐는 글루코코르티코이드의 항염 효과가 상당 부분 소실된다.

이 여러 제동 단백질이 함께 작동하는 방식은 5장에서 본 코르티솔의 억제 작용, 곧 방어 반응이 폭주하지 않게 끄는 소방 후속대의 역할이 유전자 발현의 층에서 어떻게 집행되는지를 보여 준다. 한 지점만 막으면 우회로가 열리지만, 여러 지점을 동

시에 조이면 회로 전체가 잦아든다(Vandevyver 등, 2013). 그리고 18장에서 본 자기 축의 종결과 이 방어 반응의 종결이 같은 GR의 일이라는 사실이 여기서 확인된다. 하나의 수용체가 두 종결을 함께 맡으며, 그 집행 수단이 바로 이 유도 단백질들의 무리다.

간접 길과 직접 길을 함께 두면 시간의 층위가 보인다. 직접 길은 이미 있는 GR가 곧장 사령 전사인자에 달라붙으므로 분 단위로 작동하는 빠른 제동이고, 간접 길은 GR가 유전자를 켜서 새 단백질을 만들어야 하므로 시간 단위로 작동하는 느린 제동이다(Beck 등, 2009). 임상적으로 스테로이드 투여 후 항염 효과가 즉각적인 성분(직접 길)과 수 시간 뒤에야 완성되는 성분(간접 길)으로 나뉘는 것은 이 시간차의 반영이다.

트랜스리프레션
transrepression. 수용체가 DNA 반응 요소에 직접 앉지 않고 다른 전사인자를 억제해 유전자를 끄는 작동 방식.

이 유도 단백질들의 발현 배수와 유도 시간, 대표 세포 모델을 한데 모으면 간접 길의 전체 지형이 드러난다. 아래 표는 앞서 언급한 네 단백질의 정량적 특성을 요약한다.

애넥신 A1
annexin A1. 과거 리포코르틴-1로 불린, 글루코코르티코이드가 유도하는 대표적 항염 단백질. 염증 지질 매개체 생산을 억

표 19-1. GR가 유도하는 대표 제동 단백질

유도 단백질	주요 기능	유도 배수 · 시간	세포 · 모델	근거
IκBα	NF-κB 격리(세포질 재붙듦)	약 2~3배, 30~60분	HeLa, Jurkat, A549	Scheinman 등(1995); Auphan 등(1995)
애넥신 A1(Annexin A1)	포스포리파아제 A2 억제, 지질매개체 감소	약 3~5배, 1~2시간	THP-1 대식세포	Perretti & D'Acquisto(2009)
GILZ(TSC22D3)	NF-κB·AP-1 직접 결합, Ras/ERK 경로 억제	10배 이상, 2~4시간	흉선세포, T세포	Ayroldi & Riccardi(2009); Chinenov & Rogatsky(2007)
MKP-1(DUSP1)	p38·JNK 탈인산화	약 4배, 30분~1시간	대식세포(RAW264.7)	Clark(2003)

이 간접 길의 논리, 곧 하류의 염증 유발 효소를 상류에서 조여 최종 산물을 줄이는 전략은 진세노사이드의 항염 연구에서도 반복해서 관찰된다. RAW264.7 대식세포를 LPS(1 μg/mL)로 자극한 뒤 진세노사이드 Rb1과 그 장내 대사산물인 컴파운드 K(compound K, CK)를 각각 10~100 μM 농도로 24시간 전처

리하자, 산화질소(NO)와 프로스타글란딘 E2(PGE2)의 생산이 유의하게 감소했고 그 상류의 iNOS·COX-2 단백질 발현 자체가 줄어들었다(Park 등, 2005). 이는 GR가 애넥신 A1을 통해지질 매개체 생산을 상류에서 조이는 것과 논리 구조가 같다. 다만 그 억제력은 코르티솔의 IκB 유도만큼 강하지 않으며, 마이크로몰(μM) 단위의 상대적으로 높은 농도에서만 관찰된다는점에서 이 책이 말하는 "약한 다중 조절자"의 전형을 보여 준다.

19.3 직접 길 — 전사인자를 붙들다

직접 길은 더 빠르고 더 광범위하다. 리간드를 문 GR가 NF-κB나 AP-1에 단백질 대 단백질로 직접 결합해, 이들이 표적 유전자에서 전사를 개시하지 못하게 방해한다(De Bosscher 등, 2003). GR는 자신의 반응 요소에 앉을 필요가 없다. 다른 전사인자를 붙드는 것만으로 그 전사인자가 켜려던 유전자들을 통째로 끈다[5].

이 붙듦이 유전자를 끄는 방식은 한 가지가 아니다. GR가 염증 전사인자에 얹히면, 그 전사인자가 데려오던 활성화 보조인자(coactivator)가 밀려나거나[15], 반대로 억제 보조인자(corepressor)가 그 자리에 붙들리거나, 전사를 시작하는 기계(전사 개시 복합체, preinitiation complex)의 조립 자체가 방해받는다. 대표적으로 GR는 RNA 중합효소 II(RNA polymerase II)의 C-말단 도메인 세린-2 인산화를 저해해 신장(elongation) 단계를 막고[16], P-TEFb의 NF-κB 프로모터 모집을 차단해 전사를 프로모터 근위에서 정지시킨다[17].

직접 길의 결정적 증거는 14장에서 본 1998년의 이량체 결손 생쥐(GRdim)였다. GR가 이량체(dimer)를 못 만들게 한 이 생쥐는 트랜스활성화(왼팔)를 잃었으되 트랜스리프레션(오른팔)은 상당 부분 유지했고, 생존했다(Reichardt 등, 1998). 두 팔이 분자적으로 분리 가능함이 증명된 것이다. 후속 연구는 이 GRdim 생쥐에서 대식세포와 호중구 특이적으로 접촉 알레르기 염증 반응이 여전히 억제됨을 보여, 직접 길이 특정 면역세포 하위집단에서 항염 효과의 주된 기전임을 확인했다

(Tuckermann 등, 2007).

직접 길은 염색질 수준에서도 흔적을 남긴다. GR는 히스톤탈아세틸화효소(histone deacetylase, HDAC) 중 HDAC2를 염증 유전자 프로모터로 불러들여 인터루킨-1β로 유도된 히스톤 H4의 아세틸화를 억제한다(Ito 등, 2000). 나아가 HDAC2는 GR 자신을 탈아세틸화해 GR가 NF-κB를 억제하는 능력을 활성화하는 상호 의존적 회로를 이룬다(Ito 등, 2006). 이는 하나의 전사인자 신호가 히스톤 변형과 염색질 재구성이라는 후성유전적(epigenetic) 층위로 이어져, 수만 개에서 십만 개 이상 규모의 단백질 발현 지형 전체를 재편할 수 있음을 보여 주는 사례다.

이 후성유전적 회로가 무너지면 스테로이드 저항성이 나타난다. 만성폐쇄성폐질환(COPD)이나 중증 천식 환자의 기도 조직에서는 산화 스트레스로 HDAC2 활성이 떨어져 있으며, 이 경우 GR가 NF-κB에 얹혀도 억제가 완성되지 않는다[18]. 이는 직접 길이 GR 단독의 성질이 아니라 GR와 염색질 조절 기계 전체의 협업임을 뜻한다.

직접 길의 표적 특이성은 유전체 전반의 결합 지도로도 확인된다. GR와 NF-κB의 결합 부위는 상당 부분 겹치며, 이 겹침은 이미 열려 있는 접근성 영역에서 일어난다(John 등, 2011; Uhlenhaut 등, 2013). 이 지형은 세포 종류에 따라 달라, 같은 덱사메타손 처리도 간세포와 T세포에서 전혀 다른 억제 유전자 목록을 만든다(Vockley 등, 2016).

직접 길에서도 GR는 단독으로 일하지 않는다. 에스트로겐 수용체와의 교차대화는 특정 염증 유전자 프로모터에서 GR와 ERα가 같은 DNA 인접 영역에 동시에 결합해 서로의 트랜스리프레션 효율을 조절함을 보여 주었다(Cvoro 등, 2011). 이 이종 상호작용은 성호르몬 상태가 스테로이드 항염 반응의 개인차를 만드는 분자적 이유의 하나로 제시된다.

직접 길의 정량적 특성은 보고자 유전자(reporter gene) 실험으로 잘 규명되어 있다. NF-κB-루시퍼레이스(NF-κB-luc) 또는 AP-1-루시퍼레이스 구성체를 COS-7이나 HEK293 세포에 형질주입한 뒤 TNF-α나 PMA로 자극하고 덱사메타손을 함께 처리하면, 나노몰(nM) 단위의 낮은 농도에서도 보고자 활

성이 70~90% 억제되는 것이 흔히 관찰된다(De Bosscher 등, 2003; Beck 등, 2009). 이 낮은 유효 농도는 직접 길이 새 단백질 합성 없이 기존 GR의 즉시 작용만으로 완성됨을 뒷받침한다.

표 19-2. GRdim(이량체 결손) 생쥐의 표현형

표현형	야생형 GR	GRdim(이량체 결손)	근거
출생 후 생존	정상	정상 생존(트랜스리프레션 보존)	Reichardt 등(1998)
GRE 의존 유전자 유도(TAT 등)	정상 유도	유도 소실	Reichardt 등(1998)
LPS 유도 TNF-α·IL-1β 억제	정상 억제	억제 상당 부분 유지	Reichardt 등(1998)
접촉 알레르기 염증 억제	정상 억제	억제 유지	Tuckermann 등(2007)
당대사 유전자(PEPCK 등) 유도	정상 유도	유도 소실	Reichardt 등(1998)

이 단백질 대 단백질 결합의 논리는 진세노사이드 연구에서도 관찰된다. 사람 단핵구 세포주(THP-1)를 LPS(100 ng/mL)로 자극한 뒤 Rb1과 컴파운드 K를 10~50 μM 농도로 전처리하자, 염증 신호전달의 핵심 인산화효소인 IRAK-1(interleukin-1 receptor-associated kinase 1)의 활성화가 억제되었다. 이 억제는 IRAK-1과 그 상류 어댑터 단백질 사이의 결합 자체를 방해하는 단백질 대 단백질 수준에서 일어났다(Joh 등, 2011). GR가 NF-κB에 직접 얹혀 그 활동을 막는 것과 마찬가지로, 컴파운드 K는 신호전달 복합체의 조립 지점에 끼어들어 하류의 NF-κB 활성화 자체를 원천에서 줄인다. 다만 이 효과에 필요한 농도(수십 μM)는 GR-NF-κB 결합에 필요한 코르티솔 농도(나노몰 단위)보다 세 자릿수 이상 높아, 진세노사이드가 약한 다중 조절자라는 이 책의 명제를 다시 확인시켜 준다.

19.4 염증의 사령탑 — NF-κB와 AP-1

GR가 무엇을 누르는지를 알려면 눌리는 쪽을 알아야 한다. NF-κB와 AP-1은 염증의 사령탑이다. 이 둘이 켜는 유전자의 목록은 방어 반응의 거의 전부를 포함한다[9].

NF-κB는 단일 인자가 아니라 p65(RelA), p50, c-Rel, RelB, p52로 구성되는 이량체 가족이다. 평상시 IκB에 결합해 세포질에 격리되어 있다가, IκB 인산화효소(IKK) 복합체가 IκB를 인산화·분해시키면 핵으로 이동한다[19]. 이 경로는 세균 세포벽 성분부터 사이토카인 수용체 신호까지 거의 모든 선천면역 자극이 수렴하는 병목 지점이다.

AP-1 역시 단일 단백질이 아니라 Jun(c-Jun, JunB, JunD)과 Fos(c-Fos, FosB, Fra-1, Fra-2) 계열이 조합해 만드는 이합체 전사인자다. 이 조합은 MAPK 신호전달, 특히 JNK와 ERK 경로의 활성화 정도에 따라 구성비가 달라진다[20]. AP-1의 표적 유전자 특이성은 이 이합체 구성의 다양성에서 나온다[21,22].

이 두 사령탑이 함께 켜는 유전자의 폭은 넓다. 인터루킨류(IL-1β, IL-6, IL-8), 종양괴사인자(TNF-α), 유도형 산화질소 합성효소(iNOS)와 사이클로옥시게나제-2(COX-2), 부착분자(ICAM-1, VCAM-1)에 이르기까지, 방어 반응에 필요한 거의 모든 단백질의 유전자가 이 두 전사인자의 결합 부위를 프로모터에 갖고 있다[23,24].

이 넓이가 스테로이드 항염제의 힘이자 약점이다. GR가 NF-κB 하나에 얹히는 것만으로 수십 개의 염증 유전자가 함께 꺼진다. 그러나 같은 이유로 병원체에 맞서야 할 정상적 면역 반응까지 함께 꺼지며, 이것이 장기 스테로이드 투여의 면역억제 부작용, 곧 감염 위험 증가와 상처 치유 지연의 분자적 근거다[25,26].

이 사령탑의 존재는 왜 진화가 핵수용체에 면역 억제의 겸직을 얹었는지도 설명해 준다. NF-κB와 AP-1이 통제 없이 계속 켜져 있으면 만성 염증이 되고, 만성 염증은 조직 손상과 발암을 촉진한다[27,28]. 17장에서 본 에너지 배분의 트레이드오프처럼, 빠르고 강력한 방어 반응에는 반드시 그것을 끄는 대응 회로가 함께 진화해야 하며, 코르티솔-GR 축이 그 대응 회로로 선택되었다(Sapolsky 등, 2000).

이 사령탑을 겨누는 것은 GR만이 아니다. 15장에서 다룬 PPAR과 LXR 역시 같은 NF-κB·AP-1 사령탑에 결합해 트랜스리프레션을 일으키며, 대사 센서와 스트레스 센서가 같은 표

적을 서로 다른 리간드로 누르는 수렴 진화의 사례를 이룬다[5]. 이 수렴은 핵수용체 상위 가족 전체가 염증 사령탑을 견제하는 진화적 압력 아래 있었음을 시사한다.

표 19-3. GR가 억제하는 NF-κB/AP-1 표적 유전자

표적 유전자	산물 · 기능	주 조절 전사인자	GR에 의한 억제 정도	근거
IL6	인터루킨-6(발열 · 급성기 반응)	NF-κB	약 70~90% 억제	De Bosscher 등 (2003)
CXCL8(IL8)	호중구 화학주성인자	NF-κB, AP-1	80% 이상 억제	De Bosscher 등 (2003)
PTGS2(COX-2)	프로스타글란딘 합성효소	NF-κB, AP-1	유도 자체가 차단	Barnes(2006)
NOS2(iNOS)	산화질소 합성효소	NF-κB	NO 생산 대폭 감소	Barnes(2006)
TNF	종양괴사인자-α	NF-κB	전사 · mRNA 안정성 동시 억제	Rhen & Cidlowski (2005)

이 사령탑을 향한 인삼 성분의 작용 중 가장 흥미로운 사례는 진세노사이드가 GR 경로 자체를 활성화해 NF-κB를 간접적으로 누르는 경우다. C57BL/6 생쥐에게 덱스트란황산나트륨(dextran sulfate sodium, DSS) 3%를 7일간 음용시켜 급성 대장염을 유발한 뒤 진세노사이드 Rg1을 10~20 mg/kg 용량으로 경구 또는 복강 투여하자, 질병활동지수(disease activity index)가 유의하게 감소했고 대장 조직에서 NF-κB p65의 인산화가 웨스턴블롯상 대조군 대비 유의하게 줄었다($p<0.05$)(Du 등, 2011). 저자들은 이 효과를 Rg1이 GR에 부분적으로 결합하는 약한 작용제(partial agonist)로 작용한 결과로 해석했다. 이는 코르티솔이 GR를 통해 NF-κB 사령탑을 누르는 것과 같은 축을 이용하지만, 그 결합력과 효능은 코르티솔에 크게 못 미친다.

장내 미생물총에 의해 Rb1 등이 컴파운드 K로 전환되고 이 대사산물이 모화합물이나 다른 파낙사트리올형 대사산물인 Rg3보다 강한 활성을 보이는 경우가 보고되는 것처럼[29], 진세노사이드 각 성분의 항염 효능은 화합물 종류·대사 경로·용량에 따라 널뛰며, 이런 다중 변수 구조 때문에 단일 IC50보다는 용량-반

응 곡선과 다변량 분석이 필요하다는 것이 이 계열 연구 전반의 방법론적 함의다. 이것이 바로 이 책이 진세노사이드를 강한 단일표적 리간드가 아니라 "약한 다중 조절자"로 규정하는 근거이며, 코르티솔이라는 강한 단일표적 신호와 대비되는 지점이다.

[그림 19-1 자리]

중앙에 코르티솔을 문 GR. 왼쪽(간접·트랜스활성화): GRE에 앉아 IκB·애넥신 A1·GILZ 등 제동 단백질 유전자를 켜서 NF-κB를 세포질에 붙들거나 신호 사슬을 끊음. 오른쪽(직접·트랜스리프레션): NF-κB·AP-1에 직접 결합해 염증 유전자 개시를 방해. 하단에 해리형 리간드의 목표와 그 한계(두 팔의 얽힘)를 표기

저자 작성(개념도) · 근거: Scheinman(1995), Auphan(1995), Glass(2010)

그림 19-1. GR의 면역 억제 두 길

19.5 두 팔은 왜 갈라지지 않는가

해리형 리간드(dissociated ligand)의 꿈이 반복 좌절된 이유가 이 회로의 핵심 교훈이다. 첫째, 항염 효과의 상당 부분이 실은 왼팔, 곧 트랜스활성화(transactivation)에서도 나온다. 1995년 오팡(Auphan)과 동료들, 그리고 같은 해 샤인먼(Scheinman)과 동료들이 각각 독립적으로 보인 결과가 그 증거다. 덱사메타손으로 자극한 마우스 흉선세포와 인간 세포주에서 GR는 IκBα 유전자의 프로모터에 직접 결합해 그 전사를 새로 켰고, 늘어난 IκBα 단백질이 세포질에서 NF-κB를 다시 붙들어 활

성을 억제했다(Auphan 등, 1995; Scheinman 등, 1995). 이것은 전형적인 트랜스활성화, 곧 GR가 표적 유전자의 반응요소에 직접 결합해 전사를 켜는 왼팔의 작동이며, 그 산물이 항염이라는 오른팔의 효과를 대신 수행한 것이다. 항염이 오른팔 전용이라는 전제 자체가 부정확했다.

둘째, 대사 부작용도 오른팔과 얽혀 있어, 두 팔을 깨끗이 가르는 리간드는 결국 항염 효과도 함께 줄인다. 14장에서 본 두 팔의 얽힘이 여기서 구체화된다. 글래스(Glass)와 사이조(Saijo)가 2010년 종합한 바에 따르면, 대식세포에서 관찰되는 트랜스리프레션 경로 자체가 여러 지점에서 대사 조절 인자와 보조인자를 공유하며, 이 공유 지점을 건드리지 않고는 어느 한쪽 팔만 골라 끄기 어렵다[5].

이 얽힘은 16장의 관점에서 필연으로 읽힌다. GR는 편재하는 수용체이고(6장), 그 두 팔은 같은 단백질의 다른 표면을 쓰며, 하나를 건드리면 다른 하나가 함께 움직인다. 카드미엘(Kadmiel)과 시들로스키(Cidlowski)가 2013년 정리한 조직별 발현 지도는 GR가 거의 모든 세포 유형에서 검출된다는 것을 보였고, 스테로이드 항염제의 부작용 목록, 곧 혈당 상승·골 손실·근 소모·감염 취약은 오른팔의 대가가 아니라 GR라는 편재 수용체를 통째로 켠 대가임을 뒷받침한다[3,6]. 네셀라(Necela)와 시들로스키가 2004년 비염증세포와 염증세포를 나란히 비교한 종설도 같은 결론에 이르렀다. 같은 GR 단백질이 세포 맥락에 따라 다른 유전자 집합을 켜고 끄지만, 그 다양성의 근원은 언제나 하나의 수용체라는 것이다[30].

두 팔이 갈라지지 않는 더 깊은 이유는 그것들이 같은 분자의 두 작동 양식일 뿐 별개의 두 기계가 아니라는 데 있다. 마이징(Meijsing)과 동료들이 2009년 구조생물학으로 보인 바로는, GR가 결합하는 DNA 서열 자체가 리간드결합영역의 형태를 바꾸어 어떤 보조인자를 부를지 결정한다. 즉 리간드가 결합해 GR의 모양이 바뀌면, 그 바뀐 모양이 이량체 형성 능력과 전사인자 결합 능력을 함께 결정한다(Meijsing 등, 2009).

이량체 계면(dimer interface) 자체가 알로스테릭 스위치라는 사실은 이 통짜성을 구조적으로 확인해 준다. 허드슨(Hudson)

과 동료들은 2013년 결정구조 분석에서, GR 이량체 계면의 미세한 아미노산 치환이 DNA 서열 특이적 신호를 리간드결합영역까지 전달한다는 것을 보였다(Hudson 등, 2013). 프레스먼(Presman)과 동료들이 2014년 살아 있는 세포에서 단분자 영상으로 확인한 바로도, GR의 이량체화는 여러 도메인이 동시에 관여하는 연속적 과정이었고, 이 과정을 트랜스리프레션에서만 끄고 트랜스활성화에서는 남기는 식의 깔끔한 분리는 관찰되지 않았다(Presman 등, 2014). 와이컴(Weikum)과 동료들이 2017년 정리한 알로스테리 모델도 같은 결론, 곧 GR의 정밀성과 유연성이 하나의 구조적 연속체에서 나온다는 결론을 지지한다(Weikum 등, 2017).

이 통짜성은 GR 혼자만의 이야기가 아니다. 같은 스테로이드수용체 상위 집단(6장)에 속한 미네랄로코르티코이드수용체(mineralocorticoid receptor, MR)는 GR와 리간드결합 특이성이 겹치고, 면역세포에서 두 수용체가 함께 발현되는 조직에서는 GR–MR 이형이량체(heterodimer)를 이룰 여지가 있다. 데 클로이트(de Kloet)와 동료들이 1998년 정리한 뇌의 GR–MR 균형 모델은 원래 스트레스 축을 겨눈 것이었지만, 그 뒤 베네(Bene)와 동료들이 2014년 종합한 대로 같은 원리가 대식세포와 림프구에서도 재현되어, MR 신호가 강할 때 GR의 트랜스리프레션 효율이 달라진다는 보고가 이어졌다(de Kloet 등, 1998; Bene 등, 2014). GR–MR 겸직은 두 팔 문제에 세 번째 팔을 더하는 셈이어서, 해리는 더 어려워진다.

반데비버(Vandevyver)와 동료들이 2014년 정리한 GR 구조·조절 종설은 이 통짜성의 임상적 함의를 요약한다. GR 유전자 하나에서 스플라이싱과 번역 개시점 차이로 수십 가지 동형체(isoform)가 만들어지지만, 그 어느 동형체도 트랜스리프레션 능력만 남기고 트랜스활성화 능력을 완전히 잃지는 않았다(Vandevyver 등, 2014). 페리시(Perissi)와 로젠펠드(Rosenfeld)가 2005년 정리한 보조인자 순환 모델은 이 현상을 핵수용체 일반으로 확장한다. 보조활성인자와 보조억제인자가 프로모터 자리를 두고 순환적으로 교체되는 과정 자체가 수용체 하나의 여러 기능을 묶어 내는 공통 기제라는 것이다[31].

이 절의 논지를 표 19-4에 정리했다. 가장 정교하게 설계된 해리형 후보들조차 해리지수가 유한했고, 항염 효과와 부작용이 함께 줄거나 함께 남는 패턴이 반복되었다.

표 19-4. 해리형 GR 리간드 후보의 해리 정도 비교

화합물	해리 양상(TR 대 TA)	주요 평가 모델	항염 지표 변화	대사·구조 부작용 지표	출처
RU24858	TA 거의 소실, TR 대부분 유지(부분 해리)	마우스 흉선세포, 인간 A549 세포 AP-1 리포터	AP-1 리포터 억제 유지	PEPCK 등 대사 유전자 유도는 크게 감소하나 완전 소실은 아님	Vayssière 등, 1997 / Belvisi 등, 2001
AL-438	TA 부분 감소, TR 대부분 유지	마우스 관절염 모델, 인간 A549 세포	NF-κB 리포터 억제 유지	골 표지자(오스테오칼신) 감소 폭이 프레드니솔론 대비 완화	Coghlan 등, 2003
Compound A(CpdA)	TA 사실상 소실, TR 상당 부분 유지(식물 유래 비스테로이드)	마우스 흉선세포, 콜라겐유발관절염 모델	NF-κB 표적 유전자 억제	고혈당 유발은 낮으나 GR 단백질 분해가 촉진되어 장기 효능 저하	De Bosscher 등, 2005
Mapracorat(ZK 245186)	국소 적용에서 TR/TA 비 개선	인간 각질세포, 랫드 피부염증 모델	IL-6·TNF-α 억제 유지	피부 위축 등 국소 부작용 감소, 전신 적용 자료는 제한적	Schäcke 등, 2009
AZD9567	경구 투여에서 TR 선택적, TA 최소화	류마티스관절염 환자 대상 임상시험	C반응단백 및 활막염증 감소	골 표지자·혈당 변화가 프레드니솔론보다 완만하나 완전히 없지는 않음	Ripa 등, 2018

이 표가 보여 주는 패턴, 곧 해리지수가 개선될수록 항염 효능도 함께 줄어드는 경향은 이 책의 논지, 곧 강한 단일 표적 개입은 편재 수용체의 구조적 통짜성 앞에서 한계를 만난다는 논지를 예고한다.

이 얽힘의 반대편에서, 진세노사이드는 처음부터 GR를 세게 켜는 대신 여러 지점에 약하게 관여하는 쪽을 취한다. 박은경(Park)과 동료들은 2004년 마우스 비만세포주와 랫드 발바닥 부

종 모델에서 진세노사이드 Rh1(농도 1~30 μM, 경구 10~50mg/kg)이 히스타민 분비 억제와 사이토카인(TNF-α, IL-4) 발현 억제를 동시에 나타내며 항알레르기 작용과 항염 작용을 함께 보인다고 보고했다(Park 등, 2004). 이 결과는 GR의 두 팔이갈라지지 않듯, 인삼 성분의 효과 역시 하나의 표적으로 깔끔히 환원되지 않는다는 것을 시사한다.

19.6 해리형 리간드의 오랜 추구

1998년의 이량체 결손 생쥐(GRdim, Reichardt 등, 1998) 이후 30년 가까이, 제약 연구는 오른팔만 켜는 리간드를 찾아 왔다. 이 계열의 후보들은 선택적 GR 조절자(SEGRA, selective GR agonist)라 불렸다.

가장 이른 시도 가운데 하나가 1997년 바이시에르(Vayssière)와 동료들의 RU24858과 RU24782였다. 마우스 흉선세포와 인간 A549 폐상피세포주에서 이 화합물들은 AP-1 리포터 활성을 덱사메타손과 비슷한 수준으로 억제하면서도, 트랜스활성화 표적 유전자의 유도는 훨씬 약했다(Vayssière 등, 1997). 2001년 벨비시(Belvisi)와 동료들은 같은 화합물을 생체 천식 모델에 적용해 치료 효과를 확인했지만, 그 효과는 완전한 스테로이드 수준에는 미치지 못했다(Belvisi 등, 2001).

2003년 코글런(Coghlan)과 동료들의 AL-438은 이 흐름의 정점 가운데 하나였다. 마우스 콜라겐유발관절염 모델에서 AL-438은 NF-κB 의존 부종을 억제하면서도 골 표지자 손상은 완화했다고 보고되었다(Coghlan 등, 2003). 그러나 이 개선도 정도의 문제였을 뿐, 부작용이 완전히 사라지지는 않았다.

2004년 샤케(Schäcke)와 동료들은 해리지수를 정량화하는 리포터 체계를 제시하며, 트랜스활성화 리포터와 트랜스리프레션 리포터를 나란히 놓고 후보 화합물을 비교했다. 이 방법론은 이후 모든 SEGRA 개발 프로그램의 표준이 되었지만, 동시에 완전한 해리(해리지수가 무한대에 가까운 상태)에 도달한 후보가 없다는 사실도 함께 드러냈다(Schäcke 등, 2004).

2005년 드보셔(De Bosscher)와 동료들이 남아프리카 식물에서 분리한 콤파운드 A(Compound A, CpdA)는 비스테로이드 골격으로 완전한 해리에 가장 근접했다는 평가를 받았다. 마우스 흉선세포에서 CpdA는 GR의 DNA 결합 부위 점유를 거의 유도하지 않으면서도 NF-κB 표적 유전자를 억제했다(De Bosscher 등, 2005). 그러나 후속 연구들은 CpdA가 GR 단백질의 프로테아좀 분해를 촉진해 장기 투여 시 효능이 스스로 줄어드는 새로운 문제를 드러냈다.

2009년 샤케와 동료들의 마프라코랏(mapracorat, ZK 245186)은 국소 피부 적용이라는 제한된 맥락에서 해리지수 개선을 실현했다. 인간 각질세포 배양에서 마프라코랏은 IL-6와 TNF-α 발현을 억제하면서도 콜라겐 합성 억제, 곧 피부 위축의 지표는 상대적으로 적게 유발했다(Schäcke 등, 2009). 그러나 전신 투여로 확장하면 같은 이점이 재현되지 않았다.

가장 최근인 2018년 리파(Ripa)와 동료들의 AZD9567은 경구 투여가 가능한 SEGRA로 임상 2상까지 진행되었다. 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 시험에서 AZD9567은 프레드니솔론과 비슷한 C반응단백 감소 효과를 보이면서도 골밀도와 공복혈당 변화는 더 완만했다(Ripa 등, 2018). 그럼에도 이 개선 역시 정도의 차이였다.

뉴턴(Newton)과 홀든(Holden)은 2007년 이 30년의 역사를 냉정하게 되짚으며, 트랜스활성화와 트랜스리프레션의 분리를 "괴로운 이혼"에 비유했다. 그들의 결론은, 완전한 해리는 끝내 오지 않았다는 것이었다[32]. 드보셔와 동료들이 2003년 정리한 분자 기전 종설도 같은 진단을 내렸다. 앞 절의 두 이유, 곧 항염이 왼팔에도 걸쳐 있다는 것과 단백질의 통짜성이 그 이유였다(De Bosscher 등, 2003). 한쪽 팔로 치우친 리간드는 대개 부작용이 준 만큼 효능도 줄었고, 효능을 살리면 부작용도 따라 살아났다. 로나허(Ronacher)와 동료들이 2009년 보고한 보조인자 모집 실험도 이 짝지음을 재확인했다(Ronacher 등, 2009).

이 역사가 이 책의 관점에서 중요한 것은, 그것이 강한 단일 표적 약의 한계를 스테로이드라는 가장 성공한 약의 사례에서 보여 주기 때문이다. 가장 정교한 설계로도 편재 수용체의 두 팔

은 갈라지지 않았다. 그렇다면 문제의 틀을 바꾸어, 애초에 한표적을 세게 미는 대신 여러 표적을 약하게 건드리는 접근은 어떤가라는 물음이 자연스럽게 따라온다. 표 19-5은 이 30년의 시도를 연대순으로 정리한 것이다.

표 19-5. 해리형 GR 리간드 개발의 연대기(1997~2018)

연도	화합물/사건	핵심 발견	해리 성공 여부	출처
1997	RU24858/RU24782	AP-1 트랜스리프레션은 유지, 트랜스활성화 표적유전자 유도는 약화	부분적, 항염력도 일부 동반 감소	Vayssière 등, 1997
2001	RU24858 생체 검증	천식 모델에서 치료효과 확인, 그러나 완전 스테로이드 수준 미달	부분적	Belvisi 등, 2001
2003	AL-438	관절염 부종 억제와 골 표지자 손상 완화가 동시 관찰	부분적, 정도의 개선	Coghlan 등, 2003
2003	해리 기전 종합	GR–NF-κB/AP-1 상호작용의 분자지도 정리	개념적 틀 제시, 해리 자체는 미해결	De Bosscher 등, 2003
2004	해리지수 정량 방법론	트랜스활성화·트랜스리프레션 병렬 리포터 표준화	완전 해리 후보 없음을 재확인	Schäcke 등, 2004
2005	Compound A(CpdA)	식물 유래 비스테로이드 화합물이 해리지수 대폭 개선	유망하나 GR 분해 촉진이라는 새 부작용 발견	De Bosscher 등, 2005
2007	역사 총평	"괴로운 이혼"이라는 은유로 해리 실패 원인 정리	완전 해리 없음을 공식화	Newton & Holden, 2007
2009	마프라코랏(ZK 245186)	국소 피부 적용에서 해리지수 개선	국소에서만 부분 성공, 전신 확장 실패	Schäcke 등, 2009
2018	AZD9567	경구 SEGRA 임상 2상, 골·혈당 지표 완화	부분 개선, 완전 해리는 아님	Ripa 등, 2018

이 실패의 역사와 대비되는 사례가 진세노사이드다. 강한 단일 리간드로 GR의 한쪽 팔만 골라 켜려는 30년의 시도가 정도의 개선에 그친 반면, 진세노사이드는 애초에 그런 분리를 겨냥하지 않는다. 애텔레(Attele)와 동료들이 1999년 정리한 인삼 약리학 종설은 인삼의 여러 사포닌 성분이 저마다 다른 수용체와 효소에 낮은 친화도로 동시에 작용하며, 이 다중 표적성 자체가

인삼 효과의 본질이라고 결론지었다(Attele 등, 1999). 최규태(Choi)가 2008년 종합한 약리 성분 목록도 같은 그림을 확인한다[33]. 이 책의 언어로 옮기면, 해리형 리간드가 실패한 자리에서 진세노사이드는 애초에 해리를 시도조차 하지 않는 약한 다중 조절자로서의 가능성을 보여 준다.

19.7 GR만이 아니다 — 센서들의 공통 겸직

면역 억제는 GR의 전유물이 아니다. 15장에서 예고한 대로, 여러 핵수용체가 같은 트랜스리프레션 능력을 공유한다. 2010년 글래스와 사이조는 대식세포와 T세포에서 GR·PPAR·LXR를 비롯한 여러 수용체가 염증 유전자를 트랜스리프레션으로 끄는 경로들을 종합했다[5].

이 공통 겸직의 존재는 우연이 아니라 구조적으로 예견된 결과다. 이들 수용체는 모두 리간드결합영역의 형태 변화를 통해 보조억제인자 복합체를 표적 유전자 자리에 붙드는 같은 문법을 쓴다. 페리시와 로젠펠드가 2005년 제시한 보조인자 순환 모델(19.5절 참조)이 예측하는 대로, 서로 다른 리간드로 시작한 수용체들이 같은 종류의 보조억제인자 복합체를 두고 경쟁·협력하면서 결과적으로 겹치는 유전자 집합을 억제하게 된다[31].

그 문법의 한 정밀한 사례가 2005년 파스쿠알(Pascual)과 동료들의 PPARγ 연구다. 인간 THP-1 대식세포주를 15d-PGJ2 또는 로시글리타존으로 자극한 실험에서, 그들은 PPARγ가 리간드와 결합하면 수모화(SUMOylation)라는 화학 꼬리표가 붙고, 이 꼬리표 붙은 PPARγ가 염증 유전자의 보조억제인자 복합체(NCoR–HDAC3)를 그 자리에 붙들어 두어 염증 유전자가 켜지지 못하게 한다는 기전을 밝혔다(Pascual 등, 2005). 기슬레티(Ghisletti)와 동료들은 2007년 이 수모화 경로가 PPARγ만이 아니라 LXR에서도 병렬적으로 작동하며, 유전자마다 다른 신호 특이성을 낸다는 것을 추가로 보였다(Ghisletti 등, 2007).

LXR의 트랜스리프레션은 2003년 조지프(Joseph)와 동료들이 처음 정량적으로 기술했다. 마우스 복강 대식세포를 옥시스

테롤이나 합성 LXR 작용제 GW3965로 처리한 뒤 LPS로 자극하자, iNOS·COX-2·IL-6 등 염증 유전자의 유도가 대조군 대비 유의하게 억제되었다($p<0.01$, n=4~6 반복)(Joseph 등, 2003). 스트라우스(Straus)와 글래스가 2007년 정리한 PPAR 항염 기전 종설도 같은 결론을 지지한다[34].

이 트랜스리프레션은 전사 인자 결합 단계에서 끝나지 않고 염색질 자체를 바꾼다. 이토(Ito)와 동료들이 2001년 인간 폐포 대식세포와 U937 세포주에서 처음 보인 바로는, GR는 활성화된 상태에서 NF-κB p65가 이끄는 히스톤아세틸기전이효소(HAT) 복합체 활성을 억제했고, 이 억제는 미페프리스톤(RU486)으로 GR를 차단하면 사라졌다(Ito 등, 2001). 같은 그룹이 2006년 추가로 보인 바로는, GR는 히스톤탈아세틸화효소 2(HDAC2)를 염증 유전자 자리로 불러들여 GR 자신을 탈아세틸화시키고, 이를 통해 NF-κB의 전사 활성을 억제한다(Ito 등, 2006). 같은 그룹이 2005년 만성폐쇄성폐질환(COPD) 환자의 폐 조직에서 확인한 바로는, 산화스트레스가 HDAC2 활성을 낮추면 이 억제 경로 자체가 무뎌졌다(Ito 등, 2005). PPARγ와 LXR의 수모화-NCoR 경로 역시 결국 같은 종류의 염색질 재구성, 곧 보조억제인자 복합체를 통한 국소적 히스톤 탈아세틸화로 수렴한다는 점에서, GR·PPARγ·LXR는 서로 다른 리간드로 시작해 비슷한 후성유전적 종착점에 이른다.

여러 수용체가 같은 겸직을 갖는다는 사실은 이 회로에 이중의 안전장치를 부여한다. 어느 한 수용체의 리간드가 부족하거나 그 수용체 자체가 하향조절되어도, 다른 수용체가 같은 염증 유전자를 트랜스리프레션으로 억제할 여지가 남는다. 이 중복성은 진화적으로 안정적인 설계이지만, 동시에 어느 한 수용체만 겨눈 약이 전체 억제 회로의 일부만 건드릴 수밖에 없다는 것도 의미한다.

여러 수용체가 같은 겸직을 갖는다는 사실은 이 책의 물음에 직접 걸린다. 만약 진세노사이드가 이 센서들 가운데 하나 이상에 약하게 걸친다면, 그 효과의 후보 가운데 하나가 바로 이 트랜스리프레션을 통한 염증 억제다. 표 19-6은 GR·PPARγ·LXR·PPARα가 공유하는 트랜스리프레션 문법을

정리한 것이다.

표 19-6. 트랜스리프레션 능력을 공유하는 핵수용체 비교

수용체	주요 리간드	대표 트랜스리프레션 표적 유전자	관여 보조억제 인자/기전	주요 세포유형	출처
GR	코르티솔, 덱사메타손	IκBα(유도), IL-1β, TNF-α, IL-6, COX-2(억제)	GR 단량체의 NF-κB p65·AP-1 c-Jun 직접 결합(테더링), HDAC2 모집	대식세포, T세포, 상피세포	Auphan 등, 1995 / Ito 등, 2006
PPARγ	15d-PGJ2, 티아졸리딘다이온	iNOS, MMP-9, 염증성 사이토카인	리간드 결합 후 수모화되어 NCoR-HDAC3 복합체를 표적유전자에 고정	대식세포	Pascual 등, 2005 / Ghisletti 등, 2007
LXRα/β	옥시스테롤, GW3965	iNOS, COX-2, IL-6, MMP-9	LXR 수모화가 NCoR 복합체 해리를 막는 병렬 SUMO 경로	대식세포, 미세아교세포	Joseph 등, 2003 / Ghisletti 등, 2007
PPARα	페노피브레이트, 지방산	IL-6, VCAM-1, 급성기단백질	NF-κB p65와의 단백질-단백질 상호작용을 통한 억제	간세포, 혈관내피세포	Straus & Glass, 2007

이 공통 문법이 GR·PPARγ·LXR 세 수용체에 국한되지 않는다는 정황도 있다. 유(Yu)와 동료들은 2016년 인간 HaCaT 각질세포와 THP-1 대식세포주에서 진세노사이드 Rc(10~40 μM)가 TBK1/IRF3 축과 p38/ATF-2 경로를 함께 억제해 염증성 사이토카인 발현을 낮춘다고 보고했다(Yu 등, 2016). TBK1-IRF3 경로는 핵수용체 트랜스리프레션과는 다른 선천면역 신호이지만, 하나의 진세노사이드가 서로 다른 두 축을 동시에 낮춘다는 관찰은 이 절의 논지, 곧 약한 다중 개입이 여러 억제 경로에 걸쳐 있다는 논지와 같은 방향을 가리킨다.

이 공통 문법의 관점에서, 3T3-L1 지방전구세포 실험은 흥미로운 단서를 준다. 황재태(Hwang)와 동료들은 2007년 이 세포

주에 진세노사이드 Rh2(농도 20~40 μM, 48시간 처리)를 처리하자 AMPK 인산화가 유의하게 증가했고(대조군 대비, p<0.05), 이와 함께 지방생성 관련 전사 인자의 발현이 감소해 지방세포 분화가 억제되었다고 보고했다(Hwang 등, 2007). AMPK 활성화가 PPARγ를 포함한 지방생성 축을 하류에서 조절한다는 점을 고려하면, 이 결과는 진세노사이드가 PPARγ 신호 축에 간접적으로 개입할 가능성을 시사하는 초기 단서로 읽힌다. 아직 GR·LXR와의 직접 결합 자료는 부족하지만, 이는 다음 장들에서 다룰 검증 과제로 남는다.

19.8 반대 방향 — 염증이 핵수용체를 누르다

배선은 왕복이다. 코르티솔이 염증을 끄듯, 염증도 핵수용체를 누른다. 만성 염증 조직에서 GR의 감수성이 국소적으로 떨어지는 스테로이드 저항성이 14장에서 언급한 그 현상이다. 스탄(Stahn)과 부트거라이트(Buttgereit)가 2008년 정리한 종설이 지적하듯, GR의 작용은 유전체성 경로만이 아니라 비유전체성 경로도 포함하며, 이 비유전체성 경로 역시 만성 염증 환경에서 함께 둔화될 수 있다[35].

이 되먹임의 분자적 실체를 처음 정량적으로 보인 것이 2001년 웹스터(Webster)와 동료들의 연구다. 인간 말초혈 단핵세포를 TNF-α와 IL-1β로 24~48시간 자극하자, 기능형 GRα의 발현은 크게 변하지 않은 반면 우성음성형 GRβ의 mRNA와 단백질이 유의하게 증가했다(Webster 등, 2001). GRβ는 리간드에 결합하지 못하면서도 GRα와 이형이합체를 이루어 그 기능을 방해하므로, 이 변화만으로도 같은 농도의 코르티솔에 대한 세포의 반응성이 떨어진다.

사이토카인의 영향은 GR 동형체 비율에서 그치지 않는다. 이토와 동료들이 2006년 정리한 종설에 따르면, 중증 천식 환자의 말초혈 T세포에서는 IL-2와 IL-4 같은 Th2형 사이토카인에 노출된 뒤 GR의 리간드결합 친화도 자체가 낮아졌고, 이는 p38 MAPK 경로를 통한 GR 인산화 변화와 관련되었다(Ito 등, 2006).

산화스트레스는 세 번째 경로로 작동한다. 만성폐쇄성폐질환 환자의 기도에서 이토와 동료들이 2005년 확인한 바로는, 흡연으로 유발된 산화스트레스가 HDAC2 활성을 낮추었고(환자군 활성이 건강 대조군 대비 약 절반 수준), HDAC2가 줄면 GR가 염증 유전자 자리에서 탈아세틸화를 통해 NF-κB를 억제하는 능력 자체가 무뎌졌다(Ito 등, 2005; Ito 등, 2006). 앞 절에서 본 GR–HDAC2 협력 경로(Ito 등, 2006)가 여기서는 거꾸로 염증이 그 협력 고리를 끊는 지점으로 나타난다.

이 반대 방향의 배선이 16장의 시소를 완성한다. 코르티솔과 염증은 서로를 누르는 음의 상호 억제 관계에 있고, 이 관계는 어느 한쪽이 이기면 다른 쪽이 지는 저울을 이룬다. 이 상호 억제 모델의 원형은 1998년 데클로이트와 동료들이 뇌의 GR–MR 균형을 놓고 제시한 시소 개념이었으며(de Kloet 등, 1998), 그 뒤 렌(Rhen)과 시들로스키가 2005년 정리한 항염 기전 종설이 같은 틀을 면역계 전반으로 확장했다[26].

반스(Barnes)와 애드콕(Adcock)이 2009년 종합한 임상 자료는 이 왕복 배선의 규모를 보여 준다. 류마티스관절염과 중증 천식, 염증성 장질환 환자군에서 스테로이드 저항성의 유병률은 질환에 따라 수 퍼센트에서 30퍼센트 이상까지 보고되었다[18]. 반스가 2010년 별도로 정리한 기전 논문은 이 저항성이 단일 기전이 아니라 GRβ 증가, GR 인산화, HDAC2 저하가 겹쳐 나타나는 복합 현상임을 강조했다[36].

이 왕복 배선은 스테로이드 저항성이 왜 그토록 다루기 어려운지를 설명한다. 약을 늘려 GR를 더 세게 켜려 해도, 이미 무뎌진 GR는 잘 반응하지 않고, 대신 편재 수용체를 통째로 켠 부작용만 커진다. 표 19-7은 이 왕복 배선을 이루는 개별 신호와 그 기전을 정리한 것이다.

표 19-7. 염증 신호가 GR 감수성을 낮추는 경로

염증 신호	GR에 대한 효과	분자 기전	임상·모델 맥락	출처
TNF-α, IL-1β 만성 노출	우성음성형 GRβ 증가	GRβ가 GRα와 이형이합체를 이루어 리간드 반응성 저해	인간 말초혈 단핵세포, 24~48시간 자극	Webster 등, 2001
IL-2, IL-4(Th2형 사이토카인)	GR 리간드결합친화도 저하	p38 MAPK 경유 GR 인산화 변화	중증 천식 환자 말초혈 T세포	Ito 등, 2006
산화스트레스(흡연 등)	HDAC2 활성 저하로 GR의 NF-κB 억제력 약화	HDAC2의 산화적 불활성화, GR 탈아세틸화 고리 차단	COPD 환자 기도, 대조군 대비 HDAC2 활성 약 50%	Ito 등, 2005 / Ito 등, 2006
만성 염증 전반	스테로이드 저항성 유병률 상승	GRβ·GR인산화·HDAC2저하 복합	류마티스관절염·중증천식·염증성장질환, 유병률 수%~30%대	Barnes & Adcock, 2009 / Barnes, 2010

이 왕복 배선의 관점에서, 만성 염증이 GR 감수성을 갉아먹는 고리를 약하게라도 끊는 개입은 스테로이드 자체를 늘리는 것과는 다른 전략이 된다. 박은경과 동료들이 2005년 RAW264.7 대식세포를 LPS(1 μg/mL)로 자극한 실험에서, 진세노사이드 Rb1과 그 대사체 화합물 K(compound K, 각 10~50 μM, 24시간 처리)는 산화질소(NO)와 프로스타글란딘 E2 생성을 농도의존적으로 억제했으며, 화합물 K 쪽이 Rb1보다 더 낮은 농도에서 같은 억제력을 보였다(Park 등, 2005). NO와 프로스타글란딘 E2는 모두 NF-κB 활성화의 하류 산물이자 동시에 염증–GR 되먹임 고리를 강화하는 신호이므로, 이 결과는 진세노사이드 대사체가 코르티솔을 대신하지는 못하더라도 염증이 GR를 누르는 고리 자체를 약화시킬 가능성을 시사한다. 이는 다음 장에서 다룰 진세노사이드–GR 직접 상호작용 자료와 함께 재검토되어야 할 소견이다.

19.9 대사와 면역의 접점 — 다시 만나는 회로

7장에서 다룬 저등급 염증(**低度炎症**, low-grade inflammation)이 이 장에서는 트랜스리프레션(transrepression) 회로의 관점에서 다시 조명된다. 비만한 지방

조직(脂肪組織, adipose tissue)의 만성 염증은 NF-κB(nuclear factor kappa B) 계열의 만성적 저활성으로 나타나며, 이것이 인슐린 신호전달을 방해한다는 사실은 이제 대사질환 연구의 정설로 자리 잡았다[37].

이 정설을 뒷받침하는 정량적 증거는 지방조직을 구성하는 세포 자체에서 나왔다. 마른 개체의 지방조직에서 대식세포(大食細胞, macrophage)가 차지하는 비율은 10% 안팎에 그치지만, 비만 개체에서는 40%를 넘어선다는 관찰이 이 분야의 전환점이 되었다 (Weisberg 등, 2003). 같은 해 발표된 독립적 연구는 지방조직의 만성 염증이 비만 관련 인슐린 저항성의 발생에 핵심적 역할을 한다는 것을 유전자 발현 수준에서 확인했다 (Xu 등, 2003).

이 침윤한 대식세포가 분비하는 종양괴사인자-α(TNF-α)는 지방세포의 인슐린 수용체 신호전달을 직접 방해한다는 사실이 이미 1990년대에 밝혀져 있었다 (Hotamisligil 등, 1993). 이 경로의 핵심 매개자로 지목된 IKKβ(IκB kinase β)를 살리실산염(salicylate)으로 억제하면 고지방식이 마우스의 인슐린 감수성이 회복된다는 실험은, 염증 신호전달 경로 자체가 대사 표적이 될 수 있음을 약리학적으로 증명했다 (Yuan 등, 2001).

여기에 15장에서 다룬 PPARγ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma)가 개입한다. PPARγ는 지방세포 분화를 지휘하는 전사인자인 동시에, 리간드 결합 시 SUMO화(SUMOylation)를 거쳐 NCoR(nuclear receptor corepressor) 복합체를 염증유전자 프로모터에 붙들어 두는 방식으로 트랜스리프레션을 일으킨다 (Pascual 등, 2005). 이 이중 역할은 대식세포에서 PPARγ가 활성화 인자의 음성 조절자로 작동함을 처음 보인 연구로 알려졌다 (Ricote 등, 1998).

PPARγ의 이 역할은 대식세포의 극성(極性, polarization) 상태와 직결된다. 대식세포 특이적으로 PPARγ를 결손시킨 마우스는 대체활성화(M2) 표현형으로의 전환이 저해되고 인슐린 저항성이 악화되었다 (Odegaard 등, 2007). 이는 PPARγ가 단순한 지방세포 분화 인자가 아니라, 대식세포 집단의 성질 자체를 대사친화적 방향으로 조율하는 마디임을 보여준다.

GR(glucocorticoid receptor)과 PPARγ는 직접 이형이합체(異形二合體, heterodimer)를 이루지는 않지만, 같은 NCoR/SMRT 코리프레서 풀을 두고 경쟁·협력하는 트랜스리프레션 회로를 공유한다. 이 코리프레서 교환 기전은 염증과 항염 신호가 세포 안에서 물리적으로 얽혀 있음을 구조적으로 보여준다 [5]. 두 수용체가 같은 저항성 자원 풀을 놓고 경쟁한다는 사실은, 코르티솔 과잉이 왜 PPARγ 매개 항염 능력까지 잠식할 수 있는지를 설명한다.

이 접점의 조율에 관여하는 인자들도 밝혀져 왔다. 영양 반응과 염증 반응이 세포 내에서 공유하는 신호전달 마디들을 정리한 연구는, 두 반응을 따로 떼어 조절하는 것이 구조적으로 불가능함을 논증했다 [38]. 이는 대사 항상성이 왜 염증 조절 없이는 유지될 수 없는지를 보여주는 종합적 근거다.

이 접점의 존재는 대사병과 염증을 왜 따로 떼어 볼 수 없는지를 다시 확인해 준다. 인슐린 저항, 지방간, 동맥경화는 오랫동안 대사병으로 분류되었으나, 그 바탕에는 한결같이 저등급 염증이 깔려 있다. 핵수용체는 이 대사와 염증의 접점에 앉아 양쪽을 함께 읽고 함께 조절하는 마디다.

인삼 유래 성분이 바로 이 접점에서 작용한다는 증거가 최근 축적되었다. 고지방식이로 비만을 유도한 마우스에서 진세노사이드 Rb1을 경구 투여하자 지방조직 대식세포의 PPARγ 활성화를 통해 대식세포의 염증성 활성화가 억제되고 인슐린 저항성이 개선되었다 (Ding 등, 2023). 같은 화합물은 중추신경계 수준에서도 시상하부 염증과 렙틴 저항성을 완화하는 것으로 보고되어, Rb1이 말초와 중추 양쪽에서 대사–면역 접점에 관여함을 시사한다 (Wu 등, 2014). 이는 진세노사이드가 단일 표적이 아니라 이 접점 자체를 겨냥하는 "약한 다중 조절자"라는 본서의 논지와 부합한다.

[그림 19-2 자리]

중앙에 지방조직/대식세포. 좌측에 대사 축(PPARɣ: 지방세포 분화·인슐린 감수성), 우측에 염증 축(NF-κB: TNF-α 등). PPARɣ가 트랜스리프레션으로 NF-κB를 누르는 화살표와, 만성 염증이 인슐린 신호를 방해하는 화살표를 교차시켜 시소를 표기. GR도 같은 접점에 개입

저자 작성(개념도) · 근거: Hotamisligil(2006), Glass(2010)

그림 19-2. 대사-면역 접점의 핵수용체

표 19-8. 대사-면역 접점의 주요 실험적 근거

지표	변화 양상	모델/조건	출처
지방조직 대식세포 비율	마른 개체 약 10% → 비만 개체 40% 이상	C57BL/6 마우스, 고지방식이	Weisberg 등, 2003
지방조직 Tnf 유전자 발현	대조군 대비 유의한 상승	ob/ob 마우스	Xu 등, 2003
IKKβ 억제(살리실산염) 후 인슐린 감수성	공복혈당·인슐린 저항성 개선	고지방식이 마우스	Yuan 등, 2001
대식세포 특이적 PPARγ 결손	M2 극성 유도 저해, 인슐린 저항성 악화	PPARγ flox/LysM-Cre 마우스	Odegaard 등, 2007
진세노사이드 Rb1(경구, 만성투여)	대식세포 PPARγ 활성화, 인슐린 저항성 개선	고지방식이 비만 마우스	Ding 등, 2023
진세노사이드 Rb1(중추 경로 포함)	시상하부 염증·렙틴저항성 완화	고지방식이 비만 마우스	Wu 등, 2014

19.10 부작용 목록을 회로로 읽다

스테로이드 항염제(steroidal anti-inflammatory drug)의 부작용 목록은 길다. 혈당 상승, 골 손실, 근 소모, 감염 취약, 피부 위축, 상처 지연 회복, 정신 증상, 성장 억제가 임상에서 반복적으로 보고된다 [39].

혈당 상승부터 회로로 읽어 보자. 이는 8장에서 다룬 코르티솔의 연료 동원, 곧 간의 당신생(gluconeogenesis)을 늘리고 말초 조직의 포도당 이용을 줄이는 정상 기능이 과도하게, 그리고 지속적으로 켜진 결과다. 급성 스트레스에서는 적응적인 이 반응이 만성 투여 상황에서는 고혈당으로 고정된다.

근 소모(**筋消耗**, muscle wasting)는 그 연료 동원이 근단백질을 아미노산으로 헐어 쓰는 이화작용(**異化作用**, catabolism)의 과잉이다. 덱사메타손(dexamethasone)으로 위축을 유도한 C2C12 근관세포(myotube) 모델은 이 기전을 재현하는 표준 도구로 쓰인다. 이 모델에 진세노사이드 Rh1, Rg2, Rg3를 병용 처리하면 근관 직경 감소가 완화되고 미토콘드리아 생합성 관련 유전자 발현이 회복되었다 (Men 등, 2024). 유사하게 진세노사이드 Rc는 산화스트레스로 유도된 근위축에서 미토콘드리아 생합성을 개선해 근육량 손실을 줄였다 (Kim 등, 2023).

골 손실(**骨損失**)도 같은 논리로 읽힌다. 코르티솔은 정상적으로도 골 재형성(bone remodeling)에 관여하지만, 만성적 과잉은 조골세포(**造骨細胞**, osteoblast) 활성을 억제하고 파골세포(**破骨細胞**, osteoclast) 활성을 상대적으로 키운다. 제브라피시(zebrafish) 당질코르티코이드 유도 골다공증 모델에 대한 전사체(transcriptome) 분석은, 진세노사이드 Rg1이 이 억제 축의 여러 유전자 발현을 되돌려 골보호 효과를 낸다는 것을 보였다 (Fan 등, 2025).

감염 취약(**感染脆弱**)은 방어 예산 자체가 줄어든 결과다. 1차 진료 코호트를 대상으로 한 대규모 인구기반 연구는, 전신 당질코르티코이드를 처방받은 환자군에서 일반 감염 발생률이 유의하게 높았음을 보고했다 (Fardet 등, 2016). 이는 스테로이드가 면역계를 "고장 낸" 것이 아니라, 방어 예산을 정상적으로 회수하는 기능이 과도하게 작동한 결과로 해석할 수 있다.

상처 지연 회복(delayed wound healing)과 피부 위축(skin atrophy)은 같은 뿌리에서 갈라진 두 가지다. 히스톤탈아세틸화효소2(HDAC2)가 매개하는 GR의 탈아세틸화는 NF-κB 억제를 가능케 하는 핵심 기전인데 (Ito 등, 2006), 이 억제가 상처 부위에서 일어나면 염증 개시가 늦어지고 섬유아세포(fibroblast) 증식과 콜라겐 합성이 함께 저해된다. 두 부작용은 사실 하나의 전사 억제 기전이 서로 다른 조직에서 나타나는 두 얼굴이다.

정신 증상(psychiatric symptoms)은 GR이 중추신경계, 특히 해마와 편도체에서 갖는 정상 기능이 과도하게 켜진 결과로 읽힌다. 스테로이드 투여와 관련된 정신·인지·행동 영향을 정리한 종합 검토는 조증, 우울, 인지 저하가 용량과 투여 기간에 비례해 나타나는 경향을 확인했다 (Judd 등, 2014).

성장 억제(growth suppression)는 코르티솔이 성장호르몬–IGF-1(insulin-like growth factor 1) 축을 하향 조절하는 정상 기능이 소아 환자에서 과도하게 지속된 결과다. 이 역시 약물의 결함이 아니라 표적 수용체가 원래 수행하는 자원 배분 기능의 연장선에 있다.

이 독법이 중요한 것은, 부작용을 약물의 결함이 아니라 표적의 성질로 다시 보게 하기 때문이다. 여덟 가지 부작용 모두가 하나의 수용체가 정상적으로 수행하는 몇 가지 기능—연료 동원, 자원 재배분, 방어 예산 회수, 전사 억제—이 만성적으로, 그리고 전신적으로 켜진 결과라는 공통 문법을 갖는다.

이 독법은 진세노사이드가 어떻게 개입할 수 있는지에 대한 실마리도 제공한다. Rg1은 GR에 결합해 코르티솔과 유사한 항염 전사 억제(NF-κB 트랜스리프레션)는 유지하면서도, 골 형성 억제나 대사 이상 같은 전형적 부작용 경로는 상대적으로 덜 활성화하는 "선택적 GR 효능제" 양상을 보였다 (Du 등, 2011). 이는 표적을 없애지 않고 표적의 하위 갈래를 골라 조절하는 전략이 실제로 가능함을 보여주는 사례이며, 본서가 인삼을 "약한 다중 조절자"로 규정하는 근거 중 하나다.

그림 19-1
스테로이드 부작용 8종을 코르티솔의 정상 기능 축(연료 동원·자원 재배분·방어 예산 회수·전사 억제) 네 갈래로 묶어 배치. 각 부작용을 해당 축에서 뻗어나오는 가지로 표시해 "부작용=결함"이 아니라 "부작용=과잉 활성화"임을 시각화

표 19-9. 스테로이드 항염제 부작용의 회로적 해석

부작용	정상 회로 기능	기전 요약	진세노사이드 개입 근거
혈당 상승	연료 동원(당신생 촉진)	간 당신생 증가, 말초 포도당 이용 감소	총설 수준 정리, Cain & Cidlowski, 2017
근 소모	아미노산 동원(단백 이화)	근단백 분해 촉진, C2C12 근관 세포 위축	Rh1/Rg2/Rg3, Men 등, 2024; Rc, Kim 등, 2023
골 손실	자원 재배분(골형성 억제)	조골세포 억제, 파골세포 상대적 활성화	Rg1, Fan 등, 2025
감염 취약	방어 예산 회수	선천·획득 면역 반응 억제	인구기반 코호트, Fardet 등, 2016
상처 지연 회복	염증 개시 지연	HDAC2 매개 GR 탈아세틸화로 NF-κB 억제	Ito 등, 2006
정신 증상	해마·편도체 되먹임	HPA 축 되먹임 변화, 인지·기분 영향	종합 검토, Judd 등, 2014
성장 억제	성장축 하향조절	GH–IGF-1 신호 억제	회로 해석(직접 진세노사이드 근거 제한적)

19.11 트레이드오프의 집행 — 왜 이 겸직인가

왜 이토록 많은 핵수용체가 면역 억제를 겸하는가. 17장에서 다룬 트레이드오프(trade-off)가 그 진화적 답이다. 면역은 값비싼 방어이며, 발열·급성기 단백질 합성·림프구 증식은 모두 상당한 에너지 비용을 요구한다는 사실이 비교면역학 문헌에서 반복적으로 확인되었다 [40].

이 비용은 추상적 수사가 아니다. 면역계를 대사와 통합적으로 바라보는 최근 관점은, 면역 반응의 개시와 종결이 모두 전신 에너지 상태에 대한 감지에 의존한다는 것을 진화적으로 재구성했다 (Wang, Luan, & Medzhitov, 2019). 이 관점에서 방어를 언제 끄고 자원을 회수할 것인가는 순수한 면역학적 결정이 아니라 배분 결정이다.

이 진화적 독법은 면역 억제를 부작용이 아니라 기능으로 다시 보게 한다. 스테로이드 항염제가 감염 취약을 낳는 것은 약물의 결함이 아니라, 방어 예산을 회수하는 정상 기능을 과도하게 켠 결과다 [39]. 감염 위험 증가라는 임상 데이터(Fardet 등, 2016)는 바로 이 정상 기능이 인위적으로, 그리고 지속적으로

활성화되었을 때 나타나는 예측 가능한 대가다.

겸직의 방향에도 진화의 논리가 있다. 왜 상황을 읽는 수용체가 방어를 켜는 것이 아니라 끄는 쪽에 배선되었는가. 방어의 개시는 위험의 감지에 즉각 반응해야 하므로 톨유사수용체(TLR) 같은 패턴 인식 수용체라는 별도의 빠른 회로에 맡기는 편이 낫다. 반면 방어의 종결은 전신의 자원 상태를 신중히 읽어 결정해야 하므로, 대사와 스트레스를 읽는 GR·PPARγ 같은 핵수용체에 맡기는 편이 합리적이다.

이 배선의 분자적 근거는 코리프레서 풀에 있다. GR과 PPARγ는 NCoR1과 SMRT라는 같은 코리프레서 자원을 두고 염증유전자 프로모터에서 경쟁·협력하며, 이 코리프레서 복합체 자체가 대사·염증·일주기 항상성을 통합하는 허브로 기능한다 (Mottis 등, 2013). SUMO화된 PPARγ가 NCoR 복합체를 안정화해 염증유전자 전사를 억제하는 기전(Pascual 등, 2005)은, 대사 신호를 읽는 수용체가 왜 염증을 끄는 방향으로만 작동하는지에 대한 구조적 설명이 된다.

이 겸직 구조는 대식세포 수준에서 직접 관찰된다. 대식세포 특이적 PPARγ 결손 마우스에서 대체활성화(M2) 표현형 유도가 저해된 결과(Odegaard 등, 2007)는, 대사 센서가 꺼지면 면역 억제 기능도 함께 사라진다는 것을 보여준다. 같은 논리로, 화합물 K와 진세노사이드 Rg3처럼 PPARγ를 활성화하는 진세노사이드는 대식세포의 M1 극성을 억제하고 지방조직 염증을 낮추는 것으로 보고되었다 (Ding 등, 2023; Marium 등, 2023).

이 관찰은 진세노사이드가 트레이드오프 자체를 재조정할 가능성을 시사한다. 즉 방어 예산을 무차별로 늘리거나 줄이는 것이 아니라, 대사 신호와 결합된 억제 경로를 통해 만성 저등급 염증만 선택적으로 낮추는 방식이다. 이는 스테로이드처럼 방어 예산 전체를 회수하는 방식과는 질적으로 다르다.

트레이드오프의 반대쪽 극단, 곧 방어 예산이 충분히 유지되어야 하는 상황에서 진세노사이드가 어떻게 작용하는지도 확인할 필요가 있다. 만약 진세노사이드가 방어 예산 자체를 갉아먹는 억제제였다면, 감염 방어와 관련된 지표에서는 오히려 악화가 관찰되어야 할 것이다. 그러나 실제 관찰은 그 반대에 가깝다.

코로나19 백신 접종자를 24주간 추적한 종단 연구는 홍삼(紅參, Korean Red Ginseng) 섭취군에서 항체가(抗體價)가 더 오래 유지되었음을 보고했다 (Yoon 등, 2023). 이 소견은 진세노사이드가 방어 예산을 무너뜨리지 않으면서도 만성 염증 쪽 지출만 줄이는, 트레이드오프의 양쪽 극단을 함께 겨냥하는 조절자일 가능성을 뒷받침한다. 이것이 본서가 인삼을 단일 표적 억제제가 아니라 여러 마디에 약하게 걸리는 다중 조절자로 규정하는 두 번째 근거다.

표 19-10. 핵수용체의 겸직 — 대사 신호와 면역 억제의 결합

핵수용체	감지하는 항상성 신호	억제하는 면역 축	대응 진세노사이드	근거
GR(당질코르티코이드 수용체)	혈당·스트레스·에너지 부족	NF-κB 표적 염증유전자 전사	Rg1(선택적 GR 효능제 양상)	Du 등, 2011
PPARγ	지방산·인슐린 감수성	대식세포 M1 활성화	Rb1, 화합물 K, Rg3	Jiang 등, 2023; Maximum 등, 2023
BMAL1/REV-ERBα (코어 시계)	일주기 위상	선천면역 사이토카인 진폭	홍삼 추출물(시계 유전자 발현 조절)	Gibbs 등, 2012; Zhang 등, 2024
(참고) 면역계 자체의 대사 비용	에너지 가용성 전반	해당 없음(비교면역학적 배경)	해당 없음	Lochmiller & Deerenberg, 2000

겸직의 방향
패턴 인식 수용체(TLR 등)는 방어의 개시를, 는다. 즉 양성이 필요한 개시와 신중함이 필요한 종결에 서로 다른 회로가 배정된 것. 자체가 트레이드오프 집행의 진화적 설계다.

19.12 시간의 차원 — 일주기와 염증

이 회로에는 시간의 차원도 있다. 코르티솔은 하루를 주기로 오르내리며, 기상 직후 급격히 치솟는 코르티솔 각성 반응(cortisol awakening response, CAR)은 이 리듬에서 가장 뚜렷한 사건이다 (Fries, Dettenborn, & Kirschbaum, 2009).

이 리듬은 염증에도 하루의 결을 새긴다. 핵심 시계유전자 BMAL1(brain and muscle ARNT-like 1)은 대식세포에서 염증성 단핵구(Ly6Chi monocyte)의 일중 진동을 직접 조절하며, 이 유전자가 결손되면 염증성 단핵구가 정상적인 일중 저점을 잃고 만성적으로 높게 유지된다 (Nguyen 등, 2013).

이 시계 조절의 핵수용체 마디는 REV-ERBα다. REV-ERBα는 선천면역의 염증성 사이토카인 출력을 시간대에 따라 선택적으로 조절하는 핵수용체로 확인되었으며 (Gibbs 등, 2012), 이는 일주기 시계와 트랜스리프레션 회로가 별개의 체계가 아니라 같은 전사 억제 문법을 공유한다는 것을 보여준다.

이 조절은 후성유전학(**後成遺傳學**, epigenetics) 수준에서도 흔적을 남긴다. 대식세포의 분화와 기능은 히스톤 아세틸화·탈아세틸화의 동적 균형에 크게 의존하며 (Chen 등, 2020), HDAC2가 매개하는 GR 탈아세틸화가 NF-κB 표적 유전자의 억제를 가능케 하는 기전(Ito 등, 2006)은 시계유전자 발현의 일중 진폭과 맞물려 염증 유전자 프로모터의 히스톤 아세틸화 상태 자체가 시간대별로 달라짐을 시사한다.

이 시간 구조는 스테로이드 치료의 시점에도 반영된다. 류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 이중맹검 무작위 시험(CAPRA-1)은, 같은 용량의 프레드니손(prednisone)이라도 방출 시점을 야간으로 조정해 새벽 코르티솔 상승 직전에 혈중 농도가 피크에 이르도록 설계하면 아침 관절 강직이 표준 요법보다 유의하게 줄어든다는 것을 보였다 (Buttgereit 등, 2008). 약을 언제 주느냐가 효과에 영향을 미치는 것은, 그것이 몸이 이미 가진 리듬에 얹히기 때문이다.

시간의 차원은 인삼 해석에도 그림자를 드리운다. 만성 섭취가 지표에 미치는 효과를 측정할 때, 채혈 시각과 섭취 시각의 배치가 결과를 흔들 수 있다. 코르티솔 자체가 하루 중 수 배 진폭으로 변동하는 지표인 이상, 같은 개입이라도 채혈이 코르티솔 정점 부근이었는지 저점 부근이었는지에 따라 상반된 방향의 "효과"로 잘못 읽힐 수 있다.

이 문제는 가설적 우려에 그치지 않는다. 장내미생물군(gut microbiota)과 PI3K 신호전달 경로를 매개로 한 최근 연구는, 인삼 추출물 투여가 시계유전자 발현 자체를 변화시키고 이를 통해 염증 지표를 낮춘다는 것을 보고했다 (Zhang 등, 2024). 이는 인삼이 염증 표적에 직접 작용할 뿐 아니라, 염증이 오르내리는 시간 좌표 자체를 이동시킬 수 있음을 뜻한다.

이 발견은 인삼 임상 연구의 설계에 방법론적 함의를 지닌다. 만약 섭취가 시계유전자 위상 자체를 이동시킨다면, 고정된 시각에 채혈하는 표준 프로토콜은 개입군과 대조군에서 서로 다른 위상의 염증 신호를 비교하는 셈이 되어, 실제 효과를 과대 또는 과소 추정할 위험이 있다.

따라서 인삼의 만성 대사·면역 효과를 판정하려는 연구는 최소한 아침 코르티솔 정점 전후, 그리고 가능하다면 야간 저점까지 포함하는 다중 시점 채혈을 설계에 포함해야 한다는 것이, 장내미생물–시계유전자 경로를 통한 인삼의 작용(Zhang 등, 2024)이 시사하는 결론이다. 시간의 차원을 무시한 단일 시점 측정은, 트랜스리프레션 회로가 애초에 시간을 좌표로 삼아 작동한다는 이 장 전체의 논지와 어긋난다.

[그림 19-3 자리]

가로축은 24시간, 세로축은 코르티솔 농도와 염증성 단핵구(Ly6Chi) 진동을 겹쳐 표시. 기상 직후 코르티솔 각성 반응(CAR) 급상승 구간과 NF-κB 활성 저점을 대비하고, 야간 nadir 구간에서 Bmal1 매개 염증성 단핵구 증가를 표시. 하단에 CAPRA-1 야간 방출형 프레드니손 투여 시점을 화살표로 표기

저자 작성(개념도) · 근거: Fries 등(2009), Nguyen 등(2013), Buttgereit 등(2008)

그림 19-3. 코르티솔 일주기 리듬과 염증의 하루 결

표 19-11. 코르티솔 일주기와 염증 지표의 하루 결

시간대	코르티솔/시계유전자 상태	염증 신호 상태	함의	출처
기상 직후(약 06:00–08:00)	코르티솔 각성 반응(CAR)으로 급상승	NF-κB 활성 상대적 억제	류마티스 관절염 아침 강직과 연관	Fries 등, 2009
오전 정점(투약 표준 시간대)	일중 최고치 부근	선천면역 사이토카인 출력 저점 근접	야간 방출형 프레드니손 설계 근거	Buttgereit 등, 2008
야간(00:00 전후, nadir)	코르티솔 일중 최저치	Bmal1 매개 Ly6Chi 염증성 단핵구 증가	야간 염증반응 상대적 활성화	Nguyen 등, 2013; Gibbs 등, 2012
만성 인삼 섭취 후 채혈	섭취–채혈 시차에 따라 시계유전자 위상 변동	장내미생물–PI3K 경로 매개 지표 변동성 증가	다중 시점 채혈 설계 필요	Zhang 등, 2024

19.13 세포 유형이라는 변수

같은 트랜스리프레션(transrepression)도 세포에 따라 다르게 나타난다. 글루코코르티코이드수용체(GR, glucocorticoid receptor)는 온몸의 세포에 있지만, 각 세포가 지닌 보조인자의 조합과 염색질의 상태가 다르므로, 같은 코르티솔 신호가 세포마다 다른 유전자를 켜고 끈다(Weikum 등, 2017).

이 차이의 첫 번째 층은 염색질 접근성이다. GR가 DNA에 결합하기 전에 이미 어떤 자리가 열려 있고 어떤 자리가 닫혀 있는지가 세포 유형별로 정해져 있으며, 이 사전 상태가 GR 결합 지도의 8할 이상을 설명한다(John 등, 2011). 간세포에서는 C/EBPβ(CCAAT/enhancer-binding protein beta)와 같은 계통 특이 전사인자가 크로마틴을 미리 열어 두어 GR가 당신생 관련 유전자에 접근하게 만든다(Grøntved 등, 2013).

두 번째 층은 보조인자 목록 자체다. 같은 GR 단백질이라도 세포마다 결합 가능한 공활성인자(coactivator)와 공억제인자(corepressor)의 종류와 양이 다르며, 이 조합이 리간드 결합 후의 알로스테릭 형태변화를 서로 다른 방향으로 굳힌다[6].

세 번째 층은 GR 단백질 자체의 이형(isoform) 분포다. GRα와 GRβ의 비율, 그리고 N-말단 번역 개시 변이체

(translational isoform)의 조합이 조직마다 달라, 같은 코르티솔 농도에도 세포마다 반응 문턱값이 다르게 설정된다[41].

이 세포 특이성은 면역세포 안에서 특히 두드러진다. 호산구(eosinophil)는 코르티솔에 극히 민감해 낮은 농도에서도 아폽토시스가 유도되는 반면, 단핵구(monocyte)는 상대적으로 저항성이 높다[42]. T세포 아형 사이에서도 조절T세포(Treg, regulatory T cell)는 FOXP3 전사 회로의 보호를 받아 억제 효과에 상대적으로 저항하지만, Th17 세포는 더 민감하게 억제된다[39].

이 세포 특이성은 스테로이드 효과의 복잡함을 한 겹 더한다. 한 조직에서 강한 항염을 내는 용량이 다른 조직에서는 다른 효과를 낼 수 있고, 같은 면역세포 계통 안에서도 분화 단계에 따라 글루코코르티코이드 유도 류신 지퍼(GILZ, glucocorticoid-induced leucine zipper) 같은 매개 단백질의 발현량이 달라 억제 강도가 갈린다[12].

임상적으로 이 변수는 용량-조직 불일치로 나타난다. 전신 스테로이드를 항염 목적으로 투여할 때, 목표 조직(폐, 관절)에서 충분한 억제를 얻으려는 용량이 다른 조직(뼈, 근육, 지방)에서는 이화 작용이나 대사 부작용을 일으키는 역치를 넘기기 쉽다[25,43]. 조직 선택적 GR 리간드를 개발하려는 시도가 이 문제에서 비롯됐다.

세포 유형의 변수는 인삼 해석에도 그대로 옮겨진다. 세포주 실험에서 관찰된 진세노사이드의 항염 효과가 다른 세포나 사람의 조직에서 같게 나타나리라는 보장이 없기 때문이다. 아래 표는 같은 코르티솔 신호가 세포 유형에 따라 얼마나 다른 크기와 방향으로 나타나는지를 정리한 것으로, 진세노사이드 자료를 읽을 때도 같은 틀로 "어느 세포에서 얻은 결과인가"를 먼저 물어야 함을 보여 준다.

표 19-12. 세포 유형별 GR 트랜스리프레션 반응의 차이

세포·조직 유형	주요 결정 요인	코르티솔 반응 크기·방향	대표 표적유전자	출처
간세포(hepatocyte)	C/EBPβ가 사전에 크로마틴을 열어둠	강한 활성화(당신생 효소군, 트랜스액티베이션 우세)	PEPCK, G6Pase	Grønntved 등, 2013
대식세포(RAW264.7·THP-1 유래)	NF-κB p65와의 직접 테더링 우세	강한 억제(전염증 유전자)	IL-6, TNF-α, iNOS	Uhlenhaut 등, 2013
CD4+ T세포 아형(Th17 대 Treg)	FOXP3·RORγt 등 계통 전사인자와의 상호작용 차이	아형별 반응 차등(Treg 저항, Th17 민감)	IL-17, FOXP3	Cain & Cidlowski, 2017
호산구(eosinophil)	낮은 개시 역치, 신속한 아폽토시스 유도 경로	매우 민감(아폽토시스 유도)	BCL2 계열	Franchimont, 2004
미분화 단핵구	분화도에 따른 GR·GILZ 발현량 차이	상대적으로 약한 억제	GILZ	Ayroldi & Riccardi, 2009

이 틀을 진세노사이드에 직접 적용한 예가 있다. 같은 프로토파낙사디올(protopanaxadiol)계 진세노사이드 Rg3와 Rh2를 지질다당류(LPS, lipopolysaccharide)와 인터페론-γ로 공자극한 BV-2 미세아교세포(microglia)에 처리했을 때 AP-1(activator protein-1) 활성과 단백질인산화효소 A(PKA, protein kinase A) 경로가 억제된 반면(Bae 등, 2006), 같은 계열 화합물 K(compound K, CK)를 RAW264.7 대식세포에 처리한 연구는 산화질소(NO)와 프로스타글란딘 E2(PGE2) 생성 억제라는 다른 표현형 지표로 결과를 보고했다(Park 등, 2005). 두 연구가 같은 "항염 효과"를 말하는 듯 보이지만, 세포 계통과 측정 지표가 다르므로 크기를 직접 비교할 수 없다는 점이 19.13절의 요지를 다시 확인시켜 준다.

19.14 인삼과 면역 회로

이 회로의 관점에서 인삼의 면역 관련 보고들을 정리해 보자. 인삼의 면역 작용에 대한 문헌은 두 방향으로 갈린다. 한쪽은 면역을 높인다는 보고들로, 7장에서 본 다당체(polysaccharide)의 선천면역 자극이 그 갈래이며 38장에서 다룬다[44]. 다른 쪽은 염

증을 낮춘다는 보고들로, 진세노사이드의 NF-κB(nuclear factor kappa B) 억제가 그 갈래이며 이 장의 회로와 맞물린다[45].

염증 억제 쪽의 물음은 이렇게 정밀해진다. 진세노사이드의 NF-κB 억제가 핵수용체를 경유하는가, 곧 GR나 PPARγ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma)의 트랜스리프레션을 통하는가. 아니면 핵수용체와 무관하게 NF-κB 경로의 상류, 곧 IKK(IκB kinase)나 IRAK-1(interleukin-1 receptor-associated kinase 1)을 직접 건드리는가(De Bosscher 등, 2003).

이 물음에 답하려면 15장에서 세운 리간드 활성 사다리를 다시 꺼내야 한다. 세포 표현형 관찰(NO·PGE2·사이토카인 감소)은 사다리의 가장 낮은 칸이고, 그 위에 수용체 결합 검증(경쟁 결합 분석, 길항제 처리)이, 맨 위에 구조적 증거(공결정, 돌연변이체 반응)가 있다. 대부분의 진세노사이드 항염 보고는 첫 칸에서 멈춘다.

실제로 RAW264.7 대식세포에 LPS(1 μg/mL) 자극과 함께 진세노사이드 Rb1과 화합물 K를 12.5~100 μM 범위로 24시간 처리한 연구는 NO·PGE2 생성의 농도의존적 감소를 보였지만, 이 억제가 GR를 경유하는지는 검증하지 않았다(Park 등, 2005). 미페프리스톤(mifepristone, RU486)과 같은 GR 길항제 공동처리나 GR siRNA 넉다운으로 이 억제가 사라지는지를 확인한 연구는, 적어도 같은 계열의 후속 보고에서 찾아보기 어렵다 — 이는 이 장의 회로가 예측하는 두 갈래(NR 매개 대 NR 비의존) 가운데 어느 쪽인지가 여전히 미결이라는 뜻이다.

반대로 수용체를 우회하는 경로를 지지하는 증거는 더 직접적이다. 화합물 K와 Rb1을 THP-1 유래 대식세포에 처리한 연구는 톨유사수용체4(TLR4, Toll-like receptor 4)-MyD88-IRAK-1 축에서 IRAK-1의 인산화 활성화 자체를 억제한다고 보고했다(Joh 등, 2011). 이 지점은 수용체 근위 신호이자 NF-κB 활성화의 상류이므로, 핵 안에서 일어나는 GR-NF-κB 테더링보다 앞선 단계에서 경로가 끊긴다는 뜻이며, 이는 NR 비의존 기전에 무게를 싣는다. 진세노사이드 Rc가

RAW264.7에서 TBK1(TANK-binding kinase 1)-IRF3 및 p38-ATF2 경로를 억제한 보고도 같은 방향을 가리킨다(Yu 등, 2017).

PPARγ 경유 가능성은 별도의 증거 계열을 갖는다. 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT)이 3T3-L1 지방세포에서 PPARγ 리포터 활성을 직접 높였다는 보고(Han 등, 2006)와, Rg3가 생체 내에서 AMPK-PPARγ 신호축과 함께 체지방을 줄였다는 보고(Hwang 등, 2009)는 이 사다리의 중간 칸, 곧 수용체 결합 검증에 근접한 증거다. PPARγ의 SUMO화(SUMOylation) 의존 트랜스리프레션이 대식세포 활성화를 직접 억제한다는 일반 기전(Pascual 등, 2005; Ricote 등, 1998)을 감안하면, 이들 보고는 진세노사이드 항염 작용의 일부가 실제로 핵수용체를 경유할 가능성을 시사하지만, 면역세포가 아닌 지방세포에서 얻은 결과라는 한계도 함께 지닌다.

진세노사이드가 하나의 물질이 아니라는 점도 이 정밀화에 얽힌다. 인삼에는 성질이 다른 여러 진세노사이드가 섞여 있고, 장내 세균에 의해 다른 형태로 바뀌기도 한다[46]. 예컨대 Rb1은 장내세균에 의해 탈당화(deglycosylation)되어 화합물 K로 바뀌며, 이 대사체가 원물질보다 강한 활성을 보이는 경우가 흔하다(Bae 등, 2004). 구조로 보면 프로토파낙사디올계(Rb1, Rg3, CK)와 프로토파낙사트리올계(Rg1, Re, Rh1)가 곁사슬 위치와 당 수에서 갈리며, 이 구조 차이가 표적과 세기의 차이로 이어진다는 것이 구조-활성 관계 문헌의 일관된 주장이다[29].

Rh1은 이 갈래에서 특이한 위치를 차지한다. MCF-7 유방암 세포를 이용한 리포터 분석에서 Rh1이 에스트로겐수용체(ER, estrogen receptor)에 직접 결합해 에스트로겐 반응요소(ERE) 리포터 활성을 높인다는 보고가 있다(Lee 등, 2003). 이는 사다리 상단에 가까운 구조적·결합 증거이며, GR-ER 이형이합체(heterodimer)나 교차대화(crosstalk)를 통한 면역 조절 가능성을 열어 둔다. 실제로 선택적 ERβ 작용제가 염증 유전자를 GR와 유사한 방식으로 테더링을 통해 억제한다는 일반 기전이 보고돼 있어(Cvoro 등, 2008), Rh1의 항알레르기 효과(Park 등, 2004)가 GR가 아니라 ER 경유 트랜스리프레션일 가능성도 배

제할 수 없다 — 이는 "GR 트랜스리프레션"이라는 단일 틀로 모든 진세노사이드 항염 보고를 환원할 수 없음을 보여 주는 사례다.

아래 표는 지금까지 언급한 연구들을 세포주, 농도·처리 시간, 표적 경로, 핵수용체 매개 여부의 검증 상태로 정리한 것이다. "미검증" 칸이 많다는 사실 자체가 이 절의 결론이다 — 진세노사이드의 항염 문헌은 표현형 관찰에 치우쳐 있고, 이 장이 요구하는 수준의 수용체 경유 증명은 소수에 그친다.

표 19-13. 진세노사이드 항염 연구의 세포·경로·핵수용체 매개 여부

진세노사이드	세포·모델	농도·처리조건	표적 경로	보고된 효과	NR 매개 검증 상태	출처
Rb1 / 화합물K	RAW264.7 대식세포	12.5–100 μM, LPS 1 μg/mL, 24 h	iNOS·COX-2 하류(NO·PGE2)	NO·PGE2 농도 의존적 억제(CK가 Rb1보다 강함)	미검증(표현형 관찰뿐)	Park 등, 2005
Rb1 / 화합물K	THP-1 유래 대식세포	LPS 자극, IRAK-1 인산화 측정	TLR4–MyD88–IRAK-1(수용체 근위)	IRAK-1 활성화 억제, IκBα 분해 지연	NR 비의존 경로로 제시	Joh 등, 2011
Rh1	비만세포·알레르기 모델	in vitro, 농도 의존	히스타민 유리, 염증 매개체	항알레르기 활성	미검증	Park 등, 2004
Rh2	비만세포 모델	in vitro	IgE 매개 탈과립	항알레르기 활성	미검증	Park 등, 2003
Rg3 / Rh2	BV-2 미세아교세포	LPS+IFN-γ 공자극	AP-1, PKA 경로	AP-1 활성 억제	미검증(PKA 개입 시사)	Bae 등, 2006
프로토파낙사디올계 총사포닌	대식세포(다수 세포주 종합)	LPS 자극	TNF-α 생성	TNF-α 억제, 기존 길항제와 상가적	미검증	Cho 등, 2001
화합물K / Rh2	인체 성상교세포주	TNF-α 자극	NF-κB, JNK	NF-κB·JNK 활성화 억제	미검증	Choi 등, 2007
Rc	RAW264.7	LPS 자극	TBK1–IRF3, p38–ATF2	IFN 반응 유전자 억제	NR 비의존 경로로 제시	Yu 등, 2017
IH-901(장내대사체)	생쥐 피부, in vivo	TPA 유발 염증	NF-κB	종양촉진 억제, NF-κB 활성 저하	미검증	Lee 등, 2005
20(S)-프로토파낙사트리올	3T3-L1 지방세포	in vitro, 리포터 분석	PPARγ	PPARγ 전사활성 증가	NR(PPARγ) 결합 시사 — 사다리 중상단	Han 등, 2006
Rg3	3T3-L1 지방세포 및 생체 내	in vivo	AMPK, PPARγ	체지방 감소 및 PPARγ 표적유전자 변화	PPARγ 경유 가능성, GR 검증 없음	Hwang 등, 2009

진세노사이드	세포·모델	농도·처리조건	표적 경로	보고된 효과	NR 매개 검증 상태	출처
Rh1	MCF-7 유방암세포	in vitro, ERE 리포터	에스트로겐수용체(ERα) 직접 결합	ERE 리포터 활성 증가	NR(ER) 결합 확인 — 사다리 상단	Lee 등, 2003

이 정밀화가 6부의 염증 지표 해석에 직결된다. 인삼 섭취 후 사람의 염증 지표가 변한다는 보고를, 이 장은 회로의 어느 지점에 대한 것인지 물으며 읽게 한다. 앞의 표가 보여 주듯 세포 실험 다수는 수용체 경유 여부를 검증하지 않았고, 인체 자료로 갈수록 그 간극은 더 벌어진다. 진세노사이드의 약리적 효능에 관한 최근 종합 검토도 이 다중 표적성과 증거 수준의 불균질함을 공통적으로 지적한다[47].

이 절의 회로 해석을 하나의 사례로 마무리한다. 화합물 K와 Rb1이 THP-1 유래 대식세포의 IRAK-1 활성화를 억제해 IκBα 분해와 그에 따른 NF-κB 핵 전위를 지연시켰다는 보고는(Joh 등, 2011), 진세노사이드 항염 작용 가운데 핵수용체 트랜스리프레션이 아니라 수용체 근위 신호 차단으로 설명되는 사례가 실제로 존재함을 보여 주는, 이 절에서 가장 구체적인 증거다.

19.15 요약과 예고

이 장의 회로를 요약한다. 코르티솔은 GR의 두 길, 곧 제동 단백질을 만드는 간접 길과 염증 전사인자를 직접 붙드는 직접 길로 면역을 끈다. 간접 길은 GILZ, MKP-1/DUSP1(mitogen-activated protein kinase phosphatase-1), 아넥신 A1(annexin A1), IκBα 재합성 등 제동 단백질의 유전자 발현을 늘려 염증 신호를 감쇠시키는 경로다[12,48].

직접 길은 GR가 NF-κB의 p65나 AP-1의 c-Jun과 단백질-단백질 상호작용으로 결합(테더링, tethering)해, DNA에 직접 앉지 않고도 이들 전사인자가 표적 유전자에서 일하지 못하게 막는 경로다. 이 과정에서 NCoR(nuclear receptor corepressor)나 GRIP1(glucocorticoid receptor–interacting protein 1) 같은 보조인자 복합체가 동원되며, 이 트랜스리프레션은 GR의 이합

체화나 고전적 GRE(glucocorticoid response element) 결합과 무관하게 일어날 수 있다는 것이 유전체 전체 결합 지도 연구로 확인됐다(Uhlenhaut 등, 2013; Reichardt 등, 1998).

두 길은 시간축에서도 갈린다. 직접 길은 GR가 표적 부위에 도달하는 즉시 작동할 수 있는 반면, 간접 길은 제동 단백질의 전사와 번역을 거쳐야 하므로 뒤늦게 작동한다. 이 시간차가 코르티솔의 항염 효과가 왜 즉각적 성분과 지연된 성분을 함께 갖는지를 설명한다[49].

한 걸음 물러서 이 장의 자리를 짚어 둔다. 18장이 코르티솔이 자기를 끄는 되먹임을, 이 장이 코르티솔이 방어를 끄는 면역억제를 그렸다면, 두 장은 GR라는 한 수용체가 서로 다른 두 회로를 끄는 모습을 나란히 보여 준 셈이다. 아래 표는 두 장의 회로를 나란히 놓아 그 차이와 공통점을 정리한 것이다.

표 19-14. 18장 되먹임 회로와 19장 면역억제 회로 비교

항목	18장(HPA 축 음성 되먹임)	19장(면역 트랜스리프레션)
수용체	GR	GR
리간드	코르티솔(스트레스 유발 상승)	코르티솔(염증 유발 상승 및 약리적 투여)
표적 유전자군	CRH, ACTH(POMC) — 축 자신의 상류 신호	IL-6, TNF-α, IL-1β, COX-2, iNOS 등 전염증 유전자
주된 기전	직접 결합 위주(음성 GRE 등)의 전사 억제	간접(제동 단백질 유도)과 직접(테더링) 두 경로 병행
결과	축 자신의 활성을 낮춤(항상성 복귀)	방어 반응의 세기를 낮춤(염증 해소·억제)
세포 특이성의 영향	시상하부·뇌하수체로 국한	전신 세포·면역세포 아형별로 크게 갈림(19.13절)
대표 참고문헌	18장 참고문헌	Uhlenhaut 등, 2013; Rhen & Cidlowski, 2005

이 장이 다룬 두 회로를 인삼 해석의 관점에서 다시 보면, GR 자체가 여러 회로에 걸쳐 다르게 작동하는 "다중 회로 수용체"라는 사실이, 진세노사이드가 여러 표적에 걸쳐 약하게 작동하는 "약한 다중 조절자"라는 이 책의 주제와 구조적으로 닮아 있음을 알 수 있다. 하나의 수용체가 맥락에 따라 다른 회로를 여는 것처럼, 하나의 진세노사이드도 세포 맥락에 따라 다른 경로

(NF-κB 상류 직접 차단, PPARγ 경유 가능성, ER 경유 가능성)를 통해 다른 크기의 효과를 낼 수 있다.

이 닮음은 우연이 아니라 방법론적 교훈이다. 두 경우 모두 "효과가 있다/없다"는 이분법이 아니라 "어느 회로의, 어느 지점에서, 얼마나"라는 질문이 필요하다. 진세노사이드의 항염 문헌에 관한 종합 검토들이 공통으로 강조하는 것도 이 다중 경로성과 표적 특이성의 부재다[45].

고전적인 스테로이드 약리학의 역사도 이 교훈을 뒷받침한다. HPA 축과 면역계의 상호작용이 처음 정리된 이래[50], 글루코코르티코이드의 항염 기전을 하나의 경로로 환원하려는 여러 시도가 있었지만, 결국 다중 경로·다중 세포 유형의 그림으로 수렴했다[30]. 인삼 연구가 지금 지나고 있는 단계도 이와 비슷하다.

이 장을 마무리하는 사례로, 진세노사이드 Rg2와 Rh1을 함께 투여한 생체 내 급성 폐손상 모델에서 NF-κB 신호와 기질금속단백분해효소-9(MMP-9, matrix metalloproteinase-9)가 함께 억제되었다는 보고(Kang 등, 2018)를 든다. 이는 한 진세노사이드 조합이 단일 표적이 아니라 여러 하류 경로에 걸쳐 약하게 작용한다는 이 책의 주제를 다시 확인시켜 준다.

다음 장은 3부의 마지막 회로, 곧 대사와 핵수용체의 배선을 그린다. PPARα, PPARγ, LXR(liver X receptor), FXR(farnesoid X receptor) 등이 얽힌 대사 네트워크에서 진세노사이드가 어디에 개입하는지를, 이 장에서 세운 세포 특이성과 증거 사다리의 틀로 다시 검토하게 될 것이다.

참고문헌

1. Medzhitov, R., & Horng, T. (2009). Transcriptional control of the inflammatory response. Nature Reviews Immunology, 9(10), 692–703. https://doi.org/10.1038/nri2634

2. Smale, S. T. (2010). Selective transcription in response to an inflammatory stimulus. Cell, 140(6), 833–844. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.037

3. Kadmiel, M., & Cidlowski, J. A. (2013). Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. Trends in Pharmacological Sciences, 34(9), 518–530. https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.07.003

4. Barnes, P. J. (2006). How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. British Journal of Pharmacology, 148(3), 245–254. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706736

5. Glass, C. K., & Saijo, K. (2010). Nuclear receptor transrepression pathways that regulate inflammation in macrophages and T cells. Nature Reviews Immunology, 10(5), 365–376. https://doi.org/10.1038/nri2748

6. Oakley, R. H., & Cidlowski, J. A. (2013). The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 132(5), 1033–1044. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007

7. Funder, J. W. (1997). Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors: biology and clinical relevance. Annual Review of Medicine, 48, 231–240. https://doi.org/10.1146/annurev.med.48.1.231

8. Kleiman, A., & Tuckermann, J. P. (2007). Glucocorticoid receptor action in beneficial and side effects of steroid therapy: lessons from conditional knockout mice. Molecular and Cellular Endocrinology, 275(1–2), 98–108. https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.05.009

9. Hayden, M. S., & Ghosh, S. (2008). Shared principles in NF-κB signaling. Cell, 132(3), 344–362. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.020

10. Baeuerle, P. A., & Baltimore, D. (1996). NF-κB: ten years after. Cell, 87(1), 13–20. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81318-5

11. Perretti, M., & D'Acquisto, F. (2009). Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. Nature Reviews Immunology, 9(1), 62–70. https://doi.org/10.1038/nri2470

12. Ayroldi, E., & Riccardi, C. (2009). Glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ): a new important mediator of glucocorticoid action. FASEB Journal, 23(11), 3649–3658. https://doi.org/10.1096/fj.09-134684

13. Chinenov, Y., & Rogatsky, I. (2007). Glucocorticoid receptor and NF-κB interdependence: role of glucocorticoid receptor-mediated transactivation. Molecular and Cellular Endocrinology, 275(1–2), 30–42. https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.04.014

14. Clark, A. R. (2003). MAP kinase phosphatase 1: a novel mediator of biological effects of glucocorticoids? Journal of Endocrinology, 178(1), 5–12. https://doi.org/10.1677/joe.0.1780005

15. McKay, L. I., & Cidlowski, J. A. (1999). Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-κB and steroid receptor-signaling pathways. Endocrine Reviews, 20(4), 435–459. https://doi.org/10.1210/edrv.20.4.0375

16. Nissen, R. M., & Yamamoto, K. R. (2000). The glucocorticoid receptor inhibits NFκB by interfering with serine-2 phosphorylation of the RNA polymerase II carboxy-terminal domain. Genes & Development, 14(18), 2314–2329. https://doi.org/10.1101/gad.827900

17. Luecke, H. F., & Yamamoto, K. R. (2005). The glucocorticoid receptor blocks P-TEFb recruitment by NFκB to effect promoter-specific transcriptional repression. Genes & Development, 19(9), 1116–1127. https://doi.org/10.1101/gad.1297105

18. Barnes, P. J., & Adcock, I. M. (2009). Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. Lancet, 373(9678), 1905–1917. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60326-3

19. Ghosh, S., & Hayden, M. S. (2008). New regulators of NF-κB in inflammation. Nature Reviews Immunology, 8(11), 837–848. https://doi.org/10.1038/nri2423

20. Karin, M. (1995). The regulation of AP-1 activity by mitogen-activated protein kinases. Journal of Biological Chemistry, 270(29), 16483–16486. https://doi.org/10.1074/jbc.270.29.16483

21. Shaulian, E., & Karin, M. (2002). AP-1 as a regulator of cell life and death. Nature Cell Biology, 4(5), E131–E136. https://doi.org/10.1038/ncb0502-e131

22. Eferl, R., & Wagner, E. F. (2003). AP-1: a double-edged sword in tumorigenesis. Nature Reviews Cancer, 3(11), 859–868. https://doi.org/10.1038/nrc1209

23. Tak, P. P., & Firestein, G. S. (2001). NF-κB: a key role in inflammatory diseases. Journal of Clinical Investigation, 107(1), 7–11. https://doi.org/10.1172/JCI11830

24. Lawrence, T. (2009). The nuclear factor NF-κB pathway in inflammation. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 1(6), a001651. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001651

25. Coutinho, A. E., & Chapman, K. E. (2011). The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. Molecular and Cellular Endocrinology, 335(1), 2–13. https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.04.005

26. Rhen, T., & Cidlowski, J. A. (2005). Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. New England Journal of Medicine, 353(16), 1711–1723. https://doi.org/10.1056/NEJMra050541

27. Karin, M. (2006). Nuclear factor-κB in cancer development and progression. Nature, 441(7092), 431–436. https://doi.org/10.1038/nature04870

28. Karin, M., & Greten, F. R. (2005). NF-κB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. Nature Reviews Immunology, 5(10), 749–759. https://doi.org/10.1038/nri1703

29. Christensen, L. P. (2009). Ginsenosides chemistry, biosynthesis, analysis, and potential health effects. Advances in Food and Nutrition Research, 55, 1–99. https://doi.org/10.1016/S1043-4526(08)00401-4

30. Necela, B. M., & Cidlowski, J. A. (2004). Mechanisms of glucocorticoid receptor action in noninflammatory and inflammatory cells. Proceedings of the American Thoracic Society, 1(3), 239–246. https://doi.org/10.1513/pats.200402-005MS

31. Perissi, V., & Rosenfeld, M. G. (2005). Controlling nuclear receptors: the circular logic of cofactor cycles. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 6(7), 542–554. https://doi.org/10.1038/nrm1680

32. Newton, R., & Holden, N. S. (2007). Separating transrepression and transactivation: a distressing divorce for the glucocorticoid receptor? Molecular Pharmacology, 72(4), 799–809. https://doi.org/10.1124/mol.107.034249

33. Choi, K. T. (2008). Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean Panax ginseng C A Meyer. Acta Pharmacologica Sinica, 29(9), 1109–1118. https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00869.x

34. Straus, D. S., & Glass, C. K. (2007). Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: New insights on cellular and molecular mechanisms. Trends in Immunology, 28(12), 551–558. https://doi.org/10.1016/j.it.2007.09.003

35. Stahn, C., & Buttgereit, F. (2008). Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. Nature Clinical Practice Rheumatology, 4(10), 525–533. https://doi.org/10.1038/ncprheum0898

36. Barnes, P. J. (2010). Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 120(2–3), 76–85. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.02.018

37. Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. Nature, 444(7121), 860–867. https://doi.org/10.1038/nature05485

38. Wellen, K. E., & Hotamisligil, G. S. (2005). Inflammation, stress, and diabetes. Journal of Clinical Investigation, 115(5), 1111–1119. https://doi.org/10.1172/JCI25102

39. Cain, D. W., & Cidlowski, J. A. (2017). Immune regulation by glucocorticoids. Nature Reviews Immunology, 17(4), 233–247. https://doi.org/10.1038/nri.2017.1

40. Lochmiller, R. L., & Deerenberg, C. (2000). Trade-offs in evolutionary immunology: just what is the cost of immunity? Oikos, 88(1), 87–98. https://doi.org/10.1034/j.1600-0706.2000.880110.x

41. Oakley, R. H., & Cidlowski, J. A. (2011). Cellular processing of the glucocorticoid receptor gene and protein: New mechanisms for generating tissue-specific actions of glucocorticoids. Journal of Biological Chemistry, 286(5), 3177–3184. https://doi.org/10.1074/jbc.R110.179325

42. Franchimont, D. (2004). Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: A good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. Annals of the New York Academy of Sciences, 1024, 124–137. https://doi.org/10.1196/annals.1321.009

43. Barnes, P. J. (2011). Glucocorticosteroids: Current and future directions. British Journal of Pharmacology, 163(1), 29–43. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01199.x

44. Kang, S., & Min, H. (2012). Ginseng, the 'immunity boost': the effects of Panax ginseng on immune system. Journal of Ginseng Research, 36(4), 354 – 368. https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.4.354

45. Lee, D. C., & Lau, A. S. (2011). Effects of Panax ginseng on tumor necrosis factor-α-mediated inflammation: A mini-review. Molecules, 16(4), 2802–2816. https://doi.org/10.3390/molecules16042802

46. Kim, D. H. (2013). Gut microbiota-mediated pharmacokinetics of ginseng saponins. Journal of Ginseng Research, 37(1), 8–29. https://doi.org/10.5142/jgr.2013.37.8

47. Kim, J. H. (2012). Cardiovascular diseases and Panax ginseng: A review on molecular mechanisms and medical applications. Journal of Ginseng Research, 36(1), 16–26. https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.1.16

48. Clark, A. R. (2007). Anti-inflammatory functions of glucocorticoid-induced genes. Molecular and Cellular Endocrinology, 275(1–2), 79–97. https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.04.013

49. Newton, R. (2000). Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? Thorax, 55(7), 603 – 613. https://doi.org/10.1136/thorax.55.7.603

50. Chrousos, G. P. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. New England Journal of Medicine, 332(20), 1351–1362. https://doi.org/10.1056/NEJM199505183322008

51. Scheinman, R. I., Cogswell, P. C., Lofquist, A. K., & Baldwin, A. S. Jr. (1995). Role of transcriptional activation of IκBα in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. Science, 270(5234), 283 – 286. https://doi.org/10.1126/science.270.5234.283

52. Auphan, N., DiDonato, J. A., Rosette, C., Helmberg, A., & Karin, M. (1995). Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-κB activity through induction of IκB synthesis. Science, 270(5234), 286 – 290. https://doi.org/10.1126/science.270.5234.286

53. Reichardt, H. M., Kaestner, K. H., Tuckermann, J., Kretz, O., Wessely, O., Bock, R., Gass, P., Schmid, W., Herrlich, P., Angel, P., & Schütz, G. (1998). DNA binding of the glucocorticoid receptor is not essential for survival. Cell, 93(4), 531–541. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81183-6

54. De Bosscher, K., Vanden Berghe, W., & Haegeman, G. (2003). The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-κB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. Endocrine Reviews, 24(4), 488–522. https://doi.org/10.1210/er.2002-0006

55. Karin, M., Liu, Z., & Zandi, E. (1997). AP-1 function and regulation. Current Opinion in Cell Biology, 9(2), 240–246. https://doi.org/10.1016/s0955-0674(97)80068-3

56. Weikum, E. R., Knuesel, M. T., Ortlund, E. A., & Yamamoto, K. R. (2017). Glucocorticoid receptor control of transcription: precision and plasticity via allostery. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 18(3), 159–174. https://doi.org/10.1038/nrm.2016.152

57. Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocrine Reviews, 21(1), 55–89. https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389

58. Munck, A., Guyre, P. M., & Holbrook, N. J. (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. Endocrine Reviews, 5(1), 25–44. https://doi.org/10.1210/edrv-5-1-25

59. Ito, K., Barnes, P. J., & Adcock, I. M. (2000). Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin-1β-induced histone H4 acetylation on lysines 8 and 12. Molecular and Cellular Biology, 20(18), 6891–6903. https://doi.org/10.1128/mcb.20.18.6891-6903.2000

60. Ito, K., Yamamura, S., Essilfie-Quaye, S., Cosio, B., Ito, M., Barnes, P. J., & Adcock, I. M. (2006). Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-κB suppression. Journal of Experimental Medicine, 203(1), 7–13. https://doi.org/10.1084/jem.20050466

61. John, S., Sabo, P. J., Thurman, R. E., Sung, M. H., Biddie, S. C., Johnson, T. A., Hager, G. L., & Stamatoyannopoulos, J. A. (2011). Chromatin accessibility pre-determines glucocorticoid receptor binding patterns. Nature Genetics, 43(3), 264–268. https://doi.org/10.1038/ng.759

62. Vockley, C. M., D'Ippolito, A. M., McDowell, I. C., Majoros, W. H., Safi, A., Song, L., Crawford, G. E., & Reddy, T. E. (2016). Direct GR binding sites potentiate clusters of TF binding across the human genome. Cell, 166(6), 1269–1281. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.049

63. Grøntved, L., John, S., Baek, S., Liu, Y., Buckley, J. R., Vinson, C., Aguilera, G., & Hager, G. L. (2013). C/EBP maintains chromatin accessibility in liver and facilitates glucocorticoid receptor recruitment to steroid response elements. EMBO Journal, 32(11), 1568–1583. https://doi.org/10.1038/emboj.2013.106

64. Uhlenhaut, N. H., Barish, G. D., Yu, R. T., Downes, M., Karunasiri, M., Liddle, C., Schwalie, P., Hübner, N., & Evans, R. M. (2013). Insights into negative regulation by the glucocorticoid receptor from genome-wide profiling of inflammatory cistromes. Molecular Cell, 49(1), 158–171. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.013

65. Liu, T., Zhang, L., Joo, D., & Sun, S. C. (2017). NF-κB signaling in inflammation. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2, 17023. https://doi.org/10.1038/sigtransduct.2017.23

66. Cvoro, A., Yuan, C., Paruthiyil, S., Miller, O. H., Yamamoto, K. R., & Leitman, D. K. (2011). Cross talk between glucocorticoid and estrogen receptors occurs at a subset of proinflammatory genes. Journal of Immunology, 186(7), 4354–4360. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002205

67. Bhattacharyya, S., Brown, D. E., Brewer, J. A., Vogt, S. K., & Muglia, L. J. (2007). Macrophage glucocorticoid receptors regulate Toll-like receptor 4-mediated inflammatory responses by selective inhibition of p38 MAP kinase. Blood, 109(10), 4313–4319. https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-048215

68. Beck, I. M., Vanden Berghe, W., Vermeulen, L., Yamamoto, K. R., Haegeman, G., & De Bosscher, K. (2009). Crosstalk in inflammation: the interplay of glucocorticoid receptor-based mechanisms and kinases and phosphatases. Endocrine Reviews, 30(7), 830–882. https://doi.org/10.1210/er.2009-0013

69. Attele, A. S., Wu, J. A., & Yuan, C. S. (1999). Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. Biochemical Pharmacology, 58(11), 1685–1693. https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00212-9

70. Cho, J. Y., Yoo, E. S., Baik, K. U., Park, M. H., & Han, B. H. (2001). In vitro inhibitory effect of protopanaxadiol ginsenosides on tumor necrosis factor (TNF)-α production and its modulation by known TNF-α antagonists. Planta Medica, 67(3), 213–218. https://doi.org/10.1055/s-2001-12005

71. Park, E. K., Choo, M. K., Han, M. J., & Kim, D. H. (2004). Ginsenoside Rh1 possesses antiallergic and anti-inflammatory activities. International Archives of Allergy and Immunology, 133(2), 113–120. https://doi.org/10.1159/000076383

72. Park, E. K., Shin, Y. W., Lee, H. U., Kim, S. S., Lee, Y. C., Lee, B. Y., & Kim, D. H. (2005). Inhibitory effect of ginsenoside Rb1 and compound K on NO and PGE2 biosyntheses of RAW264.7 cells induced by lipopolysaccharide. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 28(4), 652–656. https://doi.org/10.1248/bpb.28.652

73. Joh, E. H., Lee, I. A., Jung, I. H., & Kim, D. H. (2011). Ginsenoside Rb1 and its metabolite compound K inhibit IRAK-1 activation—the key step of inflammation. Biochemical Pharmacology, 82(3), 278–286. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.05.003

74. Lee, J. Y., Shin, J. W., Chun, K. S., Park, K. K., Chung, W. Y., Bang, Y. J., Sung, J. H., & Surh, Y. J. (2005). Antitumor promotional effects of a novel intestinal bacterial metabolite (IH-901) derived from the protopanaxatriol-type ginsenosides in mouse skin. Carcinogenesis, 26(12), 2058–2069. https://doi.org/10.1093/carcin/bgi180

75. Lee, S., & Rhee, D. K. (2017). Effects of ginseng on stress-related depression, anxiety, and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Journal of Ginseng Research, 41(4), 589–594. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.01.010

76. Jung, J. S., Shin, J. A., Park, E. M., Lee, J. E., Kang, Y. S., Min, S. W., Kim, D. H., Hyun, J. W., Shin, C. Y., & Kim, H. S. (2010). Anti-inflammatory mechanism of ginsenoside Rh1 in lipopolysaccharide-stimulated microglia: critical role of the protein kinase A pathway and hemeoxygenase-1 expression. Journal of Neurochemistry, 115(6), 1668–1680. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07075.x

77. Du, J., Cheng, B., Zhu, X., & Ling, C. (2011). Ginsenoside Rg1, a novel glucocorticoid receptor agonist, ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice. International Immunopharmacology, 11(12), 2158–2166. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.09.008

78. Park, E. K., Choo, M. K., Kim, E. J., Han, M. J., & Kim, D. H. (2003). Antiallergic activity of ginsenoside Rh2. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 26(11), 1581–1584. https://doi.org/10.1248/bpb.26.11.1581

79. Yang, X. D., Yang, Y. Y., Ouyang, D. S., & Yang, G. P. (2015). A review of biotransformation and pharmacology of ginsenoside compound K. Fitoterapia, 100, 208–220. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.11.019

80. Radad, K., Gille, G., Liu, L., & Rausch, W. D. (2006). Use of ginseng in medicine with emphasis on neurodegenerative disorders. Journal of Pharmacological Sciences, 100(3), 175–186. https://doi.org/10.1254/jphs.crj05010x

81. Yun, T. K. (2001). Brief introduction of Panax ginseng C.A. Meyer. Journal of Korean Medical Science, 16(Suppl), S3–S5. https://doi.org/10.3346/jkms.2001.16.S.S3

82. Vandevyver, S., Dejager, L., Tuckermann, J., & Libert, C. (2013). New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation. Endocrinology, 154(3), 993–1007. https://doi.org/10.1210/en.2012-2045

83. Tuckermann, J. P., Kleiman, A., Moriggl, R., Spanbroek, R., Neumann, A., Illing, A., Clausen, B. E., Stride, B., Förster, I., Habenicht, A. J., Reichardt, H. M., Tronche, F., Schmid, W., & Schütz, G. (2007). Macrophages and neutrophils are the targets for immune suppression by glucocorticoids in contact allergy. Journal of Clinical Investigation, 117(5), 1381–1390. https://doi.org/10.1172/JCI28034

84. Reichardt, H. M., Tuckermann, J. P., Göttlicher, M., Vujic, M., Weih, F., Angel, P., Herrlich, P., & Schütz, G. (2001). Repression of inflammatory responses in the absence of DNA binding by the glucocorticoid receptor. The EMBO Journal, 20(24), 7168–7173. https://doi.org/10.1093/emboj/20.24.7168

85. Pascual, G., Fong, A. L., Ogawa, S., Gamliel, A., Li, A. C., Perissi, V., Rose, D. W., Willson, T. M., Rosenfeld, M. G., & Glass, C. K. (2005). A SUMOylation-dependent pathway mediates transrepression of inflammatory response genes by PPAR-γ. Nature, 437(7059), 759–763. https://doi.org/10.1038/nature03988

86. Joseph, S. B., Castrillo, A., Laffitte, B. A., Mangelsdorf, D. J., & Tontonoz, P. (2003). Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. Nature Medicine, 9(2), 213–219. https://doi.org/10.1038/nm820

87. Schäcke, H., Schottelius, A., Döcke, W. D., Strehlke, P., Jaroch, S., Schmees, N., Rehwinkel, H., Hennekes, H., & Asadullah, K. (2004). Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. Proceedings of the National Academy of Sciences, 101(1), 227–232. https://doi.org/10.1073/pnas.0300372101

88. De Bosscher, K., Vanden Berghe, W., Beck, I. M., Van Molle, W., Hennuyer, N., Hapgood, J., Libert, C., Staels, B., Louw, A., & Haegeman, G. (2005). A fully dissociated compound of plant origin for inflammatory gene repression. Proceedings of the National Academy of Sciences, 102(44), 15827–15832. https://doi.org/10.1073/pnas.0505554102

89. Ripa, L., Edman, K., Dearman, M., Edenro, G., Hendrickx, R., Ullah, V., Chang, H. F., Fridén-Saxin, M., da Silva, C. F., Grönlund, K., Rensfelt, A. M., Baumgart, T., Salter, T., Melander, K., Norinder, U., Öster, L., Zamora, I., & Grönlund, A. (2018). Discovery of a novel oral glucocorticoid receptor modulator (AZD9567) with improved side effect profile. Journal of Medicinal Chemistry, 61(5), 1785–1799. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01690

90. Vayssière, B. M., Dupont, S., Choquart, A., Petit, F., Garcia, T., Marchandeau, C., Gronemeyer, H., & Resche-Rigon, M. (1997). Synthetic glucocorticoids that dissociate transactivation and AP-1 transrepression exhibit antiinflammatory activity in vivo. Molecular Endocrinology, 11(9), 1245–1255. https://doi.org/10.1210/me.11.9.1245

91. Coghlan, M. J., Jacobson, P. B., Lane, B., Nakane, M., Lin, C. W., Elmore, S. W., Kym, P. R., Luly, J. R., Carter, G. W., Turner, R., Tyree, C. M., Hu, J., Elgort, M., Rosen, J., & Miner, J. N. (2003). A novel antiinflammatory maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects. Molecular Endocrinology, 17(5), 860–869. https://doi.org/10.1210/me.2002-0355

92. Belvisi, M. G., Wicks, S. L., Battram, C. H., Bottoms, S. E., Redford, J. E., Woodman, P., Brown, T. J., Webber, S. E., & Foster, M. L. (2001). Therapeutic benefit of a dissociated glucocorticoid and the relevance of in vitro separation of transrepression from transactivation activity. The Journal of Immunology, 166(3), 1975–1982. https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.3.1975

93. Schäcke, H., Zollner, T. M., Döcke, W. D., Rehwinkel, H., Jaroch, S., Skuballa, W., Neuhaus, R., May, E., Zügel, U., & Asadullah, K. (2009). Characterization of ZK 245186, a novel, selective glucocorticoid receptor agonist for the topical treatment of inflammatory skin diseases. British Journal of Pharmacology, 158(4), 1088–1103. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00238.x

94. Ghisletti, S., Huang, W., Ogawa, S., Pascual, G., Lin, M. E., Willson, T. M., Rosenfeld, M. G., & Glass, C. K. (2007). Parallel SUMOylation-dependent pathways mediate gene- and signal-specific transrepression by LXRs and PPARγ. Molecular Cell, 25(1), 57–70. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2006.11.022

95. Meijsing, S. H., Pufall, M. A., So, A. Y., Bates, D. L., Chen, L., & Yamamoto, K. R. (2009). DNA binding site sequence directs glucocorticoid receptor structure and activity. Science, 324(5925), 407–410. https://doi.org/10.1126/science.1164265

96. Hudson, W. H., Youn, C., & Ortlund, E. A. (2013). The glucocorticoid receptor dimer interface allosterically transmits sequence-specific DNA signals. Nature Structural & Molecular Biology, 20(1), 53–58. https://doi.org/10.1038/nsmb.2595

97. Presman, D. M., Ogara, M. F., Stortz, M., Alvarez, L. D., Pooley, J. R., Schiltz, R. L., Grøntved, L., Johnson, T. A., Mittelstadt, P. R., Ashwell, J. D., Ganesan, S., Hager, G. L., & Pecci, A. (2014). Live cell imaging unveils multiple domain requirements for in vivo dimerization of the glucocorticoid receptor. PLoS Biology, 12(3), e1001813. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001813

98. Vandevyver, S., Dejager, L., & Libert, C. (2014). Comprehensive overview of the structure and regulation of the glucocorticoid receptor. Endocrine Reviews, 35(4), 671–693. https://doi.org/10.1210/er.2014-1010

99. de Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., & Joëls, M. (1998). Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. Endocrine Reviews, 19(3), 269–301. https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0331

100. Bene, N. C., Alcaide, P., Wortis, H. H., & Jaffe, I. Z. (2014). Mineralocorticoid receptors in immune cells: emerging role in cardiovascular disease. Steroids, 91, 38–45. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.04.005

101. Webster, J. C., Oakley, R. H., Jewell, C. M., & Cidlowski, J. A. (2001). Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative β isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(12), 6865–6870. https://doi.org/10.1073/pnas.121455098

102. Ito, K., Ito, M., Elliott, W. M., Cosio, B., Caramori, G., Kon, O. M., Barczyk, A., Hayashi, S., Adcock, I. M., Hogg, J. C., & Barnes, P. J. (2005). Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. New England Journal of Medicine, 352(19), 1967–1976. https://doi.org/10.1056/NEJMoa041892

103. Weinstein, R. S. (2011). Glucocorticoid-induced bone disease. New England Journal of Medicine, 365(1), 62–70. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1012926

104. Schakman, O., Gilson, H., & Thissen, J. P. (2008). Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. Journal of Endocrinology, 197(1), 1–10. https://doi.org/10.1677/JOE-07-0606

105. Ronacher, K., Hadley, K., Avenant, C., Stubsrud, E., Simons, S. S., Louw, A., & Hapgood, J. P. (2009). Ligand-selective transactivation and transrepression via the glucocorticoid receptor: role of cofactor interaction. Molecular and Cellular Endocrinology, 299(2), 219–231. https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.10.008

106. Ito, K., Chung, K. F., & Adcock, I. M. (2006). Update on glucocorticoid action and resistance. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 117(3), 522–543. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.01.032

107. Hwang, J. T., Lee, M. S., Kim, H. J., Sung, M. J., Kim, H. Y., Kim, M. S., & Kwon, D. Y. (2007). Anti-obesity effect of ginsenoside Rh2 is associated with the activation of AMPK signaling pathway in 3T3-L1 adipocyte. Biochemical and Biophysical Research Communications, 364(4), 1002–1008. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.10.109

108. Ito, K., Jazrawi, E., Cosio, B., Barnes, P. J., & Adcock, I. M. (2001). p65-activated histone acetyltransferase activity is repressed by glucocorticoids: mifepristone fails to recruit HDAC2 to the p65-HAT complex. Journal of Biological Chemistry, 276(32), 30208–30215. https://doi.org/10.1074/jbc.M103604200

109. Yu, T., Yang, Y., Kwak, Y. S., Song, G. G., Kim, M. Y., Rhee, M. H., & Cho, J. Y. (2016). Ginsenoside Rc from Panax ginseng exerts anti-inflammatory activity by targeting TANK-binding kinase 1/interferon regulatory factor-3 and p38/ATF-2. Journal of Ginseng Research, 41(2), 127–133. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.02.001

110. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-α: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science, 259(5091), 87-91. https://doi.org/10.1126/science.7678183

111. Yuan, M., Konstantopoulos, N., Lee, J., Hansen, L., Li, Z. W., Karin, M., & Shoelson, S. E. (2001). Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkβ. Science, 293(5535), 1673-1677. https://doi.org/10.1126/science.1061620

112. Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W. Jr. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. Journal of Clinical Investigation, 112(12), 1796-1808. https://doi.org/10.1172/JCI19246

113. Xu, H., Barnes, G. T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C. J., Sole, J., Nichols, A., Ross, J. S., Tartaglia, L. A., & Chen, H. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. Journal of Clinical Investigation, 112(12), 1821-1830. https://doi.org/10.1172/JCI200319451

114. Ricote, M., Li, A. C., Willson, T. M., Kelly, C. J., & Glass, C. K. (1998). The peroxisome proliferator-activated receptor-γ is a negative regulator of macrophage activation. Nature, 391(6662), 79-82. https://doi.org/10.1038/34178

115. Tontonoz, P., & Spiegelman, B. M. (2008). Fat and beyond: the diverse biology of PPARγ. Annual Review of Biochemistry, 77, 289-312. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.061307.091829

116. Odegaard, J. I., Ricardo-Gonzalez, R. R., Goforth, M. H., Morel, C. R., Subramanian, V., Mukundan, L., Red Eagle, A., Vats, D., Brombacher, F., Ferrante, A. W., & Chawla, A. (2007). Macrophage-specific PPARγ controls alternative activation and improves insulin resistance. Nature, 447(7148), 1116-1120. https://doi.org/10.1038/nature05894

117. Gibbs, J. E., Blaikley, J., Beesley, S., Matthews, L., Simpson, K. D., Boyce, S. H., Farrow, S. N., Else, K. J., Singh, D., Ray, D. W., & Loudon, A. S. (2012). The nuclear receptor REV-ERBα mediates circadian regulation of innate immunity through selective regulation of inflammatory cytokines. Proceedings of the National Academy of Sciences, 109(2), 582-587. https://doi.org/10.1073/pnas.1106750109

118. Nguyen, K. D., Fentress, S. J., Qiu, Y., Yun, K., Cox, J. S., & Chawla, A. (2013). Circadian gene Bmal1 regulates diurnal oscillations of Ly6Chi inflammatory monocytes. Science, 341(6153), 1483-1488. https://doi.org/10.1126/science.1240636

119. Wang, A., Luan, H. H., & Medzhitov, R. (2019). An evolutionary perspective on immunometabolism. Science, 363(6423), eaar3932. https://doi.org/10.1126/science.aar3932

120. Mottis, A., Mouchiroud, L., & Auwerx, J. (2013). Emerging roles of the corepressors NCoR1 and SMRT in homeostasis. Genes & Development, 27(8), 819-835. https://doi.org/10.1101/gad.214023.113

121. Fardet, L., Petersen, I., & Nazareth, I. (2016). Common infections in patients prescribed systemic glucocorticoids in primary care: a population-based cohort study. PLOS Medicine, 13(5), e1002024. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002024

122. Buttgereit, F., Doering, G., Schaeffler, A., Witte, S., Sierakowski, S., Gromnica-Ihle, E., Jeka, S., Krueger, K., Szechinski, J., & Alten, R. (2008). Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet, 371(9608), 205-214. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60114-2

123. Fries, E., Dettenborn, L., & Kirschbaum, C. (2009). The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. International Journal of Psychophysiology, 72(1), 67-73. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.03.014

124. Judd, L. L., Schettler, P. J., Brown, E. S., Wolkowitz, O. M., Sternberg, E. M., Bender, B. G., Bulloch, K., Cidlowski, J. A., de Kloet, E. R., Fardet, L., Joels, M., Leung, D. Y. M., McEwen, B. S., Roozendaal, B., van Rossum, E. F. C., Ahn, J., Brown, D. W., Plitt, A., & Singh, G. (2014). Adverse consequences of glucocorticoid medication: psychological, cognitive, and behavioral effects. American Journal of Psychiatry, 171(10), 1045-1051. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13091264

125. Chen, S., Yang, J., Wei, Y., & Wei, X. (2020). Epigenetic regulation of macrophages: from homeostasis maintenance to host defense. Cellular & Molecular Immunology, 17(1), 36-49. https://doi.org/10.1038/s41423-019-0315-0

126. Du, J., Cheng, B., Zhu, X., & Ling, C. (2011). Ginsenoside Rg1, a novel glucocorticoid receptor agonist of plant origin, maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects. Journal of Immunology, 187(2), 942-950. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002579

127. Ding, H., Dong, J., Wang, Y., Huang, Q., Xu, J., Qiu, Z., & Yao, F. (2023). Ginsenoside Rb1 interfered with macrophage activation by activating PPAR γ to inhibit insulin resistance in obesity. Molecules, 28(7), 3083. https://doi.org/10.3390/molecules28073083

128. Wu, Y., Yu, Y., Szabo, A., Han, M., & Huang, X. F. (2014). Central inflammation and leptin resistance are attenuated by ginsenoside Rb1 treatment in obese mice fed a high-fat diet. PLOS ONE, 9(3), e92618. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092618

129. Marium, Z., Siddiqi, M. Z., Lee, J. H., Im, W. T., & Hwang, S. G. (2023). Repressing effect of transformed ginsenoside Rg3-mix against LPS-induced inflammation in RAW264.7 macrophage cells. Journal of Genetic Engineering and Biotechnology, 21, 6. https://doi.org/10.1186/s43141-023-00462-4

130. Zhang, X. Y., Khakisahneh, S., Han, S. Y., Song, E. J., Nam, Y. D., & Kim, H. (2024). Ginseng extracts improve circadian clock gene expression and reduce inflammation directly and indirectly through gut microbiota and PI3K signaling pathway. npj Biofilms and Microbiomes, 10, 24. https://doi.org/10.1038/s41522-024-00498-5

131. Yoon, J., Park, B., Kim, H., Choi, S., & Jung, D. (2023). Korean Red Ginseng potentially improves maintaining antibodies after COVID-19 vaccination: a 24-week longitudinal study. Nutrients, 15(7), 1584. https://doi.org/10.3390/nu15071584

132. Paik, S., Choe, J. H., Choi, G. E., Kim, J. E., Kim, J. M., Song, G. Y., & Jo, E. K. (2019). Rg6, a rare ginsenoside, inhibits systemic inflammation through the induction of interleukin-10 and microRNA-146a. Scientific Reports, 9, 4342. https://doi.org/10.1038/s41598-019-40690-8

133. Men, X., Han, X., Lee, S. J., Oh, G., Im, J. H., Bae, K. S., Seong, G. S., La, I. J., Lee, D. S., Choi, S. I., & Lee, O. H. (2024). Ginsenosides Rh1, Rg2, and Rg3 ameliorate dexamethasone-induced muscle atrophy in C2C12 myotubes. Food Science and Biotechnology, 33(5), 1233-1243. https://doi.org/10.1007/s10068-023-01407-w

134. Fan, X., Zhang, Y., Li, X., Ding, J., Huang, J., Lian, K., Duan, P., Hu, C., & Xu, J. (2025). Unraveling ginsenoside Rg1's osteoprotective pathways in zebrafish models of glucocorticoid induced osteoporosis via transcriptomics. Scientific Reports, 15, 30519. https://doi.org/10.1038/s41598-025-15284-2

135. Kim, A., Park, S. M., Kim, N. S., & Lee, H. (2023). Ginsenoside Rc, an active component of Panax ginseng, alleviates oxidative stress-induced muscle atrophy via improvement of mitochondrial biogenesis. Antioxidants, 12(8), 1576. https://doi.org/10.3390/antiox12081576

136. Abraham, S. M., Lawrence, T., Kleiman, A., Warden, P., Medghalchi, M., Tuckermann, J., Saklatvala, J., & Clark, A. R. (2006). Antiinflammatory effects of dexamethasone are partly dependent on induction of dual specificity phosphatase 1. Journal of Experimental Medicine, 203(8), 1883-1889. https://doi.org/10.1084/jem.20060336

137. Bae, E. A., Han, M. J., Kim, E. J., & Kim, D. H. (2004). Transformation of ginseng saponins to ginsenoside Rh2 by acids and human intestinal bacteria and biological activities of their transformants. Archives of Pharmacal Research, 27(1), 61-67. https://doi.org/10.1007/BF02980048

138. Bae, E. A., Kim, E. J., Park, J. S., Kim, H. S., Ryu, J. H., & Kim, D. H. (2006). Ginsenosides Rg3 and Rh2 inhibit the activation of AP-1 and protein kinase A pathway in lipopolysaccharide/interferon-gamma-stimulated BV-2 microglial cells. Planta Medica, 72(7), 627-633. https://doi.org/10.1055/s-2006-931563

139. Biddie, S. C., Conway-Campbell, B. L., & Lightman, S. L. (2012). Dynamic regulation of glucocorticoid signalling in health and disease. Rheumatology, 51(3), 403-412. https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker215

140. Choi, K., Kim, M., Ryu, J., & Choi, C. (2007). Ginsenosides compound K and Rh2 inhibit tumor necrosis factor-alpha-induced activation of the NF-kappaB and JNK pathways in human astroglial cells. Neuroscience Letters, 421(1), 37-41. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.05.017

141. Cvoro, A., Tatomer, D., Tee, M. K., Zogovic, T., Harris, H. A., & Leitman, D. C. (2008). Selective estrogen receptor-beta agonists repress transcription of proinflammatory genes. Journal of Immunology, 180(1), 630-636. https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.1.630

142. Han, K. L., Jung, M. H., Sohn, J. H., & Hwang, J. K. (2006). Ginsenoside 20(S)-protopanaxatriol (PPT) activates peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in 3T3-L1 adipocytes. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 29(1), 110-113. https://doi.org/10.1248/bpb.29.110

143. Hwang, J. T., Lee, M. S., Kim, H. J., Sung, M. J., Kim, H. Y., Kim, M. S., & Kwon, D. Y. (2009). Antiobesity effect of ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR-gamma signal pathways. Phytotherapy Research, 23(2), 262-266. https://doi.org/10.1002/ptr.2606

144. Kang, S., Park, S. J., Lee, A. Y., Huang, J., Chung, H. Y., & Im, D. S. (2018). Ginsenosides Rg2 and Rh1 ameliorate lipopolysaccharide-induced acute lung injury by suppressing NF-κB signaling and MMP-9. Journal of Ginseng Research, 42(2), 68-74. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.12.005

145. Kim, J. Y., Germolec, D. R., & Luster, M. I. (1990). Panax ginseng as a potential immunomodulator: Studies in mice. Immunopharmacology and Immunotoxicology, 12(2), 257-276. https://doi.org/10.3109/08923979009019672

146. Lee, J. Y., Shin, J. W., Chun, K. S., Park, K. K., Chung, W. Y., Bang, Y. J., Sung, J. H., & Surh, Y. J. (2005). Antitumor promotional effects of a novel intestinal bacterial metabolite (IH-901) derived from the protopanaxatriol-type ginsenosides in mouse skin. Carcinogenesis, 26(2), 359-367. https://doi.org/10.1093/carcin/bgh313

147. Lee, Y., Jin, Y., Lim, W., Ji, S., Choi, S., Jang, S., & Lee, S. (2003). A ginsenoside-Rh1, a component of ginseng saponin, activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 84(4), 463-468. https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00067-0

148. Nag, S. A., Qin, J. J., Wang, W., Wang, M. H., Wang, H., & Zhang, R. (2012). Ginsenosides as anticancer agents: In vitro and in vivo activities, structure-activity relationships, and molecular mechanisms of action. Frontiers in Pharmacology, 3, 25. https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00025

149. Ogawa, S., Lozach, J., Benner, C., Pascual, G., Tangirala, R. K., Westin, S., Hoffmann, A., Subramaniam, S., David, M., Rosenfeld, M. G., & Glass, C. K. (2005). Molecular determinants of crosstalk between nuclear receptors and toll-like receptors. Cell, 122(5), 707-721. https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.06.029

150. Ratan, Z. A., Haidere, M. F., Hong, Y. H., Park, S. H., Lee, J. O., Lee, J., & Cho, J. Y. (2021). Pharmacological potential of ginseng and its major component ginsenosides. Journal of Ginseng Research, 45(2), 199–210. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2020.02.004

151. Vogler, B. K., Pittler, M. H., & Ernst, E. (1999). The efficacy of ginseng. A systematic review of randomised clinical trials. European Journal of Clinical Pharmacology, 55(8), 567–575. https://doi.org/10.1007/s002280050674

152. Yu, T., Rhee, M. H., Lee, J., Kim, S. H., Yang, Y., Kim, H. G., Kim, E., Kwak, D., Yi, Y. S., Kim, M. Y., & Cho, J. Y. (2017). Ginsenoside Rc from Panax ginseng exerts anti-inflammatory activity by targeting TANK-binding kinase 1/interferon regulatory factor-3 and p38/ATF-2. Journal of Ginseng Research, 41(2), 127–133. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.02.002

153. Yun, T. K. (2001). Panax ginseng—a non-organ-specific cancer preventive? Lancet Oncology, 2(1), 49–55. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(00)00196-0

제 20 장

대사와 핵수용체 — 지질을 읽는 센서들

18장은 코르티솔이 자기 축을 끄는 되먹임을, 19장은 코르티솔이 방어를 끄는 면역 억제를 그렸다. 이 장은 3부의 마지막 회로, 곧 핵수용체가 대사를 읽고 조절하는 배선을 그린다. 주인공은 스테로이드 수용체가 아니라 지질을 감지하는 대사 센서들이다. PPAR와 LXR와 FXR는 몸속을 흐르는 지방산과 콜레스테롤과 담즙산을 직접 읽어, 그 읽은 값에 따라 연료를 태우고 저장하고 실어 나르는 유전자들을 조절한다. 15장에서 이 센서들을 소개했다면, 이 장은 그 하나하나가 무엇을 읽고 무엇을 켜는지를 회로로 그린다. 그리고 이 회로가 8장의 연료 배분, 19장의 염증 접점과 어떻게 얽히는지를 보인 뒤, 20장 끝에서 18·19·20장의 세 회로가 하나의 공통 마디에서 겹쳐지며 3부를 결산한다. 이 대사 회로가 6부에서 인삼의 혈당·지질 지표를 읽을 때의 해석 틀이 된다.

20.1

핵수용체(核受容體, nuclear receptor) 초가족(超家族, superfamily)은 인간 게놈에서 48종이 확인되었으며, 리간드의 기원(起源)에 따라 크게 두 범주로 구분된다[1]. 첫 번째 범주에는 글루코코르티코이드 수용체(GR), 에스트로겐 수용체(ER), 갑상선 호르몬 수용체(TR)처럼 내분비선(內分泌腺)에서 합성된 전용 호르몬을 리간드로 사용하는 고전적 내분비 수용체가 속한다. 두 번째 범주는 세포 내 대사 경로의 중간체(中間體, metabolic intermediate)—지방산(脂肪酸, fatty acid), 옥시스테롤(oxysterol), 담즙산(膽汁酸, bile acid)—를 직접 리간드로 인식하는 '대사 센서(metabolic sensor)'이다[2]. PPAR, LXR, FXR이 이 범주의 대표적 구성원이며, 이들은 호르몬이 아닌 세포 내 대사 흐름 자체를 전사 신호로 변환한다[3]. 대사 센서의 등장은

핵수용체 초가족의 진화적 논리를 새롭게 조명하였다: 이들은 다세포 생물의 내분비 통합 이전에, 단세포 수준에서 영양소 가용성(nutrient availability)을 감지하던 원시적 전사 조절 기전의 후손일 수 있다[2].

대사 센서의 핵심 작동 논리는 음성 되먹임(negative feedback)이다. 특정 대사 기질이 세포 내에 과잉 축적되면, 그 기질 자체가 해당 핵수용체의 리간드로 작용하여 자기 자신의 처리(處理, disposal) 경로를 활성화한다[2][3]. 간세포에 지방산이 과도하게 유입되면 PPARα가 활성화되어 β-산화(β-酸化, β-oxidation) 효소 유전자를 발현시킨다. 간세포 내 콜레스테롤이 과잉이면 LXRα가 활성화되어 콜레스테롤 유출(流出, efflux) 운반체 ABCA1과 ABCG1을 유도한다[2]. 담즙산이 축적되면 FXR이 활성화되어 담즙산 합성의 속도 제한 효소 CYP7A1의 전사를 억제한다[2]. 이러한 자기 조절 회로는 세포가 항상성(恒常性, homeostasis)을 유지하는 가장 기본적인 전사 기전(機轉)이며, 대사 센서가 외부 신호가 아닌 세포 내부의 화학적 상태를 읽는다는 점에서 호르몬 수용체와 근본적으로 다른 정보 처리 양식(information processing mode)을 보인다.

이러한 기능 차이의 구조적 기반은 리간드 결합 도메인(LBD)의 건축학(architecture)에 있다. 스테로이드 호르몬 수용체의 리간드 결합 주머니(ligand-binding pocket)는 대체로 좁고 특이적이어서, 코르티솔이나 에스트라디올 같은 단일 리간드에 높은 친화도(親和度, affinity)로 결합한다—GR의 덱사메타손에 대한 해리 상수(Kd)는 약 5–10 nM 범위이며, 이 좁은 주머니가 리간드 특이성을 보장한다[1]. 반면, 대사 센서의 리간드 결합 주머니는 현저히 크다. Nolte 등[5]이 해석한 PPARγ의 결정 구조(結晶構造, crystal structure)에서 결합 주머니 부피는 약 1,300 Å³으로 측정되었으며, 이는 고전적 스테로이드 수용체의 두 배 이상에 달한다[4]. 이 넓은 공간은 포화 지방산, 불포화 지방산, 에이코사노이드(eicosanoid) 등 다양한 화학 구조의 리간드를 '느슨하게(loosely)' 수용할 수 있게 한다. Xu 등[6]의 결정 구조 연구는 이 주머니가 Y자 형태로 분지(分枝)하여 다양한 지방산 사슬 길이를 수용함을 원자 수준에서 밝혔다[5]. 대사 센서의 넓

은 주머니는 단일 리간드에 대한 높은 선택성을 희생하는 대신, 특정 화학 부류(chemical class) 전체를 감지하는 '부류 센서(class sensor)' 기능을 가능하게 한다.

대사 센서의 작동 양식에서 핵심적인 구조적 특징은 레티노이드 X 수용체(retinoid X receptor, RXR)와의 이종이량체(異種二量體, heterodimer) 형성이다. PPARα, PPARγ, PPARδ, LXR, FXR은 모두 RXR과 이종이량체를 이루어 DNA에 결합한다[6]. 여기서 핵수용체 생물학의 핵심 개념인 허용성(許容性, permissive) 대 비허용성(非許容性, non-permissive) 이종이량체의 구분이 등장한다[6]. 허용성 이종이량체에서는 RXR 리간드(9-시스-레티노산, 9-cis-retinoic acid)만으로도 복합체가 활성화되며, 상대 수용체의 리간드가 함께 작용하면 시너지(synergy) 효과를 낸다. PPAR–RXR과 LXR–RXR이 대표적 허용성 이종이량체이다[6]. 반면, TR–RXR이나 RAR–RXR 같은 비허용성 이종이량체에서는 RXR 리간드 단독으로는 전사가 유도되지 않으며, 반드시 상대 수용체의 리간드가 필요하다[6]. 이러한 차이는 대사 센서가 가지는 '이중 입력(dual input)' 능력—두 종류의 리간드 신호를 동시에 통합하는 능력—의 구조적 기반이며, 제19장에서 논의한 GR–MR 이종이량체의 조합적 신호 통합(combinatorial signal integration)과 개념적으로 연결된다.

PPAR 아족(亞族, subfamily)의 발견은 대사 센서 개념의 시발점이었다. 1990년 Issemann과 Green은 과산화소체 증식제(peroxisome proliferator)인 클로피브레이트(clofibrate)에 의해 활성화되는 마우스 간의 핵수용체를 동정(同定)하고 PPAR(peroxisome proliferator-activated receptor)로 명명하였다[7]. 이 발견은 약리학적 관찰—과산화소체 증식제가 설치류 간에서 간비대(肝肥大)와 과산화소체 증식을 유발하는 현상—을 단일 전사인자의 활성화로 설명한 최초의 사례였다. 이어 1992년 Dreyer 등은 아프리카발톱개구리(Xenopus laevis)에서 세 가지 PPAR 아형(亞型, subtype)을 클로닝하여 α, β(이후 δ로 재명명), γ로 분류하였고[8], 같은 해 Kliewer 등은 PPAR이 RXR과 이종이량체를 형성하여 DNA에 결합함을 밝혔다[9]. 이

넓은 주머니의 진화적 의미
대사 센서의 넓은 LBD 주머니는 리간드 친화도의 관점에서는 '설계 결함'처럼 보일 수 있으나, 기능적 관점에서는 최적의 해결책이다. 마치 온도계가 개별 열원이 아닌 환경 온도를 측정하듯, 대사 센서는 개별 지방산이 아닌 세포의 전체적 지질 부하(lipid load)를 감지해야 하기 때문이다.

허용성 이종이량체와 리간드 시너지
PPAR-RXR 이종이량체에서 RXR 리간드(렉시노이드, rexinoid)와 PPAR 리간드(지방산 또는 피브레이트)가 동시에 결합하면, 각 리간드 단독 효과의 합보다 큰 전사 활성이 관찰된다. 이를 리간드 시너지(ligand synergy)라 하며, 허용성 이종이량체의 고유한 특성이다. 비허용성 이종이량체에서는 이 시너지가 관찰되지 않는다.

일련의 발견은 불과 2년 사이에 대사 센서의 분자적 기반을 확립하였으며, 핵수용체 연구의 초점을 내분비 신호에서 세포 내 대사로 전환하는 전환점이 되었다.

PPAR–RXR 이종이량체가 인식하는 DNA 요소는 PPAR 반응 요소(PPRE, PPAR response element)로, DR-1(direct repeat-1) 배열—AGGTCAnAGGTCA—로 구성된다[10]. DR-1은 두 개의 AGGTCA 반복 서열(half-site)이 한 개의 뉴클레오타이드 간격(spacer)으로 같은 방향(direct orientation)으로 배열된 구조이며, 이는 스테로이드 수용체가 인식하는 역방향 반복(inverted repeat, IR-3) 배열과 대비된다[1)10]. PPAR이 5′ 쪽 반복 서열에, RXR이 3′ 쪽 반복 서열에 결합하는 극성(極性, polarity)이 존재하며, 이 극성은 다른 DR-1 결합 수용체(예: HNF4α, COUP-TF)와의 경쟁적 DNA 점유를 결정하는 요인이 된다[10]. 실험적으로 PPRE는 아실-CoA 산화효소 1(ACOX1) 프로모터에서 처음 동정되었으며, 전기영동 이동성 변화 분석(EMSA, electrophoretic mobility shift assay)과 DNase I 풋프린팅(footprinting)을 통해 서열 특이성이 확인되었다[8)10].

대사 센서의 동정 과정에서 사용된 실험 방법은 핵수용체 연구의 전형적 파이프라인을 보여준다. 저친화도(低親和度) 리간드 후보를 선별하기 위해 GAL4-LBD 융합 구성체를 이용한 세포 기반 리포터 분석(reporter assay)이 널리 사용되었다[11]. 이 방법에서는 PPAR의 LBD를 효모 전사인자 GAL4의 DNA 결합 도메인(DBD)에 융합시킨 키메라(chimera) 단백질을 발현시키고, GAL4 반응 요소(UAS, upstream activating sequence) 하류에 루시퍼라아제(luciferase) 유전자를 연결한 리포터 플라스미드와 함께 세포에 도입한다[11)12]. 후보 리간드를 처리했을 때 루시퍼라아제 활성이 증가하면, 해당 물질이 LBD에 결합하여 보조활성인자(coactivator)를 모집함을 의미한다. 이 시스템의 장점은 내재적(內在的, endogenous) PPAR 활성과 독립적으로 리간드-LBD 상호작용만을 측정할 수 있다는 점이다[11]. Forman 등 [7)]은 이 시스템으로 다양한 지방산과 에이코사노이드를 선별하여 류코트리엔 B4(leukotriene B4, LTB4)가 PPARα의 천연

리간드임을 밝혔고[11], Kliewer 등 [8]은 같은 방법으로 8(S)-HETE와 15d-PGJ2가 각각 PPARα와 PPARγ를 활성화함을 보고하였다[12]. 이 일련의 연구는 GAL4 키메라 리포터 시스템이 대사 센서의 천연 리간드 발굴에 결정적 역할을 하였음을 보여준다.

표 20-1. 주요 대사 센서 핵수용체의 리간드와 기능 비교

수용체	주요 천연 리간드	이종이량체 유형	대표 표적 유전자	주요 기능	출처
PPARα	장쇄 지방산, 류코트리엔 B4	허용성 (RXR)	CPT1A, ACOX1, HMGCS2	지방산 산화, 케톤체 생성	[^11][^16]
PPARγ	15d-PGJ2, 산화 지방산	허용성 (RXR)	FABP4, CD36, 아디포넥틴	지방세포 분화, 지질 저장	[^12][^23]
PPARδ	프로스타사이클린, VLDL 유래 지방산	허용성 (RXR)	PDK4, ANGPTL4	지방산 산화 (근육)	[^3]
LXRα	22(R)-하이드록시콜레스테롤	허용성 (RXR)	ABCA1, ABCG1, SREBP-1c	콜레스테롤 유출, 지방산 합성	[^2]
FXR	케노데옥시콜산 (CDCA)	비허용성 (RXR)	SHP, BSEP, FGF19	담즙산 항상성	[^2]

인삼 사포닌(ginsenoside)의 화학 구조는 대사 센서의 리간드 인식 원리와 흥미로운 접점을 가진다. 진세노사이드는 스테로이드 골격인 다마란(dammarane) 환 구조에 당(糖) 잔기가 결합한 트리테르펜 사포닌(triterpene saponin)이며, 장내 세균(intestinal microbiota)에 의해 당이 순차적으로 제거되면서 컴파운드 K(compound K, CK)와 같은 비당체(非糖體, aglycone-like metabolite)로 전환된다[13]. 구조적으로 이들은 스테로이드 호르몬보다 콜레스테롤 대사체에 가까우며, 대사 센서의 넓은 리간드 결합 주머니에 부분적으로 적합한 치수를 보인다. Attele 등 [9]의 종합적 약리학 리뷰는 진세노사이드가 지질 대사(脂質代謝, lipid metabolism)를 포함한 다중 경로를 조절함을 보고하였고[13], 이후 연구들은 이 효과의 상당 부분이 PPAR 경로를 경유함을 밝혔다. 대사 센서의 넓은 결합 주머니와 낮은 리간드 선택성은, 진세노사이드처럼 내인성(內因性, endogenous) 리간드가 아닌 식물 유래 화합물도 '약한 조절자

(weak modulator)'로 기능할 수 있는 구조적 여지를 제공한다. 이어지는 절(節)에서는 PPARα와 PPARγ를 중심으로, 대사 센서의 생리학적 역할과 진세노사이드의 조절 양상을 구체적으로 살펴본다.

20.2

PPARα(peroxisome proliferator-activated receptor alpha)는 대사 센서 가운데 가장 먼저 클로닝된 수용체로서, 금식(禁食, fasting) 시 간(肝)의 지방산 산화 프로그램을 총괄하는 전사적 주조절자(master regulator)이다[7)14)]. PPARα의 발현은 지방산 β-산화 능력이 높은 조직에 집중되어 있으며, 간, 심장, 신피질(腎皮質, renal cortex), 골격근(骨格筋, skeletal muscle), 갈색 지방(褐色脂肪, brown adipose tissue)에서 풍부하게 발현된다[16)]. 이러한 발현 분포는 PPARα가 에너지 결핍 상태에서 지방산을 주요 연료로 전환하는 조직의 대사 프로그램을 조율함을 시사한다. 정량적 역전사 중합효소 연쇄반응(qRT-PCR, quantitative reverse transcription polymerase chain reaction) 분석에서 마우스 간 PPARα mRNA는 24시간 금식 후 약 2–3배 증가하며, 이는 금식에 의해 지방 조직으로부터 동원된 유리지방산(FFA, free fatty acid)이 PPARα 자체의 전사를 양성 되먹임(positive feedback)으로 촉진하기 때문이다[14)]. 제8장에서 논의한 금식 시 연료 배분(fuel allocation)의 관점에서, PPARα는 간을 '지방 연소 공장'으로 전환하는 분자적 스위치에 해당한다.

금식 시 PPARα가 활성화하는 표적 유전자군(標的遺傳子群, target gene cluster)은 크게 세 가지 대사 경로를 포괄한다[16)]. 첫째, 미토콘드리아 β-산화 경로의 속도 제한 효소(rate-limiting enzyme)인 카르니틴 팔미토일전이효소 1A(CPT1A, carnitine palmitoyltransferase 1A)가 유도된다. CPT1A는 장쇄 아실-CoA(long-chain acyl-CoA)를 카르니틴과 결합시켜 미토콘드리아 내막을 통과시키는 문지기(gatekeeper) 역할을 하며, CPT1A 반응은 미토콘드리아 β-산

화의 유속(**流速**, flux)을 결정하는 핵심 단계이다[17]. Gulick 등[10]은 CPT1A 프로모터의 −498/−478 영역에 기능적 PPRE가 존재함을 리포터 분석과 점 돌연변이(point mutation) 실험으로 증명하였다[17]. 이 PPRE의 핵심 서열(core sequence)을 변이시키면 피브레이트에 의한 전사 유도가 소실되었으며, EMSA에서 PPARα–RXR 이종이량체의 결합도 사라졌다[17]. 24시간 금식 마우스 간에서 CPT1A mRNA는 약 3–5배 유도되며[16], 이에 따라 미토콘드리아 지방산 산화 속도는 현저히 증가한다.

둘째, 과산화소체(**過酸化小體**, peroxisome) β-산화의 첫 번째 효소인 아실-CoA 산화효소 1(ACOX1, acyl-CoA oxidase 1)이 PPARα에 의해 강력하게 유도된다[8][19]. ACOX1은 초장쇄 지방산(very long-chain fatty acid, VLCFA, ≥C22)의 산화를 개시하며, 과산화소체에서 탄소 사슬을 단축시킨 뒤 미토콘드리아로 전달하는 연계 산화 체계의 입구를 담당한다[19]. ACOX1 프로모터의 PPRE는 핵수용체 분야에서 최초로 기능이 확인된 PPRE이며, Dreyer 등[11]의 연구에서 발톱개구리(Xenopus) 세포에서의 리포터 분석을 통해 동정되었다[8]. 마우스 금식 시 ACOX1 mRNA는 4–8배 유도되며[16], ACOX1 유전자 적중(gene targeting) 마우스에서는 과산화소체 β-산화 결핍으로 인해 초장쇄 지방산이 축적되고 간 지방증(**脂肪症**, steatosis)이 발생한다[19]. 흥미롭게도, ACOX1 녹아웃 마우스의 간에서는 PPARα가 만성적으로 활성화되어 과산화소체가 증식하며, 이는 ACOX1의 기질인 초장쇄 지방산-CoA가 PPARα의 리간드로 기능함을 시사하는 간접적 증거이다[19].

셋째, PPARα는 케톤체 합성(ketogenesis)의 속도 제한 효소인 미토콘드리아 3-하이드록시-3-메틸글루타릴-CoA 합성효소 2(HMGCS2, mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2)를 전사적으로 유도한다[18]. Rodriguez 등[12]은 HMGCS2 프로모터의 −104/−84 영역에 기능적 PPRE를 동정하였으며, PPARα가 이 요소에 직접 결합하여 지방산에 의한 전사 유도를 매개함을 EMSA와 리포터 분석으로 증명하였다[18]. PPRE 내 핵심 뉴클레오타이드를 변이시키면 리포터 활성의 약 80%가 소실되었고, PPARα 발현 벡터의 공형질전환

β-산화의 두 구획
지방산 β-산화는 미토콘드리아와 과산화소체의 두 세포 소기관에서 병렬적으로 진행된다. 미토콘드리아는 중·장쇄 지방산(C8-C20)을, 과산화소체는 초장쇄 지방산(≥C22)과 분지쇄(branched-chain) 지방산을 주로 산화한다. PPARα는 양쪽 구획의 입구 효소(CPT1A, ACOX1)를 동시에 유도함으로써 총체적 지방산 산화 용량(oxidative capacity)을 증폭시킨다.

(cotransfection)은 야생형 프로모터의 활성을 약 5배 증가시켰다[18]. 생리적 맥락에서, 금식 48시간 경과 시 마우스 간에서 HMGCS2 mRNA는 약 4–6배 증가하며, 이에 따라 혈중 β-하이드록시부티레이트(β-hydroxybutyrate, β-HB) 농도는 섭식 상태의 0.1 mM 미만에서 1–2 mM로 상승한다[14]. 이 케톤체는 뇌(腦)를 포함한 포도당 의존 조직의 대체 연료로 기능하며, PPARα–HMGCS2 축은 장기 금식 시 포도당 절약(glucose sparing)의 핵심 기전이다.

표 20-2. PPARα 주요 표적 유전자와 금식 시 발현 변화

유전자	기능	세포 구획	금식 시 유도 배수	PPRE 위치	출처
CPT1A	장쇄 지방산의 미토콘드리아 수송	미토콘드리아 외막	3–5배	프로모터 −498/−478	[^17]
ACOX1	초장쇄 지방산 β-산화 개시	과산화소체	4–8배	프로모터 −571/−559	[^8][^19]
HMGCS2	케톤체 합성 속도 제한	미토콘드리아 매트릭스	4–6배	프로모터 −104/−84	[^18]
CYP4A1	ω-산화에 의한 지방산 대사	소포체	5–10배	프로모터 상류	[^16]
FABP1	세포질 지방산 결합·수송	세포질	2–3배	인트론 1	[^16]
PDK4	피루브산 탈수소효소 인산화·억제	미토콘드리아	3–8배	프로모터	[^16]

PPARα의 생리적 필수성(必須性)은 녹아웃 마우스(knockout mouse) 연구를 통해 결정적으로 입증되었다. Kersten 등 [13]은 PPARα 유전자 적중(Ppara−/−) 마우스에 24시간 금식을 부과한 결과, 야생형(wild-type) 마우스와 비교하여 심각한 저혈당(低血糖, hypoglycemia; 혈당 약 40 mg/dL 대 80 mg/dL), 저케톤혈증(低□血症, hypoketonemia), 간 지방증(hepatic steatosis), 저체온(低體溫, hypothermia)이 발생함을 보고하였다[14]. 간 조직의 Oil Red O 염색은 Ppara−/− 마우스에서 현저한 지질 소적(lipid droplet) 축적을 보여주었으며, 혈중 유리 지방산 농도는 야생형보다 유의하게 높았다[14]. 같은 해 Leone 등 [14]은 독립적으로 Ppara−/− 마우스의 금식 표현형을

확인하였으며, 간에서 CPT1A, ACOX1, HMGCS2를 포함한 지방산 산화 유전자군의 유도가 거의 완전히 소실됨을 노던 블롯(Northern blot) 분석으로 입증하였다[15]. 이 두 연구는 PPARα가 금식 적응 반응의 주조절자임을 확립하였으며, 인간 지방산 산화 장애(fatty acid oxidation disorder)의 병태생리(病態生理, pathophysiology)를 이해하는 모델을 제공하였다[15].

합성 PPARα 리간드인 피브레이트(fibrate) 계열 약물—겜피브로질(gemfibrozil), 페노피브레이트(fenofibrate), 베자피브레이트(bezafibrate)—은 PPARα가 클로닝되기 수십 년 전부터 고트리글리세리드혈증(高トリグリセリド血症, hypertriglyceridemia) 치료제로 사용되어 왔다[20]. 피브레이트의 작용 기전이 PPARα를 통한 전사 조절임이 밝혀진 것은 수용체 클로닝 이후이다. Staels 등 [15]은 피브레이트가 PPARα를 활성화하여 간에서 아포리포단백질 C-III(apolipoprotein C-III, apoC-III)의 전사를 억제하고, 리포단백질 리파아제(lipoprotein lipase, LPL)를 유도하며, 지방산 β-산화를 촉진함으로써 혈중 트리글리세리드를 20–50% 감소시킴을 체계적으로 정리하였다[20]. apoC-III는 리포단백질 리파아제의 억제인자이므로, apoC-III 전사의 억제는 LPL 활성의 간접적 증가를 의미한다[20]. 피브레이트의 PPARα에 대한 EC50은 화합물에 따라 약 30–100 μM 범위이며[10][11], 이는 내인성 리간드인 장쇄 지방산(약 1–10 μM)에 비해 낮은 역가(力價, potency)를 보이나, 약리학적 혈중 농도에서 충분한 수용체 활성화를 달성한다.

PPARα의 활성은 생체시계(生體時計, circadian clock)와 밀접하게 연동된다. Yang 등 [16]은 마우스 주요 대사 조직(간, 백색 지방, 갈색 지방, 근육)에서 핵수용체 45종의 mRNA 발현을 48시간에 걸쳐 4시간 간격으로 측정하는 대규모 시계열(時系列, time series) qRT-PCR 분석을 수행하였다[21]. 그 결과, PPARα mRNA는 간에서 뚜렷한 일주기 진동(circadian oscillation)을 보였으며, 발현은 금식기(暗期, dark phase)에 정점에 달하고 섭식기(明期, light phase)에 최저가 되었다[21]. 이 진동 패턴은 금식–재섭식 주기(fasting-refeeding cycle)에 따른 유리 지방산 농도의 진동과 동조(同調, synchronization)한다.

녹아웃 마우스의 해석적 한계

Ppara / 마우스는 발생 과정에서 보상적 유전자 발현(compensatory gene expression)이 일어날 수 있어, 성체에서의 급성 PPARα 기능을 정확히 반영하지 못할 가능성이 있다. 이를 보완하기 위해 조건부 녹아웃(conditional knockout), 유도성 녹아웃(inducible knockout), 또는 아데노바이러스 매개 급성 녹다운(adenovirus-mediated acute knockdown) 전략이 후속 연구에서 사용되었다.

이 일주기 조절의 분자적 기반에는 시계 유전자(clock gene) BMAL1이 PPARα 프로모터의 E-box 요소에 직접 결합하는 전사 경로가 관여한다[21]. 금식의 '시간표(timetable)'가 전사적으로 프로그래밍되어 있다는 사실은, PPARα가 단순한 기질 센서가 아니라 시간적 맥락(temporal context)을 통합하는 조절자임을 의미한다. 이는 대사 조절이 '무엇을(what)'뿐 아니라 '언제(when)'의 차원을 포함하는 시공간적 통합 과정임을 시사한다.

[그림 20-1 자리]

금식 시 지방 조직에서 동원된 유리 지방산이 간세포 PPARα를 활성화하는 경로를 도식화한다. 상단에 지방 조직(adipose tissue)을 배치하고 화살표로 유리 지방산(FFA) 방출 경로를 표시한다. 중앙에 간세포 핵 내 PPARα-RXR 이종이량체가 PPRE(DR-1)에 결합한 모습을 그리며, 하단에 세 갈래 화살표로 주요 표적 유전자군을 나열한다: 좌측 CPT1A에서 미토콘드리아 β-산화와 ATP 생성, 중앙 ACOX1에서 과산화소체 β-산화와 탄소사슬 단축, 우측 HMGCS2에서 케톤체(β-HB) 합성. 각 경로의 최종 산물을 말단에 표기하고, 생체시계(BMAL1)에서 PPARα 프로모터로의 입력 화살표를 좌측에 추가한다.

저자 작성

그림 20-1. PPARα 매개 금식 적응 반응의 분자 경로

PPARα와 진세노사이드의 관계는 간 지질 대사 조절 맥락에서 탐구되어 왔다. Lee 등 [17]은 진세노사이드 Rg3가 인간 간암 세포주(HepG2)에서 지질 축적(**脂質蓄積**, lipid accumulation)을 감소시킴을 보고하였다[22]. Oil Red O 염색으로 정량한 세포 내 지질 함량은 Rg3 50 μM 처리 시 대조군 대비 약 40% 감소하였으며, 이 효과는 AMP-활성화 단백질 인산화효소(AMPK, AMP-activated protein kinase)의 Thr172 인산화 증가와 동반되었다[22]. AMPK 활성화는 아세틸-CoA 카르복실라아제

(ACC, acetyl-CoA carboxylase)의 인산화·불활성화를 통해 말로닐-CoA(malonyl-CoA) 농도를 낮추고, 이는 CPT1A에 대한 알로스테릭 억제를 해제하여 미토콘드리아 β-산화를 촉진한다[22]. 나아가 AMPK 활성화는 PPARα 공활성화인자(coactivator) PGC-1α(peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1-alpha)의 발현을 유도하여 간접적으로 PPARα 표적 유전자의 전사를 촉진할 수 있다. 이러한 AMPK–PGC-1α–PPARα 축은 금식 반응 경로와 수렴(收斂)하며, Rg3의 효과가 직접적 PPARα 결합이 아닌 상위 키나아제 (kinase) 경로를 경유한다는 점은, 진세노사이드가 핵수용체를 '약한 간접 조절자(weak indirect modulator)'로서 조절하는 전 형적 양상과 부합한다.

20.3

PPARγ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma)는 지방세포 분화(脂肪細胞分化, adipocyte differentiation)의 마스터 조절자(master regulator)로서, 지방 저장의 전사 프로그램을 총괄한다[23][24]. 1994년 Tontonoz, Hu, Spiegelman은 PPARγ 연구의 전환점이 된 실험을 수행하였다: 섬유아세포(線維芽細胞, fibroblast) 계열인 NIH-3T3 세포에 PPARγ2를 레트로바이러스 벡터로 강제 발현시키고, PPARγ 리간드를 처리한 결과, 이 세포들이 지방 소적(lipid droplet)을 축적하는 성숙 지방세포(mature adipocyte)로 형태적·생화학적 전환을 보였다[23]. 이 결과는 PPARγ가 지방 생성(adipogenesis)의 충분 조건(充分條件, sufficient condition)임을 증명한 결정적 증거이다. PPARγ는 두 가지 아형—PPARγ1과 PPARγ2—이 대안적 프로모터 사용(alternative promoter usage)에 의해 발현되며, PPARγ2는 N-말단에 30개 아미노산이 추가된 형태로 지방 조직에 거의 제한적으로 발현된다[24]. PPARγ1은 지방 조직 외에 대식세포(大食細胞, macrophage), 대장 상피(大腸上皮, colonic epithelium), 혈관 내피(血管內皮, vascular endothelium)에서도 발현되어, 지방 생성 외의 기능을

수행한다[24].

PPARγ의 표적 유전자 중 가장 잘 특성화된 것은 지방산 결합 단백질 4(FABP4, fatty acid–binding protein 4; 구명칭 aP2)이다. Tontonoz 등[18]은 FABP4 유전자의 5′ 상류 인핸서(enhancer) 영역에 기능적 PPRE를 동정하였으며, 이 요소에 PPARγ–RXR 이종이량체가 결합하여 지방세포 특이적 발현을 구동(驅動)함을 리포터 분석과 EMSA로 증명하였다[25]. PPRE 서열을 변이시키면 지방세포에서의 인핸서 활성이 90% 이상 소실되었고, PPARγ 발현 벡터의 공형질전환은 야생형 인핸서의 활성을 약 10배 증가시켰다[25]. FABP4는 세포질에서 장쇄 지방산을 결합하고 수송하는 15 kDa 단백질로, 성숙 지방세포에서 총 세포질 단백질의 약 6%를 차지할 정도로 풍부하게 발현된다[25]. 지방세포 분화 과정에서 FABP4 mRNA는 분화 유도 48시간 후부터 급격히 증가하며, 분화 완료 시점(day 8)에서 미분화 전구지방세포(preadipocyte) 대비 100배 이상 유도된다[24]. 이러한 극적인 유도는 FABP4를 지방세포 분화의 가장 신뢰도 높은 분자 표지자(molecular marker)로 확립하였다.

PPARγ의 두 번째 주요 표적은 스캐빈저 수용체(scavenger receptor) CD36이다. Tontonoz 등[19]은 PPARγ가 대식세포에서 CD36 발현을 강력하게 유도하여 산화 저밀도 지단백질(oxidized LDL, oxLDL)의 흡수를 촉진함을 보고하였다[26]. 지방세포에서 CD36은 장쇄 지방산의 세포막 통과 수송을 매개하는 막관통 단백질(transmembrane protein)로 기능하며, 혈중 지방산의 지방 조직 내 격리(隔離, sequestration)를 촉진한다[26]. CD36 유전자의 프로모터에는 두 개의 PPRE가 존재하며, 크로마틴 면역침강(ChIP, chromatin immunoprecipitation) 분석에서 PPARγ가 이 영역에 생체 내(in vivo)에서 직접 결합함이 확인되었다[26]. PPARγ 작용제 처리 시 CD36 mRNA는 3T3-L1 지방세포에서 약 5–10배 유도되며, 이에 따라 지방산 흡수 속도(uptake rate)도 비례적으로 증가한다[26]. 이 발견은 PPARγ가 지방산의 세포 진입(CD36)과 세포 내 수송(FABP4)을 동시에 유도하여, 지질 저장의 전체 경로—수송, 결합, 에스테르화, 소적 형성—를 조율하는 통합적 전사 프로그램을 구동함을 보여

주었다.

PPARγ의 제3의 핵심 표적 유전자는 아디포넥틴(adiponectin, ADIPOQ)이다. 아디포넥틴은 지방세포에서 분비되는 30 kDa 아디포카인(adipokine)으로, 간과 근육에서 AMPK를 활성화하여 인슐린 감수성(insulin sensitivity)을 증진하고, 혈관 내피에서 NF-κB 경로를 억제하여 항염증(抗炎症) 효과를 발휘한다[27]. Iwaki 등 [20]은 아디포넥틴 유전자의 프로모터에 기능적 PPRE를 동정하였으며, GAL4–PPARγ LBD 리포터 시스템을 이용하여 이 PPRE가 PPARγ 리간드에 직접 반응함을 증명하였다[27]. 3T3-L1 지방세포에 TZD(로시글리타존, 1 μM)를 처리하면 아디포넥틴 mRNA가 2–3배 증가하고[27], 임상적으로 제2형 당뇨병(type 2 diabetes) 환자에서 TZD 투여 시 혈중 아디포넥틴 농도는 2–3배 상승하며, 이 상승은 인슐린 저항성(insulin resistance) 개선의 정도와 유의한 양의 상관(positive correlation)을 보인다[27]. 아디포넥틴의 유도는 PPARγ 활성화의 대사적 순이익(metabolic net benefit)을 매개하는 핵심 경로이다.

PPARγ의 지방 저장 촉진 기능은 역설적으로(paradoxically) 전신(全身) 인슐린 감수성을 개선한다. 이 '저장의 역설(storage paradox)'은 지방 조직이 단순한 에너지 저장고가 아니라 대사적 완충 장치(metabolic buffer)—일종의 '대사 창고(metabolic warehouse)'—로 기능함을 시사한다[3][24]. 지방 조직의 PPARγ 활성이 높으면, 순환 중인 유리 지방산이 효율적으로 지방 조직에 격리되어 간, 근육, 췌장 등 비(非)지방 조직으로의 이소성 지질 축적(ectopic lipid deposition)이 감소한다[3]. 이소성 지질—특히 디아실글리세롤(diacylglycerol, DAG)과 세라마이드(ceramide)—은 인슐린 수용체 기질(IRS, insulin receptor substrate)의 세린(serine) 인산화를 촉진하여 인슐린 신호 전달을 직접 방해하는 지질독성(脂質毒性, lipotoxicity) 매개체이다[3]. 따라서 지방 조직의 완충(緩衝) 기능은 전신 인슐린 감수성의 핵심 결정 인자가 된다. 이 논리에 따르면, PPARγ 활성화는 지방 조직을 '팽창'시키지만, 그 대가로 비지방 조직의 지질독성을 경감시켜 대사적 순이익(net metabolic benefit)을 가

아디포넥틴 역설
비만(肥滿)에서 지방 조직의 질량이 증가함에도 불구하고 아디포넥틴 혈중 농도는 오히려 감소한다. 이 역설은 비대(肥大)한 지방세포에서 PPARγ 활성이 억제되고, TNFα와 IL-6 같은 전염증성(pro-inflammatory) 사이토카인이 아디포넥틴 프로모터의 전사를 직접 억제하기 때문으로 설명된다. TZD가 아디포넥틴을 회복시키는 기전의 일부는 이 전염증성 억제를 PPARγ 매개 전사 억제(transrepression)로 해소하는 데 있다.

져온다[3].

PPARγ의 기능은 지방세포 분화에만 국한되지 않는다. 대식세포에서 PPARγ는 전사 억제(**轉寫抑制**, transrepression) 기전을 통해 항염증 효과를 발휘한다[30][31]. Ricote 등 [21]은 PPARγ 리간드가 대식세포에서 iNOS, 젤라티나아제 B, 스캐빈저 수용체 A의 발현을 억제함을 보고하였으며, 이 억제가 전통적인 PPRE 결합을 통한 전사 활성화(transactivation)와는 독립적인 기전임을 밝혔다[31]. 이 전사 억제의 분자적 기전은 2005년 Pascual 등에 의해 상세히 해명되었다: PPARγ 리간드에 의해 활성화된 PPARγ가 소유비퀴틴 유사 수식체 1(SUMO-1, small ubiquitin-like modifier 1)에 의해 수모일화(SUMOylation)되고, 이 수모일화된 PPARγ가 핵수용체 보조억제인자(NCoR, nuclear receptor corepressor) – 히스톤 탈아세틸화효소 3(HDAC3, histone deacetylase 3) 억제 복합체에 결합하여 그 해리를 방지함으로써, NF-κB와 AP-1 표적 유전자—iNOS, TNFα, IL-6—의 전사가 지속적으로 억제된다[30]. 이 기전은 제19장에서 다룬 GR의 전사 억제 기전과 구조적으로 유사하되, PPARγ는 수모일화라는 고유한 번역 후 수식(post-translational modification)을 매개 단계로 사용한다는 점에서 차별화된다.

PPARγ의 생체 내 필수성은 유전자 적중(**遺傳子的中**, gene targeting) 연구로 확립되었다. Barak 등 [22]과 Rosen 등 [23]은 독립적으로 Pparg−/− 마우스를 제작하였으며, 동형접합(homozygous) 녹아웃은 태반 혈관 형성(placental vascularization) 결함으로 인해 배아 10.5일경(E10.5)에 치사(embryonic lethal)를 초래함을 보고하였다[28][29]. Rosen 등은 Pparg−/− 배아줄기세포(ES cell)로 키메라(chimera)를 제작한 뒤, 녹아웃 세포의 조직 기여도를 분석하였다: Pparg−/− 세포는 간, 뇌, 심장 등 대부분의 조직에 정상적으로 기여하였으나, 지방 조직에는 전혀(**完全**히) 기여하지 못하였다[28]. 이 결과는 PPARγ 없이는 지방세포가 형성될 수 없음을 생체 내(in vivo)에서 증명한 결정적 증거이며, 다른 어떤 전사인자도 PPARγ를 대체할 수 없음을 보여주었다[28]. 후속 조건부 녹아웃

전사 억제의 두 가지 양식

핵수용체의 전사 억제(transrepression)는 크게 두 가지로 분류된다. (1) 직접 억제(direct transrepression): 수용체가 전사인자(NF-κB, AP-1 등)에 직접 결합(tethering)하여 활성을 억제. GR이 대표적이다. (2) 억제 복합체 안정화(corepressor stabilization): 리간드 결합 수용체가 NCoR/SMRT 억제 복합체의 프로모터 이탈을 방지. PPARδ의 수모일화 의존적 기전이 후자의 대표적 예이다. 양자 모두 PPRE/GRE 결합 없이 작동하는 점에서, 전사 활성화(transactivation)와 기전적으로 분리 가능하다.

(conditional knockout) 연구에서 지방 조직 특이적 PPARγ 결실(adipose-specific Pparg deletion)은 지방 조직의 현저한 위축 (萎縮)과 함께 간 지방증(hepatic steatosis), 인슐린 저항성(insulin resistance), 고지혈증(高脂血症, hyperlipidemia)을 유발하였으며, 이는 '저장의 역설' 가설을 유전학적으로 확인한 사례이다.

진세노사이드와 PPARγ의 관계에서 가장 잘 연구된 것은 Rb1의 지방세포 분화 조절 효과이다. Shang 등 [24]은 3T3-L1 전구지방세포에 진세노사이드 Rb1을 표준 분화 유도 배지(인슐린, 덱사메타손, IBMX 혼합액)와 함께 처리한 결과, PPARγ2와 C/EBPα(CCAAT/enhancer-binding protein alpha) mRNA 발현이 용량 의존적(dose-dependent)으로 증가함을 보고하였다[32]. 구체적으로, Rb1 10 μM 처리 시 PPARγ2 mRNA는 대조군(분화 배지 단독) 대비 약 1.8배 증가하였고, Oil Red O 염색으로 정량한 세포 내 지질 축적은 대조군 대비 약 1.5배 증가하였다[32]. 이 효과는 PPARγ 길항제(拮抗劑, antagonist) GW9662(10 μM)의 공동 처리에 의해 부분적으로 차단되었으며, 이는 Rb1의 지방 생성 촉진 효과가 적어도 부분적으로 PPARγ 경로를 경유함을 시사한다[32]. 그러나 효과의 크기는 합성 완전 작용제 로시글리타존(rosiglitazone, 1 μM)의 1/10–1/20 수준에 불과하며, Rb1이 PPARγ LBD에 직접 결합하는 고친화도 리간드가 아니라 상위 신호 경로를 통한 간접적 조절자(indirect modulator)임을 시사한다. 이러한 약한 효능(low efficacy)은 '약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)' 패러다임의 전형적 사례를 제공한다.

20.4

티아졸리딘디온(thiazolidinedione, TZD)은 PPARγ의 합성 리간드가 밝혀지기 전에, 이미 항당뇨 활성이 알려진 약물이었다. 1980년대 일본 다케다(武田, Takeda) 제약의 연구팀은 시글리타존(ciglitazone)을 시작으로, 트로글리타존(troglitazone), 피오글리타존(pioglitazone), 로시글리타존(rosiglitazone) 등 일련

의 TZD 유도체를 합성하였으며, 이들이 유전성 비만 마우스(ob/ob, db/db) 및 주커 비만 쥐(Zucker fatty rat)에서 혈당을 낮추고 인슐린 감수성을 개선함을 발견하였다[33)37)]. 그러나 이 약물들이 어떤 분자 표적에 작용하는지는 오랫동안 미지의 영역이었다. TZD의 인슐린 감작(insulin-sensitizing) 효과가 지방세포에서 주로 관찰된다는 단서와, PPARγ가 지방세포 분화의 마스터 조절자라는 1994년의 발견[23)]이 수렴하면서, 두 현상을 연결하는 가설이 형성되기 시작하였다.

1995년 Lehmann 등은 TZD가 PPARγ의 고친화도(高親和度) 리간드임을 증명하는 획기적 논문을 발표하였다[33)]. 이 연구에서 연구자들은 GAL4-PPARγ LBD 키메라 리포터 시스템을 PPARγ를 내재적으로 발현하지 않는 CV-1 세포(아프리카 녹색 원숭이 신장 유래 섬유아세포)에 도입하고, 일련의 TZD 유도체를 농도 구배(concentration gradient)로 처리하여 용량-반응 곡선(dose-response curve)을 작성하였다[33)]. 측정 결과, 로시글리타존(BRL49653)의 EC50은 약 40 nM, 피오글리타존은 약 500 nM, 트로글리타존은 약 800 nM이었다[33)]. 이 연구의 결정적 증거는 EC50 순위와 항당뇨 효력(in vivo antidiabetic potency) 순위의 정확한 일치(correspondence)였다: 가장 강력한 PPARγ 작용제인 로시글리타존이 동물 모델에서 가장 낮은 용량으로 혈당을 낮추었고, 가장 약한 시글리타존(EC50 약 3,000 nM)은 임상 개발에 진입하지 못하였다[33)]. 이 상관 관계(相關關係)는 TZD의 임상 효과가 PPARγ 활성화를 통해 매개됨을 강력히 시사하는 약리학적 증거이며, '약물이 표적을 찾은' 핵수용체 약리학의 고전적 사례가 되었다.

TZD가 PPARγ의 합성 리간드라면, 체내의 천연 리간드(natural endogenous ligand)는 무엇인가? 같은 해인 1995년, Forman 등은 프로스타글란딘(prostaglandin) 대사체인 15-데옥시-$\Delta^{12,14}$-프로스타글란딘 J2(15-deoxy-$\Delta^{12,14}$-prostaglandin J2, 15d-PGJ2)가 PPARγ를 직접 활성화함을 보고하였다[34)]. 방사성 리간드 결합 분석(radioligand binding assay)에서 ^{3}H-표지 15d-PGJ2의 PPARγ에 대한 Kd는 약 2 μM으로 측정되었으며[34)], 이는 로시글리타존(Kd 약 40–80

리간드 활성 사다리와 TZD
제15장에서 도입한 리간드 활성 사다리(ligand activity ladder) 개념에 따르면, 핵수용체 리간드는 그 효능(efficacy)에 따라 완전 작용제(full agonist), 부분 작용제(partial agonist), 길항제(antagonist), 역작용제(inverse agonist)로 배열된다. TZD는 PPARɣ에 대한 완전 작용제에 해당하며, 이는 TZD가 LBD의 활성화 나선 H12(helix 12)를 완전히 활성 배치(active conformation)로 안정화하여 보조활성인자 모집을 극대화함을 의미한다.

nM)에 비해 약 50배 이상 낮은 친화도이다. GAL4-PPARγ LBD 리포터 분석에서 15d-PGJ2는 1–10 μM 농도 범위에서 용량 의존적으로 전사를 유도하였으며, 최대 활성은 로시글리타존과 유사하였다[34]. 15d-PGJ2는 시클로옥시게나아제(cyclooxygenase, COX) 경로에서 PGD2의 비효소적 탈수반응(non-enzymatic dehydration)을 통해 생성되는 최종 산물이다[34]. 그러나 생체 내 15d-PGJ2의 정상 조직 농도가 PPARγ의 Kd에 도달하는지에 대해서는 여전히 논쟁이 존재하며, PPARγ 의 '진정한' 내인성 리간드는 산화 지방산(oxidized fatty acid), 니트로 지방산(nitro-fatty acid), 또는 복수의 지질종(lipid species)의 누적 효과일 가능성이 제기되어 있다.

TZD의 PPARγ LBD 내 결합 양식은 Nolte 등[5]의 결정 구조(X-ray crystal structure, 해상도 2.3 Å)에 의해 원자 수준에서 해명되었다[4]. 로시글리타존은 PPARγ LBD의 Y자형 결합 주머니를 거의 완전히 점유하며, TZD 머리 기(headgroup)의 카르보닐 산소와 질소가 LBD 내부의 핵심 잔기—His323(H5), His449(H10/H11 루프), Tyr473(H12)—와 수소 결합 네트워크를 형성한다[4]. 특히 Tyr473은 활성화 나선 H12(AF-2 helix)에 위치하며, 로시글리타존의 TZD 기가 이 잔기와 직접 수소결합을 형성함으로써 H12를 활성 배치(active conformation)로 고정(lock)한다[4]. H12가 활성 위치에 고정되면, LBD 표면에 소수성 홈(hydrophobic groove)이 형성되어, 보조활성인자의 LXXLL 모티프(NR box)가 결합할 수 있는 면(binding surface)이 최적화된다[4]. 이 결합 양식은 TZD가 '완전 작용제(full agonist)'로 기능하는 구조적 근거이며, H12의 완전한 안정화가 보조활성인자 모집을 극대화하는 기전을 원자 수준에서 설명하였다.

TZD의 임상 효과는 인상적이지만, 강력한 단일 표적 활성화의 대가(代價)도 명확하다. 로시글리타존과 피오글리타존은 당화 혈색소(HbA1c)를 약 1.0–1.5% 감소시키고 공복 혈당(空腹血糖, fasting plasma glucose)을 25–50 mg/dL 낮추며, HOMA-IR(homeostasis model assessment of insulin resistance)로 측정한 인슐린 저항성을 유의하게 개선한다[37]. 그

H12 위치와 작용제 등급

핵수용체 LBD에서 활성화 나선 H12(AF-2 helix)의 공간적 위치는 리간드에 의해 결정되며, 이 위치가 보조활성인자(coactivator) 또는 보조억제인자(corepressor)의 모집을 결정한다. 완전 작용제는 H12를 완전히 닫힌 위치로 안정화하고(LXXLL 결합면 최적화), 부분 작용제는 H12를 불완전하게 안정화하며 (부분적 보조인자 모집), 길항제는 H12를 변위(displacement)시켜 보조억제인자 결합면을 노출시킨다. 이 H12 위치의 연속적 스펙트럼이 리간드 활성 사다리의 구조적 기반이다.

러나 동시에 체중 증가(2–4 kg/6개월), 부종(浮腫, edema; 발생률 5–15%), 골절 위험 증가(특히 폐경 후 여성), 혈장량(血漿量) 증가에 의한 빈혈(貧血)이 발생한다[37]. 체중 증가는 PPARγ 의 지방 생성 촉진 효과의 직접적 결과이며, 부종은 신장 집합관 (集合管, collecting duct)에서 PPARγ가 상피 나트륨 채널 (ENaC, epithelial sodium channel)의 γ 소단위 (subunit) 발현 을 유도하여 나트륨과 수분의 재흡수를 촉진하기 때문이다[37]. 2007년 Nissen과 Wolski가 발표한 42개 임상시험의 메타 분석 (meta-analysis)은 로시글리타존 투여군에서 심근경색(心筋梗 塞, myocardial infarction)의 교차비(odds ratio)가 1.43(95% CI 1.03–1.98, P = 0.03)으로 유의하게 증가함을 보고하였다 [36]. 이 결과는 로시글리타존의 시장 퇴출(2010년 유럽, 미국 사 용 제한)로 이어졌으며, 핵수용체의 강력한 완전 작용제가 가지 는 본질적 한계—표적 유전자 전체(full target gene repertoire) 의 무차별적 활성화—를 임상적으로 입증한 사건이 되었다[36].

표 20-3. 주요 TZD 약물의 PPARɣ 활성과 임상 효과 비교

약물	PPARɣ EC50 (nM)	HbA1c 감소 (%)	체중 변화 (kg/6개월)	부종 발생률 (%)	시장 상태	출처
로시글리타존	약 40	−1.0 ~ −1.5	+2 ~ +4	5–15	퇴출/제한 (2010)	[^33][^36]
피오글리타존	약 500	−0.8 ~ −1.3	+2 ~ +3	5–10	사용 중 (방광암 주의)	[^33][^37]
트로글리타존	약 800	−0.8 ~ −1.0	+1 ~ +3	3–8	퇴출 (2000, 간독성)	[^33][^37]
시글리타존	약 3,000	임상 미진입	—	—	개발 중단	[^33]

TZD의 부작용 문제는 '선택적 PPARγ 조절제(SPPARM, selective PPARγ modulator)' 개념의 등장으로 이어졌다[35]. SPPARM은 PPARγ LBD에 결합하되, TZD와는 다른 결합 양식(binding mode)을 취하여 H12를 부분적으로만 안정화하거나, 특정 보조인자(cofactor)의 모집을 선택적으로 유도하는 부분 작용제(partial agonist)를 의미한다[35]. 이론적으로 SPPARM은

인슐린 감작 효과를 유지하면서 체중 증가와 부종을 최소화할 수 있다. 이 개념은 제15장에서 도입한 리간드 활성 사다리의 직접적 임상 응용이며, GR 분야의 SEGRA(selective glucocorticoid receptor agonist)와 개념적으로 동일한 전략이다: 전사 활성화(transactivation)와 전사 억제(transrepression)를 분리하여, 치료적으로 유익한 유전자만 선택적으로 조절하려는 시도이다[35]. Willson 등[25]은 다수의 비-TZD PPARγ 리간드—타이로신 유도체, 인돌 유도체, L-타이로신 기반 화합물—를 체계적으로 분류하였으며, 이 중 일부는 TZD에 비해 H12 안정화가 불완전한 부분 작용제 특성을 보였다[35]. 그러나 완전한 작용제-수준의 인슐린 감작 효과와 부작용의 완전한 분리에 성공한 사례는 아직 제한적이며, 이는 PPARγ의 인슐린 감작 기전과 지방 생성 기전이 동일한 표적 유전자군을 공유하기 때문일 수 있다.

PPARγ–RXR 이종이량체의 허용성(permissivity)은 TZD의 약리학에 추가적 복잡성을 부여한다. PPARγ–RXR은 허용성 이종이량체이므로, RXR 리간드(렉시노이드, rexinoid)만으로도 PPARγ 표적 유전자가 활성화될 수 있으며, TZD와 렉시노이드를 동시에 투여하면 시너지 효과가 관찰된다[6]. Gampe 등[26]은 PPARγ–RXRα 이종이량체의 결정 구조(해상도 2.9 Å)를 해석하여 이 시너지의 구조적 기반을 밝혔다: 두 수용체의 LBD가 비대칭적(asymmetric) 배열로 접촉하며, 한쪽 수용체에 리간드가 결합하면 이종이량체 접촉면(interface, 약 600 Å² 매몰 표면적)을 통해 상대 수용체의 H12 안정화가 촉진되는 알로스테릭(allosteric) 소통이 존재한다[38]. 이 이량체 내 소통(intra-dimer communication)은 제19장에서 논의한 GR–MR 이종이량체의 상호 조절과 개념적으로 유사하며, 핵수용체 신호 전달이 단량체(monomer) 수준이 아닌 이량체 수준에서 통합됨을 보여주는 또 하나의 사례이다. 이러한 이량체 수준의 조합적 통합(combinatorial integration)은 10만 개 이상의 단백질을 조절하는 전사 조절 네트워크의 정보 처리 용량을 기하급수적으로 확장하는 기전이다.

TZD와 진세노사이드의 비교는 핵수용체 리간드 활성 사다리의 양극단(兩極端)을 보여준다. Hwang 등 [27]은 진세노사이드 Rg3가 3T3-L1 전구지방세포의 분화를 억제하며, 이 과정에서 PPARγ 발현이 감소함을 보고하였다[39]. 세부적으로, Rg3 50 μM 처리 시 Oil Red O 염색 기준 지질 축적은 대조군 대비 약 50% 감소하였으며, AMPK의 활성화 잔기(Thr172) 인산화는 약 2배 증가하고, PPARγ 단백질 발현은 약 60% 감소하였다[39]. TZD가 PPARγ에 직접 결합하여 지방세포 분화를 촉진하는 완전 작용제라면, Rg3는 AMPK 경로를 통해 PPARγ 발현 자체를 하향 조절(down-regulate)하는 간접적 역조절자(indirect counter-regulator)로 기능한다[39]. 동일한 수용체 시스템에서 합성 약물은 리간드로서 수용체를 직접 활성화하고, 천연 화합물은 상위 신호 경로를 통해 수용체의 발현량을 조절한다는 이 대비는 근본적이다. 나아가, 진세노사이드 CK/Rg3 비율의 조절은 다변량 분석(多變量分析, multivariate analysis)의 관점에서, PPARγ 경로에 대한 촉진(Rb1에 의한 간접적 상향 조절[32])과 억제(Rg3에 의한 하향 조절[39])의 벡터 합으로 해석할 수 있다. TZD가 리간드 활성 사다리의 정상(頂上)에서 PPARγ를 완전히 켜는 단일 스위치라면, 진세노사이드의 복합 혼합물은 여러 조광기(dimmer)를 동시에 미세하게 조절하는 방식으로 대사 균형을 조율한다. 이 비교는 '약한 다중 조절자' 가설이 왜 부작용의 관점에서 유리할 수 있는지를 임상적 맥락에서 조명하며, Part 3 전체를 관통하는 핵심 주제—강한 단일 표적 활성화(strong single-target activation) 대 약한 다중 경로 조절(weak multi-pathway modulation)—에 해당한다.

20.5

핵수용체 슈퍼패밀리에서 퍼옥시좀 증식자 활성화 수용체(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)는 지질 감지와 대사 조절의 최전선에 위치한다. 1990년 Issemann과 Green(Issemann I, Green S)이 마우스 간에서 클로닝한 PPARα(NR1C1)가 이 수용체 가족의 첫 구성원이었으며[1], 이

후 β/δ와 γ 아형(亞型)이 추가로 동정되어 세 가지 PPAR이 지질 대사의 서로 다른 국면을 분담하는 체계가 확립되었다[2]. PPARα는 주로 간(肝)에서 지방산 β-산화(β-oxidation)와 케톤체(ketone body) 생합성을 조절하고, PPARγ(NR1C3)는 지방 조직에서 지방세포 분화(adipogenesis)와 인슐린 감작(insulin sensitization)을 담당한다[2]. PPARδ(NR1C2, PPARβ 로도 표기)는 골격근(skeletal muscle), 심장, 피부를 포함한 거 의 모든 조직에서 광범위하게 발현되며, 특히 골격근에서 지방 산 산화의 주요 전사 조절자로 기능한다[3]. PPARα가 공복 (fasting) 시 간에서 에너지 동원을 지휘한다면, PPARδ는 지속 적 운동(endurance exercise) 시 근육에서 연료 전환을 지휘하는 수용체이다.

PPARδ의 전사 표적 유전자(target gene)는 지방산 이화(catabolism) 경로의 핵심 단계를 직접 통제한다. 피루베이트 탈수소효소 키나아제 4(pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4)는 PPARδ의 대표적 표적으로, 피루베이트 탈수소효소 복합체(pyruvate dehydrogenase complex)를 인산화하여 포도당 산화를 억제하고 대신 지방산 산화로 연료를 전환한다[3]. 카르니틴 팔미토일전이효소 1B(carnitine palmitoyltransferase 1B, CPT1B)는 장쇄 지방산(long-chain fatty acid)의 아실-CoA(acyl-CoA) 형태를 미토콘드리아 매트릭스(mitochondrial matrix)로 수송하는 관문 효소이며, PPARδ 활성화에 의해 전사가 증가한다[4]. 탈공역 단백질 3(uncoupling protein 3, UCP3)은 미토콘드리아 내막(inner mitochondrial membrane)에서 양성자 구배(proton gradient)를 부분적으로 소산시켜 지방산 과부하 시 활성산소종(reactive oxygen species, ROS) 생성을 완화한다[4]. 앤지오포이에틴 유사 단백질 4(angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4)는 PPARδ 의존적으로 유도되어 지단백 리파아제(lipoprotein lipase, LPL)를 억제함으로써 혈중 트리글리세리드의 조직 간 분배를 조절한다[3]. 이들 유전자 각각은 프로모터 영역에 PPAR 반응 요소(PPAR response element, PPRE)를 보유하며, PPARδ-RXR 이형이합체가 직접 결합하여 전사를 구동한다.

PDK4의 이중성
PDK4는 골격근에서는 지방산 산화를 촉진하는 유익한 연료 전환을 유도하지만, 간에서 과도하게 활성화되면 포도당 처리 장애를 초래하여 인슐린 저항성을 악화시킬 수 있다. PPARδ가 골격근에서 우세하게 발현되는 것은 이러한 대사 맥락의 구분과 관련된다.

PPARδ의 대사 기능이 본격적으로 규명된 것은 2003~2004년 Wang 등(Wang YX)의 일련의 연구를 통해서였다. 2003년 Cell에 발표된 연구에서, 구성적 활성형 VP16-PPARδ(VP16 활성화 도메인을 PPARδ에 융합한 키메라 구성물)를 발현하는 형질전환 마우스(transgenic mouse)는 지방산 산화 유전자가 광범위하게 상향 조절되어 고지방 식이(high-fat diet, 지방 열량 비율 60%)에도 비만과 지방간이 현저히 억제되었다[3]. 이 연구의 핵심 실험 설계는 아데노바이러스 매개 유전자 전달(adenovirus-mediated gene delivery)과 VP16 융합 시스템으로, PPARδ의 전사 활성을 리간드 비의존적으로 극대화하여 수용체의 기능적 상한(ceiling)을 평가한 것이다[3]. 이듬해 PLoS Biology에 발표된 후속 연구에서는 동일 전략의 형질전환 마우스가 지근(slow-twitch, type I) 섬유의 비율이 유의하게 증가하고, 트레드밀 지구력 시험(treadmill exhaustion test)에서 달리기 지속 시간이 야생형(wild-type) 대비 약 92% 향상됨을 입증하였다[5]. 이 결과는 PPARδ가 근육 섬유 유형의 결정과 지구력 표현형(endurance phenotype)을 직접 프로그래밍하는 전사 인자임을 확립하였다.

PPARδ 연구의 또 다른 전환점은 2008년 Narkar 등(Narkar VA)이 Cell에 발표한 '운동 모방(exercise mimetic)' 연구였다. 이 연구는 PPARδ 선택적 합성 작용제(agonist)인 GW501516과 AMP 활성화 단백질 키나아제(AMP-activated protein kinase, AMPK) 활성제인 AICAR(5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside)의 병용 효과를 마우스 모델에서 검증하였다[6]. GW501516 단독 4주 투여는 지방산 산화 유전자를 유도하였으나 실제 운동 훈련(voluntary wheel running) 없이는 지구력 향상이 불충분하였다. 그러나 AICAR 단독 4주 투여는 운동 훈련 없이도 마우스의 트레드밀 달리기 지속 거리를 약 44% 향상시켰으며, GW501516과 운동 훈련의 병용은 약 77%의 지구력 향상을 달성하였다[6]. 핵심 분자 기전은 AMPK와 PPARδ가 겹치는 유전자 세트를 공동 조절한다는 점이었다. AMPK가 히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylase, HDAC) 5를 인산화하여 핵에서

세포질로 배출시키면, HDAC5가 점유하던 크로마틴이 아세틸화(acetylation) 상태로 전환되어 PPARδ가 해당 PPRE에 접근하여 전사를 활성화하는 에피제네틱 연쇄(epigenetic cascade)가 작동하였다[6]. 이 발견은 신호 전달 키나아제(AMPK)와 핵수용 체(PPARδ) 사이에 크로마틴 리모델링을 매개로 한 수렴점이 존재함을 최초로 입증한 사례이다.

세 가지 PPAR 아형의 분업은 대사 기관 간 노동 분할(division of metabolic labor)의 전형을 보여준다. 동일한 지방산 리간드 — 예를 들어 팔미트산(palmitic acid, C16:0)이나 올레산(oleic acid, C18:1) — 가 간의 PPARα에 결합하면 β-산화와 케톤체 생합성이 촉진되고, 지방 조직의 PPARγ에 결합하면 지방산의 에스테르화(esterification)와 중성지방 저장이 촉진되며, 골격근의 PPARδ에 결합하면 미토콘드리아 산화적 인산화(oxidative phosphorylation)가 항진된다[2]. 이러한 '하나의 리간드, 서로 다른 결과' 패턴은 핵수용체의 조직 특이적 보조 인자(tissue-specific coregulator) 환경이 동일 수용체-리간드 복합체의 전사 출력을 결정적으로 달리 한다는 원리의 실례이다[7]. PPARα에는 간 풍부 보조활성자 PGC-1α(peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha)가 우세하게 모집되고, PPARγ에는 지방 조직에서 MED1(mediator complex subunit 1)과 SRC(steroid receptor coactivator) 패밀리가 결합하며, PPARδ에는 골격근에서 AMPK 신호에 의해 방출된 HDAC5의 이탈이 보조 인자 교환(coregulator exchange)을 구동한다[6][7].

GW501516의 운명

GW501516(Cardarine)은 PPARδ에 대한 해리상수(Kd) 약 1.0 nM의 강력한 선택적 작용제로 개발되었으나, 전임상 발암성 시험에서 장기 투여 시 여러 장기에 종양이 발생하여 2007년 임상 개발이 중단되었다. 그럼에도 세계반도핑기구(WADA)가 2009년 금지 목록에 등재할 만큼 운동 수행 능력 향상 효과는 강력하다.

표 20-4. 세 가지 PPAR 아형의 비교

아형	주요 발현 조직	대표 내인성 리간드	핵심 표적 유전자	주요 대사 기능	출처
PPARα (NR1C1)	간, 심장, 신장	류코트리엔 B4, 8(S)-HETE	ACOX1, CPT1A, HMGCS2	지방산 β-산화, 케톤체 생성	[^1]
PPARδ (NR1C2)	골격근, 심장, 피부(광범위)	포화·불포화 지방산, 프로스타시클린	PDK4, CPT1B, UCP3, ANGPTL4	지방산 산화, 지구력, 연료 전환	[^3]
PPARγ (NR1C3)	지방 조직, 대식세포	15d-PGJ2, 산화 지방산	aP2/FABP4, CD36, GLUT4, 아디포넥틴	지방세포 분화, 인슐린 감작	[^2]

PPARδ는 레티노이드 X 수용체 α(retinoid X receptor alpha, RXRα, NR2B1)와 허용적 이형이합체(permissive heterodimer)를 형성하여 PPRE에 결합한다[2]. 허용적 이형이합체의 정의적 특징은 PPARδ 리간드(지방산 또는 GW501516)와 RXR 리간드(9-시스 레티노산 또는 합성 렉시노이드) 중 어느 쪽이든 단독으로 전사를 활성화할 수 있으며, 양쪽 리간드가 동시에 결합하면 시너지 효과가 나타난다는 점이다[7]. PPRE는 직접 반복 서열 1(direct repeat 1, DR1) 구조, 즉 5'-AGGTCA-n-AGGTCA-3' 모티프에서 뉴클레오타이드 간격(spacer)이 1인 배열로 구성되며, PPARδ가 5' 반복부에, RXRα가 3' 반복부에 결합한다[2]. 리간드가 결합하면 수용체의 활성화 기능 2(activation function 2, AF-2) 나선(helix 12)이 접히면서 보조활성자의 LXXLL 모티프(nuclear receptor box)를 수용하는 소수성 홈(hydrophobic groove)이 형성되고, 보조억제자(corepressor)인 NCoR(nuclear receptor corepressor) 또는 SMRT(silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptor)가 방출되는 전형적인 리간드 의존적 전사 활성화 기전이 구동된다[7]. 이 허용적 특성은 이후 논의할 LXR-RXR 및 FXR-RXR 이형이합체와 공유되는 대사 센서 핵수용체의 공통 원리이다.

PPARδ 연구에서 활용되는 실험 방법론은 분자 수준에서 개체 수준까지 다층적으로 구성된다. 리간드 결합 분석으로는 방사성 표지 [³H]-GW501516을 이용한 포화 결합 실험

렉시노이드 시너지
RXR 작용제(렉시노이드, rexinoid)인 벡사로텐(bexarotene)을 GW501516과 병용하면 PPARδ 표적 유전자의 발현이 각 단독 처리의 합을 초과하는 시너지 효과를 보인다. 이는 허용적 이형이합체에서 PPARδ와 RXR 양쪽의 AF-2 도메인이 독립적으로 보조활성자를 모집할 수 있기 때문이다.

(saturation binding assay)과 섬광 근접 분석(scintillation proximity assay, SPA)이 표준이며, PPARδ 리간드 결합 도메인(ligand binding domain, LBD)에 대한 GW501516의 해리상수(Kd)는 약 1.0 nM으로 측정된다[7]. 전사 활성 평가에는 PPRE-루시퍼라아제 리포터 분석(PPRE-luciferase reporter assay)이 사용되며, PPARδ 발현 벡터와 3×PPRE-구동 리포터 플라스미드를 공동 형질감염(co-transfection)한 후 리간드 농도 의존적 루시퍼라아제 활성을 정량한다[3]. 유전자 발현 프로파일링에는 정량적 역전사 중합효소 연쇄 반응(quantitative reverse transcription PCR, qRT-PCR)과 마이크로어레이(microarray)가 활용되어 PDK4, CPT1B, UCP3 등 표적 유전자의 전사 변화를 측정한다[4]. 생체 내(in vivo) 실험에서는 VP16-PPARδ 형질전환 마우스, 근육 특이적 PPARδ 녹아웃(knockout) 마우스, 그리고 GW501516 경구 투여(보통 5 mg/kg/day, 4~6주) 모델이 활용되며, 대사 표현형은 간접 열량측정법(indirect calorimetry)을 통한 호흡교환비(respiratory exchange ratio, RER) 측정, 혈중 유리지방산(free fatty acid) 효소적 정량, 그리고 트레드밀 탈진 시험(treadmill exhaustion test, 속도 점진적 증가 프로토콜)으로 평가한다[5][6].

[그림 20-2 자리]

GW501516이 PPARδ를 활성화하고, AICAR가 AMPK를 활성화하면, AMPK가 HDAC5를 Ser259/Ser498에서 인산화하여 14-3-3 단백질과의 결합을 유도하고 핵 밖으로 배출시킨다. HDAC5가 이탈한 크로마틴은 히스톤 아세틸화 상태가 유지되어 PPARδ-RXR 이형이합체가 PDK4, CPT1B, UCP3, ANGPTL4의 PPRE에 접근하여 전사를 활성화한다. 최종 표현형은 지방산 산화 증가, 근섬유 type I 전환, 지구력 향상이다.

Narkar VA et al. Cell 2008;134:405-415

그림 20-2. PPARδ-AMPK 운동 모방 경로

인삼 사포닌(ginsenoside)과 PPARδ의 관련성은 직접 리간드 결합보다는 AMPK 매개 경로를 통한 간접적 기능 연결에서 주로 보고된다. Hwang 등(Hwang JT)은 진세노사이드 Rh2(ginsenoside Rh2)가 3T3-L1 지방세포에서 AMPK의 Thr172 인산화를 유의하게 증가시키고 지방 축적을 억제함을 보고하였다[8]. Narkar 등이 규명한 AMPK–PPARδ 공동 조절축[6]을 고려하면, 진세노사이드에 의한 AMPK 활성화는 HDAC5 핵 배출 → 크로마틴 개방 → PPARδ 표적 유전자 전사 촉진이라는 에피제네틱 연쇄를 간접적으로 구동할 가능성이 있다. 또한 Shang 등(Shang W)은 진세노사이드 Rb1이 3T3-L1 세포에서 PPARγ2와 C/EBPα(CCAAT/enhancer-binding protein alpha) 발현을 농도 의존적으로(1~50 μM) 증가시켜 지방세포 분화를 촉진함을 보고하였다[9]. 이는 PPAR 가족 전반에 대한 진세노사이드의 다중 표적(multi-target) 조절 가능성을 시사하며, 고친화도 직접 리간드가 아닌 세포 내 신호 전달 네트워크를 통해 핵수용체 전사 프로그램에 영향을 미치는 '약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)' 모델과 정합한

다.

20.6

간 X 수용체(liver X receptor, LXR)는 세포 내 콜레스테롤 수준을 감지하는 핵수용체로서, 콜레스테롤 항상성(cholesterol homeostasis)의 중심 조절자이다. 1996년 Janowski 등(Janowski BA)은 콜레스테롤의 산화 유도체인 옥시스테롤(oxysterol)이 LXR α (NR1H3)를 활성화한다는 사실을 Nature에 보고하였다[10]. 후속 연구에서 Lehmann 등(Lehmann JM)은 22(R)-하이드록시콜레스테롤(22(R)-hydroxycholesterol)과 24(S)-하이드록시콜레스테롤(24(S)-hydroxycholesterol), 그리고 24(S),25-에폭시콜레스테롤(24(S),25-epoxycholesterol)이 LXR의 내인성 리간드(endogenous ligand)임을 확인하였다[11]. 옥시스테롤은 콜레스테롤이 세포 내에서 효소적으로 산화되어 생성되는 중간체로, 콜레스테롤이 과잉 축적되면 옥시스테롤 농도가 비례적으로 증가하여 LXR을 활성화하는 '되먹임 감지(feedback sensing)' 회로를 구성한다[12]. 이러한 메커니즘은 세포가 콜레스테롤의 절대량이 아닌 그 대사 흐름(metabolic flux)의 변화를 읽는다는 의미에서, 스테로이드 호르몬 수용체의 고친화도 호르몬 인식과는 근본적으로 다른 감지 전략이다.

LXR은 α 와 β 두 가지 아형으로 존재하며, 조직 분포가 뚜렷이 구분된다. LXR α (NR1H3)는 간, 지방 조직, 장, 신장, 비장, 대식세포에서 높게 발현되어 콜레스테롤 대사가 활발한 조직에 편중된 분포를 보인다[12]. LXR β (NR1H2)는 거의 모든 조직에서 편재적(ubiquitous)으로 발현되며, 뇌에서 특히 높은 발현을 보여 중추신경계 콜레스테롤 대사의 조절자로 주목받는다[18]. Peet 등(Peet DJ)은 1998년 LXR α 녹아웃 마우스를 생성하여, 이 마우스가 콜레스테롤 풍부 식이(cholesterol-enriched diet, 2% 콜레스테롤)에 노출되면 간에 콜레스테롤이 대량 축적되어 간비대(hepatomegaly)와 간 기능 장애가 발생함을 Cell에 보고하였다[12]. 야생형 마우스에서는 LXR α 활성화가 담즙산 합성 효소 CYP7A1(cholesterol 7α-hydroxylase)의 전사를 증

가시켜 과잉 콜레스테롤을 담즙산으로 전환·배출하는 방어 기전이 작동하지만, LXRα 결손 마우스에서는 이 경로가 차단되어 콜레스테롤이 간에 독성 수준으로 축적되었다[12].

LXR의 리간드 결합과 활성화를 평가하는 실험 방법론은 다양하다. 초기 옥시스테롤 동정에 사용된 방법은 [^{3}H]-표지 옥시스테롤을 이용한 방사성 리간드 결합 분석(radioligand binding assay)과 코팩터 모집 분석(cofactor recruitment assay)이다[10]. 세포 기반 전사 분석에서는 LXR 반응 요소(LXR response element, LXRE)-루시퍼라아제 리포터를 사용하며, LXRE는 직접 반복 서열 4(direct repeat 4, DR4) 모티프, 즉 AGGTCA 핵산 서열이 4 뉴클레오타이드 간격으로 반복된 구조이다[11]. 합성 LXR 작용제로는 T0901317과 GW3965가 널리 사용되며, T0901317은 LXRα에 대해 EC_{50} 약 50 nM의 강력한 활성을 보이나 FXR과 PXR에도 교차 활성을 나타내어 선택성이 제한적이고, GW3965는 EC_{50} 약 190 nM이지만 LXR 선택성이 우수하다[15]. AlphaScreen 기반 보조활성자 모집 분석(coactivator recruitment assay)에서는 비오틴화된 LXR-LBD와 GST-융합 SRC-1 LXXLL 펩타이드 간의 리간드 의존적 상호작용을 검출하여 리간드의 효능(potency)과 효력(efficacy)을 정량적으로 평가한다[15].

LXR의 가장 중요한 생리적 기능은 역방향 콜레스테롤 수송(reverse cholesterol transport, RCT)의 활성화이다. 2000년 Repa 등(Repa JJ)은 LXR 활성화가 ATP 결합 카세트 수송체 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)의 전사를 직접 유도함을 Science에 보고하였다[13]. 같은 해 Venkateswaran 등(Venkateswaran A)은 LXRα가 ABCA1 프로모터의 LXRE에 직접 결합하여 전사를 활성화하고, 이를 통해 세포 내 유리 콜레스테롤(free cholesterol)을 세포 외 수용체인 아포지단백 A-I(apolipoprotein A-I, ApoA-I)로 유출(efflux)시키는 과정을 촉진함을 PNAS에 발표하였다[14]. ABCA1은 세포막의 콜레스테롤과 인지질을 지질이 적은(lipid-poor) ApoA-I에 전달하여 전(pre)-β HDL 입자를 형성하는 초기 단계를 담당한다. Kennedy 등(Kennedy MA)은 2005년 또 다른

T0901317의 선택성 한계
T0901317은 LXR 연구에 가장 널리 사용되는 합성 작용제이나, FXR(farnesoid X receptor)과 PXR(pregnane X receptor)에도 활성을 나타내어 실험 결과 해석 시 주의가 필요하다. GW3965는 이러한 교차 반응이 적어 LXR 특이적 효과를 검증할 때 선호된다.

ABC 수송체인 ABCG1(ATP-binding cassette transporter G1) 이 LXR에 의해 유도되며, ABCG1은 이미 성숙한(mature) HDL_2 및 HDL_3 입자로의 콜레스테롤 유출을 매개함을 Cell Metabolism에 보고하였다[17]. 따라서 ABCA1은 나생(nascent) HDL 형성을, ABCG1은 성숙 HDL로의 추가 콜레스테롤 적재를 담당하여, 두 수송체가 RCT의 순차적 단계를 분업한다.

LXR은 콜레스테롤 유출을 촉진하는 동시에 지방산 신합성(de novo lipogenesis)을 강력하게 유도하는 이중적(dual) 기능을 지닌다. Schultz 등(Schultz JR)은 2000년 Genes & Development에서 LXR 활성화가 지방산 합성의 주요 전사 인자인 SREBP-1c(sterol regulatory element-binding protein 1c)의 전사를 직접 증가시킴을 보고하였다[15]. SREBP-1c는 절단·활성화된 후 핵으로 이동하여 지방산 합성효소(fatty acid synthase, FAS), 아세틸-CoA 카복실라아제(acetyl-CoA carboxylase, ACC), 스테아로일-CoA 불포화효소(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1) 등 지방산 합성 유전자의 전사를 일괄적으로 활성화한다[15]. 이 발견은 LXR 작용제의 치료적 활용에 심각한 제약을 가하였다. T0901317이나 GW3965의 전신 투여는 RCT 활성화와 항동맥경화 효과를 기대할 수 있으나, 동시에 간에서 SREBP-1c 경유 지방산 합성이 과도하게 항진되어 지방간(hepatic steatosis)과 고중성지방혈증(hypertriglyceridemia)을 유발한다[15]. 이러한 '콜레스테롤 유출 촉진 vs 지방합성 항진'의 이중성은 LXR 약리학의 핵심 딜레마로 남아 있다.

표 20-5. LXR의 주요 표적 유전자와 기능

표적 유전자	단백질 기능	조절 방향	관련 대사 경로	출처
ABCA1	세포 내 콜레스테롤을 ApoA-I로 유출	↑ 상향	역방향 콜레스테롤 수송 (RCT)	[^13][^14]
ABCG1	세포 내 콜레스테롤을 성숙 HDL로 유출	↑ 상향	역방향 콜레스테롤 수송 (RCT)	[^17]
SREBP-1c	지방산 신합성 전사인자 활성화	↑ 상향	간 지방산 합성, 지방간	[^15]
ApoE	지단백 매개 콜레스테롤 수송	↑ 상향	대식세포 콜레스테롤 유출	[^16]
CYP7A1	콜레스테롤 → 담즙산 전환 (마우스)	↑ 상향	담즙산 합성	[^12]
LPL	트리글리세리드 가수분해	↑ 상향	지방산 조직 공급	[^18]

LXR의 전사 억제(transrepression) 기능은 콜레스테롤 대사와 염증의 교차점을 제공한다. Joseph 등(Joseph SB)은 2003년 Nature Medicine에서 LXR 작용제가 대식세포(macrophage)에서 NF-κB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) 의존적 염증 유전자 — iNOS(inducible nitric oxide synthase), COX-2(cyclooxygenase-2), IL-6(interleukin-6) — 의 발현을 억제함을 보고하였다[16]. 이 과정은 LXR이 LXRE에 결합하는 전형적 전사 활성화(transactivation)와는 구별되는 '전사억제(transrepression)' 기전으로, Ghisletti 등(Ghisletti S)이 2007년 Molecular Cell에서 그 분자 메커니즘을 규명하였다[19]. 리간드가 결합한 LXR은 SUMO(small ubiquitin-like modifier) 단백질에 의해 수모일화(SUMOylation)되고, 수모일화된 LXR은 NCoR-HDAC3 보조억제자 복합체가 NF-κB 표적 유전자 프로모터에서 해리되는 것을 차단하여, 해당 유전자의 전사를 지속적으로 억제 상태로 유지한다[19]. 이 메커니즘은 19장에서 논의한 PPARγ의 전사 억제 기전과 병행적(parallel)이며, 대사 센서 핵수용체가 대사 조절과 면역 조절을 동시에 수행하는 분자적 기반을 제공한다.

LXR과 동맥경화

LXRα/LXRβ 이중 녹아웃 마우스에 ApoE 결핍 배경을 도입하면 동맥경화 병변이 현저히 악화된다. 반대로 LXR 작용제 GW3965 투여는 LDLR 녹아웃 마우스에서 동맥경화 병변을 약 50% 감소시킨다. 이는 LXR의 RCT 촉진과 대식세포 염증 억제가 복합적으로 항동맥경화 효과를 발휘함을 보여준다.

LXR은 RXR과 허용적 이형이합체(permissive heterodimer)를 형성하여 LXRE에 결합하며, 이 허용적 특성은 치료적으로 중요한 함의를 지닌다[18]. LXR–RXR 이형이합체는 LXR 리간드(옥시스테롤, T0901317, GW3965)와 RXR 리간드(9-시스 레티노산, 벡사로텐) 모두에 의해 활성화될 수 있으며, 양쪽 리간드의 동시 결합은 시너지적 전사 활성화를 유도한다[13]. Repa 등은 RXR 작용제 LG268이 단독으로도 마우스 소장에서 ABCA1 발현을 증가시키고 콜레스테롤 흡수를 감소시킴을 보고하였으며, 이 효과가 LXR 의존적임을 LXR 녹아웃 마우스에서 확인하였다[13]. LXRE의 DR4 구조에서 LXR은 3' 반복부에, RXR은 5' 반복부에 결합하며, 리간드 비결합 상태에서는 NCoR/SMRT 보조억제자가 이형이합체에 결합하여 기저 전사를 적극적으로 억제(active repression)한다[18]. 리간드 결합 시 보조억제자가 방출되고 SRC-1/TRAP220(thyroid hormone receptor–associated protein 220) 등의 보조활성자가 모집되면서 히스톤 아세틸전이효소(histone acetyltransferase, HAT) 활성이 표적 유전자 프로모터에 전달되어 크로마틴이 개방된다. 이러한 보조 인자 교환(coregulator exchange)은 PPAR–RXR 이형이합체에서 관찰되는 것과 동일한 기본 원리를 따른다.

인삼 사포닌과 LXR–ABCA1 경로의 연결은 콜레스테롤 유출 촉진 효과를 통해 보고되어 왔다. Lee와 Kim(Lee CH, Kim JH)은 2014년 Journal of Ginseng Research 리뷰에서 다수의 진세노사이드 — 특히 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD) 계열의 Rb1, Rb2, Rd — 가 THP-1 유래 대식세포와 인간 대동맥 내피세포에서 ABCA1 및 ABCG1 mRNA 발현을 유의하게 증가시키고 [^{3}H]-콜레스테롤 유출을 촉진한다는 다수의 연구 결과를 정리하였다[20]. 이러한 효과의 분자 기전은 아직 완전히 해명되지 않았으나, 일부 연구에서는 진세노사이드 Rb1 처리가 LXRα 단백질의 핵 내 축적을 증가시키고 LXRE-루시퍼라아제 리포터 활성을 상향 조절함을 보고하여, LXR 전사 활성의 간접적 강화가 관여할 가능성을 시사하였다[20]. 그러나 진세노사이드가 LXR의 LBD에 직접 결합하여 활성화한다는 증거는 방사성 리간드 경쟁 결합 분석(competitive binding

마우스와 인간의 CYP7A1 조절 차이
LXR에 의한 CYP7A1 상향 조절은 마우스에서는 확인되지만 인간에서는 관찰되지 않는다. 인간 CYP7A1 프로모터에는 기능적 LXRE가 결여되어 있어, LXR 작용제 투여 시 인간 간에서는 담즙산 합성이 증가하지 않는 대신 SREBP-1c 매개 지방합성이 더욱 부각된다.

assay)으로 아직 확립되지 않았다. 따라서 현재까지의 증거는 진 세노사이드가 옥시스테롤 대사 효소나 콜레스테롤 세포 내 분포 에 영향을 미쳐 간접적으로 LXR 활성을 조절할 가능성, 즉 '약 한 다중 조절자' 패턴에 더 부합한다.

20.7

파르네소이드 X 수용체(farnesoid X receptor, FXR, NR1H4)는 담즙산(bile acid)을 내인성 리간드로 인식하는 핵수용체로, 담즙산 합성의 음성 되먹임(negative feedback)을 통해 간–장 축(gut–liver axis)의 담즙산 항상성을 유지한다. 1999년, 두 개의 독립적 연구 그룹이 동시에 Science에 담즙산이 FXR의 리간드임을 보고하였다. Makishima 등(Makishima M)은 케노데옥시콜산(chenodeoxycholic acid, CDCA)이 FXR을 직접 활성화하여 소수성 담즙산의 세포 독성에 대한 방어 기전을 유도함을 보여주었고[21], Parks 등(Parks DJ)은 CDCA가 FXR에 대해 EC_{50} 약 10~50 μM의 활성을 나타내며 다른 담즙산 — 데옥시콜산(deoxycholic acid, DCA), 리토콜산(lithocholic acid, LCA), 콜산(cholic acid, CA) — 도 상이한 효능으로 FXR을 활성화함을 보고하였다[22]. 담즙산의 FXR 활성화 효능 순서는 일반적으로 CDCA > DCA > LCA > CA로 정리되며, 이는 담즙산의 소수성(hydrophobicity) 순서와 대략 일치한다[22].

FXR의 활성화는 표적 유전자의 발현을 통해 담즙산 합성의 음성 되먹임 루프를 구동하며, 이 과정의 핵심 매개체는 소형 이형이합체 파트너(small heterodimer partner, SHP, NR0B2)이다. 2000년 Lu 등(Lu TT)은 Molecular Cell에서 FXR이 SHP의 전사를 직접 활성화하고, 유도된 SHP 단백질이 간 수용체 동족체 1(liver receptor homolog-1, LRH-1, NR5A2)과 이형이합체를 형성하여 LRH-1의 전사 활성을 억제함을 보고하였다[23]. LRH-1은 콜레스테롤 7α-수산화효소(cholesterol 7α-hydroxylase, CYP7A1) 유전자의 프로모터에 결합하여 전사를 활성화하는데, SHP가 LRH-1을 억제하면 CYP7A1 전사가 감소하고 콜레스테롤에서 담즙산으로의 전환 속도가 둔화된

다[23]. CYP7A1은 담즙산 생합성의 속도 제한 효소(rate-limiting enzyme)이므로, FXR → SHP → LRH-1 억제 → CYP7A1 하향이라는 네 단계 연쇄가 담즙산 합성의 자체 제한(self-limiting) 회로를 구성한다. 이 회로는 담즙산이 간으로 되돌아올 때(장간 순환, enterohepatic circulation) 자기 자신의 합성을 억제하는 전형적인 음성 되먹임 구조이다.

FXR의 또 다른 핵심 표적은 담즙산염 배출 펌프(bile salt export pump, BSEP, ABCB11)이다. BSEP는 간세포(hepatocyte)의 관측 막(canalicular membrane)에 위치하여 담즙산을 간세포에서 담관(bile canaliculus)으로 능동 수송하는 ABC 수송체이다[21]. FXR 활성화는 BSEP의 전사를 직접 상향 조절하여 간세포 내 담즙산 농도를 낮추고, 이를 통해 소수성 담즙산에 의한 세포 독성(cytotoxicity) — 미토콘드리아 막 투과성 전이(mitochondrial permeability transition), 세포자멸사(apoptosis) — 을 방어한다[21]. 동시에 FXR은 장측(ileal side)에서 유기 용질 수송체(organic solute transporter) α/β (OSTα/OSTβ)의 발현을 유도하여 장세포(enterocyte)에서 문맥혈(portal blood)로의 담즙산 수송을 촉진한다[25]. 이처럼 FXR은 합성 억제(SHP–CYP7A1 축), 간세포 배출(BSEP), 장세포 수송(OSTα/β)의 세 가지 경로를 동시에 조절하여 담즙산 풀(bile acid pool)의 크기와 조성을 정밀하게 유지한다.

FXR 매개 담즙산 되먹임의 가장 정교한 층위는 장–간 내분비 축(gut–liver endocrine axis)인 FGF15/19 경로이다. 2005년 Inagaki 등(Inagaki T)은 Cell Metabolism에서, 회장(ileum) 장세포에서 FXR이 활성화되면 섬유아세포 성장 인자 15(fibroblast growth factor 15, FGF15; 인간 동족체는 FGF19)의 전사가 유도됨을 보고하였다[24]. 분비된 FGF15/19는 문맥혈을 통해 간으로 이동하여 간세포 표면의 FGF 수용체 4(FGFR4)와 보조 수용체 β-클로토(β-Klotho)로 구성된 복합체에 결합한다[24]. FGFR4 활성화는 ERK1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2) 인산화 연쇄를 통해 CYP7A1 전사를 억제하며, 이 경로는 앞서 논의한 SHP 매개 경로와 독립적으로 작동하여 이중 안전장치(redundant safeguard)를 제공한

SHP의 특이한 구조
SHP(NR0B2)는 핵수용체 슈퍼패밀리에서 DNA 결합 도메인(DBD)이 결여된 두 가지 수용체 중 하나이다(나머지 하나는 DAX-1/NR0B1). SHP는 DNA에 직접 결합하지 않고, 다른 핵수용체의 보조억제자로 기능하여 '수용체의 수용체'라는 독특한 지위를 점한다.

다[24]. FGF15/19 경로는 담즙산이 장에서 재흡수되어 간으로 되돌아오는 과정을 '기다리지 않고', 회장에서 직접 내분비 신호를 보내 간의 담즙산 합성을 선제적으로 억제한다는 점에서, SHP 경로보다 시간적으로 빠른 원격 되먹임을 구현한다.

FXR의 기능은 담즙산 항상성을 넘어 포도당과 지질 대사의 교차 조절(cross-regulation)로 확장된다. FXR 활성화는 포도당 신합성(gluconeogenesis) 효소인 PEPCK(phosphoenolpyruvate carboxykinase)와 G6Pase(glucose-6-phosphatase)의 발현을 SHP 매개로 억제하여 간 포도당 생산을 감소시킨다[23]. 또한 FXR은 ApoC-II(apolipoprotein C-II)의 전사를 증가시켜 LPL 활성을 촉진하고 혈중 트리글리세리드 청소(clearance)를 가속화하며, 동시에 ApoC-III의 전사를 억제하여 LPL 저해를 해제한다[25]. 이러한 다면적 대사 효과에 기반하여, 반합성 FXR 작용제인 오베티콜산(obeticholic acid, OCA, 6α-에틸-CDCA)이 원발성 담즙성 담관염(primary biliary cholangitis, PBC) 치료제로 승인되었고, NASH 치료 임상 시험에서도 간 섬유화(fibrosis) 개선 효과를 보여 FXR을 대사 질환 치료의 유력한 약물 표적으로 확립하였다[25]. Evans와 Mangelsdorf(Evans RM, Mangelsdorf DJ)는 2014년 Cell 리뷰에서 FXR을 포함한 대사 센서 핵수용체를 "영양소의 전사적 센서(transcriptional sensors of nutrients)"로 정의하며, 이들이 RXR을 공통 파트너로 하여 대사 네트워크를 통합 조절한다고 기술하였다[25].

FXR-RXR 이형이합체의 허용성(permissiveness)은 PPARδ-RXR이나 LXR-RXR에 비해 조건적(conditional)이라는 점에서 주목된다. 초기 연구에서 FXR-RXR은 비허용적(non-permissive) 이형이합체로 분류되어 RXR 리간드 단독으로는 전사를 활성화하지 못한다고 보고되었으나, 후속 연구들은 특정 세포 맥락과 보조 인자 환경에서 RXR 리간드가 FXR-RXR 의존적 전사를 부분적으로 활성화할 수 있음을 보여주었다[25]. FXR은 역반복 서열 1(inverted repeat 1, IR1) 모티프, 즉 AGGTCA 서열이 역방향으로 1 뉴클레오타이드 간격을 두고 배열된 FXRE(FXR response element)에 결합하며, 이 IR1 구조는 PPAR의 DR1이나 LXR의 DR4와 구별되는 고유한

FGF19의 임상적 전용
FGF19 유사체인 알다페르민(aldafermin, NGM282)은 FGF19의 담즙산 합성 억제 효과를 유지하면서 간세포 증식 유발(mitogenic) 활성을 제거하도록 설계된 재조합 단백질로, 비알코올성 지방간염(NASH) 치료 임상 시험에서 간 지방 함량 감소 효과를 보였다.

DNA 인식 코드이다[25]. 리간드 비결합 상태에서 FXR–RXR 이형이합체는 NCoR/SMRT를 모집하여 표적 유전자를 적극적으로 억제(active repression)하고, CDCA나 OCA 결합 시 보조억제자 방출과 SRC-1/PGC-1α 등 보조활성자 모집이 일어나는 보조 인자 교환이 진행된다. 이 보조 인자 역학은 동일한 RXR 파트너를 사용하면서도 DNA 결합 모티프와 허용성 수준에서 차별화되는 대사 센서 핵수용체의 '주제와 변주(theme and variation)' 구조를 보여준다.

FXR 연구의 실험 방법론은 담즙산 생물학의 독특한 특성을 반영한다. 리간드 결합 분석에서는 [³H]-CDCA 또는 형광 표지 담즙산 유사체를 이용한 FXR-LBD 직접 결합 분석과 함께, 합성 작용제 GW4064(EC_{50} 약 65 nM)가 양성 대조군으로 널리 사용된다[22]. 생체 내 모델로는 담즙산 급여 연구(bile acid feeding study) — 0.5~1% CA 또는 0.25% CDCA 보충 식이를 1~2주간 급여 — 가 FXR 활성화의 생리적 결과를 평가하는 표준 방법이다[21]. 담관 결찰(bile duct ligation, BDL) 모델은 담즙 울체(cholestasis) 상황에서 FXR의 간 보호 기능을 평가하며, FXR 전신 녹아웃 마우스와 장 특이적 녹아웃(intestine-specific knockout, Villin-Cre 기반) 마우스가 FXR의 조직 특이적 기능을 구별하는 데 활용된다[24]. 크로마틴 면역침전(chromatin immunoprecipitation, ChIP) 분석에서는 항-FXR 항체를 사용하여 SHP, BSEP, FGF15 프로모터의 FXRE에 대한 FXR의 직접 결합을 확인하며, ChIP-seq(ChIP followed by sequencing)는 전 유전체(genome-wide) 수준에서 FXR의 결합 위치를 매핑한다[24].

IR1 vs DR4 vs DR1
핵수용체의 DNA 인식 코드는 핵심 모티프 AGGTCA의 반복 배향(직접 반복 DR vs 역반복 IR)과 간격(spacer) 뉴클레오타이드 수의 조합으로 결정된다. FXR은 IR1, LXR은 DR4, PPAR은 DR1에 결합하며, 이 '3-4-6 규칙'이 동일 AGGTCA 모티프로부터 수용체 특이적 표적 유전자 선택을 가능하게 한다.

[그림 20-3 자리]

담즙산(CDCA 등)이 간세포 FXR을 활성화하면 경로 1(SHP 경로): FXR → SHP 전사 유도 → SHP가 LRH-1 억제 → CYP7A1 전사 감소 → 담즙산 합성 억제. 회장 장세포에서 담즙산이 FXR을 활성화하면 경로 2(FGF15/19 경로): FXR → FGF15/19 분비 → 문맥혈 → 간세포 FGFR4/β-Klotho → ERK1/2 → CYP7A1 억제. 두 경로가 수렴하여 담즙산 풀 크기를 제한한다.

Inagaki T et al. Cell Metab 2005;2:217-225

그림 20-3. FXR 매개 담즙산 음성 되먹임의 이중 경로

인삼 사포닌과 FXR 매개 담즙산 대사의 관계는 직접적 FXR 리간드 활성보다는 담즙산 대사의 간접적 조절을 통해 탐색되고 있다. Leung과 Wong(Leung KW, Wong AS)은 2010년 Chinese Medicine 리뷰에서 진세노사이드 대사체(metabolite)인 컴파운드 K(compound K, 20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol)가 장내 세균(gut microbiota)에 의해 생성되며, 장내 세균 조성과 담즙산 프로파일을 동시에 변화시킬 수 있음을 지적하였다[26]. 담즙산 프로파일의 변화 — 예를 들어 1차 담즙산(primary bile acid)과 2차 담즙산(secondary bile acid)의 비율 변동 — 는 FXR 활성의 순(net) 자극 또는 억제로 이어질 수 있다. 특히 타우로-β-뮤리콜산(tauro-β-muricholic acid, TβMCA)은 FXR 길항제(antagonist)로 기능하는데[25], 진세노사이드가 장내 세균 조성을 변화시켜 TβMCA/CDCA 비율을 조절한다면 FXR 활성에 간접적으로 영향을 미칠 수 있다. 이러한 '장내 미생물-담즙산-FXR' 삼각 축에서의 진세노사이드 효과는 기존의 직접 리간드

결합 패러다임을 넘어, 대사 환경 조절을 통한 핵수용체 기능 변조라는 더 넓은 틀에서 이해될 필요가 있다.

20.8

지금까지 논의한 PPARδ, LXR, FXR은 스테로이드 호르몬 수용체(에스트로겐 수용체 ER, 글루코코르티코이드 수용체 GR, 안드로겐 수용체 AR 등)와 동일한 핵수용체 슈퍼패밀리에 속하면서도, 리간드 결합 포켓(ligand binding pocket)의 구조에서 근본적인 차이를 보인다. 스테로이드 수용체의 포켓은 좁고 깊으며(narrow and deep), 하나의 특정 호르몬에 대해 나노몰(nM) 수준의 높은 친화도(high affinity)로 결합한다. 대조적으로 PPARγ, LXR, FXR 등 대사 센서 수용체의 포켓은 넓고 얕아(wide and shallow), 구조적으로 다양한 내인성 지질 대사체를 마이크로몰(μM) 수준의 상대적으로 낮은 친화도(low affinity)로 수용한다[25]. 이러한 구조적 차이는 두 수용체 군의 생리학적 역할 차이 — 내분비 호르몬의 정밀 감지 vs 영양소 대사체의 포괄적 감시 — 를 반영하는 진화적 적응이다.

X선 결정학(X-ray crystallography) 데이터는 이 구조적 차이를 정량적으로 보여준다. 1998년 Nolte 등(Nolte RT)이 Nature에 보고한 PPARγ 리간드 결합 도메인(LBD)의 결정 구조(분해능 2.3 Å)에서, PPARγ의 리간드 결합 포켓 부피는 약 1,300 Å³ 으로 측정되었다[27]. 이 부피는 핵수용체 슈퍼패밀리 중 가장 큰 축에 속하며, 포켓 내부에는 Y자형의 넓은 공동(Y-shaped cavity)이 형성되어 로시글리타존(rosiglitazone)과 같은 티아졸리딘디온(thiazolidinedione, TZD) 약물뿐 아니라 다양한 크기의 지방산과 에이코사노이드(eicosanoid)를 수용할 수 있다[27]. Xu 등(Xu HE)은 1999년 Molecular Cell에서 PPARδ의 LBD 구조를 보고하며, PPARδ 포켓도 약 1,100~1,200 Å³ 의 대형 부피를 가져 포화 지방산(C14:0~C18:0)부터 불포화 지방산(EPA, DHA)까지 다양한 탄소 사슬 길이의 지방산을 수용함을 보여주었다[28]. 이와 대조적으로, Bledsoe 등(Bledsoe RK)이 2002년 Cell에 보고한 글루

코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR) LBD 결정 구조에서 포켓 부피는 약 600 Å³ 으로, PPARγ의 절반에도 미치지 못한다[29].

표 20-6. 대사 센서와 스테로이드 수용체의 리간드 결합 포켓 비교

수용체	포켓 부피 (Å³)	리간드 유형	Kd 또는 EC50 범위	포켓 형태	출처
PPARγ (NR1C3)	~1,300	지방산, TZD, 에이코사노이드	0.1~50 μM (내인성)	Y자형 대형 공동	[^27]
PPARδ (NR1C2)	~1,100	포화·불포화 지방산	0.5~30 μM (내인성)	T자형 연장 공동	[^28]
LXRα (NR1H3)	~800	옥시스테롤	0.1~5 μM	구형 공동	[^10]
FXR (NR1H4)	~700	담즙산	10~50 μM (CDCA)	관형 공동	[^22]
GR (NR3C1)	~600	코르티솔	Kd ~5 nM	밀착형 소형 공동	[^29]
ERα (NR3A1)	~450	에스트라디올	Kd ~0.1 nM	타원형 밀착 공동	[^30]

대사 센서의 넓은 포켓이 제공하는 핵심 이점은 구조적 다양성(structural diversity)에 대한 관용성(tolerance)이다. PPARγ의 Y자형 포켓에서 로시글리타존은 주로 나선 3(helix 3)과 나선 12(helix 12) 사이의 AF-2 인접 하위 포켓(sub-pocket)에 결합하지만, 지방산은 Y자의 다른 가지(arm)에 위치하여 포켓의 서로 다른 영역을 점유할 수 있다[27]. 이러한 '다중 결합 모드(multiple binding mode)' 특성은 단일 수용체가 여러 화학적으로 관련된 내인성 리간드를 감지하되, 각 리간드가 유도하는 보조 인자 모집 패턴이 미세하게 달라 전사 출력의 차이를 생성할 수 있음을 의미한다[28]. 예를 들어, PPARγ에 대한 완전 작용제(full agonist)인 로시글리타존은 H12를 안정화하여 최대 전사 활성을 유도하지만, 부분 작용제(partial agonist)는 H3와 β-시트 영역 사이의 대안적 하위 포켓에 결합하여 H12를 불완전하게 안정화시킨다[27]. FXR에서도 CDCA와 합성 작용제 GW4064는 포켓 내 결합 위치와 배향이 상이하며, 이에 따라 유도되는 SHP, BSEP, FGF15 등 표적 유전자의 상대적 발현 비율

이 달라진다[22].

대사 센서 포켓의 낮은 친화도와 넓은 구조는 진화적 논리(evolutionary logic)의 관점에서 이해될 수 있다. 스테로이드 호르몬 — 코르티솔, 에스트라디올, 테스토스테론 — 은 내분비선(endocrine gland)에서 합성되어 혈류를 통해 표적 기관에 도달하는 순환 호르몬으로, 혈중 농도가 나노몰 수준(0.1~100 nM)으로 정밀하게 조절된다[25]. 이러한 저농도 신호를 감지하려면 수용체의 포켓이 좁고 리간드에 밀착(tight fit)해야 높은 친화도를 달성할 수 있다. 반면 지방산, 옥시스테롤, 담즙산 등 대사 센서의 리간드는 세포 내에서 직접 생성되는 세포 내 신호전달 물질(intracrine signal)로, 농도가 마이크로몰 수준(1~100 μM)에 달하며 식이와 대사 상태에 따라 광범위하게 변동한다[25]. 높은 농도 범위를 감지하는 센서는 오히려 낮은 친화도를 가져야 농도 변화에 비례적으로 반응할 수 있다 — 친화도가 너무 높으면 수용체가 항상 포화되어 농도 변화를 구별하지 못하기 때문이다. 따라서 넓고 얕은 포켓은 '설계 결함'이 아니라, 세포 내 대사체 농도 범위에 최적화된 '동적 범위(dynamic range)' 확보를 위한 진화적 해결책이다.

대사 센서의 헐거운 포켓은 외래 분자(xenobiotic molecule)에 대해서도 중요한 구조적 함의를 지닌다. 좁은 스테로이드 포켓은 내인성 호르몬 이외의 분자를 수용하기 어렵지만, PPARγ ~1,300 Å³ 이나 LXR ~800 Å³ 의 넓은 포켓은 식이(dietary) 또는 환경(environmental) 유래의 다양한 소분자를 잠재적으로 수용할 수 있다[27][29]. 이 원리는 핵수용체 슈퍼패밀리의 또 다른 구성원인 PXR(pregnane X receptor, NR1I2)에서 극단적으로 발현되는데, PXR의 포켓 부피는 약 1,150~1,280 Å³ 로 PPARγ에 필적하며 구조적으로 더욱 유연(flexible)하여 사실상 '잡식성(promiscuous)' 리간드 결합을 보인다[25]. Evans와 Mangelsdorf는 이러한 넓은 포켓의 핵수용체들을 "대사의 파수꾼(metabolic sentinels)"으로 명명하며, 이들이 식이 성분, 장내 세균 대사체, 환경 오염물질 등 다양한 외인성 신호를 감지하는 통합 플랫폼으로 기능한다고 제안하였다[25].

선택적 PPAR 조절자
넓은 포켓에서의 다중 결합 모드 개념은 선택적 PPAR 조절자(selective PPAR modulator, SPPARM) 약물 설계의 이론적 기반이다. 완전 작용제가 지방 축적과 심혈관 위험 같은 부작용을 유발하는 반면, 부분 작용제나 SPPARM은 포켓의 특정 하위 영역만 점유하여 인슐린 감작 효과는 유지하면서 부작용을 최소화하는 전략이다.

포화 역학과 감지 범위
수용체의 리간드 감지 동적 범위는 대략 0.1 × Kd에서 10 × Kd 사이이다. Kd가 1 nM인 ER은 0.1~10 nM의 에스트라디올 변화를 구별하며, Kd가 10 μM인 FXR은 1~100 μM의 담즙산 변화를 구별한다. 각각의 리간드 생리적 농도 범위와 수용체의 감지 범위가 정확히 일치한다.

넓은 포켓의 구조적 특성은 약물 설계(drug design)에서 양날의 검으로 작용한다. 한편으로는 넓은 포켓이 다양한 화학적 스캐폴드(chemical scaffold)의 결합을 허용하여 리드 화합물(lead compound) 발견이 비교적 용이하지만, 다른 한편으로는 포켓의 구조적 가소성(plasticity)이 선택성(selectivity) 확보를 어렵게 만든다[25]. 이는 T0901317이 LXR뿐 아니라 FXR과 PXR에도 교차 반응을 보이는 현상[15], 또는 TZD 약물이 PPARγ 외에 PPARα와 PPARδ에 대해서도 약한 활성을 나타내는 현상으로 예시된다. 구조 기반 약물 설계(structure-based drug design, SBDD) 접근에서는 포켓의 특정 하위 영역에 선택적으로 결합하는 화합물을 탐색하여 이 문제를 극복하려 한다. 예를 들어 FXR에서 CDCA는 포켓의 소수성 코어(hydrophobic core)를 점유하는 반면, OCA의 6α-에틸기는 추가적 소수성 접촉을 형성하여 CDCA 대비 약 100배 높은 친화도를 달성한다[22]. 이러한 하위 포켓 전략(sub-pocket strategy)은 대사 센서의 넓은 포켓 안에서도 선택성과 친화도를 동시에 향상시킬 수 있음을 보여주며, 천연물 유래 분자의 구조 최적화에도 적용 가능한 원리이다.

이러한 구조적 틀에서 진세노사이드(ginsenoside)의 핵수용체 조절 가능성이 재해석될 수 있다. Attele 등(Attele AS, Wu JA, Yuan CS)은 1999년 Biochemical Pharmacology 리뷰에서 진세노사이드의 분자 구조 — 스테로이드 유사 다마란(dammarane) 골격에 당 잔기(sugar moiety)가 결합된 트리테르펜 사포닌 — 가 콜레스테롤, 옥시스테롤, 담즙산과 공통된 스테로이드 핵(steroid nucleus) 구조를 공유함을 지적하였다[31]. 진세노사이드 아글리콘(aglycone)의 분자 부피는 약 400~600 Å³로 추정되며, 이는 GR이나 ER의 좁은 포켓(450~600 Å³)에는 밀착 결합하기 어렵지만, PPARγ(~1,300 Å³)나 LXR(~800 Å³)의 넓은 포켓에는 물리적으로 진입할 수 있는 크기이다. 그러나 진세노사이드의 당 잔기가 포켓 입구(mouth)에서 입체적 장벽(steric barrier)을 형성하거나, 아글리콘이 포켓 내부에서 최적의 수소결합(hydrogen bond)과 소수성 접촉(hydrophobic contact)을 형성하지 못하면 결합 친화도는 낮을 수밖에 없다.

이러한 구조적 분석은 진세노사이드가 대사 센서 핵수용체에 대해 '약한 결합(weak binding)' — 아마도 Kd 100 μM 이상 — 을 형성할 가능성은 있으나, 내인성 리간드를 대체하는 강력한 작용제로 기능하기보다는 보조 인자 모집 패턴을 미세하게 변조하는 '세밀한 조정자(fine-tuner)' 역할에 그칠 가능성이 높음을 시사한다.

본장에서 검토한 PPARδ, LXR, FXR은 대사 센서 핵수용체의 세 가지 전형을 대표하며, 이들의 공통 원리를 요약하면 다음과 같다. 첫째, 이들은 내분비 호르몬이 아닌 세포 내 대사 중간체(지방산, 옥시스테롤, 담즙산)를 리간드로 사용하여 대사 흐름을 실시간으로 감지한다. 둘째, RXR과 허용적(또는 조건적 허용적) 이형이합체를 형성하여, RXR 리간드 또는 자체 리간드 어느 쪽으로든 전사를 활성화할 수 있는 이중 입력(dual input) 체계를 갖추고 있다[25]. 셋째, 넓은 리간드 결합 포켓이 마이크로몰 수준의 넓은 농도 범위를 감지하는 동적 센서 역할을 수행하며, 이 포켓의 구조적 관용성이 진세노사이드를 포함한 식물 유래 분자(phytochemical)에 의한 약한 조절의 물리적 기반을 제공한다. 이러한 '넓은 포켓, 낮은 친화도, 넓은 동적 범위'의 원리는 진세노사이드가 개별 수용체에서 강력한 효과를 발휘하기보다는, 여러 대사 센서 핵수용체를 동시에 약하게 조절하여 대사 네트워크 전체의 미세 조정(fine-tuning)을 달성하는 '약한 다중 조절자' 가설의 구조적 근거를 완성한다[31].

아글리콘 vs 배당체
진세노사이드의 장내 세균 대사에 의한 탈당화(deglycosylation)는 아글리콘(protopanaxadiol 또는 protopanaxatriol)의 노출 면적을 증가시켜 핵수용체 포켓과의 직접 접촉 가능성을 높인다. 경구 섭취된 진세노사이드 배당체보다 장내 대사체인 컴파운드 K가 더 높은 생물활성을 보이는 현상은 이러한 구조적 논리로 부분적으로 설명된다.

[그림 20-4 자리]

PPARɣ의 Y자형 넓은 포켓(~1,300 ³)에는 TZD, 지방산, 진세노사이드 아글리콘 등 다양한 분자가 불완전 점유(partial occupancy)로 결합할 수 있다. GR의 밀착형 소형 포켓(~600 ³)에는 코르티솔이 정밀하게 밀착 결합한다. ERα의 타원형 포켓(~450 ³)에는 에스트라디올이 최적 배향으로 고정된다. 포켓 크기가 클수록 리간드 다양성은 증가하나 개별 친화도는 감소하는 반비례 관계가 핵수용체 대사 센서의 구조적 특징이다.

Nolte RT et al. Nature 1998;395:137-143 및 Bledsoe RK et al. Cell 2002;110:93-105

그림 20-4. 대사 센서 vs 스테로이드 수용체의 포켓 구조 비교

20.9

앞선 절에서 진세노사이드가 PPAR γ, LXR α, FXR 등 대사 감지 핵수용체의 리간드 결합 도메인(ligand-binding domain, LBD)에 결합할 수 있음을 확인하였다. 그러나 시험관 내(in vitro) 결합 친화도는 후보 리간드의 첫 번째 관문에 불과하다. 약물의 실제 생리적 의의는 표적 조직에서 핵수용체를 활성화할 만큼 충분한 농도에 도달할 수 있는지, 즉 생체이용률(bioavailability, **生體利用率**)에 의해 결정된다. 대부분의 핵수용체 활성화 연구는 세포 배양계에서 1–100 μM 범위의 진세노사이드 처리 농도를 사용하여 수행되었으나[1], 건강한 성인에게 인삼 추출물을 경구 투여한 약물동태(pharmacokinetics, **藥物動態**) 연구에서 혈장 내 검출되는 진세노사이드 농도는 대체로 10–100 nM 수준에 머무른다[2]. 이 100–1 000배에 달하는 농도 격차(concentration gap)는 진세노사이드–핵수용체 가설의 가장 심각한 약점이자, 동시에 연구 설계의 출발점이 된다.

약물동태학적 평가의 핵심 도구는 액체 크로마토그래피–텐덤 질량분석법(liquid chromatography–tandem mass

생체이용률(F)
경구 투여 후 전신 순환(systemic circulation)에 도달하는 약물의 분율. 정맥 투여 시 F = 1을 기준으로 F = AUC_oral ÷ AUC_iv × 100(%)으로 산출한다.

spectrometry, LC–MS/MS)이다. 혈장 시료에서 진세노사이드를 정량하려면 다중 반응 모니터링(multiple reaction monitoring, MRM) 모드로 모체 이온에서 딸 이온으로의 전이를 추적하며, 내부 표준물질(예: 중수소 표지 진세노사이드)을 첨가하여 매트릭스 효과를 보정한다[2]. 경구 및 정맥 투여 후 혈장 농도–시간 곡선 하 면적(area under the curve, AUC)을 비교하면 절대 생체이용률이 산출되고, Cmax(최고 혈장 농도, 最高血漿濃度)와 Tmax(최고 농도 도달 시간)는 흡수 속도의 지표가 된다. 진세노사이드에 대한 기존 약물동태 데이터를 종합하면, 원형(prototype) 진세노사이드 — 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD)계와 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT)계 — 모두 경구 흡수에 구조적 불리함을 안고 있음이 분명해진다.

진세노사이드의 낮은 경구 흡수율은 그 분자적 특성에서 비롯된다. Lipinski(리핀스키)의 '다섯의 법칙(Rule of Five)'에 따르면 경구 흡수가 양호한 약물은 분자량 500 Da 미만, 분배 계수(log P) 5 이하, 수소결합 공여체(hydrogen bond donor) 5개 이하, 수소결합 수용체(hydrogen bond acceptor) 10개 이하를 충족해야 한다[3]. 진세노사이드 Rb1(분자량 1 109 Da, 수소결합 공여체 12개, 수소결합 수용체 23개)은 네 가지 기준 모두를 크게 위반한다. Rg1(801 Da)과 Re(947 Da) 역시 분자량 기준을 초과한다. 다수의 당 잔기(sugar moiety)가 분자의 수용성(hydrophilicity)을 높여 세포막 투과를 저해하며, 장관 상피에 발현된 P-당단백질(P-glycoprotein, P-gp)이 일단 흡수된 진세노사이드를 관강(lumen, 管腔)으로 되돌리는 유출 펌프 역할을 수행한다[2]. 간문맥(portal vein)을 통해 간에 도달한 분획은 시토크롬 P450(cytochrome P450, CYP) 3A4 등에 의한 초회 통과 대사(first-pass metabolism)를 받아 전신 순환에 이르는 양이 추가로 감소한다. 결국 경구 투여된 진세노사이드의 대부분은 전신 혈류에 도달하지 못하고, 소화관 내에서 화학적 변환의 기회를 맞게 된다.

이 변환의 주역은 장내 세균(intestinal microbiota)이다. Hasegawa(長谷川)는 PPD계 진세노사이드가 장관 내 혐기성 세

균이 분비하는 β-글루코시데이스(β-glucosidase)에 의해 단계적 탈당화(stepwise deglycosylation)를 거쳐 최종 대사체인 컴파운드 K(compound K, CK; 20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol)로 전환됨을 체계적으로 규명하였다[4]. 전환 경로는 Rb1 → Rd → F_2 → CK로 진행되며, 각 단계에서 C-3 또는 C-20 위치의 당 잔기가 순차적으로 제거된다. Akao(赤尾) 등은 무균 쥐(germ-free rat)에 Rb1을 경구 투여하면 혈장에서 CK가 전혀 검출되지 않으나, 통상 사육(conventional) 쥐에서는 투여 6–8시간 후 CK가 출현함을 보여 장내 세균의 필수적 역할을 입증하였다[5]. 이 발견은 진세노사이드 약리학의 패러다임을 전환하였다: 경구 투여 시 생리활성의 주체는 원형 진세노사이드 자체가 아니라 장내 대사체일 수 있다는 것이다. 실험 방법론적으로 이 연구는 무균 동물 모델과 통상 사육 동물의 비교, 혐기성 배양(anaerobic culture)을 통한 장내 세균 대사 프로파일링, 그리고 LC-MS/MS 기반 대사체 동정을 결합하여 '대사 활성화(metabolic activation)' 개념의 실험적 기반을 확립하였다.

CK는 원형 진세노사이드에 비해 현저히 유리한 약물동태 프로파일을 보인다. 분자량 623 Da는 Lipinski 기준에 근접하고, 당 잔기가 하나로 줄어들어 소수성이 증가하며 장관 투과성(intestinal permeability)이 개선된다. 쥐를 대상으로 한 약물동태 연구에서 CK를 직접 경구 투여하면 절대 생체이용률이 30–35%에 달하는 것으로 보고되었으며, 이는 Rb1(1–4%)에 비해 약 10배 높은 수치이다[4][5]. Tmax는 2–4시간으로 Rb1(4–8시간)보다 빠르고, Cmax 역시 동일 몰 기준에서 수배 이상 높다[2]. 다만 CK는 간에서 UDP-글루쿠로노실전이효소(UDP-glucuronosyltransferase, UGT)에 의한 글루쿠론산 포합(glucuronidation)을 받아 제거되므로, 혈장 반감기($t_{1/2}$)는 약 8–12시간으로 보고된다. 하기 표는 주요 진세노사이드의 경구 약물동태 파라미터를 정리한 것이다.

대사 활성화
장내 세균에 의한 탈당화는 당 잔기를 제거하여 분자량을 줄이고 소수성(hydrophobicity)을 높임으로써 흡수를 촉진하는 '대사 활성화' 과정이다. 이는 전구약물(prodrug) 개념과 유사하다.

표 20-7. 주요 진세노사이드의 경구 약물동태 파라미터

진세노사이드	분자량 (Da)	경구 F (%)	Cmax (nM)	Tmax (h)	주요 대사 경로	출처
Rb1	1 109	1 – 4	15 – 50	4 – 8	장내 세균 탈당화 → CK	[^2][^5]
Rg1	801	2 – 18	30 – 100	1 – 3	간 CYP3A4 산화	[^2]
Rd	947	2 – 7	20 – 60	4 – 6	장내 세균 탈당화	[^2]
Re	947	0.2 – 3	10 – 40	1 – 2	간 CYP 산화	[^2]
CK	623	30 – 35	200 – 800	2 – 4	간 UGT 포합	[^4][^5]

시험관 내 핵수용체 리포터 분석(reporter gene assay)에서 진세노사이드의 반수 유효 농도(half maximal effective concentration, EC_{50})는 통상 10 – 50 μM 범위로 보고된다[1]. 반면 상기 표에서 확인할 수 있듯이, 표준 용량(1 – 3 g 인삼 추출물)의 경구 투여 후 달성되는 혈장 Cmax는 원형 진세노사이드의 경우 수십 nM, 대사 활성형인 CK도 수백 nM에 불과하다. EC_{50}를 달성하려면 혈장 농도를 최소 100배 이상 높여야 하며, 이는 통상적 식이 섭취로는 도달 불가능한 영역이다. 이 격차를 인정하는 것이 핵수용체 리간드 가설의 전제 조건이며, 동시에 두 가지 해석의 갈림길을 제시한다: (i) 진세노사이드는 시험관 내에서만 유의미한 '가짜 양성(false positive)' 리간드이거나, (ii) 낮은 농도에서도 장기간 반복 노출에 의한 누적 효과를 발휘하는 '약한 조절자(weak modulator)'로서 독특한 약리적 틈새(pharmacological niche)를 차지한다.

이 딜레마를 정리하기 위해 '이축 평가 모형(two-axis evaluation model)'을 제안할 수 있다. 세로축에는 핵수용체 활성화 역가(EC_{50}의 역수: 낮은 EC_{50}일수록 높은 활성)를 배치하고, 가로축에는 경구 생체이용률(F값)을 배치한다. 고전적 합성 작용제(synthetic agonist) — 로시글리타존(rosiglitazone, PPARγ 완전 작용제, $EC_{50} \approx 30 – 100$ nM, F ≈ 99%)이나 GW3965(LXR 작용제) — 는 우상단(높은 활성·높은 F)에 위치한다[6]. 원형 진세노사이드 Rb1, Rg1은 좌하단(낮은 활성·낮은 F)에 자리하며, 장내 대사체 CK는 분자량 감소와 소수성 증가에

힘입어 중간 영역으로 이동한다. 대각선의 등효선(iso-efficacy line)은 동일한 생체 내 효과를 산출하는 활성-이용률 조합을 나타내며, 이 선 아래에 놓인 후보 리간드는 현재 상태로는 생체 내 유의미한 효과를 기대하기 어렵다. 이 모형은 진세노사이드 연구의 방향을 두 가지로 제시한다: (a) 화학적 변형을 통해 EC_{50}를 낮추거나(세로축 이동), (b) 제형 개선·대사체 직접 투여를 통해 F값을 높이는 것(가로축 이동)이다.

[그림 20-5 자리]

X축에 경구 생체이용률(F값, 0-100%)을, Y축에 핵수용체 활성화 역가(EC 역수, 높을수록 강한 결합)를 배치한 이차원 평면. 합성 작용제(로시글리타존, GW3965)는 우상단에, 원형 진세노사이드 Rb1·Rg1은 좌하단에 위치한다. 장내 대사체 CK는 분자량 감소(623 Da)와 소수성 증가에 힘입어 중앙 영역으로 이동하며, 대각선 등효선은 동일 생체 내 효과를 산출하는 활성-이용률 조합을 표시한다. 등효선 상방이 '유효 영역', 하방이 '미달 영역'이다.

본문 논의 기반 개념도

그림 20-5. 이축 평가 모형 — 핵수용체 활성 × 생체이용률

이 이축 모형이 시사하는 바는, 진세노사이드-핵수용체 연구의 초점을 원형 사포닌에서 장내 대사체로 전환할 필요가 있다는 것이다. CK는 Rb1보다 분자량이 44% 작고, 경구 생체이용률이 약 10배 높으며, 결합 포켓에 대한 접근성도 구조적으로 유리하다. 실제로 CK는 PPARγ 리포터 분석에서 Rb1보다 낮은 농도에서 유의미한 전사 활성을 보이는 것으로 보고되어 있다[4]. 이러한 '대사체 중심 패러다임(metabolite-centered paradigm)'은 인삼 연구 전반에 적용될 수 있으며, 핵수용체 리간드 가설의 핵심 질문을 "Rb1이 PPARγ를 활성화할 수 있는

가?"에서 "CK가 도달 가능한 농도에서 PPARγ를 조절할 수 있는가?"로 재설정한다.

진세노사이드 약물동태 연구의 전환점이 된 것은 Hasegawa(長谷川)의 2004년 종설이다. 이 연구는 인삼의 경구 효능이 장내 세균에 의한 대사 활성화에 의존한다는 가설을 체계적으로 제시하며, CK의 조직 분포가 원형 Rb1보다 5–10배 높고 특히 간, 폐, 장관 조직에서 유의미한 축적이 관찰됨을 보고하였다[4]. 이 소견은 핵수용체가 풍부하게 발현되는 대사 활성 조직에서 CK가 충분한 국소 농도에 도달할 가능성을 열어 두며, '약한 다중 조절자' 가설의 약물동태학적 전제를 부분적으로 충족시킨다.

20.10

제8장에서 다룬 연료 배분(fuel allocation) 체계를 상기하면, 포유류 세포는 포도당(glucose)과 지방산(fatty acid)이라는 두 주요 연료를 상황에 따라 전환하며 사용한다. 이 전환 능력을 대사 유연성(metabolic flexibility, 代謝柔軟性)이라 하며, 그 분자적 기초는 1963년 Randle(랜들) 등이 제안한 포도당–지방산 순환(glucose–fatty acid cycle)에서 출발한다[7]. Randle 순환의 핵심 원리는 경쟁적 기질 억제(competitive substrate inhibition)이다: 지방산 산화가 증가하면 아세틸-CoA(acetyl-CoA)와 시트르산(citrate) 농도가 상승하여 피루브산 탈수소효소(pyruvate dehydrogenase, PDH)와 포스포프럭토키네이스-1(phosphofructokinase-1, PFK-1)을 억제함으로써 포도당 산화를 감소시킨다. 역으로 인슐린 신호에 의해 포도당 유입이 증가하면 말로닐-CoA(malonyl-CoA)가 축적되어 카르니틴 팔미토일전이효소 I(carnitine palmitoyltransferase I, CPT-I)을 억제하고, 미토콘드리아로의 지방산 유입을 차단한다[7]. 이 양방향 전환이 원활히 작동하는 상태가 대사 유연성이다.

Kelley(켈리)와 Mandarino(만다리노)는 골격근에서의 연료 선택을 직접 측정하기 위해 전완 동정맥 카테터(forearm arteriovenous catheter) 기법과 간접 열량 측정을 병행하였다[8]. 건강한 대조군에서는 야간 공복 시 호흡 교환비(respiratory

호흡 교환비(RER)
간접 열량 측정(indirect calorimetry)에서 산출하는 VCO_2/VO_2 비율. RER = 1.0이면 순수 탄수화물 산화, 0.7이면 순수 지방산 산화를 반영하며, 공복→식후 전환 시 RER의 상승 폭이 대사 유연성의 정량 지표가 된다.

exchange ratio, RER)가 0.75–0.80으로 지방산 산화가 우세하고, 인슐린 주입(hyperinsulinemic–euglycemic clamp) 후에는 0.95–1.00으로 상승하여 포도당 산화로 원활히 전환된다[8)10)]. 반면 제2형 당뇨 환자에서는 공복 RER이 0.85–0.90으로 이미 상승해 있고, 인슐린 자극에도 RER 변화가 미미하여 기질 전환 능력이 현저히 저하되어 있었다. Muoio(무오이오)는 이 현상을 '대사 경직성(metabolic inflexibility)'으로 명명하고, 미토콘드리아 수준의 기질 선택 장애가 전신 인슐린 저항성(insulin resistance)의 원인이자 결과라는 양방향 모형을 제안하였다[9)]. 고인슐린혈증–정상혈당 클램프(hyperinsulinemic–euglycemic clamp)는 DeFronzo(드프론조) 등이 1979년에 확립한 인슐린 감수성의 금표준 측정법으로, 인슐린 주입 속도를 고정하고 혈당을 정상 범위로 유지하기 위해 필요한 포도당 주입 속도(glucose infusion rate, GIR)를 인슐린 감수성의 지표로 사용한다[10)].

대사 유연성의 상실은 지질독성(lipotoxicity, **脂質毒性**)이라는 병태생리학적 경로를 통해 구현된다. Unger(웅거)는 지방 조직의 저장 용량을 초과한 잉여 지방산이 비지방 조직 — 골격근, 간, 심장, 췌장 β세포 — 에 축적되어 세포 기능 장애와 세포 사멸(apoptosis)을 유발하는 과정을 '지질독성 질환(lipotoxic disease)'이라 개념화하였다[11)]. McGarry(맥개리)는 지방산 대사 조절 이상이 제2형 당뇨의 병인에 중심적 역할을 한다는 Banting 강연을 통해, 간에서의 지방산 산화와 에스테르화 사이의 균형을 제어하는 말로닐-CoA/CPT-I 축이 인슐린 저항성과 고혈당 모두에 기여함을 역설하였다[12)]. 이들 병태생리에서 공통적으로 관여하는 핵수용체 회로가 바로 PPARα (peroxisome proliferator–activated receptor alpha) – RXRα (retinoid X receptor alpha) 이종이합체(heterodimer)이다.

PPARα–RXRα는 간과 골격근에서 지방산 β-산화 유전자(CPT-I, ACOX1, MCAD)의 PPRE(peroxisome proliferator response element)에 결합하여 전사를 활성화하며, 이 회로의 작동이 약화되면 지방산 산화 능력이 감소하고 이소성 지방 축적(ectopic fat deposition)이 진행된다[18)].

세라마이드 경로
팔미트산 + L-세린 → 세린 팔미토일전이효소(SPT) → 3-케토스핑가닌 → 스핑가닌 → 디히드로세라마이드 → 세라마이드. 포화지방산 과잉 시 이 de novo 합성 경로가 활성화되어 인슐린 신호를 차단한다.

이소성 지방 축적의 분자적 해악은 세라마이드(ceramide)와 디아실글리세롤(diacylglycerol, DAG)이라는 두 지질 매개체를 통해 전달된다. Summers(서머스)는 포화지방산(특히 팔미트산, palmitate)의 과잉이 세린 팔미토일전이효소(serine palmitoyltransferase, SPT)를 활성화하여 de novo 세라마이드 합성을 촉진하며, 축적된 세라마이드가 단백질 인산화효소 B(Akt/PKB)의 막 이동(membrane translocation)을 억제하여 인슐린 신호 전달을 차단함을 체계적으로 정리하였다[13]. 동물 모델에서 세라마이드 합성 억제제 미리오신(myriocin)을 투여하면 고지방식이에 의한 인슐린 저항성이 개선되었으며, 이는 세라마이드가 인과적 매개자(causal mediator)임을 시사한다[14]. 한편 Samuel(새뮤엘)과 Shulman(슐먼)은 DAG가 단백질 키네이스 C ε (protein kinase C ε , PKC ε)를 활성화하여 인슐린 수용체의 자가인산화(autophosphorylation)를 억제하는 경로를 제안하였고, 간에서의 이소성 지방 축적이 간 인슐린 저항성의 주요 기전임을 유전학적·지질체학적(lipidomics) 접근으로 입증하였다[15][16]. 지질체학 분석에서는 LC–MS/MS를 이용하여 세라마이드 종(species) — C16:0, C18:0, C24:0, C24:1 세라마이드 — 의 조직 내 농도를 개별적으로 정량하며, 특히 C16:0 세라마이드가 인슐린 저항성과 가장 강한 양의 상관관계를 보이는 것으로 보고되었다[13].

Shulman(슐먼)은 이소성 지방 축적을 대사 질환의 통합 기전으로 제시하며, 지방 조직 기능 부전(adipose tissue dysfunction) → 유리 지방산 방출 증가 → 간·골격근·심장의 이소성 지방 축적 → DAG/세라마이드 축적 → 인슐린 저항성이라는 순차적 병태생리 사슬을 구성하였다[15]. 이 사슬의 첫 단계인 지방 조직 기능 부전에서 핵수용체 PPAR γ 가 핵심적 역할을 수행한다. PPAR γ –RXR α 이종이합체는 지방세포에서 PPRE 의존적으로 아디포넥틴(adiponectin), FABP4(fatty acid binding protein 4), CD36(cluster of differentiation 36) 등의 전사를 활성화하며, 히스톤 H3 리신 27 아세틸화(H3K27ac)를 촉진하는 공활성인자(coactivator) — SRC-1(steroid receptor coactivator-1), CBP(CREB-binding protein) — 를 모집하여

크로마틴을 개방 상태로 전환한다. 이 전사 프로그램이 정상 작동하면 지방산은 피하 지방(subcutaneous adipose tissue)에 안전하게 저장되나, PPARγ 신호가 약화되면 지방산이 혈중으로 방출되어 이소성 축적을 촉발한다[18]. DeFronzo(드프론조)는 2009년 Banting 강연에서 이러한 다장기 인슐린 저항성 네트워크를 '불길한 팔중주(ominous octet)'로 명명하며, 단일 표적 약물의 한계를 지적하였다[17].

이러한 병태생리 사슬을 실험적으로 검증하는 데에는 다층적 접근이 요구된다. 대사 유연성의 손상은 대사 케이지(metabolic cage)에서의 간접 열량 측정으로 호흡 교환비(RER)의 일중 변동(diurnal fluctuation)을 추적하여 정량하며, 공복→재식이(refeeding) 전환 시 RER 상승 폭이 핵심 지표가 된다[8]. 이소성 지방 축적은 ^{1}H-자기공명분광법(^{1}H-magnetic resonance spectroscopy, ^{1}H-MRS)으로 골격근 내 세포 내 지질(intramyocellular lipid, IMCL)과 간 내 지질(intrahepatic lipid, IHL)을 비침습적으로 정량할 수 있으며, 이 방법으로 측정한 IMCL 함량은 인슐린 저항성과 강한 역상관을 보인다[15]. 세라마이드 및 DAG 종의 조직 내 프로파일링은 지질체학(lipidomics) 기반 LC-MS/MS로 수행되며, C16:0 세라마이드와 sn-1,2 DAG의 동시 정량이 인슐린 저항성의 지질 매개체를 구분하는 데 활용된다[13][16]. 핵수용체 표적 유전자의 발현 변화는 RT-qPCR(reverse transcription quantitative PCR) 또는 RNA-seq로 측정하고, PPARα-RXRα 이종이합체의 PPRE 점유는 ChIP-qPCR로 검증한다. 이 다층적 접근을 통해 '지질 감지 실패 → 이소성 축적 → 지질독성 매개체 → 인슐린 신호 차단'이라는 인과 사슬의 각 단계를 개별적으로 검증할 수 있다.

핵수용체 감지 회로의 관점에서 인슐린 저항성을 재해석하면, 이는 단일 수용체의 실패가 아니라 PPARα(지방산 산화), PPARγ(지방산 저장), LXRα(콜레스테롤 항상성), FXR(담즙산 신호)로 구성된 감지 네트워크 전체의 균형 상실(network-level imbalance)이다[18]. 각 수용체는 RXRα와 허용적 이종이합체(permissive heterodimer)를 형성하므로, RXRα 리간드(9-cis 레티노산, 9-cis retinoic acid)에 의한 동시 활성

화가 가능하다. 이 허용적 특성은 하나의 리간드가 복수의 이종이합체 쌍을 동시에 미세 조절(fine-tune)할 수 있는 구조적 기반이 되며, '약한 다중 조절자' 가설의 핵수용체 네트워크적 논거를 제공한다.

이 맥락에서 진세노사이드를 연료 배분 회로에 접속시키면, 그 약리적 의의가 보다 분명해진다. 진세노사이드의 핵수용체 친화도는 합성 작용제에 비해 약하지만, 그 약함 자체가 완전 작용제(full agonist)와는 질적으로 다른 조절 양식을 가능하게 한다. 완전 작용제 — 예컨대 로시글리타존 — 은 PPARγ를 최대로 활성화하여 강력한 지방세포 분화와 체중 증가라는 부작용을 초래한다[6]. 반면 약한 부분 작용제(weak partial agonist)는 수용체를 완전히 켜지 않고, 기저 상태와 완전 활성 상태 사이의 중간 형태(intermediate conformation)를 유도하여 표적 유전자 중 일부만을 선택적으로 활성화할 수 있다. 이러한 선택적 조절이 대사 유연성을 보존하면서도 과도한 신호 편향을 방지하는 '완충 효과(buffering effect)'를 발휘할 가능성이 있다.

Hwang(황) 등은 진세노사이드 Rg3가 고지방식이 비만 마우스에서 AMPK(AMP-activated protein kinase) 인산화를 증가시키는 동시에 PPARγ 발현을 억제하여 지방세포 크기와 체중을 감소시켰음을 보고하였다[19]. 이 연구에서 Rg3(30 mg/kg, 8주 경구 투여)는 백색 지방 조직(white adipose tissue)의 무게를 대조군 대비 약 30% 감소시켰으며, 혈청 트리글리세리드(triglyceride)와 총 콜레스테롤도 유의하게 낮추었다. 주목할 점은 Rg3가 PPARγ를 완전히 억제하지 않고, 하류 표적 유전자 중 지방 합성(aP2, FAS)은 억제하면서 인슐린 감수성 관련 유전자(adiponectin)는 유지하는 '선택적 하향 조절(selective downregulation)' 패턴을 보였다는 것이다[19]. 이는 약한 리간드가 수용체의 전사 프로그램 전체를 균일하게 켜거나 끄는 것이 아니라, 공활성인자·공억제인자(corepressor)의 모집 패턴을 미세하게 변화시킴으로써 표적 유전자 선택성(target gene selectivity)을 발휘할 수 있다는 가설을 지지한다.

부분 작용제와 SPPARM
선택적 PPARγ 조절자(selective PPAR modulator, SPPARM) 개념은 완전 작용제의 부작용 없이 인슐린 감수성을 개선하는 리간드 설계를 목표로 한다. 진세노사이드는 의도치 않은 천연 SPPARM일 수 있다.

20.11

대사 감지 핵수용체와 면역 조절의 교차(crosstalk, 交叉)는 20세기 후반에 서로 독립적으로 발전하던 두 분야 — 대사 내분비학(metabolic endocrinology)과 면역학(immunology) — 가 합류하며 드러난 현상이다. 1993년 Hotamisligil(호타미슬리길)은 비만 마우스(ob/ob)의 지방 조직에서 종양 괴사 인자 알파(tumor necrosis factor-α, TNF-α)가 과발현되며, 이를 중화 항체(neutralizing antibody)로 차단하면 인슐린 감수성이 회복됨을 보고하였다[20]. 이 발견은 대사 질환과 염증을 연결하는 최초의 분자적 증거로서, 이후 '대사 염증(metaflammation)' 또는 '면역대사(immunometabolism)' 연구의 기폭제가 되었다. Hotamisligil은 2006년 종설에서 이 개념을 확장하여, 대사 경로와 염증 경로가 진화적으로 통합된 하나의 체계에서 유래하였으며 영양 과잉(nutrient excess)이 이 체계를 병리적으로 활성화한다고 주장하였다[21].

지방 조직 염증의 세포적 기반은 2003년 동시에 발표된 두 편의 연구에 의해 확립되었다. Xu(서) 등은 고지방식이 마우스의 지방 조직에서 대식세포(macrophage) 관련 유전자(F4/80, CD68)의 발현이 극적으로 증가하며, 이 염증 반응이 인슐린 저항성에 선행함을 유전자 발현 프로파일링(gene expression profiling)으로 입증하였다[22]. 같은 호에서 Weisberg(와이스버그) 등은 비만 인간과 마우스의 지방 조직에서 대식세포가 전체 기질 혈관 분획(stromal vascular fraction, SVF) 세포의 최대 50%를 차지하며, 체질량지수(body mass index, BMI)와 지방세포 크기에 비례하여 대식세포 침윤이 증가함을 보고하였다[23]. 실험 방법론적으로 이들 연구는 콜라게네이스(collagenase) 소화에 의한 지방 조직 SVF 분리, 유세포 분석(flow cytometry)을 통한 $F4/80^{+}$ /$CD11b^{+}$ 대식세포 비율 정량, 그리고 면역조직화학(immunohistochemistry)을 통한 대식세포의 공간적 분포 확인을 결합하였다.

대사-면역 교차의 핵심 기전은 대식세포의 표현형 전환(phenotypic switch)이다. Lumeng(루멩) 등은 마른 마우스의 지방 조직에는 대안적 활성화(alternative activation) 표현형인 M2 대식세포($CD206^{+}$, $CD301^{+}$)가 우세한 반면, 비만 마우

크라운 유사 구조(CLS)
비대(hypertrophic) 지방세포, 특히 사멸한 지방세포 주위를 대식세포가 왕관 모양으로 둘러싸는 조직학적 소견. Cinti(친티) 등이 2005년에 명명하였으며, 지방 조직 염증의 형태학적 지표로 사용된다[^28].

스에서는 고전적 활성화(classical activation) 표현형인 M1 대식세포(CD11c⁺)가 급증하며, 이 전환이 TNF-α, IL-6, iNOS 등 전염증성 매개체의 주요 원천임을 유세포 분석과 세포 분류(cell sorting)로 입증하였다[24]. M1 대식세포는 해당(glycolysis) 의존적 대사 프로그램을 채택하여 빠른 에너지 공급과 살균성 활성 산소종(reactive oxygen species, ROS) 생산에 유리한 반면, M2 대식세포는 산화적 인산화(oxidative phosphorylation)와 지방산 산화에 의존하여 조직 수복과 염증 해소 기능을 수행한다[33]. 이러한 면역세포 내부의 대사 재편성(metabolic reprogramming)은 면역대사 분야의 중심 주제로, 면역세포의 기능적 운명이 그 세포의 대사 상태에 의해 결정된다는 원리를 반영한다.

이 대식세포 분극화 전환에서 핵수용체 PPARγ는 결정적 조절자(master regulator) 역할을 수행한다. Odegaard(오데가르드) 등은 골수 특이적 PPARγ 녹아웃(myeloid-specific PPARγ knockout) 마우스(LysM-Cre × PPARγ^fl/fl)를 제작하여, 대식세포에서 PPARγ가 결핍되면 M2 분극화가 소실되고 고지방식이에 의한 인슐린 저항성이 악화됨을 보고하였다[25]. PPARγ–RXRα 이종이합체는 대식세포에서 arginase-1, MRC1(mannose receptor C-type 1, CD206)의 프로모터 내 PPRE에 결합하여 전사를 활성화하며, 동시에 NF-κB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) 및 AP-1(activator protein-1)의 전사 활성을 전사 억제(trans-repression) 기전으로 억제한다[25][26]. Bouhlel(부엘) 등은 인간 단핵구(monocyte)에 PPARγ 작용제를 처리하면 M2 표지자(CD206, CD163) 발현이 증가하고 전염증성 사이토카인(TNF-α, IL-6) 분비가 감소함을 확인하여, PPARγ–M2 축이 종(species) 간에 보존되어 있음을 입증하였다[26]. Tontonoz(톤토노스)와 Spiegelman(슈피겔만)은 이러한 PPARγ의 이중 기능 — 지방 저장과 항염증 — 이 진화적으로 통합된 것임을 강조하며, 지방세포와 대식세포가 공통 전구세포에서 분화했을 가능성을 제시하였다[27].

M1·M2 분극화 마커
M1: CD11c, iNOS, TNF-α, IL-1β, IL-6. M2: CD206(mannose receptor), arginase-1, IL-10, Ym1/Chi3l3. 유세포 분석 시 CD11c와 CD206의 이중 염색이 분극화 비율 산출에 사용된다.

대사-면역 교차의 또 다른 중요한 접점은 NLRP3 인플라마솜(NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 inflammasome)이다. Vandanmagsar(반단맥사르) 등은 비만 마우스와 인간의 지방 조직에서 NLRP3 발현이 증가하며, NLRP3 녹아웃 마우스가 고지방식이에 의한 인슐린 저항성에 저항성을 보임을 보고하였다[29]. NLRP3 인플라마솜은 조립(assembly) 시 카스페이스-1(caspase-1)을 활성화하여 전구 IL-1β(pro-IL-1β)를 성숙 IL-1β로 절단하고, 이 성숙 IL-1β가 인슐린 수용체 기질(insulin receptor substrate, IRS)-1의 세린 인산화를 촉진하여 인슐린 신호를 차단한다. Wen(원) 등은 포화지방산(특히 팔미트산)이 NLRP3 인플라마솜의 직접적 활성화 신호임을 밝혀, 영양 과잉이 선천 면역(innate immunity) 경로를 통해 인슐린 저항성을 유발하는 구체적 분자 경로를 확립하였다[30]. 이 경로에서 세라마이드는 이중 역할을 수행하는데, 앞 절에서 논의한 Akt 억제에 더하여 NLRP3 인플라마솜 활성화의 하류 매개체로도 작용한다[29].

표 20-8. 대사 감지 핵수용체의 면역 기능 교차

핵수용체	대사 기능	면역 조절 기능	교차 메커니즘	관련 질환	출처
PPARγ	지방 저장·지방세포 분화	M2 대식세포 분극화·항염증	NF-κB trans-repression	비만, 제2형 당뇨	[^25][^26]
LXRα/β	콜레스테롤 유출·지방산 합성	대식세포 생존·염증 억제	ABCA1 유도·NF-κB 억제	동맥경화	[^31]
PPARδ	지방산 β-산화·에너지 소비	M2 분극화·Th2 편향	IL-4/STAT6 경로 증폭	대사증후군	[^31]
GR	포도당신생합성·단백질 이화	광범위 면역 억제	GRE 전사 + NF-κB·AP-1 억제	쿠싱증후군	[^31]
FXR	담즙산 항상성·포도당 대사	장관 선천 면역 조절	FGF19·항균 펩타이드 유도	NASH, 담즙정체	[^31]

대사 질환이 항상 염증을 동반하는 이유는 이제 분명하다: 양자가 공유하는 핵수용체 감지 회로 때문이다. PPARγ의 기능 저하는 지방 저장 장애(대사 측면)와 M1 대식세포 분극화(면역 측면)를 동시에 초래한다[25][27]. Glass(글래스)와 Ogawa(오가와)는 핵수용체가 대사 유전자와 염증 유전자의 전사를 동일한

LBD–공조절인자(co-regulator) 인터페이스를 통해 조절하므로, 리간드 결합 상태의 변화가 필연적으로 양쪽 프로그램에 동시에 영향을 미친다고 정리하였다[31]. 이 공유 회로 구조는 대사 질환 치료에서 핵수용체 표적 약물이 면역 측면을 반드시 고려해야 함을 의미하며, 역으로 면역 조절을 통해 대사 개선을 달성할 수 있는 가능성도 열어 둔다[32].

Shoelson(쇼엘슨) 등은 살리실산(salicylate)에 의한 NF-κB 억제가 고지방식이 마우스의 인슐린 감수성을 개선함을 보여 이 양방향성을 입증하였으며[32], O'Neill(오닐) 등은 면역세포의 대사 재편성(metabolic reprogramming)이 면역 기능을 결정한다는 면역대사(immunometabolism) 원리를 체계화하였다[33]. 면역대사 관점에서 보면, 핵수용체는 면역세포의 대사 상태를 전환하는 '대사 스위치(metabolic switch)'이며, 이 스위치의 리간드가 면역세포의 기능적 운명 — 전염증(M1) 대 항염증(M2) — 을 결정한다. 따라서 핵수용체 리간드 후보로서의 진세노사이드를 평가할 때, 대사 조절과 면역 조절이라는 두 축을 모두 고려하는 통합적 시각이 필수적이다.

이 교차의 관점에서 진세노사이드의 면역 조절 활성은 주목할 가치가 있다. Kim(김) 등의 종설에 따르면, 다수의 진세노사이드(Rb1, Rg1, Rg3, CK)가 NF-κB 경로 억제, MAPK(mitogen-activated protein kinase) 신호 조절, 전염증성 사이토카인(TNF-α, IL-6, IL-1β) 분비 감소 등 항염증 활성을 보이며, 이들 효과 중 적어도 일부는 핵수용체를 매개로 한 전사 억제에 의해 설명될 수 있다[34]. 특히 컴파운드 K(CK)는 활성화된 미세아교세포(microglia)에서 NF-κB 핵 이동(nuclear translocation)을 억제하고, iNOS와 COX-2 발현을 감소시키며, 이 항염증 효과가 실험적 뇌졸중 모델에서 신경보호 작용으로 이어짐이 보고되었다[35]. Park(박) 등은 이 연구에서 CK(10 mg/kg, 복강내 투여)가 경색 부피를 약 40% 감소시켰으며, 경색 주변부의 M1/M2 비율이 CK 투여군에서 유의하게 감소하였음을 유세포 분석으로 확인하였다[35]. 이 소견은 CK가 대식세포/미세아교세포의 분극화 전환에 관여할 수 있음을 시사하며, 그 기전에 PPARγ 매개 경로가 포함될 가능성을 열

전사 억제(trans-repression) 핵수용체가 DNA에 직접 결합하지 않고, NF-κB나 AP-1 같은 전염증 전사인자에 결합하여 그 전사 활성을 억제하는 간접적 기전. PPARɣ의 항염증 효과의 상당 부분이 이 경로를 통해 매개된다[^31].

어 둔다.

20.12

핵수용체의 리간드 결합 도메인(LBD)은 소수성 포켓(hydrophobic pocket)으로서, 내인성 리간드(endogenous ligand) — 지방산, 옥시스테롤(oxysterol), 담즙산(bile acid), 스테로이드 호르몬 — 를 수용하도록 진화하였다[37]. 이 포켓의 부피는 핵수용체에 따라 차이가 크며, PPARγ(약 1 300 Å³)와 PXR(pregnane X receptor, 약 1 150 Å³)은 핵수용체 중 가장 넓은 포켓을 보유하고 있어 구조적으로 다양한 리간드를 수용할 수 있다[37]. 이러한 '넓은 포켓(promiscuous pocket)' 특성이야말로 진세노사이드가 핵수용체 후보 리간드로 거론될 수 있는 구조적 전제이다.

진세노사이드의 기본 골격(aglycone)인 다마란(dammarane)형 삼테르펜(triterpene)은 스테로이드 핵(steroid nucleus)과 현저한 구조적 유사성을 공유한다. Leung(렁)과 Wong(웡)은 진세노사이드의 네 고리 구조(A/B/C/D ring)가 콜레스테롤(cholesterol) 및 스테로이드 호르몬의 사이클로펜타노페난트렌(cyclopentanoperhydrophenanthrene) 골격과 거의 동일하며, C-20 위치의 곁사슬(side chain) 길이와 당 잔기의 위치만이 주된 차이임을 정리하였다[36]. 이 구조적 유사성은 진세노사이드가 스테로이드 호르몬 수용체 및 대사 감지 핵수용체의 LBD에 진입할 수 있는 물리화학적 기반을 제공한다. 실제로 핵수용체 LBD의 리간드 인식은 엄격한 '열쇠-자물쇠(lock-and-key)' 방식이 아니라, 유도 적합(induced fit) 모델에 가까우며, 포켓 내부의 가요성(flexibility) 있는 잔기들이 리간드의 크기와 형태에 따라 재배치된다[37].

진세노사이드가 핵수용체 리간드임을 입증하기 위해서는 체계적인 증거의 사다리(ladder of evidence)를 충족해야 한다. 첫 번째 단계는 무세포 결합 분석(cell-free binding assay)으로, 정제된 LBD 단백질과 진세노사이드 사이의 직접적 물리적 상호작용을 검증한다. 시간 분해 형광 공명 에너지 전이

허용적 이종이합체
RXRα가 파트너인 PPARγ-RXRα, LXRα-RXRα 이종이합체는 어느 한쪽 리간드만으로도 전사가 활성화될 수 있어 '허용적(permissive)'이라 불린다. 진세노사이드가 한쪽 파트너에만 약하게 결합하더라도 전사적 결과를 산출할 수 있는 구조적 논거이다.

(time-resolved fluorescence resonance energy transfer, TR-FRET) 분석에서는 형광 표지된 공활성인자 펩타이드(coactivator peptide)와 LBD의 근접에 의해 발생하는 FRET 신호를 측정하며, 리간드 결합 시 LBD 형태 변화(conformational change)에 의해 공활성인자 모집이 촉진되면 FRET 신호가 증 가한다. 표면 플라즈몬 공명(surface plasmon resonance, SPR) 분석은 LBD를 센서 칩에 고정하고 진세노사이드 용액을 흘려보 내어 실시간으로 결합 속도(kon)와 해리 속도(koff)를 측정함으 로써 해리 상수(Kd)를 산출한다. 현재까지 보고된 진세노사이드 -핵수용체 Kd 값은 대체로 μM 범위에 있으며, 이는 내인성 리 간드(nM 범위)에 비해 100 – 1 000배 높은 수치이다[1)36)].

두 번째 단계인 세포 기반 리포터 분석(cell-based reporter assay)은 핵수용체의 전사 활성화 기능을 검증한다. GAL4-LBD 키메라 리포터 시스템에서는 핵수용체 LBD를 효모(yeast) 전사인자 GAL4의 DNA 결합 도메인에 융합하고, 상류 활성화 서열(upstream activation sequence, UAS)에 연결된 루시페레이스(luciferase) 리포터 유전자의 발현을 측정한다. 이 시스템은 세포 내 다른 핵수용체의 간섭 없이 특정 LBD의 리간드 의존적 전사 활성만을 평가할 수 있어, 진세노사이드의 핵수용체 선택성(selectivity)을 결정하는 데 유용하다. Shang(상) 등은 이러한 리포터 시스템을 이용하여 진세노사이드 Rb1이 3T3-L1 지방전구세포(preadipocyte)에서 PPAR γ 2와 C/EBP α (CCAAT/enhancer-binding protein alpha)의 발현을 증가시키고 지방세포 분화를 촉진함을 보고하였다[38)]. 이 연구에서 Rb1(20 μM)은 PPAR γ 2 mRNA 발현을 대조군 대비 약 2.5배 증가시켰으며, 로시글리타존(1 μM)의 약 60% 수준의 전사 활성을 보였다. 주목할 점은 Rb1이 PPAR γ 의 표적 유전자 중 아디포넥틴은 강하게 유도하면서도 지방산 합성 관련 유전자(FAS, SCD1)의 유도는 상대적으로 미약하여, 완전 작용제와는 구별되는 '선택적 전사 프로파일(selective transcriptional profile)'을 보였다는 것이다[38)].

TR-FRET 결합 분석
시간 분해 FRET 분석에서 LBD-리간드 결합은 공활성인자 펩타이드(예: SRC-1 LXXLL 모티프 함유 펩타이드)의 모집을 유도하여 유로퓸(Eu) 공여체와 수용체 형광단 사이의 에너지 전이를 발생시킨다. 시간 지연(time delay) 측정으로 배경 형광을 제거하여 고감도를 달성한다.

세 번째 단계는 염색질 수준의 검증이다. 크로마틴 면역침강법(chromatin immunoprecipitation, ChIP)을 사용하여 진세노사이드 처리 후 핵수용체가 표적 유전자의 프로모터/인핸서(enhancer) 영역에 실제로 모집되는지, 그리고 히스톤 변형(histone modification) — H3K27 아세틸화, H3K4 트리메틸화 — 이 변화하는지를 확인한다. ChIP-qPCR(quantitative PCR)로 특정 유전자좌(locus)에서의 수용체 결합을 정량하거나, ChIP-seq(ChIP sequencing)로 유전체 전체(genome-wide)의 결합 패턴을 분석할 수 있다. 진세노사이드에 대한 ChIP 데이터는 아직 제한적이나, 기존 연구에서 Rb1 처리 시 PPARγ의 아디포넥틴 프로모터 점유가 증가하고, 동시에 해당 영역의 H3K27ac 수준이 상승함이 보고된 바 있다[38]. 이 수준의 증거는 진세노사이드가 단순히 핵수용체에 결합하는 것을 넘어, 실제 크로마틴 리모델링(chromatin remodeling)과 전사 프로그램 재편성을 유도할 수 있음을 시사한다.

네 번째이자 최종 단계는 생체 내(in vivo) 모델에서의 검증이다. 고지방식이 비만 마우스, 유전적 비만 모델(ob/ob, db/db), 스트렙토조토신(streptozotocin) 유도 당뇨 모델 등에서 진세노사이드를 투여하고 대사 파라미터(혈당, 인슐린, 트리글리세리드, 콜레스테롤) 및 핵수용체 표적 유전자 발현의 변화를 관찰한다. Cho(조) 등은 스트렙토조토신 유도 당뇨 쥐에 진세노사이드 Re(5 mg/kg, 4주 복강내 투여)를 투여하여 혈청 트리글리세리드의 유의한 감소와 산화 스트레스 지표(malondialdehyde, MDA)의 개선을 확인하였다[39]. 그러나 이러한 동물 실험 결과를 핵수용체 매개 효과로 귀속시키기 위해서는 핵수용체 녹아웃 모델에서 진세노사이드의 효과가 소실되는지를 확인하는 '필요성 검증(necessity test)'이 필수적이다. PPARγ 조건부 녹아웃 마우스에서 진세노사이드의 대사 개선 효과가 사라진다면, 이는 PPARγ 의존적 기전의 강력한 증거가 된다. 이러한 유전학적 검증은 아직 충분히 축적되지 않았으며, 이 점이 현재 진세노사이드-핵수용체 가설의 가장 큰 미완의 과제이다.

증거의 사다리를 종합하면, 진세노사이드의 핵수용체 리간드 지위는 '확정된 리간드(confirmed ligand)'가 아니라 '후보 리간

드(candidate ligand)' 단계에 머무른다. 무세포 결합과 세포 기반 전사 활성은 반복적으로 보고되었으나, EC_{50} 대비 생체 내 도달 농도의 격차(20.9절), 유전학적 필요성 검증의 부족, 그리고 핵수용체 이외 경로(AMPK, PI3K/Akt)를 통한 대안적 설명 가능성이 여전히 남아 있다. 그럼에도 불구하고 세 가지 논거가 신중한 낙관(cautious optimism)을 뒷받침한다. 첫째, 핵수용체 LBD의 넓은 포켓과 유도 적합 기전은 진세노사이드 크기의 리간드를 수용할 수 있는 구조적 여유를 제공한다[37]. 둘째, 허용적 이종이합체 체계는 약한 리간드라도 전사적 결과를 산출할 수 있는 증폭 기전을 내장하고 있다. 셋째, 장내 대사체 CK의 개선된 약물동태 프로파일은 원형 진세노사이드가 넘지 못한 농도 장벽을 부분적으로 해소한다[4].

본 장의 결론으로서, 진세노사이드를 '약한 다중 조절자'로 정의하는 것은 약점의 인정이 아니라 독특한 약리적 틈새의 발견이다. Shang(상) 등의 연구에서 Rb1이 PPARγ2의 선택적 표적 유전자만을 유도하는 패턴은 완전 작용제와 질적으로 구별되는 조절 양식의 존재를 시사한다[38]. 약한 친화도, 낮은 선택성, 그리고 다수 핵수용체에 대한 동시적 미세 조절이라는 세 가지 특성이 결합하면, 합성 작용제의 강력한 단일 표적 활성과는 다른 — 그러나 생리적 항상성 유지에는 오히려 적합할 수 있는 — 조절 원리가 성립한다. 대사 감지 핵수용체들이 연료 배분, 지질 항상성, 그리고 면역 조절이라는 세 가지 기둥을 동시에 떠받치고 있음을 본 장에서 확인한 이상, 이 기둥들을 동시에 미세하게 조율할 수 있는 약한 리간드의 가치는 단일 기둥을 강력하게 밀어붙이는 합성 작용제의 가치와는 별도의 차원에서 평가되어야 할 것이다.

20.13

인삼 사포닌(saponin)은 경구 투여 시 대부분 장내 미생물(gut microbiota)에 의해 대사된다[1]. 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD)계 진세노사이드 가운데 대표 성분인 Rb1(분자량 1,109 Da)은 네 개의 당 잔기(glucose 두 분자 포함)

가 붙어 있어 분자 크기가 크고 극성이 높다[2]. 이 구조적 특성은 소장 상피 투과를 어렵게 만들어, 경구 Rb1의 절대 생체이용률(absolute bioavailability)은 동물 모델에서 4.35% 이하로 보고된다[1]. 따라서 Rb1이 약리 효과를 발휘하려면 장내 세균의 탈당화(deglycosylation) 과정을 거쳐 생체이용률이 높은 대사체로 전환되어야 한다. 이 과정은 인삼의 '숨겨진 약효(hidden efficacy)'를 해독하는 열쇠로, 발효홍삼(fermented red ginseng) 기술의 과학적 근거를 형성한다[2].

Rb1의 장내 대사 경로는 단계적 탈당화로 이루어진다. 먼저 Rb1의 C-20 위치 당 사슬에서 외측 glucose가 제거되어 Rd가 생성되고, 이어서 C-3 위치의 당이 순차적으로 떨어져 F2를 거쳐 최종 대사체인 compound K(CK, 20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol)에 도달한다[1][2]. CK는 당 잔기가 하나만 남아 분자량이 622 Da로 줄어들며, 이에 따라 막 투과도(membrane permeability)가 현저히 증가한다[3]. 체외 실험에서 Caco-2 세포 단층(monolayer)을 이용한 투과 실험(transwell permeability assay) 결과, CK의 겉보기 투과계수(Papp)는 Rb1 대비 약 10배 이상 높은 것으로 나타났다[4]. 이 경로에서 핵심 효소는 β-glucosidase로, 장내 혐기성 세균이 분비하는 다양한 glycoside hydrolase family 효소가 관여한다[1].

Rb1→CK 전환에 관여하는 장내 미생물 종(species)은 개인 간 변이가 크다. Kim 등 [28]은 건강 성인 100명의 분변(fecal sample)을 배양하여 Rb1 분해능을 비교한 결과, CK 생성 능력이 높은 '고전환군(high converter)'과 낮은 '저전환군(low converter)'으로 뚜렷이 나뉘었으며, 고전환군의 장내 세균총에서 Bifidobacterium longum과 Bacteroides thetaiotaomicron의 상대 빈도가 유의하게 높았다[3]. Lactobacillus 속(屬) 역시 탈당화에 기여하는데, Lactobacillus plantarum KCCM 11613P를 이용한 홍삼 추출물 발효 실험에서 72시간 배양 후 Rb1 함량이 85% 이상 감소하면서 CK와 Rg3 농도가 유의하게 증가하였다[5]. 이러한 개인 간 미생물 구성 차이는 인삼 제제의 임상 반응 불균일성(response heterogeneity)을 설명하는 핵심 변수이며,

Compound K 구조
Compound K(20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol)는 PPD계 진세노사이드의 최종 장내 대사체이다. 당 잔기가 하나만 남아 분자량 622 Da, 지용성(log P ≈ 3.9)이 높아 세포막 투과도와 조직 분포가 모(母) 화합물 대비 현저히 우수하다.

발효를 통해 '사전 전환(pre-conversion)'함으로써 이 변수를 통제하는 것이 발효홍삼 전략의 요지이다[1].

발효홍삼의 생체이용률 향상 기전은 단순한 탈당화를 넘어 다층적이다. 첫째, 당 제거에 따른 분자 크기 축소와 지용성 증가가 소장 흡수를 촉진한다[4]. 둘째, 발효 과정에서 생성되는 유기산(organic acid)이 장 pH를 낮춰 약산성 환경에서 CK의 비이온화 분율(unionized fraction)이 증가하고, 이에 따라 수동 확산(passive diffusion)이 증진된다[5]. 셋째, Lactobacillus 발효 시 생산되는 세포외다당류(exopolysaccharide)가 장 점막 점착(mucoadhesion)을 증가시켜 약물 체류 시간을 연장한다는 보고가 있다[5]. 약동학(pharmacokinetics) 교차 설계(crossover design) 임상 시험에서, 발효홍삼 경구 투여 후 CK의 혈장 Cmax는 비발효 홍삼 대비 약 3~5배, AUC0-24h는 약 4배 이상 높게 측정되었다[4]. 이 결과는 LC-MS/MS(liquid chromatography-tandem mass spectrometry)를 이용한 정밀 정량으로 확인되었다.

장내 미생물과 약물 반응 이질성
인삼 사포닌의 장내 전환 효율은 개인별 Bifidobacterium 및 Bacteroides 구성비에 크게 의존한다. 이는 프로바이오틱스 병용이나 사전 발효를 통해 극복 가능한 약리유전체학적(pharmacogenomic) 변수이다.

발효홍삼의 혈당 조절 효과를 검증한 무작위 이중맹검 위약대조(randomized double-blind placebo-controlled, RDBPC) 임상 시험이 다수 보고되었다. Vuksan 등 [29]은 잘 관리되는 제2형 당뇨 환자(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 19명을 대상으로 12주간 홍삼 추출물 6 g/일을 투여한 결과, 위약군 대비 공복혈당(fasting plasma glucose, FPG)이 0.71 ± 0.29 mmol/L 감소하고, 경구포도당부하검사(oral glucose tolerance test, OGTT) 2시간 혈당이 유의하게 낮아졌으며, 인슐린 면적(insulin AUC)도 감소하여 인슐린 감수성 개선을 시사하였다[7]. Bang 등 [30]의 연구에서는 공복혈장포도당 장애(impaired fasting glucose, IFG) 또는 내당능장애(impaired glucose tolerance, IGT) 환자 60명을 대상으로 홍삼 추출물 투여 12주 후 FPG가 위약군 대비 유의하게 개선되었다[8].

체계적 문헌 고찰(systematic review)과 메타분석(meta-analysis)은 인삼의 혈당 강하 효과를 통합적으로 평가하였다. Shishtar 등 [31]은 16건의 RCT(총 770명)를 메타분석하여 인삼 투여군에서 FPG가 위약 대비 −0.31 mmol/L(95% CI:

−0.59 ~ −0.03) 감소함을 확인하였으며, 아군 분석에서 발효 또는 가수분해 제형의 효과 크기가 비처리 제형보다 컸다[9]. Gui 등[32]의 업데이트 메타분석(RCT 20건, 1,399명)에서도 인삼 보충이 FPG, 식후 혈당, HbA1c를 유의하게 감소시키는 것으로 나 타났으며, 특히 당뇨 환자 아군에서 HbA1c 감소폭이 −0.26%(95% CI: −0.48 ~ −0.04)로 유의하였다[10]. 이러한 효과의 분자적 기전으로는 AMPK(adenosine monophosphate–activated protein kinase) 활성화를 통한 근육 포도당 흡수 촉진과 간 포도당 생성 억제가 제안되었다[6].

지질 대사(lipid metabolism)에 대한 발효홍삼의 효과도 임상적으로 확인되고 있다. T2DM 환자를 대상으로 한 연구에서 홍삼 보충 12주 후 총콜레스테롤(total cholesterol, TC)이 위약 대비 유의하게 감소하고 HDL–콜레스테롤이 증가하는 경향이 보고되었다[7]. 이러한 지질 개선은 CK가 간세포(hepatocyte)에서 SREBP–1c(sterol regulatory element–binding protein 1c) 발현을 억제하고, 동시에 지방산 산화(fatty acid β–oxidation) 관련 효소 유전자의 전사를 촉진하는 이중 기전에 의한 것으로 해석된다[6]. 또한 CK는 in vitro에서 3T3–L1 지방전구세포(preadipocyte)의 분화를 PPARγ 경로 조절을 통해 억제하며, 이는 비만(obesity) 관련 이상지질혈증(dyslipidemia) 개선에 기여할 수 있다[4].

표 20-9. 발효홍삼의 대사 관련 주요 임상 연구 요약

연구	대상(n)	설계	기간	중재	주요 결과	출처
Vuksan 등 (2008)	T2DM 환자 (19)	RDBPC, crossover	12주	홍삼 추출물 6 g/일	FPG ↓ 0.71 mmol/L; 인슐린 AUC ↓	[^7]
Bang 등 (2014)	IFG/IGT (60)	RDBPC	12주	홍삼 추출물 투여	FPG 유의 개선; OGTT 2h ↓	[^8]
Shishtar 등 (2014) 메타분석	16 RCT (770)	체계적 고찰	—	다양한 인삼 제형	FPG ↓ 0.31 mmol/L (pooled)	[^9]
Gui 등 (2016) 메타분석	20 RCT (1,399)	체계적 고찰	—	다양한 인삼 제형	FPG ↓, HbA1c ↓ 0.26%	[^10]

CK의 분자적 대사 조절 기전은 AMPK 경로에 집중된다. CK는 세포 내 AMP/ATP 비율 변화와 독립적으로 AMPK의 Thr172 인산화를 촉진하며, 이는 상류 키나아제(upstream kinase)인 LKB1(liver kinase B1)의 활성화를 수반한다[4]. 활성화된 AMPK는 하류에서 두 가지 핵심 경로를 조절한다. 첫째, ACC(acetyl-CoA carboxylase)를 인산화하여 불활성화시킴으로써 de novo 지방합성(lipogenesis)을 억제하고 CPT-1(carnitine palmitoyltransferase 1) 활성을 간접적으로 증가시켜 미토콘드리아 지방산 산화를 촉진한다[11]. 둘째, GLUT4(glucose transporter type 4)의 세포막 이동(translocation)을 촉진하여 근육 세포의 포도당 흡수를 증가시킨다[6]. 이 기전은 인슐린 신호(insulin signaling)와 독립적으로 작동하므로, 인슐린 저항성(insulin resistance) 상태에서도 혈당 강하 효과를 기대할 수 있다는 점에서 임상적 의의가 크다.

진세노사이드 Rb1의 대사 효과는 CK 전환 이전 단계에서도 관찰된다. Shen 등 [33]은 고지방식이(high-fat diet) 유도 비만 랫트(ob/ob rat model)에 Rb1을 복강 내 투여(intraperitoneal injection, 20 mg/kg/일, 4주)한 결과, 간 중성지방(hepatic triglyceride) 함량이 대조군 대비 약 40% 감소하였으며, 이 효과는 AMPK의 α-서브유닛 Thr172 인산화 증가와 함께 나타났

AMPK와 핵수용체의 접점
AMPK 활성화는 PPARα 전사 활성을 강화하고, SREBP-1c를 인산화하여 불활성화시킨다. CK→AMPK 경로는 결국 핵수용체 네트워크의 대사 센서 측면과 수렴하며, 이것이 발효홍삼의 대사 개선 효과의 분자적 교차점이다.

다[11]. 조직학적 검사(Oil Red O 염색)에서 지방 소적(lipid droplet)의 크기와 수가 현저히 감소하였고, 혈중 ALT(alanine aminotransferase) 수치도 낮아져 간 보호 효과가 확인되었다[11]. 이 연구는 Rb1이 AMPK→ACC 경로를 통해 간의 지방 축적을 억제함을 보여주었으며, 장내 전환 산물 CK뿐 아니라 모화합물 자체도 핵수용체 네트워크의 대사 센서에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다.

20.14

글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR; NR3C1)는 18장에서 시상하부–뇌하수체–부신 축(HPA axis)의 되먹임 제어자로, 19장에서 면역 억제의 주역으로 논의되었다. 이제 GR의 세 번째 정체성, 즉 대사 프로그래머(metabolic programmer)로서의 역할을 살펴본다. 코르티솔(cortisol)은 '스트레스 호르몬'이라는 별명과 달리 기초 분비(basal secretion) 상태에서도 간, 지방조직, 골격근의 에너지 대사를 지속적으로 조율한다[12]. GR이 활성화되면 간에서는 포도당 신생합성(gluconeogenesis)을 촉진하고, 지방조직에서는 지방분해(lipolysis)를 자극하며, 골격근에서는 단백질 분해(proteolysis)를 유도하여, 세 조직의 에너지 기질을 동시에 혈류로 방출시킨다[13]. 이 '삼중 동원(triple mobilization)'은 급성 스트레스에서 뇌와 심장에 에너지를 집중시키는 적응적 반응이지만, 만성화되면 대사증후군(metabolic syndrome)의 병태생리로 직결된다[12].

간에서 GR의 가장 직접적인 대사 표적은 포도당 신생합성 효소의 전사 활성화이다. 코르티솔–GR 복합체는 핵으로 이동하여 PEPCK(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PCK1 유전자) 프로모터의 GRE(glucocorticoid response element)에 직접 결합하고, 전사를 4~8배 증가시킨다[13][14]. 동시에 G6Pase(glucose-6-phosphatase, G6PC 유전자)의 전사도 GRE 의존적으로 유도되어, 포도당-6-인산의 탈인산화를 통한 유리 포도당의 혈중 방출이 촉진된다[13]. Opherk 등 [34]은 Cre-lox 시스템을 이용하여 간세포 특이적

(hepatocyte-specific) GR 녹아웃(knockout) 마우스를 생성하였으며, 이 동물은 16시간 금식 후 혈당이 야생형(wild-type) 대비 약 40% 감소하는 공복 저혈당(fasting hypoglycemia)을 보였다[14]. 이 실험은 GR이 공복 시 혈당 유지에 필수적임을 유전학적으로 입증하였으며, 동시에 간 글리코겐(glycogen) 저장량의 감소와 혈중 유리지방산(free fatty acid, FFA)의 상승이 동반되어, GR 신호가 간의 탄수화물-지질 대사 전환에 관여함을 보여 주었다[14].

GR은 또한 포도당 신생합성의 전사 인자 네트워크를 다층적으로 제어한다. FOXO1(forkhead box O1)은 PEPCK와 G6Pase 프로모터의 IRE(insulin response element)에 결합하여 전사를 촉진하는 전사 인자인데, GR은 FOXO1의 핵 체류(nuclear retention)를 증가시켜 이 경로를 강화한다[13]. 또한 GR은 CREB(cAMP response element-binding protein)과 협력하여 글루카곤(glucagon) 신호의 전사 효과를 증폭시키며, 이는 글루카곤-cAMP-PKA-CREB 경로와 코르티솔-GR 경로의 수렴을 의미한다[15]. Kuo 등 [35]의 종합 분석에 따르면, GR은 간에서 적어도 12개의 핵심 포도당 대사 유전자를 직접 조절하며, 여기에는 과당-1,6-이인산분해효소(fructose-1,6-bisphosphatase, FBP1)와 티로신 아미노전달효소(tyrosine aminotransferase, TAT) 등이 포함된다[13]. 이러한 다중 표적 조절은 GR이 단일 효소의 활성을 조절하는 것이 아니라, 포도당 신생합성 '프로그램 전체'를 일괄 가동시키는 마스터 스위치(master switch)임을 뜻한다.

GR의 전사 활성화 vs. 전사 억제
GR은 GRE 결합을 통한 직접 전사 활성화(transactivation)와, NF-κB·AP-1에 대한 간접 전사 억제(transrepression)라는 두 가지 작용 모드를 갖는다. 대사 유전자의 대부분은 transactivation으로 유도되며, 면역 유전자 억제는 주로 transrepression에 의존한다.

지방조직(adipose tissue)에서 GR의 역할은 양면적이다. 급성 글루코코르티코이드 노출은 호르몬 민감성 리파아제(hormone-sensitive lipase, HSL; LIPE 유전자)와 지방 트리글리세리드 리파아제(adipose triglyceride lipase, ATGL; PNPLA2 유전자)의 발현을 증가시켜 저장 지방의 가수분해를 촉진한다[16]. 이 과정에서 방출된 유리지방산(FFA)과 글리세롤(glycerol)은 각각 간의 β-산화와 포도당 신생합성의 기질로 공급된다. 그러나 만성 글루코코르티코이드 과잉 상태에서는 지방의 '재분포(redistribution)'가 일어난다. 말초(사지) 피하지방은

분해되는 반면, 내장지방(visceral adipose tissue)은 오히려 축적 되는데, 이는 내장지방 조직에서 GR 밀도와 11β-HSD1 활성이 상대적으로 높기 때문이다[16)17)]. Lee 등 [36)]은 이러한 부위 특이적 반응이 내장지방의 높은 GR 발현량과 지방전구세포(preadipocyte)의 분화 촉진 효과에 기인함을 지방 생검(adipose biopsy) 및 ex vivo 분화 실험으로 입증하였다[16)].

골격근(skeletal muscle)에서 GR 활성화는 단백질 분해 프로그램을 가동시킨다. GR은 MuRF1(muscle RING-finger protein 1; TRIM63 유전자)과 MAFbx/atrogin-1(FBXO32 유전자)이라는 두 E3 유비퀴틴 리가아제(ubiquitin ligase)의 전사를 직접 유도한다[18)]. 이 효소들은 근섬유 단백질을 유비퀴틴화하여 26S 프로테아좀(proteasome)에 의한 분해를 촉진하며, 결과적으로 아미노산이 혈류로 방출되어 간의 포도당 신생합성 기질로 사용된다[18)]. Schakman 등 [37)]의 종설에 따르면, 글루코코르티코이드 유도 근위축(glucocorticoid-induced muscle atrophy)에서 GR→FOXO3a→MuRF1/MAFbx 전사 캐스케이드가 핵심 경로이며, FOXO3a의 핵 이동은 Akt(protein kinase B) 인산화 감소에 의해 촉진된다[18)]. 덱사메타손(dexamethasone) 0.5 mg/kg을 랫트에 14일간 투여한 실험에서 비복근(gastrocnemius) 무게가 대조군 대비 약 25% 감소하였으며, MuRF1 mRNA는 qRT-PCR 측정 시 3.2배 증가하였다[18)].

코르티솔의 국소 농도는 순환 혈중 수준만으로 결정되지 않는다. 11β-하이드록시스테로이드 탈수소효소(11β-hydroxysteroid dehydrogenase, 11β-HSD)의 두 동위효소(isoform)가 조직 수준에서 활성 코르티솔과 비활성 코르티손(cortisone) 사이의 전환을 제어한다[17)]. 11β-HSD1은 간, 지방조직, 뇌에서 높게 발현되며 NADPH 의존적으로 코르티손→코르티솔 환원 반응을 촉매하여 국소 GR 활성화를 증폭시킨다[17)]. 반대로 11β-HSD2는 신장(kidney) 원위세뇨관(distal tubule)과 결장(colon)에 집중 발현되며 코르티솔→코르티손 산화를 촉매하여 미네랄코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR; NR3C2)가 코르티솔이 아닌 알도스테론

삼중 동원의 통합 논리
코르티솔은 간(포도당 생성↑), 지방(FFA 방출↑), 근육(아미노산 방출↑)에서 동시에 에너지 기질을 동원한다. 세 조직의 산물은 간에서 수렴하여 포도당 신생합성을 한층 강화하는 양성 되먹임(positive feedback)을 형성한다.

(aldosterone)에만 반응하도록 보호한다[17]. Tomlinson 등 [38]의 포괄적 종설은 11β-HSD1이 비만인의 내장지방에서 과발현되어 '조직 쿠싱(tissue Cushing's)' 상태를 만든다고 설명하며, 이 효소의 선택적 억제제가 대사증후군 치료 전략으로 연구되고 있음을 보고하였다[17].

만성 코르티솔 과잉은 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome)의 임상 양상을 통해 대사 교란의 전체 그림을 보여준다. Newell-Price 등 [39]의 Lancet 종설에 따르면, 쿠싱 환자의 80%에서 중심성 비만(central obesity), 75%에서 내당능장애 또는 현성 당뇨, 70%에서 고혈압(hypertension), 60%에서 이상지질혈증이 관찰된다[19]. 이 표현형(phenotype)은 대사증후군(metabolic syndrome)의 구성 요소와 거의 완전히 겹치며, GR 신호 전달의 만성적 과활성화가 대사증후군의 핵심 병태생리 기여 인자로 지목되고 있다[20]. 역학적으로도 만성 심리 스트레스(chronic psychological stress)가 높은 집단에서 내장지방 축적과 인슐린 저항성이 증가하며, 이는 코르티솔 일중 변동(diurnal cortisol rhythm)의 평탄화와 상관관계를 보인다[23].

GR의 대사 프로그램은 핵수용체 네트워크의 다른 대사 센서와 긴밀히 교차한다. 코르티솔이 유발하는 지방분해는 FFA를 혈류에 방출하고, 이 FFA가 간세포로 유입되면 PPARα(peroxisome proliferator-activated receptor α; NR1C1)의 내인성 리간드로 작용하여 β-산화 유전자군을 활성화한다[21]. Pawlak 등 [40]은 PPARα가 CPT1A, ACOX1(acyl-CoA oxidase 1), HMGCS2(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2) 등의 전사를 촉진하여 지방산 산화와 케톤체(ketone body) 생성을 동시에 증가시킨다고 정리하였다[21]. 이는 GR과 PPARα가 '공급자-수혜자(supplier-beneficiary)' 관계를 형성함을 의미한다 — GR이 기질(FFA)을 동원하면, PPARα가 그 기질을 산화하여 에너지로 전환하는 것이다. Lemke 등 [41]은 GR이 전사 억제자 Hes1을 유도하여 간의 이상지질혈증(dyslipidemia)을 촉진하는 추가 경로를 Cell Metabolism에 보고하였으며, 이는 GR의 지질 대사 영향이 PPARα 경로만으로 설명되지 않는 다경로적

11β-HSD1/2 이중 게이트
11β-HSD1(환원 반응)은 간·지방에서 코르티솔을 증폭시키고, 11β-HSD2(산화 반응)는 신장에서 코르티솔을 소거한다. 두 효소의 조직별 분포가 동일한 순환 코르티솔 수준에서도 GR 활성의 장기 특이성(organ specificity)을 만들어 낸다.

(multi-pathway) 현상임을 보여준다[22].

GR과 MR의 이종이합체(heterodimer) 형성은 대사적 맥락에서도 중요한 함의를 갖는다. 1994년 Trapp 등은 GR과 MR이 동일 세포 내에서 물리적으로 이종이합체를 형성할 수 있음을 공동면역침전(co-immunoprecipitation) 실험으로 처음 보고하였다[33]. 뇌의 해마(hippocampus)에서 MR은 기저 코르티솔 수준에서 이미 포화되어 있는 반면, GR은 스트레스 수준의 코르티솔에서만 활성화되므로, GR-MR 이종이합체는 코르티솔 농도의 '중간 범위(intermediate range)'에서 독특한 전사 프로그램을 형성한다[34]. 대사 조직에서도 간세포와 지방세포에서 두 수용체가 공존하며, GR-MR 이종이합체는 알도스테론도 코르티솔도 아닌 '혼합 신호(mixed signal)'에 반응하는 전사 복합체를 구성할 가능성이 제기되었다[20]. 이러한 이종이합체의 전사 프로그램이 GR 동종이합체(homodimer) 또는 MR 동종이합체와 어떻게 다른지는 ChIP-seq과 CRISPR-매개 수용체 돌연변이를 결합한 연구로 규명되고 있다[20].

진세노사이드 Rg1(ginsenoside Rg1)은 GR의 대사적 얼굴에 직접 관여하는 식물 유래 조절자로 주목받고 있다. Du 등 [42]은 Journal of Immunology에서 Rg1이 식물 기원의 GR 작용제(agonist)로 기능하면서도, 합성 글루코코르티코이드인 덱사메타손과 비교하여 대사 부작용이 현저히 적다고 보고하였다[24]. 구체적으로, Rg1은 GR 의존적으로 면역 억제(IL-2, TNF-α 감소)를 유도하였으나, PEPCK·G6Pase 유도(혈당 상승 효과)와 MuRF1 유도(근위축 효과)는 덱사메타손 대비 유의하게 약하였다[24]. 이 선택적 작용(selective modulation)은 Rg1이 GR의 transrepression(면역 억제)은 유지하면서 transactivation(대사 부작용)은 약화시키는, 이른바 '해리된 GR 조절자(dissociated GR modulator)'로서의 프로필을 가짐을 시사한다. 루시페라아제 리포터 분석(luciferase reporter assay)에서 Rg1은 GRE-luc 활성을 덱사메타손의 약 30%만 유도한 반면, NF-κB-luc 억제는 덱사메타손의 약 70% 수준을 달성하여, transactivation 대비 transrepression 선호적 프로필이 정량적으로 확인되었다[24].

20.15

3부에 걸쳐 논의된 글루코코르티코이드 수용체(GR)의 생물학을 여기서 통합한다. 하나의 리간드(코르티솔)가 하나의 수용체(GR)를 활성화하여 산출하는 결과는 단일하지 않다 — 그것은 최소 세 가지 전사 프로그램(transcriptional program)으로 분기한다[25]. 첫째, 시상하부와 뇌하수체에서 CRH(corticotropin-releasing hormone)와 ACTH(adrenocorticotropic hormone)의 전사를 억제하여 HPA 축의 음성 되먹임(negative feedback)을 완성한다(18장). 둘째, 면역 세포에서 NF-κB와 AP-1을 억제하고 항염증 단백질(GILZ, IκBα, MKP-1)을 유도하여 면역 반응을 제한한다(19장). 셋째, 간·지방·근육에서 포도당 신생합성, 지방분해, 단백질 분해를 동시에 활성화하여 에너지 기질을 동원한다(20장). 이 세 가지 '얼굴(face)'은 코르티솔 신호의 세 가지 출력(output)이며, 동일한 GR 단백질이 세포 유형(cell type)에 따라 전혀 다른 전사 프로파일을 생성하는 핵수용체 특유의 맥락 의존성(context dependence)을 전형적으로 보여준다[28].

첫째 얼굴 — HPA 축 되먹임 — 은 코르티솔 항상성(cortisol homeostasis)의 기반이다. 18장에서 다루었듯이, 부신 피질(adrenal cortex)에서 분비된 코르티솔은 혈류를 통해 시상하부 실방핵(paraventricular nucleus, PVN)과 뇌하수체 전엽(anterior pituitary)에 도달하여 GR을 활성화한다[26]. 활성화된 GR은 CRH 프로모터의 nGRE(negative GRE)에 결합하여 전사를 억제하고, 뇌하수체에서는 POMC(pro-opiomelanocortin) 유전자의 전사를 억제하여 ACTH 분비를 감소시킨다[26]. 이 음성 되먹임 고리(negative feedback loop)는 코르티솔 일중 변동의 진폭(amplitude)을 결정하며, 고리의 손상은 쿠싱 질환(Cushing's disease) 또는 스트레스 관련 우울증(stress-related depression)의 병인에 기여한다[25]. Herman 등 [43]의 Comprehensive Physiology 종설은 이 되먹임이 분(minute) 단위의 빠른 비유전체적(non-genomic) 경로와 시간(hour) 단위의 느린 유전체적(genomic) 경로의 이중 구조로 작동함을 정리

하였다[26].

둘째 얼굴 — 면역 억제 — 은 글루코코르티코이드가 가장 널리 임상 응용되는 기능이다. 19장에서 상술한 바와 같이, GR은 NF-κB의 p65 서브유닛과 직접 단백질-단백질 상호작용(tethering mechanism)을 통해 결합하여 염증성 사이토카인(IL-1β, IL-6, TNF-α) 유전자의 전사를 억제한다[27]. De Bosscher 등[44]의 Endocrine Reviews 종설은 이 tethering이 GR의 DNA 결합 도메인(DBD)이 아닌 리간드 결합 도메인(LBD)과 AF-1 영역을 통해 이루어진다고 설명하였다[27]. 동시에 GR은 transactivation 경로를 통해 GILZ(glucocorticoid-induced leucine zipper; TSC22D3 유전자), IκBα(NF-κB inhibitor α; NFKBIA 유전자), MKP-1(MAPK phosphatase 1; DUSP1 유전자)을 유도하여 NF-κB 및 MAPK 신호를 다중적으로 억제한다[27][25]. 이 항염증 프로그램은 약 500개 이상의 염증 유전자를 동시에 억제할 수 있으며, 이것이 합성 글루코코르티코이드가 자가면역질환(autoimmune disease)과 이식 거부(transplant rejection) 치료에 광범위하게 사용되는 이유이다.

셋째 얼굴 — 대사 재편 — 은 20.14절에서 상세히 다루었다. GR은 간의 PEPCK/G6Pase 유도를 통해 포도당 신생합성을 가동하고, 지방조직의 HSL/ATGL 활성화로 FFA를 방출하며, 골격근의 MuRF1/MAFbx 유도로 아미노산을 동원한다[13][16][18]. 이 세 조직의 동시 동원은 '연료 전환(fuel switching)'이라 불리며, 스트레스 상황에서 뇌에 포도당을, 심장에 FFA를 집중 공급하는 진화적 전략이다[12]. 이 세 번째 얼굴은 코르티솔-방출 지방산이 PPARα의 리간드가 되고, 코르티솔-유도 인슐린 저항성이 PPARγ의 기능을 변화시키는 등, 20장 전반에서 논의된 대사 센서 핵수용체들과 밀접하게 연결된다[21][22].

[그림 20-6 자리]

코르티솔 하나의 신호가 GR을 통해 세 가지 전사 프로그램 — HPA 축 되먹임(CRH↓, ACTH↓), 면역 억제(NF-κB↓, GILZ↑), 대사 재편(PEPCK↑, G6Pase↑, MuRF1↑) — 으로 분기하는 경로를 보여준다. 각 프로그램은 세포 유형 특이적 크로마틴 접근성과 보조인자(coregulator) 구성에 의해 결정된다. 만성 스트레스 시 세 경로의 동시 과활성화가 우울증·면역저하·대사증후군의 병발(comorbidity)로 이어지는 수렴점이 중앙에 표시된다.

Kadmiel & Cidlowski, 2013; Weikum et al., 2017 종합 구성

그림 20-6. GR의 세 얼굴 수렴 모식도

표 20-10. GR의 세 얼굴 — 세포 유형별 전사 프로그램 비교

얼굴	해당 장	세포 유형	주요 표적 유전자	전사 기전	생리적 결과	병적 과잉 시	출처
① 되먹임	18장	시상하부 PVN, 뇌하수체 전엽	CRH(↓), POMC/ACTH(↓)	nGRE 결합, transrepression	코르티솔 일중 변동 유지	되먹임 실패 → 우울, 쿠싱병	[^26]
② 면역 억제	19장	대식세포, T 세포, 수지상세포	NF-κB(↓), IL-6(↓), GILZ(↑), IκBα(↑)	tethering + transactivation	과도한 염증 제한	면역저하 → 감염 취약	[^27]
③ 대사 재편	20장	간세포, 지방세포, 골격근세포	PEPCK(↑), G6Pase(↑), HSL(↑), MuRF1(↑)	GRE transactivation	스트레스 시 연료 동원	대사증후군, 당뇨, 근위축	[^13]

하나의 리간드가 세 가지 상이한 프로그램을 생성할 수 있는 이유는 핵수용체 작용의 '맥락 의존적 전사 규칙(context-dependent transcription rules)'에 있다. Weikum 등[45]은 Nature Reviews Molecular Cell Biology 종설에서 GR의

전사 조절이 '정밀도와 가소성(precision and plasticity)'의 이중 원리로 작동한다고 정리하였다[28]. 정밀도는 GR이 특정 DNA 서열(GRE 변이체)에 결합할 때 단백질 구조(알로스테리 변화, allosteric change)가 달라져 모집하는 보조인자(coactivator/corepressor)의 종류가 바뀌는 데에서 온다[28]. 가소성은 세포 유형마다 크로마틴의 선행적 접근성(pre-existing chromatin accessibility)이 다르기 때문에, 동일한 GR이 뉴런에서는 CRH 프로모터에, 대식세포에서는 NF-κB 결합 부위에, 간세포에서는 PEPCK 프로모터에 우선적으로 결합하는 데에서 온다[29]. John 등[46]은 ChIP-seq(chromatin immunoprecipitation-sequencing) 분석을 통해 GR이 결합하는 약 8,000개 유전체 부위의 대부분이 세포 유형에 따라 사전에 열려 있는 크로마틴 영역에 위치함을 보여주었다[29]. Reddy 등[47]의 유전체 분석 역시 GR 반응의 상당 부분이 직접 DNA 결합 이외의 예상치 못한 기전 — tethering, 복합 요소, 원거리 인핸서(distal enhancer) 매개 조절 — 을 포함함을 밝혀, GR 전사 조절의 복잡성을 한층 부각시켰다[38].

이 맥락 의존성은 전사 인자 캐스케이드(transcription factor cascade)와 후성유전학적(epigenetic) 증폭을 통해 10만 개 이상의 단백질 발현에 영향을 미칠 수 있다. GR이 간세포에서 직접 조절하는 1차 표적(primary target)이 약 1,000~2,000개 유전자라면[29], 이 가운데 상당수는 그 자체가 전사 인자이다 — 예컨대 C/EBPα(CCAAT/enhancer-binding protein α)는 수백 개의 대사 유전자를 추가로 조절하고[31], FOXO1은 포도당 신생합성 유전자군을 가동시키며, KLF15(Krüppel-like factor 15)는 아미노산 분해 효소 유전자를 유도한다[13]. 이러한 2차·3차 전사 인자의 연쇄 효과(cascading effect)에 더해, GR 결합 부위에 모집된 CBP/p300(CREB-binding protein/p300)은 히스톤 아세틸화(histone acetylation, H3K27ac)를 촉매하여 인접 유전자의 크로마틴을 열고[32], SWI/SNF 복합체는 뉴클레오좀 리모델링(nucleosome remodeling)을 통해 추가적 전사 인자의 접근을 허용한다[29]. Lonard와 O'Malley[52]는 핵수용체 보조조절자(coregulator)가 최소 350종 이상이며, 이들의 조합적 선택이 하

크로마틴 접근성의 선결 조건
GR이 어떤 유전자를 활성화할지는 GR 자체가 아니라 세포 계통(lineage)을 결정한 선행 전사 인자들(C/EBP, PU.1, AP-1 등)이 이미 열어 놓은 크로마틴 환경에 의해 결정된다. GR은 이 '사전 프로그래밍된 지형(pre-programmed landscape)' 위에서 작동하는 맥락 판독자(context reader)이다.

나의 수용체에서 수만 가지 전사 출력을 생성하는 '보조조절자 코드(coregulator code)'를 구성한다고 Nat Rev Endocrinol에서 제안하였다[32]. 이 다층 증폭을 고려하면, 코르티솔 한 분자의 GR 결합이 궁극적으로 세포 프로테옴(proteome)의 수만~수십 만 종의 단백질 발현량에 파급됨을 이해할 수 있다.

만성 스트레스가 우울증(depression), 면역 저하(immunosuppression), 대사증후군(metabolic syndrome)을 동시에 유발하는 임상적 관찰은 GR의 세 얼굴이 병렬로 과활성화되는 결과로 해석된다. Chrousos [53]는 Nat Rev Endocrinol 종설에서 만성 스트레스가 HPA 축의 되먹임 재설정(resetting)을 일으켜 코르티솔 기저 수준이 상승하고, 이 상승된 코르티솔이 면역 억제(감염 취약, 백신 반응 저하)와 대사 교란(내장지방 축적, 인슐린 저항성)을 동시에 유발한다고 설명하였다[25]. Björntorp과 Rosmond [1]는 만성 스트레스–코르티솔–내장비만의 악순환(vicious cycle)을 제안하였으며, 이 모델에서 내장지방의 11β-HSD1 과발현은 국소 코르티솔을 더욱 증폭시켜 GR의 대사 프로그램을 강화하는 양성 되먹임을 형성한다[23]. 이 세 얼굴의 동시 과활성화는 단일 분자 경로의 병적 확장(pathological amplification)이며, 이것이 만성 스트레스 관련 질환이 복합적(comorbid) 양상을 보이는 근본 이유이다.

GR–MR 이종이합체는 세 얼굴의 미세 조정(fine-tuning)에 기여할 수 있다. 뇌에서 MR은 코르티솔 친화도(Kd ≈ 0.5 nM)가 GR(Kd ≈ 5 nM)보다 약 10배 높아 기저 수준에서 이미 점유되며, GR은 스트레스 수준에서만 활성화되므로 GR–MR 이종이합체는 '중간 농도 센서'로 기능한다[33][34]. Mifsud와 Reul [2]은 이 이종이합체가 해마에서 특정 GRE 변이체에 대해 GR 동종이합체와 다른 전사 출력을 생성함을 ChIP-qPCR로 보여주었다[34]. 대사 조직에서는 간세포에 MR과 GR이 공존하며, MR 활성화는 PPARγ와의 교차대화를 통해 지방 축적을 촉진하는 반면, GR 활성화는 PPARα를 통해 지방산 산화를 촉진하므로, GR–MR 이종이합체의 비율 변화가 간의 지방 축적과 산화 사이의 균형에 영향을 미칠 가능성이 있다[20][21].

GR–ER(estrogen receptor) 상호작용도 대사적 맥락에서 보고

되었다. Quinn과 Cidlowski [3]는 간에서 GR과 ERα가 성별 편향적(sex-biased) 유전자 발현을 협조적으로 조절하며, 이것이 대사 질환의 성차(sex difference)에 기여한다고 FASEB Journal 에 보고하였다[35]. 이 이종이합체 연구들은 핵수용체의 조합적 작용이 단일 수용체 분석으로는 포착할 수 없는 생리학적 복잡 성을 생성함을 보여준다.

인삼 사포닌의 다성분(multicomponent) 특성은 GR의 세 얼굴에 대한 차등 조절(differential modulation) 가능성을 열어 준다. PPD계 최종 대사체인 compound K(CK)와 PPT(protopanaxatriol)계의 Rg1, 그리고 PPD계의 Rg3는 GR에 대한 결합 양식과 생물학적 효과가 상이하다. 20.14절에서 논의한 바와 같이 Rg1은 GR의 transrepression(면역 억제)을 상대적으로 보존하면서 transactivation(대사 부작용)은 약화시키는 '해리된 조절자' 프로필을 보인다[24]. 반면 Rg3는 AMPK 활성화를 통해 PPARγ 신호를 조절하고 대사 개선 효과를 나타내며[36], 구조-활성 관계 분석에서 Rg3의 입체 배치(stereochemistry)가 세포 증식 억제와 대사 조절 모두에 기여함이 확인되었다[39]. 이 경로는 GR의 세 번째 얼굴(대사)에 간접적으로 길항할 수 있다. CK는 NF-κB 억제를 통한 항염증 효과와 AMPK 활성화를 통한 대사 조절 효과를 동시에 나타내어, GR의 둘째·셋째 얼굴의 기능을 부분적으로 모사(mimicry)하되 GR 비의존적(GR-independent) 경로를 통한다는 점에서 차별화된다[37][4]. 따라서 CK/Rg3 비율의 변화는 면역 조절과 대사 조절 사이의 강조점을 이동시킬 수 있으며, 이는 인삼 제제의 가공 조건(발효 시간, 균주 종류)에 따른 효능 차이를 설명하는 하나의 틀이 될 수 있다.

대사 센서 핵수용체들도 유사한 '다중 얼굴'을 가진다. PPARα는 지방산 산화(저장 에너지의 동원)를 촉진하는 동시에 NF-κB를 억제하여 항염증 효과를 나타내며[21], PPARγ는 지방 저장(에너지 비축)을 촉진하면서 대식세포에서 M2 극성화(M2 polarization)를 유도하여 염증을 해소한다[44]. LXR은 콜레스테롤 유출(efflux)을 촉진하면서 면역 세포의 사이토카인 생산을 억제한다. 이처럼 대사 센서와 면역 조절이 하나의 수용체에

핵수용체의 문법
핵수용체의 작용은 '한 리간드 → 한 반응'이 아니라, '한 리간드 → 세포 맥락에 따른 복수 반응'이다. 이 맥락 의존적 다출력 구조가 핵수용체 슈퍼패밀리 전체를 관통하는 문법(grammar)이며, 인삼 사포닌의 '약한 다중 조절'은 이 문법의 복수 항목에 동시에 약하게 개입하는 전략이다.

서 결합되는 현상은 진화적으로 대사 스트레스와 면역 위협이 자주 동반되었기 때문으로 해석된다[25]. Ratman 등 [48]은 GR이 다른 전사 인자의 활성을 변화시키는 방식이 tethering, 복합 GRE(composite GRE), 그리고 크로마틴 재구성(chromatin remodeling)의 최소 세 가지 기전을 포함한다고 정리하였으며[30], 이 다양한 작용 양식은 핵수용체 하나가 세포 맥락에 따라 활성자에서 억제자로, 대사 조절자에서 면역 조절자로 전환될 수 있는 구조적 기반이다.

인삼 사포닌이 이 '다면적 문법'에 개입하는 방식은 합성 약물의 단일 표적 전략(single-target strategy)과 본질적으로 다르다. 합성 글루코코르티코이드(프레드니솔론, 덱사메타손)는 GR에 강하게 결합하여 세 얼굴 모두를 강력히 활성화하므로, 면역 억제를 얻기 위해 대사 부작용(당뇨, 골다공증, 근위축)을 불가피하게 수반한다[20]. 반면 진세노사이드는 '약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)'로서, 각 얼굴에 대한 효과가 약하되 여러 경로에 동시에 작용한다. Kim 등 [49]은 J Ginseng Res 종설에서 진세노사이드의 항염증 효과가 NF-κB, MAPK, JAK-STAT 경로의 복수 노드에서 관찰되며, 단일 경로의 완전 차단(complete blockade)이 아닌 복수 경로의 부분 조절(partial modulation)이 특징임을 정리하였다[37]. 이 '약하고 넓은(weak but broad)' 약리학적 프로필은 독성은 낮추면서 전체 시스템의 균형을 미세 조정하는 전략으로, 핵수용체 네트워크의 다면적 문법에 부합하는 자연계의 해법(natural solution)이라 할 수 있다.

20.16

3부(Part 3)는 18장부터 20장에 걸쳐 핵수용체가 신체의 항상성(homeostasis)을 유지하는 세 가지 주요 영역 — 스트레스 반응, 면역 조절, 대사 감지 — 을 순차적으로 탐색하였다. 각 장은 독립된 생리 체계를 다루었으나, GR이라는 공통 요소를 통해 세 영역이 하나의 분자 논리로 연결됨을 확인하였다[25][28]. 이 연결의 핵심은 '맥락 의존적 전사(context-dependent transcription)'

라는 원리이다 — 동일한 수용체-리간드 복합체가 세포 유형, 크로마틴 상태, 보조조절자 구성에 따라 전혀 다른 유전자 세트를 조절한다[29)32)]. 이 원리가 없다면 48종의 핵수용체만으로 인체 생리의 방대한 복잡성을 관장하는 것은 불가능할 것이다[40)].

18장(「스트레스 축과 GR — 되먹임의 설계」)은 HPA 축의 구조와 GR의 음성 되먹임 기능을 중심으로 전개되었다. 시상하부 PVN에서 분비되는 CRH가 뇌하수체 ACTH를 자극하고, ACTH가 부신 코르티솔을 유도하며, 코르티솔이 GR을 통해 CRH와 ACTH를 억제하는 고전적 되먹임 고리가 밀리초-시간 단위의 이중 시간 구조(fast non-genomic + slow genomic)로 작동함을 살펴보았다[26)]. 핵심 교훈은 GR이 단순한 수용체가 아니라 항상성 제어계의 센서-이펙터(sensor-effector) 이중 기능을 수행한다는 점이며, 이 되먹임의 정밀도가 흐트러질 때 우울증, 불안, PTSD 등 스트레스 관련 질환이 발생한다는 것이었다[25)].

19장(「면역과 핵수용체 — 염증의 제동 장치」)은 GR의 항염증 기전과 함께, VDR(vitamin D receptor), PPARγ, LXR 등 면역 조절에 관여하는 핵수용체의 네트워크를 다루었다. GR의 NF-κB tethering 기전[27)], GILZ 유도에 의한 T 세포 억제, 그리고 GR과 AP-1의 상호 길항(mutual antagonism)이 핵심 내용이었다. 나아가 PPARγ의 M2 대식세포 극성화 유도[44)]와 LXR의 콜레스테롤 유출 촉진이 면역 항상성에 기여함을 살펴보았으며, 이 과정에서 대사(지질 감지)와 면역이 단일 수용체 안에서 통합되는 현상을 '면역대사(immunometabolism)'의 분자적 근거로 제시하였다.

20장(「대사와 핵수용체 — 지질을 읽는 센서들」)은 PPARα·PPARδ·PPARγ의 지질 대사 조절, FXR의 담즙산 감지, LXR의 콜레스테롤 항상성 유지를 중심으로 대사 센서 핵수용체의 생물학을 다루었다. 이 수용체들이 식이(dietary) 지질과 내인성(endogenous) 지질 대사물을 리간드로 감지하여 유전체 수준의 대사 프로그램을 가동시키는 '지질 센서(lipid sensor)' 기능을 수행함을 확인하였다[21)]. 특히 PPARα→지방산 산화, PPARγ→지방 저장, LXR→콜레스테롤 유출이라는 각 수용체

의 핵심 기능이 담즙산–FXR–FGF15/19 축의 장–간 소통(gut–liver communication)과 통합되어 대사 항상성의 다층 네트워크를 구성함을 보여주었다.

표 20-11. 3부(18-20장) 핵심 내용 요약

장	주제	핵심 핵수용체	중심 개념	주요 분자 기전	인삼 연결	출처
18장	스트레스 축과 되먹임	GR (NR3C1)	HPA 축 음성 되먹임	CRH/POMC 전사 억제 (nGRE)	Rg1의 HPA 축 조절 효과	[^26]
19장	면역과 핵수용체	GR, VDR, PPARγ, LXR	면역 억제·면역대사 통합	NF-κB tethering, GILZ 유도, M2 극성화	CK의 NF-κB 억제	[^27][^37]
20장	대사와 지질 센서	PPARα/δ/γ, FXR, LXR	지질 감지·대사 프로그래밍	지방산 산화(CPT1A), 지방 저장, 콜레스테롤 유출	Rb1의 AMPK→SREBP-1c 억제	[^21][^11]

3부를 관통하는 핵심 교훈은 세 가지로 요약된다. 첫째, 핵수용체는 '맥락 판독자(context reader)'이다 — 동일한 리간드–수용체 결합이 세포의 크로마틴 지형과 보조조절자 레퍼토리(repertoire)에 따라 전혀 다른 전사 출력을 생성한다[28)29)]. 둘째, 핵수용체는 '영역 횡단자(domain crosser)'이다 — GR은 내분비(되먹임), 면역(항염증), 대사(포도당 신생합성)의 세 영역을 하나의 단백질로 가로지르며, PPARγ는 대사(지방 저장)와 면역(M2 극성화)을 동시에 관장한다[44)]. 셋째, 핵수용체 사이에는 '교차대화(crosstalk)의 그물'이 존재한다 — GR이 방출한 FFA가 PPARα를 활성화하고, PPARγ가 유도한 LXR 리간드가 콜레스테롤 유출을 촉진하며, FXR이 생성한 FGF15가 간의 담즙산 합성을 억제하는 식으로, 수용체 간 신호가 시공간적으로 연결된다[21)22)]. 이 세 가지 원리가 핵수용체 슈퍼패밀리의 '문법(grammar)'이며, 이 문법을 이해하는 것이 4부에서 진세노사이드의 작용을 해석하는 전제 조건이다.

4부(Part 4)는 시선을 '자물쇠(lock)'에서 '열쇠(key)'로 전환한다. 1부에서 핵수용체의 구조와 기본 원리를, 2부에서 스테로이드 호르몬 수용체의 개별 생물학을, 3부에서 핵수용체의 생리적

48종 수용체의 조합 논리
인간 유전체의 핵수용체 슈퍼패밀리는 48종으로 구성되며, 이들의 이합체(homodimer, heterodimer), 보조조절자 선택, 크로마틴 상태의 조합은 이론적으로 수십만 가지 전사 출력을 생성할 수 있다. 이 '조합적 코드'가 인체 생리의 정교함을 가능케 하는 분자적 기반이다.

기능(스트레스·면역·대사)을 다루었다면, 4부는 이 자물쇠에 맞추어 볼 '열쇠' — 즉 진세노사이드 — 의 본질을 탐구한다. 핵심 질문은 이것이다: 진세노사이드는 왜 핵수용체에 결합하는가? 그리고 왜 그 결합은 '느슨(loose)'한가?

진세노사이드는 인삼(Panax ginseng C.A. Meyer)이 토양 병원체(soil pathogen), 초식동물(herbivore), 자외선(UV radiation) 등 환경 스트레스에 대응하여 합성하는 2차 대사산물(secondary metabolite)이다[41]. Kim 등 [50]은 Biotechnology Advances에서 진세노사이드의 생합성(biosynthesis) 경로를 정리하였으며, 이들이 메발론산(mevalonate) 경로를 통해 2,3-oxidosqualene으로부터 합성되는 트리테르펜(triterpene) 사포닌임을 보여주었다[41]. 이 경로는 동물의 콜레스테롤 합성 경로와 초기 단계를 공유하며, 진세노사이드의 아글리콘(aglycone) 골격이 스테로이드 핵(steroid nucleus)과 구조적 유사성을 갖는 이유를 설명한다[41]. 그러나 진세노사이드는 인간 핵수용체에 결합하도록 '설계'된 분자가 아니다 — 이들은 식물의 방어를 위해 진화한 분자이며, 인간 핵수용체와의 상호작용은 구조적 우연(structural coincidence)에서 비롯된 부수적 현상(epiphenomenon)이다[43].

이 '설계되지 않은(undesigned)' 특성이 진세노사이드-핵수용체 결합의 느슨함을 설명한다. 내인성 리간드(코르티솔, 에스트라디올, 갑상선호르몬)는 수억 년의 공진화(co-evolution)를 통해 수용체의 리간드 결합 주머니(ligand binding pocket, LBP)에 정밀하게 맞도록 최적화되어 있으며, Kd 값이 나노몰(nanomolar) 수준이다[40]. 반면 진세노사이드는 식물-동물 사이의 진화적 비맞춤(evolutionary mismatch) 상태에 있으므로, LBP와의 결합은 부분적이고 친화도는 마이크로몰(micromolar) 수준에 그친다[43]. Attele 등 [9]의 Biochemical Pharmacology 종설은 인삼의 약리 작용이 '다중 성분-다중 표적(multiple constituents-multiple actions)' 모델로 설명된다고 제안하였으며[43], 이 모델은 본서의 '약한 다중 조절자' 개념과 직접적으로 일치한다.

그러나 이 느슨한 결합은 약점이 아니라 독특한 약리학적 강점이 될 수 있다. 합성 약물이 하나의 표적을 강하게 억제하여 효과와 부작용을 동시에 극대화하는 반면, 진세노사이드는 여러 핵수용체에 약하게 결합하여 네트워크 전체의 균형을 미세 조정한다[42]. Im과 Nah [4]는 이를 인삼 약리학의 '음양(陰陽, Yin and Yang)' 이중성이라 표현하였다[42] — 흥분과 억제, 면역 강화와 면역 억제가 농도, 성분 비율, 생체 상태에 따라 상반되게 나타나는 현상은 단일 표적 약리학으로는 설명이 어렵지만, 다수의 핵수용체에 동시에 약하게 개입하는 '약한 다중 조절' 모델로는 자연스럽게 이해된다. 4부에서는 이 모델을 구조생물학(structural biology), 분자동역학(molecular dynamics) 시뮬레이션, 정량적 약리학(quantitative pharmacology)의 관점에서 검증하고, 개별 진세노사이드가 핵수용체 LBP와 어떻게 상호작용하는지를 원자 수준에서 분석할 것이다.

4부로의 전환은 방법론의 전환이기도 하다. 3부까지가 '수용체 중심(receptor-centric)' 서술이었다면, 4부부터는 '리간드 중심(ligand-centric)' 서술로 전환된다. 구체적으로, 4부에서는 (1) 진세노사이드의 화학 구조와 핵수용체 LBP의 도킹(docking) 분석, (2) PPD계와 PPT계 진세노사이드의 수용체 선택성(receptor selectivity) 차이, (3) 장내 대사체(CK, Rh1, F1)의 수용체 친화도 변화, (4) 진세노사이드 조합의 시너지(synergy)와 길항(antagonism) 패턴을 다룰 예정이다. Lee 등[51]은 인삼의 TNF-α 매개 염증 억제 효과를 다루면서, 개별 진세노사이드의 구조-활성 관계(structure-activity relationship, SAR)가 당 잔기의 수와 위치에 크게 의존함을 보여주었다[45]. 이 SAR 원리를 핵수용체 결합에 적용하여, '어떤 진세노사이드가 어떤 핵수용체에 어떤 방식으로 결합하는가'를 체계적으로 규명하는 것이 4부의 핵심 과제이다. 자물쇠의 구조를 충분히 이해한 지금, 열쇠의 형태를 면밀히 살펴볼 차례가 되었다.

참고문헌

1. [^23]

2. [^34]

3. [^35]

4. [^3]

5. Nolte RT, Wisely GB, Westin S, et al. Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor-γ. Nature. 1998;395(6698):137-143. https://doi.org/10.1038/25931

6. Xu HE, Lambert MH, Montana VG, et al. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. Mol Cell. 1999;3(3):397-403. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80467-0

7. Forman BM, Chen J, Evans RM. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors α and δ. Proc Natl Acad Sci USA. 1997;94(9):4312-4317. https://doi.org/10.1073/pnas.94.9.4312

8. Kliewer SA, Sundseth SS, Jones SA, et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors α and γ. Proc Natl Acad Sci USA. 1997;94(9):4318-4323. https://doi.org/10.1073/pnas.94.9.4318

9. Attele AS, Wu JA, Yuan CS. Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. Biochem Pharmacol. 1999;58(11):1685-1693. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00212-9

10. Gulick T, Cresci S, Carstens T, Kelly DP. The peroxisome proliferator-activated receptor regulates mitochondrial fatty acid oxidative enzyme gene expression. Proc Natl Acad Sci USA. 1994;91(23):11012-11016. https://doi.org/10.1073/pnas.91.23.11012

11. Dreyer C, Krey G, Keller H, Givel F, Helftenbein G, Wahli W. Control of the peroxisomal β-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. Cell. 1992;68(5):879-887. https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90031-7

12. Rodriguez JC, Gil-Gomez G, Hegardt FG, Haro D. Peroxisome proliferator-activated receptor mediates induction of the mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase gene by fatty acids. J Biol Chem. 1994;269(29):18767-18772. https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)32234-2

13. Kersten S, Seydoux J, Peters JM, Gonzalez FJ, Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptor α mediates the adaptive response to fasting. J Clin Invest. 1999;103(11):1489-1498. https://doi.org/10.1172/JCI6223

14. Leone TC, Weinheimer CJ, Kelly DP. A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα) in the cellular fasting response: the PPARα-null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96(13):7473-7478. https://doi.org/10.1073/pnas.96.13.7473

15. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. Circulation. 1998;98(19):2088-2093. https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.19.2088

16. Yang X, Downes M, Yu RT, et al. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. Cell. 2006;126(4):801-810. https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.050

17. Lee S, Lee MS, Kim CT, Kim IH, Kim Y. Ginsenoside Rg3 reduces lipid accumulation with AMP-activated protein kinase (AMPK) activation in HepG2 cells. Int J Mol Sci. 2012;13(5):5729-5739. https://doi.org/10.3390/ijms13055729

18. Tontonoz P, Hu E, Graves RA, Budavari AI, Spiegelman BM. mPPARγ2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. Genes Dev. 1994;8(10):1224-1234. https://doi.org/10.1101/gad.8.10.1224

19. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPARγ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. Cell. 1998;93(2):241-252. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81575-5

20. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, et al. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. Diabetes. 2003;52(7):1655-1663. https://doi.org/10.2337/diabetes.52.7.1655

21. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-γ is a negative regulator of macrophage activation. Nature. 1998;391(6662):79-82. https://doi.org/10.1038/34178

22. Barak Y, Nelson MC, Ong ES, et al. PPARγ is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. Mol Cell. 1999;4(4):585-595. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80209-9

23. Rosen ED, Sarraf P, Troy AE, et al. PPARγ is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro. Mol Cell. 1999;4(4):611-617. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80211-7

24. Shang W, Yang Y, Jiang B, et al. Ginsenoside Rb1 promotes adipogenesis in 3T3-L1 cells by enhancing PPARγ2 and C/EBPα gene expression. Life Sci. 2007;80(7):618-625. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.10.021

25. Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. J Med Chem. 2000;43(4):527-550. https://doi.org/10.1021/jm990554g

26. Gampe RT Jr, Montana VG, Lambert MH, et al. Asymmetry in the PPARγ/RXRα crystal structure reveals the molecular basis of heterodimerization among nuclear receptors. Mol Cell. 2000;5(3):545–555. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80448-7

27. Hwang JT, Lee MS, Kim HJ, et al. Antiobesity effect of ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR-gamma signal pathways. Phytother Res. 2009;23(2):262–266. https://doi.org/10.1002/ptr.2606

28. [^3]

29. [^7]

30. [^8]

31. [^9]

32. [^10]

33. [^11]

34. [^14]

35. [^13]

36. Lee CH, Kim JH. A review on the medicinal potentials of ginseng and ginsenosides on cardiovascular diseases. J Ginseng Res. 2014;38(3):161–166. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.03.001

37. [^18]

38. [^17]

39. [^19]

40. [^21]

41. [^22]

42. [^24]

43. [^26]

44. [^27]

45. [^28]

46. [^29]

47. [^38]

48. [^30]

49. [^34]

50. [^41]

51. [^45]

52. [^32]

53. [^25]

54. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. Cell. 1995;83(6):835–839. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90199-X

55. Chawla A, Repa JJ, Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. Science. 2001;294(5548):1866–1870. https://doi.org/10.1126/science.294.5548.1866

56. Evans RM, Barish GD, Wang YX. PPARs and the complex journey to obesity. Nat Med. 2004;10(4):355–361. https://doi.org/10.1038/nm1025

57. Nolte RT, Wisely GB, Westin S, et al. Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor-γ. Nature. 1998;395(6698):137–143. https://doi.org/10.1038/25931

58. Mangelsdorf DJ, Evans RM. The RXR heterodimers and orphan receptors. Cell. 1995;83(6):841–850. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90200-7

59. Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. Nature. 1990;347(6294):645–650. https://doi.org/10.1038/347645a0

60. Kliewer SA, Umesono K, Noonan DJ, Heyman RA, Evans RM. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. Nature. 1992;358(6389):771–774. https://doi.org/10.1038/358771a0

61. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. J Lipid Res. 1996;37(5):907–925. https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)42003-6

62. Mandard S, Müller M, Kersten S. Peroxisome proliferator-activated receptor α target genes. Cell Mol Life Sci. 2004;61(4):393–416. https://doi.org/10.1007/s00018-003-3216-3

63. Reddy JK, Hashimoto T. Peroxisomal β-oxidation and peroxisome proliferator-activated receptor α: an adaptive metabolic system. Annu Rev Nutr. 2001;21:193–230. https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.21.1.193

64. Rosen ED, Spiegelman BM. PPARγ: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. J Biol Chem. 2001;276(41):37731–37734. https://doi.org/10.1074/jbc.R100034200

65. Pascual G, Fong AL, Ogawa S, et al. A SUMOylation-dependent pathway mediates transrepression of inflammatory response genes by PPARγ. Nature. 2005;437(7059):759–763. https://doi.org/10.1038/nature03988

66. Ricote M, Li AC, Willson TM, Kelly CJ, Glass CK. The peroxisome proliferator-activated receptor-γ is a negative regulator of macrophage activation. Nature. 1998;391(6662):79–82. https://doi.org/10.1038/34178

67. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ). J Biol Chem. 1995;270(22):12953-12956. https://doi.org/10.1074/jbc.270.22.12953

68. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, Evans RM. 15-Deoxy-Δ12,14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPARγ. Cell. 1995;83(5):803-812. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90193-0

69. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007;356(24):2457-2471. https://doi.org/10.1056/NEJMoa072761

70. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. N Engl J Med. 2004;351(11):1106-1118. https://doi.org/10.1056/NEJMra041001

71. Wang YX, Lee CH, Tiep S, et al. Peroxisome-proliferator-activated receptor δ activates fat metabolism to prevent obesity. Cell. 2003;113(2):159-170. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00269-1

72. Tanaka T, Yamamoto J, Iwasaki S, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor δ induces fatty acid β-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100(26):15924-15929. https://doi.org/10.1073/pnas.0306981100

73. Wang YX, Zhang CL, Yu RT, et al. Regulation of muscle fiber type and running endurance by PPARδ. PLoS Biol. 2004;2(10):e294. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020294

74. Narkar VA, Downes M, Yu RT, et al. AMPK and PPARδ agonists are exercise mimetics. Cell. 2008;134(3):405-415. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.051

75. Barish GD, Narkar VA, Evans RM. PPARδ: a dagger in the heart of the metabolic syndrome. J Clin Invest. 2006;116(3):590-597. https://doi.org/10.1172/JCI27955

76. Hwang JT, Kim SH, Lee MS, et al. Anti-obesity effects of ginsenoside Rh2 are associated with the activation of AMPK signaling pathway in 3T3-L1 adipocyte. Biochem Biophys Res Commun. 2007;364(4):1002-1008. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.10.125

77. Shang W, Yang Y, Zhou L, Jiang B, Jin H, Chen M. Ginsenoside Rb1 promotes adipogenesis in 3T3-L1 cells by enhancing PPARγ2 and C/EBPα gene expression. Life Sci. 2008;82(1-2):68-76. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.10.021

78. Janowski BA, Willy PJ, Devi TR, Falck JR, Mangelsdorf DJ. An oxysterol signalling pathway mediated by the nuclear receptor LXRα. Nature. 1996;383(6602):728-731. https://doi.org/10.1038/383728a0

79. Lehmann JM, Kliewer SA, Moore LB, et al. Activation of the nuclear receptor LXR by oxysterols defines a new hormone response pathway. J Biol Chem. 1997;272(6):3137-3140. https://doi.org/10.1074/jbc.272.6.3137

80. Peet DJ, Turley SD, Ma W, et al. Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR α. Cell. 1998;93(5):693–704. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81432-4

81. Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro JA, et al. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. Science. 2000;289(5484):1524–1529. https://doi.org/10.1126/science.289.5484.1524

82. Venkateswaran A, Laffitte BA, Joseph SB, et al. Control of cellular cholesterol efflux by the nuclear oxysterol receptor LXR α. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(22):12097–12102. https://doi.org/10.1073/pnas.200367697

83. Schultz JR, Tu H, Luk A, et al. Role of LXRs in control of lipogenesis. Genes Dev. 2000;14(22):2831–2838. https://doi.org/10.1101/gad.850400

84. Joseph SB, Castrillo A, Laffitte BA, Mangelsdorf DJ, Tontonoz P. Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. Nat Med. 2003;9(2):213–219. https://doi.org/10.1038/nm820

85. Kennedy MA, Barrera GC, Nakamura K, et al. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation. Cell Metab. 2005;1(2):121–131. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.01.002

86. Repa JJ, Mangelsdorf DJ. The role of orphan nuclear receptors in the regulation of cholesterol homeostasis. Annu Rev Cell Dev Biol. 2000;16:459–481. https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.16.1.459

87. Ghisletti S, Huang W, Ogawa S, et al. Parallel SUMOylation-dependent pathways mediate gene- and signal-specific transrepression by LXRs and PPAR γ. Mol Cell. 2007;25(1):57–70. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2006.11.022

88. Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. Science. 1999;284(5418):1362–1365. https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1362

89. Parks DJ, Blanchard SG, Bledsoe RK, et al. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor. Science. 1999;284(5418):1365–1368. https://doi.org/10.1126/science.284.5418.1365

90. Lu TT, Makishima M, Repa JJ, et al. Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors. Mol Cell. 2000;6(3):507–515. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80348-2

91. Inagaki T, Choi M, Moschetta A, et al. Fibroblast growth factor 15 functions as an enterohepatic signal to regulate bile acid homeostasis. Cell Metab. 2005;2(4):217–225. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.09.001

92. Evans RM, Mangelsdorf DJ. Nuclear receptors, RXR, and the Big Bang. Cell. 2014;157(1):255–266. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.012

93. Leung KW, Wong AS. Pharmacology of ginsenosides: a literature review. Chin Med. 2010;5:20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20

94. Bledsoe RK, Montana VG, Stanley TB, et al. Crystal structure of the glucocorticoid receptor ligand binding domain reveals a novel mode of receptor dimerization and coactivator recognition. Cell. 2002;110(1):93-105. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00817-6

95. Brzozowski AM, Pike AC, Dauter Z, et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. Nature. 1997;389(6652):753-758. https://doi.org/10.1038/39645

96. [^2]

97. [^3]

98. [^4]

99. [^5]

100. [^7]

101. [^8]

102. [^9]

103. [^10]

104. [^11]

105. [^12]

106. [^13]

107. [^14]

108. [^15]

109. [^16]

110. [^17]

111. [^20]

112. [^21]

113. [^22]

114. [^23]

115. [^24]

116. [^25]

117. [^26]

118. [^27]

119. [^28]

120. [^29]

121. [^30]

122. [^31]
123. [^32]
124. [^33]
125. [^35]
126. [^37]
127. [^38]
128. [^39]
129. [^1]
130. [^4]
131. [^5]
132. [^12]
133. [^15]
134. [^16]
135. [^20]
136. [^27]
137. [^31]
138. [^32]
139. [^33]
140. [^39]
141. [^42]
142. [^44]

제 4 부

인삼의 물질과 그 기원

열쇠는 무엇인가 — 진세노사이드의 화학과 진화

제 21 장

인삼이라는 식물 — 진세노사이드는 왜 존재하는가

여기까지 세 부에 걸쳐 자물쇠를 그렸다. 1부는 몸이 무엇을 조절하는지, 2부는 그 조절을 쥔 핵수용체가 어떤 장치인지, 3부는 장치가 조절계에 어떻게 배선되어 있는지를 보였다. 이제 무대를 바꾸어 열쇠 쪽을 본다. 4부는 인삼의 물질이 무엇인가를 묻는다. 이 부의 첫 장인 이 장은 그 물음을 진화의 시간 위에 세운다. 진세노사이드란 어떤 분자이며, 인삼이라는 식물은 왜 그것을 만드는가. 결론을 먼저 말하면, 진세노사이드는 사람의 수용체를 위해 설계된 열쇠가 아니라 식물이 제 살길을 위해 만든 방어 물질이다. 이 사실이 이 책 후반부의 모든 논의를 규정한다. 사람을 위해 만들어지지 않은 열쇠가 사람의 자물쇠에 걸친다면, 그 걸침은 정교한 맞물림이 아니라 헐겁고 우연한 접촉일 수밖에 없기 때문이다.

21.1

제1부에서 제3부까지의 여정은 핵수용체(**核受容體**, nuclear receptor)라는 '자물쇠' 쪽에 초점을 맞추었다. 리간드 결합 도메인(ligand-binding domain, LBD)의 삼차 구조, 공활성인자(coactivator)와 공억제인자(corepressor)의 교대, 그리고 RXR(retinoid X receptor)을 축으로 한 이종이량체(heterodimer) 네트워크가 형성하는 전사 조절 지형을 순서대로 살펴보았다. 이 과정에서 핵수용체 초가족(superfamily)이 단순한 호르몬 스위치가 아니라 지질, 담즙산, 옥시스테롤 등 내인성 대사물의 농도 변동을 감지하는 대사 센서(metabolic sensor)임을 확인하였다 [1]. PPARγ·LXR·FXR 등은 각각 RXRα와 허용적(permissive) 이종이량체를 형성하여 대사 유전자의 발현을 조율하며, 리간드 포켓의 크기와 유연성이 이 수용체들이 구조적으로 다양한 리간드를 수용할 수 있는 물리적 기반이었다. 이제

시선을 자물쇠에서 열쇠 쪽으로 옮길 차례이다.

여기서 '열쇠'란 진세노사이드(ginsenoside)를 가리킨다. 인삼(Panax ginseng C.A. Meyer)의 뿌리에서 유래하는 이 트리테르페노이드 사포닌(triterpenoid saponin)은 PPARγ, LXR, FXR, GR 등 복수의 핵수용체에 μM 수준의 약한 결합을 보이는 것으로 보고되었다 [2]. 그러나 열쇠의 정체를 제대로 이해하려면 약리학적 표적의 목록만으로는 부족하다. 식물이 왜, 어떤 선택압(選擇壓, selection pressure) 아래에서 이 분자를 합성하게 되었는지를 묻지 않으면, 핵수용체와의 상호작용이 진화적 우연인지 구조적 필연인지를 구분할 수 없다. 제4부는 바로 이 물음에서 출발한다.

인삼에 관한 최초의 문헌 기록은 《신농본초경(神農本草經)》으로 거슬러 올라간다. 기원후 1–2세기경 편찬된 것으로 추정되는 이 약물서는 인삼을 상품약(上品藥)으로 분류하여 '오장(五臟)을 보하고 정신을 안정시킨다'고 기술하였다 [3]. 16세기 이시진(李時珍)의 《본초강목(本草綱目)》은 산지, 형태, 효능을 체계적으로 정리하였으나, 유효 성분의 화학적 실체는 밝히지 못하였다. 유럽에서도 인삼에 대한 관심은 17세기 예수회 선교사 Jartoux(1714)의 보고서를 통해 시작되었으며, 이후 북아메리카에서 Panax quinquefolius가 발견되면서 무역 품목으로 부상하였다 [4]. 그러나 이 시기까지 인삼 연구는 본초학(本草學)과 박물학(博物學)의 영역에 머물렀으며, 활성 성분의 분리나 기전 규명은 이루어지지 않았다.

근대적 의미의 인삼 화학 연구는 20세기 초에 시작되었다. Gauthier [126]가 인삼 뿌리에서 사포닌 분획(fraction)을 최초로 분리하였고, 이후 일본과 소련의 연구자들이 조사포닌(crude saponin)의 약리 활성을 동물 모델에서 검증하기 시작하였다. 특히 소련의 Brekhman은 인삼 추출물이 물리적·화학적·생물학적 스트레스에 대한 비특이적 저항력을 높인다는 동물 실험 결과에 근거하여 '적응소(適應素, adaptogen)'라는 개념을 제안하였다 (Brekhman and Dardymov, 1969). 수영 지구력 시험(forced swimming test), 저산소 내성(hypoxia tolerance), 방사선 방호(radioprotection) 등 다양한 스트레스 모델에서 인삼 추

출물의 효과가 보고되었으나, 적응소 개념 자체가 분자 수준의 표적을 특정하지 않았기 때문에 현대 약리학의 관점에서는 기술적(descriptive) 범주에 해당하였다.

1960년대에 이루어진 결정적 전환은 Shibata 등의 작업이다. 이들은 인삼 메탄올 추출물을 실리카겔 박층 크로마토그래피(thin-layer chromatography, TLC)로 전개하여, 개별 사포닌 반점(spot)을 Rf 값 순서대로 Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf, Rg 등으로 명명하였다 [5]. 각 반점에 대응하는 성분을 분취(preparative) 크로마토그래피로 순수 분리한 후 핵자기공명(NMR) 분광법과 질량분석법(mass spectrometry, MS)을 적용하여 구조를 확정하였다. 이 작업은 인삼 연구를 '추출물 약리학'에서 '단일 성분 약리학'으로 전환시킨 결정적 계기였다. 이후 Tanaka [127]의 체계적 구조 해석을 거쳐 담마란(dammarane) 골격이 진세노사이드의 공통 비당체(aglycone)임이 확립되었고, 현재까지 150종 이상의 진세노사이드가 인삼속(Panax) 식물에서 동정되었다 [6].

1990년대 이후 분자생물학 도구가 보편화되면서, 진세노사이드 약리 연구는 수용체 수준의 기전 해명으로 전환되었다. 리포터 유전자 검정(reporter gene assay)을 이용한 핵수용체 활성 스크리닝, 방사성 리간드 경쟁 결합 실험(radioligand competition binding assay), 그리고 공결정 구조(co-crystal structure) 분석이 순차적으로 적용되었다. 예컨대, ginsenoside Rg_1 이 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)의 리간드 결합 도메인에 결합한다는 보고 [7], compound K가 PPARγ 리포터 활성을 농도 의존적으로 증가시킨다는 보고 [8], 그리고 ginsenoside Rd가 LXRα를 활성화하여 ABCA1 발현을 유도한다는 보고 [9] 등이 이 시기에 축적되었다. 주목할 점은 이들 진세노사이드가 각각의 핵수용체에 대해 nM이 아닌 μM 수준의 EC_{50}를 보인다는 것이며, 이는 본서의 핵심 테제인 '약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)' 모델과 직접적으로 연결된다.

이러한 연구 방향은 '역약리학(**逆藥理學**, reverse pharmacology)'의 논리 구조를 따른다. 역약리학이란 전통 의약의 임상 관찰을 출발점으로 삼아 활성 성분을 분리하고, 분자 표

적을 역추적하는 약물 발견 전략이다 [10]. 통상적 신약 개발이 표적 단백질 → 화합물 라이브러리 스크리닝 → 리드 화합물 최적화의 순서를 따르는 것과 반대 방향이다. 인삼의 경우, '보기(補氣)'라는 전통적 효능 기술이 대사 센서 핵수용체(PPARγ, LXR, FXR)와의 상호작용으로 재해석되는 과정이 이에 해당한다. 특히 RXR 이종이량체 네트워크의 복수 노드에 동시에 약하게 작용하는 양상은, 단일 표적 고친화도 약물과 근본적으로 다른 약리학적 양식(pharmacological modality)을 제안한다. 허용적 이종이량체에서는 RXR 쪽 리간드만으로도 전사 활성화가 가능하므로, 파트너 수용체(PPARγ, LXR 등)에 대한 약한 결합과 RXR에 대한 간접적 효과가 합산될 때 생물학적으로 유의미한 반응이 산출될 수 있다.

그러나 역약리학적 접근만으로는 분자가 존재하는 이유를 설명할 수 없다. 진세노사이드가 핵수용체에 결합한다는 사실은 포유류 측의 반응이지, 식물 측의 적응이 아니기 때문이다. 식물은 포유류의 핵수용체를 표적으로 삼아 진세노사이드를 설계한 것이 아니라, 자신의 생존과 번식에 유리한 화학적 방어 전략의 일환으로 이 분자를 축적하였다. 핵수용체와의 결합은 담마란 골격과 스테로이드 호르몬 사이의 구조적 유사성에서 파생된 부수적 현상(epiphenomenon)일 가능성이 높다. 제4부는 이 가설을 검증하기 위해 인삼이라는 식물의 생태와 진화(제21장), 진세노사이드의 화학적 구조와 다양성(제22장), 그리고 인체 내 약동학(藥動學)과 대사 활성화(제23장)를 순서대로 검토한다. 최근 메타분석에 따르면, 인삼 총 사포닌 분획이 PPARγ − RXRα 이종이량체 의존적 표적 유전자 발현을 유의하게 상향 조절하며, 이 효과가 단일 진세노사이드보다 복합 분획에서 더 뚜렷하게 나타난다 [11].

역약리학
전통적 사용 경험 → 임상 관찰 → 활성 성분 분리 → 분자 표적 동정 순서로 진행하는 약물 발견 전략. 통상적 순약리학(forward pharmacology)의 역순이다. Patwardhan et al. [^10]이 이 개념을 체계화하였다.

21.2

인삼속(Panax)의 학명은 그리스어 pan(πᾶν, 모든)과 akos(ἄκος, 치유)의 합성어로, '만병통치(all-healing)'를 의미한다. 이 명명은 인삼의 광범위한 전통적 용도를 반영한 것이나,

근대 분류학의 관점에서 보면 과장된 함축을 가진다. 속(屬, genus) 수준의 정식 기재는 러시아 식물학자 C. A. Meyer가 1843년에 수행하였으며, 모식종(模式種, type species)은 Panax ginseng C.A. Meyer이다 [3]. 이 속은 두릅나무과(Araliaceae)에 속하며, 같은 과에는 두릅나무(Aralia), 오갈피(Eleutherococcus), 송악(Hedera) 등이 포함된다. 두릅나무과 내에서 Panax는 비교적 소규모의 단계통군(單系統群, monophyletic group)을 형성하며, 현재 약 12–14종이 인정된다 (Wen and Zimmer, 1996).

Panax ginseng의 형태는 다년생 초본(多年生草本, perennial herb)에 해당한다. 지상부는 단일 직립경(直立莖)에서 3–5장의 장상복엽(掌狀複葉, palmately compound leaf)이 윤생(輪生)하며, 각 소엽(小葉, leaflet)은 타원형으로 거치(鋸齒, serrate margin)가 있다. 성숙 개체(통상 3년생 이상)는 줄기 정단(頂端)에 산형화서(傘形花序, umbel inflorescence)를 형성하고, 소화(小花)는 담녹색의 양성화(兩性花)이다. 열매는 장과(漿果, berry)로 성숙하면 선홍색을 띠며 1–2개의 종자를 포함한다. 그러나 약용 부위로 이용되는 것은 지하부의 주근(主根, taproot)과 측근(側根, lateral root)이다. 뿌리 조직에는 사포닌뿐 아니라 폴리아세틸렌(polyacetylene), 산성 다당체(酸性多糖體, acidic polysaccharide), 페놀 화합물(phenolic compound) 등 다양한 이차대사산물(二次代謝産物, secondary metabolite)이 축적된다 [6].

인삼의 생장 주기는 극도로 느리다. 종자(種子)는 배(胚, embryo)의 형태적 휴면(形態的休眠, morphological dormancy)으로 인해 파종 후 발아까지 18–21개월이 소요되며, 이 기간 동안 지온(地溫) 변화에 따른 후숙(after-ripening) 과정이 필요하다 [12]. 발아 첫해에는 1매의 삼출복엽(三出複葉)만 전개하며, 이후 매년 소엽 수가 증가하여 4–5년생에서 비로소 성체 형태에 도달한다. 약용 품질의 뿌리를 수확하기까지 통상 4–6년의 재배 기간이 요구되며, 6년근(六年根)이 품질의 정점으로 간주된다. 그 이상의 재배는 병해 위험의 증가와 뿌리 목질화(木質化, lignification)로 인해 경제적 합리성이 낮다. 수확 후 동일 포장(

圃場)에서의 연작(連作)은 기지 현상(忌地現象, replant disease)으로 인해 10–15년간 불가능하며, 이는 인삼 재배의 핵심적 제약 요인이다.

인삼의 자생 환경은 온대 낙엽활엽수림(溫帶落葉闊葉樹林)의 임상(林床, forest floor)이다. 자연 개체군은 직사광선이 차단되는 울폐도(鬱閉度) 70–90%의 참나무·서어나무 혼효림 하층에서 발견되며, 재배 시에는 인공 차광막(遮光幕)으로 80–90%의 그늘을 조성한다 [4]. 이러한 내음성(耐陰性, shade tolerance)은 광보상점(光補償點, light compensation point)이 낮고, 광포화점(光飽和點, light saturation point)도 낮은 전형적인 음지 식물(shade plant)의 광합성 특성을 반영한다. 직사광선 하에서는 광저해(光抑制, photoinhibition)에 의한 엽록소 분해와 활성산소(reactive oxygen species) 축적으로 생장이 현저히 억제된다. 결과적으로 탄소 획득 속도가 느린 인삼은 성장(growth)보다 방어(defense)에 탄소를 우선 배분하는 경향을 보이며, 이는 뿌리 조직의 높은 사포닌 함량과 일치한다.

Panax 속의 지리적 분포는 동아시아와 북아메리카 동부에 걸친 격리 분포(disjunct distribution) 양상을 보인다. 동아시아에는 P. ginseng(한반도, 만주, 러시아 연해주), P. notoginseng(전칠삼, 중국 윈난성), P. japonicus(죽절삼, 일본), P. vietnamensis(베트남 중부 고원), P. stipuleanatus(중국 남서부) 등이 분포하고, 북아메리카에는 P. quinquefolius(화기삼, 미국·캐나다 동부)와 P. trifolius가 자생한다. 이 분포 패턴은 제3기(Tertiary) 베링 육교(Bering land bridge)를 통한 이동과 이후 빙하기 분리로 설명되며, Wen and Zimmer [128]의 ITS 서열(internal transcribed spacer sequence) 분석은 Panax 속이 단계통군임을 확인하였다. 분자계통학 연구는 이 속의 분기 시점을 약 1,200만–1,500만 년 전 중신세(中新世, Miocene)로 추정한다 [13].

표 21-1. Panax 속 주요 종의 분포와 진세노사이드 특성

종명	주산지	주요 진세노사이드	특이 사항
P. ginseng C.A. Meyer	한반도·중국 동북부·러시아 연해주	Rb_1, Rg_1, Re, Rd	고려인삼, 4–6년 재배
P. quinquefolius L.	북아메리카 동부	Rb_1 우세, Rg_1/Re 비율 낮음	화기삼(花旗蔘)
P. notoginseng (Burkill) F.H. Chen	중국 윈난성	Rg_1, Rb_1, notoginsenoside R_1	전칠삼(田七蔘), 지혈 용도
P. japonicus C.A. Meyer	일본 산지	oleanane형(Ro) 우세	죽절삼(竹節蔘)
P. vietnamensis Ha et Grushv.	베트남 중부 고원	majonoside R_2	월남삼, ocotillol형 함유

인삼 뿌리의 근권(根圈, rhizosphere)은 독특한 미생물 군집 구조를 형성한다. 장기 재배지 토양에서는 Fusarium, Cylindrocarpon, Ilyonectria 등 병원성 진균(pathogenic fungi)의 밀도가 증가하고, Pseudomonas, Bacillus 등 유익균(beneficial bacteria)의 상대 빈도가 감소한다 [14]. 이러한 토양 미생물상의 편향이 기지 현상의 주요 원인으로 지목된다. 한편, 인삼 뿌리 삼출물(root exudate) 중 진세노사이드와 그 분해 산물이 토양 미생물에 대해 선택적 항균 활성을 발휘한다는 보고가 있으며, 이는 진세노사이드가 단순한 저장 물질이 아니라 근권 화학 생태학(chemical ecology)에서 능동적 역할을 수행함을 시사한다 [15]. 동시에 일부 토양 세균은 진세노사이드를 탄소원으로 분해·이용하므로, 뿌리 삼출물이 근권 미생물 군집의 조성 자체를 형성하는 선택인자로 작용할 가능성이 있다.

식물 이차대사산물의 조직별 분포를 설명하는 핵심 이론은 '최적 방어 이론(optimal defense theory)'이다 [16]. 이 이론에 따르면, 식물은 적합도(fitness)에 대한 기여가 크고, 대체가 어려우며, 초식자(herbivore)나 병원체에 대한 노출 위험이 높은 조직에 방어 화학물질을 우선 배분한다. 인삼의 경우, 4–6년에 걸쳐 탄수화물과 지질을 축적한 주근이 생존과 번식의 핵심 기관이므로, 뿌리에 사포닌을 고농도로 집중시키는 것은 이 이론의 예측과 정확히 일치한다. 실제로 건조 중량 기준 뿌리 피층

(cortex)의 총 진세노사이드 함량은 3–6%에 달하는 반면, 목부(xylem)는 1% 미만이다 [6]. Zangerl and Rutledge [129]의 구조적 방어와 유도적 방어의 비용-편익 모델을 적용하면, 느린 재생 속도를 가진 인삼 뿌리는 유도적(inducible) 방어보다 구조적(constitutive) 방어에 투자하는 쪽으로 선택된 것으로 해석된다.

지하부에 사포닌을 집중 축적하는 전략은 Panax 속에만 한정된 현상이 아니다. 감초(Glycyrrhiza), 도라지(Platycodon), 더덕(Codonopsis), 길경(Campanula) 등 다양한 약용 식물의 뿌리에서도 트리테르페노이드 또는 스테로이드 사포닌이 높은 농도로 검출된다 [17]. 그러나 인삼의 독특함은 담마란형(dammarane-type) 사포닌이라는 비교적 희귀한 구조 유형이 지배적이며, 단일 속 내에서 150종 이상의 구조적 다양성을 보인다는 점에 있다. Panax ginseng의 게놈 해독 결과 [18]는 인삼의 사배체(tetraploid) 게놈 내에 담마레네디올 합성효소(dammarenediol synthase, DDS), 시토크롬 P450, UDP-글리코실전이효소(UDP-glycosyltransferase) 등 사포닌 생합성 관련 유전자가 다수 중복(gene duplication)되어 있음을 밝혔으며, 이러한 유전자 중복이 진세노사이드의 구조적 다양화를 가능하게 한 분자 진화적 기반이라고 제안하였다.

기지 현상
동일 토양에서 인삼을 연작하면 수량과 품질이 급격히 하락하는 현상. 토양 병원균의 축적, 뿌리 삼출물에 의한 자가독성(autotoxicity), 그리고 토양 영양분 고갈이 복합적으로 작용한다.

21.3

진세노사이드(ginsenoside)는 인삼속 식물의 뿌리, 잎, 줄기, 열매 등에 분포하는 담마란(dammarane)형 트리테르페노이드 배당체(配糖體, glycoside)의 총칭이다. 화학적으로는 30개의 탄소 원자로 구성된 4환(tetracyclic) 담마란 골격을 비당체(aglycone)로, 여기에 하나 이상의 당(糖, sugar) 잔기가 글리코시드 결합(glycosidic bond)으로 연결된 사포닌(saponin)에 해당한다 [5]. '진세노사이드'라는 명칭은 ginseng과 glycoside의 합성어이며, 아시아 문헌에서는 '인삼사포닌(人蔘□□)'으로 지칭한다. 일본에서는 panaxoside라는 별칭이 사용된 적도 있으나, 현재는 ginsenoside가 국제적 표준 명칭으로 통용된다. 현재까지 Panax 속 식물에서 분리·동정된 진세노사이드의 수는 150종을

상회한다 [19].

진세노사이드의 생합성(生合成, biosynthesis)은 메발론산 경로(mevalonate pathway, MVA pathway)를 통해 진행된다. 세포질(cytosol)에서 아세틸-CoA 3분자가 축합(condensation)하여 3-하이드록시-3-메틸글루타릴-CoA(HMG-CoA)를 형성하고, HMG-CoA 환원효소(reductase)에 의해 메발론산으로 전환된다. 메발론산은 인산화와 탈탄산을 거쳐 이소펜테닐 이인산(isopentenyl diphosphate, IPP)과 디메틸알릴 이인산(dimethylallyl diphosphate, DMAPP)을 생성한다. 이들 C_5 단위 6개가 순차적으로 축합하여 파르네실 이인산(farnesyl diphosphate, FPP, C_{15})을 형성하고, FPP 2분자가 스쿠알렌 합성효소(squalene synthase)에 의해 스쿠알렌(squalene, C_{30})으로 결합한다. 스쿠알렌 에폭시화효소(squalene epoxidase)가 2,3-산화스쿠알렌(2,3-oxidosqualene)을 생성하며, 이것이 고리화(cyclization)의 기질(substrate)이 된다. Panax ginseng에서 클로닝된 담마레네디올 합성효소(dammarenediol synthase, DDS)는 2,3-산화스쿠알렌을 담마레네디올-II로 고리화하며, 이것이 담마란형 진세노사이드의 공통 전구체(common precursor)이다 [20]. 이후 시토크롬 P450 산화효소에 의한 위치 특이적 수산화(hydroxylation)를 거쳐 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD)과 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT)로 분기하고, UDP-글리코실전이효소에 의한 당쇄 부착이 최종 산물의 구조적 다양성을 결정한다 [21].

프로토파낙사디올(PPD) 계열 진세노사이드는 비당체의 C-3 위치와 C-20 위치에 당쇄(sugar chain)가 결합한 구조를 갖는다. 대표적 PPD형 진세노사이드로는 Rb_1, Rb_2, Rc, Rd가 있으며, 이들은 인삼 뿌리 총 사포닌 함량의 약 60%를 차지한다 [6]. Rb_1의 분자식은 $C_{54}H_{92}O_{23}$이고 분자량은 1,109.3 Da로, C-3에 β-D-글루코피라노실-(1→2)-β-D-글루코피라노시드(이당류), C-20에 β-D-글루코피라노실-(1→6)-β-D-글루코피라노시드(이당류)가 결합하여 총 4개의 당 잔기를 보유한다. Rd($C_{48}H_{82}O_{18}$, 분자량 947.2 Da)는 Rb_1에서 C-20 말단 글루코스 1분자가 제거된 구조이다. 장

담마란 골격
담마란(dammarane) 골격은 A, B, C, D 네 개의 환이 트랜스(trans) 축합으로 연결된 테트라사이클릭 트리테르펜 구조이다. C-17 위치에 이소부틸 측쇄가 결합하며, C-20의 수산기 유무와 입체배치가 PPD형과 PPT형을 구분한다. PPD형은 C-3과 C-20에, PPT형은 C-6과 C-20에 당쇄가 결합한다.

내 세균(intestinal microbiota)에 의한 순차적 탈당(deglycosylation)의 최종 산물인 compound K(20-O-β-D-글루코피라노실-20(S)-프로토파낙사디올, $C_{36}H_{62}O_8$, 분자량 622.9 Da)는 C-20에 단일 글루코스만 남은 구조로, 경구 투여 시 혈중에 도달하는 주요 활성 대사체(active metabolite)로 주목받고 있다 [22].

프로토파낙사트리올(PPT) 계열은 비당체의 C-6 위치와 C-20 위치에 당쇄가 결합한다는 점에서 PPD형과 구별된다. 구조적 핵심 차이는 PPT형 비당체 자체가 C-6에 수산기(-OH)를 보유하여 이 위치에서의 글리코실화(glycosylation)가 가능하다는 것이다. 대표적 PPT형 진세노사이드인 Rg_1 ($C_{42}H_{72}O_{14}$, 분자량 801.0 Da)은 C-6에 글루코스 1분자, C-20에 글루코스 1분자가 결합한 가장 단순한 PPT형 구조이다. Re($C_{48}H_{82}O_{18}$, 분자량 947.2 Da)는 C-6에 α-L-람노피라노실-(1→2)-β-D-글루코피라노시드(이당류), C-20에 글루코스 1분자가 결합하여 총 3개의 당 잔기를 보유한다(Leung and Wong, 2010). PPT형은 PPD형에 비해 전반적으로 당쇄가 짧고 분자량이 작은 경향을 보이며, P. ginseng 뿌리에서의 함량은 PPD형보다 낮다. 흥미롭게도 P. notoginseng(전칠삼)에서는 PPT형인 Rg_1이 최다 함량 진세노사이드로 보고된다.

담마란형 외에 올레아난(oleanane)형 진세노사이드도 소량 존재한다. 올레아난 골격은 A–E의 5환(pentacyclic) 구조를 가지며, 올레아놀산(oleanolic acid)을 비당체로 하는 ginsenoside Ro가 대표적이다. Ro는 P. ginseng에서의 함량이 0.1% 미만으로 낮으나, P. japonicus(죽절삼)에서는 총 사포닌의 50% 이상을 차지하여 주요 성분으로 기능한다 [6]. 올레아난형과 담마란형은 2,3-산화스쿠알렌의 고리화 단계에서 서로 다른 산화스쿠알렌 고리화효소(oxidosqualene cyclase)에 의해 분기한다. 담마란형은 DDS(dammarenediol synthase)에 의해, 올레아난형은 β-아미린 합성효소(β-amyrin synthase, bAS)에 의해 각각의 비당체 골격이 형성된다 [21]. 이 분기는 식물 트리테르펜 다양성의 핵심적 생합성 분기점(branch point)이며, Panax 속이 양쪽 경로를 모두 보유한다는 것은 이 속의 이차대사 능력이 넓음을

보여준다.

진세노사이드의 명명 체계는 Shibata 등 [5]이 확립하였다. 인삼 메탄올 추출물을 n-부탄올로 분배 추출(liquid–liquid partitioning)한 후 실리카겔 TLC로 전개하면, 원점 부근에서 전선(front) 부근까지 여러 반점이 나타난다. Rf 값이 가장 작은(가장 이동이 느린) 반점을 Ra로, 이후 순서대로 Rb, Rc, Rd, Re, Rf, Rg로 명명하였다. 동일 Rf 구간에서 추가 분리된 성분에는 하첨자 번호를 부여하여 Rb_1, Rb_2, Rg_1, Rg_2, Rg_3 등으로 구분하였다. 이 명명법은 구조 정보를 전혀 반영하지 않으므로, Rb_1(PPD형)과 Rg_1(PPT형)처럼 전혀 다른 비당체 골격을 가진 진세노사이드가 유사한 이름을 갖는 혼란이 발생한다. 또한 발견 이후 추가된 진세노사이드(예: compound K, notoginsenoside R_1)에는 별도의 명명 관례가 적용되어 명명 체계의 일관성이 떨어진다. 그럼에도 이 역사적 명명법은 오늘날까지 관용적으로 사용되고 있다.

진세노사이드 명명법
Shibata 등 [^5]이 인삼 사포닌을 TLC로 전개한 후, Rf 값이 작은(이동 거리가 짧은) 순서대로 Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf, Rg로 명명한 체계이다. 하첨자(1, 2, 3)는 동일 Rf 구간 내 세부 성분을 구분한다.

진세노사이드의 C-20 위치에는 비대칭 탄소(asymmetric carbon)가 존재하여 20(S)형과 20(R)형의 두 가지 부분입체이성질체(diastereomer)가 가능하다. 자연 상태에서 인삼 뿌리의 진세노사이드는 거의 전적으로 20(S)-배치(configuration)를 취한다. 그러나 홍삼(紅蔘) 제조 과정의 증숙(蒸熟, steaming, 통상 98–100 °C, 2–3시간)에서 열에 의한 에피머화(epimerization)가 일어나 20(R)-Rg_3, 20(R)-Rh_2, 20(R)-Rh_1 등이 생성된다 [23]. 이들 비천연(non-natural) 에피머는 홍삼 특유의 성분으로 기능하며, 일부 생물 활성에서 20(S)형과 구별되는 효능을 보인다. 핵수용체 약리학의 관점에서, C-20의 입체화학은 LBD 소수성 포켓 내에서의 리간드 배향(orientation)을 결정하는 핵심 변수이며, 20(S)와 20(R) 에피머가 동일 핵수용체에 대해 서로 다른 결합 친화도를 나타낼 수 있다.

진세노사이드의 분석에는 시대에 따라 다양한 크로마토그래피 기법이 적용되어 왔다. 초기에는 TLC와 비색법(比色法, colorimetry)—바닐린-황산(vanillin–sulfuric acid) 반응에 기반한 총 사포닌 정량—이 사용되었으나, 개별 성분의 정량에는 한

계가 있었다. 1990년대 이후 고성능 액체 크로마토그래피(high-performance liquid chromatography, HPLC)가 표준 분석법으로 자리 잡았으며, C_{18} 역상(逆相, reversed-phase) 컬럼 과 자외선(UV, 203 nm) 검출기를 이용한 방법이 대한약전(大韓 藥典)을 비롯한 여러 공정서(公定書)에 수재되었다 [24]. 현재는 초고성능 액체 크로마토그래피-비행시간형 질량분석(UPLC-QTOF-MS)이 미량 성분의 동정과 비표적(untargeted) 대사체 프로파일링에 사용되며, 단일 분석으로 40종 이상의 진세노사이드를 동시 정량하는 것이 가능해졌다 [25]. 특히 삼중 사중극 질량분석기(triple quadrupole MS)의 다중반응모니터링(multiple reaction monitoring, MRM) 모드를 이용하면 혈장(plasma) 내 ng/mL 수준의 진세노사이드 대사체를 검출할 수 있어, 약동학(pharmacokinetics) 연구에 필수적인 도구로 기능한다.

진세노사이드를 다른 식물 사포닌과 비교하면 구조적 특이성이 명확해진다. 대두(soybean)의 소야사포닌(soyasaponin)은 올레아난형 비당체(소야사포게놀, soyasapogenol)에 당쇄가 결합한 5환 트리테르펜 사포닌이다. 감초의 글리시리진(glycyrrhizin)은 올레아난형 비당체(글리시레틴산, glycyrrhetinic acid)에 글루쿠론산(glucuronic acid) 이당류가 결합한 구조로, 광물코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR)의 리간드 대사를 교란하는 것으로 알려져 있다. 디기탈리스(Digitalis)의 강심 배당체(cardiac glycoside)나 마(Dioscorea)의 디오스제닌(diosgenin)은 C_{27} 스테로이드 골격 기반의 스테로이드 사포닌이다 [17]. 이에 비해 담마란형 진세노사이드는 C_{30} 4환 트리테르펜 골격에 양쪽 극성 말단(C-3/C-20 또는 C-6/C-20)에 당쇄가 결합하는 독특한 양친매성(兩親媒性, amphiphilicity) 배치를 가진다. Kim et al. [9]은 이 양친매성이 핵수용체 LBD의 소수성 포켓에 대한 접근성과 직결됨을 분자 도킹(molecular docking) 및 분자 동역학(molecular dynamics) 시뮬레이션으로 보고하였으며, PPD형 ginsenoside Rd가 LXR α의 리간드 결합 포켓에 부분적으로 삽입되어 공활성인자 결합면(coactivator binding surface)의 구조

compound K
진세노사이드 Rb$_1$의 장내 세균 대사 최종 산물. 20-O-β-D-글루코피라노실-20(S)-프로토파낙사디올의 구조로, 경구 투여된 PPD형 진세노사이드의 실제 혈중 도달 형태이다.

변화를 유도한다는 결과를 제시하였다.

21.4

'사포닌(saponin)'이라는 명칭은 라틴어 sapo(비누)에서 유래하였으며, 수용액을 흔들었을 때 안정적인 거품(foam)을 형성하는 성질을 반영한다. 이 거품 형성 능력은 사포닌 분자가 가지는 양친매성(amphiphilicity)의 직접적인 물리화학적 결과이다. 소수성(疏水性, hydrophobic)인 트리테르펜 또는 스테로이드 비당체와 친수성(親水性, hydrophilic)인 올리고당 사슬이 하나의 분자 내에 공존하기 때문에, 사포닌은 공기–물 계면이나 지질–물 계면에서 계면활성제(界面活性劑, surfactant)로 기능한다(Hostettmann and Marston, 1995). 이 계면활성이 사포닌의 생태학적 방어 기능과 약리학적 막 효과 양쪽의 분자적 기반이 된다는 점에서, 사포닌의 화학은 '두 얼굴'을 가진다.

양친매성의 물리화학적 결과는 임계 미셀 농도(臨界미셀濃度, critical micelle concentration, CMC)에서 가장 명확하게 관찰된다. CMC란 용액 중 계면활성 분자가 자발적으로 미셀(micelle)을 형성하기 시작하는 최소 농도를 의미한다. CMC 이상에서 사포닌 단량체(monomer)는 소수성 비당체를 내부로, 친수성 당쇄를 외부로 배향시킨 구형 미셀을 형성하며, 미셀 내부의 소수성 공간에 콜레스테롤 등 비극성 분자를 가용화(solubilization)할 수 있다 (Böttger and Melzig, 2013). 진세노사이드의 CMC는 구조에 따라 차이가 있으나, 20(S)-Rg_3 의 경우 형광 프로브(pyrene) 법으로 측정한 CMC가 약 10–50 μM 범위로 보고되며, 이는 합성 계면활성제인 소듐 도데실 설페이트(sodium dodecyl sulfate, SDS)의 CMC(~8 mM)보다 약 2자릿수 낮다 [26]. 이처럼 낮은 CMC는 진세노사이드가 생리적으로 도달 가능한 저농도에서도 자기조립(self-assembly) 구조를 형성할 수 있음을 시사한다.

사포닌의 계면활성이 생물학적으로 가장 극적으로 발현되는 현상은 용혈(溶血, hemolysis)이다. 적혈구(erythrocyte)를 사포닌 용액에 노출하면 세포막이 파괴되어 헤모글로빈이 유출되며,

이를 정량화한 용혈 지수(hemolytic index) 측정은 사포닌의 고전적 생물검정(bioassay)으로 사용되어 왔다 [27]. 용혈 활성은 사 포닌의 비당체 구조, 당쇄의 수와 조성, 그리고 시험 조건(pH, 온도, 적혈구 종)에 따라 크게 달라진다. 진세노사이드는 퀼라야 사포닌(Quillaja saponin)이나 에스신(escin) 등 다른 트리테르 펜 사포닌에 비해 현저히 낮은 용혈 활성을 보인다. 이는 당쇄가 분자의 양쪽 극단(C-3과 C-20)에 배치되어 소수성 표면을 광 범위하게 차폐(masking)하는 구조적 특징에 기인한다 [28]. 이 '온 건한' 계면활성은 인삼이 경구 섭취 시 급성 독성이 낮은 이유를 부분적으로 설명한다.

사포닌에 의한 세포막 교란(membrane perturbation)의 분자적 기전은 콜레스테롤(cholesterol)과의 특이적 상호작용에 의해 상당 부분 설명된다. 담마란 골격은 콜레스테롤의 스테로이드 핵(steroid nucleus)과 유사한 평면적(planar) 환 구조와 소수성을 가지므로, 인지질(phospholipid) 이중층 내에 삽입되어 콜레스테롤과 인접 배치될 수 있다. Böttger and Melzig [130]는 등온 적정 열량측정법(isothermal titration calorimetry, ITC)과 형광 소광(fluorescence quenching) 실험을 통해, 트리테르펜 사포닌이 콜레스테롤 함유 인지질 소포체(vesicle)에 대해 콜레스테롤 비함유 소포체보다 유의하게 높은 결합 친화도를 보임을 증명하였다. 디기토닌(digitonin)은 콜레스테롤에 대한 결합 친화도가 매우 높아 막 투과화(permeabilization) 실험의 표준 시약으로 사용되는 스테로이드 사포닌인데, 진세노사이드는 디기토닌에 비해 콜레스테롤 결합 친화도가 1–2자릿수 낮다. 이 차이는 디기토닌의 스피로스탄(spirostane) 골격이 6환(hexacyclic) 구조로 콜레스테롤과의 구조적 상보성(structural complementarity)이 더 높은 반면, 담마란 골격은 4환으로 접촉 면적이 상대적으로 작기 때문으로 해석된다.

[그림 21-1 자리]

왼쪽: PPD형 진세노사이드 Rb_1의 분자 구조 모식도. 소수성 담마란 골격(회색 영역)의 양 극단(C-3 및 C-20)에 친수성 이당류(청색 원)가 위치한다. 오른쪽: 인지질 이중층 내 콜레스테롤과 진세노사이드의 상호작용 모형. 소수성 비당체가 인지질 소수성 꼬리 영역에 삽입되어 콜레스테롤 인접 위치에 배치되며, 당쇄는 막 표면의 수상(水相)으로 돌출한다. 당쇄 수가 적은 대사체(compound K, Rg_3)일수록 삽입 깊이가 증가한다.

Böttger and Melzig (2013), Korchowiec et al. (2015), Lorent et al. (2014)의 데이터를 종합하여 모식화

그림 21-1. 진세노사이드의 양친매성 구조와 세포막 상호작용 모형

세포막에는 콜레스테롤과 스핑고지질(sphingolipid)이 농축된 미세영역인 지질 뗏목(lipid raft)이 존재하며, 이 영역은 수용체 티로신 키나아제, G 단백질 결합 수용체(GPCR) 등 신호전달 단백질의 조립 플랫폼으로 기능한다 (Simons and Ikonen, 1997). 사포닌에 의한 콜레스테롤 추출(extraction) 또는 재배치(redistribution)는 지질 뗏목의 조성과 유동성(fluidity)을 변화시키고, 이에 따라 뗏목 의존적 신호전달 경로가 교란될 수 있다. Yi et al. [122]은 형광 현미경(fluorescence microscopy)과 수크로스 밀도구배 초원심분리(sucrose density gradient ultracentrifugation)를 이용하여, ginsenoside Rh_2 (PPD형 탈당 대사체)가 인간 유방암 세포주(MCF-7)에서 지질 뗏목 표지 단백질인 카베올린-1(caveolin-1)의 분포를 변화시키고, 이를 통해 Akt 인산화를 억제함을 보고하였다. 이 기전은 진세노사이드가 핵수용체에 직접 결합하여 전사를 조절하는 유전체적 경로(genomic pathway)와는 별개로, 막 수준에서의 비유전체적(non-genomic) 효과를 동시에 발휘할 수 있음을 보여준다.

사포닌의 막 효과는 농도 의존적으로 질적 전환을 보인다. 낮은 농도(CMC 이하 또는 근처)에서는 단량체 상태의 사포닌이

인지질 이중층에 삽입되어 막 유동성을 미세하게 조절하는 수준에 머물며, 이 범위에서는 세포 독성 없이 막 기능의 조절이 가능하다 [29]. 반면 CMC를 초과하는 고농도에서는 콜레스테롤 추출과 미셀 형성이 우세해지면서 막의 역학적 완전성(mechanical integrity)이 비가역적으로 파괴되어 세포 용해(lysis)에 이른다. Yu et al. [123]은 인삼 총 사포닌이 적혈구 막 콜레스테롤의 약 30%를 추출하는 농도에서 용혈이 개시되며, 10% 이하의 콜레스테롤 추출에서는 막 유동성 증가만 관찰된다고 보고하였다. 이 '저용량 조절(modulation) 대 고용량 파괴(disruption)'의 이분법이 사포닌의 '두 얼굴'에 해당하며, 약리학적으로 의미 있는 것은 전자의 범위이다.

진세노사이드의 막 활성을 결정하는 구조적 인자(structural determinant)는 크게 세 가지로 요약된다. 첫째, 비당체의 유형이다. PPD형은 C-3과 C-20 양쪽에 당쇄가 있어 소수성 표면이 효과적으로 차폐되지만, PPT형은 C-6과 C-20에 당쇄가 있어 C-3 수산기가 노출되며, 이에 따른 HLB(hydrophilic-lipophilic balance) 차이가 막 삽입 양상을 변화시킨다. 둘째, 당쇄의 수와 길이이다. Rb_1 (당 4개)에서 Rd(당 3개), Rg_3 (당 2개), Rh_2 (당 1개), PPD(당 0개)로 당쇄가 줄어들수록 CMC가 감소하고, 용혈 활성과 막 투과 능력이 상승한다 (Popovich and Kitts, 2002). 셋째, C-20의 입체화학이다. 20(S) 에피머와 20(R) 에피머는 측쇄의 공간적 배향이 다르므로, 인지질-콜레스테롤 매트릭스 내에서의 삽입 깊이와 배향 각도가 달라진다. 이러한 구조-활성 상관(structure-activity relationship, SAR)은 장내 대사에 의한 순차적 탈당이 진세노사이드의 막 활성을 '해제(unlock)'하는 과정임을 시사한다. 당쇄에 의한 활성 차폐(glycosylation-dependent masking)는 식물이 자가 독성을 회피하면서도 필요 시(초식자의 공격 등) 방어 활성을 발현할 수 있게 하는 화학적 안전장치로 해석된다.

사포닌의 계면활성과 핵수용체 약리학 사이에는 예상 밖의 구조적 접점이 존재한다. 제20장에서 검토한 바와 같이, 핵수용체의 리간드 결합 도메인(LBD)은 α-나선(α-helix)으로 둘러싸인 소수성 포켓 내에 리간드를 수용하며, 리간드의 소수성/친수

성 균형이 포켓 진입과 결합 안정성을 결정한다. 진세노사이드의 양친매성은 이 균형을 당쇄 제거 정도에 따라 연속적으로 조절한다. 당쇄가 4개인 Rb_1 (분자량 ~1,100 Da)은 크기와 친수성이 과도하여 LBD 포켓에 물리적으로 진입하기 어려운 반면, 당쇄가 1개인 compound K(분자량 ~620 Da)는 포켓에 부분적으로 삽입 가능한 크기와 소수성을 갖추게 된다. 이는 장내 대사에 의한 순차적 탈당이 '잠재 리간드(pro-ligand)'를 '활성 리간드'로 전환하는 과정이며, 사포닌의 양친매성이라는 물리화학적 속성이 이 전환의 구조적 기반을 제공한다는 것을 의미한다.

이상의 논의를 종합하면, 사포닌의 '두 얼굴'—방어 독소(defense toxin)로서의 생태학적 기능과 약한 수용체 조절자로서의 약리학적 기능—은 동일한 양친매성 구조에서 파생된다는 점에서 통합적으로 이해할 수 있다. 높은 당쇄 부착 상태에서는 계면활성이 억제되어 식물 조직 내 자가독성이 최소화되고, 경구 섭취 후 포유류의 장내 세균에 의한 탈당을 거치면 비로소 막 교란 활성과 핵수용체 결합 활성이 동시에 발현된다. 이 관점에서 진세노사이드는 식물이 설계한 '방어용 전구체(defense pro-drug)'이며, 포유류 장내 환경이 의도치 않게 그것을 핵수용체 리간드로 '활성화'하는 셈이다. Lorent et al. [29]은 12종의 트리테르펜 사포닌에 대해 CMC, 인지질 이중층 삽입 깊이(neutron reflectometry로 측정), 콜레스테롤 추출 효율, 그리고 세포막 투과성(calcein 유출 검정)을 체계적으로 비교하여, 당쇄 수가 감소할수록 이 네 가지 매개변수가 일관되게 상승한다는 정량적 상관관계를 확립하였다 [29].

21.5

식물은 움직이지 못한다. 초식 동물, 병원성 미생물, 경쟁 식물로부터 물리적으로 도주할 수 없으므로, 화학적 수단이 주요 방어 전략이 된다. 이 화학적 수단의 산물이 이차 대사산물(二次代謝産物, secondary metabolite)이다. 이차 대사산물은 일차 대사(一次代謝, primary metabolism)—광합성, 호흡, 아미노산 합성—에 직접 관여하지 않지만, 식물의 적합도(fitness)에 결정적

디기토닌
Digitalis purpurea에 서식하는 스테로이드 배당체. 글레코실기 수에 비례하여 HLB가 증가하며, 표준 시약 HLB가 감소한다.

으로 기여한다 [30]. 진세노사이드는 인삼속(Panax) 식물이 생산하는 대표적 이차 대사산물로, 트리테르페노이드 사포닌(triterpenoid saponin)에 속한다. 이 분자가 왜 존재하는가라는 질문은 곧 식물 화학 방어(**化學防禦**, chemical defense)의 진화적 논리를 묻는 것이다.

Rhoades [31]와 McKey [124]는 최적 방어 이론(**最適防禦理論**, optimal defense theory)을 제안하여 식물 방어 물질의 분배 논리를 설명하였다. 이 이론의 핵심 가정은 세 가지다. 첫째, 방어 물질의 생산에는 대사 비용(metabolic cost)이 수반된다. 둘째, 식물은 조직의 적합도 기여도(fitness value)에 비례하여 방어 물질을 배분한다. 셋째, 초식·병원 압력(herbivory and pathogen pressure)이 높은 조직일수록 방어 투자가 증가한다 [31]. 인삼의 경우 뿌리가 주요 저장 기관이자 다년생 생존의 핵심이므로, 진세노사이드가 뿌리에 고농도로 축적되는 현상은 최적 방어 이론의 예측과 정확히 부합한다. McKey [124]는 이를 확장하여, 잎보다 교체 불가능한(irreplaceable) 기관일수록 항시적 방어에 대한 투자가 높다고 예측하였으며, 인삼 뿌리의 진세노사이드 농도(건중량 2–6%)가 잎(0.5–1.5%)보다 수배 높다는 사실이 이를 뒷받침한다.

식물 방어는 항시적 방어(**恒時的防禦**, constitutive defense)와 유도 방어(**誘導防禦**, induced defense)로 구분된다. 항시적 방어는 병원체나 초식자의 공격과 무관하게 조직에 상시 존재하는 화학 물질에 의해 이루어지며, 유도 방어는 공격 신호를 받은 후 새로이 합성되거나 활성화되는 물질에 의존한다 [32]. VanEtten 등 [108]은 이러한 구분을 기반으로 식물 항균 물질을 파이토안티시핀(phytoanticipin)과 파이토알렉신(phytoalexin)으로 분류하였다. 파이토안티시핀은 감염 이전에 이미 조직에 존재하는 항균 물질이고, 파이토알렉신은 감염 후 de novo로 합성되는 물질이다. 진세노사이드는 건강한 인삼 뿌리에도 건중량의 2–6%에 달하는 높은 농도로 존재하므로 전형적 파이토안티시핀에 해당한다. 다만, 병원체 감염이나 메틸자스몬산 처리에 의해 특정 진세노사이드(특히 Rg_3)의 함량이 추가 증가하는 현상도 보고되어 있어 [33], 항시적 방어와 유도 방어의 이분법이 절

대적이지 않음을 시사한다.

진세노사이드의 항진균 활성(抗眞菌活性, antifungal activity)은 인삼 재배에서 가장 파괴적인 토양 병원균에 대해 실험적으로 확인되었다. Cylindrocarpon destructans (현재 Ilyonectria destructans로 재분류)는 인삼 뿌리썩음병(root rot)의 주요 원인균으로, 연작지에서 토양 내 밀도가 증가하여 심각한 경제적 손실을 야기한다 [34]. Nicol 등 [109]은 in vitro 한천 확산 분석법(agar diffusion assay)을 사용하여 ginsenoside Rb_1 과 Rd가 C. destructans의 균사 생장을 농도 의존적으로 억제함을 보고하였다. 100 μg/mL 농도의 Rb_1 처리 시 균사 생장이 대조군 대비 40% 이상 감소하였다. Fusarium solani에 대해서도 유사한 억제 효과가 관찰되었으며, 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD)계 진세노사이드가 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT)계보다 강한 활성을 나타냈다. 이러한 구조–활성 관계는 PPD계 아글리콘의 C-3 위치 당쇄가 진균 세포막과의 상호작용에 유리한 입체 배치를 제공하기 때문으로 해석된다.

진세노사이드의 항균 작용 기전(機轉)은 사포닌 분자의 양친매성(兩親媒性, amphiphilicity)과 밀접하다. 트리테르펜 골격(aglycone)은 소수성(疏水性)이고, 이에 부착된 당쇄(糖鎖, sugar moiety)는 친수성(親水性)이다. 이 구조적 특성에 의해 사포닌은 진균 세포막의 스테롤—주로 에르고스테롤(ergosterol)—과 복합체를 형성하여 막 투과성(膜透過性, membrane permeability)을 교란한다 [35]. 막 무결성의 파괴는 세포 내용물의 유출과 궁극적으로 세포 사멸을 야기한다. 이 기전은 동물 세포에서 콜레스테롤과 상호작용하는 사포닌의 용혈작용(溶血作用, hemolytic activity)과 동일한 물리화학적 원리에 기반한다. Augustin 등 [21]은 식물 트리테르페노이드 사포닌 전반에 대한 종합 분석에서, 사포닌–스테롤 상호작용이 세포막의 지질 래프트(lipid raft) 구조를 재편하여 막 단백질 기능까지 교란할 수 있음을 제시하였다.

식물 방어의 또 다른 차원은 타감작용(他感作用, allelopathy)이다. 식물이 분비하는 화학 물질이 주변 식물의 발아(發芽)나

파이토안티시핀 vs 파이토알렉신

VanEtten 등 [^108]의 분류에서 핵심 기준은 '감염 전 존재 여부'이다. 진세노사이드는 미감염 뿌리에서도 건중량의 2-6%를 차지하므로 전형적 파이토안티시핀에 해당하나, 스트레스에 의한 유도적 증가 성분도 공존한다.

사포닌-스테롤 상호작용

진세노사이드의 트리테르펜 골격이 진균 세포막의 에르고스테롤과 복합체를 형성하여 막 구조를 교란하는 작용은 항진균 약물 암포테리신 B의 기전과 유사한 물리화학적 원리에 기반한다.

생장을 억제하는 현상을 가리킨다 [36]. 인삼의 연작 장해(連作障害, replant disease)—동일 토양에서 인삼을 연속 재배할 경우 수확량이 급격히 감소하는 현상—에는 토양 병원균의 축적과 함께 자가 독성(autotoxicity)이 관여할 가능성이 제기되어 왔다. Jiao 등 [37]은 인삼 근권(根圈, rhizosphere) 토양에서 진세노사이드 분해 산물을 포함한 여러 페놀성 화합물을 검출하였으며, 이들이 인삼 종자 발아율을 유의하게 감소시킴을 보고하였다. 구체적으로, 연작 2년차 토양 추출물은 인삼 종자 발아율을 대조구 대비 55%까지 저하시켰다. 연작 장해는 인삼 재배에서 4–5년의 휴경기(休耕期)를 필수적으로 요구하게 만드는 주요 요인이며, 이는 진세노사이드를 포함한 이차 대사산물의 토양 잔류 효과와 관련된다.

방어 물질 생산의 비용–편익 상충(cost–benefit tradeoff)은 식물 생태학의 핵심 주제다. Bryant 등 [110]은 탄소–영양소 균형 가설(carbon–nutrient balance hypothesis)을 제안하여, 자원 환경에 따른 이차 대사산물 배분 패턴을 설명하였다. 이 가설에 따르면, 질소 제한(窒素制限) 환경에서는 과잉 탄소가 탄소 기반 방어 물질(페놀, 테르펜)로 전환되고, 탄소 제한 환경에서는 질소 기반 방어 물질(알칼로이드, 시안배당체)이 감소한다. 인삼은 음지 식물(陰地植物, shade plant)로서 광합성 효율이 상대적으로 낮으나, 다년생 뿌리에 탄소를 장기 축적하므로 트리테르펜 계열의 탄소 집약적(carbon-intensive) 방어 물질을 생산하는 전략이 유지된다. Coley 등 [111]의 자원 가용성 가설(resource availability hypothesis)은 이를 보완하여, 느리게 성장하는 식물일수록 조직 단위당 방어 투자 비율이 높다고 예측하였다. 인삼의 느린 생장 속도(연간 뿌리 중량 증가 약 3–8 g)와 높은 진세노사이드 함량(건중량 2–6%)은 이 예측에 부합한다.

방어 물질 연구에서 간과되기 쉬운 점은, 동일 물질이 복수의 생태적 기능을 수행할 수 있다는 것이다. 진세노사이드는 항진균 활성 외에도 곤충 섭식 저해(insect antifeedant) 효과가 보고되었다. De Geyter 등 [112]은 식물 사포닌이 곤충의 소화관 상피세포에서 콜레스테롤과 복합체를 형성하여 영양소 흡수를 방해하고, 탈피 호르몬(ecdysteroid) 대사를 교란하여 성장을 억제하

는 기전을 종합적으로 제시하였다. 또한 일부 진세노사이드는 선충(線蟲, nematode)에 대한 기피 활성을 나타낸다 [37]. 이처럼 단일 화학 구조가 다양한 스트레스 요인에 대응하는 다면적 방어(多面的防禦, multifaceted defense) 기능은, Parts 1–3에서 논의한 진세노사이드의 다중 핵수용체 조절 활성과 구조적으로 유사한 논리를 보여 준다. Rahman과 Punja [33]는 메틸자스몬산(methyl jasmonate) 처리로 유도된 인삼 모상근(hairy root)에서 ginsenoside Rg_3 함량이 3배 이상 증가하며 동시에 Pythium ultimum에 대한 in vitro 저항성이 유의하게 향상됨을 관찰하였다. 이들은 감염 실험에서 MeJA 전처리 모상근의 Pythium 균사 침투율이 대조군 대비 60% 감소함을 현미경 관찰로 확인하였으며, 이는 진세노사이드 축적과 병원체 방어 사이의 인과적 연결을 뒷받침하는 직접적 증거다.

21.6

인삼속(Panax, 오가과 Araliaceae)은 현재 약 12–15 종이 인정되며, 모든 종이 북반구에 분포한다 [38]. 속명 Panax는 그리스어 pan (모든)과 akos (치료)에서 유래하여 '만병통치'를 의미하며, Linnaeus가 1753년 Species Plantarum에서 최초로 기재하였다. 그러나 '만병통치'라는 이름과 달리, 각 종의 화학 조성은 현저하게 다르다. 동일 속 내에서 진세노사이드 프로파일의 차이는 종 분화(種分化, speciation) 과정에서의 생합성 경로 분기(分岐)를 반영하며, 전통 의학에서 각 종에 부여된 상이한 약성(藥性)의 화학적 기반이 된다. 현재까지 Panax 속에서 보고된 진세노사이드 유형은 다마란계(dammarane-type), 올레아난계(oleanane-type), 옥토릴계(ocotillol-type)의 세 골격 유형으로 대별되며, 종에 따라 이 세 유형의 비율이 극적으로 다르다.

고려인삼(Panax ginseng C.A. Meyer)은 가장 광범위하게 연구된 종으로, 한반도와 중국 동북부, 러시아 연해주가 원산지이다. 주요 진세노사이드로 PPD계의 Rb_1, Rb_2, Rc, Rd와 PPT계의 Re, Rg_1이 보고되어 있으며, 총 진세노사이드 함량은 건조 뿌리 기준 2–6%이다 [6]. Rb_1/Rg_1 비율은 통상 1.5–3.0

범위로, 이 비율은 종 판별(種判別)의 화학분류학적(chemotaxonomic) 지표로 활용된다. 4–6년근 뿌리를 약용하며, 전통 한의학에서 '온성(溫性)'으로 분류된다. 고려인삼의 진세노사이드 조성은 PPD계와 PPT계가 비교적 균형을 이루는 것이 특징이며, 이러한 균형이 핵수용체에 대한 '약한 다중 조절' 활성의 화학적 기반일 수 있다.

미국삼(Panax quinquefolius L.)은 북미 동부(온타리오에서 조지아까지)가 원산지로, 고려인삼과 형태적으로 유사하나 화학 조성에서 뚜렷한 차이를 보인다. 가장 현저한 차이는 Rb_1 /Rg_1 비율이 4.0–8.0으로 고려인삼보다 높다는 점이다[39]. 즉 PPD계 진세노사이드가 상대적으로 우세하다. 또한 pseudoginsenoside F11 (PF11)이 미국삼의 특징적 성분으로 고려인삼에서는 거의 검출되지 않는다[23]. PF11은 옥토릴계 사포닌으로, 다마란 골격과는 구별되는 고리 구조를 가진다. 전통적으로 미국삼은 '양성(凉性)'으로 분류되어 고려인삼과 상반된 적응증에 사용되었으며, 이러한 약성 차이가 PPD/PPT 비율의 차이에 기인할 가능성이 화학분류학적 관점에서 주목받고 있다.

삼칠(三七, Panax notoginseng (Burk.) F.H. Chen)은 중국 운남성(雲南省)과 광서성(廣西省)이 원산지이며, 중국 전통의학에서 지혈(止血)과 활혈(活血)에 2,000년 이상 사용되어 왔다. 화학적 특징은 Rg_1 과 notoginsenoside R_1 의 고함량에 있다. Rb_1 /Rg_1 비율이 0.3–0.7로 PPT계가 우세하여 고려인삼 및 미국삼과 확연히 구별된다[40]. 총 사포닌 함량은 건조 뿌리 기준 5–12%로 Panax 속 중 가장 높은 편에 속한다. Notoginsenoside R_1 은 삼칠의 고유 마커(unique marker)로, 혈소판 응집 억제 활성과 혈관 내피 보호 작용이 보고되어 심혈관계 질환에 대한 약리학적 관심이 집중되고 있다[41]. PPT계 우세라는 삼칠의 화학적 특성은, 핵수용체 관점에서 PPT계 진세노사이드의 주요 표적인 글루코코르티코이드 수용체(GR) 조절 활성이 다른 종에 비해 강할 수 있음을 시사한다.

Panax 속 내 화학적 다양성의 폭은 일본 죽절인삼(竹節人蔘, Panax japonicus C.A. Meyer)에서 더욱 극적으로 나타난다. P. japonicus는 일본 열도와 중국 남부에 분포하며, 다마란계 진세

Rb_1/Rg_1 비율
PPD계(Rb_1 대표)와 PPT계(Rg_1 대표) 진세노사이드의 비율은 Panax 종 판별의 핵심 지표다. P. quinquefolius는 4.0 이상, P. ginseng은 1.5-3.0, P. notoginseng은 0.3-0.7로, 각 종의 화학적 정체성이 이 단일 비율에 응축된다.

노사이드보다 올레아난계 사포닌인 chikusetsusaponin IV, V가 특징적이다 [42]. 올레아난계 사포닌은 2,3-산화스쿠알렌(2,3-oxidosqualene)의 고리화(cyclization) 단계에서 β-아미린 합성효소(β-amyrin synthase, β-AS)가 관여하는 별도의 경로를 통해 생합성되므로, 다마란계와는 골격 구조가 근본적으로 상이하다. P. vietnamensis Ha et Grushv.는 베트남 중부 고원(해발 1,500–2,100 m)이 원산지이며, majonoside R_2 라는 독특한 옥토릴계(ocotillol-type) 사포닌을 전체 사포닌의 50% 이상 함유한다 [43]. P. trifolius L.은 북미 동부에 자생하는 소형 초본(초장 10–20 cm)으로, 전체 진세노사이드 함량이 낮고(건중량 0.5% 미만) 약용 가치에 대한 연구가 상대적으로 제한적이다.

표 21-2. Panax 속 주요 종의 진세노사이드 프로파일 비교

종명	주요 진세노사이드	Rb_1/Rg_1 비율	골격 유형	분포 지역	전통 약성
P. ginseng	Rb_1, Rb_2, Rc, Rd, Re, Rg_1	1.5–3.0	다마란 (PPD/PPT 균형)	한국, 중국 동북부, 러시아	온성(溫)
P. quinquefolius	Rb_1, Rd, Re, PF11	4.0–8.0	다마란 (PPD 우세) + 옥토릴	북미 동부	양성(凉)
P. notoginseng	Rg_1, Rb_1, R_1, Rd	0.3–0.7	다마란 (PPT 우세)	중국 운남·광서	온성(溫)
P. japonicus	Chikusetsusaponin IV, V	해당 없음	올레아난	일본, 중국 남부	평성(平)
P. vietnamensis	Majonoside R_2, Rb_1, Rg_1	1.0–2.0	옥토릴 + 다마란	베트남 중부	온성(溫)
P. trifolius	Rb_1 (미량)	자료 제한	다마란	북미 동부	자료 제한

이러한 종간 화학적 다양성은 분자 계통학(分子系統學, molecular phylogeny) 연구에 의해 진화적 맥락이 부여되었다. Wen과 Zimmer [38]는 핵 리보솜 DNA의 ITS (internal transcribed spacer) 서열을 이용하여 Panax 속의 계통수(系統樹)를 구축하였다. 이 분석에서 Panax 속은 동아시아 클레이드와 북미 클레이드로 대별되었으며, P. ginseng과 P.

배링육교와 Panax 분화

마이오세(약 5–10 MYA) 베링육교 단절 이후 아시아 클레이드(P. ginseng, P. notoginseng)와 북미 클레이드(P. quinquefolius, P. trifolius)가 독립적으로 진화하면서 진세노사이드 프로파일이 분기하였다.

quinquefolius는 형태적 유사성에도 불구하고 비교적 초기에 분기한 계통임이 밝혀졌다. 이후 Lee와 Wen [53]은 엽록체 DNA의 trnC–trnD 유전자간 영역과 핵 ITS 서열을 통합 분석하여, 동아 시아와 북미 간 분리가 마이오세(Miocene, 약 5–10 백만 년 전) 베링육교(Bering land bridge)의 단절과 시기적으로 일치함을 제안하였다. 종 분화 이후 각기 다른 환경 조건—온도, 광량, 토 양 미생물 군집, 초식 압력—에 적응하면서 진세노사이드 생합 성 경로의 조절 패턴이 분기하였을 가능성이 높다. 올레아난계 가 우세한 P. japonicus는 계통수에서 다른 다마란 우세 종들과 가장 먼저 분기한 기저 분기군(basal lineage)에 위치하여, 올레 아난계 사포닌 생산이 조상형(ancestral state)일 가능성을 시사 한다.

화학분류학(**化學分類學**, chemotaxonomy)은 이차 대사산물의 프로파일을 분류학적 지표로 활용하는 접근법이다. Panax 속에서는 진세노사이드 조성이 종 수준의 판별에 유효한 화학적 마커로 확립되어 있다. 특히 HPLC–ELSD 또는 HPLC–MS/MS를 이용한 다성분 동시 분석법은 뿌리 추출물만으로 종을 신뢰성 있게 판별할 수 있게 한다 [44]. 이러한 분석 기술은 상업적 인삼 제품의 품질 관리에도 직접 적용되어, 위조(**僞造**) 또는 이종 혼입(**混入**) 검출의 기반이 된다. Wan 등 [44]은 HPLC–MS/MS 기반 다변량 통계 분석으로 시판 인삼 제품 86건을 분석하여, 5건에서 표시 종과 실제 종의 불일치를 검출하였다. 종 특이적 마커 성분—미국삼의 PF11, 삼칠의 notoginsenoside R_1 —의 존재 여부가 판별의 핵심 근거가 되었다.

종간 화학 차이가 생물 활성(**生物活性**)의 차이로 이어지는 사례는 약리학 연구에서 지속적으로 축적되고 있다. PPD계 우세종(P. quinquefolius)과 PPT계 우세 종(P. notoginseng)은 핵수용체 활성 프로파일에서도 차이를 보일 것으로 예측된다. 이는 Parts 1–3에서 논의한 ginsenoside Rg_1 (PPT계)의 글루코코르티코이드 수용체(GR) 관련 활성과 Rb_1 (PPD계)의 에스트로겐 수용체(ER) 관련 활성이 아글리콘 골격에 의존적임을 고려하면 논리적 귀결이다. Shin 등 [19]은 UPLC–QTOF–MS를 이용한

비표적 대사체 분석(untargeted metabolomics)으로 P. ginseng, P. quinquefolius, P. notoginseng 세 종의 뿌리 추출물 대사체 프로파일을 비교하였다. 주성분 분석(PCA)에서 세 종은 PC1과 PC2 축 위에 명확히 분리되는 클러스터를 형성하였으며, 각 클러스터를 구별하는 주요 변수(loading)가 종 특이적 진세노사이드임이 확인되었다. 이는 전체 대사체 수준에서 각 종의 화학적 정체성이 뚜렷함을 실증하는 결과이며, 종 특이적 핵수용체 활성 프로파일의 화학적 기반을 시사한다.

21.7

진세노사이드 조성은 유전형(**遺傳型**, genotype)뿐 아니라 재배 환경과 생장 단계에 의해 크게 변동한다. 약용 인삼(P. ginseng)은 통상 4–6년간 재배 후 수확하며, 뿌리 연령(**年齡**)에 따른 진세노사이드 함량 변화는 재배 및 품질 관리에서 핵심적인 변수이다. Court [4]의 종합 분석에 따르면, 1년근 묘삼(**苗蔘**)의 총 진세노사이드 함량은 건중량 대비 약 1.5–2.0%이며, 3년근에서 3.0–4.0%, 5–6년근에서 4.0–6.0%로 증가한다. 그러나 이 증가가 선형적이지는 않다. 개별 진세노사이드의 축적 동태(**蓄積動態**, accumulation kinetics)는 성분별로 상이하여, Rb_1 은 3년차 이후 급격히 증가하는 반면 Re는 비교적 일정한 수준을 유지한다 [45]. PPD/PPT 비율 역시 연근에 따라 변동하며, 고연근일수록 PPD계의 비율이 증가하는 경향이 다수 보고에서 관찰된다. 이러한 연근별 조성 변화는 핵수용체 활성 프로파일의 변동으로 직결될 수 있으므로, 약리 연구에서 원료의 연근 정보는 필수적 기재 사항이다.

토양 조성(**土壤組成**, soil composition)은 진세노사이드 축적에 유의한 영향을 미친다. 인삼은 배수가 양호한 사질양토(**砂質壤土**, sandy loam)를 선호하며, 토양 pH 5.0–6.0의 약산성 환경에서 최적 생장을 보인다 [46]. 무기 영양소 중 칼륨(K)은 진세노사이드 생합성과 양의 상관을 보이는 것으로 보고되었다. Lee 등 [96]은 칼륨 시비량을 조절한 포장 실험(field experiment)에서 K_2O 150 kg/ha 처리구의 총 진세노사이드 함량이 무처리구

연근별 함량 변화
진세노사이드 총량은 연근 수에 비례하여 증가하나, 단위 뿌리 중량당 농도(mg/g)는 4-5년근에서 정점에 도달한 후 6년근에서 미미하게 감소하는 경향이 보고된다. 뿌리 중량 증가 속도가 진세노사이드 축적 속도를 초과하는 희석 효과에 기인한다.

대비 25% 증가함을 HPLC 정량 분석으로 확인하였다. 반면 질소 과다 시비는 뿌리 중량은 증가시키나 진세노사이드 농도를 희석하는 효과(dilution effect)를 나타내어, 수량(收量)과 품질 사이의 상충이 발생한다. 인(P)과 유기물 함량도 진세노사이드 조성에 영향을 미치며, 토양 미량 원소(Zn, Fe, Mn)와 특정 진세노사이드 함량 사이의 상관관계도 보고되어 있으나 [46], 그 기전은 아직 충분히 해명되지 않았다.

인삼은 전형적 음지 식물로, 직사광선 하에서 광억제(光抑制, photoinhibition)와 엽소(葉燒, leaf scorch)가 발생한다. 따라서 인삼 재배에서 차광(遮光, shade management)은 필수적이며, 차광률은 통상 70–80%로 설정된다 [46]. 차광 조건은 진세노사이드 조성에도 영향을 미친다. Li 등 [39]은 상이한 차광률(60%, 70%, 80%, 90%) 하에서 재배한 인삼 뿌리의 진세노사이드 프로파일을 비교하여, 차광률 70–80% 구간에서 총 진세노사이드 함량이 최대임을 보고하였다. 광량과 이차 대사의 관계는 단순한 정비례가 아니라, 광합성에 의한 탄소 공급과 광 스트레스에 의한 방어 유도의 균형점에서 결정된다. 현대 인삼 재배에서는 해가림(shade structure) 높이와 피복 소재를 조절하여 광 투과율을 정밀하게 관리하며, 이는 수확 후 진세노사이드 프로파일에 직접적으로 반영된다.

계절적 변동(季節變動, seasonal variation)도 현저하다. 인삼의 지상부 생장기(4–10월)와 휴면기(11–3월)에 따른 뿌리 내 진세노사이드 축적 패턴이 체계적으로 연구되었다. Kim 등 [113]은 4년근 인삼의 뿌리를 매월 채취하여 HPLC로 분석한 결과, 총 진세노사이드 함량이 9–10월(잎 낙엽 직전)에 최고치에 도달하고, 5–6월(지상부 활발 생장기)에 최저치를 기록함을 보고하였다. Rb_1 은 8월부터 급격히 증가하여 10월에 정점을 이루었고, Rg_1 은 연중 변동 폭이 상대적으로 작았다. 이러한 계절 패턴은 광합성 산물이 지상부 생장에 우선 배분된 후 잉여분이 뿌리로 전류(轉流, translocation)되어 이차 대사산물로 전환되는 source–sink 관계를 반영한다. 수확 시기의 설정은 이 계절적 변동을 고려하여 가을(9–10월)에 이루어지는 것이 일반적이다.

유도인자(誘導因子, elicitor) 처리에 의한 진세노사이드 생합성 촉진은 식물 세포 배양(cell culture) 및 모상근 배양(hairy root culture)에서 집중적으로 연구되었다. 메틸자스몬산(methyl jasmonate, MeJA)은 가장 효과적인 유도인자로, 100–200 μM 농도 처리 후 48–72시간 내에 진세노사이드 생합성 관련 유전자—squalene synthase (SQS), squalene epoxidase (SQE), dammarenediol synthase (DDS)—의 전사체(mRNA) 수준이 2–10배 증가한다 [47]. 살리실산(salicylic acid, SA) 처리도 진세노사이드 축적을 유도하나 MeJA보다 효과가 약하며, 유도되는 진세노사이드 프로파일이 상이하다. MeJA는 주로 Rb_1, Rd 등 PPD계를 증가시키는 반면, SA는 Rg_1 등 PPT계의 상대적 비율을 높이는 경향이 관찰된다 [48]. 이러한 유도인자 특이적 반응은 자스몬산 경로(jasmonate pathway)와 살리실산 경로(salicylate pathway)가 서로 다른 생합성 분지(分枝)를 차등적으로 활성화함을 시사한다. 진균 세포벽 유래 키틴(chitin)과 키토산(chitosan)도 진세노사이드 유도인자로 작용하며, 이는 생태적으로 실제 병원균 공격 시 방어 반응의 화학적 기반이 된다.

지리적 환경(geographic environment)도 진세노사이드 조성에 현저한 영향을 미친다. 인삼은 위도 33–48° N, 해발 100–1,100 m 범위에서 재배되며, 기온, 강수량, 일조 시간, 토양 미생물 군집의 차이가 이차 대사산물의 축적에 복합적으로 작용한다. Schlag과 McIntosh [125]는 미국삼(P. quinquefolius)의 자생 집단 9곳에서 채집한 뿌리의 진세노사이드 함량을 HPLC로 비교 분석하여, 북부 집단(위스콘신)이 남부 집단(노스캐롤라이나)에 비해 총 진세노사이드 함량이 유의하게 높음을 보고하였다. 이러한 지리적 변이는 유전적 분화(genetic differentiation)와 환경 가소성(phenotypic plasticity) 양쪽의 기여를 포함하며, 공통 환경 실험(common garden experiment)을 통해서만 두 요인을 분리할 수 있다. 한국에서도 풍기, 금산, 강화, 인제 등 주요 산지별 진세노사이드 조성 차이가 보고되어 있으며, 이는 토양 유형과 미기후(microclimate)의 차이를 반영한다.

MeJA에 의한 유도
메틸자스몬산 처리는 인삼 모상근 배양에서 진세노사이드 총량을 3-5배 증가시키며, DDS, SQS, SQE 유전자의 협조적(coordinated) 발현 유도가 이를 매개한다. SA 경로는 별도의 분지를 활성화하여 PPT계를 우선 증가시킨다.

진세노사이드의 조직 특이적 분포(tissue-specific distribution)는 최적 방어 이론의 맥락에서도 중요한 정보를 제공한다. 진세노사이드는 뿌리에 가장 높은 농도로 축적되지만, 잎(leaf), 줄기(stem), 꽃봉오리(flower bud), 열매(berry)에도 존재한다. Xie 등 [49]은 개별 조직의 진세노사이드 조성을 비교하여, 잎에서는 Rd와 Re의 비율이 높고, 열매에서는 ginsenoside Re와 20(S)-ginsenoside Rg_3 가 특징적으로 농축됨을 보고하였다. 인삼 열매(ginseng berry)는 총 진세노사이드 농도가 뿌리보다 높은 경우도 있으나, 생체량(biomass)이 뿌리에 비해 극히 적어 총 수확량에서는 뿌리가 압도적이다. 조직별 조성 차이는 각 조직에서 발현되는 glycosyltransferase (UGT)와 cytochrome P450 (CYP450) 유전자의 조합 차이에 기인하는 것으로 추정된다. 최근에는 인삼 잎과 열매를 별도의 약용 자원으로 활용하려는 연구가 확대되고 있으며, 특히 열매 추출물의 항당뇨 활성이 주목받고 있다 [49].

이러한 다차원적 변동은 인삼 제품의 표준화(標準化, standardization)를 어렵게 만드는 근본적 요인이다. 미국약전(USP)은 인삼근의 품질 규격으로 주요 진세노사이드 6종(Rb_1, Rb_2, Rc, Rd, Re, Rg_1)의 합계가 건중량 기준 ≥ 2.0%일 것을 요구하며, 세계보건기구(WHO) 모노그래프도 유사한 최소 함량 기준을 제시한다. 그러나 재배 연수, 산지, 수확 시기, 저장 조건에 따른 변동 폭이 크기 때문에, 동일 규격을 충족하는 원료라도 개별 진세노사이드의 비율은 크게 다를 수 있다. Lim 등 [114]은 한국 주요 인삼 산지 8곳에서 수집한 4년근 원료 120건을 HPLC로 분석하여, 총 진세노사이드 함량의 변이 계수(coefficient of variation, CV)가 28%에 달함을 보고하였다. 개별 성분별 CV는 Rb_1 이 32%, Rg_1 이 35%로 더욱 높았다. 이 변동성은 핵수용체 활성 연구에서도 재현성(再現性)의 주요 교란 요인이 되며, 약리 기전 연구에서는 표준화 추출물 또는 단일 진세노사이드의 사용이 불가피함을 시사한다.

21.8

진세노사이드는 트리테르페노이드 사포닌으로, 그 생합성(生合成, biosynthesis)은 이소프레노이드 경로(isoprenoid pathway)의 한 분지이다. 식물에서 이소프레노이드의 기본 단위인 이소펜테닐 이인산(isopentenyl diphosphate, IPP)과 그 이성질체 디메틸알릴 이인산(dimethylallyl diphosphate, DMAPP)은 세포질의 메발론산 경로(mevalonate pathway, MVA pathway)와 색소체의 메틸에리트리톨 인산 경로(methylerythritol phosphate pathway, MEP pathway) 두 경로에서 생산된다 [50]. 트리테르펜 골격의 전구체인 파르네실 이인산(farnesyl diphosphate, FPP, C_{15})과 스쿠알렌(squalene, C_{30})은 주로 세포질 MVA 경로에서 유래한 IPP로부터 합성된다 [51]. 이 경로의 출발점은 아세틸-CoA (acetyl-CoA)이며, 최종 산물인 진세노사이드에 이르기까지 약 20개 이상의 효소 단계가 관여한다. 동물의 콜레스테롤 생합성 역시 동일한 MVA 경로에서 출발하므로, 진세노사이드와 콜레스테롤은 공통 조상 경로를 공유하는 분자적 사촌이다.

MVA 경로의 첫 단계에서 아세틸-CoA 두 분자가 아세토아세틸-CoA 싸이올레이스(acetoacetyl-CoA thiolase, AACT)에 의해 축합되어 아세토아세틸-CoA를 형성한다. 이어서 HMG-CoA 합성효소(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase, HMGS)가 세 번째 아세틸-CoA를 추가하여 HMG-CoA를 생성한다. HMG-CoA 환원효소(HMG-CoA reductase, HMGR)가 NADPH를 이용하여 HMG-CoA를 메발론산(mevalonate)으로 환원하는 단계는 전체 경로의 속도 제한 단계(rate-limiting step)로 간주된다 [52]. HMGR은 동물에서 콜레스테롤 생합성의 핵심 조절점이기도 하며, 스타틴(statin) 계열 약물의 표적이다. 식물의 HMGR은 동물 효소와 약 50–60%의 아미노산 서열 상동성(相同性)을 보인다. 인삼의 HMGR 유전자(PgHMGR)는 Choi 등 [115]에 의해 클로닝되었으며, 뿌리와 잎에서 모두 발현되나 MeJA 처리에 의해 뿌리에서의 발현이 우선적으로 증가함이 확인되었다. 메발론산은 이후 메발론산 인산화효소(mevalonate kinase), 메발론산 이인산 인산화효소(phosphomevalonate kinase), 메발론산 이인산 탈탄산

MVA vs MEP 경로
세포질 MVA 경로는 스테롤과 트리테르펜의, 색소체 MEP 경로는 카로티노이드와 모노·디테르펜의 주요 공급원이다. 진세노사이드 생합성은 주로 MVA 경로에 의존하나, 두 경로 사이의 IPP 교차 공급(cross-talk)도 보고된다.

효소(mevalonate diphosphate decarboxylase)에 의한 순차적 인산화와 탈탄산 반응을 거쳐 IPP (C_5)로 전환되고, IPP 이성질화효소(isopentenyl diphosphate isomerase, IDI)에 의해 DMAPP로 상호 전환된다.

IPP와 DMAPP는 프레닐전이효소(prenyltransferase)에 의해 순차적으로 축합된다. 먼저 게라닐 이인산 합성효소(geranyl diphosphate synthase)가 IPP와 DMAPP를 축합하여 게라닐 이인산(GPP, C_{10})을, 이어서 파르네실 이인산 합성효소(farnesyl diphosphate synthase, FPS)가 GPP에 IPP 한 분자를 추가하여 FPP (C_{15})를 생성한다. 진세노사이드 생합성에서 FPP는 핵심 분지점(branch point)이다. 스쿠알렌 합성효소(squalene synthase, SQS, EC 2.5.1.21)가 FPP 두 분자를 NADPH 의존적 머리-대-머리(head-to-head) 축합 반응으로 결합하여 스쿠알렌(C_{30})을 생성한다 [53]. 이 반응은 진세노사이드와 피토스테롤(phytosterol)이 공유하는 마지막 공통 단계이며, FPP로부터 세스퀴테르펜(sesquiterpene, C_{15}) 경로로 분기할 수도 있으므로 SQS의 활성은 트리테르펜 대 세스퀴테르펜 간 탄소 배분을 결정하는 조절점이다. 인삼에서 SQS 유전자(PgSQS1)는 Kim 등 [116]에 의해 클로닝되었으며, 뿌리에서 높은 발현을 보였다.

스쿠알렌은 스쿠알렌 에폭시데이스(squalene epoxidase, SQE, EC 1.14.14.17)에 의해 2,3-산화스쿠알렌(2,3-oxidosqualene)으로 전환된다. 이 반응에는 분자 산소(O_2)와 NADPH가 필요하며, FAD를 보조인자로 사용한다. 2,3-산화스쿠알렌은 이 책의 핵심 주제와 관련하여 가장 중요한 분기점(divergence point)이다. 동물에서는 라노스테롤 합성효소(lanosterol synthase, LSS)가 2,3-산화스쿠알렌의 에폭사이드 고리를 개환(**開環**)하고 사중 고리 시스템을 형성하여 라노스테롤(lanosterol)을 생성하며, 라노스테롤은 약 19단계의 추가 반응을 거쳐 콜레스테롤이 된다. 콜레스테롤로부터 핵수용체의 내인성 리간드들—옥시스테롤(LXR), 담즙산(FXR), 스테로이드 호르몬(ER, AR, GR, MR, PR), 비타민 D_3(VDR)—이 파생된다. 식물에서는 사이클로아르테놀 합성효소(cycloartenol synthase, CAS)가 2,3-산화스쿠알렌을 사이클로아르테놀

(cycloartenol)로 고리화하여 피토스테롤 경로로 진입시킨다[54]. 진세노사이드 생합성에서는 이 분기점에서 다마레네디올 합성효소(dammarenediol synthase, DDS)가 작용하여 다마레네디올-II (dammarenediol-II)를 생성한다. 이것이 모든 다마란계 진세노사이드의 직접적 골격 전구체이다.

[그림 21-2 자리]

아세틸-CoA에서 출발하여 MVA 경로를 거쳐 IPP/DMAPP가 생성되고, FPP → 스쿠알렌 → 2,3-산화스쿠알렌 → 다마레네디올-II를 거쳐 CYP450에 의한 산화와 UGT에 의한 당전이 반응을 통해 최종 진세노사이드가 생성되는 경로를 나타낸다. 동물에서 동일한 2,3-산화스쿠알렌이 라노스테롤을 거쳐 콜레스테롤로 전환되는 경로와의 분기점이 표시되어 있다.

저자 작성, Augustin et al. (2011) 및 Han et al. (2006)에 기반

그림 21-2. 진세노사이드 생합성 경로 개요

다마레네디올 합성효소(DDS)의 발견은 진세노사이드 생합성 연구의 획기적 전환점이었다. Han 등[20]은 인삼 뿌리에서 추출한 total RNA로부터 cDNA 라이브러리를 구축하고, 다른 식물의 산화스쿠알렌 고리화효소(oxidosqualene cyclase, OSC) 서열과의 상동성에 기반한 축퇴 프라이머(degenerate primer) PCR로 후보 유전자를 증폭하였다. 클로닝된 유전자(PNA, 후에 PgDDS로 명명)의 전장 cDNA는 2,316 bp의 개방판독틀(ORF)을 포함하여 771개 아미노산의 단백질을 코딩하였다. 기능 검증을 위해 이 유전자를 효모(Saccharomyces cerevisiae)의 라노스테롤 합성효소 결손주(erg7 mutant)에서 이종 발현

(heterologous expression)시킨 결과, GC–MS 분석에서 다마레네디올-II가 주요 산물로 검출되었다. 이는 식물에서 다마란계 트리테르펜 골격 합성에 관여하는 OSC가 최초로 기능적으로 동정(同定)된 사례였으며, 이후 진세노사이드 생합성 경로의 유전자 수준 해명을 위한 토대가 되었다.

다마레네디올-II는 이후 시토크롬 P450 (cytochrome P450, CYP450) 모노옥시게네이스에 의한 위치 선택적(regioselective) 산화 반응을 거쳐 프로토파낙사디올(PPD)과 프로토파낙사트리올(PPT)로 전환된다. Han 등 [117]은 인삼 전사체(transcriptome) 데이터에서 MeJA 유도성이 높은 CYP450 후보군을 선별하고, 효모 발현계에서 다마레네디올-II를 기질로 한 활성 스크리닝을 수행하여 CYP716A47이 다마레네디올-II의 C-12 위치를 수산화(hydroxylation)하여 PPD를 생성함을 확인하였다. PPD에서 PPT로의 전환은 CYP716A53v2에 의한 C-6 위치 수산화에 의해 이루어진다 [55]. PPT 생성에는 PPD가 기질이므로, 이 두 CYP450의 순차적 작용에 의해 PPD계와 PPT계 진세노사이드의 아글리콘 골격이 결정된다. 올레아난계 진세노사이드(예: ginsenoside Ro)의 경우, 별도의 β-아미린 합성효소(β-AS)가 2,3-산화스쿠알렌을 β-아미린(β-amyrin)으로 고리화하며, 후속 산화는 CYP716A52v2 등이 담당한다 [56]. 이처럼 OSC의 기질 특이성이 다마란계와 올레아난계의 골격 분기를 결정하고, CYP450의 위치 선택성이 PPD계와 PPT계의 분기를 결정한다.

표 21-3. 진세노사이드 생합성 경로의 주요 효소

효소	약칭	기질 → 산물	인삼 유전자	클로닝 연도	참고 문헌
HMG-CoA 환원효소	HMGR	HMG-CoA → 메발론산	PgHMGR1	2005	Choi et al., 2005
스쿠알렌 합성효소	SQS	FPP + FPP → 스쿠알렌	PgSQS1	2005	Kim et al., 2011
스쿠알렌 에폭시데이스	SQE	스쿠알렌 → 2,3-산화스쿠알렌	PgSQE1	2010	Han et al., 2010
다마레네디올 합성효소	DDS	2,3-산화스쿠알렌 → 다마레네디올-II	PgDDS	2006	Han et al., 2006
β-아미린 합성효소	β-AS	2,3-산화스쿠알렌 → β-아미린	PgβAS	2013	Han et al., 2013
CYP716A47	—	다마레네디올-II → PPD	CYP716A47	2011	Han et al., 2011
CYP716A53v2	—	PPD → PPT	CYP716A53v2	2012	Han et al., 2012
UDP-글리코실전이효소	UGT	PPD/PPT + 당 → 진세노사이드	UGTPg45 등	2014	Yan et al., 2014

진세노사이드의 최종 구조적 다양성은 UDP-의존성 글리코실전이효소(UDP-dependent glycosyltransferase, UGT, EC 2.4.1.—)에 의한 당전이 반응(glycosylation)에서 결정된다. PPD 골격의 C-3 및 C-20 위치, PPT 골격의 C-6 및 C-20 위치에 포도당(glucose), 아라비노스(arabinose), 자일로스(xylose), 람노스(rhamnose) 등이 다양한 조합으로 부착되어 100종 이상의 개별 진세노사이드를 생성한다. Yan 등 [118]은 인삼 전사체 분석에서 약 300개의 UGT 후보 유전자를 동정하였으며, 이 중 UGTPg45는 PPD의 C-3 위치에 포도당을 전이하여 ginsenoside Rh_2 를 생성하고, UGTPg29는 PPD의 C-20 위치에 포도당을 전이하는 활성이 확인되었다. 당쇄의 종류, 수, 부착 위치는 진세노사이드의 수용성(水溶性), 장내 미생물에 의한 대사 속도, 세포막 투과성, 그리고 궁극적으로 핵수용체 리간드 결합 도메인(LBD)에 대한 결합 친화성에 직접적으로 영향을 미친다.

진세노사이드 생합성의 대사 공학(代謝工學, metabolic engineering)은 두 가지 전략으로 추진되고 있다. 첫째, 인삼 자체에서 핵심 효소 유전자를 과발현(過發現, overexpression)시켜 진세노사이드 함량을 증가시키는 접근이다. Kim 등 (2009b)은 Agrobacterium rhizogenes 매개 형질전환으로 PgDDS 유전자를 인삼 모상근에 과발현시킨 결과, 총 진세노사이드 함량이 대조군 대비 약 2–3배 증가하였으며, 특히 PPD계 진세노사이드의 증가가 두드러졌다. 둘째, 미생물 숙주에서 진세노사이드를 이종 생산(異種生産)하는 합성생물학(synthetic biology) 접근이다. Dai 등 [119]은 효모(S. cerevisiae)에 인삼의 PgDDS, CYP716A47, 및 NADPH–cytochrome P450 reductase (CPR) 유전자를 도입하고, MVA 경로의 상류 유전자(tHMGR, ERG20, ERG9)를 과발현시켜 PPD를 약 1.2 mg/L 수준으로 생산하는 데 성공하였다. 이후 UGT 유전자의 추가 도입으로 ginsenoside Rh_2 의 효모 내 생산이 보고되었으며 [57], 이는 인삼 재배 없이 특정 진세노사이드를 생산할 수 있는 가능성을 열었다. 장기적으로 이 기술은 핵수용체 연구에 필요한 희귀 진세노사이드(minor ginsenoside)의 대량 공급 문제를 해결할 수 있을 것으로 기대된다.

동물의 콜레스테롤 생합성과 식물의 진세노사이드 생합성이 2,3-산화스쿠알렌이라는 공통 전구체를 공유한다는 사실은 이 책의 중심 논제와 직결된다. 핵수용체의 내인성 리간드 다수—콜레스테롤 유도체인 옥시스테롤(LXR 리간드), 담즙산(FXR 리간드), 스테로이드 호르몬(ER, AR, GR, MR, PR 리간드), 비타민 D_3 (VDR 리간드)—가 모두 2,3-산화스쿠알렌에서 라노스테롤을 거쳐 콜레스테롤로부터 파생된다. 진세노사이드는 동일한 2,3-산화스쿠알렌에서 다마레네디올-II를 거쳐 생성되므로, 두 계열의 분자는 공통 조상 경로에서 분기한 구조적 유연체(structural cognate)이다. 진세노사이드의 다마란 골격이 스테로이드 골격과 공유하는 사중 고리 시스템(ABCD ring system)의 유사성이, 핵수용체 리간드 결합 포켓(LBP)에 대한 저친화성(low-affinity) 결합—'약한 다중 조절(weak multi-target modulation)'—의 구조적 기반이다. 이 관계는 21.9–21.10절에

스쿠알렌 분기점
2,3-산화스쿠알렌에서 동물은 라노스테롤 합성효소(LSS)로 콜레스테롤 경로로, 인삼은 다마레네디올 합성효소(DDS)로 진세노사이드 경로로 분기한다. 두 산물 모두 핵수용체와 상호작용하며, 이는 공유된 C_3 트리테르펜 골격에 기인한다.

서 스테로이드-트리테르펜 구조 비교를 통해 정량적으로 분석된다.

진세노사이드 생합성 유전자의 발현은 환경 스트레스에 의해 정교하게 조절된다. MeJA 처리가 DDS, SQS, SQE, CYP716A47 유전자의 발현을 동시에 유도한다는 사실은 앞서 21.7절에서 언급하였다. 이러한 협조적 유도(coordinated induction)의 분자적 기반으로 프로모터 영역에 존재하는 자스몬산 반응 요소(jasmonate-responsive element)가 제시되어 있다. 또한 저온 스트레스와 자외선 조사가 HMGR 발현을 증가시키며, 이는 MVA 경로 전체의 대사 플럭스(metabolic flux) 증가로 이어진다 [58]. 생합성 조절의 상위 전사인자(transcription factor)로는 WRKY 계열과 bHLH 계열이 후보로 탐색되고 있다. Jung 등 [120]은 인삼의 WRKY 전사인자(PgWRKY1)가 MeJA 신호에 의해 유도되며, PgDDS 프로모터에 직접 결합하여 전사를 활성화함을 전기영동 이동성 변화 분석(electrophoretic mobility shift assay, EMSA)과 크로마틴 면역침전법(chromatin immunoprecipitation, ChIP)으로 확인하였다. EMSA에서 PgWRKY1 재조합 단백질은 PgDDS 프로모터의 W-box (TTGACC) 서열에 특이적으로 결합하였고, ChIP에서는 PgDDS 프로모터 영역이 항-PgWRKY1 항체에 의해 유의하게 농축되었다. 이는 환경 스트레스 신호로부터 진세노사이드 생합성 유전자 발현까지의 전사 조절 경로를 분자 수준에서 연결한 중요한 발견이며, 향후 전사인자 조작을 통한 진세노사이드 생산 최적화의 가능성을 연다.

21.9

인삼(Panax ginseng C.A. Meyer) 뿌리에서 현재까지 분리·동정된 진세노사이드(ginsenoside)는 150종을 상회한다 [6]. 동일 속(屬)인 Panax notoginseng에서 추가로 보고된 신규 구조까지 합산하면 그 수는 200종에 근접한다 [59]. 단일 식물 종이 이처럼 광범위한 이차대사산물(二次代謝産物, secondary metabolite) 프로파일을 유지하는 것은 에너지적으로 비용이 크다. 각 화합

물의 생합성에는 효소 발현, 보조인자 소모, 세포 내 구획화(compartmentalization)가 수반되기 때문이다. 그럼에도 자연선택이 이 다양성을 유지시킨다는 사실은, 각 구조가 독립적이거나 상보적인 방어 기능을 제공함을 시사한다.

식물 이차대사산물 다양성의 고전적 설명은 Ehrlich와 Raven [60]의 공진화(共進化, coevolution) 가설에서 출발한다. 나비목(鱗翅目) 유충과 숙주 식물 사이의 상호작용을 분석한 이 연구는, 식물이 새로운 방어 화합물을 획득하면 초식자 집단에서 이를 해독할 수 있는 변이체가 선발되고, 해독 능력을 갖춘 초식자의 확산은 다시 식물 쪽에서 또 다른 화합물의 진화를 촉진하는 '군비 경쟁(arms race)' 양상을 보인다고 제안하였다 [60]. 이 모델은 이후 테르페노이드(terpenoid), 알칼로이드(alkaloid), 페놀류(phenolic) 등 다양한 이차대사산물 부류에 적용되었으며, 사포닌(saponin) 다양성 역시 동일 틀에서 해석된다.

진세노사이드 다양성의 분자 기반은 유전자 중복(gene duplication)과 신기능화(neofunctionalization)에 있다. 사포닌 골격을 산화하는 시토크롬 P450(cytochrome P450, CYP450) 유전자군 가운데, CYP716 계열은 인삼 게놈 내에서 다수의 파라로그(paralog)를 형성한다 [56]. 각 파라로그는 산화 위치와 입체 선택성이 미세하게 달라, 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD) 또는 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT) 경로 중 하나로 기질을 전환한다. PPD 경로에서는 C-3, C-12 위치에 당(糖)이 부착되고, PPT 경로에서는 C-6 위치에 추가 수산기가 도입된 후 당이 연결되어, 두 아글리콘(aglycone) 계열은 서로 다른 생물활성 스펙트럼을 나타낸다 [6].

당 전이 효소인 UDP-글리코실트랜스퍼레이스(UDP-glycosyltransferase, UGT) 역시 유전자 중복을 통해 확장되었다. 인삼 게놈(Panax ginseng 게놈 크기 약 3.5 Gb)을 분석한 결과, UGT 유전자 수는 모델 식물 Arabidopsis thaliana 대비 약 1.5배에 달하며, 이 가운데 상당수가 사포닌 골격의 특정 수산기에 글루코스(glucose), 람노스(rhamnose), 아라비노스

(arabinose) 등을 전이하는 기능을 수행한다 [9]. 한 개의 수산기에 1–4개의 당이 순차적으로 연결되면서, 동일 아글리콘으로부터도 수십 종의 배당체(glycoside)가 파생된다. 이는 유전자 중복 → 발현 분화 → 기질 특이성 변이라는 진화적 경로가 화학적 다양성으로 직접 번역되는 사례이다.

당 부착 이후의 이차 변형(secondary modification)은 다양성을 한 단계 더 증폭시킨다. 말로닐(malonyl) 진세노사이드는 C-6″ 위치에 말로닐기(malonyl group, −OCOCH₂COOH)가 에스테르 결합하여 생성되며, 홍삼(紅蔘) 제조 과정에서 열에 의해 탈말로닐화(demalonylation)되어 중성 진세노사이드로 전환된다 [19]. 아세틸(acetyl) 유도체, 숙시닐(succinyl) 유도체도 보고되어 있다. 이러한 아실화(acylation) 반응은 분자의 극성(極性)과 막 투과성을 변화시켜, 식물 조직 내 분포와 생물활성 양자에 영향을 미친다. 결과적으로 진세노사이드 다양성은 아글리콘 골격 × 당 조합 × 아실 변형이라는 세 축의 조합 산물이다.

유사한 전략은 다른 사포닌 생산 식물에서도 관찰된다. 감초(甘草, Glycyrrhiza uralensis)는 올레아난(oleanane)형 트리테르페노이드 사포닌인 글리시리진(glycyrrhizin)을 주(主)사포닌으로 축적하면서, β-아미린(β-amyrin) 산화효소(CYP88D6)와 UGT의 조합으로 약 30종의 유도체를 생산한다 [61]. 알팔파(Medicago truncatula)는 60종 이상의 트리테르펜 사포닌을 합성하며, CYP716A12가 핵심 산화효소로 기능한다 [62]. 인삼과 비교할 때, 감초와 알팔파의 사포닌 다양성은 상대적으로 낮은데, 이는 게놈 내 CYP450·UGT 파라로그 수의 차이, 그리고 각 종이 직면하는 초식자·병원균 압력의 차이로 설명된다.

레드 퀸 가설(Red Queen hypothesis)은 이 다양성 유지 메커니즘에 시간 차원을 추가한다. Van Valen [131]이 제안한 이 가설에 따르면, 한 종이 절대적 적응도(absolute fitness)를 향상시키더라도 공진화하는 상대 종의 적응에 의해 상대적 적응도(relative fitness)는 일정하게 유지된다. 식물 이차대사산물에 적용하면, 특정 진세노사이드가 토양 병원균(soil pathogen)에 대해 강한 항진균(antifungal) 활성을 보이더라도, 병원균 집단에

서 해당 사포닌을 분해하는 효소(예: β-글루코시데이스)가 확산되면 그 방어 효과는 감소한다 [21]. 이에 대응하여 식물은 새로운 당 조합이나 아실 변형을 통해 분해 저항성을 갖춘 변이형 사포닌을 생산하게 되며, 이 순환이 구조 다양성의 축적으로 귀결된다.

정량적 관점에서 진세노사이드 다양성을 정리하면, 다마란(dammarane)형 사포닌이 전체의 약 80%를 차지하며, 나머지 20%는 올레아난형(예: ginsenoside Ro)이다 [6]. 다마란형 내에서 PPD계(ginsenoside Rb_1, Rb_2, Rc, Rd 등)와 PPT계(ginsenoside Re, Rg_1, Rg_2, Rf 등)의 비율은 재배 조건, 수확 연령, 가공 방법에 따라 변동하나, 일반적으로 PPD계가 총 사포닌의 60–70%를 점유한다 [22]. 최근 고해상도 질량분석법(high-resolution mass spectrometry, HR-MS)과 분자 네트워킹(molecular networking) 기법을 적용한 비표적 대사체 분석(untargeted metabolomics)에서는, 4년근(年根) 인삼 한 개체에서 80종 이상의 진세노사이드가 동시에 검출되었다 [59]. 이 수치는 단일 개체 수준에서도 레드 퀸 역학이 화학적 다양성을 능동적으로 유지하고 있음을 보여 준다.

진세노사이드 명명법
진세노사이드의 'R'은 'root(뿌리)'의 약어

표 21-5. 인삼과 주요 사포닌 생산 식물의 사포닌 다양성 비교

식물 종	사포닌 골격 유형	보고된 사포닌 수	주요 산화효소(CYP450)	참고문헌
Panax ginseng	다마란형 + 올레아난형	>150	CYP716A47, CYP716A53v2	Han et al., 2013
Panax notoginseng	다마란형	>70	CYP716A47 ortholog	Yang et al., 2014
Glycyrrhiza uralensis	올레아난형	~30	CYP88D6, CYP72A154	Seki et al., 2008
Medicago truncatula	올레아난형	>60	CYP716A12	Carelli et al., 2011
Avena sativa	스피로스탄(spirostane)형	~15	CYP51H10	Qi et al., 2006

크로마토그래피(TLC)에서의 이동 거리(Rf 값) 순서를 반영한다 [63]. 아피케이Rb₁은 Rg₁보다 극성이 높아 TLC 상에서 더 아래(origin 쪽)에 위치한다.

이 절의 핵심 발견으로, Han et al.(2013)은 인삼의 CYP716A47 유전자를 효모(Saccharomyces cerevisiae)에 이종 발현시켜, 다마레네디올-II(dammarenediol-II)가 PPD로 산화

되는 단계를 시험관 내(in vitro)에서 재구성하였다. 효소 활성 측정은 NADPH-의존적 마이크로솜(microsomal) 분획에서 수행되었으며, GC-MS 및 ^{1} ^{3} C-NMR로 산물을 확인하였다. 이 연구는 진세노사이드 다양성의 첫 번째 분기점(PPD vs PPT)이 단일 CYP450 효소의 기질 특이성에 의해 결정됨을 실험적으로 증명하였다 [56].

21.10

진세노사이드의 다마란 골격과 포유류 스테로이드(steroid) 핵은 육안으로도 유사하다. 네 개의 환(環)이 트랜스(trans) 배열로 축합된 구조, 메틸기의 앵귤러(angular) 위치, C-17 측쇄(側鎖)의 존재 등이 공통적이다. 이 유사성은 우연의 산물인가, 아니면 공유된 생합성 기원에서 비롯된 필연적 결과인가. 이 절에서는 두 부류의 화합물이 2,3-산화스쿠알렌(2,3-oxidosqualene)이라는 공통 전구체에서 분기한다는 사실을 추적하고, 이 '계보적 유사성(genealogical similarity)'이 핵수용체(核受容體, nuclear receptor) 결합에 미치는 구조적 함의를 분석한다. 이 분석은 본서 전체의 핵심 논제 — 진세노사이드가 핵수용체에 대해 약하고 무차별적인(promiscuous) 결합을 보이는 이유 — 를 구조화학적으로 뒷받침한다.

스테로이드와 트리테르페노이드 사포닌의 생합성은 모두 메발론산 경로(mevalonate pathway)에서 출발한다. 아세틸-CoA → HMG-CoA → 메발론산(mevalonic acid) → IPP(isopentenyl diphosphate) → FPP(farnesyl diphosphate) → 스쿠알렌(squalene)의 단계는 동물과 식물에서 동일하다 [64]. 스쿠알렌은 스쿠알렌 에폭시데이스(squalene epoxidase)에 의해 2,3-산화스쿠알렌으로 전환되며, 이 지점이 결정적 분기점이다. 동물에서는 라노스테롤 합성효소(lanosterol synthase, LSS)가 2,3-산화스쿠알렌을 라노스테롤(lanosterol)로 고리화하여 콜레스테롤(cholesterol) → 스테로이드 호르몬 경로로 진입시킨다 [65]. 식물에서는 사이클로아르테놀 합성효소(cycloartenol synthase, CAS)가 동일 기질을 사이클로아르테놀(cycloartenol)

로 고리화하여 피토스테롤(phytosterol) 경로로, 또는 다마레네디올 합성효소(dammarenediol synthase, DS)가 다마레네디올-II로 고리화하여 진세노사이드 경로로 보낸다 [66].

이 분기의 분자 메커니즘은 산화스쿠알렌 고리화효소(oxidosqualene cyclase, OSC)의 활성자리(active site) 구조에 있다. LSS와 CAS는 모두 의자-보트-의자-보트(chair-boat-chair-boat) 배열로 기질을 접어 프로토스테릴(protosteryl) 양이온을 경유하지만, DS는 의자-의자-의자-의자(chair-chair-chair-chair) 배열로 기질을 접어 다마레닐(dammarenyl) 양이온을 형성한다 [67]. 이 접힘 양식의 차이가 A/B 환 접합부의 트랜스(LSS, CAS) vs 시스(DS) 배열을 결정하며, 최종 산물의 전체적 3차원 형태(overall 3D shape)를 근본적으로 구분 짓는다. 그러나 C/D 환 접합부와 C-17 측쇄 영역의 공간적 배치는 양쪽에서 높은 유사성을 유지하는데, 이는 핵수용체 리간드 결합 도메인(ligand-binding domain, LBD)이 인식하는 영역과 겹치는 부분이기도 하다.

스테로이드 핵(고난 골격, gonane skeleton, C_{17})과 다마란 골격(C_{30})의 구조적 비교를 보다 체계적으로 수행하면 다음과 같다. 스테로이드 핵은 세 개의 6원환(A, B, C환)과 하나의 5원환(D환)으로 구성된 퍼하이드로사이클로펜타노페난트렌(perhydrocyclopentanophenanthrene) 골격이다. 다마란 골격은 네 개의 6원환(A, B, C, D환)이 축합되어 있으며, D환에 이소프로필리덴(isopropylidene) 측쇄가 연결된다. 따라서 환 수에서 이미 차이가 있고(테트라사이클릭 vs 테트라사이클릭이나 환 크기가 다름), 탄소 수에서도 C_{17} vs C_{30}으로 큰 격차를 보인다. 그럼에도 분자 중첩(molecular superimposition) 분석에서 A–C 환 영역의 RMSD(root-mean-square deviation)는 0.8–1.2 Å 범위로 보고되어, 이 영역의 공간적 일치도가 상당히 높음이 확인되었다 [68].

분자 도킹(molecular docking) 연구는 이 구조적 유사성이 실제 수용체 결합에 번역되는 양상을 보여 준다. Paek et al.(2006)은 ginsenoside Rg_1을 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)의 LBD 결정 구조(PDB: 1M2Z)

분자 닮은꼴의 한계
다마란 골격과 스테로이드 핵 사이의 구조적 유사성은 A-C 환 영역에 국한된다. 다마란의 D 환은 6원환(의자형)인 반면, 스테로이드의 D 환은 5원환(엔벨로프형)이다. 또한 진세노사이드에는 C-3, C-6, C-20 위치에 올리고당(oligosaccharide) 사슬이 부착되어 분자량이 800-1,200 Da에 이르는 반면, 내인성 스테로이드 호르몬(예: 코르티솔 362 Da, 에스트라디올 272 Da)에는 당 잔기가 없다. 이 차이가 결합의 '불완전성' — 즉 약한 친화도와 무차별적 수용체 인식 — 을 구조적으로 설명한다.

에 도킹한 결과, 다마란 골격의 A–C 환이 덱사메타손(dexamethasone)의 스테로이드 핵과 유사한 소수성 포켓(hydrophobic pocket)에 배치되었으나, C-6 및 C-20 위치의 당 사슬이 포켓 외부로 돌출되어 결합 에너지(binding energy)가 덱사메타손 대비 3–4 kcal/mol 불리한 것으로 예측되었다[69]. 이는 Kd 값 기준으로 약 100–1,000배의 친화도 차이에 해당하며, 진세노사이드가 '약한 리간드(weak ligand)'로 작용하는 구조적 근거를 제공한다.

진세노사이드의 핵수용체 결합에서 주목할 또 다른 특성은 무차별성(promiscuity)이다. 동일한 진세노사이드가 GR뿐 아니라 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)[70], 간 X 수용체(liver X receptor, LXR)[71], 퍼옥시솜 증식체 활성화 수용체(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)[72] 등 복수의 핵수용체에 약한 결합을 보이는데, 이는 다마란 골격의 소수성 표면이 핵수용체 LBD의 보존된 소수성 코어(hydrophobic core)와 비특이적으로 상호작용하기 때문으로 해석된다. 핵수용체 슈퍼패밀리(superfamily) 48종 가운데 LBD 소수성 포켓의 형태가 고도로 보존되어 있다는 점[73]을 감안하면, 스테로이드-유사 골격을 가진 화합물이 복수의 수용체에 낮은 친화도로 결합하는 것은 구조적으로 예측 가능한 결과이다.

진화적 시간 척도에서 보면, 식물과 동물의 공통 조상은 약 15억 년 전에 분기하였다[74]. 그러나 메발론산 경로와 스쿠알렌 합성효소(squalene synthase, SQS)는 양쪽 계통에서 고도로 보존되어 있어, 2,3-산화스쿠알렌까지의 생합성 단계는 사실상 동일하다. 이후의 OSC 분화(LSS vs CAS vs DS)는 각 계통의 독립적 적응 과정에서 발생하였으나, 공통 전구체에서 유래한 '분자적 유산(molecular heritage)'이 최종 산물의 형태에 각인되어 있는 것이다. 따라서 진세노사이드와 스테로이드의 구조적 닮음은 '우연(convergence)'이 아니라 '계보적 필연(genealogical consequence)'이다 — 다만 그 유사성은 부분적이며, 이 부분성이 약하고 무차별적인 결합이라는 약리학적 표현형으로 나타난다.

표 21-5. 다마란 골격과 스테로이드 핵의 구조적 비교

비교 항목	다마란 골격 (진세노사이드)	스테로이드 핵 (호르몬)
기본 탄소 수	C_{30} (트리테르펜)	C_{17}–C_{21} (고난/프레그난)
환 구성	6-6-6-6 (테트라사이클릭)	6-6-6-5 (테트라사이클릭)
A/B 환 접합	트랜스 (PPD, PPT형)	트랜스 (5α) 또는 시스 (5β)
D 환 크기	6원환 (의자형)	5원환 (엔벨로프형)
당 부착	C-3, C-6, C-20 (올리고당)	없음
분자량 범위	800 – 1,200 Da	270 – 400 Da
수용성	중간 (배당체)	낮음 (유리형)
핵수용체 친화도	Kd ~ μM 수준 (약한 결합)	Kd ~ nM 수준 (강한 결합)

'분자 의태(molecular mimicry)'라는 개념은 이 맥락에서 유용하다. 면역학에서 분자 의태란 병원체 항원이 숙주 분자와 구조적으로 유사하여 면역 회피 또는 자가면역을 유발하는 현상을 지칭한다 [75]. 진세노사이드의 경우, 식물이 '의도적으로' 포유류 스테로이드를 모방한 것은 아니다 — 공통 전구체에서의 분기가 유사 구조를 남긴 것일 뿐이다. 그러나 결과적으로 진세노사이드는 포유류 핵수용체의 리간드 결합 포켓에 '잘못된 열쇠(wrong key)'처럼 삽입될 수 있으며, 이 잘못된 열쇠가 자물쇠를 완전히 열지는 못하지만 부분적으로 회전시킬 수 있다. 이 '부분적 회전'이 본서에서 제안하는 '약한 다중 조절(weak multi-target modulation)'의 구조화학적 실체이다.

이 절의 핵심 발견으로, Tansakul et al.(2006)은 인삼의 다마레네디올 합성효소(PNA, Panax ginseng dammarenediol synthase) 유전자를 클로닝하고, 해당 효소를 대장균(Escherichia coli)에서 발현시켜 2,3-산화스쿠알렌으로부터 다마레네디올-II가 생성됨을 시험관 내에서 확인하였다. 산물 동정은 GC-MS, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR로 수행되었다. 이 연구는 동물의 라노스테롤 합성효소와 식물의 다마레네디올 합성효소가 동일 기질(2,3-산화스쿠알렌)을 사용하면서도 상이한 산물을 생성하는 '분기 효소(branch-point enzyme)'임을 실험적으로 증명하였으며, 진세노사이드 – 스테로이드 구조 유사성의 생합성적 기원을 확립하였다 [66].

21.11

식물이 초식자와 병원균을 억제하기 위해 생산하는 독성 화합물이 인간에게 치료제로 전용(轉用)되는 현상은 약학사(藥學史)에서 반복적으로 관찰된다. 아스피린(aspirin)의 전구체인 살리신(salicin)은 버드나무(Salix spp.) 껍질의 초식 억제 물질이고 [76], 모르핀(morphine)은 양귀비(Papaver somniferum)의 알칼로이드 방어 체계의 산물이며 [77], 디곡신(digoxin)은 디기탈리스(Digitalis purpurea)의 강심 배당체로서 원래 초식자의 Na^+/K^+-ATPase를 교란하여 심장 독성을 유발하는 방어 물질이다 [78]. 이 사례들은 식물 방어 화합물이 인간 생리학적 표적과 상호작용할 수 있음을, 그리고 용량(dose) 조절을 통해 독성을 치료 효과로 전환할 수 있음을 시사한다. 진세노사이드 역시 이 범주에 속한다.

이 역설의 이론적 틀을 제공하는 개념이 호르메시스(hormesis)이다. Calabrese와 Baldwin [79]은 독성학(toxicology) 문헌의 메타분석을 통해, 다수의 화학물질이 저용량에서 자극(stimulation), 고용량에서 억제(inhibition)를 보이는 이상성 용량-반응 곡선(biphasic dose-response curve)을 나타냄을 체계적으로 기술하였다 [79]. 이 곡선은 고전적 파라켈수스(Paracelsus) 원리 — "모든 물질은 독이다; 독이 아닌 것은 없다; 용량만이 독과 약을 구분한다(Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist)" — 의 현대적 재해석이다. 호르메시스 반응에서 저용량 자극 효과는 일반적으로 대조군 대비 130–160% 범위에 머물며, 이는 미세한 세포 스트레스가 적응 반응(adaptive response)을 유도하는 결과로 해석된다.

제노호르메시스(xenohormesis) 가설은 호르메시스를 종간(種間) 화학 신호의 맥락으로 확장한다. Howitz와 Sinclair [80]는 식물이 환경 스트레스(자외선, 가뭄, 병원균 공격)에 반응하여 생산하는 이차대사산물을 섭취한 동물이, 해당 화합물을 '환경 악화의 화학적 신호'로 감지하여 자체적인 스트레스 방어 경로(예: 시르투인(sirtuin) 활성화, 항산화 효소 유도)를 선제적으로

가동한다고 제안하였다 [80]. 이 가설에 따르면, 레스베라트롤(resveratrol), 커큐민(curcumin), 그리고 진세노사이드와 같은 식물 폴리페놀·테르페노이드는 '독'이 아니라 '화학적 정보(chemical information)'로 기능하며, 동물의 생존 적응도를 높이는 방향으로 선택된 종간 신호 체계의 일부이다.

진세노사이드에서 호르메시스적 용량–반응은 다수의 실험 시스템에서 확인된다. Ginsenoside Rg_1 은 신경세포주(neuronal cell line) SH-SY5Y에서 0.1 – 10 μM 농도 범위에서 세포 생존율(cell viability)을 110 – 140%로 증가시키나, 100 μM 이상에서는 세포독성(cytotoxicity)을 나타낸다 [23]. Ginsenoside Rb_1 은 심근세포(cardiomyocyte) H9c2에서 유사한 이상성 반응을 보이며, 저용량(1 – 20 μM)에서 허혈–재관류(ischemia–reperfusion) 손상에 대한 보호 효과, 고용량(200 μM 이상)에서 세포 사멸(apoptosis) 유도가 관찰된다 [81]. 이 패턴은 진세노사이드가 식물 체내에서는 병원균에 대한 고농도 독성 물질로, 인간 체내에서는 저농도 조절자로 작용한다는 '이중 정체성(dual identity)'을 반영한다.

치료지수(therapeutic index, TI)의 관점에서 진세노사이드를 평가하면, 이들의 급성 독성은 매우 낮아 안전역(safety margin)이 넓다. 인삼 총 사포닌의 마우스 경구 LD_{50}은 약 5 g/kg 이상으로 보고되어, 사실상 비독성에 가깝다 [82]. 한편 약리 활성이 관찰되는 혈중 농도는 일반적으로 0.1 – 10 μM 범위이다. 이 넓은 안전역은 진세노사이드가 핵수용체에 대해 약한 친화도(Kd ~ μM)를 가진다는 사실과 직결된다. 강한 리간드(Kd ~ nM)는 좁은 치료역(narrow therapeutic window)을 가지는 경향이 있는 반면, 약한 리간드는 고용량에서도 수용체를 완전히 점유(full occupancy)하지 못하므로 과도한 수용체 활성화에 의한 독성이 발생하기 어렵다.

[그림 21-4 자리]

X축은 진세노사이드 농도(로그 스케일, 0.01-1000 μM), Y축은 생물학적 반응(% of control). 저용량 영역(0.1-10 μM)에서 대조군 대비 130-160%의 자극 반응(hormetic zone)이 관찰되며, 고용량 영역(>100 μM)에서 대조군 이하로 억제된다. 점선은 대조군 수준(100%)을 표시한다. 회색 영역은 인삼 경구 투여 시 달성 가능한 혈중 농도 범위(0.1-5 μM)로, 호르메시스 자극 구간과 중첩됨을 보여 준다.

Calabrese & Baldwin (2002)의 일반 호르메시스 모델을 진세노사이드 데이터(Lü et al., 2009; Xia et al., 2011)에 적

그림 21-4. 진세노사이드의 호르메시스적 용량-반응 곡선

다중 표적(multi-target) 약물의 개념은 이 맥락에서 중요한 약리학적 시사점을 제공한다. 현대 신약 개발은 '하나의 약물-하나의 표적(one drug-one target)' 패러다임에 기반해 왔으나, 복합 질환(complex disease) — 예컨대 대사증후군(metabolic syndrome), 신경퇴행성 질환, 암(cancer) — 에서는 단일 표적 억제가 보상 경로(compensatory pathway) 활성화를 유발하여 치료 효과가 제한되는 경우가 빈번하다 [83]. 이에 대한 대안으로 '다중 약리학(polypharmacology)' 접근이 부상하였으며, 복수의 표적에 중등도(moderate) 친화도로 동시 결합하는 '더러운 약물(dirty drug)'이 단일 표적 '깨끗한 약물(clean drug)'보다 우월한 임상 결과를 보일 수 있음이 제안되었다 [84]. 진세노사이드는 구조적으로 이 '다중 약리학' 프로파일에 정확히 부합한다: 핵수용체 슈퍼패밀리의 복수 구성원에 약하게 결합하여, 단일 수용체를 과도하게 활성화하지 않으면서 전체적인 내분비·대사 네트워크에 미세한 조절 효과를 발휘한다.

앙투라주 효과(entourage effect) 가설은 다중 약리학을 개별 화합물 수준에서 혼합물 수준으로 확장한다. 이 개념은 원래 내인성 칸나비노이드(endocannabinoid) 시스템에서 제안되었으며 [85], 활성 성분 단독보다 공존하는 비활성·약활성 성분과의 혼합물이 더 큰 생물 효과를 나타내는 현상을 기술한다. 인삼의 경우, PPD계와 PPT계 진세노사이드가 혼합 상태로 존재하면서 서로 다른 핵수용체 아형(subtype)에 동시적으로 약한 신호를 전달하고, 이들의 합산 효과가 개별 진세노사이드의 효과를 초과할 가능성이 제기된다 [11]. 총 사포닌 추출물(total saponin extract)이 개별 순수 진세노사이드보다 일관되게 강한 생물활성을 보이는 다수의 보고 [2]는 이 가설과 부합한다.

이 절의 핵심 발견으로, Attele et al.(1999)은 인삼 사포닌 혼합물의 약리 활성을 체계적으로 비교·분석한 리뷰에서, 총 사포닌 추출물이 개별 ginsenoside Rb_1 , Rg_1 단독 투여 대비 혈당강하(hypoglycemic), 면역 조절(immunomodulatory), 항피로(anti-fatigue) 활성에서 일관되게 우월한 효과를 나타냄을 보고하였다. 이 관찰은 인삼의 치료 효과가 단일 활성 성분이 아니라 다수의 약한 조절자들의 협동적 작용(synergistic action)에 기반함을 시사하며, '방어 물질의 혼합물이 그대로 약이 된다'는 본 절의 역설을 구체적으로 뒷받침한다 [2]00212-9).

21.12

약물 후보 분자의 물리화학적 성질(physicochemical properties)은 생체 내 거동—흡수, 분포, 대사, 배설—을 결정하는 일차 변수이며, 핵수용체(**核受容體**, nuclear receptor) 리간드의 경우 리간드 결합 영역(ligand-binding domain, LBD)에 대한 진입 여부와 결합 친화도(binding affinity)를 좌우한다 [73]. 진세노사이드는 30탄소 다마란(dammarane) 골격에 1–4개의 당 잔기가 부착된 트리테르펜 사포닌(triterpene saponin)이므로, 동일 범주 내에서도 당 사슬의 수와 위치에 따라 물리화학적 프로파일이 크게 달라진다 [6]. 분자량(molecular weight, MW), 분배 계수(partition coefficient, logP), 극성 표면적(polar surface

area, PSA), 수소 결합 공여체·수용체 수 등의 기술자(descriptor)를 체계적으로 정리하면, 핵수용체와의 상호작용 양상을 실험 이전에 상당 부분 예측할 수 있다. 본 절에서는 이 예측의 논리적 근거를 순차적으로 제시한다.

진세노사이드의 분자량은 비당체(aglycone)에서 최대 글리코실화 형태까지 약 460–1110 Da 범위에 분포한다. 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD) 계열의 대표 성분 ginsenoside Rb1($C_{54}H_{92}O_{23}$)은 C-3 위치에 β-D-글루코피라노실-(1→2)-β-D-글루코피라노실 이당류, C-20 위치에 β-D-글루코피라노실-(1→6)-β-D-글루코피라노실 이당류를 보유하여 MW 1109.3 Da에 이른다 [11]. 같은 계열의 Rd(MW 946.2 Da)는 C-20 위치의 말단 포도당 하나가 제거된 형태이고, F_2 (MW 784.1 Da)는 양쪽 위치에 각각 단당 하나만 남은 구조이다. 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT) 계열에서는 Re(MW 947.2 Da)와 Rg1(MW 801.0 Da)이 주요 성분이며, 단당 1개만 보유한 Rh1은 638.9 Da이다 [19]. 비당체인 PPD($C_{30}H_{52}O_3$, MW 460.7 Da)와 PPT($C_{30}H_{52}O_4$, MW 476.7 Da)는 비로소 전형적 저분자 의약품 범위에 진입하지만, 인삼 추출물 내 유리 비당체 비율은 극히 낮다 [86]. 따라서 경구 섭취 시 표적 조직에 도달하는 분자종은 원형(intact) 진세노사이드가 아니라 체내 대사에 의해 당이 순차적으로 제거된 중간 대사체일 가능성이 구조적 관점에서 이미 시사된다.

분배 계수 logP는 지질 이중막(lipid bilayer) 투과성의 핵심 예측 인자이다. 당 사슬이 긴 Rb1의 계산 logP(clogP)는 약 1.0–1.5로 보고되며, 다수의 수산기(hydroxyl group)가 분자 전체의 수층 친화성을 높인다 [87]. Rg1(clogP ~2.0)과 Rh1(clogP ~3.2)은 당 수 감소에 비례하여 지용성이 순차적으로 증가한다. 주요 대사 산물인 compound K(CK, 20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol)는 당 1개만 보유하며 clogP 4.0–5.0 범위의 중간적 지용성을 나타낸다 [88]. 반면 비당체 PPD의 clogP는 7.0 이상으로 추정되어, 과도한 소수성(疏水性, hydrophobicity)이 수용액 내 용해도를 심각하게 제한한다 [89]. 이러한 양친매성(兩親媒性, amphiphilicity)

구배는 당 사슬의 순차적 절단이 분자의 막 투과 특성을 근본적으로 바꾸는 구조적 기전임을 보여 준다. 즉, 진세노사이드의 생체 내 지용성은 고정값이 아니라, 가공 및 체내 대사에 의해 동적으로 변화하는 변수이다.

극성 표면적(PSA)과 수소 결합 능력은 경구 흡수와 혈뇌장벽(blood–brain barrier, BBB) 투과를 예측하는 데 활용된다. Veber 등 [121]은 쥐 경구 생체이용률(生體利用率, bioavailability) 20% 이상인 약물 1100여 종을 분석하여, PSA ≤ 140 Å² 와 회전 가능 결합(rotatable bond) 수 ≤ 10을 경구 흡수의 구조적 한계로 제안하였다. Rb1의 PSA는 약 350 Å² 로 추산되어 이 기준을 2.5배 초과하며, 수소 결합 공여체(H-bond donor, HBD) 14개, 수소 결합 수용체(H-bond acceptor, HBA) 23개로서 전형적 약물(HBD ≤ 5, HBA ≤ 10)의 상한을 크게 넘는다 [90]. Rg1 역시 PSA ~250 Å² , HBD 9, HBA 14로 기준을 초과한다. CK(PSA ~130 Å² , HBD 6, HBA 8)는 경구 흡수 한계선에 근접하며, PPD 비당체(PSA ~60 Å² , HBD 3, HBA 3)는 비로소 양호한 막 투과성을 기대할 수 있는 영역에 위치한다. 이 데이터는 당 사슬 수와 PSA 사이의 거의 선형적 관계를 보여 주며, 탈당화(脫糖化, deglycosylation)가 곧 흡수 개선의 구조적 전제 조건임을 의미한다.

Lipinski의 'Rule of Five'(Ro5) 기준을 진세노사이드에 형식적으로 적용하면, 주요 성분 대부분이 3–4개 항목을 위반한다. Rb1은 MW(1109 〉 500), clogP(일부 계산법에서 기준 초과 가능), HBD(14 〉 5), HBA(23 〉 10) 네 항목 모두를 위반하며, Rg1도 MW·HBD·HBA 세 항목에서 기준을 초과한다 [90]. CK는 MW 622.9 Da로 분자량 기준 하나만 위반하고, PPD 비당체는 clogP 〉 5 한 항목만 위반하여 상대적으로 약물 유사성(drug-likeness)이 높다. 이 분석은 글리코실화된 원형 진세노사이드의 경구 생체이용률이 극히 낮을 것임을 정량적으로 예측한다. 실제 약물동태학(藥物動態學, pharmacokinetics) 연구에서, 쥐에 경구 투여한 Rb1의 절대 생체이용률은 HPLC-MS/MS 분석 기준 약 4.35%, Rg1은 약 18.4%로 보고되었다 [91]. CK의 경

Lipinski의 Rule of Five
Lipinski 등 [^90]이 제안한 경구 약물 필터로, MW ≤ 500 Da , clogP ≤ 5, HBD ≤ 5, HBA ≤ 10의 네 기준 중 2개 이상을 위반하면 경구 흡수가 불량할 가능성이 높다고 예측한다. 숫자가 모두 5의 배수여서 'Rule of Five'로 명명되었다.

구 생체이용률은 약 35%로, 당 제거가 흡수에 미치는 영향이 뚜렷하다[69]. 이 수치들은 Ro5 기반 예측과 높은 정합성을 보인다.

표 21-6. 진세노사이드와 핵수용체 표적 승인 약물의 물리화학적 성질 비교

화합물	MW (Da)	clogP	PSA (Å²)	HBD	HBA	Ro5 위반
Ginsenoside Rb1	1109	~1.2	~350	14	23	4/4
Ginsenoside Rg1	801	~2.0	~250	9	14	3/4
Compound K	623	~4.5	~130	6	8	1/4
PPD (비당체)	461	~7.2	~60	3	3	1/4
Dexamethasone	393	1.8	94	3	6	0/4
Tamoxifen	372	6.3	12	0	1	1/4
Rosiglitazone	357	2.6	72	1	5	0/4

표 21-6은 진세노사이드와 현재 임상에서 핵수용체를 표적으로 사용되는 승인 약물의 물리화학적 성질을 직접 비교한 것이다. 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR) 작용제 dexamethasone(MW 393 Da), 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER) 선택적 조절제 tamoxifen(MW 372 Da), 퍼옥시좀 증식제 활성화 수용체 감마(peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARγ) 작용제 rosiglitazone(MW 357 Da)은 모두 MW 400 Da 이하이며 대부분의 Ro5 기준을 충족한다[92]. 이들 핵수용체의 LBD 결합 주머니(binding pocket) 부피는 약 500–1400 Å³ 범위이며, 리간드는 이 공간 내부에 완전히 매몰(buried)되어 소수성 접촉과 수소 결합 네트워크를 형성한다[73]. 당 사슬을 보유한 원형 진세노사이드는 분자 부피가 결합 주머니를 초과하므로, 물리적으로 깊은 결합이 불가능하다. 다만 PPARγ의 결합 주머니는 약 1400 Å³로 핵수용체 중 가장 크며, CK 또는 소당 진세노사이드가 부분적 결합을 형성할 구조적 여지는 남아 있다.

자연물(天然物, natural product)은 Ro5를 위반하면서도 경구 활성을 나타내는 사례가 다수 보고되어 있으며, 이 화학 공간을 'beyond Rule of 5'(bRo5) 영역이라 한다[93]. 면역 억제제

cyclosporine A(MW 1203 Da, Ro5 4항목 위반)는 용액 내 분자 내 수소 결합에 의한 구조적 위장(conformational camouflage)으로 막 투과성을 확보하며, mTOR 억제제 rapamycin(sirolimus, MW 914 Da)도 유사한 전략을 활용한다[94]. 진세노사이드가 이와 동일한 기전을 사용하는지는 아직 체계적으로 검증되지 않았으나, Rb1의 당 사슬이 수용액에서 분자 내 수소 결합으로 접힘(folding)을 유도할 가능성은 분자 동역학(molecular dynamics) 시뮬레이션에서 시사된 바 있다[2]. 그러나 bRo5 영역에서 성공한 경구 약물은 대부분 환형 펩타이드(cyclic peptide) 또는 마크로라이드(macrolide)로서 고리형 골격이 극성 표면을 내부로 감추는 데 유리한 반면, 진세노사이드의 선형 당 사슬은 위상학적으로 다르므로 동일한 흡수 기전을 가정하기 어렵다. 따라서 진세노사이드의 bRo5 적합성은 아직 미확인 가설의 단계에 있다.

다마란 골격과 스테로이드 핵(steroid nucleus)의 구조적 유사성은 진세노사이드의 핵수용체 결합 가능성에 대한 가장 오래된 근거이다. 두 골격 모두 트랜스 결합된 사환계(trans-fused tetracyclic ring system)를 공유하며, A/B/C/D 환의 의자형(chair) 입체 배치에서 부분적 중첩이 관찰된다 (Leung and Wong, 2010). 그러나 다마란 골격은 스테로이드 대비 C-17 위치에 연장된 측쇄(side chain)와 추가적 5원환을 보유하여, 전체 분자 부피가 20–30% 크다. 분자 도킹(分子 docking, molecular docking) 연구에서 PPD 비당체는 GR·LBD에 대해 예측 결합 에너지 −7 ~ −8 kcal/mol 범위를 나타내는데, 이는 dexamethasone의 −10 ~ −12 kcal/mol 대비 현저히 낮다[95]. CK는 C-20 위치의 단당에 의한 입체 장애(steric hindrance)로 인해 예측 결합 에너지가 −6 ~ −7 kcal/mol 수준으로 더욱 감소한다. Rb1 등 다당 진세노사이드는 도킹 시뮬레이션 자체에서 결합 주머니 진입이 거부되는 경우가 빈번하다. 이러한 인실리코(in silico) 예측은 진세노사이드가 핵수용체에 대해 마이크로몰(μM) 수준의 약한 결합 친화도를 가질 것임을 시사하며, 이는 본서의 핵심 가설인 '약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)' 개념과 정합적이다.

이상의 물리화학적 분석은 약물 개발과 건강기능식품 규제 양 측면에 함의를 갖는다. 신약 개발 관점에서 원형 진세노사이드를 핵수용체 표적 후보로 직접 활용하는 것은 생체이용률 장벽으로 인해 비현실적이며, CK 또는 PPD 비당체를 선도 화합물(lead compound)로 삼아 당 사슬 길이를 최적화하는 반합성(半合成, semi-synthesis) 전략이 대안이 될 수 있다. 건강기능식품 관점에서는, 경구 섭취된 인삼 추출물이 핵수용체에 유의미한 농도로 도달하는 성분은 장내 미생물(腸內微生物, gut microbiota)에 의해 탈당화된 대사체, 특히 CK임을 구조적 분석이 강하게 예측한다. 다음 절(21.13)에서 논의할 가공 공정은 바로 이 탈당화를 인체 밖에서 미리 수행하는 기술적 수단이다. 실제로 CK는 PPARγ 리포터 유전자 분석(reporter gene assay)에서 EC_{50} 약 15–25 μM 범위의 부분 활성을 나타낸다는 세포 기반 연구가 보고되었으며, 이 값은 합성 작용제 rosiglitazone(EC_{50} ~0.04 μM) 대비 약 400–600배 약하지만, '약한 다중 조절자'의 전형적 활성 범위에 해당한다 [88].

21.13

인삼의 가공(加工, processing)은 단순한 보존 기술이 아니라 진세노사이드 조성을 근본적으로 재편하는 화학적 변환 과정이다. 백삼(白蔘, white ginseng), 홍삼(紅蔘, red ginseng), 흑삼(黑蔘, black ginseng), 발효삼(醱酵蔘, fermented ginseng)은 동일한 원료 인삼(Panax ginseng C.A.Meyer)에서 출발하지만, 가공 조건의 차이에 의해 최종 진세노사이드 프로파일이 크게 달라진다 [96]. 21.12절에서 확인한 바와 같이, 핵수용체 결합 가능성은 당 사슬 길이에 반비례하므로, 가공에 의한 탈당화 정도가 곧 핵수용체 상호작용의 잠재력을 결정한다. 본 절에서는 각 가공 방식의 화학적 기전, 진세노사이드 전환 경로, 정량적 조성 변화를 정리하고, 특히 체내 주요 활성 대사체인 compound K(CK)의 생성과 의의를 집중적으로 논의한다.

백삼은 수확한 인삼의 껍질을 벗기거나 벗기지 않은 상태에서 일건(日乾) 또는 열풍(熱風) 건조(40–70 °C)하여 제조한다.

건조 과정에서 진세노사이드의 화학적 변환은 최소한에 그치며, 원래 인삼 뿌리의 진세노사이드 조성이 비교적 잘 보존된다[6]. 주요 성분은 PPD 계열의 Rb1, Rb2, Rc, Rd와 PPT 계열의 Re, Rg1이며, 이들은 모두 2–4개의 당 잔기를 보유한 다당 진세노 사이드이다. 소당(少糖) 또는 비당체 형태의 Rg3, Rh1, Rh2, F_2, CK 등은 백삼에서 미검출이거나 극미량으로만 존재한다[86]. 백삼의 총 사포닌 함량은 건조 중량 기준 약 2–5%이며, 이 값은 재배 조건, 연근(年根) 수, 부위(뿌리·세근·잎)에 따라 변동 한다[19]. 이러한 조성은 백삼이 핵수용체 관점에서 '미가공 기준 선(baseline)'에 해당함을 의미한다.

홍삼의 제조는 신선 인삼을 95–100 °C의 수증기(蒸氣, steam)로 2–3시간 증숙(蒸熟, steaming)한 후 건조하는 공정이다[97]. 이 과정에서 두 가지 주요 화학 변환이 동시에 진행된다. 첫째, 글리코시드 결합(glycosidic bond)의 열적 가수분해(thermal hydrolysis)가 일어나 당 사슬이 순차적으로 절단된다. 둘째, 유리된 환원당(reducing sugar)과 인삼 내 아미노산(주로 arginine, glutamic acid) 사이에 마이야르 반응(Maillard reaction)이 진행되어 갈변(褐變, browning) 산물이 형성된다[98]. 마이야르 반응은 홍삼 특유의 적갈색을 부여하는 동시에 항산화(antioxidant) 활성을 가진 멜라노이딘(melanoidin) 유도체를 생성한다[99]. 산성 조건에서의 글리코시드 결합 절단은 C-20 위치의 당이 C-3 위치보다 우선적으로 제거되는 위치 선택성(regioselectivity)을 나타내는데, 이는 C-20 위치 3차 탄소(tertiary carbon)의 산 감수성(acid lability)에 기인한다[100].

PPD 계열의 열적 전환 경로를 추적하면 다음의 순차적 탈당화가 관찰된다. Rb1(4당)에서 C-20 말단 포도당이 제거되어 Rd(3당)가 생성되고, 이어서 C-3 위치의 외부 포도당이 제거되어 F_2 (2당)가 된다[101]. F_2 에서 C-3 잔여 포도당이 제거되면 CK(1당)가 형성되며, 최종적으로 CK의 C-20 포도당까지 제거되면 PPD 비당체에 도달한다. 이와 별도로, Rb1에서 C-20 위치의 이당류가 한꺼번에 제거되면 Rg3(2당, C-3에만 이당 보유)가 직접 생성되는 경로도 존재한다[102]. Rg3는 C-20 위치에서 수산기의 탈수(dehydration)를 거쳐 Rg5와 Rk1이라는 불포화

(unsaturated) 진세노사이드로 전환되며, 이들은 백삼에서는 검출되지 않는 홍삼 특이 성분이다 [97]. 증숙 온도가 높을수록 Rg3→Rg5/Rk1 탈수 반응이 촉진되므로, 120 °C 증숙 홍삼은 95 °C 증숙 제품 대비 Rg5와 Rk1의 비율이 유의하게 높다.

PPT 계열에서는 Re(3당, C-6에 글루코스-람노스 이당, C-20에 글루코스 단당)로부터 C-6 람노스(rhamnose)가 제거되어 Rg1(2당)이 생성된다 [11]. Rg1에서는 두 가지 경로가 경쟁한다. C-20 포도당이 먼저 제거되면 Rh1(1당, C-6 위치)이 형성되고, 반대로 C-6 포도당이 먼저 제거되면 F1(1당, C-20 위치)이 형성된다 [103]. 두 중간체 모두 최종적으로 PPT 비당체로 수렴한다. 증숙 과정에서는 Rh1 경로가 우세하며, 홍삼의 Rh1 함량은 백삼 대비 3–5배 높다 [96]. PPT 비당체 자체는 높은 소수성으로 인해 증숙 조건에서도 미량만 검출되지만, 장내 미생물에 의한 후속 탈당화를 고려하면 최종 체내 도달 형태는 PPT일 가능성이 있다.

증숙에 의한 정량적 조성 변화를 HPLC-ELSD(evaporative light scattering detection) 분석으로 비교하면, 홍삼의 총 진세노사이드 함량은 백삼 대비 약 80–90% 수준으로 감소한다 [86]. 그러나 이 감소는 다당 진세노사이드의 소실이 소당·비당체 진세노사이드의 증가로 부분적으로 보상되기 때문이며, 성분 다양성은 오히려 증가한다. 백삼에서 6–8종이 전체 사포닌의 약 80%를 차지하는 반면, 홍삼에서는 Rg3, Rg5, Rk1, Rh1, Rh2, F_2 등이 새로 가세하여 15종 이상이 유의미한 비율로 검출된다 [97]. 이는 증숙이 진세노사이드의 '종 다양성(chemical diversity)'을 확장하는 공정임을 의미하며, 핵수용체 상호작용 관점에서는 약한 결합을 형성할 수 있는 후보 분자의 수가 증가하는 것으로 해석할 수 있다.

표 21-7. 가공 방식에 따른 인삼의 진세노사이드 조성 비교

가공 유형	가공 조건	총 사포닌 변화	주요 증가 성분	주요 감소 성분	CK 함량
백삼(白蔘)	건조 (40–70 °C)	기준값 (100%)	—	—	미검출~극미량
홍삼(紅蔘)	증숙 1회 (95–100 °C, 2–3시간)	80–90%	Rg3, Rh1, Rg5, Rk1	Rb1 일부, Re 일부	<0.5 mg/g
흑삼(黑蔘)	증숙–건조 9회 반복 (95–120 °C)	50–70%	Rg3, Rg5, Rk1, Rh2, Rs3	Rb1, Rb2, Rc, Re 대부분 소실	1–3 mg/g
발효삼	미생물 발효 (30–37 °C, 24–72시간)	60–80%	CK, Rh1, F_2	Rb1, Rb2 대부분 전환	10–30 mg/g

흑삼은 증숙과 건조를 9회 이상 반복하여 제조하며, 반복 열처리에 의해 진세노사이드의 탈당화와 탈수 반응이 극단적으로 진행된다 [104]. HPLC-ELSD를 이용한 19종 동시 정량 분석에서, 흑삼의 다당 진세노사이드(Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, Rg1) 함량은 백삼 대비 10% 미만으로 격감하였으며, 대신 Rg3(20(S)- 및 20(R)-이성질체), Rg5, Rk1이 전체 사포닌의 60% 이상을 차지하였다 [104]. 또한 백삼과 홍삼에서는 검출되지 않는 Rs3, Rs4, Rs5 등의 아세틸화(acetylated) 진세노사이드가 흑삼에서 새로 출현한다. 총 사포닌 함량은 백삼 대비 50–70%로 감소하지만, 잔존 성분의 평균 분자량이 현저히 낮으므로 몰(molar) 기준 사포닌 농도는 상대적으로 유지된다. 핵수용체 관점에서 흑삼은 소당·탈수 진세노사이드의 비율이 가장 높은 가공 형태이며, 이론적으로 LBD 진입 가능성이 가장 높은 분자들을 다량 함유하는 제제이다.

발효(**醱酵**, fermentation)는 미생물의 효소적 활성을 이용하여 진세노사이드의 당 사슬을 온화한 조건에서 절단하는 공정이다. Lactobacillus plantarum, Bifidobacterium longum 등의 유산균(lactic acid bacteria)은 세포 외 또는 세포벽 결합형 β-글루코시다아제(β-glucosidase)를 분비하여 진세노사이드의 β-글리코시드 결합을 선택적으로 가수분해한다 [101]. 발효 조건(30–37 °C, pH 5.5–7.0, 24–72시간)에서 Rb1은 Rd → F_2 → CK의 순서로 전환되며, 발효 72시간 후에는 Rb1의

85% 이상이 CK로 전환되었다는 보고가 있다 (Chi and Ji, 2005). Leuconostoc citreum 등 김치 유래 유산균도 유사한 전환 활성을 나타내며, 이는 전통 발효 식품 문화권에서 인삼의 발효 이용이 경험적으로 축적된 배경을 시사한다 [105]. 열 가공과 달리 발효에서는 탈수 반응이 일어나지 않으므로 Rg3, Rg5, Rk1 등의 탈수 산물은 생성되지 않으며, CK가 압도적 주산물이 된다는 점이 홍삼·흑삼과의 핵심적 차이이다.

곰팡이(fungi)와 효소 공학적 접근도 진세노사이드 전환에 활용된다. Aspergillus niger의 β-글루코시다아제는 Rb1을 CK로 전환하는 데 높은 효율을 보이며, 초고열균(hyperthermophile) Pyrococcus furiosus 유래의 내열성 β-글리코시다아제는 80 °C에서도 Rb1→Rd→F_2 →CK→PPD 전 경로를 촉매한다 [106]. 이러한 효소적 전환은 미생물 발효 대비 반응 시간이 짧고(6–24시간) 부산물이 적다는 장점이 있으나, 효소 비용과 대규모 생산 확장성(scalability)이 과제로 남아 있다. 한편 재조합(recombinant) β-글루코시다아제를 대장균(Escherichia coli)에서 발현시켜 CK를 대량 생산하는 연구도 진행되고 있으며, 이는 CK의 핵수용체 연구용 시약 확보에 실질적 기여를 하고 있다.

가공에 의한 체외(in vitro) 전환과는 별도로, 경구 섭취된 원형 진세노사이드는 장내 미생물(gut microbiota)에 의해 체내에서 순차적 탈당화를 거친다. Kim [9]은 장내 미생물 매개 진세노사이드 약물동태학을 종합하면서, PPD 계열 진세노사이드가 인간 대장에서 Bacteroides, Eubacterium, Bifidobacterium 속(屬) 세균의 β-글루코시다아제에 의해 Rb1→Rd→F_2 →CK→PPD 경로로 전환됨을 정리하였다 [9]. 이 과정은 체외 발효와 동일한 화학 경로를 따르지만, 개인의 장내 미생물 군집(microbiome) 구성에 따라 전환 속도와 최종 대사체 비율이 크게 달라진다 [87]. 쥐에서 Rb1을 경구 투여한 후 혈장 내 CK가 검출되기까지의 지연 시간(lag time)은 6–12시간이며, 이는 대장 도달 후 미생물 전환에 소요되는 시간을 반영한다 [107]. 무균(germ-free) 쥐에서는 CK가 전혀 생성되지 않아, 장내 미생물이 CK 형성의 필수 매개자임이 확인되었다 [103]. 이 발견은 인삼의 핵수용체 활성이 숙주–미생물 공생(symbiosis)의 맥락에서만 완전히 이해될

수 있음을 의미한다.

[그림 21-3 자리]

PPD 계열: Rb1(4당) → Rd(3당) → F_2(2당) → compound K(1당) → PPD 비당체. PPT 계열: Re(3당) → Rg1(2당) → Rh1 또는 F1(각 1당) → PPT 비당체. 별도 경로로 Rb1 → Rg3(2당) → Rg5/Rk1(탈수 산물)이 존재한다. 증숙·발효·장내 미생물 대사 모두 동일 경로를 따르되, 반응 온도·촉매·선택성이 다르다.

Hasegawa et al., 1996; Kim, 2018을 기반으로 재구성

그림 21-3. 진세노사이드의 가공·대사 전환 경로 개요

Compound K의 화학 구조
20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol. 분자식 $C_{36}H_{62}O_8$, MW 622.9 Da. PPD 비당체의 C-20 위치에 포도당 1분자가 β-글리코시드 결합으로 연결된 구조이며, C-3 수산기는 유리 상태로 남아 있다.

Compound K(CK)는 PPD 계열 진세노사이드의 주요 장내 대사 산물이자, 발효 인삼의 핵심 활성 성분이다. 화학명은 20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol이며, 분자식 $C_{36}H_{62}O_8$, MW 622.9 Da이다[88]. CK는 원래 인삼에는 존재하지 않거나 극미량만 존재하며, Rb1, Rb2, Rc 등의 다당 진세노사이드가 장내 세균 또는 발효 미생물의 β-글루코시다아제에 의해 단계적으로 탈당화될 때 생성되는 '2차 대사체(secondary metabolite)'이다. Hasegawa 등[103]은 인간 분변(糞便) 미생물 배양액에서 Rb1을 기질로 사용한 혐기(嫌氣) 배양 실험을 통해, 37 °C에서 48시간 배양 시 Rb1의 80% 이상이 CK로 전환됨을 HPLC로 정량하였다. CK는 21.12절의 물리화학적 분석에서 확인한 바와 같이 당 1개만 보유하여 clogP ~4.5, PSA ~130 Å² 로 경구 흡수 한계선에 근접하며, Ro5 위반이 1항목(MW)에 불과하다. 이 성질은 CK를 원형 진세노사

이드와 비당체 사이의 '약리학적 최적점(pharmacological sweet spot)'에 위치시킨다.

CK의 약리학적 중요성은 핵수용체 연구의 맥락에서 특별한 의미를 갖는다. 세포 기반 리포터 유전자 분석(reporter gene assay)에서 CK는 PPARγ 전사 활성을 농도 의존적으로 증가시키며, 이 효과는 PPARγ 길항제(antagonist) GW9662에 의해 차단된다 (Lee and Kim, 2014). 간세포(hepatocyte) 배양 실험에서 CK는 간 X 수용체(liver X receptor, LXR)의 표적 유전자인 ABCA1과 ABCG1의 발현을 증가시키는 것으로 보고되었으며, 이는 LXR 활성화를 시사하는 간접 증거이다 [8]. 또한 CK는 GR 매개 전사 억제(transrepression)를 통해 염증성 사이토카인(cytokine) 발현을 감소시키는 작용이 보고되었는데, 이때의 유효 농도는 5–20 μM 범위로 dexamethasone(nM 범위) 대비 약 1000배 높다 [95]. 이러한 다수의 핵수용체 경로에 대한 마이크로몰 수준의 약한 동시적 조절은, CK가 '약한 다중 조절자'의 분자적 실체에 가장 근접한 후보임을 시사한다. 5부에서 다룰 결합 증거(binding evidence)의 상당 부분은 바로 CK를 대상으로 축적된 것이다.

CK의 체내 약물동태학적 특성은 전신 순환(systemic circulation)에 도달하는 주요 진세노사이드 대사체로서의 지위를 뒷받침한다. 쥐에서 CK를 경구 투여하면 절대 생체이용률은 약 35%에 달하며, 이는 Rb1(~4%)이나 Rg1(~18%) 대비 현저히 높다 [69]. 혈장 최고 농도(Cmax) 도달 시간(Tmax)은 약 4–6시간이고, 반감기($t_{1/2}$)는 약 16–22시간으로 비교적 긴 체내 체류를 보인다. 흥미롭게도, 원형 Rb1을 경구 투여해도 혈장에서 주로 검출되는 형태는 CK이며, Rb1 자체의 혈장 농도는 매우 낮다 [87]. 이는 인삼 경구 섭취 시 혈중에서 핵수용체에 실제로 노출되는 분자종이 원형 진세노사이드가 아닌 CK임을 약물동태학적으로 확인하는 결과이다. 발효 인삼 제품에서 CK를 미리 형성시켜 공급하면 장내 미생물 전환 단계를 우회하여 개인 간 변이(interindividual variability)를 줄이고 Cmax를 2–3배 높일 수 있다는 임상 약물동태 예비 연구가 보고된 바 있다 [9].

21.14

제21장은 진세노사이드라는 분자의 화학적 정체를 밝히는 것에서 출발하여, 이 분자가 인간 핵수용체와 상호작용할 수 있는지를 물리화학적으로 예측하는 단계까지 진행하였다. 이 과정에서 도출된 핵심 결론은 세 가지로 요약된다. 첫째, 진세노사이드는 다마란 골격이라는 공통 모체에 당 사슬의 종류, 수, 위치가 다른 수십 종의 변이체(variant)가 존재하는 구조적으로 다양한 화합물군이다 [11]. 둘째, 이 구조적 다양성은 분자량 460–1110 Da, clogP 1–7 이상, PSA 60–350 Å² 에 이르는 넓은 물리화학적 공간을 포괄하며, 당 사슬 수에 따라 약물 유사성이 극적으로 변화한다. 셋째, 가공(증숙, 발효)과 체내 장내 미생물 대사에 의해 다당 진세노사이드가 소당·비당체 형태로 전환되며, 이 가운데 CK가 전신 순환에 도달하는 주요 활성 형태이다 [9].

물리화학적 관점에서 가장 중요한 결론은 Lipinski의 Rule of Five 분석이 제공한다. 원형 진세노사이드(Rb1, Rg1 등)는 Ro5 기준을 3–4개 위반하여 경구 생체이용률이 극히 낮을 것으로 예측되며, 실제 동물 실험 데이터가 이를 확인한다 [91]. 이는 인삼 추출물의 경구 섭취가 혈중에서 원형 진세노사이드의 유의미한 농도를 확보하기 어렵다는 것을 의미하며, 인삼의 생체 효과를 원형 성분의 직접 작용으로만 설명하려는 시도에 근본적 한계가 있음을 시사한다. 반면 CK(Ro5 위반 1항목, 경구 생체이용률 ~35%)와 PPD 비당체(Ro5 위반 1항목)는 약물 유사성이 상대적으로 높으며, 특히 CK는 '약한 다중 조절자'의 분자적 실체로서 가장 유력한 후보이다 [88].

가공과 대사의 관점에서는, 백삼→홍삼→흑삼으로의 열 가공 심화가 진세노사이드의 평균 분자량을 낮추고 핵수용체 LBD 진입 가능성이 높은 소당·탈수 진세노사이드의 비율을 증가시킴이 확인되었다 [104]. 발효는 CK를 선택적으로 대량 생산하는 데 가장 효율적인 공정이며, 열 가공에서는 탈수 산물(Rg5, Rk1)이 주로 생성되는 반면 발효에서는 탈수 없이 CK가 축적된다는 경로적 차이가 있다 (Chi and Ji, 2005). 장내 미생물 매개 체내 전환은 발효와 동일한 화학 경로를 따르되, 개인 간 미생물 군집

차이에 의한 변이가 크다는 점이 임상 적용의 과제이다 [9]. 이러한 가공·대사 경로의 이해는 핵수용체 연구에서 어떤 진세노사이드 형태를 시험 대상으로 삼아야 하는지를 결정하는 실험 설계의 전제 조건이 된다.

제22장에서는 진세노사이드의 입체화학(立體化學, stereochemistry)을 심화하여 다룬다. 다마란 골격의 C-20 위치 비대칭 탄소(asymmetric carbon)에서 발생하는 20(S)/20(R) 에피머(epimer) 쌍의 구조적 차이, 당 잔기의 아노머(anomer) 배치, 그리고 이들이 핵수용체 LBD 내 결합 기하학(binding geometry)에 미치는 영향을 분석할 것이다. 입체 이성질체 간의 활성 차이는 진세노사이드-핵수용체 상호작용의 구조-활성 관계(structure-activity relationship, SAR)를 밝히는 핵심 단서이며, 21장에서 논의한 물리화학적 성질만으로는 포착되지 않는 3차원적 적합성(three-dimensional complementarity)의 문제를 다룬다.

제23장은 약물동태학(pharmacokinetics)의 정량적 분석에 할애된다. 21장에서 정성적으로 예측한 낮은 생체이용률을 구체적 약물동태 파라미터—AUC(area under the curve), Cmax, Tmax, 반감기($t_{1/2}$), 분포 용적(Vd), 청소율(clearance)—로 정량화하고, 동물 종(쥐, 개, 인간) 간 차이를 비교할 것이다 [69]. 또한 진세노사이드의 조직 분포(tissue distribution), 단백질 결합률(protein binding), 대사 효소(CYP450 등)와의 상호작용을 분석하여, 핵수용체가 발현되는 표적 장기(간, 지방 조직, 면역세포)에서의 실제 도달 농도를 추정한다. 이 장은 21장의 물리화학적 예측이 체내에서 얼마나 정확한지를 검증하는 역할을 한다.

5부(Part 5)는 진세노사이드와 핵수용체 사이의 결합 증거(binding evidence)를 체계적으로 검토한다. 결합 증거는 엄밀도(rigor)에 따라 위계를 형성하며, 인실리코 분자 도킹(in silico molecular docking) → 무세포 시험관 내 결합 분석(cell-free in vitro binding assay) → 세포 기반 전사 활성화 분석(cell-based transactivation assay) → 동물 모델 생체 내 검증(in vivo validation) → 인간 임상 시험(clinical trial)의 순서로 증거의 신뢰도가 높아진다 [92]. 현재까지 축적된 진세노사이드-

핵수용체 결합 증거는 인실리코와 세포 기반 수준에 집중되어 있으며, 인체 대상 직접 결합 증거는 극히 제한적이다. 5부는 이 위계를 따라 기존 문헌을 정리하고, 각 수준에서의 증거 강도와 한계를 평가한다.

이 책이 제기하는 중심 물음은 다음과 같이 재진술할 수 있다: 식물이 초식동물 방어를 위해 진화시킨 트리테르펜 사포닌이 인간 핵수용체의 리간드 결합 주머니에 유의미한 방식으로 결합할 수 있는가? 21장의 분석은 이 물음에 조건부 긍정의 예측을 제공한다. 원형 진세노사이드는 물리화학적으로 핵수용체 결합에 부적합하지만, 가공 또는 체내 대사에 의해 생성되는 CK 및 소당 진세노사이드는 LBD 진입이 가능한 크기와 극성을 갖추며, 구조적으로 스테로이드 핵과 부분적 유사성을 보인다 (Leung and Wong, 2010). 다만 예측되는 결합 친화도는 마이크로몰 수준으로, 합성 핵수용체 리간드(나노몰 수준) 대비 100–1000배 약하다. '약한 다중 조절자' 가설의 핵심은 바로 이 약한 결합이 다수의 핵수용체에 동시에 작용하여 단일 표적 강력 작용제와 질적으로 다른 생리적 효과를 산출할 수 있다는 것이다.

이상의 예측에는 명확한 한계가 존재한다. 첫째, 물리화학적 기술자(descriptor) 기반 예측은 분자의 3차원 구조와 동적 유연성(conformational flexibility)을 충분히 반영하지 못한다. 둘째, 분자 도킹의 예측 결합 에너지는 용매화(solvation) 효과와 엔트로피 기여를 단순화하므로, 실험적 결합 친화도와 상관관계가 제한적이다 [95]. 셋째, 세포 기반 전사 활성화 분석에서 관찰되는 효과가 반드시 핵수용체 LBD에 대한 직접 결합을 증명하는 것은 아니며, 상위 신호 전달 경로를 경유한 간접 효과일 가능성을 배제할 수 없다. 넷째, 핵수용체 활성 측정에 사용된 진세노사이드 농도(5–50 μM)가 실제 인체 혈장 내 도달 농도(Cmax ~0.5–2 μM for CK)를 상회하는 경우가 많아, 생리적 관련성(physiological relevance)에 의문이 제기된다 [69]. 이러한 한계의 극복은 5부 이후의 과제이다.

현재 확인 가능한 연구 공백(research gap)은 다음과 같다. 첫째, CK 이외의 소당 진세노사이드(F_2, Rh1, Rg3 등)와 핵수용체 사이의 결합 데이터가 부족하다. 둘째, CK와 핵수용체의 공

결정 구조(co-crystal structure)가 아직 보고되지 않아, 결합 모드(binding mode)에 대한 원자 수준의 이해가 결여되어 있다. 셋째, 진세노사이드가 핵수용체의 보조 조절 단백질(coregulator) 동원에 미치는 영향, 즉 완전 작용제/부분 작용제 / 길항제 여부를 구별하는 기능적 분석이 체계적으로 수행되지 않 았다. 넷째, 핵수용체 아형(subtype) 간 선택성 프로파일—예를 들어 CK가 PPAR γ, LXR, FXR, GR에 대해 각각 어떤 상대적 친화도를 보이는지—에 대한 비교 데이터가 미흡하다. 이러한 공백의 체계적 충전이 '약한 다중 조절자' 가설을 검증 가능한 이 론으로 발전시키는 전제 조건이다. 다음 장부터 시작되는 분석 이 이 공백의 일부를 메우게 될 것이며, 특히 CK-PPAR γ 상호 작용에 대해서는 방사성 리간드 결합 분석(radioligand binding assay)과 표면 플라스몬 공명(surface plasmon resonance, SPR) 데이터가 축적되고 있음이 최근 보고되었다 [9].

참고문헌

1. Chawla, A., Repa, J. J., Evans, R. M., & Mangelsdorf, D. J. (2001). Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science*, 294(5548), 1866–1870. https://doi.org/10.1126/science.294.5548.1866

2. Attele, A. S., Wu, J. A., & Yuan, C. S. (1999). Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. *Biochemical Pharmacology*, 58(11), 1685–1693. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00212-9

3. Yun, T. K. (2001). Brief introduction of Panax ginseng C.A. Meyer. *Journal of Korean Medical Science*, 16(Suppl), S3–S5. https://doi.org/10.3346/jkms.2001.16.S.S3

4. Court, W. E. (2000). Ginseng: The genus Panax. Harwood Academic Publishers. https://doi.org/10.1201/9781482293210

5. Shibata, S., Tanaka, O., Ando, T., Sado, M., Tsushima, S., & Ohsawa, T. (1965). Chemical studies on oriental plant drugs. XIV. Protopanaxadiol, a genuine sapogenin of ginseng saponins. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 14(6), 595–600. https://doi.org/10.1248/cpb.14.595

6. Christensen, L. P. (2009). Ginsenosides: chemistry, biosynthesis, analysis, and potential health effects. *Advances in Food and Nutrition Research*, 55, 1–99. https://doi.org/10.1016/S1043-4526(08)00401-4

7. Lee, Y. J., Chung, E., Lee, K. Y., Lee, Y. H., Huh, B., & Lee, S. K. (1997). Ginsenoside-Rg1, one of the major active molecules from Panax ginseng, is a functional ligand of glucocorticoid receptor. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 133(2), 135–140. https://doi.org/10.1016/S0303-7207(97)00163-0

8. Han GC, Ko SK, Sung JH, Chung SH. (2007). Compound K enhances insulin secretion with beneficial metabolic effects in db/db mice. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 55(26), 10641–10648. https://doi.org/10.1021/jf0722598

9. Kim DH. (2018). Gut microbiota-mediated pharmacokinetics of ginseng saponins. Journal of Ginseng Research, 42(3), 255–263. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.04.011

10. Patwardhan, B., Vaidya, A. D. B., & Chorghade, M. (2004). Ayurveda and natural products drug discovery. *Current Science*, 86(6), 789–799. https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.07.024

11. Qi, L. W., Wang, C. Z., & Yuan, C. S. (2011). Ginsenosides from American ginseng: chemical and pharmacological diversity. Phytochemistry, 72(8), 689–699. https://doi.org/10.1016/j.phytchem.2011.02.012

12. Choi, K. T. (2008). Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean Panax ginseng C.A. Meyer. *Acta Pharmacologica Sinica*, 29(9), 1109–1118. https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00869.x

13. Yi, T., Lowry, P. P., Plunkett, G. M., & Wen, J. (2004). Chromosomal evolution in Araliaceae and close relatives. *Taxon*, 53(4), 987–1005. https://doi.org/10.2307/4135565

14. Dong, L., Xu, J., Zhang, L., Yang, J., Liao, B., Li, X., & Chen, S. (2018). High-throughput sequencing technology reveals that continuous cropping of American ginseng results in changes in the microbial community in arable soil. *Chinese Medicine*, 12, 18. https://doi.org/10.1186/s13020-017-0139-8

15. Bais, H. P., Weir, T. L., Perry, L. G., Gilroy, S., & Vivanco, J. M. (2006). The role of root exudates in rhizosphere interactions with plants and other organisms. *Annual Review of Plant Biology*, 57, 233–266. https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.57.032905.105159

16. McKey, D. (1974). Adaptive patterns of alkaloid physiology. *The American Naturalist*, 108(961), 305–320. https://doi.org/10.1086/282909

17. Vincken, J. P., Heng, L., de Groot, A., & Gruppen, H. (2007). Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom. *Phytochemistry*, 68(3), 275–297. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.10.008

18. Xu, J., Chu, Y., Liao, B., Xiao, S., Yin, Q., Bai, R., Su, H., Dong, L., Li, X., Qian, J., Zhang, J., Zhang, Y., Zhang, X., Wu, M., Zhang, J., Li, G., Zhang, L., Chang, Z., Zhang, Y., ... Chen, S. (2017). Panax ginseng genome examination for ginsenoside biosynthesis. *GigaScience*, 6(11), gix093. https://doi.org/10.1093/gigascience/gix093

19. Shin, B. K., Kwon, S. W., & Park, J. H. (2015). Chemical diversity of ginseng saponins from Panax ginseng. *Journal of Ginseng Research*, 39(4), 287–298. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.12.005

20. Han, J. Y., Kim, H. J., Kwon, Y. S., & Choi, Y. E. (2006). The Cyt P450 enzyme CYP716A47 catalyzes the formation of protopanaxadiol from dammarenediol-II during ginsenoside biosynthesis in Panax ginseng. *Plant and Cell Physiology*, 47(12), 1653–1662. https://doi.org/10.1093/pcp/pcl032

21. Augustin, J. M., Kuzina, V., Andersen, S. B., & Bak, S. (2011). Molecular activities, biosynthesis and evolution of triterpenoid saponins. Phytochemistry, 72(6), 435–457. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.12.010

22. Kim, Y. J., Zhang, D., & Yang, D. C. (2012). Biosynthesis and biotechnological production of ginsenosides. Biotechnology Advances, 33(6), 717–735. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2013.01.001

23. Lü, J. M., Yao, Q., & Chen, C. (2009). Ginseng compounds: an update on their molecular mechanisms and medical applications. *Current Vascular Pharmacology*, 7(3), 293–302. https://doi.org/10.2174/157016109788340767

24. Fuzzati, N. (2004). Analysis methods of ginsenosides. *Journal of Chromatography B*, 812(1–2), 119–133. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.07.039

25. Wan, J. Y., Fan, Y., Yu, Q. T., Ge, Y. Z., Yan, C. P., Alolga, R. N., Li, P., Ma, Z. H., & Qi, L. W. (2015). Integrated evaluation of malonyl ginsenosides, ginsenosides and polyacetylenes in fresh and processed ginseng. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 107, 89–97. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.11.014

26. Korchowiec, B., Gorczyca, M., Wojszko, K., Janikowska, M., Henry, M., & Rogalska, E. (2015). Impact of diosgenin-based saponins on the model lipid membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, 1848(8), 1963–1973. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.06.007

27. Francis, G., Kerem, Z., Makkar, H. P. S., & Becker, K. (2002). The biological action of saponins in animal systems: a review. *British Journal of Nutrition*, 88(6), 587–605. https://doi.org/10.1079/BJN2002725

28. Sparg, S. G., Light, M. E., & van Staden, J. (2004). Biological activities and distribution of plant saponins. *Journal of Ethnopharmacology*, 94(2–3), 219–243. https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.05.016

29. Lorent, J. H., Quetin-Leclercq, J., & Mingeot-Leclercq, M. P. (2014). The amphiphilic nature of saponins and their effects on artificial and biological membranes and potential consequences for red blood cells and cancer cells. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 12(44), 8803–8822. https://doi.org/10.1039/C4OB01652A

30. Fraenkel, G. S. (1959). The raison d'être of secondary plant substances. Science, 129(3361), 1466–1470. https://doi.org/10.1126/science.129.3361.1466

31. Rhoades, D. F. (1979). Evolution of plant chemical defense against herbivores. In G. A. Rosenthal & D. H. Janzen (Eds.), Herbivores: Their interaction with secondary plant metabolites (pp. 3–54). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-597180-5.50008-4

32. Wittstock, U., & Gershenzon, J. (2002). Constitutive plant toxins and their role in defense against herbivores and pathogens. Current Opinion in Plant Biology, 5(4), 300–307. https://doi.org/10.1016/S1369-5266(02)00264-9

33. Rahman, M., & Punja, Z. K. (2005). Biochemistry of ginseng root tissues affected by rusty root symptoms. Plant Physiology and Biochemistry, 43(12), 1103–1114. https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2005.09.004

34. Reeleder, R. D., & Brammall, R. A. (1994). Pathogenicity of Pythium species, Cylindrocarpon destructans, and Rhizoctonia solani to ginseng seedlings in Ontario. Canadian Journal of Plant Pathology, 16(4), 311–316. https://doi.org/10.1080/07060669409500737

35. Morrissey, J. P., & Osbourn, A. E. (1999). Fungal resistance to plant antibiotics as a mechanism of pathogenesis. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 63(3), 708–724. https://doi.org/10.1128/MMBR.63.3.708-724.1999

36. Rice, E. L. (1984). Allelopathy (2nd ed.). Academic Press. https://doi.org/10.1016/C2009-0-02573-0

37. Jiao, X. L., Zhang, X. S., Lu, X. H., Qin, R., Bi, Y. M., & Gao, W. W. (2012). Effects of maize straw mulch on Panax notoginseng continuous cropping soil and root rot disease. Chinese Journal of Applied Ecology, 23(5), 1323–1329. https://doi.org/10.13287/j.1001-9332.2012.0180

38. Wen, J., & Zimmer, E. A. (1996). Phylogeny and biogeography of Panax L. (the ginseng genus, Araliaceae): inferences from ITS sequences of nuclear ribosomal DNA. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 6(2), 167–177. https://doi.org/10.1006/mpev.1996.0069

39. Li, T. S. C., Mazza, G., Cottrell, A. C., & Gao, L. (1996). Ginsenosides in roots and leaves of American ginseng. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 44(3), 717–720. https://doi.org/10.1021/jf950309f

40. Wang, C. Z., Wu, J. A., McEntee, E., & Yuan, C. S. (2006). Saponins composition in American ginseng leaf and berry assayed by high-performance liquid chromatography. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 54(6), 2261–2266. https://doi.org/10.1021/jf052993w

41. Xu, D., Huang, P., Yu, Z., Xing, D. H., Ouyang, S., & Xing, G. (2019). Efficacy and safety of Panax notoginseng saponin therapy for acute intracerebral hemorrhage, meta-analysis, and mini review of potential mechanisms of action. Frontiers in Neurology, 10, 1–12. https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00933

42. Morita, T., Kasai, R., Tanaka, O., Zhou, J., Yang, T. R., & Shoji, J. (1985). Chemical and morphological study on Chinese Panax japonicus C.A. Meyer and related plants. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 33(12), 5411–5418. https://doi.org/10.1248/cpb.33.5411

43. Nguyen, M. D., Kasai, R., Ohtani, K., Ito, A., Nguyen, T. N., Yamasaki, K., & Tanaka, O. (1994). Saponins from Vietnamese ginseng, Panax vietnamensis Ha et Grushv. collected in central Vietnam. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 42(1), 115–122. https://doi.org/10.1248/cpb.42.115

44. Wan, J. B., Li, S. P., Chen, J. M., & Wang, Y. T. (2006). Chemical characteristics of three medicinal plants of the Panax genus determined by HPLC-ELSD. Journal of Separation Science, 29(14), 2190–2196. https://doi.org/10.1002/jssc.200600091

45. Shi, W., Wang, Y., Li, J., Zhang, H., & Ding, L. (2007). Investigation of ginsenosides in different parts and ages of Panax ginseng. Food Chemistry, 102(3), 664–668. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.05.053

46. Proctor, J. T. A., & Bailey, W. G. (1987). Ginseng: Industry, botany, and culture. Horticultural Reviews, 9, 187–236. https://doi.org/10.1002/9781118060827.ch5

47. Kim, Y. K., Yoo, D. S., Xu, H., Park, N. I., Kim, H. H., Choi, J. E., & Park, S. U. (2009b). Ginsenoside content of berries and roots of three typical Korean ginseng (Panax ginseng) cultivars. Natural Product Communications, 4(7), 903–906. https://doi.org/10.1177/1934578X0900400705

48. Rahimi, S., Kim, Y. J., & Yang, D. C. (2015). Production of ginseng saponins: Elicitation strategy and signal transductions. Applied Microbiology and Biotechnology, 99(17), 6987–6996. https://doi.org/10.1007/s00253-015-6806-8

49. Xie, J. T., Shao, Z. H., Vanden Hoek, T. L., Chang, W. T., Li, J., Mehendale, S., ... & Yuan, C. S. (2004). Antioxidant effects of ginsenoside Re in cardiomyocytes. European Journal of Pharmacology, 532(3), 201–207. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.12.080

50. Lichtenthaler, H. K. (1999). The 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate pathway of isoprenoid biosynthesis in plants. Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology, 50, 47–65. https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.50.1.47

51. Chappell, J. (2002). The genetics and molecular genetics of terpene and sterol origami. Current Opinion in Plant Biology, 5(2), 151–157. https://doi.org/10.1016/S1369-5266(02)00241-X

52. Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (1990). Regulation of the mevalonate pathway. Nature, 343(6257), 425–430. https://doi.org/10.1038/343425a0

53. Lee, M. H., Jeong, J. H., Seo, J. W., Shin, C. G., Kim, Y. S., In, J. G., ... & Choi, Y. E. (2004). Enhanced triterpene and phytosterol biosynthesis in Panax ginseng overexpressing squalene synthase gene. Plant and Cell Physiology, 45(8), 976–984. https://doi.org/10.1093/pcp/pch126

54. Haralampidis, K., Trojanowska, M., & Osbourn, A. E. (2002). Biosynthesis of triterpenoid saponins in plants. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology, 75, 31–49. https://doi.org/10.1007/3-540-44604-4_2

55. Han, J. Y., Hwang, H. S., Choi, S. W., Kim, H. J., & Choi, Y. E. (2012). Cytochrome P450 CYP716A53v2 catalyzes the formation of protopanaxatriol from protopanaxadiol during ginsenoside biosynthesis in Panax ginseng. Plant and Cell Physiology, 53(9), 1535–1545. https://doi.org/10.1093/pcp/pcs106

56. Han, J. Y., Kim, M. J., Ban, Y. W., Hwang, H. S., & Choi, Y. E. (2013). The involvement of β-amyrin 28-oxidase (CYP716A52v2) in oleanane-type ginsenoside biosynthesis in Panax ginseng. Plant and Cell Physiology, 54(12), 2034–2046. https://doi.org/10.1093/pcp/pct141

57. Wang, P., Wei, Y., Fan, Y., Liu, Q., Wei, W., Yang, C., ... & Yuan, Y. (2015). Production of bioactive ginsenosides Rh2 and Rg3 by metabolically engineered yeasts. Metabolic Engineering, 29, 97–105. https://doi.org/10.1016/j.ymben.2015.03.003

58. Kim, Y. J., Zhang, D., & Yang, D. C. (2014). Biosynthesis and biotechnological production of ginsenosides. Biotechnology Advances, 33(6), 717–735. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2013.12.006

59. Yang, W. Z., Hu, Y., Wu, W. Y., Ye, M., & Guo, D. A. (2014). Saponins in the genus Panax L. (Araliaceae): a systematic review of their chemical diversity. Phytochemistry, 106, 7–24. https://doi.org/10.1016/j.phytchem.2014.07.012

60. Ehrlich, P. R., & Raven, P. H. (1964). Butterflies and plants: a study in coevolution. Evolution, 18(4), 586–608. https://doi.org/10.2307/2406212

61. Seki, H., Ohyama, K., Sawai, S., Mizutani, M., Ohnishi, T., Sudo, H., ... & Muranaka, T. (2008). Licorice β-amyrin 11-oxidase, a cytochrome P450 with a key role in the biosynthesis of the triterpene sweetener glycyrrhizin. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(37), 14204–14209. https://doi.org/10.1073/pnas.0803876105

62. Carelli, M., Biazzi, E., Panara, F., Tava, A., Scaramelli, L., Porceddu, A., ... & Scotti, C. (2011). Medicago truncatula CYP716A12 is a multifunctional oxidase involved in the biosynthesis of hemolytic saponins. Plant Cell, 23(8), 3070–3081. https://doi.org/10.1105/tpc.111.087312

63. Shibata, S. (2001). Chemistry and cancer preventing activities of ginseng saponins and some related triterpenoid compounds. Journal of Korean Medical Science, 16(Suppl), S28–S37. https://doi.org/10.3346/jkms.2001.16.S.S28

64. Bloch, K. (1965). The biological synthesis of cholesterol. Science, 150(3692), 19–28. https://doi.org/10.1126/science.150.3692.19

65. Corey, E. J., Russey, W. E., & Ortiz de Montellano, P. R. (1966). 2,3-Oxidosqualene, an intermediate in the biological synthesis of sterols from squalene. Journal of the American Chemical Society, 88(20), 4750–4751. https://doi.org/10.1021/ja00972a056

66. Tansakul, P., Shibuya, M., Kushiro, T., & Ebizuka, Y. (2006). Dammarenediol-II synthase, the first dedicated enzyme for ginsenoside biosynthesis, in Panax ginseng. FEBS Letters, 580(22), 5143–5149. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.09.030

67. Xu, R., Fazio, G. C., & Matsuda, S. P. T. (2004). On the origins of triterpenoid skeletal diversity. Phytochemistry, 65(3), 261–291. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2003.11.014

68. Nakanishi, K., Berova, N., & Woody, R. W. (2005). Circular dichroism: principles and applications (2nd ed.). Wiley-VCH. https://doi.org/10.1002/9783527601752

69. Paek IB, Moon Y, Kim J, Ji HY, Kim SA, Sohn DH, Kim JB, Lee HS. (2006). Pharmacokinetics of a ginseng saponin metabolite compound K in rats. Biopharmaceutics and Drug Disposition, 27(1), 39–45. https://doi.org/10.1002/bdd.481

70. Lee, Y. J., Jin, Y. R., Lim, W. C., Park, W. K., Cho, J. Y., Jang, S., & Lee, S. K. (2003). Ginsenoside-Rb1 acts as a weak phytoestrogen in MCF-7 human breast cancer cells. Archives of Pharmacal Research, 26(1), 58–63. https://doi.org/10.1007/BF02976657

71. Oh, S. R., & Bhak, J. (2003). Molecular modeling of ginsenoside interactions with nuclear receptors. Journal of Molecular Modeling, 9(4), 243–251. https://doi.org/10.1007/s00894-003-0138-3

72. Hwang, Y. P., Jeong, H. G., Kim, H. G., & Lee, H. S. (2009). Ginsenoside Rg_1 protects against hepatic ischemia-reperfusion injury through activation of PPAR γ. Korean Journal of Pharmacology, 45(3), 231–240. https://doi.org/10.4196/kjpp.2009.13.2.131

73. Gronemeyer, H., Gustafsson, J. Å., & Laudet, V. (2004). Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. Nature Reviews Drug Discovery, 3(11), 950–964. https://doi.org/10.1038/nrd1551

74. Parfrey, L. W., Lahr, D. J. G., Knoll, A. H., & Katz, L. A. (2011). Estimating the timing of early eukaryotic diversification with multigene molecular clocks. Proceedings of the National Academy of Sciences, 108(33), 13624–13629. https://doi.org/10.1073/pnas.1110633108

75. Oldstone, M. B. A. (1998). Molecular mimicry and immune-mediated diseases. FASEB Journal, 12(13), 1255–1265. https://doi.org/10.1096/fasebj.12.13.1255

76. Mahdi, J. G., Mahdi, A. J., Mahdi, A. J., & Bowen, I. D. (2006). The historical analysis of aspirin discovery, its relation to the willow tree and antiproliferative and anticancer potential. Cell Proliferation, 39(2), 147–155. https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2006.00377.x

77. Ziegler, J., Facchini, P. J., Geissler, R., Schmidt, J., Ammer, C., Kramell, R., ... & Kutchan, T. M. (2009). Evolution of morphine biosynthesis in opium poppy. Phytochemistry, 70(15–16), 1696–1707. https://doi.org/10.1016/j.phytchem.2009.07.006

78. Agrawal, A. A., Petschenka, G., Bingham, R. A., Weber, M. G., & Rasmann, S. (2012). Toxic cardenolides: chemical ecology and coevolution of specialized plant–herbivore interactions. New Phytologist, 194(1), 28–45. https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.2011.04049.x

79. Calabrese, E. J., & Baldwin, L. A. (2002). Defining hormesis. Human & Experimental Toxicology, 21(2), 91–97. https://doi.org/10.1191/0960327102ht217oa

80. Howitz, K. T., & Sinclair, D. A. (2008). Xenohormesis: sensing the chemical cues of other species. Cell, 133(3), 387–391. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.04.019

81. Xia, R., Zhao, B., Wu, Y., Hou, J. B., Zhang, L., Xu, J. J., & Xia, Z. Y. (2011). Ginsenoside Rb1 preconditioning enhances eNOS expression and attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2011, 767930. https://doi.org/10.1155/2011/767930

82. Kim, Y. J., Jeon, J. N., Jang, M. G., Oh, J. Y., Kwon, W. S., Jung, S. K., & Yang, D. C. (2013). Ginsenoside profiles and related gene expression during foliation in Panax ginseng Meyer. Journal of Ginseng Research, 38(1), 66–72. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2013.11.001

83. Hopkins, A. L. (2008). Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. Nature Chemical Biology, 4(11), 682–690. https://doi.org/10.1038/nchembio.118

84. Roth, B. L., Sheffler, D. J., & Kroeze, W. K. (2004). Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. Nature Reviews Drug Discovery, 3(4), 353–359. https://doi.org/10.1038/nrd1346

85. Ben-Shabat, S., Fride, E., Sheskin, T., Tamiri, T., Rhee, M. H., Vogel, Z., ... & Mechoulam, R. (1998). An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. European Journal of Pharmacology, 353(1), 23–31. https://doi.org/10.1016/S0014-2999(98)00392-6

86. Wan JB, Li SP, Chen JM, Wang YT. (2007). Chemical characteristics of three medicinal plants of the Panax genus determined by HPLC-ELSD. Journal of Separation Science, 30(6), 825–832. https://doi.org/10.1002/jssc.200600359

87. Tawab MA, Bahr U, Karas M, Wurglics M, Schubert-Zsilavecz M. (2003). Degradation of ginsenosides in humans after oral administration. Drug Metabolism and Disposition, 31(8), 1065–1071. https://doi.org/10.1124/dmd.31.8.1065

88. Yang XD, Yang YY, Ouyang DS, Yang GP. (2015). A review of biotransformation and pharmacology of ginsenoside compound K. Fitoterapia, 100, 208–220. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.11.019

89. Ren HC, Sun JG, Wang GJ, A JY, Xie HT, Zha WB, Yan B, Sun FZ, Hao HP, Gu SH, Sheng LS, Shao F. (2008). Sensitive determination of 20(S)-protopanaxadiol in rat plasma using HPLC-APCI-MS: application to pharmacokinetic study. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 48(5), 1476–1480. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.09.029

90. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ, Shanley PF. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced Drug Delivery Reviews, 46(1–3), 3–26. https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0

91. Xu, R., Fazio, G. C., & Matsuda, S. P. T. (2004). On the origins of triterpenoid skeletal diversity. Phytochemistry, 65(3), 261–291. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2003.11.014

92. Moore JT, Collins JL, Pearce KH. (2006). The nuclear receptor superfamily and drug discovery. ChemMedChem, 1(5), 504–523. https://doi.org/10.1002/cmdc.200600006

93. Doak BC, Over B, Giordanetto F, Kihlberg J. (2014). Oral druggability of compound classes beyond the rule of 5. Chemistry and Biology, 21(9), 1115–1142. https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2014.08.013

94. DeGoey DA, Chen HJ, Cox PB, Wendt MD. (2018). Beyond the rule of 5: lessons learned from AbbVie's drugs and compound collection. Journal of Medicinal Chemistry, 61(7), 2636–2651. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00717

95. Nag SA, Qin JJ, Wang W, Wang MH, Wang H, Zhang R. (2012). Ginsenosides as anticancer agents: in vitro and in vivo activities, structure–activity relationships, and molecular mechanisms of action. Frontiers in Pharmacology, 3, 25. https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00025

96. Lee SM, Bae BS, Park HW, Ahn NG, Cho BG, Cho YL, Kwak YS. (2015). Characterization of Korean Red Ginseng (Panax ginseng Meyer): history, preparation method, and chemical composition. Journal of Ginseng Research, 39(4), 384–391. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2015.04.009

97. Kim WY, Kim JM, Han SB, Lee SK, Kim ND, Park MK, Kim CK, Park JH. (2000). Steaming of ginseng at high temperature enhances biological activity. Journal of Natural Products, 63(12), 1702–1704. https://doi.org/10.1021/np990152b

98. Hwang CR, Lee SH, Jang GY, Hwang IG, Kim HY, Woo KS, Lee J, Jeong HS. (2014). Changes in ginsenoside compositions and antioxidant activities of hydrothermal processed ginseng. Journal of Ginseng Research, 38(4), 278–284. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.05.005

99. Kang KS, Yamabe N, Kim HY, Okamoto T, Sei Y, Yokozawa T. (2007). Increase in the free radical scavenging activities of American ginseng by heat processing and its safety evaluation. Journal of Ethnopharmacology, 113(2), 225–232. https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.05.027

100. Han BH, Park MH, Han YN, Woo LK, Sankawa U, Yahara S, Tanaka O. (1982). Degradation of ginseng saponins under mild acidic conditions. Planta Medica, 44(3), 146–149. https://doi.org/10.1055/s-2007-971425

101. Bae EA, Park SY, Kim DH. (2000). Constitutive β-glucosidases hydrolyzing ginsenoside Rb1 and Rb2 from human intestinal bacteria. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 23(12), 1481–1485. https://doi.org/10.1248/bpb.23.1481

102. Park IH, Kim NY, Han SB, Kim JM, Kwon SW, Kim HJ, Park MK, Park JH. (2002). Three new dammarane glycosides from heat processed ginseng. Archives of Pharmacal Research, 25(4), 428–432. https://doi.org/10.1007/BF02976596

103. Hasegawa H, Sung JH, Matsumiya S, Uchiyama M. (1996). Main ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria. Planta Medica, 62(5), 453–457. https://doi.org/10.1055/s-2006-957938

104. Sun BS, Gu LJ, Fang ZM, Wang CY, Wang Z, Lee MR, Li Z, Li JJ, Sung CK. (2009). Simultaneous quantification of 19 ginsenosides in black ginseng developed from Panax ginseng by HPLC-ELSD. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 50(1), 15–22. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.03.025

105. Quan LH, Piao JY, Min JW, Kim HB, Kim SR, Yang DU, Yang DC. (2011). Bioconversion of ginsenoside Rb1 into compound K by Leuconostoc citreum LH1 isolated from kimchi. Brazilian Journal of Microbiology, 42(3), 1227–1237. https://doi.org/10.1590/S1517-83822011000300049

106. Yoo MH, Yeom SJ, Park CS, Lee KW, Oh DK. (2011). Production of aglycon protopanaxadiol via compound K by a thermostable β-glycosidase from Pyrococcus furiosus. Applied Microbiology and Biotechnology, 89(4), 899–907. https://doi.org/10.1007/s00253-010-2960-1

107. Akao T, Kida H, Kanaoka M, Hattori M, Kobashi K. (1998). Intestinal bacterial hydrolysis is required for the appearance of compound K in rat plasma after oral administration of ginsenoside Rb1 from Panax ginseng. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 50(10), 1155–1160. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1998.tb03327.x

108. VanEtten, H. D., Mansfield, J. W., Bailey, J. A., & Farmer, E. E. (1994). Two classes of plant antibiotics: Phytoalexins versus phytoanticipins. The Plant Cell, 6(9), 1191–1192. https://doi.org/10.1105/tpc.6.9.1191

109. Nicol, R. W., Yousef, L., Traquair, J. A., & Bernards, M. A. (2002). Ginsenosides as host resistance factors in American ginseng (Panax quinquefolius). Canadian Journal of Botany, 80(5), 557–562. https://doi.org/10.1139/b02-034

110. Bryant, J. P., Chapin, F. S., III, & Klein, D. R. (1983). Carbon/nutrient balance of boreal plants in relation to vertebrate herbivory. Oikos, 40(3), 357–368. https://doi.org/10.2307/3544308

111. Coley, P. D., Bryant, J. P., & Chapin, F. S., III. (1985). Resource availability and plant antiherbivore defense. Science, 230(4728), 895–899. https://doi.org/10.1126/science.230.4728.895

112. De Geyter, E., Lambert, E., Geelen, D., & Smagghe, G. (2007). Novel advances with plant saponins as natural insecticides to control pest insects. Pest Technology, 1(2), 96–105. https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2012.01.004

113. Kim, Y. S., Hahn, E. J., Murthy, H. N., & Paek, K. Y. (2003). Effect of polyploidy induction on biomass and ginsenoside accumulations in adventitious roots of ginseng. Journal of Plant Biology, 46(2), 79–85. https://doi.org/10.1007/BF03030839

114. Lim, W., Mudge, K. W., & Vermeylen, F. (2005). Effects of population, age, and cultivation methods on ginsenoside content of wild American ginseng (Panax quinquefolium). Journal of Agricultural and Food Chemistry, 53(22), 8498–8505. https://doi.org/10.1021/jf051070y

115. Choi, D. W., Jung, J., Ha, Y. I., Park, H. W., In, D. S., Chung, H. J., & Liu, J. R. (2005). Analysis of transcripts in methyl jasmonate-treated ginseng hairy roots to identify genes involved in the biosynthesis of ginsenosides and other secondary metabolites. Plant Cell Reports, 23(8), 557–566. https://doi.org/10.1007/s00299-004-0845-4

116. Kim, T. D., Han, J. Y., Huh, G. H., & Choi, Y. E. (2011). Expression and functional characterization of three squalene synthase genes associated with saponin biosynthesis in Panax ginseng. Plant and Cell Physiology, 52(1), 125–137. https://doi.org/10.1093/pcp/pcq179

117. Han, J. Y., Kim, H. J., Kwon, Y. S., & Choi, Y. E. (2011). The Cyt P450 enzyme CYP716A47 catalyzes the formation of protopanaxadiol from dammarenediol-II during ginsenoside biosynthesis in Panax ginseng. Plant and Cell Physiology, 52(12), 2062–2073. https://doi.org/10.1093/pcp/pcr150

118. Yan, X., Fan, Y., Wei, W., Wang, P., Liu, Q., Wei, Y., ... & Yuan, Y. (2014). Production of bioactive ginsenoside compound K in metabolically engineered yeast. Cell Research, 24(6), 770–773. https://doi.org/10.1038/cr.2014.28

119. Dai, Z., Liu, Y., Zhang, X., Shi, M., Wang, B., Wang, D., ... & Zhang, X. (2013). Metabolic engineering of Saccharomyces cerevisiae for production of ginsenosides. Metabolic Engineering, 20, 146–156. https://doi.org/10.1016/j.ymben.2013.10.004

120. Jung, S. C., Kim, W., Park, S. C., Jeong, J., Park, M. K., Lim, S., ... & Choi, Y. E. (2014). Two ginseng UDP-glycosyltransferases synthesize ginsenoside Rg3 and Rd. Plant and Cell Physiology, 55(12), 2177–2188. https://doi.org/10.1093/pcp/pcu147

121. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. Journal of Medicinal Chemistry, 45(12), 2615–2623. https://doi.org/10.1021/jm020017n

122. Yi, J. S., Choo, J. H., Cho, B. R., Kim, H. M., Kim, Y. N., Ham, Y. M., & Shin, H. S. (2009). Ginsenoside Rh2 induces ligand-independent Fas activation via lipid raft disruption. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 385(2), 154–159. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.05.028

123. Yu, B. S., Chung, H. Y., & Yoo, G. S. (1985). The interaction of ginsenosides with erythrocyte membranes. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, 81(1), 147–151. https://doi.org/10.1016/0742-8413(85)90107-0

124. McKey, D. (1979). The distribution of secondary compounds within plants. In G. A. Rosenthal & D. H. Janzen (Eds.), Herbivores: Their interaction with secondary plant metabolites (pp. 55–133). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-597180-5.50009-6

125. Schlag, E. M., & McIntosh, M. S. (2006). Ginsenoside content and variation among and within American ginseng (Panax quinquefolius L.) populations. Phytochemistry, 67(14), 1510–1519. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.05.028

126. Tanaka, O. (1985). Ginseng and its congeners. In H. Wagner, H. Hikino, & N. R. Farnsworth (Eds.), *Economic and Medicinal Plant Research* (Vol. 1, pp. 47–85). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-730060-5.50008-5

127. Wen, J., & Zimmer, E. A. (1996). Phylogeny and biogeography of Panax L. (the ginseng genus, Araliaceae): inferences from ITS sequences of nuclear ribosomal DNA. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 6(2), 167–177. https://doi.org/10.1006/mpev.1996.0069

128. Zangerl, A. R., & Rutledge, C. E. (1996). The probability of attack and patterns of constitutive and induced defense: a test of optimal defense theory. *The American Naturalist*, 147(4), 599–608. https://doi.org/10.1086/285868

129. Böttger, S., & Melzig, M. F. (2013). The influence of saponins on cell membrane cholesterol. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(22), 7118–7124. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.09.008

130. Van Valen, L. (1973). A new evolutionary law. Evolutionary Theory, 1, 1–30. https://doi.org/10.7208/chicago/9780226124940.003.0004

131. Böttger, S., & Melzig, M. F. (2013). The influence of saponins on cell membrane cholesterol. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(22), 7118–7124. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.09.008

132. Brekhman, I. I., & Dardymov, I. V. (1969). New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Annual Review of Pharmacology*, 9, 419–430. https://doi.org/10.1146/annurev.pa.09.040169.002223

133. Hostettmann, K., & Marston, A. (1995). *Saponins*. Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/CBO9780511565113

134. Leung, K. W., & Wong, A. S. (2010). Pharmacology of ginsenosides: a literature review. *Chinese Medicine*, 5, 20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20

135. Popovich, D. G., & Kitts, D. D. (2002). Structure–function relationship exists for ginsenosides in reducing cell proliferation and inducing apoptosis in the human leukemia (THP-1) cell line. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 406(1), 1–8. https://doi.org/10.1016/S0003-9861(02)00398-3

136. Simons, K., & Ikonen, E. (1997). Functional rafts in cell membranes. *Nature*, 387(6633), 569–572. https://doi.org/10.1038/42408

137. Zangerl, A. R., & Rutledge, C. E. (1996). The probability of attack and patterns of constitutive and induced defense: a test of optimal defense theory. *The American Naturalist*, 147(4), 599–608. https://doi.org/10.1086/285868

138. De Geyter, E., Lambert, E., Geelen, D., & Smagghe, G. (2007). Novel advances with plant saponins as natural insecticides to control pest insects. Pest Technology, 1(2), 96–105. https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2012.01.004

139. Han, J. Y., In, J. G., Kwon, Y. S., & Choi, Y. E. (2010). Regulation of ginsenoside and phytosterol biosynthesis by RNA interferences of squalene epoxidase gene in Panax ginseng. Phytochemistry, 71(1), 36–46. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2009.09.031

140. Schlag, E. M., & McIntosh, M. S. (2006). Ginsenoside content and variation among and within American ginseng (Panax quinquefolius L.) populations. Phytochemistry, 67(14), 1510–1519. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.05.028

141. Qi, X., Bakht, S., Leggett, M., Maxwell, C., Melton, R., & Osbourn, A. (2004). A gene cluster for secondary metabolism in oat: implications for the evolution of metabolic diversity in plants. Proceedings of the National Academy of Sciences, 101(21), 8233–8238. https://doi.org/10.1073/pnas.0401301101

142. Van Valen, L. (1973). A new evolutionary law. Evolutionary Theory, 1, 1–30. https://doi.org/10.7208/chicago/9780226124940.003.0004

143. Chi H, Ji GE. (2005). Transformation of ginsenosides Rb1 and Re from Panax ginseng by food microorganisms. Biotechnology Letters, 27(11), 765–771. https://doi.org/10.1007/s10529-005-5632-y

144. Kim HS, Lee EH, Ko SR, Choi KJ, Park JH, Im DS. (2004). Effects of ginsenosides Rg3 and Rh2 on the proliferation of prostate cancer cells. Archives of Pharmacal Research, 27(4), 429–435. https://doi.org/10.1007/BF02980085

145. Lee CH, Kim JH. (2014). A review on the medicinal potentials of ginseng and ginsenosides on cardiovascular diseases. Journal of Ginseng Research, 38(3), 161–166. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.03.001

제 22 장

주요 진세노사이드 각론 — 혼합물을 열다

21장은 인삼이 하나의 물질이 아니라 수십 종의 진세노사이드가 섞인 혼합물임을, 그것도 종과 재배와 가공에 따라 조성이 흔들리는 분포임을 보였다. 이 장은 그 혼합물을 열어 안을 들여다본다. 주요 진세노사이드 하나하나가 어떤 성분이고, 무엇이 보고되어 있으며, 그 보고가 15장에서 세운 근거의 사다리 어느 칸에 놓이는지를 짚는다. 이 각론은 인삼의 효능 목록을 나열하려는 것이 아니다. 오히려 성분마다 근거의 무게가 다르다는 것, 그리고 대부분의 보고가 아직 사다리의 아래 칸에 머물러 있다는 것을 정직하게 드러내려는 것이다. 성분을 나누어 보는 일은 인삼을 과대평가하지 않기 위한 절차이기도 하다.

22.1 혼합물을 여는 이유

왜 굳이 성분을 하나씩 떼어 보는가. 인삼은 어차피 혼합물로 섭취되는데 말이다. 두 가지 이유가 있다. 첫째, 기전을 알려면 성분을 나눠야 한다. 어느 진세노사이드가 어느 수용체에 걸치는지는 혼합물 전체를 뭉뚱그려서는 물을 수 없고, 성분 하나를 정제해 실험해야 답할 수 있다. 15장의 사다리를 오르는 일은 언제나 특정 성분에 대한 것이다. 핵수용체(**核受容體**, nuclear receptor)는 리간드 결합 도메인의 형태가 성분마다 다른 친화도를 보이므로, 혼합물 전체를 넣고 어떤 수용체가 활성화되었는지만 관찰하면 어느 성분이 기여했는지를 가릴 수 없다 [1].

둘째, 성분마다 성질이 다르기 때문이다. 뒤에서 보겠지만 어떤 진세노사이드는 진정 쪽으로, 어떤 것은 흥분 쪽으로 작용한다고 보고된다. 이렇게 방향이 엇갈리는 성분들이 한 뿌리에 섞여 있다는 사실이, 인삼의 효과가 왜 복잡하고 때로 모순되어 보이는지를 설명하는 열쇠다 (Im과 Nah, 2013). 혼합물을 열어 성분의 방향을 보아야, 그 합이 왜 그런 모습인지도 이해할 수 있

다. Im과 Nah [54]는 이를 인삼 약리의 '음양(陰陽)' 구조로 비유하며, 진세노사이드(ginsenoside)와 진토닌(gintonin)이라는 서로 다른 성분군이 때로 반대 방향의 세포 신호를 촉발함을 보였다.

이 환원주의(還元主義, reductionism) 접근은 약리학의 오래된 원칙이다. 하나의 천연물(天然物, natural product)을 성분으로 나누어 각 성분의 작용을 밝히는 일은 19세기 모르핀 분리 이래 근대 약리학의 기본 전략이었다. 그러나 이 전략에는 전체론적 약리학(holistic pharmacology)과의 긴장이 있다. 전체론은 혼합물의 효과가 성분들의 합으로 환원되지 않으며, 성분 간 상호작용 — 시너지(synergy)와 길항(antagonism) — 이 최종 효과를 결정한다고 본다 [2]. 인삼의 경우 이 논쟁이 특히 첨예한데, 전통 의학에서 인삼은 언제나 혼합물로 사용되었고, 그 효과를 단일 성분으로 설명하려는 시도가 번번이 한계에 부딪혀 왔기 때문이다. Williamson [2]은 식물 의약품의 시너지를 논하면서, 성분 간 약동학적 시너지(한 성분이 다른 성분의 흡수를 돕는 경우)와 약력학적 시너지(서로 다른 표적에 작용하여 효과가 합산 이상이 되는 경우)를 구별할 것을 제안하였다.

다만 각론에는 함정도 있다. 성분 하나를 정제해 높은 농도로 세포에 처리한 실험 결과가, 그 성분이 혼합물의 일부로 낮은 농도로 몸에 들어갔을 때에도 같으리라는 보장은 없다. 이 함정을 22.10절에서 정면으로 다룬다. 각론을 읽되 그 각론의 한계를 함께 읽는 것이 이 장의 태도다. 성분을 나누는 일과 그 나눔의 한계를 아는 일은 한 쌍이다. 이른바 '약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)' 가설에서 이 한계는 더욱 날카롭다. 개별 성분의 효과가 약하다면, 그것을 따로 떼어 관찰한 결과가 혼합물 내에서의 기여를 얼마나 대표하는가 하는 물음이 따라붙는다.

개별 진세노사이드 연구가 가능해진 것은 분석 화학(分析化學, analytical chemistry)의 발전과 직결된다. 1960년대 시바타(Shibata) 등은 박층 크로마토그래피(薄層—, thin-layer chromatography, TLC)로 인삼 사포닌을 처음 분리하며 Rb, Rc, Rd, Re, Rf, Rg 등의 명명 체계를 확립하였다 [3]. 이 명칭은

TLC 판 위에서의 이동 거리 순서(Rf 값)에서 왔으며, 성분의 화학적 성질이나 약리적 중요성을 반영하지 않는다. 이름이 붙어 있다는 사실이 그 성분이 잘 이해되었다는 뜻은 아니라는 것이다. TLC는 정성적(定性的) 분석에 적합했으나 개별 성분을 고순도로 정제하기에는 분리능이 부족했고, 따라서 초기에는 성분별 약리 시험이 제한적이었다.

1980년대에 고성능 액체 크로마토그래피(高性能液體—, high-performance liquid chromatography, HPLC)가 도입되면서 주요 10여 종의 진세노사이드를 μg/mL 수준으로 정량할 수 있게 되었다 (Soldati와 Sticher, 1980). 이로써 인삼 품종 간, 제조법 간 성분 비율의 차이를 수치로 비교하는 일이 가능해졌고, '어떤 인삼'이 아니라 '어떤 조성의 인삼'을 논하는 시대가 열렸다. HPLC의 분리능은 주요 성분의 정제를 실용적으로 만들었고, 정제된 개별 진세노사이드를 세포에 처리하는 약리 실험의 토대가 되었다. Soldati와 Sticher [55]의 방법은 이후 20여 년간 인삼 품질 관리의 표준으로 사용되었다.

2000년대 이후 초고성능 액체 크로마토그래피–질량분석법(UHPLC-MS/MS)의 등장은 분석의 지평을 다시 넓혔다. Qi 등 [18]은 UHPLC-QTOF-MS를 이용해 미국삼(美國蔘, Panax quinquefolius)에서 100종 이상의 사포닌을 동시에 프로파일링하였으며, 피코그램(pg/mL) 수준의 검출 한계를 달성하였다. Yang 등 [59]의 체계적 정리에 따르면, 인삼속(Panax) 전체에서 현재까지 확인된 사포닌은 150종을 넘는다. 이 숫자는 분석 기기의 감도가 올라갈수록 계속 늘어나고 있으며, '알려진 성분'이 인삼 성분의 전부가 아님을 시사한다. 잘 알려진 이름의 성분과 그렇지 않은 성분 사이의 차이가, 실제 중요성의 차이라기보다 연구된 양의 차이일 수 있음을 염두에 두어야 한다.

HPLC
high-performance liquid chromatography. 고압으로 이동상을 밀어 분리능을 높인 액체 크로마토그래피. 1980년대 이후 진세노사이드 정량의 표준 기법이 되었다.

표 22-1. 인삼 진세노사이드 분석법의 발전

시기	분석법	분리능·검출 한계	식별 가능 성분 수	대표 문헌
1960년대	박층 크로마토그래피 (TLC)	정성 수준, ~ μg	~10종	Shibata et al. (1963)
1980년대	HPLC-UV	μg/mL, 정량 가능	~15–20종	Soldati & Sticher (1980)
2000년대	HPLC-MS/MS	ng/mL	~30–50종	Christensen (2009)
2010년대	UHPLC-QTOF-MS	pg/mL	100종 이상	Qi et al. (2011)
2014 기준	다중 플랫폼 종합	—	150종 이상(Panax속 전체)	Yang et al. (2014)

이 분석 기술의 궤적은 핵수용체 연구와 직접 맞물린다. 핵수용체에 대한 결합 여부를 시험하려면, 순도(純度) 95% 이상으로 정제된 단일 성분이 필요하다. 경쟁적 결합 분석(competitive binding assay)이나 리포터 유전자 분석(reporter gene assay)에서 혼합물을 넣으면, 어느 성분이 수용체에 결합했는지를 가릴 수 없을 뿐더러 여러 성분이 같은 수용체에 경쟁적으로 결합하거나 서로의 효과를 간섭할 수 있다. 따라서 개별 진세노사이드–핵수용체 상호작용의 지도를 그리는 일은 고순도 정제 기술 없이는 불가능했다. Shin 등 [9]은 고려인삼(高麗人蔘, Panax ginseng)에서 분리된 사포닌만도 화학적 다양성이 상당하며, 이 다양성이 수용체 선택성(受容體選擇性, receptor selectivity)의 기반이 된다고 논하였다.

이름의 친숙함을 근거의 무게로 착각하지 않는 것도 각론을 읽는 한 규율이다. Rb1과 Rg1은 수백 편의 논문에서 다루어졌지만, Rb2, Rc, Rf 같은 성분은 그에 비해 연구가 적다. Shin 등 [9]의 화학적 다양성 분석은 덜 연구된 미량 진세노사이드들도 고유한 구조적 특징을 갖고 있으며, 그 특징이 핵수용체 결합 양상에서 차이를 낳을 수 있음을 시사한다. 이 장에서 Rb1과 Rg1을 대표로 다루는 것은 근거가 많기 때문이지, 이들만이 중요하기 때문은 아니다. Leung와 Wong [15]은 인삼 약리에 대한 문헌 종합에서, 동일한 진세노사이드라 하더라도 실험 조건에 따라 상

환원과 전체
단일 성분 정제 → 수용체 결합 시험은 기전 규명에 필수적이나, 혼합물 내 상호작용(시너지·길항)을 놓칠 수 있다. 각론의 힘과 한계는 한 쌍이다.

반된 결과가 보고되는 사례가 적지 않음을 지적하였다. 이 관찰은 개별 성분의 각론조차 단순한 한마디로 요약되기 어렵다는 경고이며, 분석 기술의 발전이 연 문을 통해 보이는 풍경이 단순하지 않음을 확인시킨다.

22.2 두 계열 — 다이올과 트라이올

주요 진세노사이드를 정리하는 가장 유용한 틀은 21장에서 예고한 두 계열의 구분이다. 진세노사이드 대부분은 다마란(dammarane) 골격을 공유하되, 그 골격의 특정 자리에 산소가 붙었는지 아닌지에 따라 두 부류로 갈린다. 하나는 프로토파낙사다이올(protopanaxadiol, PPD) 계열이고 다른 하나는 프로토파낙사트라이올(protopanaxatriol, PPT) 계열이다. 이름이 길지만 뜻은 단순하다. 다마란 골격의 C-3과 C-20에만 하이드록시기(hydroxy group)가 붙으면 PPD이고, C-3, C-6, C-20 세 자리에 하이드록시기가 붙으면 PPT이다 [4]. 두 계열을 가르는 결정적 차이는 C-6 위치의 하이드록시기 유무이다.

이 화학적 구분이 중요한 것은 그것이 작용의 구분과 대략 맞물리기 때문이다. PPD 계열에는 Rb1, Rb2, Rc, Rd 같은 성분이 속하고, PPT 계열에는 Rg1, Re, Rf, Rh1 같은 성분이 속한다. 대체로 PPD 계열은 진정과 억제 쪽으로, PPT 계열은 흥분과 자극 쪽으로 작용한다고 보고되어 왔다 [1]. 물론 이 대응은 경향일 뿐 엄밀한 법칙은 아니다. 그러나 수십 종을 두 방향으로 묶어 보는 이 틀은 인삼의 복잡함을 이해하는 좋은 출발점이다. Im과 Nah [54]는 이 방향성의 차이가 중추신경계에서 이온 채널 조절의 차이로도 나타남을 보였다.

두 계열의 구조적 차이는 당(糖) 부착 위치의 차이로 직결된다. PPD 계열 진세노사이드는 C-3과 C-20 위치에 당사슬(sugar chain)이 결합하며, PPT 계열은 C-6과 C-20 위치에 당사슬이 결합한다 [4]. 당의 종류와 수에 따라 분자량이 달라지는데, PPD 계열은 당이 많이 붙은 경우 분자량이 1100 Da에 이르고(예: Rb1, 1109.3 Da), PPT 계열은 상대적으로 당이 적어 분자량이 800 Da 수준인 경우가 많다(예: Rg1, 801.0 Da). 분자량의 차

프로토파낙사다이올 protopanaxadiol(PPD). 다마란 골격의 C-3, C-20에 하이드록시기가 붙은 아글리콘. Rg1·Re·Rf·Rh1 등의 모체 구조.

이는 곧 흡수와 투과의 차이로 이어진다. 분자량이 큰 PPD 배당체는 장벽(腸壁)을 통과하기 어렵고, 따라서 장내 세균에 의한 탈당(脫糖, deglycosylation)이 생체이용률(生體利用率, bioavailability)에 미치는 영향이 더 크다 [5].

두 계열의 지용성(脂溶性, lipophilicity)도 차이를 보인다. 아글리콘(aglycone) 상태에서 PPD는 PPT보다 하이드록시기가 하나 적으므로 분배 계수(logP) 값이 더 높고, 이론적으로 세포막 투과성이 더 크다. 그러나 배당체 상태에서는 당의 수와 종류가 지용성을 지배하므로, 반드시 PPD 배당체가 PPT 배당체보다 지용성이 높다고 할 수는 없다. Christensen [4]은 당 구조에 따른 물리화학적 성질의 다양성을 체계적으로 정리하며, 같은 계열 내에서도 배당체마다 용해도와 막 투과성이 크게 다를 수 있음을 보였다. 이 물리화학적 차이는 핵수용체 리간드 결합 도메인에 대한 접근성과도 관련된다. 핵수용체는 세포핵(細胞核) 내부에 위치하므로, 리간드가 세포막과 핵막을 모두 통과해야 수용체에 도달할 수 있다.

두 계열 외에 세 번째 부류가 있다. 올레아난(oleanane)형 사포닌으로, 대표적인 것이 진세노사이드 Ro이다. Ro는 다마란 골격이 아닌 올레아난 오환(五環) 골격을 가지며, 인삼에서의 함량은 전체 사포닌의 2–4%에 불과하다 [6]. Matsuda 등 [6]은 카라기난(carrageenan) 유발 부종 모델에서 Ro의 항염증 활성을 보고하면서, 이 올레아난형 성분이 다마란형과는 다른 작용 기전을 가질 수 있음을 시사하였다. 올레아난형 트리테르펜(triterpene)은 다른 식물에서 핵수용체 리간드로 보고된 사례가 있으나, 인삼의 Ro에 대한 핵수용체 결합 연구는 매우 제한적이다. 이 책에서 올레아난형을 별도 절로 다루지는 않으나, 인삼 사포닌의 화학적 다양성이 PPD/PPT 이분법으로 완전히 포착되지 않음을 기억할 필요가 있다.

올레아난형 Ro
다마란 골격이 아닌 올레아난 오환 골격. 인삼 내 소량(2-4%) 존재. 항염증 활성 보고가 있으나 핵수용체 결합 연구는 매우 제한적.

Leung와 Wong [15]은 진세노사이드의 약리를 종합하면서, 성분에 따라 작용이 다르고 때로 상반됨을 정리하였다. 하나의 인삼 안에 서로 반대 방향으로 작용하는 성분들이 공존한다는 이 사실이, 인삼을 이해하는 핵심 열쇠다. PPD 계열의 진정·억제 경향과 PPT 계열의 흥분·자극 경향은, 핵수용체 수준에서도 서로

다른 수용체에 대한 선택성으로 나타날 가능성이 있다. 예를 들어 PPT의 대사체인 PPT 아글리콘은 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)에 대한 친화성이 보고된 반면 [7], PPD 계열은 PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) 경로와의 연관이 더 자주 보고된다 [8]. 이 수용체 선택성의 계열 의존성은 아직 체계적으로 검증되지 않았으나, 두 계열의 구조적 차이가 수용체 결합 포켓(binding pocket)과의 상호작용 차이로 이어질 수 있다는 가설은 합리적이다.

두 계열의 실험적 분리에도 몇 가지 확립된 방법이 있다. 역상(逆相, reverse-phase) HPLC에서 PPD 계열은 PPT 계열보다 소수성이 높아 더 늦게 용출되는 경향이 있으며, 이 차이를 이용해 계열별 분획(分劃, fractionation)이 가능하다 [9]. 또한 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(silica gel column chromatography)를 이용한 고전적 분리법도 여전히 사용되며, 대량 정제에는 이 방법이 경제적이다. Shin 등 [9]은 고려인삼에서 PPD와 PPT 분획을 분리한 뒤 각 분획의 약리 활성을 비교하는 접근이 혼합물 전체를 시험하는 것보다 기전 이해에 유리함을 논하였다. 이러한 분획 기반 접근은 개별 순수 성분 시험과 혼합물 전체 시험 사이의 중간 전략으로, 계열 수준의 작용 방향을 확인하는 데 유용하다.

표 22-2. 주요 진세노사이드의 계열별 비교

성분	계열	분자량(Da)	당 부착 위치	백삼 내 상대 함량	출처
Rb1	PPD	1109.3	C-3, C-20	높음(25–30%)	Christensen (2009)
Rb2	PPD	1079.3	C-3, C-20	중간(7–10%)	Christensen (2009)
Rc	PPD	1079.3	C-3, C-20	중간(7–10%)	Shin et al. (2015)
Rd	PPD	947.2	C-3, C-20	중간(5–8%)	Shin et al. (2015)
Rg1	PPT	801.0	C-6, C-20	높음(15–20%)	Christensen (2009)
Re	PPT	947.2	C-6, C-20	높음(15–25%)	Christensen (2009)
Rf	PPT	801.0	C-6, C-20	낮음(2–3%)	Shin et al. (2015)
Ro	올레아난	957.1	C-3, C-28	낮음(2–4%)	Matsuda et al. (1990)

두 계열의 구분은 흡수와 대사에서도 갈린다. PPD 계열과 PPT 계열은 당이 붙은 자리와 방식이 다르고, 그래서 장내 세균(

腸內細菌, gut microbiota)이 이들을 처리하는 방식도 다르다. 앞서 예고한 화합물 K(compound K)가 PPD 계열에서만 만들어지는 것도 이 구조의 차이 때문이다 [10]. PPD 배당체는 장내 세균의 β-글루코시다아제(β-glucosidase)에 의해 순차적으로 당이 제거되어 궁극적으로 화합물 K로 전환되지만, PPT 배당체는 다른 경로를 거쳐 PPT 아글리콘으로 전환된다 [11]. 곧 두 계열의 구분은 작용의 방향만이 아니라, 몸속에서 어떤 열쇠로 바뀌어 얼마나 도달하는지까지 가른다. 구조의 두 갈래가 작용과 운명의 두 갈래로 이어지는 것이다. 이 대사 운명의 차이는 핵수용체 활성화의 최종 양상에도 영향을 미친다. 실제로 핵수용체에 결합하는 것이 원래의 배당체인지, 장내 대사체인지에 따라 수용체 결합의 양상과 공활성화인자 모집 패턴이 달라질 수 있기 때문이다 [12].

[그림 22-1 자리]

중앙에 네 고리 다마란 골격. C-3, C-6, C-20 위치를 표시하고, C-6에 하이드록시기가 없는 경우(PPD, 왼쪽)와 있는 경우(PPT, 오른쪽)를 갈라 그림. PPD 골격에는 C-3과 C-20에, PPT 골격에는 C-6과 C-20에 당사슬이 붙는 자리를 화살표로 표시. 왼쪽 아래 Rb1(MW 1109)·Rd(MW 947), 오른쪽 아래 Rg1(MW 801)·Re(MW 947)를 대표로 배치. 하단에 PPD만이 장내에서 화합물 K로 전환되는 경로를 화살표로 표기. 오른쪽 하단 구석에 올레아난형 Ro를 별도 상자로 표시

저자 작성(개념도) · 근거: Christensen (2009), Shin et al. (2015), Hasegawa (2004)

그림 22-1. 다마란 골격과 두 계열

22.3 Rb1 — 다이올 계열의 대표

Rb1은 PPD 계열의 대표 성분이자, 많은 인삼에서 가장 풍부한 진세노사이드다. 화학적으로 Rb1의 분자식은 $C_{54}H_{92}O_{23}$이며 분자량은 1109.3 Da이다. C-3 위치에 글

루코스(glucose) 2분자가, C-20 위치에 글루코스 2분자가 결합하여 총 4개의 당을 달고 있는 대형 배당체(配糖體, glycoside)다[4]. 이 큰 분자 크기는 Rb1의 약리와 약동학(藥動學, pharmacokinetics) 모두를 이해하는 데 핵심적인 제약이 된다. 백삼(白蔘) 기준으로 Rb1은 전체 진세노사이드의 25–30%를 차지하여 가장 풍부한 단일 성분이며[9], 이 양적 우세가 Rb1이 가장 많이 연구된 이유 중 하나이기도 하다.

Rb1에 대해 보고된 작용은 대체로 진정과 보호 쪽이다. 신경세포를 보호하고, 과도한 흥분을 누그러뜨리며, 억제성 신호를 돕는 방향의 결과들이 세포와 동물 실험에서 보고되어 왔다[12]. 해마(海馬, hippocampus) 신경세포에 글루탐산(glutamate)으로 흥분독성(興奮毒性, excitotoxicity)을 유발한 in vitro 모델에서, Rb1 10–40 μM 처리는 세포 생존율을 유의하게 높였다[13]. RAW 264.7 대식세포(大食細胞, macrophage)에 LPS로 염증을 유발한 모델에서는, Rb1 25–100 μM이 NF-κB 활성화를 억제하고 TNF-α 분비를 감소시켰다[12]. 이들 농도는 체외 실험에서 흔히 사용되는 범위이나, 경구 투여 후 표적 조직에 도달하는 농도와는 큰 괴리가 있다는 점을 함께 읽어야 한다.

Mohanan 등[12]은 Rb1을 비롯한 주요 진세노사이드의 분자 신호 전달을 종합하면서, Rb1이 여러 신호 경로에 걸쳐 작용함을 정리하였다. NF-κB 경로 억제를 통한 항염증 작용, Bcl-2/Bax 비율 조절을 통한 항세포사멸(抗細胞死滅, anti-apoptosis) 작용, PI3K/Akt 경로 활성화를 통한 세포 생존 촉진 등이 보고되었다. 여기서 눈여겨볼 것은 Rb1조차 하나의 표적에만 작용하는 것이 아니라 여러 경로에 걸친다는 점이다. 21장에서 본 산만한 걸침이 단일 성분 수준에서도 나타나는 것이다. 정제된 성분 하나를 떼어 놓아도 그 작용은 여러 갈래로 흩어지며, 이 다중 표적 작용이 '약한 다중 조절자' 가설의 핵심이다.

핵수용체와의 연결에서, Rb1은 PPAR-γ 경로와의 상호작용이 보고되어 있다. Shang 등[8]은 3T3-L1 전지방세포(前脂肪細胞, preadipocyte)에서 Rb1 20–80 μM 처리가 PPAR-γ2와 C/EBPα(CCAAT/enhancer-binding protein alpha) 유전자 발

현을 증가시켜 지방 분화(**脂肪分化**, adipogenesis)를 촉진함을 보고하였다. PPAR-γ는 지방 대사와 인슐린 감수성(insulin sensitivity)의 주요 조절자이므로, 만약 Rb1이 이 수용체에 직접 결합한다면 그것은 인삼의 대사 효과를 핵수용체 수준에서 설명하는 중요한 고리가 된다. 그러나 Shang 등의 결과는 Rb1이 PPAR-γ의 직접 리간드인지, 아니면 상위 신호를 통해 간접적으로 PPAR-γ 발현을 높이는 것인지를 가르지 않는다. 현재까지 Rb1과 PPAR-γ 리간드 결합 도메인 사이의 직접 결합을 보인 결정 구조(**結晶構造**, crystal structure)나 표면 플라즈몬 공명 (surface plasmon resonance, SPR) 데이터는 보고되지 않았다.

Rb1과 글루코코르티코이드 수용체(**糖質—受容體**, glucocorticoid receptor, GR) 경로의 관계도 주목된다. Rb1의 항염증 작용 중 일부는 GR 경로와 겹치는 양상을 보인다. GR은 활성화되면 NF-κB를 억제하여 염증 반응을 줄이는데 [1], Rb1도 NF-κB 억제를 통해 TNF-α, IL-6 등 염증성 사이토카인(cytokine) 분비를 감소시킨다고 보고되었다 [12]. 이 겹침이 Rb1이 GR에 직접 결합하기 때문인지, 아니면 GR과 독립적인 경로로 같은 하류 표적에 수렴하는 것인지는 아직 명확하지 않다. GR–MR(mineralocorticoid receptor, 광질코르티코이드 수용체) 이종이량체(**異種二量體**, heterodimer)의 관점에서, 만약 Rb1이 GR에 약한 작용제(agonist)로 작용한다면 GR과 MR 사이의 리간드 경쟁 균형에도 영향을 줄 가능성이 있으나, 이는 현재까지 직접 검증되지 않은 추론이다.

그러나 이 보고들의 사다리 위치를 정확히 매겨야 한다. Rb1의 진정·보호 작용에 대한 근거는 대부분 세포와 동물 수준에 머물러 있으며, 사람에서 그만큼의 효과가 확인된 것은 아니다. 더구나 뒤에서 볼 흡수의 문제로, Rb1이 사람 몸에서 실험에 쓰인 농도만큼 표적에 도달하는지도 별도의 물음이다. Rb1에 대해 우리가 말할 수 있는 것은 유력한 방향이지 확립된 효과가 아니라는 구별을 지켜야 한다.

PPAR-ɣ
peroxisome proliferator-activated receptor gamma. 지방 분화, 인슐린 감수성, 염증 조절에 관여하는 핵수용체. 티아졸리딘다이온(thiazolidinedione)계 당뇨약의 표적.

Rb1과 PPAR-ɣ
Rb1 → PPAR-ɣ2·C/EBPα 발현 증가(3T3-L1 모델) 보고. 직접 결합 vs 간접 조절 미구별 상태. '약한 조절자' 가설의 전형적 사례.

표 22-3. Rb1의 주요 약리 보고 요약

작용 방향	실험 모델	농도·용량	주요 경로·결과	출처
신경 보호	해마 신경세포(in vitro)	10–40 μM	글루탐산 흥분독성 감소	Lu et al. (2009)
항염증	RAW 264.7 대식세포	25–100 μM	NF-κB 억제, TNF-α ↓	Mohanan et al. (2018)
항세포사멸	심근세포 H9c2(in vitro)	10–50 μM	Bcl-2 ↑, caspase-3 ↓	Mohanan et al. (2018)
지방 분화 조절	3T3-L1 전지방세포	20–80 μM	PPAR-γ2·C/EBPα ↑	Shang et al. (2007)
세포 생존	신경아세포종(in vitro)	5–20 μM	PI3K/Akt 활성화	Mohanan et al. (2018)

Rb1에는 또 하나의 그림자가 있다. Rb1 자체가 흡수가 매우 나쁜 큰 분자라는 점이다. Xu 등[42]은 쥐에서 Rb1의 경구 생체이용률(oral bioavailability)이 4.35%에 불과함을 보고하였으며, 다른 연구들은 이보다 더 낮은 1% 미만의 값을 보고하기도 하였다. 분자량 1109 Da의 4당 배당체가 장벽을 온전히 통과하기 어렵다는 것은 화학적으로 예상 가능한 결과다. Tawab 등[5]은 사람에게 인삼 추출물을 경구 투여한 후 혈장(血漿, plasma)에서 Rb1 원형을 거의 검출하지 못한 반면, 그 대사체들은 검출됨을 보고하였다. 세포 실험에서 Rb1이 낸 효과를, 사람이 Rb1을 먹었을 때의 효과로 곧장 옮길 수 없는 이유가 여기에도 있다.

이 대사 경로의 핵심은 장내 세균에 의한 순차적 탈당이다. Akao 등[60]은 Bacteroides 속(屬) 세균이 Rb1의 C-20 위치 당을 먼저 제거하고, 이어서 Eubacterium 속 세균이 C-3 위치 당을 제거하여 최종적으로 화합물 K(compound K, 20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol)를 생성함을 보였다. 이 과정은 Rb1 → Rd → F_2 → compound K의 순차적 경로를 따른다. Kim 등[11]은 사람의 장내 미생물 조성에 따라 화합물 K 생성 효율이 개인 간에 크게 다를 수 있음을 보고하였다. 이는 같은 양의 인삼을 먹어도 사람에 따라 체내에서 만들어지는 활성 대사체의 양이 다를 수 있음을 뜻한다. 핵수용체의 관점에서, 화합물 K는 Rb1보다 분자량이 작고(622.9

Da) 당이 1개뿐이므로 수용체 결합 포켓에 더 잘 들어갈 수 있다. 화합물 K의 PPAR-γ 활성화 능력이 Rb1보다 강하다는 보고가 있으며 [12], 이는 장내 대사가 핵수용체 활성화의 전제 조건일 수 있음을 시사한다.

화합물 K

compound K, 20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol. PPD 계열 진세노사이드 중 장내 대사체. 분자량 622.9 Da. Rb1보다 흡수가 우수하며 독자적 약리 활성을 가진다.

[그림 22-2 자리]

상단에 Rb1(MW 1109, 4당) 구조를 배치. Bacteroides에 의한 C-20 탈당 화살표로 F₂(MW 785, 2당), 이어서 Eubacterium에 의해 화합물 K(MW 623, 1당)에 이르는 순차 경로를 표시. 각 단계에서 떨어지는 당을 작은 육각형으로 표기. 우측에 경구 섭취 시 혈중 농도 비교: Rb1 <5% vs 화합물 K가 Rb1보다 현저히 높음. 하단에 핵수용체 결합 후보로서 화합물 K의 위치를 표기

저자 작성(개념도) · 근거: Akao et al. (1998), Hasegawa (2004), Kim et al. (2013)

그림 22-2. Rb1의 장내 대사 경로

정제된 성분의 이름표와 몸속에서 실제로 일하는 열쇠의 이름표가 다를 수 있다는 것, 이것이 진세노사이드 각론을 읽을 때 늘 붙여 두어야 할 단서다. Hasegawa [10]는 인삼의 경구 효능이 진세노사이드 원형이 아닌 장내 대사체에 의한 것일 수 있다는 '대사 활성화(metabolic activation)' 가설을 제안하였다. 이 가설에 따르면, Rb1의 진정·보호 작용에 관한 세포 실험 데이터는 Rb1 자체의 약리를 보여주지만, 사람이 인삼을 먹었을 때 그 효과의 실제 매개자는 화합물 K일 가능성이 높다. 핵수용체 결합의 관점에서 이 구별은 결정적이다. 수용체에 실제로 결합하는 리간드가 Rb1인지 화합물 K인지에 따라, 결합 양식(binding mode), 공활성화인자(共活性化因子, coactivator) 모집 패턴, 그리고 표적 유전자의 선택이 모두 달라질 수 있기 때문이다. 이 물음은 전사인자(轉寫因子, transcription factor) 수준의 차이로, 다시 후성유전적(後成遺傳的, epigenetic) 표지의 차이로, 궁극적으로 수천에서 수만 종의 단백질 발현 프로그램의 차이로 증

폭될 가능성이 있다.

22.4 Rg1 — 트라이올 계열의 대표

Rg1은 PPT 계열의 대표 성분이며, Rb1과 대조되는 방향의 작용이 보고된다. 화학적으로 Rg1의 분자식은 $C_{42}H_{72}O_{14}$ 이며, 분자량은 801.0 Da이다. C-6 위치에 글루코스 1분자, C-20 위치에 글루코스 1분자가 결합하여 총 2개의 당을 지닌다 [4]. Rb1(1109 Da, 4당)에 비해 분자가 작고 당이 적다는 것은 생체이용률과 수용체 접근성에서 구조적 이점을 갖는다는 뜻이다. 분자량 800 Da는 Lipinski의 '5의 규칙(rule of five)'에서 약물 유사성(drug-likeness)의 상한에 가깝지만, Rb1의 1109 Da에 비하면 경구 흡수 가능성이 현저히 높다.

Rg1에 대한 보고는 대체로 흥분과 자극 쪽이다. 인지 기능을 돕고, 혈관을 이완시키며, 활력을 높이는 방향의 결과들이 보고되어 왔다 (Leung와 Wong, 2010). Morris water maze를 이용한 마우스 공간 학습 실험에서, Rg1 5–20 mg/kg 복강주사(腹腔注射, intraperitoneal injection)는 학습과 기억을 유의하게 개선하였다 [12]. PPT 계열이 흥분 쪽이라는 경향이 Rg1에서 전형적으로 나타난다. Nah [74]는 Rg1이 이온 채널 조절을 통해 신경흥분성을 높이는 기전을 종합하면서, 전압 의존성 칼슘 채널(voltage-gated calcium channel)과 NMDA 수용체에 대한 조절 작용을 Rb1의 억제 작용과 대비하여 논하였다.

Rg1과 Rb1을 나란히 놓으면 흥미로운 그림이 그려진다. 같은 뿌리에서 나온 두 성분이 대략 반대 방향으로 작용한다는 것이다. 하나는 누르고 하나는 올린다. Mohanan 등 [12]의 종합에서도 Rg1과 Rb1은 서로 다른 신호의 무게를 지닌 성분으로 다루어진다. 인삼이 흥분시키기도 진정시키기도 한다는, 오래도록 모순처럼 보였던 관찰이 이 두 성분의 공존에서 상당 부분 풀린다. Rg1/Rb1 비율은 인삼의 종(種), 연근(年根, root age), 가공법에 따라 다르며, 이 비율이 최종 효과의 방향을 결정하는 하나의 변수일 수 있다. 예를 들어 홍삼(紅蔘, red ginseng)은 증숙(蒸熟) 가공 과정에서 일부 진세노사이드의 전환이 일어나 비율이

변하고 [9], CK(compound K)/Rg3 비율도 가공 조건에 따라 달라진다.

핵수용체 연결에서 Rg1이 가장 주목받은 것은 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)와의 상호작용이다. Chan 등 [7]은 삼칠삼(三七蔘, Panax notoginseng)에서 유래한 Rg1이 MCF-7 유방암 세포주에서 에스트로겐 반응 요소(estrogen response element, ERE) 리포터 활성을 0.1–10 μM 농도에서 유의하게 증가시킴을 보고하였다. 에스트라디올(estradiol, E2)을 양성 대조로 사용한 이 실험에서 Rg1의 최대 전사 활성화 수준은 E2의 약 60–80%에 달했으나, 이를 유발하는 데 필요한 농도는 E2보다 수천 배 높았다. 이 에스트로겐 유사(estrogen-like) 활성은 Rg1이 ER의 리간드 결합 도메인에 직접 결합할 가능성을 시사하며, ER-α와 ER-β 모두에서 활성이 관찰되었다. 이는 이 책의 핵심 명제인 '약한 다중 조절자' 가설에 정확히 부합하는 사례다. ER에 대한 Rg1의 작용이 약하다는 것은, 그것이 무의미하다는 뜻이 아니라 생리적 맥락에서 어떤 조건일 때 의미를 가지는지를 따로 물어야 한다는 뜻이다.

Rg1과 GR의 관계는 Du 등 [14]의 연구에서 주목할 만한 발견이 보고되었다. 이 연구에서 마우스 T 세포에 Rg1 1–10 μM을 처리한 결과, Rg1은 GR 의존적으로 면역 억제 효과를 나타냈으며 GR 길항제(拮抗劑, antagonist)인 RU486(mifepristone)에 의해 그 효과가 차단되었다. Du 등 [14]은 Rg1을 식물 유래의 새로운 GR 작용제(agonist)로 제안하면서, 주목할 점으로 Rg1이 GR을 통해 항염증 효과를 내면서도 고전적 글루코코르티코이드가 유발하는 대사 부작용 — 고혈당(高血糖, hyperglycemia), 골다공증(骨多孔症, osteoporosis) 등 — 이 감소된 프로파일을 보였다는 것을 제시하였다. 이는 Rg1이 GR에 대해 선택적 조절자(selective modulator)로 작용할 가능성을 시사한다. GR–ER 이종이량체(異種二量體, heterodimer) 교차 신호(cross-talk)의 관점에서, Rg1이 GR과 ER 모두에 약하게 작용한다면 두 수용체 간의 전사 네트워크에 동시에 영향을 줄 수 있으며, 이는 '약한 다중 조절자'가 네트워크 수준에서 의미를 가질 수 있는 기전적 토대가 된다.

에스트로겐 수용체
estrogen receptor(ER). ER-α와 ER-β 두 아형(亞型)이 존재하며, 생식, 뼈 대사, 심혈관, 신경 보호 등에 관여하는 핵수용체. 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM)의 표적.

Rg1의 이중 수용체 작용
Rg1 → ER(에스트로겐 유사 활성, Chan et al. 2002) + GR(선택적 작용제, Du et al. 2011). 두 핵수용체에 약하게 걸치는 전형적 다중 조절자 사례.

Rg1의 근거도 사다리의 위치를 함께 매겨야 한다. Rg1의 인지·혈관 작용 역시 세포와 동물 수준의 보고가 다수이고, 사람에서의 확인은 제한적이다. 생체이용률 면에서 Rg1은 Rb1보다 유리한 위치에 있다. Xu 등 [42]의 쥐 실험에서 삼칠삼 추출물 경구 투여 후 Rg1의 생체이용률은 약 18.4%로, 같은 실험에서 Rb1의 4.35%에 비해 현저히 높았다. 분자량이 작고(801 vs 1109 Da) 당이 2개뿐인 구조가 장벽 투과에 유리하기 때문으로 해석된다. 그러나 18%라는 수치도 절대적으로 높은 것은 아니며, 더구나 쥐에서 사람으로의 외삽(**外揷**, extrapolation)에는 항상 불확실성이 따른다. 방향은 유력하되 크기와 사람에서의 성립은 아직 열려 있다는 신중함이 여기서도 필요하다.

표 22-4. Rg1의 주요 약리 보고 요약

작용 방향	실험 모델	농도·용량	주요 경로·결과	출처
인지 향상	Morris water maze 마우스	5–20 mg/kg (i.p.)	공간 학습·기억 개선	Mohanan et al. (2018)
혈관 이완	쥐 대동맥 고리(in vitro)	10–100 μM	NO 매개 내피 의존적 이완	Leung & Wong (2010)
에스트로겐 유사	MCF-7 세포(in vitro)	0.1–10 μM	ERE 리포터 활성화 (ER-α·ER-β)	Chan et al. (2002)
GR 작용제	마우스 T 세포(in vitro)	1–10 μM	GR 의존적 면역 억제, RU486으로 차단	Du et al. (2011)
항노화	노화 마우스 모델(경구)	10 mg/kg	텔로머라아제 활성 ↑	Mohanan et al. (2018)

Rg1의 체내 대사도 Rb1과 다른 경로를 따른다. Rg1은 장내 세균에 의해 탈당되어 PPT 아글리콘(20(S)-protopanaxatriol)으로 전환된다 [10]. PPT 아글리콘은 화합물 K와 마찬가지로 원래의 배당체보다 수용체 결합 능력이 강할 수 있다. Lee 등 [20]은 PPT 계열의 탈당 유도체인 Rh1이 MCF-7 세포에서 ER-α를 농도 의존적으로 활성화함을 보고하면서, 이 활성이 리간드 비의존적 기전이 아니라 수용체 리간드 결합 도메인에 대한 결합에 의한 것임을 시사하였다. PPT 아글리콘 자체의 ER 결합은 Rg1보다 강할 것으로 추정되나, Rg1과 PPT 아글리콘 사이의 ER 결합 친화도를 직접 비교한 체계적 데이터는 아직 부족하다.

이는 22.3절에서 Rb1과 화합물 K의 관계에서 본 것과 같은 구도다. 섭취하는 성분의 이름과 수용체에 도달하는 성분의 이름이 다를 수 있다.

Rg1의 혈관 이완 보고는 이 책의 뒷부분과 특히 닿는다. 혈관 이완이 어떤 신호를 거치는지, 그 신호가 핵수용체를 경유하는지 아니면 세포막의 다른 경로를 거치는지가 갈리기 때문이다. Leung와 Wong [15]이 정리한 Rg1의 혈관 이완은 주로 내피세포(內皮細胞, endothelial cell)의 산화질소(酸化窒素, nitric oxide, NO) 생성 증가를 매개로 하며, 이는 세포막 수준의 내피형 산화질소 합성효소(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 활성화에 의한 것으로 보인다. 만약 이 기전이 핵수용체가 아닌 막 수준의 효소 활성화에 의한 것이라면, 이는 21장에서 구별한 막 층위의 작용에 해당하며 이 책이 주로 다루는 핵수용체 결합과는 다른 이야기가 된다. 다만 ER의 비유전체적(非遺傳體的, non-genomic) 작용으로 eNOS가 활성화될 수 있다는 보고가 있으므로 [7], Rg1 → ER → eNOS → NO라는 경로도 완전히 배제할 수 없다. 이 경로가 성립한다면, 그것은 핵수용체의 비고전적(non-classical) 기능과 인삼 성분이 만나는 흥미로운 접점이 되며, 7부에서 수용체를 거치지 않는 효과를 다룰 때 다시 살펴볼 주제다.

Rb1과 Rg1의 비교는 핵수용체 차원에서도 의미 있는 대비를 이룬다. Rb1이 PPAR-γ 경로 및 GR의 하류 표적(NF-κB)과 주로 연관되는 반면, Rg1은 ER[7] 및 GR에 대한 직접 작용제 활성[14]과 연관된다. 두 성분이 GR 관련 항염증 경로에서는 겹치되, PPAR-γ 대 ER에서는 갈라지는 양상이다. 이 선택성의 차이가 C-6 하이드록시기 유무라는 단일 구조 차이에서 비롯될 수 있다는 점은, 핵수용체 리간드 결합 도메인의 형태 인식이 작은 구조 변화에도 민감함을 보여준다. 궁극적으로 이 수용체 선택성의 차이는 공활성화인자 및 공억제인자(共抑制因子, corepressor) 모집의 차이로, 다시 표적 유전자의 후성유전적(epigenetic) 표지 — 히스톤(histone) 아세틸화, 메틸화 — 의 차이로, 최종적으로 수천에서 수만 종의 단백질 발현 패턴의 차이로 증폭될 수 있다. Rg1과 Rb1이라는 두 성분의 작은 구조 차이

가 세포 수준에서 전혀 다른 전사 프로그램을 촉발할 가능성이 있는 것이다. 이 가능성의 검증은 전사체(轉寫體, transcriptome) 수준의 비교 연구를 필요로 하며, 아직 충분히 이루어지지 않았다. Leung와 Wong [15]은 이러한 성분별 작용 방향의 차이가 인삼의 적응원(adaptogen) 효과 — 스트레스에 따라 흥분 또는 진정 방향으로 적응적으로 작용하는 능력 — 의 분자적 기반일 수 있음을 논하였다.

22.5 Rb1과 Rg1 — 시소의 축소판

Rb1(ginsenoside Rb1)은 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD) 계열의 대표 진세노사이드로서 분자량(MW) 1,109.3 Da, 분자식 $C_{54}H_{92}O_{23}$이다. C-3과 C-20 위치에 각각 두 개의 당이 결합한 사당(四糖) 구조를 지닌다[15]. Rg1(ginsenoside Rg1)은 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT) 계열의 대표 성분으로 MW 801.0 Da, $C_{42}H_{72}O_{14}$이며, C-6과 C-20에 각 한 개의 당이 결합한 이당(二糖) 구조다[15]. 이 두 성분의 차이는 아글리콘(aglycone) 골격에서 시작된다. PPD 골격은 C-6에 수산기(-OH)가 없는 반면, PPT 골격은 C-6에 수산기를 가지며, 이 단일 작용기의 유무가 수용체 결합 양상의 분기점이 된다[4]. 16장에서 제시한 시소(seesaw) 모형이 여기서 성분 수준으로 구체화된다.

Rb1과 Rg1은 행동 약리에서 반대 벡터를 가진다. Rb1은 중추 신경계에서 진정(鎭靜) 및 신경 보호 방향의 작용이 보고되고, Rg1은 흥분 및 인지 촉진 방향의 작용이 보고된다[1]. 한 뿌리 안에 서로 반대 방향으로 작용하는 두 계열의 대표 성분이 공존한다는 사실은, 인삼이 몸을 한 방향으로만 미는 단일 표적 약물과 근본적으로 다름을 의미한다. 인삼이 오래도록 몸의 상태를 고르게 한다고 여겨져 온 것과, 이 두 성분의 공존이 무관하지 않을 수 있다. 이 대비는 인삼을 강한 단일 표적 약과 구별짓는 또 하나의 특징이다. 강한 약은 한 방향으로 세게 밀지만, 인삼은 반대 방향의 성분들을 함께 지녀 양쪽을 약하게 건드린다. 15장

에서 세운 약한 다중 조절자의 상이, 성분 수준에서 이렇게 구체화된다.

이 두 성분의 정량 비율은 인삼의 종(種), 재배 연수, 가공 방법에 따라 체계적으로 달라진다. 고려인삼(高麗人蔘, P. ginseng) 백삼(白蔘)에서 Rb1은 건조 중량 기준 약 2.5–4.0%, Rg1은 1.0–2.0%로 보고되어 Rb1:Rg1 비가 대략 2:1 전후다[16]. Kim 등[16]은 HPLC-ELSD(high-performance liquid chromatography with evaporative light scattering detection)를 이용하여 고려홍삼(紅蔘)의 14종 진세노사이드를 동시 정량하면서, 홍삼에서도 Rb1이 가장 풍부한 성분임을 확인했다. 같은 고려인삼을 증숙(蒸熟)하여 만든 홍삼에서는 Rb1이 소폭 감소하나, 말로닐(malonyl) 진세노사이드의 탈말로닐화로 비배당체 Rb1 총량이 보상되어 Rb1:Rg1 비는 크게 변하지 않는다[17].

종간(種間) 차이는 비율의 폭을 한층 넓힌다. 미국 인삼(花旗蔘, P. quinquefolius)은 Rb1이 풍부하고 Rg1이 매우 낮아 Rb1:Rg1 비가 5:1에서 10:1에 이른다[18]. Qi 등[18]은 LC-MS/MS(liquid chromatography–tandem mass spectrometry)를 이용한 화학적 다양성 분석에서, 미국 인삼이 PPD 계열에 강하게 치우친 조성을 보임을 확인했다. 반면 삼칠(三七, P. notoginseng)은 Rg1이 Rb1보다 높아 비율이 역전되어 약 0.3–0.5:1을 나타낸다[19]. 곧 인삼속(Panax) 식물들은 같은 시소를 공유하되, 어느 쪽으로 기울어져 있는지가 종마다 다르다. 이 사실은 종에 따른 약리 차이의 화학적 기반 가운데 하나로 해석될 수 있다.

표 22-8. 인삼 종류 및 가공별 Rb1:Rg1 비율 (건조 중량 기준)

종/가공 유형	Rb1 함량 (%)	Rg1 함량 (%)	Rb1:Rg1 비	출처
P. ginseng 백삼 (4년근)	1.8–3.0	0.8–1.5	~2.0:1	Kim et al. (2007)
P. ginseng 백삼 (6년근)	2.5–4.0	1.0–2.0	~2.3:1	Shi et al. (2007)
P. ginseng 홍삼 (6년근)	2.0–3.5	0.8–1.8	~2.2:1	Wan et al. (2015)
P. quinquefolius (화기삼)	3.0–5.5	0.3–0.8	5–10:1	Qi et al. (2011)
P. notoginseng (삼칠)	0.8–1.5	2.5–4.5	~0.3:1	Kim (2012)

재배 연수도 비율을 조절하는 변수다. Shi 등 [61]은 HPLC를 이용한 정량 분석에서 고려인삼의 부위별·연수별 진세노사이드 조성을 비교하여, 4년근에서 6년근으로 갈수록 Rb1과 Rg1 모두 절대 함량이 증가하되 Rb1의 증가 폭이 Rg1보다 커서 Rb1:Rg1 비가 소폭 상승하는 경향을 보고했다. 이는 재배 기간이 길어질수록 PPD 계열의 축적이 PPT 계열보다 우세해질 수 있음을 시사한다. 다만 이 경향은 토양, 기후, 품종, 수확 시기에 따라 달라질 수 있어, 재배 연수를 비율의 유일한 결정자로 보기는 어렵다. 같은 6년근이라도 재배지에 따라 Rb1:Rg1 비가 1.5:1에서 3:1까지 변동할 수 있다는 보고는, 비율이 단일 변수가 아니라 다변수 함수임을 확인해 준다[9].

이 비율의 의의는 핵수용체 선택성과 연결될 때 분명해진다. PPT 계열 대사 산물은 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)에 대한 친화성이 보고되어 있다. Chan 등 [7]은 P. notoginseng 유래 Rg1이 MCF-7 유방암 세포주에서 에스트로겐 반응 요소(ERE, estrogen response element) 리포터 활성을 유의하게 증가시킴을 확인하고, Rg1이 ER-α에 결합하여 에스트로겐 유사 활성(estrogen-like activity)을 나타냄을 보고했다. Rb1 역시 MCF-7 세포에서 약한 식물성 에스트로겐(phytoestrogen) 활성을 보이나, Rg1보다 낮은 강도였다[20]. 한편 Du 등 [14]은 Rg1이 글루코코르티코이드 수용체

(glucocorticoid receptor, GR)의 작용제(agonist)로도 기능하여 덱사메타손(dexamethasone) 유사 항염 효과를 유지하면서 부작용을 줄이는 양상을 마우스 콜라겐 유발 관절염(collagen-induced arthritis) 모델에서 확인했다. 곧 PPT 대사산물은 ER과 GR 양쪽에 작용할 수 있으며, PPD 대사 산물은 상대적으로 GR 쪽에 가까운 선택성을 보여, 시소가 단순한 흥분-진정 축이 아니라 핵수용체 선택성의 축으로도 읽힌다.

GR과 ER의 교차(cross-talk)는 이종이합체(heterodimer) 개념으로 확장된다. Bolt 등 [62]은 유방암 세포에서 GR이 ER-α의 전사 반응을 미세 조절(fine-tune)하며, 공활성인자(coactivator)가 GR을 ER-α 표적 프로모터로 동원하는 기전을 크로마틴 면역침전(ChIP, chromatin immunoprecipitation)으로 확인했다. GR과 무기질코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR) 역시 해마(hippocampus)에서 이종이합체를 형성하여 스트레스 반응의 역치를 조절한다. Rb1과 Rg1이 각각 GR과 ER에 약하게 작용한다면, 두 성분이 공존하는 인삼 추출물은 GR-ER 및 GR-MR 이종이합체 균형에 양쪽에서 동시에 영향을 미칠 가능성이 있다. 이는 단일 성분으로는 재현되지 않는 혼합물 특유의 효과를 설명할 수 있는 가설적 틀이다. 다만 이 가설의 직접 검증은 아직 제한적이며, 근접 결찰 분석(PLA, proximity ligation assay) 등으로 두 수용체의 공동 점유를 진세노사이드 처리 조건에서 확인하는 연구가 필요하다.

이 두 방향의 공존은 적응소(**適應素**, adaptogen) 개념과 만난다. Panossian과 Wikman [56]은 적응소를 스트레스에 대한 비특이적 저항력을 높이되, 정상 생리 기능을 교란하지 않는 물질로 정의했다. Rb1과 Rg1의 반대 방향 작용이 혼합물 내에서 서로를 완충한다면, 그 결과는 어느 한쪽의 강한 밀기가 아니라 양쪽의 약한 균형이 된다. 이는 적응소의 정의에 부합하는 그림이다. 다만 Panossian 등 [63]이 지적하듯, 적응소 개념 자체가 분자 수준의 엄밀한 정의를 아직 갖추지 못했으며, Rb1:Rg1 비율이 적응소적 효과의 필요충분조건인지는 확립되지 않았다. 그럼에도 인삼의 효과를 하나의 방향으로 요약하려는 시도가 왜 늘 반례

에 부딪히는지를, 이 두 성분의 공존이 구조적으로 설명해 준다.

비율을 하나의 차원으로만 보는 것도 단순화다. 실제 인삼 추출물에는 Rb1과 Rg1 외에 Rb2, Rc, Rd, Re, Rf 등 수십 종의 진세노사이드가 공존하며, 이들의 조합이 다변량(**多變量**, multivariate) 공간에서의 한 점을 정의한다[18]. Rb1:Rg1 비는 이 다변량 공간을 하나의 축으로 투사(**投射**, projection)한 것에 불과하다. 주성분 분석(PCA, principal component analysis)이나 직교 부분 최소 자승 판별 분석(OPLS-DA)으로 인삼 시료를 분류하면, Rb1:Rg1 비가 제1주성분에 큰 기여를 하되 전체 분산을 설명하지는 못한다[9]. 인삼은 방향이 정해진 화살이 아니라, 여러 방향의 힘이 겹친 분포(**分布**)다. 21장에서 본 분포로서의 인삼이, 작용의 방향에서도 하나의 점이 아니라 폭을 가진다는 것을 Rb1:Rg1 축이 보여 준다.

Mohanan 등 [12]은 Rb1과 Rg1의 세포 내 신호 전달 경로를 종합적으로 비교하면서, Rb1이 PI3K/Akt 경로를 통해 세포 생존과 항염 방향으로, Rg1이 MAPK/ERK 경로를 통해 세포 증식과 분화 방향으로 각각 우세하게 작용함을 보고했다. 두 경로는 핵수용체의 전사 활성에도 영향을 미치는 상위 조절 신호이므로, Rb1:Rg1 비율의 변화는 핵수용체 표적 유전자의 발현 양상을 간접적으로 조절하는 다변량 입력의 한 차원이 된다. 나아가 이 신호 경로들은 후성유전적(epigenetic) 조절자인 히스톤 변형효소의 활성에도 영향을 미치므로, Rb1:Rg1 비율의 변화가 전사 인자(transcription factor) 수준을 넘어 크로마틴 접근성(chromatin accessibility)까지 파급될 수 있다. 이 관점에서 인삼은 하나의 열쇠가 아니라, 비율에 따라 달라지는 열쇠 꾸러미로서 핵수용체 네트워크에 진입한다.

[그림 22-3 자리]

가운데 세로축을 시소로 그림. 왼쪽에 다이올 계열(Rb1·Rb2·Rc·Rd, 진정·보호 방향, GR 친화), 오른쪽에 트라이올 계열(Rg1·Re·Rf, 흥분·자극 방향, ER 친화). 두 대표 성분 Rb1(MW 1,109)과 Rg1(MW 801)을 시소의 양 끝에 놓고, 인삼이 두 방향의 힘을 함께 지닌 혼합물임을 표기. 하단에 비율이 종(P. ginseng ~2:1, P. quinquefolius ~5-10:1, P. notoginseng ~0.3:1)·재배 연수·가공에 따라 달라짐을 명시. 상단에 GR-ER 이종이합체 교차와 GR-MR 교차를 점선으로 표기

저자 작성(개념도) · 근거: Leung & Wong(2010), Kim(2012), Mohanan et al.(2018)

그림 22-3. 두 계열의 대비 — Rb1과 Rg1

22.6 Rg3 — 가공이 낳은 성분

Rg3(ginsenoside Rg3)는 PPD 계열 진세노사이드로서 MW 785.0 Da, 분자식 $C_{42}H_{72}O_{13}$이며, C-3 위치에 두 개의 당(글루코스-글루코스)이 결합한 이당 구조를 가진다. 갓 캔 수삼(水蔘)에는 미량으로 존재하다가, 증숙(蒸熟) 과정에서 Rb1, Rb2, Rc 등 사당 구조의 PPD 계열 진세노사이드에서 C-20 위치의 당 사슬이 가수 분해되면서 생성량이 크게 증가하는 가공 산물이다[17]. 21장에서 본 가공의 화학이 만들어 내는 대표적 결과물로, 홍삼(紅蔘)이 백삼(白蔘)과 구별되는 화학적 특징의 상당 부분이 이 성분과 관련된다.

증숙 과정에서 Rg3가 생성되는 주된 경로는 Rb1의 C-20 위치 당 두 개가 열에 의해 가수 분해되어 Rg3로 전환되는 것이다[21]. 이 반응은 온도와 시간에 의존하며, 100°C 이상에서 장시간 증숙할수록 전환율이 높아진다. 통상 홍삼은 98–100°C에서 2–3시간 증숙하지만, 흑삼(黑蔘)은 이보다 높은 온도에서 증숙과 건조를 여러 차례(통상 9회) 반복하여 만들어진다. 그 결과

프로토파낙사디올
protopanaxadiol(PPD). 진세노사이드 아글리콘의 한 유형으로 C-6에 수산기가 없다. Rb1, Rb2, Rc, Rd의 골격. 장내 대사를 거쳐 화합물 K로 전환된다.

프로토파낙사트리올
protopanaxatriol(PPT). C-6에 수산기를 가진 아글리콘 유형. Rg1, Re, Rf의 골격. 대사 산물로 Rh1, F1 등이 생성된다.

Rb1/Rg1 비율
인삼의 종·가공·연수에 따라 체계적으로 변하는 비율. P. quinquefolius에서 최대(~10:1), P. notoginseng에서 최소(~0.3:1). 핵수용체 선택성(GR vs ER)의 화학적 기반으로 해석될 수 있다.

흑삼의 Rg3 함량은 홍삼보다 높으며, 동시에 고온 조건은 Rg3의 입체 배치(stereoconfiguration)에도 영향을 미쳐 두 입체이성질체(stereoisomer)의 비율을 결정한다[9]. 곧 가공의 온도와 횟수가 성분의 양뿐 아니라 성분의 질적 구성까지 바꾼다.

Rg3는 C-20 위치의 수산기(-OH) 배향에 따라 20(S)-Rg3와 20(R)-Rg3 두 형태로 존재한다. 자연 상태의 진세노사이드는 대부분 20(S) 배치를 가지나, 가공 중 열에 의한 에피머화(epimerization)로 20(R) 형태가 생성된다[9]. 20(S) 배치에서는 C-20의 수산기가 β-면(面)에 놓이고, 에피머화를 거치면 α-면으로 뒤집혀 20(R) 배치가 된다. 이 단일 입체 중심(stereocenter)의 뒤집힘이 분자의 삼차원 형태를 바꾸어, 표적 단백질의 결합 주머니(binding pocket)와의 상호작용 양상을 달리한다. 같은 이름의 Rg3라도 어느 형태가 얼마나 섞였는지에 따라 약리 프로파일이 달라질 수 있다는 것이다.

홍삼에서는 20(S)-Rg3가 20(R)-Rg3보다 우세하여 대략 60–70% 대 30–40%의 비율을 보인다. 흑삼에서는 반복 가열에 의한 에피머화가 누적되어 20(R) 비율이 상승하며, 극단적인 가공 조건에서는 두 이성질체가 거의 동량에 이를 수 있다[9]. 이 비율 차이는 약리학적으로 유의하다. 시험관 내 실험에서 20(S)-Rg3는 여러 암 세포주에서 20(R)-Rg3보다 강한 증식 억제를 보이는 경향이 있으나, 일부 세포주에서는 20(R)-Rg3가 동등하거나 더 강한 활성을 나타내기도 한다[22]. 면역 조절에서도 두 이성질체는 상이한 반응을 유도한다. 하나의 성분 이름 안에도 이런 미세한 갈래가 있다는 사실이, 인삼을 성분 이름만으로 다루는 것이 왜 충분치 않은지를 다시 보여 준다.

표 22-6. 20(S)-Rg3와 20(R)-Rg3의 비교

특성	20(S)-Rg3	20(R)-Rg3	출처
C-20 수산기 배향	β-면 (자연형)	α-면 (에피머)	Shin et al. (2015)
홍삼 내 비율	우세 (60–70%)	열세 (30–40%)	Shin et al. (2015)
흑삼 내 비율	감소 (~50%)	증가 (~50%)	Shin et al. (2015)
항종양 활성 (in vitro)	다수 세포주에서 IC_{50} 20–80 μM	세포주에 따라 동등 또는 차이	Sun et al. (2017)
VEGFR2 인산화 억제	보고됨	상대적으로 약한 억제	Mohanan et al. (2018)
PPAR-γ/AMPK 조절	AMPK 활성화 동반 보고	보고 제한적	Hwang et al. (2009)

Rg3에 대해 가장 많이 축적된 보고는 항암 방향의 작용이다. Sun 등 [22]은 Rg3의 항암 효과에 관한 전임상 연구들을 체계적으로 종합하면서, Rg3가 세포 주기 정지(cell cycle arrest), 세포 사멸(apoptosis) 유도, 침윤(invasion) 및 전이(metastasis) 억제, 혈관 신생(angiogenesis) 억제 등 여러 경로에 작용한다고 정리했다. 시험관 내 실험에서 Rg3는 10–100 μM 농도 범위에서 폐암(A549), 유방암(MCF-7), 대장암(HCT-116), 간암(HepG2) 등 다양한 세포주의 증식을 억제했으며, 이종 이식(xenograft) 동물 모델에서는 종양 부피 감소와 생존율 향상이 보고되었다. 기전적으로 Rg3는 Bax/Bcl-2 비율을 증가시켜 미토콘드리아 경로의 세포 사멸을 활성화하고, 카스파아제(caspase)-3 및 카스파아제-9의 절단을 유도한다[12].

혈관 신생 억제는 Rg3의 항암 기전 중 비교적 잘 연구된 부분이다. Rg3는 혈관 내피 성장 인자(VEGF, vascular endothelial growth factor) 발현을 하향 조절하고, VEGF 수용체 2(VEGFR2)의 인산화를 억제하여 내피 세포의 이동과 관 형성(tube formation)을 줄인다고 보고된다[12]. 이 경로는 핵수용체와도 간접적으로 연결된다. PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma)는 VEGF 전사를 억제할 수 있는 것으로 알려져 있으며, Rg3가 PPAR-γ 활성에 영향을 미친다는 보고가 이 연결을 시사한다. Hwang 등 [64]은

3T3-L1 지방 전구 세포(preadipocyte)에서 Rg3가 AMPK(AMP-activated protein kinase)를 활성화하고 PPAR-γ의 전사 활성을 조절하여 지방 세포 분화를 억제함을 보고했다. 이 실험에서 Rg3는 20–40 μM 농도에서 PPAR-γ 표적 유전자(aP2, LPL, adiponectin)의 발현을 변화시켰다.

GR과의 상호작용도 보고되어 있다. PPD 계열인 Rg3는 글루코코르티코이드 유사 스테로이드 골격을 지녀 GR에 약하게 결합할 수 있으며, 이 결합은 GR의 완전한 활성화보다 부분 작용제(partial agonist) 또는 선택적 수용체 조절자(selective receptor modulator)로서의 행동에 가까운 것으로 해석된다[15]. 암 세포에서 GR과 ER의 교차 조절은 치료 저항성의 한 기전으로 주목받는다. Bolt 등 [62]은 유방암 세포에서 GR이 ER-α 표적 프로모터에 동원되어 에스트로겐 반응을 미세 조절함을 보고했다. Rg3가 GR과 PPAR-γ 양쪽에 약하게 작용한다면, 이 성분은 GR–ER 교차 지점에서 이종이합체 균형의 조절자 역할을 할 가능성이 제기된다. 특히 22.5절에서 논의한 CK:Rg3 비율이 이 교차 조절의 방향과 강도를 결정하는 변수가 될 수 있다. 다만 이 가설의 직접 검증은 아직 이루어지지 않았으며, 향후 이중 리포터 분석(dual reporter assay)이나 형광 공명 에너지 전이(FRET) 실험으로 확인이 필요하다.

그러나 사다리의 위치가 관건이다. Rg3의 항암 보고는 대부분 전임상 수준에 머물러 있다. 중국에서 20(S)-Rg3를 주성분으로 하는 항암 보조 캡슐(參一膠囊, Shenyi capsule)이 폐암, 유방암, 위암의 보조 치료제로 허가되어 사용되고 있으나, 이 제품의 임상 근거는 대규모 무작위 대조 시험(RCT, randomized controlled trial)보다 소규모 관찰 연구와 개방 표지(open-label) 시험에 기반한다[22]. Rg3의 경구 생체이용률(oral bioavailability)은 낮은 편으로, 이는 MW 785 Da의 비교적 큰 분자 크기, 낮은 수용성, 그리고 초회 통과 대사(first-pass metabolism)에 기인한다. 세포 실험에서 효과를 나타내는 10–100 μM 농도가 경구 투여로 사람의 혈장에서 달성되기 어렵다는 점이, Rg3 연구의 임상 번역(clinical translation)에서 가장 큰 장벽이다.

Rg3의 두 입체이성질체는 같은 이름 아래 숨겨진 미세한 갈래를 대표한다. 가공 조건이 이성질체 비율을 결정하고, 이 비율이 약리를 조절한다면, 인삼의 효과는 원료의 종류뿐 아니라 가공의 정밀도에도 의존한다. 각론의 정밀함은 성분 이름 아래의 이런 결까지 내려갈 때 비로소 온전해진다. Sun 등 [22]이 강조하듯, Rg3의 항암 가능성을 사람에서 실현하려면 생체이용률 개선, 이성질체별 최적 비율 확립, 그리고 대규모 RCT라는 세 단계가 남아 있다. 가공이 낳은 이 성분은 주목의 크기에 비해 확립된 근거가 아직 따라가지 못하는 대표적 사례이며, 핵수용체 수준에서의 작용 기전은 아직 가설 단계에 머물러 있다.

22.7 화합물 K — 장이 만드는 성분

주요 진세노사이드 각론에서 빠뜨릴 수 없는 성분이 화합물 K(compound K, CK)다. 그런데 이 성분은 인삼 자체에는 거의 없다. CK는 사람이 인삼을 섭취한 뒤 장내 세균(gut microbiota)이 PPD 계열 진세노사이드에서 당을 순차적으로 제거하며 만들어 내는 대사 산물이다[10]. 곧 우리가 실제로 흡수하는 열쇠의 상당 부분은, 인삼에 원래 있던 성분이 아니라 우리 장이 다시 빚어낸 성분일 수 있다. 이 사실이 각론의 그림을 근본적으로 바꾼다. 인삼에 무엇이 들어 있는지를 아무리 정밀하게 분석해도, 그것이 곧 몸에 들어가 작용하는 열쇠의 목록은 아니라는 뜻이기 때문이다.

CK의 화학명은 20-O-β-D-글루코피라노실-20(S)-프로토파낙사디올(20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol)이며, 분자식 $C_{36}H_{62}O_8$, MW 622.9 Da이다[23]. 원래의 Rb1(MW 1,109.3 Da)에서 네 개의 당 중 세 개가 떨어져 나가, C-20 위치에 포도당(glucose) 하나만 남은 구조다. 분자량이 1,109에서 623으로 거의 절반 가까이 줄어든 이 구조적 단순화가 흡수의 관문을 낮춘다. 당 사슬이 짧아짐에 따라 친유성(lipophilicity)이 증가하고, 소수성 표면적이 넓어져 장 상피 세포의 지질 이중층을 통한 수동 확산(passive diffusion)이 용이해진다. CK는 Rh2(ginsenoside Rh2)와 분자식($C_{36}H_{62}O_8$)이

에피머화
epimerization. 하나의 입체 중심(stereocenter)에서 배치가 뒤집히는 반응. Rg3의 경우 C-20의 수산기 배향이 가공 중 열에 의해 20(S)에서 20(R)로 전환된다.

참일교낭
Shenyi capsule (參一膠囊). 20(S)-Rg3를 주성분으로 하는 항암 보조 캡슐. 중국에서 폐암·유방암·위암 보조 치료 목적으로 허가.

입체이성질체 비율
홍삼에서 20(S) 우세(60-70%), 흑삼에서 20(R) 증가(~50%). 같은 Rg3라도 가공 조건에 따라 약리 프로파일이 달라질 수 있는 미세한 갈래를 보여 준다.

동일하나, Rh2의 당이 C-3에 결합한 것과 달리 CK의 당은 C-20에 결합하여 위치이성질체(positional isomer) 관계에 있다.

CK 생성의 대사 경로는 순차적 탈당화(sequential deglycosylation)로 이루어진다. Hasegawa [10]는 이 과정을 체계적으로 정리하여, Rb1에서 C-20 위치의 외부 당이 먼저 떨어져 Rd가 되고, Rd에서 C-3 위치의 외부 당이 떨어져 F2가 되며, F2에서 다시 C-3의 남은 당이 떨어져 최종적으로 CK가 되는 경로를 제시했다: Rb1 → Rd → F2 → CK. 이 과정은 단일 효소가 아니라 여러 종의 장내 세균이 생산하는 β-글루코시다아제(β-glucosidase)에 의해 촉매된다. 각 단계의 가수 분해 속도가 다르기 때문에, 경구 투여 후 혈장에서 CK가 최고 농도에 도달하는 데는 수 시간에서 하루 이상이 걸릴 수 있다.

이 탈당화에 관여하는 주요 장내 세균으로는 Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium 속이 보고되어 있다[24]. Kim [24]은 인간 분변 시료에서 분리한 세균주를 이용한 체외(in vitro) 혐기 배양(anaerobic culture) 실험에서, Bacteroides thetaiotaomicron이 Rb1에서 Rd로의 전환에 효율적이고, Eubacterium sp.이 F2에서 CK로의 최종 전환에 주요하게 기여함을 확인했다. Bifidobacterium longum 역시 β-글루코시다아제 활성을 통해 여러 단계의 탈당화에 참여한다. 이 세균 종의 분포와 효소 활성이 사람마다 다르기 때문에, CK 생성의 개인차가 발생한다. 곧 인삼이 누구에게 잘 듣고 누구에게 덜 듣는가라는 오래된 물음의 한 조각이, 장내 세균의 개인차에 있을 수 있다.

CK의 약리 활성은 항염, 항종양, 대사 조절, 신경 보호 등 여러 방향에서 보고되어 있다. Joh 등 [65]은 RAW 264.7 대식세포(macrophage)에서 CK(10–30 μM)가 IRAK-1(interleukin-1 receptor-associated kinase 1)의 활성화를 억제하여 NF-κB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) 경로를 하향 조절함을 보고했다. 이 실험에서 CK는 LPS(lipopolysaccharide) 유도 염증 반응에서 TNF-α, IL-1β, IL-6의 분비를 농도 의

존적으로 감소시켰다. Kang 등 [66]은 HCT-116 대장암 세포주에서 CK(20-40 μM)가 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC, histone deacetylase)의 활성을 억제하여 세포 성장을 억제하고 세포 사멸을 유도함을 보고했다.

표 22-7. 화합물 K의 주요 약리 활성 보고

작용 방향	경로/표적	실험 모델	농도/용량	출처
항염	IRAK-1/NF-κB 억제	RAW 264.7 대식세포 (in vitro)	10-30 μM	Joh et al. (2011)
항종양 (대장암)	HDAC 억제, 세포 사멸 유도	HCT-116 세포 (in vitro)	20-40 μM	Kang et al. (2013)
대사 조절	AMPK/PPAR-γ 경로	지방 세포·동물 모델	10-30 μM	Yang et al. (2015)
신경 보호	미토콘드리아 보호, 항산화	뇌허혈 동물 모델 (in vivo)	10-30 mg/kg	Yang et al. (2015)

CK는 핵수용체와의 상호작용이 보고된 진세노사이드 대사산물이다. PPAR-γ와 관련하여, CK는 3T3-L1 지방 세포에서 PPAR-γ 전사 활성을 조절하는 것으로 보고되며, 이는 CK가 PPAR-γ의 약한 리간드(weak ligand) 또는 조절자(modulator)로 기능할 가능성을 시사한다[23]. GR과의 상호작용 역시 PPD 대사 산물로서의 구조적 유사성에 근거하여 제시되어 있다. CK의 아글리콘인 PPD는 글루코코르티코이드의 스테로이드 골격과 구조적으로 유사하며, 이 유사성이 GR 결합 주머니에의 약한 진입을 가능하게 한다[15]. CK:Rg3 비율은 이 맥락에서 주목할 만한 변수다. CK(장내 대사 산물)와 Rg3(가공 산물)가 각각 다른 핵수용체에 상이한 강도로 작용한다면, 이 비율이 핵수용체 네트워크에 대한 순 효과(net effect)의 방향을 결정하는 조절 변수가 될 수 있다.

CK가 '진짜 열쇠'로 주목받는 이유는 생체이용률(bioavailability)에 있다. Paek 등 [25]은 쥐(rat)와 개(dog)에서 CK의 약동학(pharmacokinetics)을 분석하여, 경구 투여 후 CK가 혈장에서 검출 가능한 농도에 도달함을 확인했다. 이 연구에서 쥐에 CK를 경구 투여(20 mg/kg)했을 때 혈장 최고 농도(Cmax)는 약 3.3 μg/mL에 이르렀으며, 반감기($t_{1/2}$)는 약 7.3

시간이었다. 이는 원래의 Rb1이 경구 투여 시 혈장에서 거의 검출되지 않는 것과 대조된다. 곧 인삼의 PPD 계열 진세노사이드가 핵수용체에 실제로 도달하는 형태는 원래의 사당 구조가 아니라, 장내 세균이 빚어낸 CK일 가능성이 높다. 21장에서 본 도달 가능성의 관문을 장내 세균이 대신 낮춰 주는 셈이다.

CK 생성의 개인차는 인삼 약리 반응의 변이를 설명하는 열쇠 가운데 하나다. 장내 세균의 구성은 식이(diet), 항생제 사용력, 연령, 유전적 배경 등에 따라 사람마다 크게 다르고, β-글루코시다아제의 활성 수준도 이에 따라 달라진다[24]. Yang 등 [23]은 이 개인차가 인삼의 약리 반응 변이(pharmacological response variability)의 주요 원인 가운데 하나일 수 있다고 지적했다. CYP(cytochrome P450) 효소의 다형성(polymorphism)도 CK의 후속 대사에 영향을 미친다. CYP3A4와 CYP2C9이 CK의 간 대사에 관여하며, 이 효소들의 유전적 변이가 CK의 혈장 농도와 체내 체류 시간을 추가로 변동시킨다[25]. 열쇠를 빚는 공정이 사람마다 다르다면, 같은 인삼도 사람마다 다른 열쇠 꾸러미로 핵수용체에 도달하는 셈이다.

CK의 후성유전적(epigenetic) 작용은 핵수용체 조절의 상위 단계를 건드린다. Kang 등 [66]이 HCT-116 세포에서 보고한 HDAC 억제는, 히스톤 H3(lysine 9, lysine 14)와 H4의 아세틸화를 증가시켜 크로마틴 구조를 이완(relaxation)시킨다. 이완된 크로마틴은 전사 인자와 핵수용체가 프로모터에 접근할 수 있는 영역을 확장한다. 이는 핵수용체의 직접적 리간드 결합과는 다른 차원의 조절이다. 만약 CK가 HDAC를 억제하면서 동시에 PPAR-γ의 약한 리간드로 작용한다면, 후성유전적 문 열기(크로마틴 이완)와 수용체 활성화가 동시에 일어나는 이중 조절(dual regulation)이 가능해진다. 이 가설적 시나리오에서 CK는 전사 인자–후성유전 연쇄를 통해 하류의 수천 개 유전자, 나아가 선택적 접합(alternative splicing)과 번역후 변형(post-translational modification)을 포함하면 10만 개 이상의 단백질 변이체 발현에 간접적으로 영향을 미칠 수 있는 상류 조절점에 위치한다. 다만 이 연쇄의 실제 파급 범위는 아직 체계적으로 매핑되지 않았다.

CK의 등장은 다음 장의 주제를 예고한다. 인삼의 성분이 몸에 들어가 어떻게 흡수되고 대사되어 무엇으로 바뀌는지, 그리고 그 과정이 사람마다 얼마나 다른지가 23장의 물음이다. Joh 등[65]이 보여 주었듯 CK는 10 μM 수준에서도 IRAK-1/NF-κB 염증 경로를 유의하게 억제하며, 이 농도는 경구 투여 후 도달 가능한 범위에 있다[25]. 이처럼 세포 실험의 유효 농도와 생체 내 달성 가능 농도가 겹치는 드문 사례가 CK를 '진짜 열쇠'로 주목하게 하는 근거다. 각론이 '인삼에 무엇이 있는가'를 물었다면, 다음 장은 '그중 무엇이 실제로 핵수용체에 도달하는가'를 묻는다. 이 두 물음 사이의 간극이 인삼 과학의 핵심 난제 가운데 하나이며, CK는 그 간극을 잇는 가장 유력한 다리다.

22.8 Re, Rd, 그리고 나머지

Rb1, Rg1, Rg3, CK 외에도 주요 진세노사이드는 여럿이다. Re(ginsenoside Re, MW 947.2 Da, $C_{48}H_{82}O_{18}$)는 PPT 계열의 풍부한 성분이고, Rd(ginsenoside Rd, MW 947.2 Da, $C_{48}H_{82}O_{18}$)는 PPD 계열로 CK 생성의 전구체이며, Rc, Rb2, Rf, Rh1, Rh2, F1, F2, 그리고 올레아난(oleanane) 계열의 Ro가 각각 고유한 약리 보고를 가진다[1]. 이들을 일일이 나열하기보다, 각 성분의 구조적 특성, 핵수용체 관련성, 그리고 근거 수준을 비교하는 것이 이 절의 목적이다. 성분의 목록을 늘리는 것이 근거의 무게를 늘리는 것은 아니라는 원칙을 유지하면서, 주목할 만한 사례를 선별하여 각론의 폭을 확인한다.

Re는 PPT 계열로서 C-6에 글루코스-람노스(glucose-rhamnose) 이당류가, C-20에 글루코스가 결합한 삼당(三糖) 구조를 지닌다. 대사(代謝) 방향의 작용이 가장 많이 보고되었다. Xie 등[67]은 ob/ob 비만 마우스(leptin 결핍 모델)에서 Re를 복강 내(intraperitoneal) 투여(5 mg/kg, 12일간)하여, Re 처리군에서 공복 혈당이 유의하게 감소하고 내당능(glucose tolerance)이 개선됨을 보고했다. 이 실험에서 내당능 검사(OGTT, oral glucose tolerance test)의 혈당 곡선하 면적(AUC)

화합물 K
compound K (CK). 20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol. MW 622.9 Da. PPD 계열 진세노사이드가 장내 세균의 β-glucosidase에 의해 순차적으로 탈당화되어 만들어지는 대사 산물. 흡수가 잘 되어 실제 활성 열쇠로 주목된다.

β-글루코시다아제
β-glucosidase. 글루코시드 결합(glycosidic bond)을 가수 분해하는 효소. 장내 세균(예: Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium 등)이 분비하며, 진세노사이드 배당체에서 말단 당을 하나씩 떼어 내는 과정. 각 단계에 관여하는 세균 종이 다르며, 이 세균 조성의 개인차가 CK 생성량의 개인차를 결정한다.

순차적 탈당화 경로
Rb1(4당) → Rd(3당) → F2(2당) → CK(1당). 장내 세균의 β-glucosidase가 말단 당을 하나씩 제거하는 과정.

이 Re 투여군에서 위약군 대비 약 30% 감소했다. 이 효과의 기전으로 AMPK 활성화가 제시되었으며, AMPK는 PPAR-α 및 PPAR-γ 하위 경로와 교차하여 지방산 산화(fatty acid oxidation)와 포도당 흡수(glucose uptake)를 동시에 조절할 수 있다[4].

Re의 대사 운명도 주목할 만하다. Re는 장에서 Rg1으로 전환될 수 있으며, Rg1은 다시 Rh1과 F1으로 대사된다[4]. 곧 하나의 성분이 몸속에서 여러 갈래의 열쇠로 나뉜다는 것은, 각론에서 한 성분을 이야기해도 그 성분이 몸속에서 하나로 남지 않음을 뜻한다. Re 자체의 항당뇨 작용인지, Re에서 유래한 Rg1의 작용인지, 아니면 더 하류의 Rh1이나 F1의 작용인지를 구분하기가 쉽지 않다. 이 대사적 다중성은 핵수용체 수준에서의 해석을 더욱 복잡하게 만든다. Re가 ER에 대한 약한 친화성을 보인다면, 그 대사 산물인 Rg1은 ER과 GR 양쪽에 작용하므로[7,14], Re 한 성분의 투여가 시간에 따라 달라지는 핵수용체 작용 프로파일을 만들어 낸다.

Rd는 PPD 계열로 Rb1에서 C-20 위치의 외부 당 하나가 떨어진 삼당 구조이며, CK로 가는 대사의 중간 정거장에 놓인다. 신경 보호(neuroprotection) 방향의 보고가 풍부하다. Ye 등 [68]은 쥐의 일시적 국소 뇌허혈(transient focal cerebral ischemia) 모델에서, Rd를 허혈 후 재관류(reperfusion) 시 정맥 투여(10 mg/kg)하여, Rd가 미토콘드리아 막 전위(mitochondrial membrane potential)의 붕괴를 완화하고 시토크롬 c(cytochrome c) 유출을 감소시켜 연속적 세포 사멸(sequential apoptosis)을 억제함을 보고했다. 이 실험에서 Rd 투여군의 경색 부피(infarct volume)는 대조군 대비 유의하게 감소했다. Rd의 신경 보호 기전에는 NF-κB 경로 억제와 Nrf2(nuclear factor erythroid 2–related factor 2) 활성화가 포함되며, Nrf2는 핵수용체와 기능적으로 교차하는 전사 인자다.

Rd의 뇌졸중 모델 결과는 임상 시험으로 이어진 드문 사례다. Liu 등 [26]은 급성 허혈성 뇌졸중(acute ischaemic stroke) 환자를 대상으로 한 무작위, 이중 맹검(double-blind), 위약 대조, 다기관 제II상(phase II) 임상 시험에서, Rd 주사제(10 mg/일 또는

20 mg/일, 14일간 정맥 투여)가 위약 대비 90일 시점의 기능 회복(modified Rankin Scale 점수 0–1 도달률)을 유의하게 개선함을 보고했다. 이 시험은 중국의 여러 병원에서 199명의 환자를 포함하여 수행되었으며, 20 mg/일 투여군에서 기능적 독립(functional independence) 도달률이 위약군 대비 약 20% 포인트 높았다. 이는 진세노사이드 단일 성분이 사람 대상 RCT에서 효과를 보인 가장 주목할 만한 사례 가운데 하나다. 다만 표본 크기가 작고 제III상(phase III) 확인 시험이 아직 완료되지 않았으며, Rd가 정맥 주사로 투여되었다는 점에서 경구 인삼 섭취의 효과와 직접 연결되지 않는다는 한계가 있다.

표 22-8. 주요 진세노사이드 요약: 구조, 보고 활성, 근거 수준

성분	계열	MW (Da)	주요 보고 활성	근거 수준	출처
Re	PPT	947.2	항당뇨 (AMPK 활성화, 내당능 개선)	동물 (in vivo)	Xie et al. (2005)
Rd	PPD	947.2	신경 보호 (뇌졸중, 미토콘드리아 보호)	사람 (phase II RCT)	Liu et al. (2012)
Rb2	PPD	1,079.3	항염·항산화	세포 (in vitro)	Leung & Wong (2010)
Rc	PPD	1,079.3	항염·신경 보호	세포 (in vitro)	Leung & Wong (2010)
Rf	PPT	801.0	진통·항염	동물 (in vivo)	Attele et al. (1999)
Rh1	PPT	638.9	항염·항알레르기	세포 (in vitro)	Christensen (2009)
Rh2	PPD	622.9	항종양 (세포 사멸 유도)	동물 (in vivo)	Nakata et al. (1998)
F1	PPT	638.9	항산화·피부 보호	세포 (in vitro)	Christensen (2009)
F2	PPD	785.0	CK 전구체, 항종양 보고	세포 (in vitro)	Shin et al. (2015)
Ro	올레아난	957.1	항염 (올레아놀산 유도체)	동물 (in vivo)	Matsuda et al. (1990)

미량 진세노사이드 가운데 Rh1과 Rh2는 구조와 활성 면에서 특기할 만하다. Rh1은 PPT 아글리콘에 당 하나만 결합한 구조

(MW 638.9 Da)로, Rg1의 장내 대사 산물이다. Rh2는 PPD 아글리콘의 C-3 위치에 당 하나가 결합한 구조(MW 622.9 Da)로, CK와 분자식($C_{36}H_{62}O_8$)이 동일하되 당의 결합 위치가 다르다(Rh2는 C-3, CK는 C-20). Nakata 등 [69]은 Rh2가 인간 난소암(ovarian cancer) 세포(SKOV-3)를 이식한 누드 마우스에서 종양 성장을 유의하게 억제함을 보고했다. 이 실험에서 Rh2는 복강 내 투여(1 mg/kg, 5일/주, 3주간)로 종양 중량을 대조군 대비 약 40% 감소시켰다. 이 미량 성분들은 인삼에서의 절대 함량은 낮으나, 대사 산물로서의 생체 내 생성 가능성과 비교적 높은 생물 활성으로 관심을 받는다. Rh1과 Rh2 모두 당이 하나 뿐이어서 친유성이 높고, 이에 따른 세포 투과성이 약리 활성의 기반이 될 수 있다[4].

지금까지의 성분들이 모두 다마란(dammarane) 골격을 가진 다면, Ro(ginsenoside Ro, MW 957.1 Da, $C_{48}H_{76}O_{19}$)는 올레아난(oleanane) 골격을 가진 예외적 성분이다. Ro는 올레아놀산(oleanolic acid)을 아글리콘으로 하며, 항염 작용이 보고되어 있다. Matsuda 등 [6]은 Ro가 쥐의 카라기닌(carrageenan) 유발 족부 부종(paw edema) 모델에서 부종을 유의하게 감소시킴을 보고했다. 핵수용체와의 관련에서 올레아놀산은 FXR(farnesoid X receptor) 작용제로 기능할 수 있다고 보고되며, 이는 다마란 계열이 주로 GR, ER, PPAR에 작용하는 것과는 다른 수용체 표적을 시사한다. Ro는 인삼 성분의 구조적 다양성이 다마란 골격에 한정되지 않으며, 핵수용체 표적의 폭도 GR-ER-PPAR를 넘어설 수 있음을 보여 주는 사례다.

주요 성분 4–6종에 연구가 집중되고 나머지 수십 종은 상대적으로 방치되는 현상은 연구 편향(research bias)의 전형적 양상이다. 풍부한 성분일수록 분리·정제가 용이하고, 상업적 표준품(reference standard)의 구입이 가능하며, 선행 연구가 많아 후속 연구의 가설 수립이 쉽다. 이 양의 되먹임(positive feedback)이 소수 성분에 문헌을 집중시키고, 미량 성분의 약리는 탐색되지 않은 채로 남는다. 그러나 미량 성분에 보고가 적다는 것은 활성이 없다는 증거가 아니라, 아직 연구되지 않았다는 사실일 뿐이다. 핵수용체에 대한 작용 역시 이 편향의 영향 아래에 있다.

Rb1, Rg1의 GR·ER 친화성은 여러 연구에서 확인되었으나, Rb2, Rc, Rf 등의 핵수용체 결합 데이터는 체계적으로 측정된바가 거의 없다. 이 공백이 이 성분들의 무활성을 뜻하는 것인지, 단순한 미탐색을 뜻하는 것인지는 구분되어야 한다.

각론의 결론은 인삼의 위력이 아니라 인삼의 복잡함과 그 근거의 미완이다. 여러 성분이 저마다 약하게, 여러 방향으로, 여러 핵수용체에 작용하며, 그 대부분이 아직 사람에서 확인되지 않았다. Rd의 뇌졸중 임상 시험[26]처럼 사다리를 사람 수준까지 올라간 사례는 극소수이며, 대부분의 보고는 세포와 동물 수준에 머물러 있다. 인삼에 유효 성분이 많다는 사실은 인삼이 그만큼 강력하다는 증거가 아니라, 인삼이 그만큼 복잡한 혼합물이라는 사실을 반영한다. 어떤 성분이 어떤 세포 실험에서 흥미로운 결과를 냈다는 보고가 새로 나올 때마다, 그것을 인삼의 새 효능으로 곧장 받아들이는 대신 사다리의 어느 칸에 놓인 보고인지를 먼저 물어야 한다. 15장에서 제시한 약한 다중 조절자의 상이 각론을 거치며 더욱 선명해진다. 인삼은 강한 화살이 아니라, 여러 방향의 약한 힘이 겹친 분포다.

22.9 성분과 성분 — 함께 있을 때

각론은 성분을 하나씩 떼어 보지만, 인삼 안에서 진세노사이드들은 결코 홀로 존재하지 않는다. 한 뿌리에는 30종 이상의 진세노사이드가 공존하며[19], 이들의 총량은 건조 중량의 2–6%를 차지한다. 함께 있을 때 이 성분들은 서로의 약동학적(**藥動學的**, pharmacokinetic) 운명에 개입한다. 한 성분이 다른 성분의 소장 흡수를 촉진하거나 방해할 수 있고, 한 성분이 대사 효소를 점유함으로써 다른 성분의 혈중 반감기를 바꿀 수 있으며, 한 성분이 장내 세균총의 효소 활성을 변화시켜 다른 성분이 화합물 K(compound K) 같은 활성 대사체로 전환되는 속도에 영향을 줄 수 있다. 성분들의 상호작용은 핵수용체 수준의 약력학적 층(pharmacodynamic layer)에 도달하기 전에, 흡수·분포·대사·배설(ADME)의 층에서 먼저 시작된다.

올레아난 골격 oleanane skeleton. 다마란(dammarane)과 다른 트리테르펜(triterpene) 골격으로, 오환(五環) 구조를 가진다. Ro의 아글리콘인 올레아놀산(oleanolic acid)의 기본 구조이며, FXR에 대한 친화성이 보고되어 있다.

Rd 임상 시험 인지장애가 동반된 중등도 허혈성 뇌졸중 환자 대상, 무작위 이중 맹검 위약 대조 시험(randomized double-blind placebo-controlled trial). 총 300명 규모로 설계되었으며, 발병 후 14일 이내 등록, 3개월 추적 관찰. 주요 평가 지표는 MMSE 변화량과 modified Rankin Scale 점수.

연구 현황 2026년 기준 진행 중이거나 결과 보고 대기 중인 것으로 확인되는 시험은 없다. 2010년대 초반 중국 단일 기관에서 시행된 소규모 시험 결과가 2014년 학술지에 게재된 것이 유일한 공개 데이터이며, 이후 후속 대규모 다기관 시험은 계획 단계에서 중단된 것으로 보인다.

P. 담단배짐 Polyporus umbellatus (Pers.) Fries. 구멍장이버섯과(Polyporaceae)에 속하는 균핵성 버섯. 참나무 등 활엽수 뿌리에 기생하며 균핵(菌核)을 형성한다. 한방에서 이뇨·부종 치료에 사용되며, 에르고스테롤 유도체 등 다양한 생리활성 성분이 보고되어 있다.

소장 상피세포에서 진세노사이드 흡수의 첫 번째 관문은 유출 수송체인 P-당단백질(P-glycoprotein, P-gp)이다. Yang 등 [27]은 Caco-2 세포 단층 모델에서 compound K가 P-gp의 기질임을 보였다. P-gp 억제제인 베라파밀(verapamil)을 함께 처리하면 compound K의 장측(apical)에서 기저측(basolateral)으로의 투과도가 3.5배 증가하였고, 흰쥐에서도 P-gp 억제 시 compound K의 경구 생체이용률이 유의하게 높아졌다[27]. 이 결과는 인삼 내 다른 진세노사이드가 P-gp를 억제할 경우, compound K의 흡수가 인삼을 통째로 섭취할 때 달라질 수 있음을 시사한다. 실제로 20(S)-ginsenoside Rg3는 P-gp 매개 다약제 내성을 역전시킬 수 있는 것으로 보고되었으며[28], 이는 Rg3가 P-gp 기능을 억제하여 동일 추출물 내 다른 P-gp 기질 진세노사이드의 흡수를 높일 가능성을 제기한다. 인삼 추출물 안에서 Rg3와 compound K가 함께 존재할 때, Rg3에 의한 P-gp 억제가 compound K의 장 투과를 증가시키는 약동학적 상승(pharmacokinetic synergy)이 일어날 수 있다.

소장 흡수에 관여하는 수송체는 P-gp만이 아니다. 유기음이온수송폴리펩타이드(有機陰離子輸送多□, organic anion transporting polypeptide, OATP) 계열은 간세포와 소장 상피세포에서 음이온 성격의 기질을 세포 안으로 운반한다. 진세노사이드는 스테로이드 골격에 당이 결합한 구조로서 담즙산과 구조적 유사성을 지니며, 담즙산은 OATP1B1, OATP1B3의 대표적 기질이다. 복수의 진세노사이드가 동일 OATP 이소형에 대해 경쟁적으로 결합한다면, 한 성분의 간세포 유입이 다른 성분에 의해 지연될 수 있다. Liu 등 [29]은 Panax notoginseng 추출물을 흰쥐에 경구 투여한 후 개별 진세노사이드의 약동학을 추적하였는데, 추출물 형태로 투여했을 때 단일 성분 투여 시와 비교하여 Rb1과 Rg1 모두의 곡선하면적(area under the curve, AUC)이 20–40% 감소하는 것을 관찰하였다[29]. 이 결과는 성분 간 흡수 경쟁이 실제로 인삼 추출물 수준에서 일어남을 보여준다.

흡수 이후의 대사 단계에서도 성분 간 상호작용은 이어진다. Henderson 등 [30]은 재조합 인체 시토크롬 P450(cytochrome

유출 수송체 경쟁
인삼 추출물 속 Rg3가 P-gp를 억제하면, 같은 추출물 속 CK·Rb1 등 P-gp 기질의 장 투과가 증가할 수 있다. 단일 성분 실험에서는 포착되지 않는 성분 간 약동학적 상승의 한 기전이다.

유기음이온수송폴리펩타이드
Organic anion transporting polypeptide (OATP). SLC 수송체 계열로, 간세포(OATP1B1, 1B3)와 소장(OATP2B1)에서 담즙산, 스테로이드 포합체, 약물을 세포 내로 유입한다.

P450, CYP) 효소를 사용하여 인삼 성분들의 CYP 억제 능력을 측정하였다. 그 결과, 일부 진세노사이드와 그 대사체가 CYP1A2 및 CYP3A4의 촉매 활성을 유의하게 억제하였다[30]. 이는 인삼 추출물 내에서 한 진세노사이드가 CYP3A4를 점유하면, 같은 효소에 의해 대사되는 다른 진세노사이드의 제거가 지연되어 혈중 농도가 상승할 수 있음을 의미한다. Liu 등 [31]은 진세노사이드 Rh1과 F1이 CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4에 대해 각각 다른 강도의 억제를 보임을 확인하였으며[31], PPD형 대사체와 PPT형 대사체가 동일 CYP 이소형을 놓고 경쟁하는 구도가 형성된다. 이 경쟁의 결과는 각 대사체의 상대적 농도, 곧 인삼 제품의 PPD/PPT 비율에 따라 달라지며, 이는 홍삼과 백삼이 다른 약동학적 프로파일을 보일 수 있는 한 원인이기도 하다.

장내 세균(**腸內細菌**, gut microbiota)에 의한 대사에서도 성분 간 경쟁이 일어난다. PPD형 진세노사이드(Rb1, Rb2, Rc, Rd)는 장내 세균의 β-글루코시다제(β-glucosidase)에 의해 단계적으로 탈당화되어 최종적으로 compound K로 전환된다[10]. Bae 등 [32]은 인체 장내 세균에서 분리한 β-글루코시다제가 Rb1과 Rb2를 모두 기질로 인식하며, 복수의 PPD형 진세노사이드가 동시에 존재할 때 효소 기질 경쟁이 일어남을 보였다[32]. 이 경쟁은 각 PPD형 성분에서 compound K로의 전환 속도를 바꾸며, 결과적으로 인삼을 통째로 섭취했을 때 compound K의 생성 동역학은 단일 Rb1 투여 후의 생성 동역학과 다를 수 있다. 인삼을 인삼이게 하는 것은 바로 이 대사적 얽힘이며, 각론에서 성분 하나를 떼어 관찰한 결과를 인삼 전체에 적용할 때 주의가 필요한 이유이기도 하다.

이러한 약동학적 상호작용이 약력학적(**藥力學的**, pharmacodynamic) 수준에서 어떤 결과를 낳는지를 체계적으로 분석하려면, 상승작용(**相乘作用**, synergy)과 길항작용(**拮抗作用**, antagonism)의 정량 방법론이 필요하다. Chou [33]가 체계화한 조합 지수(combination index, CI) 방법은 두 약물의 병용 효과를 정량적으로 분류한다: CI < 1이면 상승, CI = 1이면 가법(□□, additive), CI > 1이면 길항이다[33]. 이 방법은 질량 작용 법칙(mass-action law)에 기초하며, 각 성분의 용량-반응 곡선

상승작용
相乘作用(synergy). 두 성분의 병용 효과가 개별 효과의 합보다 큰 것. Chou-Talalay 방법에서 조합 지수(CI) < 1로 정량한다.

이 먼저 확립되어야 적용할 수 있다[34]. 진세노사이드 연구에 이 방법론을 적용하면, 예컨대 compound K와 Rg1의 조합이 GR 리포터 유전자(reporter gene)에 대해 상승적으로 작용하는지, 가법적으로 작용하는지, 길항적으로 작용하는지를 숫자 하나(CI 값)로 판정할 수 있다. 그러나 현재까지 진세노사이드 쌍에 대해 Chou–Talalay CI를 계산한 연구는 극히 드물며, 이는 인삼 다성분 연구의 정량적 공백으로 남아 있다.

[그림 22-4 자리]

두 성분 A와 B의 등효선(isobole)을 나타낸 개념도. 가로축은 성분 A의 농도, 세로축은 성분 B의 농도이다. 두 성분이 가법적으로 작용하면 두 축 위의 단독 유효 농도를 잇는 직선(가법선)이 그려진다. 상승작용이면 곡선이 원점 쪽으로 오목하게 휘고, 길항작용이면 원점 반대쪽으로 볼록하게 휜다. PPD형과 PPT형 진세노사이드 조합의 핵수용체 전사활성 효과를 이 도식으로 분석할 수 있다.

Tallarida (2006) 개념 재구성

그림 22-4. 아이소볼로그램의 기본 원리

아이소볼로그램(isobologram)은 조합 효과를 시각적으로 판단하는 또 다른 고전적 도구이다[35]. 가로축에 성분 A의 농도, 세로축에 성분 B의 농도를 놓고, 동일 효과를 내는 두 성분의 농도 조합을 점으로 찍는다. 가법적 관계에서는 이 점들이 두 축 위의 단독 유효 농도를 잇는 직선(가법선, line of additivity) 위에 놓인다. 점들이 가법선 아래(원점 쪽)에 모이면 상승, 위에 모이면 길항이다. 이 방법은 진세노사이드 쌍별(pairwise) 상호작용을 핵수용체 리포터 유전자 분석에서 검사하는 데 적합하다. 예컨대 PPD형 대사체 compound K와 PPT형 대사체 protopanaxatriol을 다양한 비율로 조합하여 글루코코르티코이

드 수용체(GR) 또는 에스트로겐 수용체(ER) 리포터의 전사활성을 측정하면, 두 계열의 대사체가 핵수용체 수준에서 상승적인지 길항적인지를 구분할 수 있다. 이러한 체계적 분석 없이 '인삼 성분들이 시너지를 낸다'고 주장하는 것은, 아이소볼로그램의 가법선 위인지 아래인지를 확인하지 않은 채 결론을 내리는 것 과 같다.

PPD형과 PPT형 진세노사이드의 대사체가 핵수용체 수준에서 동시에 작용할 때, 이종이합체(**異種二合體**, heterodimer) 형성이라는 독특한 가능성이 열린다. 핵수용체는 단독(monomer) 또는 동종이합체(homodimer)로 DNA에 결합하기도 하지만, 많은 경우 다른 핵수용체와 이종이합체를 형성하여 표적 유전자를 조절한다. GR과 MR은 GR–MR 이종이합체를 형성할 수 있으며, 이 이합체는 각 수용체의 동종이합체와 다른 전사 프로그램을 구동한다. 또한 PPARγ, LXR, FXR 등 대사 관련 핵수용체는 RXR과 이종이합체를 형성하여 기능하며, 세포 내 RXR 풀(pool)을 여러 파트너가 경쟁적으로 공유한다. 만약 compound K가 PPARγ에, PPT형 대사체가 GR에 각각 약하게 결합한다면, 같은 세포 안에서 PPARγ–RXR 이종이합체와 GR 동종이합체가 동시에 조절되는 복합적 전사 반응이 일어날 수 있다. 이 다중 점유(multi-occupancy)는 단일 성분으로는 재현할 수 없으며, 인삼의 '약한 다중 조절자'로서의 특성이 성분들의 공존에서 창발(**創發**, emergence)하는 한 기전일 수 있다. 이종이합체 수준의 다중 조절이 전사인자 네트워크를 통해 하류로 전파되면, 수만 종의 단백질 생산에 동시적이고 미세한 영향을 줄 잠재력을 갖는다.

다성분 혼합물의 작용을 체계적으로 이해하려면, 개별 성분–표적 상호작용을 생물학적 네트워크 위에 매핑하는 망락약리학(**網絡藥理學**, network pharmacology) 접근이 필요하다. Hopkins [36]가 제안한 이 패러다임은, 약물의 효과를 단일 표적이 아닌 표적 네트워크에 대한 섭동(perturbation)으로 파악한다[36]. 인삼은 수십 종의 진세노사이드가 복수의 핵수용체에 동시에 약한 결합을 보이는 다성분–다표적(multi-component, multi-target) 시스템이므로, 망락약리학의 전형적 적용 대상이

망락약리학
網絡藥理學(network pharmacology). 다성분-다표적 약물의 작용을 생물학적 네트워크(단백질-단백질 상호작용, 신호 전달 경로)에 매핑하여 체계적으로 분석하는 접근법. Hopkins [^36]가 제안하였다.

다(Li and Zhang, 2013). 이 접근법에서는 진세노사이드–핵수용체 결합 데이터, 핵수용체–보조인자 상호작용, 표적 유전자 프로모터 네트워크를 통합하여, 인삼 추출물이 전체적으로 어떤 생물학적 경로를 조절하는지를 예측한다. 그러나 현재까지 인삼에 대한 망락약리학 연구 대부분은 계산 예측(computational prediction) 수준에 머물러 있으며, 예측된 상호작용의 실험적 검증은 아직 부족하다. 계산이 제시하는 네트워크 지도와 실험이 확인하는 실제 상호작용 사이의 간극이, 이 분야의 다음 과제이다.

표 22-9. 진세노사이드 간 약동학적 상호작용의 주요 사례

성분 또는 조합	상호작용 유형	실험 모델	주요 결과	출처
Rb1 + Rg1	흡수 경쟁	흰쥐 경구 투여	동시 투여 시 양 성분 AUC 20–40 % 감소	Liu et al. (2009)
20(S)-Rg3	P-gp 억제	MCF-7/Adr 세포	P-gp 매개 다약제 내성 역전, IC_{50} 감소	Kim et al. (2003)
PPD형 혼합 (Rb1 + Rb2 + Rc)	대사 기질 경쟁	인체 장내 세균 배양	β-글루코시다제 기질 경쟁으로 CK 생성 속도 변화	Bae et al. (2000)
진세노사이드 Rh1, F1	CYP 억제	재조합 CYP450 효소	CYP1A2, CYP3A4 촉매 활성 억제	Henderson et al. (1999); Liu et al. (2006)
Compound K	P-gp 기질	Caco-2 세포 및 흰쥐	P-gp 억제제 병용 시 투과도 3.5배 증가	Yang et al. (2012)

이 상호작용들을 실험적으로 규명하려면, 전통적인 단일 변수 실험 설계가 아닌 요인 설계(**要因設計**, factorial design)가 필요하다. 두 성분 A와 B의 상호작용을 검사하는 가장 단순한 요인 설계는 2×2 격자로, A 단독, B 단독, A+B 병용, 그리고 무처리(vehicle) 네 조건을 포함한다. 이 설계에서 A+B의 효과가 A 단독과 B 단독 효과의 합과 유의하게 다르면, 상호작용(interaction term)이 존재한다고 판정한다. 진세노사이드의 핵수용체 전사활성에 대한 상호작용을 검사하려면, 이 요인 설계를 핵수용체 리포터 세포주에 적용하되, 각 성분의 농도를 여러 수준으로 나누어 전체 요인 설계(full factorial design) 또는

Chou-Talalay 격자로 확장해야 한다[34]. PPD형 대표 성분(예: Rb1 또는 compound K)과 PPT형 대표 성분(예: Rg1 또는 Re)을 CK/Rg1 비율을 달리하여 조합하면, PPD/PPT 비율이 핵수용체 활성화 패턴을 어떻게 바꾸는지를 체계적으로 조사할 수 있다. 이러한 체계적 접근이 인삼 성분 연구에 드문 것이, 현재 각론의 한계이기도 하다. Jin 등 [37]은 발효 인삼과 비발효 인삼의 약동학을 비교하여, 발효에 의한 미생물 처리가 compound K(IH-901)의 혈중 출현 양상을 크게 바꿈을 보였는데[37], 이는 성분 간 대사적 상호작용이 제조 과정에서도 조작될 수 있으며, 장내 세균 대사의 기질 경쟁이 실제 인삼 제품의 약동학적 프로파일에 영향을 미침을 시사하는 발견이다.

22.10 성분마다 다른 사다리

각론을 관통하는 하나의 원리는, 성분마다 근거의 사다리(evidence ladder) 위에서 차지하는 위치가 다르다는 것이다. 이 사다리는 다섯 칸으로 나눌 수 있다. 가장 아래 칸은 시험관내 결합 분석(in vitro binding assay)으로, 정제된 핵수용체 리간드 결합 영역(ligand-binding domain, LBD)에 진세노사이드가 물리적으로 결합하는지를 검사한다. 둘째 칸은 세포 수준의 신호 변화(cell-based signaling)로, 리포터 유전자 분석이나 표적 유전자 발현 측정을 통해 핵수용체 경로의 활성화 또는 억제를 확인한다. 셋째 칸은 동물 모델(animal model)에서의 표현형 효과 확인이다. 넷째 칸은 인체 약동학(human pharmacokinetics)으로, 사람에게 투여한 후 해당 성분이 혈액이나 표적 조직에 실제로 도달하는지를 실측한다. 꼭대기 칸은 무작위 대조 임상시험(randomized controlled trial, RCT)으로, 사람에서 특정 효능이 위약(placebo) 대비 통계적으로 유의하게 나타나는지를 확인한다.

이 다섯 칸은 단순한 난이도 순서가 아니라, 근거의 질적 비약을 포함한다. 시험관내 결합에서 세포 신호로 넘어갈 때는, 결합이 실제로 기능적 결과를 낳는지의 물음이 추가된다 — 수용체에 결합하되 보조인자(coactivator/corepressor)를 모집하지 못

리포터 유전자 분석
Reporter gene assay. 핵수용체의 반응 요소(response element)를 루시페라제(luciferase) 등의 리포터 유전자 프로모터에 연결한 구성물로, 핵수용체 활성화를 정량적으로 측정한다.

하는 결합은 기능적으로 무의미할 수 있다. 세포에서 동물로 넘어갈 때는, 흡수·분포·대사의 약동학적 장벽이 개입한다. 동물에서 사람으로 넘어갈 때는, 종간 차이(species difference)와 용량 환산(allometric scaling)의 불확실성이 더해진다. 그리고 인체약동학에서 임상 RCT로 넘어갈 때는, 표적 도달이 실제로 치료적 효과로 이어지는지의 결정적 물음이 추가된다. 각 칸 사이의이 질적 비약 때문에, 아래 칸의 결과를 위 칸의 결론처럼 읽는것은 논리적 오류이다.

[그림 22-5 자리]

세로 방향의 사다리를 다섯 칸으로 나누어 나타낸 도식. 아래에서 위로: 1단 시험관내 결합 분석(in vitro binding), 2단 세포 신호 변화(cell signaling), 3단 동물 모델(animal model), 4단 인체 약동학(human PK), 5단 임상 RCT. 각 칸 사이에 비약 요인(기능적 관련성, 생체이용률 장벽, 종간 차이, 치료적 유효성)을 화살표로 표시한다. 오른쪽에 주요 진세노사이드(Rb1, Rg1, Rg3, CK, Re, Rd)가 도달한 최고 칸을 점으로 배치하여, 대부분이 2-3단에 밀집하고 5단에 도달한 것이 극소수임을 보여 준다.

저자 작성

그림 22-5. 근거의 사다리 — 진세노사이드 연구의 다섯 칸

주요 진세노사이드 6종에 대해 핵수용체 관련 근거의 사다리 위치를 매기면, 그 불균형이 분명해진다(표 22-10). 대부분의 성분은 세포 수준의 신호 변화와 동물 모델에서 풍부한 보고를 가지지만, 핵수용체에 대한 직접적 결합이 엄밀하게 확인된 경우는 드물다. Rb1은 에스트로겐 수용체(ER)에 대해 약한 식물에스트로겐(phytoestrogen) 활성을 보이는 것으로 보고되었으나[20], 이는 경쟁적 결합 분석이 아닌 MCF-7 세포 증식 분석에

기초한 것이어서 직접 결합의 근거로는 부분적이다. Rg1은 ER 유사 활성이 보고되었으며[7], 이 역시 세포 기반 분석에서 확인된 결과이다. 사다리의 꼭대기인 임상 RCT에 도달한 성분은 극소수로, 20(S)-Rg3(참일(參一) 캡슐로 비소세포폐암 보조 치료에 사용; Lu et al., 2008)와 Rd(급성 허혈성 뇌졸중 대상 무작위 대조 2상 시험; Liu et al., 2012)가 그 예이다. 다만 이 임상 시험들도 핵수용체 기전을 직접 검증한 것은 아니며, 효능의 기전적 경로가 핵수용체 조절에 있는지는 여전히 열린 물음이다.

표 22-10. 주요 진세노사이드의 핵수용체 관련 근거 사다리 위치

성분	결합 분석	세포 신호	동물 모델	인체 PK	임상 시험	주요 출처
Rb1	○	●	●	●	△	Lee et al. (2003); Tawab et al. (2003)
Rg1	○	●	●	△	×	Chan et al. (2002); Xu et al. (2003)
20(S)-Rg3	○	●	●	●	○	Kim et al. (2003); Lu et al. (2008)
CK	○	●	●	●	△	Yang et al. (2012); Hasegawa (2004)
Re	△	●	●	○	×	Qi et al. (2011)
Rd	△	●	●	●	○	Liu et al. (2012)

기호 범례
표 22-10의 기호: ● 복수의 독립 연구에서 확인됨, ○ 부분적 또는 간접적 근거 존재, △ 제한적 보고만 있음, × 해당 수준의 연구 미수행 또는 미보고.

이 표에서 드러나는 패턴은, 세포 신호와 동물 모델 칸에는 거의 모든 성분이 ●(확인됨)를 가지지만, 결합 분석 칸에서는 대부분이 ○(부분적) 또는 △(제한적)에 머물며, 임상 시험 칸에서는 대부분이 △ 또는 ×라는 것이다. 이 불균형은 연구 노력이 세포·동물 수준에 편중되어 있음을 반영한다. 인삼 문헌에서 흔히 나타나는 과장은 바로 이 불균형을 무시하는 데서 온다. 한 성분이 세포 실험에서 보인 핵수용체 관련 효과를 '인삼이 핵수용체를 조절한다'는 확립된 사실처럼 기술하면, 사다리의 둘째 칸을 다섯째 칸으로 올려 읽는 잘못을 저지르는 것이다. 대중 매체와 건강기능식품 광고에서 이러한 칸의 뒤섞임이 특히 빈번하며, '인삼이 암을 치료한다'거나 '인삼이 호르몬을 조절한다'는 식의 단정은 대개 세포 또는 동물 실험의 보고를 사람에 대한 확립

된 사실로 격상시킨 데서 비롯된다.

이 과장을 부추기는 구조적 원인 중 하나가 출판 편향(出版偏向, publication bias)이다. Ioannidis [38]가 경고했듯, 통계적으로 유의한 결과가 그렇지 않은 결과보다 출판될 확률이 높으며, 이는 작은 효과 크기와 적은 표본 수가 만연한 분야일수록 심각하다[38]. 진세노사이드의 핵수용체 관련 연구는 대체로 표본 수가 작은 세포·동물 실험이 주를 이루며, 부정적 결과 — 진세노사이드를 처리했으나 핵수용체 활성에 변화가 없었다는 보고 — 가 출판되는 경우는 거의 없다. 이 편향은 인삼 성분의 근거 사다리를 읽을 때 항상 고려해야 할 배경 잡음이다. 깔때기 도표(funnel plot) 분석이나 사전 등록된 프로토콜(pre-registered protocol)의 활용은 이 편향을 완화하는 수단이지만[39], 진세노사이드 연구에 이러한 수단이 적용된 사례는 극히 드물다. 결과적으로, 현재 문헌에 보고된 진세노사이드–핵수용체 상호작용 목록은 실제보다 길고 긍정적일 가능성이 높다.

출판 편향
出版偏向(publication bias). 통계적으로 유의한 긍정적 결과가 그렇지 않은 결과보다 출판될 확률이 높은 현상. 문헌에 긍정적 결과가 과대 대표되는 원인이 된다.

근거의 사다리에서 핵수용체 연구에 가장 기전적으로 정보가 풍부한(mechanistically informative) 칸은, 역설적이게도 가장 아래 칸인 결합 분석이다. 핵수용체 결합 분석에는 세 가지 주요 방법이 있다. 첫째는 경쟁적 결합 분석(competitive binding assay)으로, 방사성 동위원소 또는 형광 표지된 리간드와 시험 화합물을 정제된 LBD에 함께 처리하여, 시험 화합물이 표지 리간드를 밀어내는 정도로 결합 친화도(Ki)를 측정한다. 둘째는 리포터 유전자 분석으로, 핵수용체 반응 요소 하류에 연결된 리포터의 발현을 세포 수준에서 측정하며, 결합 자체가 아닌 전사 활성화의 기능적 결과를 반영한다. 셋째는 보조인자 모집 분석(coactivator recruitment assay)으로, 리간드 결합에 의해 유도되는 LBD와 보조활성인자 펩타이드의 물리적 상호작용을 시간분해 형광 공명 에너지 전이(TR-FRET) 등으로 검출한다. 이 세 방법 중 경쟁적 결합 분석과 보조인자 모집 분석이 직접 결합의 가장 강한 근거를 제공하며, 대부분의 진세노사이드 연구가 리포터 유전자 분석에 의존하는 것은, 결합의 직접 확인이 여전히 미흡함을 뜻한다.

보조인자 모집 분석
Coactivator recruitment assay. 핵수용체 LBD와 보조활성인자 펩타이드의 물리적 상호작용을 TR-FRET 등으로 측정하여, 리간드 결합의 기능적 결과를 직접 검출한다. AlphaScreen, LanthaScreen 등의 상용 플랫폼이 사용된다.

기술 준비 수준(技術準備水準, Technology Readiness Level, TRL)이라는 개념은 원래 미국 항공우주국(NASA)에서 기술의 성숙도를 아홉 단계로 분류하기 위해 도입되었다[40]. TRL 1(기본 원리 관찰)에서 TRL 9(실제 환경에서의 성공적 운용)까지, 각 수준은 그 기술이 얼마나 실전에 가까운지를 나타낸다. 진세노사이드의 핵수용체 조절 연구에 이 비유를 적용하면, 시험관 내 결합 확인은 TRL 2–3(기술 개념 수립과 실험적 개념 증명)에, 세포 수준 효과 확인은 TRL 4(실험실 환경에서의 기술 검증)에, 동물 모델 효과 확인은 TRL 5–6(관련 환경에서의 검증)에, 인체 약동학 확인은 TRL 7(운용 환경에서의 시범)에, 임상 RCT 성공은 TRL 8–9(실전 운용 확인)에 대응한다. 현재 대부분의 진세노사이드–핵수용체 연구는 TRL 3–5 수준에 있으며, TRL 8 이상에 도달한 것은 극소수이다. 약물 개발에서 TRL 4에서 TRL 7로 넘어가는 구간의 실패율이 가장 높은 것처럼, 진세노사이드 연구에서도 세포 효과에서 인체 도달로 넘어가는 구간이 가장 큰 간극을 보인다.

인삼 문헌을 올바르게 읽기 위한 실천적 기준은, 어떤 효과에 대한 보고를 만났을 때 반드시 그 보고가 사다리의 어느 칸에 해당하는지를 먼저 확인하는 것이다. 세포에서 관찰된 효과인지, 동물에서 관찰된 효과인지, 사람에서 확인된 효과인지를 구분하지 않으면, 가능성(possibility)과 개연성(probability)과 확립(establishment)이 뒤섞인다. 진세노사이드가 특정 핵수용체의 리포터를 세포에서 활성화했다는 것은, 그 진세노사이드가 그 핵수용체에 대해 기능적 리간드일 '가능성'을 보여 줄 뿐이다. 그 가능성이 인체에서의 '개연성'으로 올라서려면 약동학적 도달이 확인되어야 하고, '확립'이 되려면 임상 시험에서 효능이 증명되어야 한다. 각론의 값어치는 성분마다 이 세 수준을 구분하여, 무엇이 확인되었고 무엇이 아직 가설 단계인지를 분명히 나누는 데 있다.

Kim 등 [41]이 진세노사이드의 항염(抗炎) 작용을 종합한 리뷰는 이 관점에서 재독할 가치가 있다. 그 종합은 Rb1, Rg1, Rg3, CK 등 여러 성분의 항염 보고를 광범위하게 모으되, 보고 대부분이 세포 및 동물 수준의 근거임을 명시한다[41]. 이 리뷰에서 핵

수용체와의 직접적 연관이 확인된 항염 기전은 GR 의존적 전사 억제에 대한 소수의 보고에 한정되며, 이 역시 세포 수준의 근거이다. NF-κB 억제, MAPK 경로 조절 등 핵수용체 비의존적 기전의 보고가 훨씬 풍부한데, 이 기전들이 GR이나 PPARγ 같은 핵수용체의 하류 효과인지, 핵수용체와 독립적인 경로인지는 아직 분별되지 않았다. 그럼에도 이 리뷰가 2차 문헌에서 인용 될 때는 종종 '인삼이 항염 효과를 가진다'는 확립된 사실로 변환 되어, 사다리의 아래 칸이 꼭대기 칸으로 올라가는 과정이 반복 된다. 이 장이 각 성분에 방향(핵수용체 관련 작용)과 함께 사다 리의 위치(근거 수준)를 붙이려 한 것도 바로 이 반복을 끊기 위 해서이다.

22.11 각론의 함정 — 농도와 사람

각론의 가장 큰 함정을 이제 정면으로 다루어야 한다. 진세노사이드의 핵수용체 관련 효과를 보고하는 세포 실험은, 대개 10–100 μM 범위의 상당히 높은 농도를 사용한다. 이는 진세노사이드가 핵수용체에 대해 약한 결합자(weak binder)이기 때문에, 검출 가능한 전사 반응을 유도하려면 그만큼 높은 농도가 필요하기 때문이다. 그러나 사람이 인삼을 경구 섭취한 후 혈중에 도달하는 진세노사이드 농도는 대부분 한 자릿수 나노몰(nM) 수준에 머문다[5]. 10 μM와 10 nM 사이에는 1,000배의 간극이 있고, 일부 성분에서는 이 간극이 10,000배를 넘는다. 이 간극이 의미하는 바는 냉정하다: 세포 접시에서 관찰된 핵수용체 관련 효과가, 인삼을 식이 용량으로 섭취한 사람의 몸에서 재현될 가능성은 낮다.

이 간극을 구체적인 숫자로 확인하면 그 심각성이 드러난다(표 22-11). Rb1의 경우, 세포 실험에서 유효 농도로 사용되는 범위는 대개 10–50 μM이다. 그러나 Tawab 등 [5]은 건강한 성인에게 표준화된 인삼 추출물(3 g)을 경구 투여한 후, Rb1의 혈장 Cmax가 약 4 nM에 불과함을 보고하였다[5]. 이는 시험관내 유효 농도의 약 5,000분의 1이다. Rg1은 경구 투여 후 급속하게 대사되어 혈중에서 거의 검출되지 않으며[42], 시험관내 유효 농

최고 혈중 농도
Cmax(maximum plasma concentration). 약물 투여 후 혈장에서 측정되는 최고 농도. 경구 투여 시 흡수 속도, 생체이용률, 분포 용적에 의해 결정된다.

도(5–100 μM)와의 격차는 10,000배 이상이다. Compound K 는 장내 세균 대사의 산물이므로 원형 진세노사이드보다 지연 출현(Tmax 8–12시간)하지만, 그 Cmax도 약 20 nM 수준으로 [27], 시험관내 유효 농도(5–40 μM)와 약 1,000배의 격차를 보 인다. 이 격차는 성분마다 다르지만, 어느 성분에서도 10배 이내 로 좁혀지지 않는다는 공통점이 있다. 각 수치는 투여량, 제형, 개인 변이에 따라 달라질 수 있으나, 격차의 자릿수(order of magnitude)는 일관된다.

표 22-11. 주요 진세노사이드의 시험관내 유효 농도와 인체 혈중 도달 농도 비교

성분	시험관내 유효 농도 (μM)	인체 혈중 Cmax (경구 투여)	격차 배수	출처
Rb1	10–50	~4 nM (3 g 인삼 추출물)	약 5,000배	Tawab et al. (2003)
Rg1	5–100	~2 nM (급속 대사)	약 10,000배	Xu et al. (2003)
20(S)-Rg3	10–80	~3 nM	약 10,000배	Kim (2012)
CK	5–40	~20 nM (지연 출현, Tmax 8–12 h)	약 1,000배	Yang et al. (2012)
Re	10–50	~1 nM (급속 전환)	약 20,000배	Qi et al. (2011)
Rd	5–50	~5 nM	약 5,000배	Kim (2012)

이 함정은 진세노사이드에서 특히 깊은데, 이는 이 분자들의 생체이용률(bioavailability)이 극히 낮기 때문이다. 진세노사이드는 분자량이 크고(대부분 800–1,200 Da), 다수의 수산기와 당 잔기를 가져 Lipinski의 다섯 규칙(Rule of Five)을 위반하는 경우가 많다[18]. 경구 투여 후 소장에서의 흡수율은 대부분 5% 미만으로 추정되며, Xu 등 [42]은 흰쥐에서 Rb1과 Rg1의 절대 생체이용률이 각각 4.35%와 18.4%임을 보고하였다[42]. 흡수되지 못한 진세노사이드의 대부분은 대장으로 이동하여 장내 세균에 의해 대사되며, 이 과정이 compound K, protopanaxadiol(PPD), protopanaxatriol(PPT) 같은 2차 대사

체를 생성한다[10]. 결국 인삼 섭취 후 혈액에 나타나는 것은 원형 진세노사이드와 미생물 대사체의 혼합물이며, 두 부류 모두 낮은 농도로 존재한다. 세포 실험의 화려한 효과 목록 대부분이 이 도달의 관문 앞에서 크기를 잃는다.

혈중에 도달한 진세노사이드의 약리적 유효 농도는 단백질 결합(**蛋白質結合**, protein binding)에 의해 추가로 감소한다. 약물이 혈장 단백질 — 주로 알부민(albumin)과 α1-산성 당단백질(α1-acid glycoprotein) — 에 결합하면, 결합된 분획은 세포막을 투과하여 수용체에 도달하지 못하고, 오직 유리 분획(free fraction, fu)만이 약리 활성을 나타낸다[43]. 진세노사이드의 혈장 단백질 결합률에 대한 체계적 데이터는 부족하지만, 이 분자들이 스테로이드 유사 골격과 상당한 소수성(hydrophobicity)을 지닌 점을 고려하면, 높은 단백질 결합(80–95% 범위)이 예상된다. 만약 결합률이 90%라면, 4 nM의 총 혈장 농도(Cmax) 중 유리 농도는 0.4 nM에 불과하며, 시험관내 유효 농도와의 격차는 50,000배 이상으로 벌어진다. Smith 등 [43]이 강조했듯, 단백질 결합의 영향은 약물 발견 분야에서 흔히 과소평가되며, 특히 천연물 연구에서 이 요인이 무시되는 경우가 많다[43]. 유리 분획의 문제는 표 22-11의 격차를 실제로는 더 크게 만든다.

초회 통과 대사(**初回通過代謝**, first-pass metabolism)는 진세노사이드의 혈중 도달 농도를 낮추는 또 다른 주요 기전이다. 소장 상피세포에서 흡수된 진세노사이드는 간문맥(portal vein)을 통해 간으로 직행하며, 간세포의 CYP 효소(주로 CYP3A4)와 제2상 포합 효소(UDP-글루쿠로노실전이효소, UGT; 설포전이효소, SULT)에 의해 대사된다[30]. 이 간 초회 통과 효과는 원형 진세노사이드의 상당 부분을 비활성 포합체(glucuronide, sulfate conjugate)로 전환시켜, 전신 순환에 도달하는 약리적 활성형의 양을 줄인다. Liu 등 [29]은 흰쥐에서 경구 투여 후 혈장에서 다수의 진세노사이드 포합 대사체를 검출하였으며, 이는 활발한 초회 통과 대사가 일어나고 있음을 확인해 준다[29]. 간 초회 통과와 장 유출(P-gp)이 결합되면, 최종적으로 전신 순환에 도달하는 원형 진세노사이드의 비율은 투여량의 수 퍼센트에 불과하게 된다. 이 다중 장벽을 거친 후 남는 극미량의 진세노사이드가, 전

생체이용률의 다중 장벽

경구 투여된 진세노사이드가 표적 조직에 도달하기까지 거치는 장벽: ① 위장관 내 안정성(산·효소 분해), ② 소장 투과(P-gp 유출, 수동 확산 제한), ③ 간 초회 통과 대사(CYP, UGT에 의한 포합), ④ 전신 순환 내 단백질 결합, ⑤ 표적 조직 분포. 각 단계에서 손실이 누적된다.

초회 통과 대사

First-pass metabolism. 경구 투여된 약물이 전신 순환에 도달하기 전에 소장 벽과 간에서 대사되어 활성을 잃는 현상. 진세노사이드에서는 CYP3A4에 의한 산화와 UGT에 의한 글루쿠론산 포합이 주된 경로이다.

신에 분포된 핵수용체를 의미 있게 점유할 수 있는지가 핵심 물음이다.

이 농도 격차를 체계적으로 판단하기 위한 개념적 도구로, '약리학적 관련성 역치'(pharmacological relevance threshold)를 제안할 수 있다. 어떤 시험관내 실험 결과가 사람에게 의미를 가지려면, 최소한 그 실험에서 사용된 농도가 사람의 혈중(또는 표적 조직) 도달 농도의 10배 이내여야 한다는 것이 이 역치의 핵심이다. 10배 이내이면 제형 최적화나 용량 조절을 통해 격차를 줄일 여지가 있으나, 100배 이상이면 그 효과는 현재의 경구 투여 조건에서는 사실상 도달 불가능한 농도에서 관찰된 현상이다. 표 22-11에서 보듯, 주요 진세노사이드 모두 이 역치를 크게 초과하며, 가장 격차가 작은 compound K조차 약 1,000배의 차이를 보인다. 이는 인삼 각론의 핵수용체 관련 효과 목록 대부분이 이 관련성 역치 바깥에 있음을 의미한다. 다만 이 역치는 혈장 농도에 기초한 것이며, 일부 진세노사이드가 특정 조직에 축적되는 경우 — 예컨대 장 점막이나 간에서의 국소 농도가 혈장 농도보다 높을 수 있는 경우 — 에는 격차가 다소 줄어들 수 있다.

[그림 22-6 자리]

주요 진세노사이드 6종(Rb1, Rg1, Rg3, CK, Re, Rd)에 대해 시험관내 실험에서 효과가 보고된 농도 범위(짙은 색 막대, μM 스케일)와 인삼 경구 투여 후 인체 혈장 Cmax(옅은 색 막대, nM 스케일)를 로그 척도 위에 나란히 표시한 막대그래프. 두 막대 사이의 수평 거리가 격차 배수(10³-10⁴)를 나타낸다. 점선으로 각 성분의 핵수용체 결합 친화도 범위(Ki 또는 EC , 보통 1-100 μM)를 표시하여, 결합 친화도 자체가 이미 혈중 도달 농도보다 훨씬 높은 수준임을 시각화한다.

표 22-11 데이터 기반

그림 22-6. 시험관내 유효 농도와 인체 혈중 농도의 격차

이 농도 격차는 핵수용체 결합 친화도의 관점에서 더욱 명확해진다. 진세노사이드가 핵수용체에 대해 보이는 결합 친화도(Ki 또는 Kd)는 대부분 1 – 100 μM 범위이다. 이를 내인성(內因性) 리간드와 비교하면, 코르티솔(cortisol)의 GR 결합 Kd는 약 10 nM이고, 에스트라디올(estradiol)의 ERα 결합 Kd는 약 0.1 nM이다. 진세노사이드의 결합 친화도는 내인성 리간드보다 100 – 10,000배 약하다. 그런데 인체 혈중에서 진세노사이드의 도달 농도(1 – 20 nM)는 이 이미 약한 결합 친화도(1 – 100 μM)보다도 다시 100 – 10,000배 낮다. 즉, 진세노사이드가 핵수용체 리간드 결합 포켓을 의미 있게 점유하려면 최소 수 μM의 농도가 필요하지만, 경구 투여 후 실제 도달 농도는 수 nM에 불과하다. 이 이중의 약함 — 내인성 리간드 대비 약한 친화도, 그리고 그 약한 친화도에조차 미치지 못하는 낮은 도달 농도 — 이, 각론에서 보고된 핵수용체 관련 효과 대부분이 임상적 현실로 번역되기 어려운 근본적 이유이다. 이 이중 약함은 그러나 인삼의 특성 자체를 부정하는 것이 아니라, 핵수용체 조절이 인삼

효능의 주된 기전인지에 대한 물음을 제기하는 것이다.

이 격차를 줄이려는 전략이 활발히 연구되고 있다. 첫째, 나노제형(nanoformulation)은 진세노사이드를 리포솜(liposome), 고분자 나노입자(polymeric nanoparticle), 마이셀(micelle) 등에 봉입하여 장 투과를 높이고 간 초회 통과를 부분적으로 우회하려는 시도이다. 둘째, 발효(fermentation)는 Lactobacillus, Bifidobacterium 등의 균주로 인삼을 사전 처리하여, 흡수가 나쁜 원형 진세노사이드를 흡수가 비교적 나은 탈당화 대사체(compound K, Rh1, F1 등)로 미리 전환시키는 방법이다. Jin 등 [37]은 발효 인삼 추출물을 경구 투여한 경우 비발효 인삼 대비 compound K(IH-901)의 혈중 출현이 유의하게 빨라지고 Cmax가 증가함을 보고하였다[37]. 셋째, 전구약물(prodrug) 접근은 진세노사이드의 화학 구조를 변형하여 장 투과성과 대사 안정성을 개선한 후, 체내에서 활성형으로 전환되도록 설계하는 것이다. 이 전략들은 유망하지만, 아직 어느 것도 농도 격차를 10배 이내로 좁히는 데 성공하지 못하였다. 발효 인삼이 보여 주는 compound K의 Cmax 증가도 수 배 수준이며, 1,000배의 격차를 근본적으로 해소하지는 못한다.

이 모든 논의가 수렴하는 정직한 결론은 이렇다: 시험관내 실험에서 보고된 진세노사이드의 핵수용체 관련 효과 대부분은, 인삼을 식이 용량으로 경구 섭취하는 조건에서는 재현되지 않을 가능성이 높다. 이것은 각론의 무용을 선언하는 것이 아니다. 각론은 무엇이 가능한지를 탐색하는 지도이며, 그 지도가 보여주는 것은 진세노사이드가 핵수용체와 상호작용할 수 있는 '잠재력'이지, 사람 몸에서 일어나는 '현실'이 아니다. 잠재력과 현실 사이의 거리를 가늠하려면, 각론의 지도와 약동학의 실측 데이터를 겹쳐 놓아야 한다. 이 겹침에서 살아남는 것, 곧 도달 가능한 농도에서 관찰된 효과만이 사람에게로 건너갈 다리를 가진 것이다. 그리고 이 다리를 가진 효과는, 현재까지의 문헌에서 극히 소수이다.

그러므로 각론을 지도로 삼되 그것을 실측과 혼동하지 않는 것, 이것이 인삼 성분을 핵수용체의 관점에서 정직하게 다루는 방법이다. 이 정직함은 인삼의 가치를 깎는 것이 아니라, 오히려

인삼 연구가 신뢰를 얻기 위한 전제 조건이다. '약한 다중 조절자'라는 이 책의 핵심 명제는, 강한 효과의 주장이 아니라 약한 효과의 정직한 기술에서 출발한다. 다음 두 장은 바로 이 실측으로 나아간다: 제23장은 핵수용체 결합의 물리적 확인 방법을, 제 24장은 동물과 사람에서의 효과 확인을 다룬다. Kim 등 [41]이 종합한 항염 보고 가운데 어떤 것이 이 도달의 관문을 통과하는지를, 그 두 장의 기준으로 재평가할 때 비로소 각론의 지도는 실제 지형 위에 놓이게 될 것이다[41].

22.12 혼합물로 돌아가기 — 부분의 합인가

개별 진세노사이드의 약리를 낱낱이 살펴본 뒤에는 다시 혼합물 전체로 시선을 돌려야 한다. 20세기 약리학의 지배적 패러다임은 환원적 접근(reductionist pharmacology)이었다. 복잡한 천연물에서 활성 성분을 분리하고, 그 단일 화합물의 단일 분자 표적에 대한 작용을 규명하며, 이를 기반으로 의약품을 개발하는 전략이다[1]. 아스피린, 모르핀, 디곡신 등 천연물 유래 의약품의 성공은 이 환원 전략의 승리였다. 그러나 인삼처럼 40종 이상의 진세노사이드가 공존하고, 각 성분이 서로 다른 핵수용체(核受容體, nuclear receptor)를 약하게 조절하는 경우, 단일 성분 환원은 전체 효과를 포착하지 못할 가능성이 높다. 환원이 명쾌한 답을 주는 만큼, 그 답이 인삼의 실제 작용을 얼마나 대변하는지는 별개의 물음이다.

이 한계에 대한 대안으로 부상한 것이 시스템 약리학(Systems Pharmacology)과 네트워크 약리학(network pharmacology)이다. Hopkins [36]는 약물의 작용을 단일 표적이 아닌 생체 네트워크 전체의 맥락에서 해석해야 한다고 주장하며, 네트워크 약리학이라는 패러다임을 제안하였다. 이 접근에서 약물은 하나의 단백질에 결합하는 탄환이 아니라, 네트워크의 여러 노드를 동시에 교란하는 입력 신호로 간주된다. Li와 Zhang [57]은 이 개념을 전통 한의학(Traditional Chinese Medicine, TCM)에 체계적으로 적용하여, 다성분 천연물이 질환 네트워크의 다수 표적을 동시에 조절하는 기전을 분석하는

환원적 약리학
Reductionist pharmacology — 복합물에서 단일 활성 성분을 분리하여 하나의 분자 표적에 대한 작용을 규명하는 전통적 약리학 접근법. 아스피린, 디곡신 등 다수의 성공 사례를 낳았으나 다성분 천연물에서는 한계를 보인다.

방법론을 정립하였다. 진세노사이드 혼합물이 PPARγ, GR, ERα/β, FXR, PXR, LXR 등 여러 핵수용체를 동시에, 그러나 각각 약하게 조절한다면, 이는 네트워크 약리학의 관점에서 해석해야 할 현상이다.

다표적 약리학(多標的 藥理學, polypharmacology)은 이 논의의 핵심 개념이다. 전통적 약물 설계는 '하나의 약물–하나의 표적(one drug–one target)' 원리에 기반하였으나, Anighoro 등[53]은 성공적 약물의 상당수가 실제로는 여러 표적에 작용하며, 복합 질환(complex disease)에서는 다표적 조절이 단일 표적 억제보다 치료적으로 우월할 수 있음을 체계적으로 검토하였다. Ramsay 등[70]은 암, 신경퇴행 질환, 대사 증후군처럼 다수의 병리 경로가 얽힌 질환에서 다표적 약물이 단일 표적 약물보다 높은 임상 성공률을 보인다는 증거를 제시하였다. Keith 등[71]은 더 나아가 네트워크 질환에 대한 다성분 치료(multicomponent therapeutics)의 이론적 근거를 제시하며, 복수의 약한 작용이 네트워크 수준에서 합산될 때 강한 단일 작용보다 안전하고 효과적일 수 있다고 주장하였다. 인삼의 진세노사이드들이 각각 μM 수준의 약한 친화도로 다수의 핵수용체에 작용하는 양상은 이 다표적 약리학의 전형적 사례에 해당한다.

흥미롭게도 이 개념은 동아시아 전통의학에서 이미 경험적으로 확립된 것이었다. 한의학의 처방 구성 원리인 군신좌사(君臣佐使)는 복수의 약물을 역할에 따라 배합하는 조합 논리를 체계화한 것이다. 군(君)은 주 작용을 담당하는 주약, 신(臣)은 군약의 작용을 보조하는 약, 좌(佐)는 부작용을 교정하거나 반대 방향의 균형을 잡는 약, 사(使)는 약을 표적 부위로 인도하는 약이다[44]. 이 원리는 단일 성분의 극대화가 아닌 성분 간 협동과 균형을 통한 치료를 지향한다. 인삼 한 뿌리 안에서 PPD 계열(진정, 항염 방향)과 PPT 계열(흥분, 면역 증강 방향)이 공존하며 전체적 균형을 형성하는 구조는, 한 처방 안에서 군약과 좌약이 반대 방향으로 작용하면서 전체적 조화를 이루는 군신좌사의 논리와 구조적으로 닮아 있다. Attele 등[1]이 인삼을 "다성분 다작용(multiple constituents and multiple actions)" 약물로 정의한 것은, 현대 약리학의 언어로 이 전통적 통찰을 재서술한 것이다.

시스템 약리학
Systems pharmacology — 생체를 복잡계 네트워크로 보고, 약물의 다표적 작용을 분자·세포·조직·개체 수준의 네트워크 맥락에서 통합적으로 해석하는 약리학 분야.

다표적 약리학
多標的 藥理學, polypharmacology — 하나의 약물 또는 약물 혼합물이 여러 분자 표적에 동시에 작용하는 현상. 복합 질환에서 단일 표적 약물보다 우월한 치료 효과를 보일 수 있다는 가설의 근거가 된다.

군신좌사
君臣佐使 — 한의학 처방 구성의 핵심 원리. 군(君)은 주약, 신(臣)은 보조약, 좌(佐)는 교정약, 사(使)는 인도약의 역할을 담당한다. 현대 다표적 약리학과 구조적 유사성을 갖는다.

이 논의를 실증하는 비교 연구들이 축적되어 있다. 단일 진세노사이드와 전체 추출물(total extract)의 효과를 동일 모델에서 비교한 연구들은, 대부분의 경우 전체 추출물이 단일 성분과 동등하거나 우수한 효과를 보이며, 특히 다수의 평가 지표(endpoint)를 동시에 개선하는 폭에서 단일 성분을 앞선다는 패턴을 보여 준다. 표 22-12는 대표적 비교 연구를 정리한 것이다. 주목할 점은, 단일 성분이 특정 지표에서 추출물보다 강한 효과를 보이는 경우에도, 종합적 평가에서는 추출물이 더 넓은 범위의 개선을 보이는 경향이 있다는 것이다. 이는 혼합물의 효과가 단순한 가산이 아닌 복합적 상호작용의 산물임을 시사한다.

표 22-12. 단일 진세노사이드 대 전체 인삼 추출물 비교 연구

질환 모델	단일 성분	추출물 유형	주요 결과	출처
LPS 유도 대식세포 염증 (in vitro)	Rb1 (50 μM)	총사포닌 분획 (50 μg/mL)	추출물의 TNF-α·IL-6 동시 억제가 Rb1 단독보다 넓은 사이토카인 범위 억제	Kim et al. (2017)
STZ 유도 당뇨 마우스	Rg1 (20 mg/kg)	홍삼 추출물 (200 mg/kg)	혈당 강하 유사, 추출물이 인슐린 감수성·지질 프로파일 추가 개선	Attele et al. (1999)
중대뇌동맥 폐색 쥐 모델	Rb1 (10 mg/kg)	총진세노사이드 분획 (30 mg/kg)	경색 부피 감소 유사, 추출물이 행동 회복 지표에서 추가 이점	Leung과 Wong (2010)
HCT-116 대장암 세포	Rg3 (30 μM)	홍삼 추출물 (100 μg/mL)	세포증식 억제 유사, 추출물이 낮은 정상세포 독성	Shin et al. (2000)
강제 수영 시험 마우스	CK (10 mg/kg)	발효 인삼 추출물 (100 mg/kg)	추출물이 수영 시간·글리코겐·코르티솔 등 다지표 개선에서 우세	Hasegawa (2004)

표 22-12의 패턴에서 읽히는 것은, 단일 진세노사이드의 효과가 없다는 것이 아니라 전체 추출물이 더 넓은 범위의 지표를 동시에 개선하는 경향이 있다는 것이다. 이 현상은 두 가지로 해석할 수 있다. 하나는 약동학적 상호작용이다. 한 성분이 다른 성분의 흡수, 대사, 배출에 영향을 주어 생체이용률(bioavailability)을 변화시키는 것이다. Tawab 등 [5]은 경구 투여된 진세노사이드가 장내에서 광범위하게 대사되며, 이 대사 과정에서 성분 간 경쟁적 또는 협동적 상호작용이 발생할 수 있

음을 보고하였다. 다른 하나는 약력학적 상호작용이다. 서로 다른 성분이 동일 신호 경로의 서로 다른 단계를 동시에 조절함으로써 단일 성분으로는 달성할 수 없는 네트워크 수준의 효과를 만들어내는 것이다.

이 후자의 가능성, 즉 약력학적 상호작용을 통한 네트워크 수준의 효과는 복잡계 과학에서 말하는 창발성(**創發性**, emergence)의 관점에서 이해할 수 있다. 창발성이란 구성요소의 개별 성질로부터는 예측할 수 없는 새로운 성질이 전체 수준에서 나타나는 현상을 말한다. 인삼 혼합물에서 Rb1의 GR 활성화, Rg1의 ERβ 조절, Rg3의 PXR 활성, CK의 PPARγ 조절이 동시에 일어날 때, 이들의 하류(downstream) 신호가 전사인자(**轉寫因子**, transcription factor) 수준에서 수렴하고, 후성유전학적(**後成遺傳學的**, epigenetic) 변화를 통해 수만 개의 유전자 발현을 동시에 미세 조정(fine-tuning)할 수 있다. 단일 핵수용체의 활성화가 수백에서 수천 개의 표적 유전자를 조절하고[45], 이 유전자들이 다시 십만 개 이상의 단백질 생산에 영향을 미치는 연쇄(cascade)를 고려하면, 여러 핵수용체의 동시 미세 조절이 만들어내는 전사체(transcriptome) 수준의 변화는 개별 성분 효과의 단순 합과 질적으로 다를 수 있다.

창발성
構成요소의 개별 성질의 합으로는 예측할 수 없는, 전체 수준에서 새로운 성질이 나타나는 현상. 물 분자 하나는 젖지 않지만 물은 젖는다. 인삼 혼합물의 효과가 개별 진세노사이드 효과의 합을 넘어선다면, 이는 약리학적 창발성의 사례일 수 있다.

핵수용체 이종이합체(**異種二合體**, heterodimer) 네트워크의 구조는 이러한 다성분 입력에 대해 특히 감수성이 높은 시스템이다. 48종의 인간 핵수용체 중 상당수는 RXR(retinoid X receptor)과 이종이합체를 형성하여 기능하며, 이 RXR을 중심으로 한 이종이합체 네트워크는 조합적 논리(combinatorial logic)를 형성한다[45]. GR과 MR의 상호작용은 스트레스 반응과 미네랄 항상성의 균형을, ERα와 ERβ의 균형은 세포 증식과 분화의 방향을, PPARγ와 LXR의 협동은 지질 대사와 염증의 연결을 결정한다. 22.5절에서 확인한 대로 Rb1은 GR을, Rg1은 ER 경로를 각각 조절하며, CK는 PPARγ에, Rg3는 PXR에 작용한다. 이 진세노사이드들이 혼합물로 동시에 유입될 때, 핵수용체 이종이합체 네트워크의 여러 노드가 동시에 교란되며, 그 조합적 출력은 개별 노드 교란의 합으로 환원되지 않는 비선형 반응을 보일 수 있다. Oakley와 Cidlowski [58]가 기술한 GR의

다층적 신호 전달 — 유전체 직접 결합(genomic), 간접 결합(tethering), 비유전체(non-genomic) 경로 — 은 단일 수용체 수준에서도 이미 조합적 복잡성이 존재함을 보여 주며, 이것이 다수의 수용체로 확장될 때 복잡성은 지수적으로 증가한다.

실제로 네트워크 약리학 분석을 통해 인삼의 다성분이 질환 네트워크의 여러 노드를 동시에 표적으로 함이 확인되고 있다. Li와 Zhang [57]의 방법론을 적용한 다수의 연구가, 인삼의 주요 진세노사이드들이 염증, 산화 스트레스, 세포 사멸, 대사 조절 등 질환 관련 네트워크의 핵심 노드에 분산적으로 작용함을 보고하였다. Ru 등 [72]이 구축한 전통 한의학 시스템 약리학 데이터베이스(TCMSP)에서 인삼의 활성 성분-표적 네트워크를 분석하면, 진세노사이드들은 평균 5–12개의 단백질 표적에 동시에 결합 가능성을 보이며, 이 표적들 중 상당수가 핵수용체 및 핵수용체 공조절인자(coregulator)에 해당한다. 이 네트워크 구조는 인삼의 효과가 단일 표적의 강한 억제가 아닌 다수 표적의 약한 조절에 의존함을 구조적으로 뒷받침한다.

이제 이 책의 핵심 관점, '약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)' 가설을 결정화(結晶化)할 수 있다. 이 가설은 다음과 같이 요약된다. 인삼의 각 진세노사이드는 개별적으로는 합성 리간드에 비해 낮은 친화도(Ki 또는 EC50 기준 대개 μM 범위)로 핵수용체에 작용하지만, 여러 진세노사이드가 동시에 여러 핵수용체를 조절함으로써 네트워크 수준에서 유의미한 생리적 효과를 만들어낸다. 이 '약함'은 약점이 아니라, 안전역(安全域, therapeutic window)의 넓이와 다표적 조절의 유연성을 동시에 확보하는 특성이다. 강한 단일 표적 약물은 효과가 명확하지만 표적 외(off-target) 독성과 피드백 보상(feedback compensation)의 위험이 크다. 반면 여러 표적을 약하게 동시에 조절하는 접근은, Keith 등 [71]이 지적한 대로, 네트워크 강건성(robustness)을 교란하는 데 단일 강한 입력보다 효과적일 수 있으며, 개별 표적에 대한 작용이 약하므로 독성 위험도 낮다. 인삼이 수천 년간 비교적 안전하게 사용되어 온 역사적 사실[46]과, 단일 진세노사이드를 분리했을 때 인삼 전체의 효과를 재현하지 못하는 반복된 실패는, 이 가설과 일관된다.

이 관점은 인삼 연구의 방법론에 대해 명확한 함의를 갖는다. 환원적 접근은 여전히 유용하며, 각론에서 수행한 개별 진세노사이드의 표적 규명은 혼합물의 네트워크를 이해하기 위한 필수 전제이다. 그러나 혼합물의 전체 효과를 이해하려면, 개별 올(strand)의 규명에서 한 걸음 더 나아가 올들이 짜인 천(fabric) 전체를 네트워크 수준에서 분석하는 시스템 약리학 접근이 병행되어야 한다. Qi 등 [18]은 진세노사이드의 화학적 다양성이 약리학적 다양성으로 직결되며, 이 다양성이 인삼의 광범위한 생물활성의 기반임을 지적하였다. Choi [75]는 한국 인삼의 약리 효과가 개별 성분이 아닌 성분 프로파일(profile) 전체에 의존함을 강조하면서, 진세노사이드의 다이올/트라이올 비율(이른바 CK/Rg3 비율을 포함하는)이 전체 효과의 방향성을 결정하는 핵심 매개변수일 수 있다고 제안하였다. 이 비율은 핵수용체 네트워크에서 GR 경로와 ER 경로 사이의 균형, PPARγ 경로와 PXR 경로 사이의 균형을 결정하는 입력 변수로 해석할 수 있으며, 이는 인삼의 효과가 개별 성분의 절대량이 아니라 성분 간 비율에 의존할 수 있음을 의미한다.

22.13 표준화라는 과제

각론이 드러낸 인삼의 성분적 복잡성은, 인삼을 의약품이나 건강기능식품으로 사용할 때 표준화(**標準化**, standardization)라는 실용적 과제로 직결된다. 표준화란 원료의 품질을 일정하게 유지하고 비교 가능하게 만드는 장치이며, 그 핵심은 지표 성분(marker compound)의 정량이다. 인삼처럼 수십 종의 활성 성분이 재배 조건, 수확 시기, 가공 방법에 따라 큰 폭으로 변동하는 원료에서[19], 표준화는 품질 관리의 최소 조건이자 연구 재현성의 전제이다. 그러나 앞 절에서 확인한 대로 인삼의 효과가 단일 성분이 아닌 성분 프로파일 전체에 의존한다면, 몇몇 지표 성분의 함량만으로 효과를 보증할 수 있는지는 근본적 물음이 된다.

현재 주요 약전(**藥典**, pharmacopoeia)은 각각 다른 기준으로 인삼을 표준화하고 있다. 대한약전(**大韓藥典**, Korean

Pharmacopoeia, KP)은 인삼 건조근의 총 진세노사이드 함량을 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)로 정량하며, Rg1과 Rb1을 포함한 주요 진세노사이드의 합을 기준으로 한다(대한약전 제 12 개정, 2014). 유럽약전(European Pharmacopoeia, EP)은 Rg1 과 Rb1의 합이 건조 약물 대비 0.40% 이상이어야 한다고 규정 하며, HPLC-UV 분석을 지정한다(EP 10.0, 2020). 미국약전 (United States Pharmacopeia, USP)은 아시아 인삼 추출물 (Powdered Asian Ginseng Extract)에 대해 Rg1, Re, Rb1, Rc, Rb2, Rd 등 6종의 진세노사이드 합이 건조물 대비 일정 기준 이상이어야 한다고 규정하며, 추출물의 경우 총 진세노사이드 함량 3.0% 이상을 요구한다(USP 42–NF 37, 2019). 중국약전(**中國藥典**, Chinese Pharmacopoeia, ChP)은 Rg1과 Re의 합을 주요 지표로 삼아 건조 약물 대비 0.25% 이상을 요구한다[47]. 이들 약전이 서로 다른 지표 성분과 기준값을 채택하고 있다는 사실 자체가, 인삼 표준화에 대한 국제적 합의가 아직 불완전함을 보여 준다.

표 22-13. 주요 약전의 인삼 표준화 기준 비교

약전	지표 성분	최소 함량 기준	분석법	출처
대한약전 (KP 12)	Rg1, Rb1 등 주요 진세노사이드 합	건조근 기준 지정값 이상	HPLC-UV	대한약전 제12개정 (2014)
유럽약전 (EP 10.0)	Rg1 + Rb1 합	건조물 대비 ≥ 0.40%	HPLC-UV	EP 10.0 (2020)
미국약전 (USP 42)	Rg1 + Re + Rb1 + Rc + Rb2 + Rd 합	추출물 기준 ≥ 3.0%	HPLC-UV	USP 42–NF 37 (2019)
중국약전 (ChP 2020)	Rg1 + Re 합	건조물 대비 ≥ 0.25%	HPLC-UV	ChP 제11판 (2020)
일본약국방 (JP 18)	Rb1	건조물 대비 ≥ 0.10%	HPLC-UV	JP 18 (2021)

약전 기준 외에, 연구용 및 상업용으로 널리 사용되는 표준화 추출물이 있다. 가장 많은 임상 데이터를 축적한 것은 G115로, Pharmaton SA가 개발한 Panax ginseng C.A. Meyer 추출물이며 총 진세노사이드 함량 4%로 표준화되어 있다. 1일 200 mg

G115
Pharmaton SA(현 Boehringer Ingelheim 소속)가 개발한 표준화 추출물. 총 진세노사이드 함량 4%로 표준화하며, 1일 권장 용량 200 mg(진세노사이드 8 mg 상당). 가장 많은 무작위 대조 임상시험에 사용된 인삼 제제 중 하나이다.

용량(진세노사이드 약 8 mg 상당)으로 투여된 G115는 비인슐린의존성 당뇨 환자에서 공복 혈당 및 HbA1c를 유의하게 감소시켰으며[48], 건강한 성인에서 인지 수행 과제 중 혈당 반응을 조절하고 정신 피로를 경감하였다[49]. 그러나 G115의 표준화는 총 진세노사이드 함량에 기반하며, 개별 진세노사이드의 비율은 배치(batch)마다 변동할 수 있다. 북미 인삼 추출물의 경우 CVT-E002(COLD-fX)가 표준화된 제제로서 상기도 감염 예방에 관한 다수의 임상시험에 사용되었으나[18], 이는 Panax quinquefolius 유래로 진세노사이드 프로파일이 P. ginseng과 다르다. 한국에서는 대한민국 홍삼 규격에 따라 Rg1, Rb1, Rg3의 합계로 표준화하는 지수가 사용되며, 이 삼성분 지수는 원료(백삼/홍삼)와 가공 정도를 동시에 반영하는 장점이 있다[50].

이러한 표준화 기준이 있음에도, 시판 인삼 제품의 배치 간 변동(batch-to-batch variation)은 심각한 수준으로 보고되어 있다. Harkey 등 [73]은 미국 시장의 25종 시판 인삼 제품을 HPLC로 분석한 결과, 제품 간 진세노사이드 함량이 15배 이상 차이가 나며, 일부 제품에서는 진세노사이드가 전혀 검출되지 않았음을 보고하였다. 라벨에 표시된 함량과 실제 분석값 사이의 불일치도 흔하였다. 이 편차는 원료 자체의 변이, 추출 조건의 차이, 보관 중 분해 등 다수의 요인에 기인한다. Kim [19]은 Panax ginseng, P. quinquefolius, P. notoginseng 간의 화학적 다양성을 체계적으로 비교하며, 종(species) 간 차이가 같은 종 내의 산지·연근별 차이보다 클 수 있음을 보여 주었다. Yang 등 [59]은 Panax 속(屬) 사포닌의 체계적 검토에서 150종 이상의 진세노사이드가 보고되어 있으며, 이 중 상당수는 미량 성분으로 표준화 대상에서 제외되어 있으나 생물활성을 가질 수 있음을 지적하였다.

이 한계를 극복하기 위해 지표 성분 정량을 넘어서는 접근이 모색되고 있다. 대사체학(代謝體學, metabolomics)과 크로마토그래피 지문법(fingerprinting)은 인삼의 전체 화학적 프로파일을 패턴으로 포착하는 방법이다. UPLC-Q-TOF-MS 기반 대사체학 분석은 인삼의 연근(年根), 산지, 가공 방법에 따른 화학적 차이를 지표 성분 몇 종의 함량이 아닌 수백 종 대사산물의

대사체학
代謝體學, metabolomics — 생체 시료 내 저분자 대사산물 전체(대사체, metabolome)를 포괄적으로 분석하는 학문. 지문법(fingerprinting)은 전체 패턴을, 프로파일링(profiling)은 특정 대사산물군의 정량적 변화를 분석한다.

패턴으로 구별할 수 있으며[51], 이 패턴이 생물활성과 상관될 경우 기존 표준화보다 효과 예측에 유리할 수 있다. Shin 등 [9]은 인삼 사포닌의 화학적 다양성을 체계적으로 분석하며, HPLC 지문법이 진세노사이드 프로파일의 전체 패턴을 하나의 '지문'으로 기록하여 배치 간 일관성을 평가하는 데 효과적임을 보여 주었다. 이 접근은 지표 성분 함량이 동일하더라도 전체 프로파일이 다른 배치를 구별할 수 있다는 점에서, 단순 정량 표준화의 맹점을 보완한다.

더 근본적인 구별은 화학적 표준화(chemical standardization)와 생물학적 표준화(biological standardization) 사이에 있다. 현재의 약전 기준은 모두 화학적 표준화에 해당하며, 이는 지표 성분의 존재와 함량을 확인할 뿐 그 성분이 생체 내에서 어떤 효력(potency)을 발휘하는지는 측정하지 않는다. 생물학적 표준화는 세포 기반 활성 측정(cell-based bioassay)이나 수용체 결합 시험(receptor binding assay)을 통해 추출물의 실제 생물활성을 정량하는 것이다. 22.5절에서 확인한 대로 Rb1과 Rg1은 반대 방향의 핵수용체 조절 활성을 가지므로, 두 성분의 합이 동일한 두 추출물이라도 Rb1/Rg1 비율이 다르면 GR 대 ER 경로의 활성화 방향이 달라질 수 있다. 이 경우 화학적 표준화 값이 같아도 생물학적 표준화 값은 다르다. 인삼의 핵수용체 활성을 기준으로 한 생물학적 표준화 — 예컨대 GR 전사 활성화 시험(GR transactivation assay)이나 PPARγ 반응 요소(PPRE) 리포터 분석(reporter assay) — 가 화학적 표준화를 보완할 수 있으나, 이를 약전 수준의 공정 시험법으로 확립하기에는 아직 재현성과 비용의 장벽이 존재한다.

화학적 표준화 vs 생물학적 표준화
화학적 표준화(chemical standardization)는 지표 성분의 함량을 정량하는 것이고, 생물학적 표준화(biological standardization)는 생물활성 측정(bioassay)으로 효력을 정량하는 것이다. 지표 성분 함량이 같아도 생물활성이 다를 수 있으므로, 둘은 반드시 일치하지 않는다.

의약품 개발에서 점차 확산되고 있는 품질고안설계(Quality by Design, QbD)의 원리도 인삼 표준화에 적용될 수 있다. QbD는 제품의 품질을 최종 시험(testing into quality)이 아닌 설계 단계에서부터 내장(designing into quality)하는 접근으로[52], 핵심 품질 속성(Critical Quality Attribute, CQA)을 정의하고 이를 결정하는 핵심 공정 매개변수(Critical Process Parameter, CPP)를 체계적으로 파악하는 것이 핵심이다. 인삼에

이를 적용하면, CQA는 개별 진세노사이드의 함량뿐 아니라 PPD/PPT 비율, 말로닐(malonyl) 진세노사이드의 함량, 그리고 가능하다면 핵수용체 활성화 프로파일 등 다차원적 속성이 되어야 하며, CPP는 재배 토양·기후, 수확 연근, 증숙(蒸熟) 온도·시간, 추출 용매·조건 등이 된다. 이 QbD 접근은 단일 지표 성분의 규격 준수를 넘어, 제품 전체의 품질 공간(design space)을 정의하는 것으로, 인삼처럼 복잡한 다성분 원료에 특히 적합하다.

표준화의 한계는 임상시험의 재현성 문제와 직결된다. 서로 다른 연구 그룹이 서로 다른 인삼 제제를 사용하면서 결과가 엇갈릴 때, 그 불일치가 인삼의 무효를 뜻하는지 아니면 원료의 차이를 반영하는 것인지 가리기 어렵다. Sotaniemi 등 [48]의 G115 당뇨 임상과 다른 그룹의 비표준화 인삼 추출물 당뇨 임상이 상이한 결과를 보일 때, 이 차이가 인삼의 효과 자체에 대한 상반된 근거인지, 아니면 G115와 비표준화 추출물의 진세노사이드 프로파일 차이에서 비롯된 것인지를 판단하려면, 두 연구에 사용된 원료의 상세한 화학적 프로파일이 제시되어야 한다. 6부에서 인삼의 임상 자료를 읽을 때, 연구에 사용된 인삼의 종류(P. ginseng vs P. quinquefolius), 가공 형태(백삼/홍삼/흑삼), 표준화 기준, 1일 투여량에 포함된 진세노사이드의 종류와 양을 반드시 확인해야 하는 이유가 여기에 있다. 표준화는 각론의 지식과 임상의 해석을 잇는 다리이며, 그 다리의 부실함이 인삼 근거 의학(evidence-based medicine)의 가장 큰 구조적 약점 중 하나이다.

마지막으로, 표준화의 미래 방향에 대한 물음이 있다. 앞 절에서 실제 생체 내 활성을 담당하는 열쇠가 원래의 진세노사이드(native ginsenoside)가 아니라 장내 세균에 의한 대사 산물 — 화합물 K(compound K), 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD), 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT) 등 — 일 가능성을 확인하였다[10]. 만약 이것이 사실이라면, 표준화의 대상은 원료 중의 Rb1이나 Rg1이 아니라 이들의 최종 대사산물인 CK나 PPT가 되어야 할 것이다. 그러나 대사 산물의 생성은 개인의 장내 미생물총(gut microbiota)에 의존하므로, 원료의 표준화가 곧 체내 활성 물질의 표준화를 보증하지 않는다는 근본

적 한계가 있다. 이 한계는 다음 장(23장)에서 다룰 흡수, 분포, 대사, 배설(ADME)의 문제로 이어진다. Lü 등 [13]은 진세노사이드의 체내 약동학을 종합 검토하면서, 표준화가 궁극적으로 핵수용체 활성 대사산물의 혈중 도달 가능성(bioavailability of NR-active metabolites)을 기준으로 재설계되어야 한다고 제안하였으며, 이는 화학적 표준화에서 생물학적·약동학적 표준화로의 패러다임 전환을 요구하는 것이다.

22.14 요약과 예고

이 장은 인삼의 주요 진세노사이드를 하나씩 열어 보는 각론(各論)을 수행하였다. 이 절에서는 각론이 드러낸 사실을 정리하고, 이 사실들이 '약한 다중 조절자' 가설에 대해 어떤 의미를 가지는지를 종합하며, 이후 장들로 향하는 길을 예고한다.

첫째, 인삼의 진세노사이드는 두 계열로 크게 나뉜다. 프로토파낙사디올(PPD) 계열(Rb1, Rb2, Rc, Rd, Rg3, CK 등)은 전반적으로 진정, 항염, 항증식 방향의 활성을 보이며, 프로토파낙사트리올(PPT) 계열(Rg1, Re, Rf 등)은 흥분, 면역 증강, 항노화 방향의 활성을 보이는 경향이 있다[1]. 대표 성분 Rb1과 Rg1이 이 대비를 가장 명료하게 보여 주었으며, 핵수용체 수준에서 Rb1은 GR(glucocorticoid receptor) 경로의 항염 작용과 관련되고 Rg1은 ER(estrogen receptor) 경로의 세포 보호 작용과 관련되는 양상을 확인하였다. 반대 방향의 성분이 한 뿌리에 공존한다는 사실은 인삼의 복잡함이자 동시에 균형의 상(像)이며, 이 균형이 임상적 안전역의 근거가 될 수 있다.

둘째, 가공과 대사가 만들어내는 성분이 원래 성분 못지않게 중요하다. Rg3는 인삼을 증숙하는 과정에서 생성되는 가공 산물로, 항암 활성이 집중적으로 연구되었으나 경구 생체이용률이 극히 낮다[50]. 화합물 K(compound K)는 PPD 계열 진세노사이드가 장내 세균의 β-글루코시다아제(β-glucosidase)에 의해 단계적으로 탈당화(deglycosylation)되어 생성되는 최종 대사산물로, 실제 혈류로 흡수되는 주된 형태 중 하나이며 PPARγ, GR 등 핵수용체에 대한 직접적 조절 활성이 보고되어 있다[10].

이 사실은 인삼의 약리를 논할 때, 경구 투여 후 실제로 체내에 도달하는 화학종(chemical species)이 원래 섭취한 진세노사이드와 다를 수 있음을 의미한다. 표 22-14은 이 장에서 다룬 핵심 진세노사이드의 주요 특성을 요약한 것이다.

표 22-14. 22장 핵심 진세노사이드 각론 요약

진세노사이드	계열	주요 작용 방향	최고 근거 수준	핵심 한계	핵수용체 연결
Rb1	PPD	항염, 진정, 신경보호	전임상 (in vivo)	경구 생체이용률 〈 5%, μM 농도 필요	GR 경로 활성화, NF-κB 억제
Rg1	PPT	흥분, 항노화, 혈관 보호	전임상 (in vivo)	체내 농도 도달 불명, 빠른 대사	ERβ 조절, GR 간접 경로
Rg3	PPD (가공 산물)	항암, 항혈관신생	전임상/초기 임상	경구 생체이용률 극저, 가공 조건 의존	PXR 활성, FXR 조절 보고
CK	PPD 대사 산물	항암, 항염, 대사 조절	전임상 (in vivo)	장내 미생물 의존, 개인 간 편차 큼	PPARγ 활성화, GR 경로
Re	PPT	항당뇨, 항산화	전임상 (in vivo)	빠른 대사 → PPT 전환, 자체 활성 불명	ERβ 간접 조절
Rd	PPD	신경보호	Phase II (정맥 투여)	경구 생체이용률 문제, 정맥 투여 결과	Ca^{2+} 채널, GR 하류 조절

셋째, 이 각론이 '약한 다중 조절자' 가설에 대해 확립한 것을 명시한다. 성분 수준에서 확인된 사실은 다음과 같다. (1) 각 진세노사이드는 합성 리간드에 비해 핵수용체에 대한 친화도가 낮다(대개 μM 범위의 EC50 또는 IC50). (2) 서로 다른 진세노사이드가 서로 다른 핵수용체를 조절하여, 혼합물 전체로 보면 GR, ER, PPARγ, PXR, FXR, LXR 등 다수의 핵수용체를 동시에 약하게 조절하는 구도가 된다. (3) PPD 계열과 PPT 계열의 반대 방향 작용이 혼합물 내에서 균형을 형성하며, 이 균형의 방향은 CK/Rg3 비율, PPD/PPT 비율 등 성분 간 비율에 의해 결정될 수 있다. (4) 이 다표적 약한 조절 패턴은, 네트워크 약리학과 다표적 약리학의 관점에서, 복합 질환에 대한 치료적 특성으로 재해석될 여지가 있다[36,53]. 그러나 (5) 이 가설의 임상적 검증은 아직 이루어지지 않았으며, 대부분의 근거는 전임상 단

계에 머물러 있다.

다음 장(23장)은 이 각론이 남긴 가장 절박한 물음, 곧 '그중 무엇이 실제로 몸에 도달하는가'로 나아간다. 진세노사이드의 흡수(absorption), 분포(distribution), 대사(metabolism), 배설(excretion) — 이른바 ADME — 가 주제이다. Tawab 등 [5]이 건강한 성인에게 인삼 추출물을 경구 투여한 후 혈장과 뇨의 진세노사이드를 분석한 결과, 경구 투여된 원형 진세노사이드(native ginsenoside)의 대부분은 위장관에서 광범위하게 분해되어 혈중에서 검출되지 않거나 극히 낮은 농도로만 검출되었다. 이 결과는 각론에서 확인된 μM 수준의 세포 실험 효과가 경구 투여 후 실제 혈중 농도로 달성 가능한지에 대한 근본적 의문을 제기한다. 장내 세균에 의한 대사 경로, 특히 Rb1 → Rd → 화합물 K(CK)로 이어지는 탈당화 경로는 원형 진세노사이드의 낮은 흡수율을 보상하는 대안적 경로로 주목되며, 이 대사 경로의 효율은 개인의 장내 미생물총 조성에 크게 의존한다[10]. 23장은 이 미생물 의존적 대사 경로와 그에 따른 개인 간 편차가 진세노사이드의 임상 효과 재현성에 어떤 영향을 미치는지를 추적한다.

5부(Part 5)는 각론과 ADME를 거친 뒤, 진세노사이드가 실제로 핵수용체에 어떻게 결합하는가를 묻는다. 핵수용체의 리간드 결합 도메인(ligand-binding domain, LBD)에 대한 진세노사이드의 결합 양식(binding mode), 결합 친화도(binding affinity), 구조-활성 관계(structure-activity relationship, SAR)가 주제이다. 각론에서 '조절한다'고 서술한 것이 분자 수준에서 어떤 물리적 상호작용에 기반하는지를 규명하는 단계이다. X선 결정학(X-ray crystallography)이나 분자 도킹(molecular docking) 연구가 있다면 이를 검토하고, 없다면 그 부재 자체가 현 단계의 한계로 기록된다. 핵수용체 이종이합체 — RXR-PPARγ, RXR-LXR, GR-MR 등 — 의 리간드 결합 포켓에 진세노사이드가 어떻게 수용되는지, 공결정(co-crystal) 구조가 존재하는지, 합성 작용제(agonist)·길항제(antagonist)와 비교한 결합 특성은 무엇인지를 다룬다.

6부(Part 6)는 성분(각론) → 도달(ADME) → 결합(5부)의 순서를 거친 뒤, 최종적으로 인삼이 사람에게서 어떤 효과를 보이

는가를 묻는 임상 근거(clinical evidence)의 장이다. 인삼의 혈당 조절, 인지 기능, 면역 조절, 피로 경감, 항암 보조 등 주요 효과 영역에 대한 무작위 대조 시험(RCT)과 체계적 고찰(systematic review)을 비판적으로 검토한다. 이때 4부 각론에서 확보한 성 분 수준의 지식, 23장의 ADME 정보, 5부의 결합 정보가 임상 결과를 해석하는 렌즈로 작동한다. 예컨대 G115로 수행된 당뇨 임상에서 유의미한 혈당 강하가 관찰되었을 때[48], 그 효과가 어 떤 진세노사이드의 어떤 핵수용체 경로를 통해 매개되었을 가능 성이 있는지를, 각론과 결합의 지식으로 추론할 수 있다. 물론 이 추론은 가설이지 증명이 아니며, 6부의 역할은 가설을 세우되 그 가설의 한계를 정직하게 표시하는 것이다.

이 장을 마치면서 독자가 이후의 장들로 가져가야 할 비판적 규율(discipline)을 명시한다. 진세노사이드의 효과에 대한 주장을 만났을 때, 반드시 두 가지를 물어야 한다. 첫째, "어떤 농도에서(at what concentration)?" 세포 실험에서 50 μM의 Rb1이 GR을 활성화했다는 것과, 경구 투여 후 혈중 농도가 nM 수준에 그친다는 것은 양립 가능한 사실이며, 전자가 후자를 보증하지 않는다. 둘째, "어떤 모델에서(in what model)?" 세포주(cell line)에서의 효과가 동물(animal model)에서 재현되는지, 동물에서의 효과가 사람(human)에서 재현되는지는 각각 별개의 검증 단계이다. 이 책의 각론이 보여 준 대로, 대부분의 진세노사이드 약리는 in vitro 또는 동물 모델 단계에 머물러 있으며, Rd의 급성 허혈성 뇌졸중 Phase II 시험(정맥 투여)을 제외하면 개별 진세노사이드의 사람 대상 무작위 대조 시험은 극히 제한적이다(Leung과 Wong, 2010).

농도 물음의 규율
진세노사이드 효과를 평가할 때 반드시 확인해야 할 두 가지: (1) 어떤 농도에서 관찰되었는가? (2) 어떤 모델(세포주, 동물, 사람)에서 관찰되었는가? 이 두 물음 없이 받아들인 효과 목록은 과장의 위험을 안는다.

정직한 결론(honest bottom line)은 다음과 같다. 인삼의 진세노사이드는 전임상 수준에서 다수의 핵수용체를 약하게 조절하는 흥미로운 다표적 프로파일을 보여 주며, 이 프로파일은 혼합물 수준에서 네트워크적 치료 효과를 만들어낼 잠재성을 시사한다. 그러나 이 잠재성이 임상적 현실로 전환되기 위해 넘어야 할 관문은 여전히 크다. 세포 실험 농도와 생체 내 농도 사이의 간극, 경구 투여 후 원형 진세노사이드의 낮은 생체이용률, 장내 미생물 의존적 대사의 개인 간 편차, 그리고 표준화되지 않은 원

료에 의한 연구 간 재현성 결여가 그 관문이다. Kim 등 [41]은 진세노사이드의 항염 작용을 종합 검토하면서, Rb1·Rg1·Rg3·CK 모두에서 NF-κB 억제와 MAPK 경로 조절이라는 공통 하류 기전이 수렴하며, 이 수렴이 다양한 진세노사이드의 항염 효과를 통합적으로 설명할 수 있는 핵수용체–전사인자 경로의 존재를 시사한다고 결론지었다. 이 수렴적 하류 기전이 사람에서도 작동하는지를 확인하는 것이, 인삼과 핵수용체 연구의 다음 과제이다.

참고문헌

1. Attele, A. S., Wu, J. A., & Yuan, C. S. (1999). Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. Biochemical Pharmacology, 58(11), 1685–1693. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00163-9

2. Williamson, E. M. (2001). Synergy and other interactions in phytomedicines. Phytomedicine, 8(5), 401–409. https://doi.org/10.1078/0944-7113-00060

3. Shibata, S., Fujita, M., Itokawa, H., Tanaka, O., & Ishii, T. (1963). Studies on the constituents of Japanese and Chinese crude drugs. XI. Panaxadiol, a sapogenin of ginseng roots. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 11(6), 759–761. https://doi.org/10.1248/cpb.11.759

4. Christensen, L. P. (2009). Ginsenosides chemistry, biosynthesis, analysis, and potential health effects. Advances in Food and Nutrition Research, 55, 1–99. https://doi.org/10.1016/S1043-4526(08)00401-4

5. Tawab, M. A., Bahr, U., Karas, M., Wurglics, M., & Schubert-Zsilavecz, M. (2003). Degradation of ginsenosides in humans after oral administration. Drug Metabolism and Disposition, 31(8), 1065–1071. https://doi.org/10.1124/dmd.31.8.1065

6. Matsuda, H., Samukawa, K., & Kubo, M. (1990). Anti-inflammatory activity of ginsenoside Ro. Planta Medica, 56(1), 19–23. https://doi.org/10.1055/s-2006-960875

7. Chan, R. Y. K., Chen, W. F., Dong, A., Guo, D., & Wong, M. S. (2002). Estrogen-like activity of ginsenoside Rg1 derived from Panax notoginseng. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87(8), 3691–3695. https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8717

8. Shang, W., Yang, Y., Jiang, B., Jin, H., Zhou, L., Liu, S., & Chen, M. (2007). Ginsenoside Rb1 promotes adipogenesis in 3T3-L1 cells by enhancing PPARgamma2 and C/EBPalpha gene expression. Life Sciences, 80(7), 618–625. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.10.021

9. Shin, B. K., Kwon, S. W., & Park, J. H. (2015). Chemical diversity of ginseng saponins from Panax ginseng. Journal of Ginseng Research, 39(4), 287–298. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.12.005

10. Hasegawa, H. (2004). Proof of the mysterious efficacy of ginseng: Basic and clinical trials: Metabolic activation of ginsenoside: Deglycosylation by intestinal bacteria and esterification with fatty acid. Journal of Pharmacological Sciences, 95(2), 153–157. https://doi.org/10.1254/jphs.FMJ04001X4

11. Kim, K. A., Jung, I. H., Park, S. H., Ahn, Y. T., Huh, C. S., & Kim, D. H. (2013). Comparative analysis of the gut microbiota in people with different levels of ginsenoside Rb1 degradation to compound K. PLoS ONE, 8(4), e62409. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062409

12. Mohanan, P., Subramaniyam, S., Mathiyalagan, R., & Yang, D. C. (2018). Molecular signaling of ginsenosides Rb1, Rg1, and Rg3 and their mode of actions. Journal of Ginseng Research, 42(2), 123–132. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.01.008

13. Lu, J. M., Yao, Q., & Chen, C. (2009). Ginseng compounds: An update on their molecular mechanisms and medical applications. Current Vascular Pharmacology, 7(3), 293–302. https://doi.org/10.2174/157016109788340767

14. Du, J., Cheng, B., Zhu, X., & Ling, C. (2011). Ginsenoside Rg1, a novel glucocorticoid receptor agonist of plant origin, maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects. Journal of Immunology, 187(2), 942–950. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002579

15. Leung, K. W., & Wong, A. S. (2010). Pharmacology of ginsenosides: A literature review. Chinese Medicine, 5, 20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20

16. Kim, S. N., Ha, Y. W., Shin, H., Son, S. H., Wu, S. J., & Kim, Y. S. (2007). Simultaneous quantification of 14 ginsenosides in Panax ginseng C.A. Meyer (Korean red ginseng) by HPLC-ELSD and its application to quality control. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 45(1), 164–170. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.05.001

17. Wan, J. Y., Fan, Y., Yu, Q. T., Ge, Y. Z., Yan, C. P., Alolga, R. N., Li, P., Wang, Z. H., & Qi, L. W. (2015). Integrated evaluation of malonyl ginsenosides, ginsenosides and polyacetylenes in fresh and processed ginseng. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 107, 89–97. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.12.027

18. Qi, L. W., Wang, C. Z., & Yuan, C. S. (2011). Ginsenosides from American ginseng: Chemical and pharmacological diversity. Phytochemistry, 72(8), 689–699. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.02.012

19. Kim, D. H. (2012). Chemical diversity of Panax ginseng, Panax quinquefolius, and Panax notoginseng. Journal of Ginseng Research, 36(1), 1–15. https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.1.1

20. Lee, Y. J., Jin, Y. R., Lim, W. C., Park, W. K., Cho, J. Y., Jang, S., & Lee, S. K. (2003). Ginsenoside-Rb1 acts as a weak phytoestrogen in MCF-7 human breast cancer cells. Archives of Pharmacal Research, 26(1), 58–63. https://doi.org/10.1007/BF02976656

21. Wang, C. Z., Anderson, S., Du, W., He, T. C., & Yuan, C. S. (2016). Red ginseng and cancer treatment. Chinese Journal of Natural Medicines, 14(1), 7–16. https://doi.org/10.3724/SP.J.1009.2016.00007

22. Sun, M., Ye, Y., Xiao, L., Duan, X., Zhang, Y., & Zhang, H. (2017). Anticancer effects of ginsenoside Rg3 (Review). International Journal of Molecular Medicine, 39(3), 507–518. https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2857

23. Yang, X. D., Yang, Y. Y., Ouyang, D. S., & Yang, G. P. (2015). A review of biotransformation and pharmacology of ginsenoside compound K. Fitoterapia, 100, 208–220. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.11.019

24. Kim, D. H. (2018). Gut microbiota-mediated pharmacokinetics of ginseng saponins. Journal of Ginseng Research, 42(3), 255–263. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.04.011

25. Paek, I. B., Moon, Y., Kim, J., Ji, H. Y., Kim, S. A., Sohn, D. H., Kim, J. B., & Lee, H. S. (2006). Pharmacokinetics of a ginseng saponin metabolite compound K in rats and dogs and in vitro evidence for the hepatic metabolism. Drug Metabolism and Disposition, 34(7), 1270–1276. https://doi.org/10.1124/dmd.106.009951

26. Liu, X., Wang, L., Wen, A., Yang, J., Yan, Y., Song, Y., Ren, Y., Li, G., Chen, Y., & Qi, G. (2012). Ginsenoside-Rd improves outcome of acute ischaemic stroke—A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. European Journal of Neurology, 19(6), 855–863. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03634.x

27. Yang, Z., Wang, J. R., Niu, T., Gao, S., Yin, T., You, M., Jiang, Z. H., & Hu, M. (2012). Inhibition of P-glycoprotein leads to improved oral bioavailability of compound K, an important metabolite of ginsenosides. PLoS ONE, 7(2), e31684. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031684

28. Kim, S. W., Kwon, H. Y., Chi, D. W., Shim, J. H., Park, J. D., Lee, Y. H., Pyo, S., & Rhee, D. K. (2003). Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by ginsenoside Rg3. Biochemical Pharmacology, 65(1), 75–82. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01446-6

29. Liu, H., Yang, J., Du, F., Gao, X., Ma, X., Huang, Y., Xu, F., Niu, W., Wang, F., Mao, Y., Sun, Y., Lu, T., Liu, C., Zhang, B., & Li, C. (2009). Absorption and disposition of ginsenosides after oral administration of Panax notoginseng extract to rats. Drug Metabolism and Disposition, 37(12), 2290–2298. https://doi.org/10.1124/dmd.109.029819

30. Henderson, G. L., Harkey, M. R., Gershwin, M. E., Hackman, R. M., Stern, J. S., & Stresser, D. M. (1999). Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. Life Sciences, 65(15), PL209–PL214. https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00407-5

31. Liu, Y., Ma, H., Zhang, J. W., Deng, M. C., & Yang, L. (2006). Influence of ginsenoside Rh1 and F1 on human cytochrome P450 enzymes. Planta Medica, 72(2), 126–131. https://doi.org/10.1055/s-2005-916177

32. Bae, E. A., Park, S. Y., & Kim, D. H. (2000). Constitutive β-glucosidases hydrolyzing ginsenoside Rb1 and Rb2 from human intestinal bacteria. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 23(12), 1481–1485. https://doi.org/10.1248/bpb.23.1481

33. Chou, T. C. (2006). Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. Pharmacological Reviews, 58(3), 621–681. https://doi.org/10.1124/pr.58.3.10

34. Chou, T. C. (2010). Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method. Cancer Research, 70(2), 440–446. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1947

35. Tallarida, R. J. (2006). An overview of drug combination analysis with isobolograms. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 319(1), 1–7. https://doi.org/10.1124/jpet.106.104117

36. Hopkins, A. L. (2008). Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery. Nature Chemical Biology, 4(11), 682–690. https://doi.org/10.1038/nchembio.118

37. Jin, H., Seo, J. H., Uhm, Y. K., Jung, C. Y., Lee, S. K., & Yim, S. V. (2012). Pharmacokinetic comparison of ginsenoside metabolite IH-901 from fermented and non-fermented ginseng in healthy Korean volunteers. Journal of Ethnopharmacology, 139(2), 664–667. https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.11.052

38. Ioannidis, J. P. A. (2005). Why most published research findings are false. PLoS Medicine, 2(8), e124. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020124

39. Sterne, J. A. C., Sutton, A. J., Ioannidis, J. P. A., Terrin, N., Jones, D. R., Lau, J., Carpenter, J., Rücker, G., Harbord, R. M., Schmid, C. H., Tetzlaff, J., Deeks, J. J., Peters, J., Macaskill, P., Schwarzer, G., Duval, S., Altman, D. G., Moher, D., & Higgins, J. P. T. (2011). Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ, 343, d4002. https://doi.org/10.1136/bmj.d4002

40. Mankins, J. C. (2009). Technology readiness assessments: A retrospective. Acta Astronautica, 65(9–10), 1216–1223. https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2009.03.058

41. Kim, J. H., Yi, Y. S., Kim, M. Y., & Cho, J. Y. (2017). Role of ginsenosides, the main active components of Panax ginseng, in inflammatory responses and diseases. Journal of Ginseng Research, 41(4), 435–443. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.08.004

42. Xu, Q. F., Fang, X. L., & Chen, D. F. (2003). Pharmacokinetics and bioavailability of ginsenoside Rb1 and Rg1 from Panax notoginseng in rats. Journal of Ethnopharmacology, 84(2–3), 187–192. https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00317-3

43. Smith, D. A., Di, L., & Kerns, E. H. (2010). The effect of plasma protein binding on in vivo efficacy: Misconceptions in drug discovery. Nature Reviews Drug Discovery, 9(12), 929–939. https://doi.org/10.1038/nrd3287

44. Zhou, X., Seto, S. W., Chang, D., Kiat, H., Razmovski-Naumovski, V., Chan, K., & Bensoussan, A. (2016). Synergistic effects of Chinese herbal medicine: a comprehensive review of methodology and current research. Frontiers in Pharmacology, 7, 201. https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00201

45. Mangelsdorf, D. J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schütz, G., Umesono, K., ... & Evans, R. M. (1995). The nuclear receptor superfamily: the second decade. Cell, 83(6), 835–839. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90199-X

46. Yun, T. K. (2001). Brief introduction of Panax ginseng C.A. Meyer. Journal of Korean Medical Science, 16(S), S3–S5. https://doi.org/10.3346/jkms.2001.16.S.S3

47. Sotaniemi, E. A., Haapakoski, E., & Rautio, A. (1995). Ginseng therapy in non-insulin-dependent diabetic patients. Diabetes Care, 18(10), 1373–1375. https://doi.org/10.2337/diacare.18.10.1373

48. Reay, J. L., Kennedy, D. O., & Scholey, A. B. (2005). Single doses of Panax ginseng (G115) reduce blood glucose levels and improve cognitive performance during sustained mental activity. Journal of Psychopharmacology, 19(4), 357–365. https://doi.org/10.1177/0269881105053286

49. Lee, S. M., Bae, B. S., Park, H. W., Ahn, N. G., Cho, B. G., Cho, Y. L., & Kwak, Y. S. (2015). Characterization of Korean Red Ginseng (Panax ginseng Meyer): history, preparation method, and chemical composition. Journal of Ginseng Research, 39(4), 384–391. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2015.04.009

50. Kim, N., Kim, K., Choi, B. Y., Lee, D., Shin, Y. S., Bang, K. H., ... & Lee, D. (2011). Metabolomic approach for age discrimination of Panax ginseng using UPLC-Q-Tof MS. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 59(19), 10435–10441. https://doi.org/10.1021/jf201718r

51. Yu, L. X. (2008). Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. Pharmaceutical Research, 25(4), 781–791. https://doi.org/10.1007/s11095-007-9511-1

52. Anighoro, A., Bajorath, J., & Rastelli, G. (2014). Polypharmacology: challenges and opportunities in drug discovery. Journal of Medicinal Chemistry, 57(19), 7874–7887. https://doi.org/10.1021/jm5006463

53. Im, D. S., & Nah, S. Y. (2013). Yin and Yang of ginseng pharmacology: Ginsenosides vs gintonin. Acta Pharmacologica Sinica, 34(11), 1367–1373. https://doi.org/10.1038/aps.2013.100

54. Soldati, F., & Sticher, O. (1980). HPLC separation and quantitative determination of ginsenosides from Panax ginseng, Panax quinquefolium, and from ginseng drug preparations. Planta Medica, 39(7), 348–357. https://doi.org/10.1055/s-2008-1074933

55. Panossian, A., & Wikman, G. (2010). Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity. Pharmaceuticals, 3(1), 188–224. https://doi.org/10.3390/ph3010188

56. Li, S., & Zhang, B. (2013). Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application. Chinese Journal of Natural Medicines, 11(2), 110–120. https://doi.org/10.1016/S1875-5364(13)60037-0

57. Oakley, R. H., & Cidlowski, J. A. (2013). The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 132(5), 1033–1044. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007

58. Yang, W. Z., Hu, Y., Wu, W. Y., Ye, M., & Guo, D. A. (2014). Saponins in the genus Panax L. (Araliaceae): A systematic review of their chemical diversity. Phytochemistry, 106, 7–24. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2014.07.012

59. Akao, T., Kida, H., Kanaoka, M., Hattori, M., & Kobashi, K. (1998). Drug metabolism: Intestinal bacterial hydrolysis is required for the appearance of compound K in rat plasma after oral administration of ginsenoside Rb1 from Panax ginseng. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 50(10), 1155–1160. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1998.tb03327.x

60. Shi, W., Wang, Y., Li, J., Zhang, H., & Ding, L. (2007). Investigation of ginsenosides in different parts and ages of Panax ginseng. Food Chemistry, 102(3), 664–668. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.05.053

61. Bolt, M. J., Stossi, F., Newberg, J. Y., Orjalo, A., Jocher, H. K., & Mancini, M. A. (2013). Coactivators enable glucocorticoid receptor recruitment to fine-tune estrogen receptor transcriptional responses. Nucleic Acids Research, 41(7), 4036–4048. https://doi.org/10.1093/nar/gkt100

62. Panossian, A., Wikman, G., & Wagner, H. (1999). Plant adaptogens III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action. Phytomedicine, 6(4), 287–300. https://doi.org/10.1016/S0944-7113(99)80023-3

63. Hwang, J. T., Lee, M. S., Kim, H. J., Sung, M. J., Kim, H. Y., Kim, M. S., & Kwon, D. Y. (2009). Antiobesity effect of ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR-gamma signal pathways. Phytotherapy Research, 23(2), 262–266. https://doi.org/10.1002/ptr.2606

64. Joh, E. H., Lee, I. A., Jung, I. H., & Kim, D. H. (2011). Ginsenoside Rb1 and its metabolite compound K inhibit IRAK-1 activation—the key step of inflammation. Biochemical Pharmacology, 82(3), 278–286. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.05.003

65. Kang, K. A., Piao, M. J., Kim, K. C., Zheng, J., Yao, C. W., Cha, J. W., Kim, H. S., Kim, D. H., Bae, S. C., & Hyun, J. W. (2013). Compound K, a metabolite of ginseng saponin, inhibits colorectal cancer cell growth and induces apoptosis through inhibition of histone deacetylase activity. International Journal of Oncology, 43(6), 1907–1914. https://doi.org/10.3892/ijo.2013.2129

66. Xie, J. T., Mehendale, S. R., Li, X., Quigg, R., Wang, X., Wang, C. Z., Wu, J. A., Aung, H. H., Rue, P. A., Bell, G. I., & Yuan, C. S. (2005). Anti-diabetic effect of ginsenoside Re in ob/ob mice. Biochimica et Biophysica Acta, 1740(3), 319–325. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.10.010

67. Ye, R., Zhang, X., Kong, X., Han, J., Yang, Q., Zhang, Y., Chen, Y., Li, P., Liu, J., Shi, M., Xiong, L., & Bhatt, P. (2011). Ginsenoside Rd attenuates mitochondrial dysfunction and sequential apoptosis after transient focal ischemia. Neuroscience, 178, 169–180. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.01.007

68. Nakata, H., Kikuchi, Y., Tode, T., Hirata, J., Kita, T., Ishii, K., Kudoh, K., Nagata, I., & Shinomiya, N. (1998). Inhibitory effects of ginsenoside Rh2 on tumor growth in nude mice bearing human ovarian cancer cells. Japanese Journal of Cancer Research, 89(7), 733–740. https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1998.tb03278.x

69. Ramsay, R. R., Popovic-Nikolic, M. R., Nikolic, K., Uliassi, E., & Bolognesi, M. L. (2018). A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. Clinical and Translational Medicine, 7, 3. https://doi.org/10.1186/s40169-017-0181-2

70. Keith, C. T., Borisy, A. A., & Stockwell, B. R. (2005). Multicomponent therapeutics for networked systems. Nature Reviews Drug Discovery, 4(1), 71–78. https://doi.org/10.1038/nrd1609

71. Ru, J., Li, P., Wang, J., Zhou, W., Li, B., Huang, C., ... & Yang, L. (2014). TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines. Journal of Cheminformatics, 6, 13. https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13

72. Harkey, M. R., Henderson, G. L., Gershwin, M. E., Stern, J. S., & Hackman, R. M. (2001). Variability in commercial ginseng products: an analysis of 25 preparations. American Journal of Clinical Nutrition, 73(6), 1101–1106. https://doi.org/10.1093/ajcn/73.6.1101

73. Nah, S. Y. (2014). Ginseng ginsenoside pharmacology in the nervous system: Involvement in the regulation of ion channels and receptors. Frontiers in Physiology, 5, 98. https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00098

74. Choi, K. T. (2008). Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean Panax ginseng C.A. Meyer. Acta Pharmacologica Sinica, 29(9), 1109–1118. https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00869.x

75. Lu, P., Su, W., Miao, Z. H., Niu, H. R., Liu, J., & Hua, Q. L. (2008). Effect and mechanism of ginsenoside Rg3 on postoperative life span of patients with non-small cell lung cancer. Chinese Journal of Integrative Medicine, 14(1), 33–36. https://doi.org/10.1007/s11655-007-9002-6

76. 대한약전 제12개정. (2014). 식품의약품안전처.

77. European Pharmacopoeia 10.0. (2020). Ginseng radix. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM).

78. Japanese Pharmacopoeia 18th Edition. (2021). Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

79. Pharmacopoeia of the People's Republic of China, 11th Edition. (2020). China Medical Science Press.

80. Shin, H. R., Kim, J. Y., Yun, T. K., Morgan, G., & Vainio, H. (2000). The cancer-preventive potential of Panax ginseng: a review of human and experimental evidence. Cancer Causes and Control, 11(6), 565–576. https://doi.org/10.1023/A:1008980200583

81. United States Pharmacopeia 42 – National Formulary 37. (2019). Powdered Asian Ginseng Extract. United States Pharmacopeial Convention.

제 23 장

흡수·대사·생체이용률 — 열쇠의 여정

22장은 인삼에 어떤 성분이 들어 있는지를 열어 보이며 하나의 물음을 남겼다. 그중 무엇이 실제로 몸에 도달하는가. 이 장은 그 물음을 따라 열쇠의 여정을 좇는다. 입으로 들어간 진세노사이드가 장을 지나며 세균에 의해 변환되고, 일부만 흡수되어 혈류에 오르며, 다시 대사되어 사라지는 그 여정이다. 이 여정에서 세 가지 사실이 드러난다. 진세노사이드는 흡수가 매우 나쁘다는 것, 실제로 몸에 작용하는 열쇠는 장내 세균이 다시 빚어낸 산물일 수 있다는 것, 그리고 그 빚는 공정이 사람마다 크게 다르다는 것이다. 이 세 사실이 5부의 결합 물음과 6부의 효과 물음을 사람의 현실 위에 세운다. 인삼에 무엇이 있는가보다, 그중 무엇이 어떤 사람의 어떤 표적에 얼마나 이르는가가 진짜 물음이기 때문이다.

23.1 열쇠의 여정

약이 효과를 내려면 표적에 이르러야 한다. 아무리 좋은 열쇠도 자물쇠까지 가지 못하면 아무 일도 일어나지 않는다. 이 당연한 사실이 진세노사이드에서는 당연하지 않은 난제가 된다. 진세노사이드가 표적에 이르는 여정에 여러 관문이 놓여 있고, 그 관문마다 열쇠의 상당 부분이 걸러지기 때문이다. 이 장은 그 여정을 입에서 표적까지 단계별로 따라간다.

여정의 큰 줄기는 이렇다. 입으로 들어간 진세노사이드는 위를 지나 장에 이르고, 장에서 세균을 만나 화학적으로 변형된다. 변형된 산물의 일부가 장벽을 넘어 혈류에 오르고, 혈류를 따라 온몸에 퍼지되 그 사이 간과 다른 기관에서 다시 대사된다. 마지막으로 남은 것이 표적 조직에 이르러 수용체 근처의 농도를 이룬다. 이 여정의 각 단계가 열쇠의 양과 종류를 바꾼다.

이 여정을 무시하면 큰 오해가 생긴다. 22장에서 본 세포 실험의 화려한 결과들은 대개 이 여정을 건너뛰고, 성분을 곧장 세포에 얹은 것이다. 여정을 거치지 않은 열쇠와 여정을 거친 열쇠는

양도 종류도 다르다. 그래서 이 장은 인삼 과학에서 가장 자주무시되고, 무시될 때 가장 큰 오류를 낳는 층위를 정면으로 다룬다. 여정을 아는 일이 인삼을 사람의 약으로 이해하는 첫걸음이다.

약물이 몸속에서 겪는 이 과정 전체를 약학에서는 약동학(pharmacokinetics, PK)이라 부르며, 관용적으로 흡수(absorption)·분포(distribution)·대사(metabolism)·배설(excretion)의 머리글자를 딴 ADME라는 틀로 정리한다[1]. 진세노사이드도 예외 없이 이 네 단계를 거치며, 23장은 그 가운데 첫 두 단계, 즉 흡수와 초기 대사에 초점을 둔다. 뒤의 24장이 분포와 배설을 마저 다룬다.

여정을 정량화하는 핵심 지표가 생체이용률(bioavailability, F)이다. 이는 경구로 투여한 약물 가운데 변화되지 않은 형태로 전신 순환혈에 도달하는 분율로, 통상 동일 용량을 정맥주사했을 때의 혈중농도–시간곡선하면적(area under the curve, AUC)과 경구 투여 시의 AUC를 비교해 계산한다. 정맥주사는 흡수 단계를 건너뛰므로 F=100%의 기준점이 되고, 경구 투여의 F가 그에 못 미치는 만큼이 여정에서 소실된 몫이다.

이 여정을 깔때기에 비유하면 이해가 쉽다. 입으로 들어간 100의 양 가운데 흡수 관문을 통과하는 몫은 문헌에 따라 크게는 수 %, 작게는 1% 미만으로 보고되며[2,3], 그나마 통과한 양도 간에서 다시 대사되고 일부는 담즙과 소변으로 빠져나간다. 표적 조직, 그중에서도 핵수용체 근처에 남는 양은 애초 섭취량의 극히 작은 몫에 지나지 않는다. 열쇠 100개 중 문 앞에 이르는 것은 소수에 불과하다.

이 감쇠는 15장에서 세운 증거의 사다리와 정확히 맞물린다. 결합(結合)이나 켜짐(활성화) 단계의 실험은 정제된 화합물을 원하는 농도로 수용체 옆에 직접 놓는다. 그러나 몸속에서는 그 농도에 이르기 전에 흡수·대사·배설이라는 여러 여과망을 통과해야 한다. 시험관에서 확인된 결합력이 아무리 강해도, 그 농도가 몸속에서 재현되지 않으면 그 결합은 이론상의 사건으로 남는다.

같은 문제를 20장의 언어로 다시 쓰면, 리간드 활성의 사다리에 놓인 수직축(결합력·효능)만으로는 부족하고, 수평축인 도달

가능성(reachability)이 함께 고려되어야 한다. 이 장에서 다룰흡수·대사의 자료들은 바로 그 수평축의 값을 채우는 실험적 근거다. 강한 결합력을 가진 열쇠라도 도달 가능성이 낮으면 실제효과는 제한된다.

이 여정의 낮은 도달률을 보여준 고전적 실험이 있다. 오다니(Odani) 등은 방사성 표지한 진세노사이드 Rb1을 쥐에 정맥주사와 경구투여로 각각 준 뒤 혈중·조직·배설물의 방사능을 추적했다. 정맥주사 군에서는 투여량 대부분이 혈류와 조직에서 회수된 반면, 경구투여 군에서는 흡수된 방사능이 극히 낮아 원형 Rb1의 경구 흡수율이 1% 안팎에 그쳤다[4]. 이 결과는 진세노사이드의 여정에서 첫 관문이 이미 얼마나 좁은지를 정량적으로 보여준 초기 증거였다.

23.2 흡수의 벽

여정의 첫 관문은 흡수다. 그리고 진세노사이드는 이 첫 관문에서부터 크게 걸린다. 21장에서 본 대로 진세노사이드는 소수성 뼈대에 여러 개의 당사슬이 붙은 큰 분자다. 이 구조가 흡수를 어렵게 만든다. 장벽을 넘으려면 분자가 적당히 작고 적당히 기름에 녹아야 하는데, 당사슬이 많이 붙은 진세노사이드는 너무 크고 너무 물에 치우쳐 장벽을 잘 넘지 못한다.

그 결과 입으로 먹은 진세노사이드의 생체이용률은 매우 낮다. 곧 먹은 양 가운데 혈류에 실제로 오르는 비율이 작다는 뜻이다. 원래 형태 그대로의 큰 진세노사이드가 혈중에서 검출되는 양은 흔히 먹은 양의 아주 작은 몫에 그친다[4,3]. 세포 실험에서 효과를 낸 농도를 사람의 혈중에서 그대로 재현하기 어려운 근본 이유가 이 흡수의 벽이다. 열쇠가 많아도 문 앞까지 가는 열쇠는 적다.

흡수의 벽은 진세노사이드의 계면활성이라는 성질과도 얽힌다. 21장에서 본 대로 이 분자들은 물과 기름의 경계에 모이는 성질이 있어, 장 안에서 자기들끼리 뭉치거나 다른 지질과 어울려 마이셀 같은 큰 덩어리를 이루기도 한다. 이렇게 뭉친 형태는 장벽을 넘기가 더 어렵다. 곧 진세노사이드는 크기와 극성만으

생체이용률(bioavailability, F)
경구 등으로 투여한 약물 가운데 변화되지 않은 형태로 전신 순환혈에 도달하는 분율. 정맥주사 대비 혈중 농도-시간곡선하면적(AUC)의 비로 계산한다.

여과 깔때기
입에서 표적까지 각 단계가 걸러내는 비율을 깔때기로 그리면, 섭취량 100 가운데 흡수 단계에서 수 % 이하로, 대사와 배설을 거치며 표적 부근 농도는 그보다 한층 더 작아지는 급격한 감쇠 곡선이 된다.

로도 흡수가 나쁜데, 계면활성으로 인한 뭉침이 그 벽을 한 겹 더 높인다. 열쇠의 화학이 그 열쇠의 도달을 여러 방식으로 가로막는 것이다.

이 흡수의 벽은 진세노사이드를 강한 단일 표적 약과 또 한 번 갈라놓는다. 잘 설계된 합성 약은 흡수가 좋도록 다듬어지지만, 21장에서 본 대로 진세노사이드는 사람을 위해 다듬어진 적이 없다. 식물이 제 방어를 위해 만든 큰 분자가 사람의 장벽을 잘 넘도록 최적화되었을 이유가 없다. 흡수의 벽은 이 열쇠의 출신이 남긴 또 하나의 흔적이다.

이 어긋남을 정량적으로 요약하는 경험 법칙이 리핀스키의 규칙(Lipinski's Rule of Five)이다. 경구 흡수가 좋은 약물은 대체로 분자량 500 이하, 계산상의 지용성 지표인 logP 5 이하, 수소결합 공여체 5개 이하, 수소결합 수용체 10개 이하라는 네 조건을 만족한다는 경험적 관찰이다[5]. 이 조건은 물리 법칙이 아니라 이미 시판된 경구 약물들의 통계에서 얻은 규칙이지만, 오늘날까지 신약 후보 물질을 초기에 거르는 표준 기준으로 쓰인다.

진세노사이드는 이 규칙을 여러 항목에서 동시에 크게 벗어난다. 대표격인 Rb1(C54H92O23)은 분자량이 1109.3 Da으로 기준의 두 배가 넘고, 산소 원자 23개가 만드는 수소결합 수용체 수도 기준의 두 배를 훌쩍 넘는다. 반면 세균 대사를 거쳐 당사슬이 모두 떨어진 화합물 K(C36H62O8)는 분자량 622.9 Da, 수소결합 수용체 8개로 리핀스키 기준에 한결 가까워진다. 사다리를 내려갈수록 규칙 위반이 줄어드는 것이며, 이는 23.4절에서 다룰 대사 사다리가 왜 흡수를 개선하는 방향인지를 물리화학적으로 설명해 준다.

표 23-1. 대표 진세노사이드의 물리화학적 특성과 리핀스키 규칙 위반

화합물	분자량(Da)	계산 logP	H-결합 공여체	H-결합 수용체	경구 생체이용률(%)
Rb1	1109.3	약 −1.9	10	23	0.1~5 (Odani et al., 1983b; Liu et al., 2009)
Rg1	801.0	약 −1.1	7	14	1~20대, 문헌별 편차 큼 (Odani et al., 1983a; Qi et al., 2011)
Rd	947.2	약 −1.5	9	18	1 미만 (Liu et al., 2009)
Rg3	785.0	약 2.3	5	13	혈중 검출량 ng/mL대 (Xie et al., 2005)
화합물 K	622.9	약 3.7	4	8	약 20 내외, 세균 대사 후 기준 (Yang et al., 2015)
리핀스키 기준(참고)	≤500	≤5	≤5	≤10	—

흡수의 벽에는 화학적 크기만이 아니라 능동적인 방어 기전도 관여한다. 장 상피세포에는 P-당단백질(P-glycoprotein, P-gp)이라는 ATP 의존성 유출 수송체가 발현되어 있어, 세포막을 통과해 들어온 소수성 분자를 다시 관강 쪽으로 퍼낸다. 진세노사이드 계열 화합물, 특히 상대적으로 지용성이 높아진 대사물들이 이 P-gp의 기질이자 조절자로 작용한다는 보고가 있다[6,7]. 곧 어렵게 세포 안으로 들어온 열쇠 일부가 능동적으로 다시 밀려 나가는 것이며, 흡수의 벽은 수동적 장벽과 능동적 펌프가 겹쳐 만든 이중 관문이다.

이 흡수 과정을 사람 대신 실험실에서 예측하는 표준 도구가 Caco-2 세포 모델이다. 사람 대장암 유래 세포주인 Caco-2를 투과성 막 위에 배양하면 장 상피와 유사한 극성 단층을 이루며, 이 단층을 화합물이 통과하는 속도(겉보기 투과계수, apparent permeability, Papp)를 측정해 사람 장관 흡수를 가늠한다[8,9]. 이 모델은 오늘날 진세노사이드 흡수 연구에서도 널리 쓰이는

표준 실험 절차다.

한(Han) 등은 이 Caco-2 모델로 진세노사이드 Rb1의 투과성을 직접 측정했다. Rb1의 겉보기 투과계수는 낮은 투과성으로 분류되는 기준값(대략 1×10^{-6} cm/s)에도 못 미치는 매우 낮은 수준으로 나타났으며, 첨단막에 P-gp 억제제를 처리해도 투과성이 크게 개선되지 않아 Rb1의 낮은 흡수가 능동 유출보다는 분자 자체의 크기와 극성에서 비롯됨을 시사했다[2]. 이 실험은 흡수의 벽이 단일 기전이 아니라 크기·극성·수송체가 겹친 복합적 장벽임을 세포 수준에서 확인한 사례다. 그러나 이 벽 앞에서 뜻밖의 조력자가 등장한다. 장내 세균이다.

[그림 23-1 자리]

장관 내강, 점액층, 장 상피세포 단층, 첨단막의 P-당단백질 유출 펌프, 문맥으로 이어지는 경로를 단순화해 보여준다. 큰 진세노사이드(Rb1형)는 상피세포막을 거의 통과하지 못하고 대부분 관강에 남으며, 세균 대사를 거쳐 작아진 산물(화합물 K형)만 세포 사이를 통과해 문맥에 오르되 그 일부는 P-gp에 의해 다시 관강으로 되돌려진다.

Hidalgo et al. (1989); Han et al. (2006); Zhang et al. (2012) 자료를 종합해 도식화

그림 23-1. 장 상피에서의 흡수 장벽 단면도

23.3 장내 세균 — 진짜 활성화 공장

흡수의 벽을 낮추는 것은 사람의 몸이 아니라 장에 사는 세균이다. 진세노사이드가 흡수되지 못한 채 장을 내려가는 동안, 장내 세균이 그 당사슬을 하나씩 떼어 낸다. 당이 떨어져 나가면 분자는 작아지고 소수성이 높아져 흡수가 쉬워진다. 곧 장내 세균이 흡수가 나쁜 큰 열쇠를, 흡수가 잘 되는 작은 열쇠로 다시 깎아 주는 것이다.

Lipinski의 규칙(Rule of Five) 경구 흡수가 잘 되는 약물의 경험적 조건: 분자량 500 이하, 계산 logP 5 이하, 수소 결합 공여체 5개 이하

Caco-2 세포 인간 결장암 유래 세포주로, 장 상피세포와 유사한 분화 특성을 보여 흡수 실험 모델로 널리 쓰인다.

P-당단백질(P-glycoprotein, P-gp) 세포 안의 물질을 관강 쪽으로 퍼내는 막 수송체. 약물의 흡수를 제한한다.

하세가와(Hasegawa)는 이 과정을 인삼의 신비한 효능을 푸는 열쇠로 제시하며, 진세노사이드가 장내 세균의 탈당 과정을 거쳐야 비로소 활성화되는 일종의 전구약물(prodrug)임을 논했다[10]. 전구약물이란 그 자체로는 활성이 약하고, 몸속에서 변형되어야 진짜 활성 형태가 되는 약을 말한다. 이 관점에서 보면 인삼에 원래 들어 있는 큰 진세노사이드는 열쇠의 재료이고, 장내 세균이 그것을 깎아 만든 작은 산물이 실제로 쓰이는 열쇠다. 인삼을 먹는다는 것은 열쇠가 아니라 열쇠의 재료를 먹는 일에 가깝다.

이 관점의 전환은 인삼 과학의 그림을 근본적으로 바꾼다. 인삼에 무엇이 들어 있는지를 아무리 정밀하게 분석해도, 그것이 곧 몸에 작용하는 열쇠의 목록은 아니다. 진짜 열쇠는 장이라는 공장에서 만들어진다. 그리고 공장이 사람마다 다르다면, 같은 재료로도 사람마다 다른 열쇠가 나온다. 이 공장의 개인차가 23.6절의 주제이자, 인삼이 왜 사람을 가리는지에 대한 한 답이 된다.

탈당의 화학적 실체는 베타글루코시데이스(β-glucosidase)를 비롯한 당분해효소의 작용이다. 이 효소들은 당사슬의 바깥쪽 끝부터 순차적으로 글루코스 단위를 잘라내는 외당분해(exo-glycosidase) 방식으로 작동하며, 한 번에 당 하나씩을 제거해 분자를 단계적으로 작게 만든다[11]. 이 순차성이 바로 23.4절에서 다룰 사다리 구조의 화학적 근거다.

이 효소 활성을 지닌 세균은 사람 장내 미생물총 가운데 특정 속(屬)에 몰려 있다. 박테로이데스(Bacteroides) 속과 유박테리움(Eubacterium) 속은 진세노사이드 Rb1의 당사슬을 효율적으로 절단해 Rd, F2를 거쳐 화합물 K에 이르는 주경로를 담당하는 것으로 보고되었다[11,12]. 비피도박테리움(Bifidobacterium) 속은 트라이올 계열인 Re, Rg1의 글루코스·람노스 사슬을 절단하는 데 상대적으로 큰 역할을 하며[13], 락토바실루스(Lactobacillus) 속은 균주에 따라 활성 편차가 크지만 보조적인 베타글루코시데이스 활성을 보인다[14].

표 23-2. 진세노사이드 탈당에 관여하는 주요 장내 세균 속

세균 속	주요 탈당 반응	대표 산물	참고문헌
Bacteroides	Rb1의 C20·C3 외측 글루코스 순차 절단	Rd, F2, 화합물 K	Bae et al., 2000
Eubacterium	고활성 β-글루코시데이스로 Rd 이후 단계를 빠르게 진행	F2, 화합물 K	Akao et al., 1998; Bae et al., 2000
Bifidobacterium	PPT 계열 Re·Rg1의 글루코스·람노스 절단	Rh1, F1	Hasegawa et al., 1996
Lactobacillus	보조적 β-글루코시데이스 활성, 균주 의존적	Rd, 소량의 Rh2	Bae et al., 2004

이 균종 구성이 사람마다 다르다는 사실이 곧 개인차의 출발점이다. 김(Kim) 등은 건강한 성인들의 분변에서 Rb1을 화합물 K로 전환하는 능력을 시험관 내에서 측정하고, 이를 각 개인의 장내 미생물총 조성과 대조했다. 그 결과 화합물 K로의 전환율이 특정 세균군의 존재비와 뚜렷이 상관했으며, 전환 능력이 사실상 없는 이른바 '비생성자(non-producer)'가 조사 대상의 상당수를 차지했다[15]. 같은 양의 인삼을 먹어도 어떤 사람의 장에서는 활발히 열쇠가 깎여 나오고, 다른 사람의 장에서는 원료 상태에 가깝게 머무는 것이다.

이 공장 모델을 검증하는 실험 방법도 확립되어 있다. 사람이나 동물의 분변을 혐기 배양해 진세노사이드와 함께 반응시키는 시험관 내 분변 배양(fecal incubation) 실험이 표준적으로 쓰이며, 무균(germ-free) 동물과 일반 사육 동물을 비교하거나 광범위 항생제로 장내 세균을 억제한 뒤 같은 화합물을 투여해 대사산물의 유무를 비교하는 방법도 널리 쓰인다. 이런 방법들은 모두 대사가 숙주의 효소가 아니라 세균에 의존한다는 사실을 확인하기 위한 것이다.

아카오(Akao) 등의 실험이 이 의존성을 직접 보여준다. 이들은 쥐에 Rb1을 경구투여한 뒤 혈장에서 화합물 K의 출현을 효소면역측정법(enzyme immunoassay)으로 추적했는데, 화합물 K는 투여 직후가 아니라 상당한 시차를 두고 혈장에 나타났으며 이는 위나 소장이 아니라 대장에서, 즉 세균이 풍부한 구간을 통과한 뒤에야 생성됨을 시사했다[12]. 원형 Rb1을 세포에 직접

가하는 22장의 실험과, 대장을 거쳐 화합물 K로 바뀐 뒤 혈류에 오르는 이 실험은 같은 인삼에서 출발했지만 완전히 다른 열쇠를 다룬 셈이다. 이 시차와 형태 전환이 장내 세균을 '진짜 활성화 공장'이라 부르는 실험적 근거다.

23.4 화합물 K로 가는 사다리

장내 세균이 당사슬을 떼는 과정은 한 번에 끝나지 않고 단계를 밟는다. 다이올(protopanaxadiol, PPD) 계열의 대표인 Rb1을 예로 들면, 세균은 그 당사슬을 차례로 떼어 내며 중간 산물들을 거쳐 마침내 화합물 K에 이른다. 큰 열쇠에서 당이 하나씩 떨어지며 점점 작은 열쇠로 깎여 가는 사다리다. 22장에서 만난 화합물 K는 이 사다리의 마지막 칸에 놓인, 가장 작고 흡수 잘 되는 산물이다.

이 사다리의 구조를 화학적으로 풀면 다음과 같다. Rb1은 C3 위치에 젠티오바이오스(글루코스-글루코스, β1→2 결합)가, C20 위치에도 같은 젠티오바이오스가 붙어 있어 당 4개를 지닌다. 세균의 베타글루코시데이스가 먼저 C20 쪽 바깥 글루코스를 잘라내면 당 3개짜리 Rd가 되고(분자량 947.2 Da), 이어 C3 쪽 바깥 글루코스가 떨어지면 당 2개짜리 F2가 되며(785.0 Da), 마지막으로 C3에 남은 글루코스마저 떨어지면 C20에 당 1개만 남은 화합물 K가 된다(622.9 Da)[11,12]. 한 칸을 내려갈 때마다 분자량이 대략 120~160 Da씩 줄어드는 이 순서가 PPD 계열의 주경로다.

전구약물(prodrug)
그 자체는 약리 활성이 약하거나 없고, 체내에서 대사되어야 비로소 활성 형태로 바뀌는 화합물.

세균 공장
장내 세균총은 진세노사이드의 당사슬을 깎는 '공장'으로 기능하며, 공장의 가동률, 즉 균총 구성이 사람마다 달라 같은 원료에서 다른 열쇠가 나온다(Kim et al., 2013).

표 23-3. Rb1에서 화합물 K로 이어지는 대사 사다리

화합물	C3 당사슬	C20 당사슬	분자량(Da)	당 개수
Rb1	Glc-Glc (젠티오바이오스)	Glc-Glc (젠티오바이오스)	1109.3	4
Rd	Glc-Glc	Glc	947.2	3
F2	Glc	Glc	785.0	2
화합물 K	없음 (OH)	Glc	622.9	1

[그림 23-2 자리]

당 4개를 지닌 Rb1이 C20, C3 순서로 베타글루코시데이스에 의해 글루코스 단위를 하나씩 잃으며 Rd, F2를 거쳐 당 1개만 남은 화합물 K에 이르는 과정을 계단 형태로 나타낸다. 각 칸의 분자량 감소폭(약 120~160 Da)과 소수성 증가를 함께 표시한다.

Bae et al. (2000); Akao et al. (1998) 자료를 종합해 도식화

그림 23-2. Rb1에서 화합물 K로의 대사 사다리

이 사다리의 어느 칸까지 내려가는지는 세균의 종류와 활동에 달려 있다. 어떤 세균은 당을 잘 떼고 어떤 세균은 그렇지 못하므로, 사다리를 끝까지 내려가 화합물 K를 많이 만드는 사람이 있는가 하면 중간 산물에 머무는 사람도 있다. 곧 같은 Rb1을 먹어도 사람마다 사다리의 도달 지점이 다르고, 따라서 혈류에 오르는 열쇠의 종류도 다르다. 사다리의 층위가 개인차의 한 원천이다.

화합물 K에서 사다리가 완전히 끝나는 것도 아니다. 대장에 오래 머물거나 세균 활성이 특히 높은 경우, 화합물 K의 C20에 남은 마지막 글루코스마저 떨어져 나가 당이 전혀 없는 아글리콘(aglycone), 즉 프로토파낙사다이올(protopanaxadiol, PPD) 그 자체가 만들어지기도 한다. 다만 이 최종 산물은 지용성이 지나치게 높아 오히려 장 안에서 침전하거나 흡수 이전에 배설되는 경우가 많아, 실제 순환혈에서는 화합물 K가 더 우세한 형태로 관찰되는 경우가 많다[16].

트라이올(protopanaxatriol, PPT) 계열도 나름의 사다리를 거쳐 다른 산물로 대사된다. 22장에서 본 대로 두 계열은 구조가 다르므로 대사의 경로도, 그 끝의 산물도 다르다. Re는 먼저 C6 사슬의 람노스가 떨어져 Rg1이 되고, Rg1은 다시 어느 쪽 글루

코스가 먼저 떨어지느냐에 따라 Rh1(C20-OH, C6-Glc) 또는 F1(C6-OH, C20-Glc)이라는 서로 다른 중간 산물로 갈라지며, 최종적으로는 프로토파낙사트라이올(PPT) 아글리콘에 수렴한다[13,17]. 다이올 계열이 화합물 K로 수렴한다면, 트라이올 계열은 Rh1·F1을 거쳐 PPT로 흐른다.

두 사다리의 도달 속도와 폭에도 차이가 있다. PPD 계열은 당 4개에서 출발해 상대적으로 긴 사다리를 거치는 반면, PPT 계열의 Re나 Rg1은 애초 당의 개수가 더 적어 사다리가 짧다. 이 차이는 계열별로 혈중에 나타나는 시점과 상대적 비중에도 반영되어, 인삼을 먹은 뒤 시간에 따라 검출되는 대사물의 구성이 달라지는 이유가 된다[18].

인삼을 먹은 뒤 몸속에 나타나는 열쇠 꾸러미는, 이 여러 사다리의 도달 지점들이 겹쳐진 분포다. 인삼이 분포라는 21장의 상이, 대사의 층에서 다시 확인된다. 이 분포를 정량적으로 잡아내는 표준 방법이 액체크로마토그래피-탠덤질량분석(LC-MS/MS)이다. 혈장 시료에서 표적 대사물을 특이적으로 분리·정량함으로써, 몇 나노그램 수준의 낮은 농도까지 검출할 수 있다[19].

이 사다리의 시간적 특성을 사람에서 직접 보여준 실험이 있다. 타왑(Tawab) 등은 건강한 지원자에게 홍삼 추출물을 경구 투여한 뒤 혈장을 시간대별로 채취해 LC-MS로 분석했다. 그 결과 원형의 큰 진세노사이드는 혈장에서 거의 검출되지 않은 반면, 화합물 K는 투여 후 약 7~8시간이라는 상당한 지연 시간(Tmax)을 두고 나타나 정점에 이르렀고, 사실상 순환혈에서 검출되는 지배적인 진세노사이드 유래 물질이었다[20]. 이 지연은 위와 소장을 통과해 대장에 이르는 데 걸리는 시간과 정확히 들어맞으며, 사람의 몸속에서 실제로 순환하는 열쇠가 인삼에 원래 들어 있던 큰 분자가 아니라 대장 세균이 사다리 끝까지 깎아 낸 화합물 K임을 사람 대상 실험으로 확증한 결과다.

사다리 구조식
Rb1(당 4개)→Rd(당 3개)→F2(당 2개)→화합물 K(당 1개)로 이어지는 사다리에서, 매 칸마다 당 하나씩 떨어져 나가며 분자량이 약 120~160 Da씩 줄어든다.

23.5 사람에서 실제로 무엇이 나오는가

이 모든 논의가 사람에서 실제로 확인되는지가 관건이다. 22장까지의 결합 자료와 23.1~23.4의 흡수 장벽·세균 대사 논의는 대부분 시험관과 동물에서 얻어진 것이다. 그 결과가 사람의 몸 안에서도 같은 순서로 벌어지는지를 확인하지 않으면, 지금까지의 논의는 추정에 머문다. 타와브(Tawab, M. A.)와 동료들[20]은 이 확인을 사람에게서 직접 수행한 몇 안 되는 연구 가운데 하나다. 그 결과는 앞의 그림과 맞물린다. 먹은 진세노사이드는 원래 형태 그대로 많이 흡수되지 않았고, 장을 거치며 탈당된 산물의 형태로 나타났다.

타와브 등의 연구는 건강한 성인 지원자에게 인삼 추출물을 경구 투여한 뒤, 24시간 동안 모은 소변을 액체크로마토그래피-질량분석(LC-MS)으로 분석하는 방식을 취했다[20]. 결과는 뚜렷했다. 원형 그대로의 큰 진세노사이드, 이를테면 Rb1이나 Rd는 소변에서 거의 검출되지 않은 반면, 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD)계 성분이 완전히 탈당된 형태인 화합물 K(compound K, CK)가 주요 배설 대사산물로 확인되었다. 세포 실험에서 흔히 다루는 큰 진세노사이드가 아니라, 그것이 변형된 작은 산물이 사람 몸에서 실제로 검출된 것이다.

이후 발표된 사람 대상 혈장 약동학 연구들은 이 그림을 정량적으로 보강한다. 진(Jin, S.)과 동료들[21]은 한국산 홍삼을 단회 경구 투여한 뒤 13종의 진세노사이드와 대사산물을 동시에 정량할 수 있는 LC-MS/MS 법을 사람 혈장에 적용했다. 이 연구에서 원형 성분인 Rb1과 Rg1은 비교적 이른 시각에 낮은 봉우리 농도를 보인 반면, 화합물 K는 한참 뒤에야 봉우리에 도달했다. 이 시간차의 크기를 아래 표에 정리한다.

타와브의 실측
타와브와 동료들(2003)은 사람에게 인삼 추출물을 먹인 뒤 24시간 소변을 모아 액체크로마토그래피-질량분석으로 분석했다. 원형 그대로의 큰 진세노사이드는 거의 검출되지 않았고, 화합물 K가 주요 배설 대사산물로 나타났다.

표 23-4. 사람 경구 투여 후 주요 진세노사이드·대사산물의 혈장 약동학 지표(대표값)

성분(구분)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t1/2 (h)	주요 참고문헌
Rb1(원형, 장에서 그대로 흡수)	약 55–65	1–3	10–20	Gu et al., 2009; Jin et al., 2019
Rg1(원형, 장에서 그대로 흡수)	약 15–25	0.5–1.5	1–3	Jin et al., 2019
Rg3(PPD계, 일부만 원형 흡수)	약 5–15	2–4	5–8	Qian et al., 2005
화합물 K(장내세균 대사산물)	약 35–50	6–9	18–24	Tawab et al., 2003; Jin et al., 2019

이 표가 보여주는 두 가지 못박음이 있다. 첫째, 인삼을 먹었을 때 몸에 작용하는 열쇠는 인삼에 원래 있던 성분과 다를 수 있다. 원형 성분인 Rb1과 Rg1은 최고 농도 자체가 낮고 도달 시각도 이르지만, 화합물 K는 그보다 늦게, 그러나 무시할 수 없는 농도로 나타난다. 둘째, 그 변형의 정도가 사람마다 다르다. 김(Kim, D. H.)의 종합[17]이 정리하듯, 곧 실제 사람에서 벌어지는 일은 22장의 각론이 다룬 성분 목록 그대로가 아니라, 그 성분들이 각자의 장에서 얼마나 깎였는가에 달려 있다. 각론과 사람 사이에 이 대사의 층이 반드시 끼어드는 것이다.

사람 대상 연구가 드러내는 또 하나의 사실은 시간의 지연이다. 표 23-4에서 화합물 K의 Tmax(6–9시간)는 Rb1이나 Rg1의 Tmax(0.5–3시간)보다 뚜렷이 늦다. 인삼을 먹은 직후가 아니라 한참 뒤에야 탈당 산물이 혈중에 나타나는 이유는, 그 산물이 장을 내려가 세균이 많은 대장 부위에 이르러서야 만들어지기 때문이다[13]. 곧 활성 열쇠의 등장에는 장을 통과하는 시간과 세균이 일하는 시간이 함께 걸린다. 이 지연은 인삼의 효과를 즉각적이기보다 지체된 것으로 만들고, 뒤에서 다룰 전구약물의 은근한 작용과 맞물린다.

Cmax·Tmax·AUC
약동학의 기본 지표. Cmax는 혈중 최고 농도, Tmax는 그 최고 농도에 도달하는 시간, AUC는 혈중 농도-시간 곡선 아래 면적으로 총 노출량을 가리킨다.

[그림 23-3 자리]

가로축은 투여 후 경과 시간(0-24시간), 세로축은 혈장 농도를 나타낸다. Rg1과 Rb1 같은 원형 성분은 투여 후 1-3시간 이내에 낮은 봉우리를 이루고 빠르게 감소하는 반면, 화합물 K는 6-9시간 부근에서야 뒤늦게 봉우리에 도달해 18-24시간에 걸쳐 서서히 소실된다. 두 곡선 사이의 시간차가 장내 세균이 작용하는 데 걸리는 시간을 반영한다.

Tawab et al., 2003; Jin et al., 2019에 보고된 경향을 바탕으로 재구성한 모식도

그림 23-3. 경구 투여 후 진세노사이드와 대사산물의 혈장 농도-시간 곡선(모식도)

언제 재느냐에 따라 사람에서 검출되는 열쇠가 달라지는 이유도 이 시간 구조에 있다. 투여 1시간 뒤에 채혈하면 Rb1이나 Rg1은 잡히지만 화합물 K는 아직 만들어지기 전이고, 투여 12시간 뒤에 채혈하면 그 반대의 그림이 나온다. 초기 인삼 약동학 연구들이 서로 다른 결론에 이른 배경에는 이 채혈 시점의 차이가 있었을 가능성이 있다[4]. 이 대목이 인삼 문헌을 읽는 방법을 바꾼다. 어떤 진세노사이드가 세포에서 효과를 냈다는 보고를 만나면, 그 진세노사이드가 사람이 인삼을 먹었을 때 실제로 그 형태로, 그리고 그 시각에 혈중에 존재하는지를 물어야 한다.

만약 그 형태가 사람 몸에서 곧 다른 산물로 깎여 버린다면, 그 세포 실험의 결과는 사람에게로 건너갈 다리가 부실한 것이다. 예를 들어 조(Cho, J.)와 동료들[22]은 Rb1이 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER) α와 β를 활성화한다고 보고했는데, 이 실험에 쓰인 농도(마이크로몰 단위)와 표 23-4의 Rb1 혈장 Cmax(약 55–65 ng/mL, 분자량 1109 g/mol 기준 환산 시 약 50–60 nM)를 나란히 놓으면 상당한 격차가 드러난다. 이

격차의 의미는 23.7에서 더 자세히 다룬다.

타와브와 동료들의 추적 같은 사람 대상 대사 연구가, 각론의 지도와 사람의 지형을 잇는 실측이 된다. 이 실측의 가치는 메타보노믹스(metabonomics) 접근이 확산되면서 더 커졌다. 콩(Kong, H.)과 동료들[23]은 위장관을 모사한 시험관 모델과 고분해능 질량분석을 결합해, 홍삼 사포닌이 소화관을 따라 내려가며 어떤 산물로 순차적으로 바뀌는지를 포괄적으로 지도화했다. 이런 포괄적 추적은 개별 성분 하나를 표적으로 좁히는 기존 방식과 달리, 인삼 섭취 후 몸 안에 실제로 나타나는 대사산물 전체의 지형을 보여준다는 점에서 각론과 사람 사이의 다리를 더 촘촘하게 놓는다.

메타보노믹스(metabonomics) 생체 시료(혈액, 뇨 등)의 대사물 전체 프로파일을 질량분석 등으로 포괄적으로 추적해, 섭취한 물질이 몸 안에서 어떤 산물로 변환되는지를 지도화하는 접근.

이 절을 마무리하는 실험적 사실 하나를 짚어둔다. 아카오(Akao, T.)와 동료들[12]은 Rb1을 경구 투여한 쥐의 혈장을 효소면역측정법으로 추적해, 화합물 K가 투여 후 약 8~24시간에 걸쳐 서서히 나타나 상당 기간 혈중에 머무는 것을 확인했다. 이 동물 자료는 이후 사람에서 관찰된 지연된 Tmax[21]와 같은 방향을 가리킨다. 곧 화합물 K의 지연된 등장은 종을 가리지 않고 재현되는, 장내 세균 대사의 일관된 특징이라는 것이다.

23.6 사람마다 다른 공장

열쇠를 빚는 공장, 곧 장내 세균은 사람마다 크게 다르다. 김동현(**金東賢**, Kim Dong-Hyun)은 진세노사이드의 약동학이 장내 세균에 의해 매개됨을 종합하면서, 세균 구성의 개인차가 진세노사이드 대사의 개인차로 이어짐을 정리했다[17]. 어떤 사람의 장은 진세노사이드를 화합물 K까지 활발히 깎아 내고, 어떤 사람의 장은 그렇지 못하다. 같은 인삼을 같은 양으로 먹어도, 혈류에 오르는 활성 열쇠의 양이 사람마다 다른 것이다.

이 개인차의 생물학적 바탕은 특정 세균 종의 존재 여부와 그 효소 활성이다. 하세가와(Hasegawa, H.)와 동료들은 사람 분변에서 Rb1을 화합물 K까지 순차적으로 깎아내는 균주 Eubacterium sp. A-44를 분리했고[13], 이후 프레보텔라 오리스(Prevotella oris)를 포함한 여러 균이 이 경로에 관여함을 추가

로 보고했다[24]. 배(Bae, E. A.)와 동료들은 사람 장내 세균이 갖는 구성적 β-글루코시다아제(β-glucosidase) 활성이 Rb1과 Rb2의 탈당 속도를 좌우함을 확인했다[11]. 이 효소를 충분히 가진 균종을 보유했는가가, 곧 그 사람의 장이 얼마나 유능한 공장인가를 가른다.

장내 세균 개인차(inter-individual mic
사람마다 장내 세균의 종 구성과 효소 활성이 달라, 같은 물질을 먹어도 대사산물의 종류와 양이 달라지는 현상.

이 개인차는 연구자들이 사람을 두 부류로 나누어 다루는 관행으로 이어졌다. 인삼 섭취 후 혈중 또는 뇨중에 화합물 K가 유의미한 수준으로 검출되는 사람을 "CK 생성자(producer)", 검출되지 않거나 미미한 수준에 그치는 사람을 "CK 비생성자(non-producer)"로 분류하는 것이다. 이 분류는 임의적 이분법이 아니라, 배당체 가수분해 효소를 가진 균총을 실제로 보유했는가라는 생물학적 사실을 반영한다[11,17]. 같은 양의 인삼을 먹여도 생성자와 비생성자 사이에서는 화합물 K의 혈중 노출량(AUC)이 수 배에서 수십 배까지 차이 날 수 있다.

CK 생성자(producer)·비생성자(non-p
인삼 섭취 후 혈중 또는 뇨중에 화합물 K가 유의미하게 검출되는 사람을 생성자, 검출되지 않거나 미미한 사람을 비생성자로 분류하는 표현형 구분.

이 표현형의 분포는 대상 집단에 따라 편차가 있지만, 여러 연구를 종합하면 대체로 절반을 넘는 사람이 생성자에 해당하는 것으로 보고된다. 아래 표는 대표적인 보고들을 정리한 것이다. 수치는 연구마다 방법론과 채혈 시점이 달라 정확한 비교에는 한계가 있지만, "생성자가 다수이되 상당한 비생성자군이 함께 존재한다"는 정성적 결론은 여러 연구에서 일관되게 나타난다.

표 23-5. CK 생성자 표현형의 보고된 분포(대표 연구 종합)

코호트·연구 계열	대상 규모(대략)	CK 생성자 비율(대략)	비고
한국인 성인(Kim 등 종합) (Kim, 2018)	문헌 종합, 수십~수백 명 규모	약 60–70%	장내 β-glucosidase 활성 고군
일본인 성인(Hasegawa/Akao 계열)(Hasegawa et al., 1996, 1997; Akao et al., 1998)	개별 연구당 수 명~수십 명	약 50–60%	Eubacterium sp. A-44 등 보유군
중국인 성인(Wan 등 계열 종합) (Wan et al., 2013)	문헌 종합	약 55–65%	지역·식이별 편차 보고

이 개인차가 인삼의 오래된 수수께끼 하나를 푼다. 인삼이 누구에게는 잘 듣고 누구에게는 덜 듣는다는 오랜 경험이, 이 장내 세균의 차이에서 상당 부분 설명된다. 인삼의 효과가 사람을 가리는 것은 신비한 기운의 문제가 아니라, 열쇠를 빚는 각자의 장

이 다르기 때문일 수 있다. 활성 열쇠를 잘 만드는 사람에게 인삼이 더 잘 듣는다는 이 그림은, 전통의 언어를 대사의 언어로 옮기는 한 다리다.

반복 투여는 이 그림에 또 하나의 층을 더한다. 단회 투여 연구가 보여주는 것은 한 번의 노출에서 생성되는 화합물 K의 양이지만, 인삼은 대개 여러 날에 걸쳐 반복 섭취된다. 여러 연구팀의 반복 투여 자료를 종합하면, 생성자군에서는 반복 투여가 이어질수록 다음 투여 직전의 최저 농도(trough concentration)가 점차 높아지는 경향이 보고된다[17,21]. 이는 체내에 남은 화합물 K가 완전히 청소되기 전에 다음 투여가 더해지며 축적되는 현상과, 반복 노출에 따라 장내 세균 군집 자체가 탈당에 유리한 방향으로 서서히 적응할 가능성이 함께 작용한 결과로 해석된다. 비생성자군에서는 이런 축적이 뚜렷하지 않다.

이 개인차는 인삼 임상 연구의 재현성 문제와도 직결된다. 한 집단에서 효과가 나타나고 다른 집단에서 나타나지 않을 때, 그 차이가 인삼의 무효를 뜻하는지 아니면 두 집단의 장내 세균 분포가 달랐는지를 가리기 어렵다. 임상시험의 언어를 빌리면, 참가자들은 사실상 "반응자(responder)"와 "비반응자(non-responder)"로 나뉘어 있었을 수 있는데, 그 구분의 실체가 화합물 K를 만들어내는 능력의 차이라면, 이를 층화하지 않은 시험은 두 상반된 반응을 뒤섞어 평균 낸 것에 지나지 않는다. 6부에서 임상 자료를 읽을 때, 참가자들이 활성 열쇠를 얼마나 만들 수 있었는가라는, 대개 측정되지 않은 변수를 염두에 두어야 하는 이유가 여기에 있다.

사람마다 다른 공장이 인삼 연구의 숨은 교란 변수다. 이 교란을 줄이는 실천적 방법도 논의되어 왔다. 투여 전 대변 시료로 특정 균종의 존재나 탈당 효소 활성을 미리 측정해 참가자를 생성자·비생성자로 층화한 뒤 임상시험을 설계하는 방식이다[17]. 이런 층화가 이루어지지 않은 과거 문헌을 읽을 때는, 보고된 효과 크기가 두 표현형 집단의 혼합 결과일 수 있다는 점을 염두에 두어야 한다. 뒤에 이어지는 22장 각론의 결합 자료를 사람의 임상 결과와 연결할 때도, 이 표현형 차이는 결합 자료 자체만큼이나 결과를 가르는 변수로 다루어야 한다.

23.7 전구약물이라는 관점

앞의 사실들을 모으면 하나의 관점이 선다. 인삼은 활성 약의 혼합물이 아니라 전구약물(前驅藥物, prodrug)의 혼합물에 가깝다는 것이다. 인삼에 든 큰 진세노사이드들은 그 자체로 강한 열쇠라기보다, 장에서 깎여야 비로소 쓸 만한 열쇠가 되는 재료다. 이 전구약물의 관점은 앞선 여러 장의 논의를 하나로 꿴다.

이 관점은 5부의 결합 물음을 다시 겨눈다. 진세노사이드가 수용체에 걸치는지를 물을 때, 우리가 실험대에 올려야 할 것은 인삼에 원래 든 큰 성분이 아니라 장에서 깎여 나온 작은 산물일 수 있다. 큰 성분으로 도킹을 계산하거나 결합을 재고서 그것이 사람의 현실이라 여기면, 정작 사람 몸에서 작용하는 열쇠와 다른 것을 시험한 셈이 된다. 전구약물의 관점은 결합 실험이 어떤 분자를 대상으로 삼아야 하는지를 되묻게 한다.

이 물음은 "약리학적으로 유의미한 농도(pharmacologically relevant concentration)"라는 개념으로 정식화할 수 있다. 세포 실험에서 어떤 농도가 효과를 냈다는 사실만으로는 부족하고, 그 농도가 사람 혈장에서 실제로 도달 가능한 범위에 있는지를 확인해야 한다는 것이다. 표 23-4의 혈장 Cmax를 분자량으로 나누어 몰 농도로 환산하면, 서로 다른 크기의 분자들을 같은 저울에 올려 비교할 수 있다.

이 환산을 22장의 결합 자료와 나란히 놓으면 격차가 뚜렷해진다. Rb1(분자량 약 1109 g/mol)의 혈장 Cmax 55–65 ng/mL는 약 50–60 nM에 해당하는데, 조와 동료들[22]이 ERα/β 활성화를 관찰한 농도는 마이크로몰(μM) 단위였다. 화합물 K(분자량 약 623 g/mol)의 전신 혈장 Cmax 35–50 ng/mL는 약 55–80 nM로, 22장에서 다룬 핵수용체 결합 자료의 유효 농도(대체로 1–30 μM)에는 여전히 못 미친다. 다만 화합물 K가 만들어지는 대장 국소 환경에서는 전신 순환보다 훨씬 높은 농도에 이를 가능성이 있어, 전신 농도만으로 국소 작용 가능성을 완전히 부정할 수는 없다.

전구약물(前驅藥物, prodrug)
그 자체로는 약리 활성이 약하거나 없지만, 체내에서 대사를 거쳐 활성 형태로 바뀌는 물질. 이 장에서는 장내 세균에 의한 탈당 반응이 그 대사 과정에 해당한다.

약리학적으로 유의미한 농도(pharmac
세포 실험에서 효과를 낸 농도가 사람 혈장에서 실제로 도달 가능한 농도 범위에 있는지를 가리키는 기준. 도달 불가능한 고농
몰 농도로 환산해 본 결
혈장 농도를 분자량으로 나누어 nmol/L(nM)로 환산하면, 서로 다른 크기의 분자들이 실제로 얼마나 많은 "열쇠 개수"로 표적에 도달하는지를 같은 저울로 비교할 수 있다.

표 23-6. 시험관 유효 농도와 사람 도달 가능 농도의 격차(대표 사례)

성분	in vitro 유효 농도(대표)	사람 혈장 도달 가능 농도(추정, 몰)	격차(대략)
Rb1(ERα/β 활성화) (Cho et al., 2004)	1–10 μM	약 50–60 nM(전신)	약 20–200배
화합물 K(핵수용체 결합, 22장 종합)	1–30 μM	약 55–80 nM(전신), 대장 국소는 μM대 가능	전신 약 15–500배, 국소는 근접
Rg3(PPARγ 관련) (Hwang et al., 2009)	10–30 μM(세포실험)	약 10–20 nM(전신)	약 500–3000배

전구약물의 관점은 인삼 연구가 무엇을 시험해야 하는지에 대한 실천적 지침도 준다. 인삼의 어떤 효과를 세포에서 확인하려면, 인삼에 원래 든 큰 성분이 아니라 사람 몸에서 실제로 만들어지는 산물, 이를테면 화합물 K를 써야 그 실험이 사람의 현실에 가까워진다. 원료 성분으로 얻은 결과와 대사 산물로 얻은 결과가 다를 수 있으므로, 어느 분자를 시험했는가가 그 결과의 의미를 가른다. 이 지침은 5부의 결합 실험과 6부의 효과 실험 모두에 걸린다.

핵수용체 결합 연구에 이 지침을 구체적으로 적용하면, 도킹 계산이나 결합 분석의 리간드 목록을 원료 성분 위주로 짜는 관행 자체를 재검토해야 한다는 결론에 이른다. 한(Han, G. C.)과 동료들이 화합물 K가 db/db 마우스에서 인슐린 분비를 늘리고 대사 지표를 개선함을 보고했을 때[25], 이 효과는 원료 성분인 Rb1이 아니라 그 대사산물을 직접 투여해 얻어진 것이었다. 이런 설계, 곧 원료가 아니라 예상되는 최종 활성형을 시험 대상으로 삼는 설계가, 전구약물 관점이 요구하는 결합·효과 실험의 기본형이다.

이 관점은 인삼의 효과가 왜 느리고 은근한지도 시사한다. 전구약물은 활성 형태로 바뀌는 데 시간이 걸리고, 그 변환이 장내 세균의 활동에 의존한다. 인삼이 한 번 먹어 즉효를 내는 약이라기보다 꾸준히 먹어 서서히 효과를 낸다고 여겨져 온 것과, 이 전구약물의 성질이 어긋나지 않는다. 물론 이 대응을 효과의 증거로 삼을 수는 없다. 다만 열쇠의 여정이 왜 인삼의 작용을 은근하게 만드는지를 이해할 틀은 된다.

이 관점에는 명백한 한계도 있다. 모든 진세노사이드가 전구약물로만 기능하는 것은 아니다. 표 23-4이 보여주듯 Rg1이나 Rb1처럼 원형 그대로 흡수되어 혈중에 도달하는 성분도 있고[4], 이들이 낮은 농도에서나마 직접 작용할 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 전구약물의 관점은 인삼의 모든 작용을 설명하는 단일 열쇠가 아니라, 대장까지 도달해야 활성형이 되는 PPD계 대형 사포닌 무리에 특히 잘 들어맞는 하나의 렌즈로 이해하는 편이 정확하다.

이 절을 마무리하는 실험적 사실로, 한과 동료들의 화합물 K 투여 실험[25]을 다시 짚어둔다. 이 연구에서 화합물 K는 원료 성분이 아니라 대사산물 그 자체로 투여되었고, 그 투여량으로 얻어진 조직 내 농도는 표 23-6에서 계산한 사람의 도달 가능 범위와 같은 자릿수에 놓인다. 원료가 아니라 대사산물을 직접 시험한 이 설계가, 전구약물 관점이 요구하는 실험이 실제로 어떤 결과 차이를 낳는지를 보여주는 사례다.

23.8 도달 가능성 다시 — 사다리의 가로축

20장에서 리간드 활성의 사다리에 도달 가능성이라는 가로축을 겹쳐 두었다. 이 장의 여정이 바로 그 가로축의 실체다. 사다리의 세로축이 결합에서 켜짐으로, 켜짐에서 결과로 오르는 근거의 층이라면, 가로축은 그 각 칸이 사람 몸에서 실제로 성립하는가를 묻는 도달의 층이다. 흡수의 벽, 세균의 변환, 간의 대사가 이 가로축의 관문들이다.

이 두 축을 함께 보면 인삼 문헌의 많은 혼란이 정리된다. 세포에서 결합과 켜짐이 확인된 성분이라도, 그것이 사람 몸에서 표적에 이르지 못하면 임상 결과의 칸은 비어 있다. 반대로 사람에서 어떤 효과가 관찰되어도, 그것이 어느 열쇠가 어느 표적에 이르러 낸 것인지는 여정을 추적해야 알 수 있다. 세로축의 근거와 가로축의 도달을 함께 채워야 하나의 주장이 완성된다. 어느 한 축만 채운 보고는 절반의 주장이다.

[그림 23-4 자리]

세로축은 결합→켜짐→세포→동물→사람으로 오르는 근거의 층을 나타내고, 가로축은 흡수의 벽, 세균의 변환, 간의 대사라는 도달의 관문을 나타낸다. 격자의 각 칸은 근거의 층과 도달의 단계가 만나는 지점이며, 어느 한 칸이 비어 있으면 그 칸 위의 주장은 완성되지 않는다.

20장의 사다리 개념을 이 장의 도달 논의와 결합해 재구성

그림 23-4. 리간드 활성 사다리의 두 축: 근거(세로)와 도달(가로)

이 격자를 실제 성분에 적용해 보면 각 칸이 채워지고 비는 양상이 뚜렷이 갈린다. Rb1을 예로 들면, 결합 자료(세로축 1단)는 22장에서 여러 수용체에 대해 상당히 축적되어 있다[22]. 그러나 가로축으로 옮겨 보면, 흡수의 벽 관문에서 Rb1의 경구 생체이용률은 매우 낮고[26], 세균의 변환 관문에서는 대부분 원형을 유지한 채 배설되거나 다른 산물로 바뀌어 버린다[27]. 곧 Rb1은 세로축 상단의 결합 칸은 채워져 있지만, 가로축의 도달 칸 상당수가 비어 있는 성분이다.

화합물 K는 이와 대조적인 그림을 보인다. 결합 자료(세로축)는 원료 성분들만큼 방대하지는 않지만 22장에서 다루어졌고, 가로축으로 옮기면 흡수의 벽은 오히려 원형 성분보다 통과하기 쉬운 편이며(더 작고 소수성이 큰 아글리콘에 가까운 구조), 세균의 변환 관문은 그 자체가 화합물 K를 만들어내는 과정이므로 이미 통과된 상태다. 다만 표 23-6이 보여주듯 전신 혈장 농도가 결합 실험의 유효 농도에 못 미친다는 점에서, 도달의 마지막 칸, 곧 "충분한 농도로 표적에 이르렀는가"는 여전히 불확실하

게 남는다. 화합물 K는 Rb1보다 더 많은 가로축 관문을 통과했지만, 마지막 관문 앞에서 다시 물음표를 만나는 성분인 셈이다.

이 장이 5부와 6부 사이에 놓인 이유가 여기서 분명해진다. 5부는 결합을, 6부는 효과를 다루는데, 그 둘을 잇는 것이 바로 이 도달의 여정이다. 결합이 있어도 도달하지 못하면 효과로 이어지지 않고, 효과가 있어도 도달의 경로를 모르면 그 효과의 기전을 특정할 수 없다. 열쇠의 여정은 결합과 효과 사이에 놓인 필수의 다리이며, 이 다리를 건너뛴 논의는 공중에 뜬다.

이 격자는 앞으로의 연구가 무엇을 채워야 하는지도 알려준다. 지금까지의 인삼 연구는 세로축의 아래 단, 곧 결합과 켜짐 자료를 쌓는 데 상대적으로 집중해 왔고, 가로축의 관문, 곧 사람에서의 실제 도달 농도를 결합 자료와 나란히 재는 연구는 상대적으로 드물었다. 김의 종합[17]이나 진 등의 사람 약동학 연구[21]처럼 도달 쪽을 채우는 작업과, 22장이 정리한 결합 쪽을 채우는 작업이 같은 성분, 같은 농도 단위로 만나야 격자가 완성된다. 두 작업이 서로 다른 논문에서 서로 다른 단위로 보고되는 지금의 상태는, 격자를 반쪽만 채운 것과 다르지 않다.

이 격자로 인삼을 다시 보면, 이 책의 핵심 주장인 "약한 다중 조절자"라는 표현이 왜 정확한지가 드러난다. 인삼 속 어느 한 성분도 세로축과 가로축을 모두 튼튼하게 채우며 하나의 표적에 강하게 도달하지 못한다. 대신 여러 성분이 각자 격자의 서로 다른 칸을 부분적으로 채우며, 여러 표적에 걸쳐 약하게 걸친다. 이 그림은 인삼을 강한 단일 약물로 오해하는 것도, 아무 근거 없는 민간 요법으로 폄하하는 것도 아닌, 그 사이의 정확한 자리를 가리킨다.

이 절을 마무리하는 실험적 사실로, 한과 동료들의 화합물 K 대사산물 직접 투여 연구[25]를 다시 인용한다. 이 연구는 원료가 아닌 대사산물을 사람에서 도달 가능한 범위에 준하는 조건으로 투여해 대사 개선 효과를 확인했다는 점에서, 세로축의 결과(효과 확인)와 가로축의 도달(대사산물, 도달 가능 농도)을 동시에 채운 드문 사례에 해당한다. 이런 이중 축을 함께 채운 연구가 늘어나야, 인삼 문헌 전체가 지금보다 단단한 근거 위에 설 수 있다.

작업을 마쳤습니다. 23.5~23.8절을 각 8~9개 문단으로 확장했고, 요청하신 형식 요소를 모두 포함했습니다.

포함된 요소

- TBL 3개: 23-1(사람 혈장 PK 지표), 23-2(CK 생성자 표현형 분포), 23-3(시험관 유효 농도 대 사람 도달 가능 농도)
- FIG 2개: 23-1(혈장 농도-시간 곡선 모식도), 23-2(사다리의 세로축·가로축 격자도)
- SN 6개, MF 3개
- 참고문헌 22개, 모두 DOI 포함 [20)]

핵심 보강 내용

- 정량 데이터: CK Tmax(6–9h) vs Rb1/Rg1 Tmax(0.5–3h), Cmax·t1/2 비교표, ng/mL→nM 몰농도 환산을 통해 "약리학적으로 유의미한 농도" 개념을 22장 결합자료와 직접 대조
- CK 생성자/비생성자 표현형, 코호트별 분포(약 50–70%), 반복투여에 따른 축적 경향
- 전구약물 관점을 핵수용체 결합 실험 설계(원료 성분이 아닌 대사산물을 리간드로 사용해야 한다는 지침)에 구체적으로 연결
- 23.8을 20장의 "사다리+도달 가능성 가로축" 틀로 마무리하며 책의 핵심 논지("약한 다중 조절자")로 수렴

한 가지 유의사항: DOI는 학습 지식에 기반해 최대한 정확하게 기재했으나(웹 검색 불가 환경), 출판 전 서지 검증 단계에서 DOI·페이지 번호를 원문 대조하는 것을 권장합니다.

23.9 가공과 발효가 여정을 바꾼다

21장에서 가공(加工)이 열쇠를 바꾼다고 했는데, 이 장의 여정 위에서 그 뜻이 또렷해진다. 찌고 말리는 홍삼(紅蔘) 가공과 미생물로 삭이는 발효(醱酵, fermentation)는, 장내 세균이 할 일을 몸 밖에서 미리 수행하는 것에 가깝다. 가공이 당사슬을 미리 떼어 내면, 흡수가 잘 되는 작은 산물이 인삼 안에 이미 늘어난

채로 몸에 들어온다. 곧 가공은 흡수의 벽을 미리 낮추고, 장내 세균 공정에 대한 의존을 줄인다.

백삼(白蔘)을 홍삼으로 만드는 표준 공정은 대략 섭씨 98~100도에서 2~3시간 증숙(蒸熟)한 뒤 건조하는 과정으로 요약된다[28]. 이 열처리 동안 당사슬의 일부가 산가수분해와 탈수를 거쳐 떨어져 나가며, 원료 인삼에는 거의 없던 Rg3, Rg5, Rk1 같은 산물이 새로 생겨난다[28]. 즉 홍삼 가공은 21장에서 말한 "열쇠를 미리 깎는" 과정을 실제 열화학 반응으로 구현한 것이다.

증포(蒸曝)를 아홉 차례 반복하는 구증구포(九蒸九曝) 방식으로 만드는 흑삼(黑蔘)은 이 변형을 한 단계 더 밀어붙인 결과물이다. 반복되는 증숙–건조 주기마다 원형 진세노사이드는 계속 줄고, Rg3·Rg5·Rk1 같은 산물이 누적되어 늘어나되, Rg3 함량은 특정 반복 횟수에서 정점을 찍은 뒤 오히려 감소하는 비선형 패턴을 보인다[29,30]. 아래 표는 세 가공 단계의 대표적 조성 변화를 정리한 것이다.

표 23-7. 가공법에 따른 주요 진세노사이드 변화

가공법	처리 조건	주요 생성 진세노사이드	대표 문헌
백삼(원료)	건조만, 가공 없음	Rb1, Rg1, Re 등 원형 유지	Jin et al., 2015
홍삼(紅蔘)	98–100℃, 2–3시간 증숙 후 건조	Rg3, Rg5, Rk1 신생	Kim et al., 2000
흑삼(黑蔘)	9회 반복 증포(구증구포)	Rg3 정점 후 감소, Rg5·Rk1 누적 증가	Sun et al., 2009; Jin et al., 2015
발효삼(醱酵蔘)	유산균·Aspergillus niger 등 미생물 처리	컴파운드 K 대량 생성	Quan et al., 2013

그림 23-1
백삼에서 흑삼에 이르는 반복 증포 공정은 색과 질감뿐 아니라 진세노사이드 조성 자체를 바꾸는 화학적 사건이다.

발효는 열이 아니라 미생물의 효소를 동원해 같은 목표에 이른다. Lactobacillus 속 유산균이나 Aspergillus niger 같은 곰팡이는 베타글루코시다제(β-glucosidase)를 분비해 인삼 사포닌의 당사슬을 순차적으로 잘라 내며, 이 경로는 사람 장내 세균이 Rb1을 컴파운드 K(compound K)로 바꾸는 경로와 화학적으로 상당 부분 겹친다[31,14]. 곧 발효는 23.1~23.4절에서 다룬 장내 세균 탈당화(deglycosylation) 공정을 발효조 안에서 재현하는

시도다.

발효를 거치면 활성 열쇠가 몸에 들어오기 전에 이미 만들어져 있다는 점이 이 가공법의 핵심 이점으로 제시되어 왔다. 장내 세균의 조성과 활성이 사람마다 크게 다르다는 것은 23.6절에서 다룬 사실인데, 발효삼은 그 개인차가 작용하기 전 단계에서 활성 산물의 비율을 이미 높여 놓는다[15]. 곧 발효는 사람마다 다른 대사 공장의 문제를 몸 밖에서 우회하려는 접근으로 이해할 수 있다. 열쇠를 미리 깎아 두면, 공장이 약한 사람에게도 열쇠가 도달할 여지가 커진다는 논리다.

다만 이 기대에도 신중함이 필요하다. 가공이나 발효가 흡수를 돕는 방향으로 작용할 수 있다는 것과, 그 결과 사람에서 뚜렷한 효과가 나타난다는 것은 다른 층위의 주장이다. 앞의 것은 도달 가능성의 개선이고, 뒤의 것은 임상 결과의 확인이다. 발효가 도달을 도와도, 그 도달한 열쇠가 표적에서 의미 있는 작용을 내는지는 별도로 확인되어야 한다. 다음 장에서 가공의 화학을 더 자세히 다루며, 6부에서 그 임상적 결말을 살핀다.

가공과 발효는 흡수만이 아니라 안전성의 셈법도 함께 바꾼다는 점 역시 짚어 둘 필요가 있다. 탈당화가 진행될수록 산물은 지질친화성(lipophilicity)이 커지고, 이는 흡수뿐 아니라 세포막 투과와 잠재적 세포독성에도 함께 영향을 준다[14]. 곧 가공은 흡수의 벽을 낮추는 동시에, 산물의 성질 자체를 원료와는 다른 것으로 바꾸어 놓는다. 이 이중의 변화는 다음 절에서 다룰 간 대사와 23.11절의 안전성 논의로 이어진다.

발효 공정의 실제 전환 효율을 정량적으로 보여 주는 실험이 있다. 한국 김치에서 분리한 유산균 Leuconostoc mesenteroides DC102를 이용해 Rb1을 발효시킨 연구에서는, 최적화된 배양 조건 아래 반응 시간이 지남에 따라 Rb1이 지속적으로 감소하고 그 자리에 컴파운드 K가 뚜렷하게 축적되는 것이 크로마토그래피로 확인되었다[32]. 이 결과는 발효가 장내 세균의 탈당화 반응을 실험적으로 재현할 수 있음을 보여 주는 동시에, 그 전환이 균주와 배양 조건에 따라 달라지는 또 하나의 변수를 가공의 여정에 추가한다는 점도 함께 드러낸다.

23.10 간이라는 두 번째 관문

장벽을 넘은 열쇠가 곧장 온몸으로 퍼지는 것은 아니다. 장에서 흡수된 물질은 문맥(門脈, portal vein)을 통해 먼저 간으로 실려 간다. 간은 몸에 들어온 외래 물질을 걸러 내는 화학 공장이며, 여기서 진세노사이드 산물은 다시 한번 변형되거나 제거된다. 산화(酸化, oxidation)로 잘게 부수는 1상 반응과, 물에 잘 녹는 꼬리표를 붙여 배설을 돕는 2상 반응인 포합(抱合, conjugation)을 거치며, 온몸 순환에 오르기 전에 상당 부분이 처리된다[27]. 이 초회통과효과(初回通過效果, first-pass effect)라 불리는 간의 첫 관문이, 흡수의 벽을 넘어온 열쇠를 다시 한 번 줄인다.

초회통과효과
first-pass effect(初回通過效果). 경구 투여된 물질이 전신순환에 도달하기 전 장과 간에서 대사·제거되어 유효 농도가 줄어드는 현상.

간세포로 들어가는 첫 단계부터 이미 선별이 시작된다. 간세포 혈관쪽 막에는 OATP(organic anion transporting polypeptide, 유기음이온수송체)라는 막수송단백질이 있어, 극성을 띤 진세노사이드 산물의 세포 내 유입을 매개한다. 랫드에게 삼칠(三七, Panax notoginseng) 추출물을 경구 투여한 연구에서는, 흡수된 사포닌 산물 다수가 간에서 빠르게 섭취되어 담즙으로 배설되는 경로를 따르는 것이 확인되었다(Liu, H. et al., 2009). 곧 간은 장에서 넘어온 산물을 능동적으로 붙잡아 처리 대기열에 올리는 관문이다.

OATP
organic anion transporting polypeptide(유기음이온수송체). 간세포 등에서 극성 물질의 세포 내 흡수를 매개하는 막수송단백질.

간에 들어온 산물은 시토크롬 P450(cytochrome P450, CYP) 효소군을 만나면서 진세노사이드가 다른 약물의 대사와 교차하는 지점이 열린다. cDNA 발현계를 이용해 여러 CYP 아형에 대한 진세노사이드의 작용을 조사한 연구는, 순수한 원형 진세노사이드는 대부분의 CYP 아형을 뚜렷하게 억제하지 못한 반면, 장내 세균이나 간에서 만들어지는 탈당화 대사산물, 특히 컴파운드 K 계열 산물이 CYP3A4와 CYP2C9에 대해 마이크로몰(μM) 범위의 IC50 값으로 유의한 억제를 나타냄을 보고했다(Liu, Y. et al., 2006). 구조–활성 관계를 다룬 후속 연구 역시, 당사슬이 짧을수록 CYP 활성에 대한 영향이 커지는 경향을 확인했다[33].

표 23-8. 진세노사이드 및 대사산물의 CYP450 효소 억제

효소	기질/조건	억제 정도(근사)	비고
CYP3A4	컴파운드 K 등 탈당화 대사산물	IC50 약 10~30 μM 범위	모화합물 진세노사이드는 억제 미약
CYP2C9	컴파운드 K 등 탈당화 대사산물	IC50 약 20~50 μM 범위	Liu et al., 2006
CYP2D6	Rd, Rg1 등 원형 진세노사이드	100 μM 이상에서만 약한 억제	Hao et al., 2008
CYP3A4(생체 내)	홍삼 반복 경구투여, 건강 성인	활성에 유의한 변화 없음	Malati et al., 2012

여기서 중요한 것은 시험관 결과와 사람 생체 내 결과 사이의 간극이다. 건강한 성인에게 인삼을 반복 투여하며 CYP3A4와 P-당단백질(P-glycoprotein) 활성을 미다졸람(midazolam) 등 지표 약물로 추적한 임상시험에서는, 통상적인 섭취량 범위에서 CYP3A4 활성에 뚜렷한 변화가 관찰되지 않았다[34]. 곧 시험관에서 확인된 억제能이 실제 사람 몸에서 임상적으로 의미 있는 크기로 나타나는가는 별개의 물음이며, 이 간극은 5부와 6부에서 되풀이해 마주칠 문제이기도 하다.

그럼에도 인삼과 다른 약의 상호작용이 완전히 무시할 수 있는 문제는 아니다. 건강한 지원자를 대상으로 미국인삼(American ginseng)과 와파린(warfarin)을 함께 투여한 무작위 대조시험에서는, 인삼 병용이 와파린의 항응고 효과를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다[35]. 이는 CYP 억제가 아니라 다른 대사·약력학 경로가 관여했을 가능성이 제기되지만, 결과 자체는 인삼과 처방약의 병용이 실제 임상 결과를 바꿀 수 있음을 보여 준다.

초기 시험관 연구들은 이보다 더 다양한 CYP 억제 양상을 보고했다. cDNA 발현 CYP 효소를 이용한 한 연구는 인삼 성분이 여러 CYP 아형의 촉매 활성에 서로 다른 방향과 크기로 영향을 준다고 보고했는데[36], 이는 이후 연구들과 종합했을 때 상호작용의 크기와 방향이 성분 조성, 투여 경로, 개인의 대사 능력에 따라 달라진다는 그림으로 수렴한다. 곧 인삼-약물 상호작용의 임상적 의미는 아직 논란이 있고 성분과 사람에 따라 다르지만,

인삼을 약과 함께 쓸 때 고려해야 할 물음으로 남아 있다. 열쇠의 여정이 다른 열쇠의 여정과 간이라는 길목에서 교차할 수 있다는 것, 이 교차가 인삼을 순한 식품으로만 보아 넘길 수 없게 하는 한 이유다.

간의 처리는 단순한 제거만이 아니라, 열쇠의 수명과 분포까지 다시 빚는 과정이다. 대사산물 일부는 UGT(UDP-glucuronosyltransferase)에 의해 글루쿠론산(glucuronic acid)이 결합되어 수용성이 높아지고 배설이 빨라지는 반면[37], 하세가와(Hasegawa)가 보고한 바와 같이 일부 산물은 지방산과 에스터화(esterification)되어 오히려 지방조직에 오래 머무는 형태로 바뀌기도 한다[10]. 곧 간이라는 관문을 통과한다고 해서 모든 산물이 같은 운명을 맞는 것은 아니며, 어떤 산물은 빠르게 지워지고 어떤 산물은 형태를 바꾼 채로 체내에 남는다.

간을 지난 열쇠의 다음 관문은 배설이다. 몸은 외래 물질을 오래 두지 않고 담즙(膽汁)이나 소변으로 내보낸다. 흥미로운 것은 담즙으로 나간 산물의 일부가 장에서 다시 흡수되어 돌아오는 장간순환(腸肝循環, enterohepatic circulation)이 일어날 수 있다는 점이다. 랫드에 Rg3를 투여한 후 혈중 농도를 추적한 연구에서는, 투여 후 1시간 무렵과 6~8시간 무렵 두 차례 농도가 오르는 이중피크(double peak) 현상이 관찰되었는데, 이는 담즙 배설과 재흡수가 반복되는 장간순환의 약동학적 증거로 해석된다[19]. Rh2를 이용한 별도의 연구도 비슷한 순환 패턴과 함께 반감기(t1/2)가 모델에 따라 수 시간대에 걸쳐 있음을 보고했다[38].

UGT
UDP-glucuronosyltransferase. 대사산물에 글루쿠론산을 결합시켜 수용성을 높이고 배설을 돕는 2상 대사 효소군.

장간순환
enterohepatic circulation(腸肝循環). 담즙으로 나간 산물이 장에서 재흡수되어 간과 장 사이를 반복 순환하는 현상.

표 23-9. 장간순환 및 배설 관련 약동학 지표

지표	값(근사)	실험모델	문헌
Rg3 혈중농도 이중피크 시각	투여 후 약 1시간, 6~8시간	랫드, 경구투여	Xie et al., 2005
Rh2 반감기(t1/2)	약 2~3시간(모델별 상이)	랫드	Guo et al., 2009
컴파운드 K 경구 생체이용률	수 % 대의 낮은 값	랫드	Paek et al., 2006

그림 23-2
이중피크 현상은 흡수 지연이 아니라 장간순환의 약동학적 증거로 해석된다.

[그림 23-5 자리]

장에서 흡수된 진세노사이드 산물이 문맥을 통해 간으로 이동해 산화·포합 대사를 거치고, 일부는 담즙으로 배설된 뒤 장에서 재흡수되어 순환으로 되돌아오는 경로를 나타낸 도식.

Xie et al., 2005; Karikura et al., 1991 자료를 바탕으로 재구성

그림 23-5. 간을 통과하는 열쇠 — 초회통과효과와 장간순환

이렇게 흡수·활성화·간 대사·배설의 관문을 모두 지나고 나면, 표적 앞에 남는 열쇠는 처음 삼킨 양의 아주 작은 몫이다. 이 최종의 작은 양이 5부에서 다룰 결합과 6부에서 다룰 효과의 실제 재료다. Rb1의 경구 흡수를 시험관·생체 내 모델로 비교한 연구는 절대 생체이용률(absolute bioavailability)이 채 10퍼센트에 못 미치는, 그것도 4퍼센트 대의 낮은 값에 머무른다고 보고했다[2]. 인삼의 효과를 논할 때 우리가 늘 염두에 두어야 할 것은, 논의의 출발점이 삼킨 양이 아니라 이 여정의 끝에 남은 이 작은 값이라는 사실이다.

23.11 낮은 생체이용률의 두 얼굴

지금까지 낮은 생체이용률을 인삼의 한계로만 그렸다. 흡수가 나빠 표적에 이르는 열쇠가 적다는 것은 분명 효과를 제한하는 요인이다. 그러나 이 사실에는 다른 얼굴도 있다. 표적에 이르는 농도가 낮다는 것은, 그 열쇠가 어떤 표적도 세게 밀지 못한다는 뜻이기도 하다. 세게 밀지 못하면 효과도 작지만, 해도 작다.

용량–반응(dose–response) 관계의 언어로 바꾸어 말하면, 최고 혈중농도(Cmax)가 표적의 유효 농도 범위에 크게 못 미치는 상태에서는 최대 효과(Emax)에 근접할 여지 자체가 애초에 제한된다. 23.5~23.8절에서 본 사람 혈중 진세노사이드 농도는 나노몰(nM)에서 낮은 마이크로몰 수준에 머무는 경우가 많은데, 이는 22장에서 다룬 다수 핵수용체 결합의 EC50·Ki 값과 자릿수 차이로 벌어져 있다. 곧 흡수의 벽은 도달량만이 아니라, 그 도달량이 표적에서 낼 수 있는 최대 효과의 상한까지 함께 낮추어 놓는다.

이 두 번째 얼굴이 인삼의 오랜 안전성과 무관하지 않을 수 있다. 인삼이 수천 년 동안 큰 독성 없이 쓰여 온 데는, 그 열쇠들이 애초에 표적에 낮은 농도로만 이르러 어느 것도 위험하게 세게 켜지 못한다는 사정이 깔려 있을 수 있다. 인삼의 이상반응과 약물상호작용을 다룬 체계적 문헌고찰은, 통상적 섭취량 범위에서 보고된 이상반응 대부분이 경미하고 드물다는 결론을 내렸다[39]. 15장에서 세운 약한 다중 조절자(weak multi–target modulator)의 상에서 약함을 강제하는 것이, 바로 이 흡수의 벽이다.

치료지수(**治療指數**, therapeutic index)의 개념을 빌리면 이 구도가 더 선명해진다. 치료지수는 독성을 일으키는 용량과 효과를 내는 용량의 비율로, 값이 클수록 안전역(margin of safety)이 넓다는 뜻이다. 인삼 전체 사포닌의 급성 경구 독성을 검토한 문헌은, 설치류에서 관찰되는 반수치사량(LD50)이 체중 킬로그램당 수 그램에 이르는 매우 높은 수준이라고 정리했다[40]. 표적 도달량 자체가 작으니 독성을 일으키는 데 필요한 문턱에도 좀처럼 이르지 못하는 셈이며, 이는 낮은 생체이용률이 넓은 치료지수의 한 원인일 수 있음을 시사한다.

흡수가 나빠 열쇠가 조금씩만 도달하기에, 인삼은 여러 표적을 약하게 건드리는 데 그친다. 다중 성분이 다중 표적에 약하게 작용한다는 인삼 약리학의 오래된 정리는, 개별 성분의 강한 단일 표적 작용보다는 여러 성분이 여러 경로에 걸쳐 낮은 점유율로 동시에 관여하는 그림으로 인삼의 작용을 설명해 왔다[40]. 낮은 생체이용률은 이 다중·저강도 작용 패턴이 성립하기 위한 약

치료지수
therapeutic index(治療指數). 독성을 일으키는 용량과 효과를 내는 용량의 비율로, 값이 클수록 안전역이 넓음을 뜻한다.

동학적 전제조건에 가깝다. 흡수의 벽이 없었다면, 즉 모든 성분이 높은 농도로 한꺼번에 도달했다면, 다중 표적에 대한 약한 작용이라는 그림 자체가 성립하기 어려웠을 것이다.

이 관점은 인삼을 균형 있게 보게 한다. 낮은 생체이용률은 인삼이 강한 약이 되지 못하는 이유이자, 동시에 인삼이 순한 것으로 오래 쓰여 온 이유다. 효과의 작음과 안전의 큼이 같은 사실의 두 얼굴인 것이다. 인삼에서 강한 효과를 기대하는 일과 인삼의 안전을 기대하는 일이 함께 이루어지기 어려운 까닭이 여기에 있다.

그림 23-3
약함과 순함은 같은 '적은 도달량'이라는 사실에서 갈라져 나온 두 얼굴이다.

다만 이 구도에는 명백한 한계 조건이 따른다는 점도 짚어야 한다. 고농도로 정제한 추출물, 정맥 투여, 또는 발효·가공으로 흡수율 자체를 크게 끌어올린 제제는 이 저농도 전제를 벗어날 수 있으며, 이 경우 효과와 위해 모두 커질 가능성을 배제할 수 없다. 곧 낮은 생체이용률에서 비롯되는 안전성은 전통적 섭취 형태와 용량 범위에 한정된 경험적 관찰이지, 모든 인삼 제제에 자동으로 적용되는 물리 법칙이 아니다. 23.9절에서 다룬 발효·가공이 흡수의 벽을 낮추는 방향으로 작용한다는 사실은, 이 안전성의 전제조건이 가공 방식에 따라 흔들릴 수 있음을 함께 경고한다.

열쇠가 조금만 도달한다는 이 하나의 사실이, 인삼의 약함과 순함을 함께 설명한다. 심혈관계에 대한 인삼의 분자 기전을 정리한 문헌고찰 역시, 다수의 실험 결과를 종합할 때 인삼 성분의 작용이 특정 단일 표적을 강하게 활성화하기보다 여러 경로에 걸쳐 완만하게 관여하는 패턴으로 수렴한다고 평가했다(Kim, J. H., 2012). 표적에 이르는 열쇠가 애초에 적다는 이 장의 결론은, 이러한 낮은 급성독성과 넓은 안전역이라는 실험적 근거와 정확히 맞물리며, 15장에서 제시한 약한 다중 조절자라는 상을 약동학의 언어로 다시 한번 확인시켜 준다.

23.12 개인차의 함의

사람마다 다른 공장이라는 사실은 인삼을 이해하는 방식에 깊은 함의를 지닌다. 첫째, 인삼의 효과는 인삼만의 성질이 아니라

인삼과 그 사람의 장이 함께 만드는 성질이다. 같은 인삼도 어떤 장을 만나느냐에 따라 다른 열쇠 꾸러미가 된다[20,10]. 인삼의 효과를 인삼 하나에 귀속시키는 것은, 이 협업의 절반을 지우는 일이다.

둘째, 이 개인차는 인삼을 맞춤의 관점에서 보게 한다. 활성 열쇠를 잘 만드는 사람과 그렇지 못한 사람에게 같은 인삼이 같은 효과를 낼 리 없다. 만약 어떤 사람의 장이 진세노사이드를 잘 활성화하지 못한다면, 그에게는 발효처럼 미리 깎아 둔 형태가 더 나을 수 있다. 실제로 다당류(**多糖類**, polysaccharide)가 공존하는 전통적 인삼 탕제는 장내 세균의 대사 활성을 촉진해 진세노사이드의 전신 노출을 높인다는 보고가 있다[41]. 인삼의 효과를 높이는 길이 인삼 자체를 바꾸는 것만이 아니라, 그것을 받는 장을 함께 고려하는 데 있을 수 있다는 관점이 여기서 열린다.

이 개인차의 문제는 최근 정밀의학(**精密醫學**, precision medicine)의 언어로 다시 조명되고 있다. 정밀의학은 본래 유전형에 따라 약물 반응이 갈리는 현상, 곧 약물유전체학(**藥物遺傳體學**, pharmacogenomics)에서 출발했지만, 그 적용 범위는 숙주의 유전형을 넘어 숙주가 지닌 미생물총의 유전형으로 확장되어 왔다. 이 확장된 분야를 약물마이크로바이옴학(pharmacomicrobiomics)이라 부른다[42,43]. 인삼처럼 활성화 여부가 장내 세균에 달린 생약은 이 틀에 정확히 들어맞는 사례다. 사람의 간 효소가 약물을 어떻게 바꾸는지가 아니라, 사람이 품고 있는 미생물 군집이 생약을 어떻게 바꾸는지를 묻는 것이다.

이 물음에 답하려면 장내 미생물의 조성을 실제로 들여다보아야 한다. 그 표준 도구가 16S 리보솜 RNA(16S ribosomal RNA, 16S rRNA) 유전자의 특정 가변 영역(흔히 V3–V4)을 증폭해 서열을 읽는 앰플리콘 시퀀싱(amplicon sequencing)이다. 이 서열을 기준 데이터베이스와 대조해 균종 또는 균속 수준의 조성비를 얻고, 이를 개별 검체의 시험관 내 화합물 K 생성능과 연결짓는 방식이 대표적인 연구 설계다[15]. 건강한 사람의 장내 미생물 조성 자체도 개인 간 편차가 커서, 문(phylum) 수준에서는 대개 후벽균문(Firmicutes)과 의간균문(Bacteroidetes)이

메타보타입(metabotype)
장내 미생물 조성에 따라 특정 기질을 대사하는 능력이 질적으로 다른 개인 하위집단을 가리키는 약물마이크로바이옴학의 용어. 유전형(genotype)에 대응해, 미생물 대사 표현형을 가리키는 말로 쓰인다.

우점하지만 그 하위의 속·종 수준 조성은 사람마다 크게 다르다(Human Microbiome Project Consortium, 2012). 나아가 장내 세균이 지닌 대사 관련 유전자 자체의 존재 여부가 사람들 사이에서 이분법적으로 갈리는 경우가 많다는 대규모 분석 결과는, 진세노사이드 활성화 능력의 유무가 우연한 편차가 아니라 특정 유전자 보유 여부로 설명될 수 있는 구조적 개인차임을 시사한다[44]. 이 배경 편차가 곧 인삼 대사 능력의 편차로 이어진다.

표 1. 장내 미생물 대사형(metabotype) 분류와 인구 비율

유형	정의	대략적 인구 비율	대표 우세균
Type I(고전환형)	Rb1을 화합물 K까지 완전히 전환	약 25~30%	Prevotella 우세형
Type II(중간전환형)	Rb1을 Rd·F2 등 중간 대사체까지만 부분 전환	약 35~40%	혼합형
Type III(저·비전환형)	화합물 K 생성이 정량한계 이하	약 30~35%	Bacteroides 우세형

[그림 23-6 자리]

장내 미생물의 화합물 K 생성능에 따라 고전환형·중간전환형·저전환형 세 집단으로 나눈 혈중 농도-시간 곡선의 모식도. 고전환형은 뚜렷한 봉우리를 보이는 반면 저전환형은 정량한계 부근에 머무른다.

Kim et al.(2013)의 계층화 결과를 개념적으로 재구성

그림 23-6. 메타보타입별 화합물 K 혈중 농도-시간 곡선(개념도)

이 맞춤의 관점은 인삼 임상 연구의 설계에도 시사점을 준다. 참가자들의 장내 세균이 진세노사이드를 얼마나 활성화하는지를 미리 나누어 살피면, 지금까지 하나로 뭉뚱그려 엇갈려 보이던 결과가 두 무리로 갈려 정리될 수도 있다. 활성 열쇠를 잘 만드는 무리에서는 효과가 나타나고 그렇지 못한 무리에서는 나타나지 않는다면, 그 엇갈림은 인삼의 무효가 아니라 반응자와 비반응자의 혼재였던 셈이다.

이런 사전 계층화는 종양학에서 이미 자리 잡은 생체표지자(**生體標識子**, biomarker) 기반 임상시험 설계와 원리가 같다. 예컨대 유전자 발현 특징으로 반응이 기대되는 하위집단을 미리 나누고 그 집단에서 효과를 확증하는 적응적 신호 설계(adaptive signature design)는, 전체 집단에서는 묻혀 버릴 효과를 하위집단에서 드러내는 방법론으로 제안된 바 있다[45]. 인삼 임상시험에 이를 적용한다면, 등록 단계에서 참가자의 분변 시료로 화합물 K 전환능을 미리 측정하거나 관련 균속의 상대 존재비를 유전형처럼 계측해, 고전환형과 저전환형을 나누어 배정하거나 사후에 층화 분석하는 설계가 가능하다. 이 층화의 관점이 아직 인삼 연구에 충분히 도입되지 않았다는 점이, 6부에서 임상 자료를 신중히 읽어야 할 또 하나의 이유다.

셋째, 이 개인차는 2장에서 본 진화의 관점과도 닿는다. 사람과 장내 세균의 오랜 공생은 사람이 스스로 만들지 못하는 여러 화학 변환을 세균에 맡겨 온 역사다[46]. 진세노사이드의 활성화를 세균에 의존하는 것도 그 공생의 한 사례다. 우리가 식물의 방어 물질을 약으로 쓸 수 있는 것은, 그것을 깎아 줄 세균을 몸 안에 지녔기 때문이다. 인삼의 약효는 식물과 사람과 세균이라는 세 생물의 만남에서 나오는 셈이다.

이 세 생물의 만남이라는 상은 인삼을 보는 눈을 넓힌다. 인삼의 효과를 인삼이라는 물질 하나로 환원하려는 시도가 번번이 좌절되는 것은, 그 효과가 애초에 물질 하나에 담겨 있지 않기 때문이다. 그것은 식물이 벼린 재료와, 사람의 장에 사는 세균의 가공과, 그 사람의 몸이 함께 만들어 내는 관계의 산물이다. 인삼을 이해한다는 것은 하나의 분자를 이해하는 일이 아니라 이 관계를 이해하는 일이며, 그래서 인삼 과학은 화학만이 아니라

삼원 관계
식물(인삼)·미생물(장내세균)·숙주(사람)가 화살표로 연결된 삼각형 도식. 어느 한 꼭짓점만으로는 인삼의 약효가 설명되지 않는다는 것을 나타낸다.

생태와 생리를 함께 요구한다. 이 넓은 시야가 6부에서 인삼의임상 효과를 읽을 때 지녀야 할 태도다.

이 삼원 관계의 실체를 실험적으로 보여 준 사례가 있다. 건강한 성인의 분변을 진세노사이드 Rb1과 함께 시험관 내에서 배양하고 그 대사 산물을 추적한 뒤, 같은 검체의 16S rRNA 조성을 분석한 연구에서, 화합물 K를 활발히 생성하는 검체군은 그렇지 못한 검체군과 우점 균속 구성이 통계적으로 유의하게 갈렸다[15]. 이는 인삼의 개인차가 막연한 체질론이 아니라, 특정 균속의 존재 여부라는 측정 가능한 미생물학적 변수로 환원될 수 있음을 보여 준 예다.

23.13 측정의 어려움

이 여정을 연구하는 일은 쉽지 않다. 혈중에 오르는 활성 열쇠의 농도가 워낙 낮아 정밀한 측정 기기가 있어야 잡히고, 성분과 대사 산물이 여럿이라 그 각각을 나누어 재기도 까다롭다. 게다가 채혈 시각에 따라 값이 크게 달라진다. 열쇠가 만들어지고 흡수되고 사라지는 데 시간이 걸리므로, 언제 재느냐가 무엇을 재느냐만큼 중요하다[26].

이 측정의 어려움이 인삼 약동학 연구를 제한해 왔다. 사람에서 어떤 열쇠가 얼마나 오래 얼마나 높은 농도로 존재하는지에 대한 자료가 아직 충분치 않고, 있는 자료도 방법에 따라 편차가 크다. 도달 가능성이라는 가로축을 정확히 그리려면 이 측정이 정밀해야 하는데, 바로 그 측정이 어렵다는 것이 인삼 과학의 구조적 난제다. 여정의 중요성을 알면서도 그 여정을 정밀히 재기 어려운 이 간극이, 인삼 연구를 신중하게 만드는 또 하나의 이유다.

이 난제는 분석화학의 발전과 함께 조금씩 풀려 왔다. 1990년대 무렵의 고성능액체크로마토그래피–자외선검출(HPLC–UV) 방법은 검출한계(檢出限界, limit of detection, LOD)가 대략 수십에서 수백 ng/mL 수준에 머물러, 경구 투여 후 혈중에 낮은 농도로 존재하는 진세노사이드와 그 대사산물을 놓치기 쉬웠다[26]. 이후 액체크로마토그래피–탠덤질량분석

(liquid chromatography–tandem mass spectrometry, LC–MS/MS)이 도입되면서 감도가 크게 개선되어, 검출한계가 0.1 ng/mL 안팎까지 낮아졌다[47,19].

이런 감도 개선은 곧 정량한계(**定量限界**, limit of quantification, LOQ)의 하락으로 이어졌다. 근래의 검증된 LC–MS/MS 방법은 홍삼 추출물을 2주간 반복 투여한 사람의 혈장에서 13종의 진세노사이드와 대사산물을 동시에 정량하는 데 성공했으며, 각 분석물의 정량한계는 대략 0.1~0.5 ng/mL 범위였다[21]. 이는 1990년대 방법으로는 사실상 검출이 어려웠던 농도대다. 감도가 이만큼 낮아지고 나서야, 비로소 화합물 K처럼 저농도로 순환하는 활성 대사체의 실제 혈중 동태를 정밀하게 좇을 수 있게 되었다.

LOD/LOQ
검출한계(limit of detection, LOD)는 신호 대 잡음비가 대략 3 이상으로 검출은 가능하되 정량은 신뢰할 수 없는 최저 농도, 정량한계(limit of quantification, LOQ)는 신호 대 잡음비가 대략 10 이상으로 재현성 있게 정량 가능한 최저 농도를 가리킨다.

표 2. 분석법 발전에 따른 주요 진세노사이드/대사산물의 검출·정량한계 비교

분석물	분석법(대표 연대)	LOD	LOQ	문헌
Rb1/Rg1	HPLC–UV(1990~2000년대 초)	약 50~100 ng/mL	약 150~300 ng/mL	Xu et al.(2003)
Rg3	LC–MS/MS(2000년대 중반)	약 0.1~0.5 ng/mL	약 0.3~1 ng/mL	Qian et al.(2005); Xie et al.(2005)
화합물 K 등 13종	LC–MS/MS(2010년대 후반, 동시분석)	약 0.05~0.2 ng/mL	약 0.1~0.5 ng/mL	Jin et al.(2019)

그럼에도 이 정량 방법에도 표준화의 문제가 남는다. 생물학적 시료를 대상으로 한 분석법은 검체 전처리, 내부표준물질 선택, 교정곡선의 범위에 따라 같은 화합물에 대해서도 서로 다른 값을 낼 수 있어, 방법 간 비교가 까다롭다. 이 때문에 생물분석법 검증(bioanalytical method validation)의 표준 절차, 곧 정확도·정밀도·특이성·안정성을 체계적으로 확인하는 절차를 따르는 것이 중요하다[48]. 인삼 연구에서 보고되는 혈중 농도 값을 서로 비교할 때는 이 검증 수준의 차이를 함께 살펴야 한다.

목표를 정해 놓고 재는 표적 분석(targeted analysis)과 달리, 무엇이 나올지 미리 정하지 않고 넓게 훑는 비표적 분석(non-targeted analysis)도 인삼 연구에 쓰인다. 초고성능액체크

로마토그래피–사중극자비행시간질량분석(ultra-high performance liquid chromatography–quadrupole time-of-flight mass spectrometry, UHPLC-QTOF)은 고분해능 질량 정보와 단편화 패턴을 함께 얻어, 미리 표준물질을 확보하지 못한 미지의 대사산물까지 잡아낼 수 있다. 이런 대사체 지문(metabolomic fingerprint) 방법은 원래 소변이나 혈장의 전반적 대사 상태를 그리기 위해 개발되었지만[49], 진세노사이드처럼 체내에서 수십 가지 산물로 갈라지는 화합물의 실제 대사 지도를 그리는 데도 적합하다. 표적 LC-MS/MS가 "이미 아는 열쇠가 얼마나 있는가"를 재는 도구라면, UHPLC-QTOF는 "어떤 열쇠들이 새로 생겨났는가"를 찾는 도구에 가깝다.

측정의 어려움은 진세노사이드가 몸에 널리 퍼지되 어느 조직에도 높이 쌓이지 않는다는 사정과도 얽힌다. 낮은 농도로 여러 조직에 얕게 분포하는 열쇠는, 특정 장기에서 뚜렷한 봉우리를 이루지 않아 어디서 무엇을 재야 하는지를 정하기 어렵게 만든다. 동물에 정맥 투여한 뒤 여러 장기의 농도를 추적한 연구들은, 간과 신장에서 상대적으로 높은 농도가 관찰되는 반면 뇌에서는 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)의 제약으로 농도가 현저히 낮게 유지됨을 보고했다[50,47]. 이 얕고 넓은 분포는 21장에서 본 산만한 걸침, 15장에서 본 약한 다중 조절의 상과 같은 결을 이룬다. 열쇠가 한곳에 몰리지 않고 여러 곳에 옅게 퍼진다는 것은, 측정을 어렵게 하는 동시에 인삼의 작용이 왜 넓고 옅은지를 다시 말해 준다.

표 3. 주요 장기의 진세노사이드/대사산물 상대 분포(동물 투여 후)

장기	혈장 대비 상대 농도	비고
간	높음(수 배 수준)	1차 대사 및 담즙 배설 경로와 연관
신장	높음	신장 배설 경로와 연관
대장 조직	중간~높음	장내세균 대사산물의 국소 존재 추정
폐·지방조직	중간	양친매성 구조로 인한 막 분배
뇌	매우 낮음	혈액뇌장벽 투과 제한

[그림 23-7 자리]

간·신장·대장·폐·뇌 등 주요 장기에서 진세노사이드 및 화합물 K의 상대 농도를 막대 높이로 나타낸 개략도. 간과 신장에서 상대적으로 높고 혈액뇌장벽이 있는 뇌에서는 낮다.

Wang et al.(2007); Qian et al.(2005) 자료를 바탕으로 재구성

그림 23-7. 주요 장기별 진세노사이드 및 대사산물의 상대 분포 개략도

이렇게 여러 개인, 여러 시점, 여러 조직에서 얻어진 파편적인 자료를 하나의 틀로 통합하는 방법론이 모집단 약동학(population pharmacokinetics, PopPK)이다. PopPK는 각 개인에게서 몇 개 되지 않는 희소한 채혈점만 얻더라도, 비선형 혼합효과 모형(nonlinear mixed-effects model)을 통해 집단 전체의 평균 동태와 개인차를 가르는 공변량을 함께 추정할 수 있게 해 준다[51]. 예컨대 장내 미생물의 화합물 K 전환능을 하나의 공변량으로 모형에 포함시키면, 흡수 속도 상수나 겉보기 생체이용률이 메타보타입에 따라 어떻게 갈리는지를 정량적으로 나타낼 수 있다. 그러나 인삼 진세노사이드에 이런 PopPK 모형을 온전히 적용한 연구는 아직 드물어서, 지금까지의 인삼 약동학 자료 대부분은 소규모 집단의 표준 비구획 분석(non-compartmental analysis)에 머물러 있다[21]. 이는 이 장이 강조하는 측정의 어려움이 아직 해소되지 않은 또 하나의 지점이다.

PopPK
모집단 약동학(population pharmacokinetics)의 약자로, 여러 개인의 희소한 채혈 자료를 비선형 혼합효과 모형으로 통합해 집단 평균과 개인차의 공변량을 함께 추정하는 방법론.

그럼에도 이 층위를 포기할 수는 없다. 측정이 어렵다는 이유로 여정을 건너뛰면, 인삼 연구는 세포 접시 안의 화려한 결과와 사람에서의 미미한 결과 사이에서 영원히 갈피를 잡지 못한다.

어려운 측정을 조금씩 밀고 나아가는 일, 곧 사람에서 어떤 열쇠가 실제로 표적 앞에 이르는지를 재는 일이야말로 인삼을 과학의 언어로 옮기는 핵심 작업이다. 이 장이 강조하려는 것은 그 작업의 중요성이다.

이 작업이 실제로 어디까지 왔는지를 보여 주는 예가 있다. 검증된 LC–MS/MS 방법으로 홍삼 추출물을 2주간 반복 투여한 건강한 성인의 혈장을 분석한 연구는, 화합물 K를 포함한 13종의 성분과 대사산물의 혈중 농도–시간 곡선을 실제로 그려 냈으며, 반복 투여에 따라 일부 대사산물의 최고 혈중 농도(Cmax)와 최고 농도 도달 시간(Tmax)이 단회 투여 때와 다르게 나타남을 확인했다[21]. 이는 정밀한 측정이 뒷받침될 때에야 비로소 인삼의 약동학이 추정이 아니라 관측의 대상이 될 수 있음을 보여 준다.

23.14 요약과 예고

이 장을 요약한다. 진세노사이드는 흡수가 나쁜 큰 분자여서 원래 형태로는 몸에 거의 오르지 못한다[20]. 장내 세균이 그 당사슬을 단계적으로 떼어 흡수가 잘 되는 작은 산물, 이를테면 화합물 K로 깎아 주며, 이 산물이 실제 활성 열쇠로 작용한다[12,11,16]. 곧 인삼은 전구약물의 혼합물에 가깝고, 진짜 열쇠는 각자의 장에서 만들어진다. 이 공정이 사람마다 달라 인삼의 효과는 사람을 가리며, 가공과 발효는 이 공정을 몸 밖에서 미리 수행해 도달을 돕는다[28]. 결합과 효과 사이에 놓인 이 도달의 여정을 무시하면, 세포의 결과와 사람의 결과가 끝내 이어지지 않는다.

개인차라는 층위에서 보면, 이 여정의 속도와 종점은 사람마다 다른 미생물 공장의 사양에 달려 있다. 16S rRNA 시퀀싱으로 확인되는 장내 미생물 조성의 차이는 화합물 K 생성 능력의 차이로 이어지고, 이는 다시 임상시험에서 반응자와 비반응자를 가르는 숨은 변수로 작동한다[15]. 정밀의학과 약물마이크로바이옴학의 틀은 이 변수를 무작위 잡음이 아니라 측정하고 층화할 수 있는 대상으로 다룰 것을 요구한다[43].

측정이라는 층위에서 보면, 이 여정을 정밀히 관측하는 일은 여전히 진행 중인 과제다. LC-MS/MS의 감도 개선으로 검출한계와 정량한계가 ng/mL 이하로 낮아졌고[21], UHPLC-QTOF 기반의 대사체 지문 기법은 미리 알지 못했던 대사산물까지 포착할 길을 열었다[49]. 그러나 여러 개인과 여러 시점의 자료를 하나의 모형으로 통합하는 모집단 약동학적 접근은 인삼 연구에서 아직 충분히 자리 잡지 못했다[51]. 이 장에서 다룬 ADME(흡수·분포·대사·배설) 각 단계의 핵심 소견을 정리하면 다음과 같다.

표 4. 이 장에서 다룬 진세노사이드 ADME 요약

단계	핵심 소견	대표 수치·비고
흡수(A)	원형 진세노사이드의 경구 흡수가 매우 제한적	주요 성분의 절대 생체이용률은 낮은 수준으로 보고됨
대사-장(M1)	장내세균이 당사슬을 단계적으로 절단해 화합물 K 등 소분자 대사체 생성	전환 능력에 따라 3개 메타보타입으로 구분 가능
분포(D)	넓고 얕은 조직 분포, 특정 장기 국소 축적 없음	간·신장 상대적으로 높고 뇌는 매우 낮음
대사-간(M2)	장 흡수 후 간에서 추가 대사(포합 등) 진행	개인차의 또 다른 원천
배설(E)	주로 분변·담즙 경로, 일부 소변 경로로 배설	
개인차	장내 미생물 조성이 흡수·활성화의 핵심 변수	16S rRNA 시퀀싱으로 계층화 가능
측정	LC-MS/MS 발전으로 ng/mL 이하 정량 가능	UHPLC-QTOF는 비표적 대사체 지문 제공

다음 장은 이 여정에서 큰 몫을 차지한 가공을 화학의 층에서 자세히 본다. 홍삼과 흑삼과 발효가 진세노사이드를 어떻게 바꾸는지, 열과 미생물이 어떤 산물을 만드는지, 그리고 그 변형이 열쇠 꾸러미의 조성과 도달 가능성을 어떻게 바꾸는지가 주제다. 고온 증숙 과정이 원물에 없던 Rg3나 Rg5 같은 산물을 새로 만들어 낸다는 것은 이미 여러 연구로 확인된 바다[28]. 열쇠의 여정이 몸속에서 벌어지는 변형이었다면, 다음 장의 가공은 몸에 들어가기 전에 미리 이루어지는 변형이다.

이 둘을 합치면, 사람이 실제로 마주하는 열쇠 꾸러미의 전모가 드러난다. 몸 밖에서 가공이 미리 깎아 놓은 형태와, 몸 안에서 장내 세균이 다시 깎아 내는 형태가 겹쳐져야 비로소 한 사람

이 실제로 얼마만큼의 활성 열쇠를 손에 쥐는지가 결정된다. 다음 장은 이 겹침의 앞부분, 곧 가공이라는 몸 밖의 변형을 집중적으로 다룬다.

참고문헌

1. Christensen, L. P. (2009). Ginsenosides chemistry, biosynthesis, analysis, and potential health effects. Advances in Food and Nutrition Research, 55, 1–99. https://doi.org/10.1016/S1043-4526(08)00401-4

2. Han, M., Sha, X., Wu, Y., & Fang, X. (2006). Oral absorption of ginsenoside Rb1 using in vitro and in vivo models. Planta Medica, 72(5), 398–404. https://doi.org/10.1055/s-2005-916256

3. Liu, H., Yang, J., Du, F., Gao, X., Ma, X., Huang, Y., Xu, F., Niu, W., Wang, F., Mao, Y., Sun, Y., Lu, T., Liu, C., Zhang, B., Li, C. (2009). Absorption and disposition of ginsenosides after oral administration of Panax notoginseng extract to rats. Drug Metabolism and Disposition, 37(12), 2290–2298. https://doi.org/10.1124/dmd.109.029819

4. Odani, T., Tanizawa, H., Takino, Y. (1983b). Studies on the absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. III. The absorption, distribution and excretion of ginsenoside Rb1 in the rat. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 31(3), 1059–1066. https://doi.org/10.1248/cpb.31.1059

5. Lipinski, C. A. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced Drug Delivery Reviews, 46(1–3), 3–26. https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0

6. Zhang, J., Zhou, F., Wu, X., Zhang, X., Chen, Y., Zha, B. S., Niu, F., Lu, M., Hao, G., Sun, Y., Sun, J., Peng, Y., Zhong, D. (2012). Cellular pharmacokinetic mechanisms of adriamycin resistance and its modulation by 20(S)-ginsenoside Rh2 in MCF-7/Adr cells. British Journal of Pharmacology, 165(1), 120–134. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01505.x

7. Jin, J., Shahi, S., Kang, H. K., van Veen, H. W., Fan, T. P. (2006). Metabolites of ginsenosides as novel BCRP inhibitors. Biochemical and Biophysical Research Communications, 345(4), 1308–1314. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.05.037

8. Hidalgo, I. J., Raub, T. J., Borchardt, R. T. (1989). Characterization of the human colon carcinoma cell line (Caco-2) as a model system for intestinal epithelial permeability. Gastroenterology, 96(3), 736–749. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(89)80072-1

9. Artursson, P., Karlsson, J. (1991). Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. Biochemical and Biophysical Research Communications, 175(3), 880–885. https://doi.org/10.1016/0006-291X(91)91647-U

10. Hasegawa, H. (2004). Proof of the mysterious efficacy of ginseng: basic and clinical trials: metabolic activation of ginsenoside: deglycosylation by intestinal bacteria and esterification. Journal of Pharmacological Sciences, 95(2), 153–157. https://doi.org/10.1254/jphs.fmj04001x4

11. Bae, E. A., Park, S. Y., Kim, D. H. (2000). Constitutive β-glucosidases hydrolyzing ginsenoside Rb1 and Rb2 from human intestinal bacteria. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 23(12), 1481–1485. https://doi.org/10.1248/bpb.23.1481

12. Akao, T., Kanaoka, M., Kobashi, K. (1998). Appearance of compound K, a major metabolite of ginsenoside Rb1 by intestinal bacteria, in rat plasma after oral administration: measurement of compound K by enzyme immunoassay. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 21(3), 245–249. https://doi.org/10.1248/bpb.21.245

13. Hasegawa, H., Sung, J. H., Matsumiya, S., Uchiyama, M. (1996). Main ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria. Planta Medica, 62(5), 453–457. https://doi.org/10.1055/s-2006-957938

14. Bae, E. A., Han, M. J., Kim, E. J., Kim, D. H. (2004). Transformation of ginseng saponins to ginsenoside Rh2 by acids and human intestinal bacteria and biological activities of their transformants. Archives of Pharmacal Research, 27(1), 61–67. https://doi.org/10.1007/BF02980048

15. Kim, D. H. (2013). Gut microbiota-mediated pharmacokinetics of ginseng saponins. Journal of Ginseng Research, 37(1), 8–29. https://doi.org/10.5142/jgr.2013.37.8

16. Yang, X. D., Yang, Y. Y., Ouyang, D. S., Yang, G. P. (2015). A review of biotransformation and pharmacology of ginsenoside compound K. Fitoterapia, 100, 208–220. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.11.019

17. Kim, D. H. (2018). Gut microbiota-mediated pharmacokinetics of ginseng saponins. Journal of Ginseng Research, 42(3), 255–263. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.04.011

18. Qi, L. W., Wang, C. Z., Yuan, C. S. (2011). Ginsenosides from American ginseng: chemical and pharmacological diversity. Phytochemistry, 72(8), 689–699. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.02.012

19. Xie, H. T., Wang, G. J., Sun, J. G., Tucker, I., Zhao, X. C., Xie, Y. Y., Li, H., Jiang, X. L., Wang, R., Xia, C. H., Liu, X. (2005). Determination of ginsenoside Rg3 in human plasma by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. Journal of Chromatography B, 818(2), 167–173. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.12.028

20. Tawab, M. A., Bahr, U., Karas, M., Wurglics, M., Schubert-Zsilavecz, M. (2003). Degradation of ginsenosides in humans after oral administration. Drug Metabolism and Disposition, 31(8), 1065–1071. https://doi.org/10.1124/dmd.31.8.1065

21. Jin, S., Jeon, J. H., Lee, S., Kang, W. Y., Seong, S. J., Yoon, Y. C., Cho, S., Lee, S., Lim, M. S., & Yu, K. S. (2019). Detection of 13 ginsenosides (Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, Rf, Rg1, Rg2, Rg3, Rh1, Rh2, compound K, F1) in human plasma and application of the analytical method to human pharmacokinetic studies following two week-repeated administration of red ginseng extract. Molecules, 24(13), 2364. https://doi.org/10.3390/molecules24132364

22. Cho, J., Park, W., Lee, S., Ahn, W., & Lee, Y. (2004). Ginsenoside-Rb1 from Panax ginseng C.A. Meyer activates estrogen receptor-α and -β, independent of ligand binding. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89(7), 3510–3515. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031327

23. Kong, H., Wang, M., Venema, K., Maathuis, A., van der Heijden, R., van der Greef, J., Xu, G., & Hankemeier, T. (2009). Bioconversion of red ginseng saponins in the gastro-intestinal tract in vitro model studied by high-performance liquid chromatography–high resolution Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry. Journal of Chromatography A, 1216(11), 2195–2203. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.06.058

24. Hasegawa, H., Sung, J. H., & Benno, Y. (1997). Role of human intestinal Prevotella oris in hydrolyzing ginseng saponins. Planta Medica, 63(5), 436–440. https://doi.org/10.1055/s-2006-957729

25. Han, G. C., Ko, S. K., Sung, J. H., & Chung, S. H. (2007). Compound K enhances insulin secretion with beneficial metabolic effects in db/db mice. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 55(26), 10641–10648. https://doi.org/10.1021/jf071808b

26. Xu, Q. F., Fang, X. L., & Chen, D. F. (2003). Pharmacokinetics of ginsenoside Rb1 and Rg1 and their metabolite compound K after oral administration of ginsenoside formulations in healthy subjects. Journal of Ethnopharmacology, 84(2–3), 187–192. https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00317-3

27. Karikura, M., Miyase, T., Tanizawa, H., Taniyama, T., & Takino, Y. (1991). Studies on absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. VII. Comparison of the decomposition modes of ginsenoside-Rb1 and -Rb2 in the digestive tract of rats. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 39(9), 2357–2361. https://doi.org/10.1248/cpb.39.2357

28. Kim, W. Y., Kim, J. M., Han, S. B., Lee, S. K., Kim, N. D., Park, M. K., Kim, C. K., & Park, J. H. (2000). Steaming of ginseng at high temperature enhances biological activity. Journal of Natural Products, 63(12), 1702–1704. https://doi.org/10.1021/np990152b

29. Sun, B. S., Gu, L. J., Fang, Z. M., Wang, Y. J., Wang, Z., Lee, M. R., Li, X., Li, J. J., & Sung, C. K. (2009). Simultaneous quantification of 19 ginsenosides in black ginseng developed from Panax ginseng by HPLC-ELSD. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 50(1), 15–22. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.03.024

30. Jin, Y., Kim, Y. J., Jeon, J. N., Wang, C., Min, J. W., Noh, H. Y., & Yang, D. C. (2015). Effect of white, red, and black ginseng on physicochemical properties and ginsenosides. Plant Foods for Human Nutrition, 70(2), 141–145. https://doi.org/10.1007/s11130-015-0470-0

31. Bae, E. A., Choo, M. K., Park, E. K., Park, S. Y., Shin, H. Y., & Kim, D. H. (2002). Metabolism of ginsenoside R(c) by human intestinal bacteria and its related antiallergic activity. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 25(6), 743–747. https://doi.org/10.1248/bpb.25.743

32. Quan, L. H., Kim, Y. J., Li, G. H., Choi, K. T., & Yang, D. C. (2013). Microbial transformation of ginsenoside Rb1 to compound K by Leuconostoc mesenteroides DC102 isolated from Korean kimchi. Journal of Ginseng Research, 37(4), 389–396. https://doi.org/10.5142/jgr.2013.37.389

33. Hao, M., Zhao, Y., Chen, P., Huang, H., Liu, H., Jiang, H., Zhang, R., & Wang, H. (2008). Structure–activity relationship and substrate-dependent phenomena in effects of ginsenosides on activities of drug-metabolizing P450 enzymes. PLoS ONE, 3(7), e2697. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002697

34. Malati, C. Y., Robertson, S. M., Hunt, J. D., Chairez, C., Alfaro, R. M., Kovacs, J. A., & Penzak, S. R. (2012). Influence of Panax ginseng on cytochrome P450 (CYP)3A and P-glycoprotein (P-gp) activity in healthy participants. Journal of Clinical Pharmacology, 52(6), 932–939. https://doi.org/10.1177/0091270011407194

35. Yuan, C. S., Wei, G., Dey, L., Karrison, T., Nahlik, L., Maleckar, S., Kasza, K., Ang-Lee, M., & Moss, J. (2004). American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled trial. Annals of Internal Medicine, 141(1), 23–27. https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-1-200407060-00011

36. Henderson, G. L., Harkey, M. R., Gershwin, M. E., Hackman, R. M., Stern, J. S., & Stresser, D. M. (1999). Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. Life Sciences, 65(15), PL209–214. https://doi.org/10.1016/s0024-3205(99)00407-5

37. Paek, I. B., Moon, Y., Kim, J., Ji, H. Y., Kim, S. A., Sohn, D. H., Kim, J. B., & Lee, H. S. (2006). Pharmacokinetics of a ginseng saponin metabolite compound K in rats. Biopharmaceutics & Drug Disposition, 27(1), 39–45. https://doi.org/10.1002/bdd.481

38. Gu, Y., Wang, G. J., Sun, J. G., Jia, Y. W., Wang, W., Xie, H. T., Wang, R., & Wang, X. (2009). Pharmacokinetic characterization of ginsenoside Rh2, an anticancer nutrient from ginseng, in rats and dogs. Food and Chemical Toxicology, 47(9), 2257–2268. https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.06.013

39. Coon, J. T., & Ernst, E. (2002). Panax ginseng: a systematic review of adverse effects and drug interactions. Drug Safety, 25(5), 323–344. https://doi.org/10.2165/00002018-200225050-00003

40. Attele, A. S., Wu, J. A., & Yuan, C. S. (1999). Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. Biochemical Pharmacology, 58(11), 1685–1693. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00212-9

41. Zhou, S. S., Xu, J., Zhu, H., Wu, J., Xu, J. D., Yan, R., Li, X. Y., Liu, H. H., Duan, S. M., Wang, Z., & Xie, T. (2016). Gut microbiota-involved mechanisms in enhancing systemic exposure of ginsenosides by coexisting polysaccharides in ginseng decoction. Scientific Reports, 6, 22474. https://doi.org/10.1038/srep22474

42. Spanogiannopoulos, P., Bess, E. N., Carmody, R. N., & Turnbaugh, P. J. (2016). The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. Nature Reviews Microbiology, 14(5), 273–287. https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.17

43. ElRakaiby, M., Dutilh, B. E., Rizkallah, M. R., Boleij, A., Cole, J. N., & Aziz, R. K. (2014). Pharmacomicrobiomics: the impact of human microbiome variations on systems pharmacology and personalized therapeutics. OMICS: A Journal of Integrative Biology, 18(7), 402–414. https://doi.org/10.1089/omi.2014.0018

44. Zimmermann, M., Zimmermann-Kogadeeva, M., Wegmann, R., & Goodman, A. L. (2019). Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. Nature, 570(7762), 462–467. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1291-3

45. Freidlin, B., & Simon, R. (2005). Adaptive signature design: an adaptive clinical trial design for generating and prospectively testing a gene expression signature for sensitive patients. Clinical Cancer Research, 11(21), 7872–7878. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0605

46. Ley, R. E., Lozupone, C. A., Hamady, M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2008). Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. Nature Reviews Microbiology, 6(10), 776–788. https://doi.org/10.1038/nrmicro1978

47. Qian, T., Cai, Z., Wong, R. N., Mak, N. K., & Jiang, Z. H. (2005). In vivo rat metabolism and pharmacokinetic studies of ginsenoside Rg3. Journal of Chromatography B, 816(1–2), 223–232. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.11.036

48. Tiwari, G., & Tiwari, R. (2010). Bioanalytical method validation: an updated review. Pharmaceutical Methods, 1(1), 25–38. https://doi.org/10.4103/2229-4708.72226

49. Want, E. J., Wilson, I. D., Gika, H., Theodoridis, G., Plumb, R. S., Shockcor, J., Holmes, E., & Nicholson, J. K. (2010). Global metabolic profiling procedures for urine using UPLC-MS. Nature Protocols, 5(6), 1005–1018. https://doi.org/10.1038/nprot.2010.50

50. Wang, W., Wang, G. J., Xie, H. T., Sun, J. G., Zhao, S., Jiang, X. L., Li, H., Lv, H., Xu, M. J., & Wang, R. (2007). Determination of ginsenoside Rd in dog plasma by liquid chromatography–mass spectrometry after solid-phase extraction and its application in dog pharmacokinetics studies. Journal of Chromatography B, 852(1–2), 8–14. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.12.024

51. Mould, D. R., & Upton, R. N. (2012). Basic concepts in population pharmacokinetic modeling, simulation, and model-based drug development. CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, 1(9), e6. https://doi.org/10.1038/psp.2012.4

52. Hwang, J. T., Lee, M. S., Kim, H. J., Sung, M. J., Kim, H. Y., Kim, M. S., & Kwon, D. Y. (2009). Antiobesity effect of ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR-γ signal pathways. Phytotherapy Research, 23(2), 262–266. https://doi.org/10.1002/ptr.2606

53. Wan, J. Y., Liu, P., Wang, H. Y., Qi, L. W., Wang, C. Z., Li, P., & Yuan, C. S. (2013). Biotransformation and metabolic profile of American ginseng saponins with human intestinal microflora by liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. Journal of Chromatography A, 1286, 83–92. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.02.053

54. Lee, S. A., Jo, H. K., Im, B. O., Kim, S., Whang, W. K., & Ko, S. K. (2012). Changes in the content of prosapogenin in the red ginseng (Panax ginseng) depending on steaming batches. Journal of Ginseng Research, 36(1), 102–106. https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.1.102

55. Liu, Y., Zhang, J. W., Li, W., Ma, H., Sun, J., Deng, M. C., & Yang, L. (2006). Ginsenoside metabolites, rather than naturally occurring ginsenosides, lead to inhibition of human cytochrome P450 enzymes. Toxicological Sciences, 91(2), 356–364. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj164

56. Kim, J. H. (2012). Cardiovascular diseases and Panax ginseng: a review on molecular mechanisms and medical applications. Journal of Ginseng Research, 36(1), 16–26. https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.1.16

57. Human Microbiome Project Consortium. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature, 486(7402), 207–214. https://doi.org/10.1038/nature11234

제 24 장

가공의 화학 — 홍삼·흑삼·발효

21장은 가공이 열쇠를 바꾼다고 했고, 23장은 가공이 장내 세균의 일을 몸 밖에서 미리 수행함을 보였다. 이 장은 그 가공을 화학의 층에서 자세히 들여다본다. 인삼을 찌고 말리는 홍삼 가공, 그것을 거듭하는 흑삼 가공, 미생물로 삭이는 발효가 각각 진세노사이드를 어떻게 바꾸는지, 어떤 산물을 새로 만드는지, 그리고 그 변형이 열쇠 꾸러미의 조성과 도달 가능성을 어떻게 바꾸는지를 짚는다. 가공은 단순한 보존이 아니라 통제된 화학 반응이며, 인삼을 사람이 쓰는 형태로 다듬는 마지막 손질이다. 이 손질의 화학을 알아야, 6부에서 서로 다른 인삼 제품의 임상 자료를 견주어 읽을 수 있다.

24.1 가공이라는 화학 반응

가공을 화학 반응으로 보는 관점부터 세우자. 인삼(人蔘, Panax ginseng C.A. Meyer)을 찌거나 발효시키는 일은 겉보기에 전통의 손질 같지만, 분자의 층에서는 정교한 화학 변환이다. 열은 진세노사이드(ginsenoside)의 글리코시드 결합(glycosidic bond)을 끊거나 물 분자를 떼어 내고, 미생물의 효소는 당사슬(sugar chain)을 잘라 낸다[1]. 곧 가공은 열과 미생물이라는 두 도구로 진세노사이드를 다시 빚는 과정이며, 그 반응의 성격을 이해하는 데서 이 장의 논의가 출발한다.

이 두 도구가 촉발하는 반응은 범주가 다르다. 열에 의한 반응은 주로 세 유형으로 나뉜다. 첫째, 당이 떨어지는 탈당화(脫糖化, deglycosylation)이다. 둘째, 뼈대(aglycone)에서 물 분자가 빠지는 탈수(脫水, dehydration)이다. 셋째, C-20 위치의 수산기(hydroxyl group) 배치가 뒤집히는 에피머화(epimerization)이다[1,2]. 한편 미생물 효소, 특히 β-글루코시데이스(β-glucosidase)는 당사슬을 순차적으로 잘라 최종 대사체(metabolite)에 가까운 형태를 만든다[3]. 열이 여러 반응을 동시에 일으키는 것과 달리, 효소는 특정 결합만을 골라 자른다는 점

에서 두 도구의 선택성(selectivity)이 다르다.

이 변환에는 방향이 있다. 대체로 가공은 크고 당이 많이 붙은 진세노사이드를, 작고 당이 적은 형태로 바꾼다[4]. 23장에서 본 대로 극성(polarity)이 높은 진세노사이드는 장 흡수가 어렵고, 극성이 낮을수록 막 투과도(membrane permeability)가 높아진다[5]. 따라서 가공의 큰 방향은 흡수가 나쁜 재료를 흡수가 잘 되는 형태로 미리 다듬는 것이다. 사람의 장내 세균(intestinal microbiota)이 할 일을 가공이 앞당겨 하는 셈이며, 이 점에서 가공은 "체외 전처리 대사(ex vivo pre-metabolism)"로 개념화할 수 있다[3].

그러나 가공은 단순히 열쇠를 작게 만들기만 하는 것이 아니다. 열은 새로운 종류의 진세노사이드를 만들어 내기도 하고, 진세노사이드가 아닌 다른 산물을 낳기도 한다. 예컨대 마이야르 반응(Maillard reaction)은 아미노산과 환원당 사이에서 일어나며, 홍삼 특유의 갈색 색소와 향기 성분을 만든다[6]. 동시에 다당류(polysaccharide)의 구조가 변하고, 지용성 폴리아세틸렌(polyacetylene) 화합물의 조성도 달라진다[4]. 가공을 거친 인삼은 갓 캔 인삼에 없던 성분을 지니게 되며, 그 새 성분들이 가공한 인삼의 생물학적 성질을 바꾼다.

가공이 만드는 새 성분 가운데 핵수용체(**核受容體**, nuclear receptor, NR) 조절 측면에서 주목할 것은, 진세노사이드 조성의 변화가 곧 핵수용체에 도달하는 리간드(ligand)의 비율을 바꾼다는 점이다. 핵수용체는 전사인자(**轉寫因子**, transcription factor)로서 표적 유전자의 프로모터(promoter)에 결합하여 전사를 조절한다(Glass and Rosenfeld, 2000). 이 전사인자는 보조활성인자(coactivator)와 보조억제인자(corepressor)를 모집하며, 이들 보조인자 가운데 상당수는 히스톤 아세틸전달효소(histone acetyltransferase, HAT), 히스톤 탈아세틸효소(histone deacetylase, HDAC), 히스톤 메틸전달효소(histone methyltransferase, HMT) 등 후성유전(**後成遺傳**, epigenetic) 조절 효소이다[7]. 전사인자가 후성유전 기구를 경유하여 궁극적으로 10만 종 이상의 단백질 발현에 영향을 미치는 조절 사슬을 고려하면, 가공에 의한 진세노사이드 프로파일의 변화는 이 사

슬의 입력값을 바꾸는 것에 해당한다.

가공의 화학 변환은 또한 진세노사이드 간의 상대적 비율을 바꿈으로써, 핵수용체 이종이합체(異種二合體, heterodimer)에 대한 조절 양상을 달리할 수 있다. 예컨대 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)와 미네랄로코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR)가 이합체를 이루어 기능하는 경우, 이 이합체에 영향을 미치는 진세노사이드의 비율이 가공에 따라 변한다면 생물학적 결과도 달라진다. 이러한 다표적 비율 변화는 22장에서 다룬 개별 진세노사이드의 활성만으로는 포착되지 않으며, 전체 프로파일 수준의 분석을 요구한다.

가공을 화학으로 보는 이 관점은 인삼 연구에 실용적 이득을 준다. 반응을 이해하면 그것을 통제할 수 있기 때문이다. 온도, 시간, 수분 함량, 미생물 종과 밀도를 변수로 삼아 가공을 설계하면, 원하는 진세노사이드 프로파일을 의도적으로 만들 수 있다[8]. 이는 전통적 가공이 경험에 의존하던 것을 반응공학(reaction engineering)의 틀로 옮기는 것이며, 인삼 제품의 표준화(standardization)와 재현성(reproducibility) 확보에 필수적인 접근이다.

이 장은 이 관점을 바탕으로 세 가지 가공 — 찌기(steaming), 거듭 찌기(repeated steaming), 발효(fermentation) — 이 무엇을 없애고 무엇을 새로 만드는지를 함께 본다. 각 가공에서 진세노사이드의 변환 경로를 추적하고, 그 경로가 흡수와 핵수용체 도달에 미치는 의미를 분석한다. 표 24-1은 세 가공의 핵심 반응과 생성 산물을 개관한다.

표 24-1. 가공 유형별 핵심 반응과 주요 산물 개관

가공 유형	핵심 반응	주요 생성 산물	극성 변화 방향	출처
찌기(steaming, 95–100 °C, 2–3 h)	탈당화, 탈수, 에피머화	Rg3, Rg5, Rk1	극성 감소	Christensen (2009)
거듭 찌기(repeated steaming, 9회)	심화 탈당화·탈수	Rg5, Rk1, Rk3, Rs3	극성 대폭 감소	Sun et al. (2009)
발효(fermentation)	β-글루코시데이스에 의한 순차 탈당	CK, Rh1, F2	극성 감소	Hasegawa (2004)

글리코시드 결합
당과 비당 부분(아글리콘)을 잇는 공유 결합. 가수분해(hydrolysis)로 끊어지며, 열 또는 효소가 이를 촉매한다.

[그림 24-1 자리]

갓 캔 인삼의 주요 진세노사이드(Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, Rg1)가 찌기·발효를 거치면 Rg3, Rg5, Rk1, CK 등)로 변환되는 경로를 화살표로 나타낸 도식. 각 화살표에는 반응 조건(온도, 시간, 수, 에피머화)을 표기한다.

Christensen (2009) 및 Shin et al. (2015)의 자료를 종합하여 재구성

그림 24-1. 가공에 의한 진세노사이드 변환의 개념도

24.2 홍삼 — 찌기의 화학

가장 널리 쓰이는 가공은 찌기다. 갓 캔 인삼(수삼, 水蔘, fresh ginseng)을 쪄서 말린 것이 홍삼(紅蔘, red ginseng)이며, 붉은 빛이 도는 데서 이름이 왔다. 전통적 제법은 수삼을 95–100 °C의 증기(steam)에 2–3시간 노출한 뒤 자연 건조하는 것이다[6]. 이 과정에서 전분(starch)이 호화(糊化, gelatinization)되어 반투명한 질감이 되고, 마이야르 반응의 산물이 홍갈색을 낸다. 찌는 동안 진세노사이드에 일어나는 화학

은 크게 두 가지다. 하나는 당사슬이 떨어져 나가는 것이고, 다른 하나는 뼈대에서 물 분자가 빠지며 새로운 형태로 바뀌는 것이다.

첫째 반응인 탈당화를 자세히 보자. 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD)계 진세노사이드에서 C-20 위치에 붙은 당이 먼저 떨어지는 경향이 있다[1]. 예컨대 Rb1은 C-3과 C-20에 각각 글루코스-글루코스(Glc-Glc) 사슬을 지니는데, 찌기에서 C-20 쪽의 당이 먼저 이탈하여 Rd를 거쳐 Rg3에 이른다. C-3 쪽 당의 탈리는 상대적으로 느려, 통상의 찌기 조건에서는 C-3의 두 개 글루코스가 유지되는 Rg3가 주요 산물이 된다. 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT)계에서도 유사한 경향이 관찰되어, Re에서 Rg2로, Rg1에서 Rh1으로의 전환이 보고된다[2].

둘째 반응인 탈수는 Rg3와 같은 중간 산물에서 한 단계 더 진행된 반응이다. C-20 위치의 수산기가 인접 수소와 함께 물 분자로 빠지면, 20번과 21번 탄소 사이(Δ20(21))에 이중 결합이 형성되어 Rg5가 생기거나, 20번과 22번 탄소 사이(Δ20(22))에 이중 결합이 형성되어 Rk1이 생긴다[9]. 이 탈수 반응은 탈당화보다 높은 온도에서 촉진되며, 이것이 고온 증포(高溫蒸曝)에서 Rg5와 Rk1의 함량이 급증하는 이유이다[8].

이 변화의 핵심은 극성이 낮아진다는 데 있다. 당이 떨어지면 수산기가 줄어 극성이 감소하고, 이중 결합이 형성되면 분자의 소수성(hydrophobicity)이 더 커진다. 극성의 감소는 곧 세포막 투과도의 증가를 뜻하며, 장 흡수율과 조직 분포에 직접 영향을 미친다[5]. 이 원리는 찌기의 화학이 단순한 성분 변화가 아니라 생체이용률(bioavailability)의 재설계임을 시사한다.

찌기의 화학을 조금 더 들여다보면, 당이 떨어지는 반응과 물이 빠지는 반응이 순서를 이루며 진행됨을 알 수 있다. 가장 먼저 일어나는 변화는 말로닐 진세노사이드(malonyl ginsenoside)의 탈말로닐화(demalonylation)이다. 갓 캔 인삼에는 말로닐-Rb1(malonyl-Rb1), 말로닐-Rb2, 말로닐-Rc, 말로닐-Rd 등이 상당량 존재하는데, 이 말로닐기(malonyl group)는 열에 매우 불안정하여 증포 초기에 빠르게 소실된다[4]. 말로닐기가 떨어

지면 대응하는 중성 진세노사이드(Rb1, Rb2, Rc, Rd)가 되며, 이들이 다시 탈당화의 기질이 된다. 곧 말로닐 진세노사이드의 소실은 찌기 화학의 첫 단계이자, 이후 반응 연쇄의 출발점이다.

찌기는 또한 C-20 위치의 입체화학(stereochemistry)을 바꾼다. 갓 캔 인삼의 진세노사이드 대부분은 20(S) 배열을 가지지만, 열에 의해 20(R) 에피머(epimer)가 생성된다[2]. 20(S)-Rg3와 20(R)-Rg3의 생물학적 활성은 서로 다르며, 장내 세균에 의한 대사 속도에도 차이가 있다고 보고된다[10]. 따라서 찌기는 단순히 하나의 진세노사이드를 다른 것으로 바꾸는 것이 아니라, 같은 이름의 진세노사이드 안에서도 입체 이성질체의 비율을 재편한다.

찌기는 진세노사이드의 조성을 바꿀 뿐 아니라 그 분포의 무게중심을 옮긴다. 갓 캔 인삼에서는 Rb1이 전체 진세노사이드의 약 20–30%를 차지하며 가장 풍부한 단일 성분이다[1]. 찌기 후에는 Rb1의 절대 함량이 줄고 Rg3의 함량이 늘어, 홍삼의 진세노사이드 프로파일은 갓 캔 인삼과 뚜렷이 구분된다. Kang 등[9]은 100 °C에서 2시간 찐 인삼에서 Rb1 함량이 약 50% 감소하고 Rg3 함량이 수 배 증가함을 보고하였다. 이 무게중심의 이동은 홍삼이 갓 캔 인삼과 다른 약리 프로파일을 보이는 주된 화학적 근거이다.

홍삼 제조 시 온도와 시간은 진세노사이드 변환의 정도를 결정하는 두 핵심 변수이다. Kim 등[8]은 120 °C에서 찐 인삼이 통상적 100 °C 증포보다 높은 항종양(anti-tumor) 활성을 나타냈음을 보고하며, 이 활성 증가가 고온에서 더 많이 생성되는 비극성 진세노사이드와 관련됨을 시사하였다. 이후 연구들은 찌기 온도를 80 °C에서 130 °C까지 계단식으로 올리며 진세노사이드 변환을 추적하여, 온도에 따른 Rg3, Rg5, Rk1 생성의 정량적 관계를 보고하였다[9]. 표 24-2는 증포 전후의 주요 진세노사이드 함량 변화를 정리한 것이다.

표 24-2. 찌기 전후 주요 진세노사이드 함량 변화

진세노사이드	찌기 전(mg/g)	찌기 후(mg/g)	변화 방향	출처
Rb1	5–8	2–4	감소	Christensen (2009)
Rb2	2–4	1–2	감소	Christensen (2009)
Rg1	2–4	1–2	감소	Wan et al. (2015)
Re	2–3	1–1.5	감소	Wan et al. (2015)
Rg3	미량/불검출	3–5	대폭 증가	Kang et al. (2007)
Rg5	불검출	1–3	신규 생성	Kang et al. (2007)
Rk1	불검출	0.5–2	신규 생성	Shin et al. (2015)
20(S)-Rg3/20(R)-Rg3 비율	—	약 6:4–7:3	에피머화에 의한 생성	Bae et al. (2002)

[그림 24-2 자리]

Rb1에서 출발하여 C-20 탈당화(→Rd→Rg3), 이어서 탈수(→Rg5, Rk1)에 이르는 순차적 반응 경로를 나타낸 도식. 각 단계에 관여하는 반응 유형과 생성되는 에피머(20S, 20R)를 함께 표시한 유도체.

Christensen (2009); Shin et al. (2015)

그림 24-2. 찌기에 의한 PPD계 진세노사이드 변환 경로

말로닐 진세노사이드
진세노사이드의 당 부분에 말론산(malonic acid)이 에스테르 결합으로 붙은 유도체. 신선 인삼에 풍부하나 열에 극히 불안정하다.

에피머
한 개의 비대칭 탄소(chiral center)의 배열만 다른 입체 이성질체. 진세노사이드에서는 C-20의 S/R 배열이 대표적이다.

24.3 찌기가 낳는 새 열쇠들

찌기가 만들어 내는 대표적 새 성분이 22장에서 만난 Rg3, 그리고 Rg5와 Rk1 같은 진세노사이드들이다. 이 세 성분은 갓 캔 인삼에는 미량이거나 존재하지 않으며, 열에 의해 비로소 의미 있는 양으로 생성된다[8]. 이들 외에도 Rs3, Rs4, Rs5, F4 등 다수

의 비극성 진세노사이드가 찌기 과정에서 새로 나타나며, Shin 등 [2]은 가공에 의해 확인 가능한 진세노사이드 종의 수가 갓 캔 인삼 대비 상당수 늘어남을 보고하였다. 이들을 통칭하여 가공 유래 진세노사이드(processing-derived ginsenoside) 또는 열변환 진세노사이드(heat-transformed ginsenoside)라 한다.

이 새 열쇠들의 구조적 특징은 다마란(dammarane) 뼈대에 이중 결합이 도입되거나 당사슬이 짧아진 점이다. Rg3는 Rb1의 C-20 당사슬이 떨어진 형태로 C-3에만 글루코스 두 개가 남아 있다. Rg5는 Rg3에서 한 단계 더 탈수가 진행되어 Δ20(21) 이중 결합을 지닌다. Rk1은 같은 탈수이되 Δ20(22) 이중 결합이 형성된 위치 이성질체(positional isomer)이다[1]. 이러한 구조 변화는 이들 진세노사이드가 모분자(parent molecule)인 Rb1과는 다른 수용체 결합 특성(receptor binding profile)을 가질 수 있음을 시사한다.

김왕유(Kim, W. Y.)와 동료들은 인삼을 높은 온도(120 °C)에서 찌면 생물학적 활성이 높아짐을 보고하며, 이 활성 증가가 찌기로 생겨난 새 진세노사이드들과 관련됨을 시사하였다[8]. 이들은 고온 증포 인삼 추출물이 통상 증포 추출물보다 높은 세포독성(cytotoxicity)을 보였음을 확인하였고, 이 차이를 Rg3, Rg5 등 비극성 진세노사이드 함량의 증가에 돌렸다. 이 결과는 가공 조건의 최적화(optimization)가 활성 산물의 수율(yield)을 높일 수 있음을 보여 주는 초기 근거 가운데 하나이다.

이후 연구들은 이들 열변환 진세노사이드의 약리 기전을 개별적으로 추적하였다. Rg3는 종양 세포의 증식 억제, 혈관 신생(angiogenesis) 억제, 아폽토시스(apoptosis) 유도 등 다방면의 활성이 보고되었다[11]. Rg5 역시 항염증(anti-inflammatory) 활성과 신경보호(neuroprotective) 활성이 보고된 바 있으며, Rk1은 간세포 보호(hepatoprotective) 활성과 관련하여 연구되었다(Leung and Wong, 2010). 이러한 개별 활성은 이들 진세노사이드가 각기 다른 세포 내 신호 경로(signaling pathway)를 거쳐 작용함을 시사하지만, 이 장의 맥락에서 더 중요한 것은 이들이 핵수용체와 맺는 관계이다.

핵수용체 관점에서 이 새 열쇠들의 등장이 갖는 의미를 살피려면, 이종이합체(heterodimer) 논의로 들어가야 한다. 핵수용체는 단독체(monomer)로 작용하기도 하지만, 상당수는 다른 핵수용체와 이합체를 이루어 표적 유전자에 결합한다(Glass and Rosenfeld, 2000). 글루코코르티코이드 수용체(GR)와 미네랄로코르티코이드 수용체(MR)는 GR–MR 이종이합체를 형성할 수 있으며, 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)와도 GR–ER 크로스토크(crosstalk)가 보고된다. Du 등 [14]은 진세노사이드 Rg1이 GR의 작용제(agonist)로 기능함을 보고하였고, 한편 PPD계 아글리콘은 약한 에스트로겐 활성을 보인다는 관찰이 있다. 곧 가공이 Rb1을 줄이고 Rg3를 늘린다면, GR 쪽으로의 조절 가중치(weighting)가 변할 수 있으며, 이는 GR–MR 및 GR–ER 이종이합체의 전사 활성에도 영향을 미칠 수 있다.

이 맥락에서 컴파운드 K(compound K, CK)와 Rg3의 비율이 주목된다. CK는 PPD계의 최종 장내 대사체이며 PPARγ(peroxisome proliferator–activated receptor gamma) 활성화가 보고된 바 있다[12]. Rg3는 GR 계열과의 상호작용이 시사되며, 두 성분의 비율은 PPARγ 대 GR 경로의 상대적 활성화 크기를 가늠하는 하나의 지표가 될 수 있다. 가공은 이 CK/Rg3 비율을 변화시킨다. 발효는 CK를 늘리고, 찌기는 Rg3를 늘린다. 곧 가공 방식의 선택은 핵수용체 조절 프로파일의 선택이기도 하다. 이 비율의 의미를 정량적으로 해석하려면 다변량 분석(多變量分析, multivariate analysis)이 필요하며, 주성분분석(principal component analysis, PCA) 또는 편최소제곱 판별 분석(partial least squares–discriminant analysis, PLS–DA)을 통해 가공 조건과 핵수용체 활성 간의 다차원 관계를 지도화할 수 있다.

그러나 여기서도 사다리(ladder)와 도달(reach)의 두 축을 함께 보아야 한다. 새 열쇠가 시험관에서 높은 활성을 보여도, 그 열쇠가 실제로 표적 조직의 핵수용체에 도달해야만 의미가 있다. Rg3는 경구 투여 시 생체이용률이 낮아 혈중 농도가 제한적이라는 보고가 있으며[5], Rg5와 Rk1의 약동학

(pharmacokinetics) 데이터는 아직 제한적이다. 따라서 찌기가 만든 새 열쇠의 가치를 평가하려면, 시험관 활성 데이터(in vitro activity data)와 약동학 데이터를 병렬로 놓아야 하며, 이 두 축의 교차점에서 실제 임상적 의미가 결정된다.

종합하면, 찌기가 만드는 새 열쇠들은 갓 캔 인삼에 없던 핵수용체 조절 가능성을 열어 놓지만, 그 가능성이 실현되려면 도달의 장벽을 넘어야 한다. Kang 등 [9]은 증포 온도를 높이면 Rg3 함량이 유의하게 증가하며 동시에 항산화(antioxidant) 활성도 증가함을 보고하여, 열변환 진세노사이드의 축적과 기능적 활성 증가 사이의 양적 관계를 제시하였다. 이는 가공 조건의 조절이 곧 핵수용체 조절 프로파일의 조절이 될 수 있음을 시사하는 구체적 근거이다.

표 24-3. 찌기에 의해 생성되는 주요 열변환 진세노사이드의 구조와 보고된 활성

진세노사이드	구조적 특징	보고된 주요 활성	관련 핵수용체/경로	출처
Rg3 [20(S)]	C-3에 Glc-Glc, C-20 당 소실	항종양, 항혈관신생	GR 관련 경로 시사	Mohanan et al. (2018)
Rg3 [20(R)]	20(S)의 C-20 에피머	항종양(활성 차이 존재)	GR 관련 경로 시사	Bae et al. (2002)
Rg5	Rg3 탈수, Δ20(21)	항염증, 신경보호	미확정	Leung and Wong (2010)
Rk1	Rg3 탈수, Δ20(22)	간세포 보호	미확정	Leung and Wong (2010)
Rs3	PPD계 탈당·탈수	항산화	미확정	Shin et al. (2015)
CK	PPD계 최종 대사체	PPARγ 활성화	PPARγ	Han et al. (2006)

이종이합체(heterodimer) 서로 다른 두 단백질이 결합하여 형성한 이합체. 핵수용체에서는 RXR과의 이합체가 대표적이며, GR-MR, GR-ER 등 비전형적 조합도 보고된다.

[그림 24-3 자리]

발효 가공은 CK의 비율을 높이고 찌기는 Rg3의 비율을 높이는 경향을 나타내는 개념적 막대 그래프. 두 축(PPARγ 활성화 vs. GR 경로 조절)이 가공 방식에 따라 달라짐을 시각화한다.

Han et al. (2006); Du et al. (2011)의 자료를 종합

그림 24-3. 가공 방식에 따른 CK/Rg3 비율 변화 개념도

24.4 흑삼 — 거듭 찌기

찌기를 한 번이 아니라 여러 번 거듭한 것이 흑삼(黑蔘, black ginseng)이다. 전통적 제법은 찌기와 말리기를 아홉 번(구증구포, 九蒸九曝) 반복하는 것이며, 반복될수록 인삼의 색이 짙어져 최종적으로 흑갈색에 이른다[13]. 아홉이라는 숫자는 전통 한의학(漢醫學)의 포제(□製, processing) 이론에서 유래하였으나, 현대 연구에서는 반복 횟수를 변수로 삼아 최적 조건을 탐색하는 접근이 이루어지고 있다. 색의 변화는 마이야르 반응 산물과 카라멜화(caramelization) 산물의 축적에 기인한다.

거듭 찌기의 화학적 본질은 24.2절에서 본 반응들의 심화(deepening)이다. 첫 번째 찌기에서 Rb1→Rg3 변환이 주로 진행되었다면, 두 번째, 세 번째 찌기에서는 Rg3→Rg5, Rg3→Rk1의 탈수 반응이 더 진행되고, 나아가 Rg5에서 Rk3로, Rk1에서 추가 변환으로 이어지는 심화 경로가 관찰된다[13]. 곧 거듭 찌기는 단순히 같은 반응의 반복이 아니라, 각 회차가 이전 회차의 산물을 기질(substrate)로 삼아 더 깊은 변환을 수행하는 연쇄적 과정이다.

이 사실은 가공을 하나의 연속된 축(continuous axis)으로 보게 한다. 한쪽 끝에는 미가공 — 곧 갓 캔 인삼 — 이 있고, 반대

쪽 끝에는 최대한 변환이 진행된 흑삼이 있다. 홍삼은 이 축의 중간쯤에 위치한다. 축을 따라 이동할수록 극성이 낮은 진세노사이드의 비율이 높아지고, 총 진세노사이드의 종(species) 수는 늘어나며, 갓 캔 인삼의 주요 진세노사이드(Rb1, Rg1 등)의 절대 함량은 줄어든다. Sun 등 [13]은 흑삼에서 19종의 진세노사이드를 동시 정량하여, 반복 증포가 진행될수록 비극성 진세노사이드(Rg3, Rg5, Rk1)의 비율이 점진적으로 증가함을 확인하였다.

다만 변환이 깊을수록 좋다고 단정할 수는 없다. 변환이 깊어지면 새로운 활성 성분이 축적되지만, 동시에 다른 유용한 성분이 소실될 수 있다. 예컨대 PPT계의 Re와 Rg1은 찌기 초기에 빠르게 줄어드는데, 이 성분들은 자체적으로 의미 있는 약리 활성을 지닌다. Rg1은 GR 작용제(agonist)로 보고된 바 있으며[14], Re는 항산화와 에너지 대사에 관여한다고 보고된다(Leung and Wong, 2010). 과도한 가공은 이들을 소실시킴으로써 전체 프로파일의 다양성(diversity)을 축소할 위험이 있다.

이 축의 반대쪽 끝에는 백삼(白蔘, white ginseng)이 있다. 백삼은 찌지 않고 그대로 건조한 인삼으로, 진세노사이드 프로파일이 갓 캔 인삼에 가장 가깝다[6]. 백삼, 홍삼, 흑삼은 동일한 원료에서 출발하되 가공의 깊이만이 다른 일련의 산물이며, 이들의 차이는 곧 가공 화학의 차이이다. 이 비교는 가공이 인삼의 정체성(identity)을 규정하는 핵심 변수임을 보여 준다.

표 24-4는 백삼, 홍삼, 흑삼의 대표 진세노사이드 조성을 비교한 것이다. 이 표에서 드러나는 경향은 명확하다. 가공이 깊어질수록 극성이 높은 Rb1, Rg1의 비율은 줄고, 극성이 낮은 Rg3, Rg5, Rk1의 비율은 늘어난다. 그러나 총 진세노사이드 함량(total ginsenoside content)은 반드시 증가하지 않으며, 오히려 과도한 열처리에서는 분해(degradation)에 의해 감소할 수 있다[1]. 이 점은 가공 최적화에서 "더 깊은 변환"과 "더 높은 총 함량" 사이의 상충(trade-off)이 존재함을 시사한다.

이 가공의 연속된 축을 핵수용체 조절의 관점에서 다시 보면, 축의 각 지점이 서로 다른 핵수용체 조절 프로파일에 대응함을 알 수 있다. 백삼 쪽 끝은 Rb1과 Rg1이 풍부하여, Rg1의 GR 작

용[14]과 PPD계의 약한 ER 상호작용이 주도하는 프로파일을 가진다. 흑삼 쪽 끝은 Rg3와 Rg5가 주를 이루며, 이들이 관여하는 경로가 주도한다. 이러한 변화는 핵수용체가 전사인자로서 후성유전 기구를 경유하여 하류(downstream)의 거대한 단백질 네트워크 — 인간 프로테옴(proteome)에서 10만 종 이상으로 추산되는 — 를 조절하는 사슬[7]을 고려하면, 가공의 깊이가 이 조절 사슬의 입력을 바꾸는 것에 해당한다. GR–MR 이종이합체와 GR–ER 이종이합체의 활성 비율이 가공 축의 위치에 따라 달라질 수 있으며, 이를 다변량 분석으로 지도화하면 가공 조건과 핵수용체 활성 사이의 정량적 관계를 세울 수 있다.

이 지도 위에서 각 인삼은 저마다 다른 좌표를 가진다. 백삼은 극성이 높은 진세노사이드가 풍부한 좌표에, 홍삼은 중간 좌표에, 흑삼은 극성이 낮은 진세노사이드가 우세한 좌표에 놓인다. 동일한 가공 유형 안에서도 원료 인삼의 산지, 수령(樹齡), 종(species)에 따라 좌표가 달라진다[15]. 이 좌표계가 제시하는 실용적 의미는, 목적하는 핵수용체 조절 프로파일이 있다면 그에 맞는 가공 좌표를 선택할 수 있다는 것이다. 가공은 더 이상 고정된 전통 절차가 아니라, 목표를 향해 조율할 수 있는 화학적 도구가 된다.

흑삼의 품질과 효능에 대한 최근 연구는 반복 증포 조건의 표준화를 강조한다. Sun 등 [13]은 HPLC–ELSD를 이용하여 흑삼의 19종 진세노사이드를 동시 정량하는 분석법을 제시함으로써, 흑삼 제조 공정의 재현성 평가에 활용할 수 있는 화학적 지표(chemical marker)를 확립하였다. 이 분석 기반(analytical platform)의 정비는 가공의 화학을 통제하기 위한 전제이며, 앞으로 가공 조건과 핵수용체 활성 간의 정량적 관계를 세우는 데 필수적인 기반이다.

표 24-4. 백삼·홍삼·흑삼의 주요 진세노사이드 조성 비교

진세노사이드	백삼(상대 비율)	홍삼(상대 비율)	흑삼(상대 비율)	출처
Rb1	+++	++	+/−	Christensen (2009); Sun et al. (2009)
Rg1	+++	++	+	Lee et al. (2015)
Re	+++	++	+	Wan et al. (2015)
Rg3	−	++	+++	Kang et al. (2007)
Rg5	−	+	+++	Sun et al. (2009)
Rk1	−	+	++	Shin et al. (2015)
CK	−	+/−	+	Hasegawa (2004)
총 극성 진세노사이드 비율	높음	중간	낮음	종합

[그림 24-4 자리]

가로축에 가공 정도(백삼→홍삼→흑삼), 세로축에 주요 진세노사이드의 상대적 비율을 나타낸 막대 그래프. Rb1과 Rg1의 비율이 줄고 Rg3, Rg5, Rk1의 비율이 늘어나는 경향을 시각적으로 보여준다. 양쪽 끝에 백삼과 흑삼이 위치함을 명시한다.

Christensen (2009); Sun et al. (2009); Lee et al. (2015)의 자료를 종합하여 재구성

그림 24-4. 가공 축: 백삼에서 흑삼까지의 진세노사이드 프로파일 변화

구증구포(九蒸九曝)
아홉 번 찌고 아홉 번 말리는 전통 가공법. 한의학에서 약재의 약성(藥性)을 변화시키기 위해 사용된 반복 포제(製) 기법의 하나이다.

[그림 24-1 자리]
홍삼의 외관. 반복 증포 과정을 거쳐 표면이 짙은 적갈색을 띠며 광택이 나는 모습을 보여주는 사진 자료.

24.5 발효 — 미생물의 화학

인삼 진세노사이드의 생체이용률(生體利用率, bioavailability)은 경구 투여 시 극히 낮으며, 그 근본 원인은 분자량이 큰 당쇄 구조가 장관 흡수를 저해하기 때문이다. Hasegawa(長谷川)는 장내세균이 진세노사이드의 당을 순차적으로 절단하여 흡수 가능한 대사체를 생성한다는 개념을 체계적으로 정립하였다[3]. 이 대사 활성화(metabolic activation) 모델에 따르면, protopanaxadiol(PPD)계 진세노사이드 Rb1은 장관 내에서 Rd, F2를 거쳐 최종적으로 컴파운드 K(Compound K, CK)로 전환되고, 이 CK만이 혈중에서 유의미한 농도로 검출된다. Akao(赤尾) 등은 랫트에 Rb1을 경구 투여한 뒤 혈장에서 CK를 효소면역측정법(enzyme immunoassay)으로 검출하여 이 경로를 실험적으로 입증하였다[16]. 발효는 이러한 장내세균 대사를 체외(ex vivo)에서 재현하는 공정으로, 미생물이 분비하는 β-글루코시데이스를 이용하여 당쇄를 선택적으로 제거한다. 이 접근은 장내 미생물총의 개인차에 따른 대사 변동성을 우회하면서, 흡수 가능한 활성 대사체를 직접 공급할 수 있다는 점에서 공학적 의의가 크다.

β-글루코시데이스는 glycoside hydrolase(GH) 상과에 속하는 효소군으로, 진세노사이드 발효에 관여하는 주요 패밀리는 GH1, GH3, GH5이다(Shin and Oh, 2016). GH1 패밀리 효소는 retaining mechanism으로 작용하며, 활성 부위에 두 개의 글루탐산 잔기(catalytic nucleophile 및 acid/base)가 위치한다. 진세노사이드를 기질(基質, substrate)로 사용할 때 Km 값은 일반적으로 0.5–2.0 mM 범위이며, 이는 셀로비오스나 p-니트로페닐글루코피라노시드(pNPG) 대비 10–50배 높은 수치로 진세노사이드가 효소의 자연 기질이 아님을 시사한다. 그럼에도 불구하고 장시간 반응(24–96시간)을 통해 높은 전환율(轉換率, conversion rate)을 확보할 수 있으며, 이는 반응 평형이 가수분해 방향으로 강하게 치우쳐 있기 때문이다. 효소의 위치 선택성(regioselectivity)은 탈당화(脫糖化, deglycosylation) 산물의 종류를 결정하는 핵심 인자로, C-20 위치의 당쇄를 우선 절단하는 효소와 C-3 위치를 먼저 공격하는 효소가 구분된다[17].

유산균속(乳酸菌屬, Lactobacillus)은 진세노사이드 발효에 가장 널리 사용되는 세균(細菌, bacterium) 속이다. Lactobacillus plantarum은 호기성–혐기성(好氣性–嫌氣性, facultative anaerobic) 조건에서 37° C, 48–72시간 배양(培養, culture) 시 Rb1을 CK로 60–70%의 전환율로 전환한다[18]. 이 균주가 분비하는 세포외 β-글루코시데이스는 pH 5.0–6.5에서 최적 활성을 보이며, C-20 위치의 외부 포도당(outer glucose)부터 순차적으로 절단하는 경향을 나타낸다. 발효 배지(培地, medium)의 탄소원 조성이 β-글루코시데이스 발현 수준에 영향을 미치므로, 포도당 농도를 0.5% 이하로 유지하여 catabolite repression을 최소화하는 전략이 적용된다. Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus 역시 Rb1에서 Rd로의 전환에 활성을 보이나, F2 이후 단계로의 전환 효율은 L. plantarum보다 낮다.

곰팡이(fungus) 유래 효소는 세균 유래 효소와 구별되는 기질 특이성(基質 特異性, substrate specificity)을 나타낸다. Aspergillus niger가 분비하는 β-글루코시데이스는 pH 4.0–5.5의 산성 영역에서 최적 활성을 보이며, 30° C에서 48–96시간 반응 조건으로 Rb1에서 Rd로의 전환을 80–90%의 높은 효율로 수행한다[17]. 그러나 Rd에서 F2, F2에서 CK로의 후속 단계에서는 전환 속도가 현저히 감소하여, 최종 CK 수율은 30–40% 수준에 머문다. Aspergillus 유래 효소의 장점은 높은 열안정성으로, 50° C에서도 48시간 이상 활성이 유지된다. Penicillium decumbens에서 분리된 β-글루코시데이스는 C-3 위치의 당쇄에 대한 선택성이 상대적으로 높아, PPD계 진세노사이드에서 ginsenoside F2를 축적하는 경향이 보고되었다. 이러한 위치 선택성의 차이는 효소 활성 부위의 aglycone-binding pocket 크기와 소수성 잔기 배치에 기인한다.

Bifidobacterium 속은 인간 장내세균총의 주요 구성원으로, 진세노사이드 대사의 in vivo 주역으로 추정되는 속이다. Bifidobacterium longum 및 B. adolescentis는 엄격 혐기(strictly anaerobic) 조건인 37° C에서 24–48시간 배양 시 Rb1을 CK로 전환하며, 전환율은 40–55% 범위이다[10]. 이들은

PPD계뿐 아니라 protopanaxatriol(PPT)계 진세노사이드 Re에도 작용하여 Rg1, 이어서 F1으로의 전환을 촉매한다. 혐기 배양의 기술적 난이도가 높아 산업적 적용에는 제약이 있으나, 장내 환경을 가장 충실히 모사한다는 점에서 약물동태학적 예측 모델 구축에 유용하다. Tawab 등은 인간에게 인삼 추출물을 경구 투여한 후 혈장에서 진세노사이드의 분해 양상을 분석하여, Bifidobacterium 등 장내세균에 의한 대사가 경구 흡수의 율속 단계(rate-limiting step)임을 확인하였다[5].

CK 생산 경로의 핵심은 PPD계 주요 진세노사이드에서 당쇄가 순차적으로 제거되는 단계적 반응이다. Rb1(C-3에 Glc-Glc, C-20에 Glc-Glc)에서 C-20 외부 포도당이 먼저 절단되면 Rd(C-3에 Glc-Glc, C-20에 Glc)가 생성되고, C-3 외부 포도당이 제거되면 F2(C-3에 Glc, C-20에 Glc)가 된다. F2에서 C-3의 포도당이 최종 절단되면 C-20에 포도당 하나만 남은 CK가 생성된다[1]. 이 경로에서 각 단계의 속도 상수는 동일하지 않으며, Rd → F2 단계가 가장 느린 율속 단계인 경우가 많다. 이를 극복하기 위해 Cheng 등은 Caulobacter leidyia를 이용하여 Rb1에서 F2로의 직접 전환을 시도하였고, C-20 위치의 이당류(二糖類, disaccharide)를 한 번에 절단하는 효소 활성을 확인하였다[19]. 이러한 비순차적 절단 경로의 발견은 CK 생산 효율 향상에 중요한 단서를 제공하였다.

재조합(再組合, recombinant) 효소 기술은 발효 공정의 효율과 재현성을 비약적으로 높이는 전략이다. Noh와 Oh는 초고열성 고세균(hyperthermophilic archaeon) Sulfolobus acidocaldarius에서 유래한 β-글리코시데이스를 대장균(Escherichia coli)에서 이종 발현(heterologous expression)시켜, 85°C에서도 안정적으로 작용하는 열안정성 효소를 확보하였다(Noh and Oh, 2009). 이 효소는 Rb1에서 CK, Compound Y, Compound Mc 등 희귀 진세노사이드를 동시에 생산하며, 85°C에서 24시간 반응 시 Rb1 전환율이 95% 이상에 달하였다. 고온 반응은 기질 용해도 증가, 미생물 오염 억제, 반응 속도 향상이라는 삼중 이점을 제공한다. 효소 고정화(固定化, immobilization) 기술을 병행하면 반복 사용이 가능하여 공정

그림 24-2
PPD계 진세노사이드의 β-글루코시데이스 촉매 단계적 탈당화 경로: Rb1(Glc_2-Glc_2) → Rd(Glc_2-Glc) → F2(Glc-Glc) → Compound K(Glc) → PPD(aglycone). 각 화살표는 β-1,2- 또는 β-1,6-글리코시드 결합의 가수분해를 나타낸다.

경제성이 향상되며, 키토산(chitosan) 비드에 고정화한 재조합 β-글루코시데이스는 10회 반복 사용 후에도 초기 활성의 80% 이상을 유지하는 것으로 보고되었다.

[그림 24-5 자리]

Rb1(4 glucose)에서 출발하여 C-20 외부 Glc 절단(→Rd), C-3 외부 Glc 절단(→F2), C-3 잔여 Glc 절단(→Compound K), 최종 C-20 Glc 절단(→PPD aglycone)의 단계적 경로를 수평 화살표로 표시한다. 각 화살표 위에 관여 효소(β-glucosidase GH1/GH3)와 절단 위치(C-3 또는 C-20)를 병기하고, 각 중간체의 분자량(Rb1: 1109.3, Rd: 947.2, F2: 785.0, CK: 622.9, PPD: 460.7)을 구조 아래에 표기한다. 우측에 각 중간체의 상대적 장관 투과성(intestinal permeability)을 막대그래프로 나타내어 당쇄 제거에 따른 흡수율 증가를 시각화한다.

Hasegawa (2004); Christensen (2009); Park et al. (2010)의 데이터를 종합하여 재구성

그림 24-5. PPD계 진세노사이드의 효소적 탈당화 경로

표 24-5. 발효 미생물 종별 진세노사이드 전환 특성 비교

미생물	분류	최적 온도(°C)	최적 pH	주요 기질	주요 산물	전환율(%)	출처
Lactobacillus plantarum	세균(통성 혐기)	37	5.0–6.5	Rb1	CK	60–70	Chi et al. (2005)
Bifidobacterium longum	세균(절대 혐기)	37	6.0–7.0	Rb1, Re	CK, F1	40–55	Bae et al. (2002)
Aspergillus niger	곰팡이(호기)	30	4.0–5.5	Rb1	Rd, F2	80–90(Rd)	Park et al. (2010)
Penicillium decumbens	곰팡이(호기)	28–30	4.5–5.0	Rb1, Rd	F2	50–65	Park et al. (2010)
Caulobacter leidyia	세균(호기)	30	7.0	Rb1	F2	55–60	Cheng et al. (2006)
Sulfolobus acidocaldarius (재조합)	고세균(초고열)	85	5.5	Rb1	CK, Mc, Y	>95	Noh and Oh (2009)

발효 산물의 조성은 핵수용체(核受容體, nuclear receptor, NR) 활성화 프로파일에 직접적 영향을 미친다. 발효의 주산물인 CK는 PPARγ에 대한 약한 작용제(weak agonist)로 기능하여 지방세포(脂肪細胞, adipocyte)에서 인슐린 감수성 관련 유전자 발현을 조절하는 것으로 보고되었다[20]. CK가 PPARγ의 리간드 결합 도메인(LBD)에 결합하면, 공활성화인자(共活性化因子, coactivator) SRC-1 및 p300/CBP가 모집되어 히스톤(histone) H3K27의 아세틸화(acetylation)를 촉진하고, 이는 하류 표적 유전자(adiponectin, GLUT4 등)의 전사를 증강한다. 동시에 발효 과정에서 소량 생성되는 Rh2는 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)에 대해 약한 경쟁적 결합(competitive binding)을 나타낸다. 이처럼 발효 산물의 CK/Rh2 비율은 PPARγ 대 GR 신호의 상대적 강도를 결정하며, 이는 PPARγ–RXRα 이형이량체(異型二量體, heterodimer)와 GR 단량체(monomer) 경로 간의 균형에 영향을 줄 수 있다. 발효 조건 최적화를 통해 CK 비율을 극대화하면 PPARγ 선택적 조절이 가능해지며, 이는 "약한 다중 조절자"로서의 진세노사이드 활성 프로파일을 목적에 맞게 편향(bias)시

키는 전략적 수단이 된다.

최근 연구는 발효 산물 CK의 핵수용체 매개 항염증 기전을 분자 수준에서 규명하고 있다. CK가 PPARγ를 활성화하면, PPARγ는 NF-κB p65 아단위(subunit)와 직접 단백질-단백질 상호작용(protein–protein interaction)을 형성하여 NF-κB의 전사 활성을 억제한다. 이 과정에서 공억제인자(**共抑制因子**, corepressor) NCoR/SMRT 복합체가 NF-κB 표적 프로모터에 유지되며, 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC3)가 H3K9의 탈아세틸화를 수행하여 염증성 사이토카인(IL-6, TNF-α) 유전자의 크로마틴(chromatin)을 닫힌 구조로 전환한다. 한 개의 전사인자(**轉寫因子**, transcription factor) 수준 변화가 후성유전(**後成遺傳**, epigenetics) 기구를 통해 수천 개의 표적 유전자에 동시에 영향을 미치고, 각 유전자 산물이 다시 하류 단백질 네트워크를 조절하므로, 약한 리간드인 CK의 초기 결합 사건이 최종적으로 10만 개 이상의 단백질 발현 패턴 변화로 증폭될 수 있다. Bae 등은 CK가 10 μM 농도에서 대장암 세포주 HT-29의 증식을 42% 억제하며, 이 효과가 PPARγ 길항제 GW9662에 의해 부분적으로 차단됨을 보고하여 핵수용체 의존적 기전을 확인하였다[10].

24.6 가공 조건이라는 손잡이

인삼 가공(**加工**, processing)에서 온도(**溫度**, temperature), 시간(**時間**, duration), 반복 횟수(**反復 回數**, number of repetitions)는 최종 산물의 진세노사이드 프로파일을 결정하는 세 가지 핵심 "손잡이"(control knob)이다. 백삼(**白蔘**, white ginseng)은 신선 인삼을 건조만 하여 원래의 진세노사이드 조성을 대부분 보존하는 반면, 홍삼(**紅蔘**, red ginseng)은 95–100 °C에서 2–3시간 증숙(**蒸熟**, steaming) 후 건조하여 Rb1, Rb2, Rc 등 PPD계 주요 진세노사이드의 일부를 Rg3, Rg5, Rk1 등 탈수-이성질화 산물로 전환한다[6]. 흑삼(**黑蔘**, black ginseng)은 이 증숙-건조 과정을 3–9회 반복하여 전환을 극대화한 제품이다. 각 "손잡이"의 설정값에 따라 동일한 원료

반응표면분석법(反應表面分析法, respo
다수의 독립변수(온도, 시간, 반복 횟수 등)가 반응변수(진세노사이드 함량, 항산화 활성 등)에 미치는 영향을 2차 다항 회귀모형으로 분석하고, 최적 조건을 예측하는 통계적 실험계획법(實驗計劃法, design of experiments, DoE). 중심합성설계(central composite design, CCD)나 Box-Behnken 설계가 대표적이다.

인삼에서 화학적으로 전혀 다른 산물이 생성되므로, 가공 조건의 정밀 제어는 표적 핵수용체 조절 프로파일의 설계(design)에 해당한다. 이러한 관점에서 가공 과학(processing science)은 단순한 식품 공학을 넘어 약리학적 최적화의 도구가 된다.

온도는 진세노사이드 전환의 가장 강력한 구동력이다. Han 등은 진세노사이드가 약산성(mild acidic) 조건에서 열에 의해 분해되는 양상을 체계적으로 분석하였다[21]. PPD계 진세노사이드 Rb1은 100°C 이하에서는 구조적으로 비교적 안정하나, 100°C를 초과하면 C-20 위치에서 당쇄 이탈과 동시에 탈수(脫水, dehydration) 반응이 진행되어 20(S)-Rg3가 생성된다. 온도가 120°C 이상으로 상승하면 Rg3의 C-20(21) 이중결합에서 추가 탈수가 일어나 Rg5(Δ20(21))와 Rk1(Δ20(22))이 형성된다. Sun 등은 HPLC-ELSD를 이용하여 흑삼(9회 증숙, 각 회차 95°C, 3시간)에서 19종 진세노사이드를 동시 정량한 결과, 원래 백삼에서 주성분이던 Rb1의 함량이 1/10 이하로 감소한 반면, Rg3 함량은 10배 이상 증가하였음을 보고하였다[13]. PPT계에서도 유사한 경향이 관찰되어 Rg1은 감소하고 Rh1, Rk3 등이 증가한다.

시간은 온도와 독립적이지 않으나, 동일 온도에서의 반응 진행도를 결정하는 독립변수로서 의의를 갖는다. 100°C 증숙 시 Rb1의 반감기(半減期, half-life)는 약 4–6시간으로, 2시간 증숙 후에는 원래 함량의 약 70%가 잔존하지만 8시간 증숙 후에는 30% 미만으로 감소한다. 반면 Rg3의 축적은 2–4시간 구간에서 최대 증가율을 보이다가 6시간 이후에는 Rg3 자체의 분해(Rg5, Rk1으로의 전환)가 가속되어 순축적량이 감소하기 시작한다. 이러한 비선형(非線形, nonlinear) 동태는 가공 시간 최적화의 필요성을 시사하며, 단순히 "오래 쪘을수록 좋다"는 전통적 인식과 배치된다. 120°C 고온 증숙에서는 동일한 전환이 1–2시간 내에 완료되므로, 온도-시간 조합의 등효과선(isoeffect curve)을 구축하여 공정 효율을 극대화할 수 있다.

반복 증숙은 흑삼 제조의 핵심 공정 변수이며, 각 회차에서 증숙-건조 사이클의 물리화학적 의미가 다르다. 1회차 증숙에서는 조직 연화와 세포벽 파괴로 인해 진세노사이드의 용출이 촉

진되고, 당쇄의 산촉매(**酸觸媒**, acid-catalyzed) 가수분해가 개시된다. 2–3회차에서는 Rb1, Rb2 등 주요 PPD 진세노사이드에서 Rg3로의 전환이 집중적으로 일어난다. 4–6회차에 이르면 Rg3에서 Rg5와 Rk1로의 2차 전환이 우세해지며, 7회차 이후에는 이들 2차 산물마저 추가 분해되어 aglycone(PPD, PPT)과 비진세노사이드 산물이 증가한다. Kang 등은 증숙 반복에 따른 유리 라디칼 소거 활성(free radical scavenging activity)의 변화를 DPPH 분석으로 추적하여, 5회 증숙 시 활성이 최대에 달하고 이후 정체되는 포화 곡선을 관찰하였다[22]. 이는 항산화 활성 진세노사이드(Rg3, Rg5)의 축적이 특정 회차에서 최적화됨을 의미한다.

반응표면분석법(RSM)은 온도, 시간, 반복 횟수의 교호작용(**交互作用**, interaction effect)을 정량적으로 평가하는 통계적 도구이다. 중심합성설계(CCD)에서는 일반적으로 온도(80–130 °C), 시간(1–12시간), 반복 횟수(1–9회)를 독립변수로 설정하고, 특정 진세노사이드(Rg3, Rg5, CK 등)의 함량 또는 항산화 활성(DPPH IC_{50}, ABTS 값)을 반응변수로 측정한다. 2차 다항 회귀모형(quadratic polynomial model)을 적합시켜 결정계수(R^2)가 0.90 이상인 모형을 확보하면, 등고선도(contour plot) 및 3차원 표면도(surface plot)를 통해 최적 조건 영역을 시각적으로 도출할 수 있다. Box–Behnken 설계는 CCD에 비해 극단 조건(모든 변수가 동시에 최고 또는 최저인 점)을 배제하므로, 인삼 가공처럼 극단 조건에서 시료가 탄화(**炭化**, carbonization)될 위험이 있는 경우에 적합하다.

그림 24-3
반응표면분석에 적용되는 2차 다항 회귀모형: $Y = \beta + \Sigma \beta x + \Sigma \beta x^2 + \Sigma\Sigma_{i<j} \beta x x + \varepsilon$. 여기서 Y는 반응변수(특정 진세노사이드 함량 또는 생리활성 지표), x 는 독립변수(온도, 시간, 반복 횟수), β 는 교호작용 계수, ε는 잔차이다.

표 24-6. 가공 조건 범위와 주요 진세노사이드 변화

가공 유형	온도 범위(°C)	시간	반복	Rb1 변화	Rg3 변화	Rg5/Rk1 변화	주요 분석법	출처
백삼(건조)	40–60	24–48 h	—	불변	불검출	불검출	HPLC-UV	Lee et al. (2015)
홍삼(1회 증숙)	95–100	2–3 h	1회	30–50% 감소	5–10배 증가	미량 생성	HPLC-ELSD	Lee et al. (2015)
고온 증숙	120	1–2 h	1회	60–80% 감소	10–15배 증가	3–5배 증가	HPLC-MS	Kang et al. (2006)
흑삼(반복 증숙)	95–100	2–3 h/회	3–9회	>90% 감소	15–20배 증가	8–12배 증가	HPLC-ELSD	Sun et al. (2009)
오토클레이브 증숙	121	15–30 min	1회	70–85% 감소	12–18배 증가	5–8배 증가	HPLC-UV	Han et al. (1982)

품질 관리(**品質管理**, quality control)에서 HPLC 핑거프린팅(fingerprinting)은 가공 조건의 재현성을 담보하는 핵심 분석 기법이다. 역상(**逆相**, reversed-phase) C18 컬럼(250 × 4.6 mm, 5 μm)에 아세토니트릴–물 구배 용리(gradient elution) 시스템을 적용하면, 60분 내에 20종 이상의 진세노사이드를 분리할 수 있다[13]. 증발광산란검출기(evaporative light scattering detector, ELSD)는 발색단이 없는 진세노사이드 검출에 UV 검출기보다 우수하며, 검출한계(LOD)는 0.5–2.0 μg/mL 수준이다. 최근에는 초고성능액체크로마토그래피-비행시간형 질량분석법(UPLC-QTOF-MS)이 도입되어, 미지의 가공 산물까지 동정할 수 있게 되었다. HPLC 핑거프린트의 유사도(similarity) 평가를 통해 배치(batch) 간 일관성을 0.95 이상으로 관리하면, 동일한 핵수용체 조절 프로파일을 재현하는 표준화(**標準化**, standardization)가 가능해진다.

실험계획법(DoE)의 궁극적 목표는 가공 조건을 "약리학적 설계 공간(pharmacological design space)"으로 전환하는 것이다. 예를 들어, PPARγ 활성화를 극대화하려면 CK 함량이 높은 발효 조건을, GR 조절을 목표로 하면 Rg3가 풍부한 고온 증숙 조건을 선택한다. 온도 105°C, 시간 4시간의 단일 증숙 조건은 Rg3/CK 비율이 약 20:1로 GR 편향적 프로파일을 생성하는 반면, 95°C 1시간 증숙 후 Lactobacillus 발효를 병행하면

Rg3/CK 비율이 약 3:1로 PPARγ–GR 균형 프로파일로 전환된다. 이러한 비율 변화는 PPARγ – RXRα와 GR 간의 프로모터 점유 경쟁에 직접 영향을 미쳐, 같은 인삼 원료에서 출발하더라도 가공 "손잡이" 조작만으로 상이한 전사 프로그램을 유도할 수 있다. 이는 진세노사이드가 "약한 다중 조절자"라는 본서의핵심 명제를 가공 과학 차원에서 뒷받침하는 증거이다.

표준화의 실질적 난제는 원료 인삼 자체의 화학적 변동성에 있다. 산지(産地, origin), 재배 연수(栽培年數, cultivation age), 수확 시기, 근부(根部, root) 부위에 따라 원료의 진세노사이드 조성이 크게 달라지므로, 동일 가공 조건을 적용하더라도 최종 산물의 조성이 배치마다 상이할 수 있다. Yun은 6년근(六年根) 인삼이 4년근 대비 총 진세노사이드 함량이 약 1.5배 높으며, 특히 PPD계 비율이 증가함을 보고하였다[23]. 이를 보상하기 위해 원료 선별 단계에서 NIR(near-infrared spectroscopy) 분석을 통한 사전 스크리닝과, 가공 후 HPLC 핑거프린팅에 기반한 피드백 조절(feedback control)을 결합하는 이중 품질 관리 체계가 제안되고 있다. Christensen은 진세노사이드의 화학적 다양성에 관한 종합 리뷰에서, 가공 조건 표준화가 임상 시험 재현성의 전제 조건임을 강조하였다[1].

24.7 두 가공의 비교

증숙과 발효는 모두 진세노사이드의 화학적 변환을 유도하지만, 그 기전과 산물은 근본적으로 다르다. 증숙은 열에너지와 수분이 제공하는 산촉매 환경에서 당쇄의 탈수, 이탈, 골격 이성질화(skeletal isomerization)를 동시에 진행시킨다. 반면 발효는 미생물 효소의 입체 선택적(stereoselective) 가수분해를 통해 당쇄만을 순차적으로 제거하며, 다마란(dammarane) 골격은 온전히 보존된다[3]. 이 차이는 최종 산물의 핵수용체 결합 양상에 직접적으로 반영된다. 증숙 산물인 Rg3은 C-20 위치의 이중결합 도입으로 인해 aglycone의 입체 배치가 변경되어 GR의 리간드 결합 포켓(LBD pocket)에 대한 친화성이 원래의 Rb1과 달라진다. 발효 산물 CK는 C-20의 자연형 배치(20S)를 유지하면서 당

쇄 수만 감소하므로, PPARγ에 대한 결합 기하학(binding geometry)이 보존된다.

증숙의 화학적 본질은 산촉매 탈수 반응이다. 인삼 조직 내 유기산(구연산, 말산 등)과 수분이 95–120°C 환경에서 양성자(proton) 공급원으로 작용하여, C-20 위치의 히드록실기(hydroxyl group)에서 물 분자가 이탈한다[21]. 이 과정에서 Rb1의 C-20 당쇄가 탈리되면서 20(S)-Rg3가 주산물로 생성되고, Rg3의 추가 탈수로 Δ20(21) 이중결합을 갖는 Rg5, Δ20(22) 이중결합을 갖는 Rk1이 형성된다. 고온(120°C 이상)에서는 PPT계 진세노사이드에서도 유사한 반응이 진행되어 Rh1, Rh4, Rk3 등이 생성된다. 이들 탈수 산물의 공통적 특징은 C-20 부근의 소수성(疏水性, hydrophobicity)이 원래 진세노사이드보다 증가한다는 점이며, 이는 핵수용체 LBD의 소수성 포켓과의 상호작용에 유리하게 작용할 수 있다.

발효의 화학적 본질은 효소적 가수분해(enzymatic hydrolysis)이며, 반응의 선택성이 증숙과 근본적으로 구별된다. β-글루코시데이스는 특정 글리코시드 결합(β-1,2 또는 β-1,6)만을 인식하여 절단하므로, C-3 또는 C-20의 당쇄가 한 잔기씩 순차 제거되며 골격은 온전히 유지된다. 37°C의 온화한 반응 온도에서는 탈수나 이성질화가 일어나지 않으므로, 다마란 골격의 C-20 히드록실기가 그대로 보존된다[17]. 이 결과 발효 산물 CK의 3차원 구조는 증숙 산물 Rg3와 현저히 다르다. CK는 C-20에 단일 포도당과 자유 히드록실기를 유지하여 수소결합 공여-수용 능력이 보존되는 반면, Rg3는 C-20에 이중결합이 도입되어 수소결합 수용체만 남고 공여체가 상실된다. 이 구조적 차이가 각 산물이 선호하는 핵수용체의 종류를 결정하는 분자적 기반이 된다.

그림 24-4
증숙과 발효의 산물 차이를 결정하는 핵심 반응 유형. 증숙: 산촉매 탈수·이성질화로 다마란 골격이 변형되어 Rg3(20S/20R), Rg5(Δ20,21), Rk1(Δ20,22) 생성. 발효: 효소적 β-글리코시드 결합 가수분해로 당쇄만 선택 제거되어 Rd, F2, Compound K 생성. 골격 보존 여부가 NR 결합 기하학을 결정한다.

표 24-7. 증숙과 발효의 다차원 비교

비교 항목	증숙(蒸熟)	발효(醱酵)	출처
반응 기전	산촉매 탈수·이성질화	효소적 가수분해	Han et al. (1982); Park et al. (2010)
반응 온도	95–120°C	30–37°C	Lee et al. (2015); Chi et al. (2005)
반응 시간	2–12시간/회차	24–96시간	Kang et al. (2006); Noh and Oh (2009)
PPD계 주산물	Rg3, Rg5, Rk1	Rd, F2, Compound K	Sun et al. (2009); Akao et al. (1998)
PPT계 주산물	Rh1, Rk3, Rh4	F1, Rh1(소량)	Christensen (2009)
다마란 골격	변형(C-20 탈수)	보존	Han et al. (1982)
소수성 변화	증가(이중결합 도입)	중간(당 제거만)	Christensen (2009)
주요 NR 표적	GR, ER 약한 조절	PPARγ, LXR 약한 조절	Kim et al. (2009)
생체이용률	중간(Rg3 흡수율 ~5%)	높음(CK 흡수율 ~30%)	Tawab et al. (2003)
표준화 난이도	중간(온도/시간 제어)	높음(미생물 변동성)	Christensen (2009)

두 가공법의 생체이용률 차이는 임상적 의의에 직결된다. Tawab 등의 인체 약동학 연구에 따르면, 증숙 산물 Rg3의 경구 흡수율(oral bioavailability)은 약 5% 미만으로, 이는 Rg3가 여전히 2개의 포도당 잔기(C-3 위치)를 보유하여 분자량이 785 Da에 달하기 때문이다[5]. 반면 발효 산물 CK는 포도당 1개(C-20 위치)만 남아 분자량 623 Da, 더 높은 친유성(lipophilicity)을 나타내어 경구 흡수율이 약 25–35%로 보고된다. CK의 높은 흡수율은 핵수용체 결합에 필요한 조직 내 유효 농도 달성을 용이하게 하므로, "약한 작용제"로서의 CK가 실질적 약리 효과를 나타낼 확률이 증숙 산물보다 높다. 다만 Rg3는 흡수 후 장내세균에 의해 추가 대사되어 CK로 전환될 수 있으므로, 증숙 산물의 최종 활성 대사체가 발효 산물과 동일할 가능성도 존재한다.

두 가공을 병행하는 복합 가공(combined processing)은 각 방법의 장점을 통합하려는 전략이다. 1차 증숙(100°C, 2시간)으로 조직을 연화하고 일부 PPD계 진세노사이드를 Rg3로 전환한

뒤, 냉각 후 Lactobacillus plantarum 발효(37°C, 48시간)를 적용하면, 증숙에서 전환되지 않고 남은 Rb1, Rb2 등이 CK로 추가 전환된다. 이 방식으로 최종 산물에는 Rg3(증숙 유래)와 CK(발효 유래)가 공존하며, Rg3/CK 비율은 증숙 강도와 발효 시간의 상대적 배분으로 조절된다. 복합 가공 산물의 핵수용체 프로파일은 단독 가공과 질적으로 다를 수 있으며, 이는 GR과 PPARγ에 대한 동시 약한 조절이 두 수용체의 하류 유전자 프로그램을 동시에 편향시키기 때문이다.

핵수용체 이형이량체(heterodimer)의 관점에서, 증숙과 발효 산물 비율의 차이는 수용체 간 교차 대화(crosstalk)의 양상을 변화시킨다. GR은 일반적으로 동형이량체(homodimer)로 글루코코르티코이드 반응 요소(GRE)에 결합하나, 미네랄코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR)와 GR–MR 이형이량체를 형성하여 알도스테론 반응성 유전자의 전사를 조절하기도 한다. Rg3가 GR에 약하게 결합하면 GR–MR 이형이량체의 형성 빈도와 안정성이 변화할 수 있으며, 이는 신장 나트륨 재흡수 등 MR 의존적 기능에 미세한 영향을 줄 수 있다. 한편 CK가 PPARγ를 활성화하면, PPARγ–RXRα 이형이량체가 PPRE(peroxisome proliferator response element)에 결합하여 지방산 산화, 지방세포 분화 관련 유전자를 발현시키는 동시에, 제한된 양의 RXRα를 PPARγ 쪽으로 편향시켜 LXR–RXRα 등 다른 RXR 이형이량체의 가용성을 감소시킬 수 있다. 이러한 "RXR 경쟁(RXR competition)" 모델에서 CK/Rg3 비율은 GR 경로와 PPARγ–RXR 경로 간의 전사 자원 배분을 결정하는 간접적 조절 인자가 된다.

전사인자 수준의 미세한 변화가 후성유전 기구를 통해 증폭되는 기전은 두 가공법의 생물학적 결과 차이를 이해하는 열쇠이다. PPARγ가 PPRE에 결합하면 p300/CBP 히스톤 아세틸전이효소(histone acetyltransferase, HAT)가 모집되어 표적 유전자 프로모터의 H3K27ac 수준을 높이고, 이는 크로마틴 개방(chromatin opening)을 유도한다. GR이 GRE에 결합하면 SWI/SNF 크로마틴 재모델링 복합체(chromatin remodeling complex)가 모집되어 뉴클레오솜(nucleosome) 위치를 재배열

한다. 각 핵수용체가 직접 조절하는 1차 표적 유전자는 수백 개이나, 이들 산물이 하류 신호전달 경로를 통해 2차, 3차 표적에 연쇄적으로 영향을 미쳐, 최종적으로 10만 개 이상의 단백질 발현 패턴이 변화할 수 있다. 따라서 증숙(GR 편향)과 발효(PPARγ 편향) 사이의 선택은 단순히 두 수용체의 활성화 차이가 아니라, 이로부터 파생되는 전체 전사–후성유전 네트워크의 재편에 해당한다.

[그림 24-6 자리]

상단에 원삼(백삼)의 HPLC 크로마토그램을 기준선(baseline)으로 제시하고, 중단에 증숙(홍삼, 100°C 3시간) 산물의 크로마토그램, 하단에 발효(L. plantarum, 37°C 48시간) 산물의 크로마토그램을 수직으로 배열한다. 원삼에서 높은 Rb1, Rb2, Rc, Rd 피크가 증숙 후에는 감소하고 Rg3, Rg5, Rk1 피크가 신규 출현하는 반면, 발효 후에는 Rb1이 감소하고 CK, F2 피크가 신규 출현하는 양상을 화살표로 표시한다. 각 피크 위에 분자량과 NR 표적(GR/PPARγ)을 병기한다.

Sun et al. (2009); Park et al. (2010)의 분석 데이터를 기반으로 재구성

그림 24-6. 증숙 산물과 발효 산물의 HPLC 프로파일 비교 모식도

전통 의학(傳統醫學, traditional medicine)의 관점에서 증숙과 발효는 각각 "화기(火氣)"와 "균기(菌氣)"에 의한 약성(藥性) 변환으로 해석되어 왔다. 전통적으로 홍삼(증숙)은 "온보(溫補)"의 성격이 강조되어 허한(虛寒) 체질에 적합하다 여겨졌고, 생삼(발효 원료)은 "양생(養生)"의 목적으로 사용되었다. 현대 과학의 시각에서 이 구분은 증숙 산물(Rg3 등)의 GR 경로 활성화에 의한 항염증·면역 억제 효과와, 발효 산물(CK)의 PPARγ 경로 활

성화에 의한 대사 조절 효과의 차이로 재해석될 수 있다. Park 등은 미생물 글리코시데이스를 이용한 진세노사이드 생전환(biotransformation) 리뷰에서, 발효 기술이 전통적 가공법의 과학적 재해석과 함께 새로운 기능성 소재 개발의 플랫폼이 될 수 있음을 제시하였다[17].

24.8 갈변과 비진세노사이드 산물

인삼의 증숙 과정에서 관찰되는 갈변(褐變, browning)은 단순한 외관 변화가 아니라, 진세노사이드 이외의 생리활성 물질을 다량 생성하는 복잡한 화학 반응의 외적 징후이다. 백삼에서 홍삼, 홍삼에서 흑삼으로 진행될수록 색상이 백색→적갈색→흑갈색으로 심화되며, 이는 마이야르 반응(Maillard reaction) 및 캐러멜화(caramelization) 반응 산물의 축적에 기인한다. Hodge는 마이야르 반응을 아미노–카보닐 반응(amino–carbonyl reaction)으로 정의하고, Amadori 전위(轉位, rearrangement) → 탈수·분해 → 중합의 3단계 경로를 제시하였다[24]. 인삼에는 아르기닌(arginine), 글루탐산(glutamic acid) 등 유리 아미노산(遊離 amino acid)과 포도당, 과당, 말토스 등 환원당이 풍부하여, 95°C 이상의 습열(濕熱, moist heat) 조건에서 마이야르 반응의 기질 공급이 원활하다. 이러한 비진세노사이드(non-ginsenoside) 산물의 생성은 인삼 가공 산물의 전체 생리활성에 기여하면서도, 진세노사이드 단독 효과의 해석을 복잡하게 만드는 이중적 의의를 갖는다.

마이야르 반응의 초기 단계에서 생성되는 Amadori 화합물은 인삼에서 프럭토실 아미노산(fructosyl amino acid) 형태로 존재한다. 인삼의 주요 유리 아미노산인 아르기닌과 포도당이 축합하면 N-프럭토실아르기닌(N-fructosylarginine)이 형성되며, 이 화합물은 100°C에서 2시간 이내에 검출 가능한 수준으로 축적된다. 중간 단계에서 Amadori 화합물의 1,2-엔올화(1,2-enolization) 경로를 통해 3-디옥시글루코손(3-deoxyglucosone, 3-DG)이 생성되고, 이어서 탈수와 고리화(cyclization)를 거쳐 말톨(maltol,

마이야르 반응(Maillard reaction) 아미노산(또는 단백질의 유리 아미노기)과 환원당(還元糖, reducing sugar)이 비효소적으로 축합하여 갈색 색소와 향기 물질을 생성하는 일련의 화학 반응. 1912년 프랑스 화학자 Louis-Camille Maillard가 최초 기술하였으며, 초기 단계(Amadori 전위), 중간 단계(탈수·분해), 최종 단계(중합·갈변)의 3단계로 구분된다. 인삼 증숙 시 100°C 이상에서 촉진된다.

멜라노이딘(melanoidin) 마이야르 반응의 최종 단계에서 생성되는 고분자량(高分子量, > 10 kDa) 갈색 질소 함유 중합체. 정확한 구조가 완전히 규명되지 않았으며, 항산화(抗酸化, antioxidant), 금속 킬레이션(chelation), 항균(抗菌, antimicrobial) 등의 생리활성이 보고되어 있다.

3-hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-one)이 형성된다. 2,3-엔올화 경로를 통해서는 레덕톤(reductone)과 디히드로레덕톤(dehydroreductone)이 생성되며, 이들은 강력한 환원력을 갖는 항산화 물질로 기능한다.

말톨은 홍삼과 흑삼에서 가장 특징적으로 검출되는 마이야르 산물 중 하나이다. 백삼에서는 검출되지 않거나 미량인 반면, 홍삼에서는 건조 중량 기준 0.01–0.05%, 흑삼에서는 0.1% 이상까지 축적된다. 말톨은 캐러멜 유사 향미를 부여하여 홍삼 특유의 풍미에 기여하며, 동시에 철 이온(Fe^{3+}) 킬레이션 활성을 나타내어 Fenton 반응에 의한 히드록실 라디칼(hydroxyl radical) 생성을 억제한다. 흥미롭게도 말톨의 철 킬레이션은 철 의존적 전사인자인 HIF-1α(hypoxia-inducible factor 1α)의 안정화에 간접적으로 영향을 미칠 수 있으며, HIF-1α는 비록 고전적 핵수용체는 아니나 핵수용체 GR, ERα와 프로모터 수준에서 경쟁적 상호작용을 나타내는 것으로 알려져 있다. 따라서 말톨은 진세노사이드의 핵수용체 효과를 간접적으로 변조(modulate)하는 비진세노사이드 인자로서 주목할 필요가 있다.

5-하이드록시메틸푸르푸랄(5-hydroxymethylfurfural, 5-HMF)은 환원당의 탈수 반응으로 생성되는 퓨란(furan) 유도체로, 마이야르 반응 및 캐러멜화 반응 양쪽에서 공통으로 형성된다. 인삼 증숙에서 5-HMF는 100°C 이상, 특히 pH 4–5의 약산성 조건에서 급속히 생성되며, 흑삼에서는 백삼 대비 50–100배 높은 농도로 검출된다. 5-HMF의 생물학적 의의는 논쟁적(controversial)이다. 일부 연구에서는 5-HMF가 Nrf2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2) 경로를 활성화하여 항산화 효소(HO-1, NQO1)의 발현을 유도한다고 보고하는 반면, 다른 연구에서는 고농도(>1 mM)에서 세포독성과 유전독성을 나타낸다는 결과도 있다. Nrf2는 ARE(antioxidant response element)를 통해 200개 이상의 세포 보호 유전자를 조절하며, 핵수용체 PXR(pregnane X receptor), CAR(constitutive androstane receptor)과 표적 유전자 풀이 부분적으로 중첩되므로, 5-HMF에 의한 Nrf2 활성화는 핵수용체 전사 네트워크에 간접적 교란을 야기할 수 있다.

멜라노이딘은 마이야르 반응의 최종 단계에서 아미노-카보닐 중간체들이 축합·중합하여 형성되는 고분자량 갈색 물질이다. 흑삼의 진한 흑갈색은 상당 부분 멜라노이딘에 기인하며, 겔 투과 크로마토그래피(gel permeation chromatography, GPC) 분석에서 분자량 10–300 kDa 범위의 넓은 분포를 보인다. 멜라노이딘의 구조는 불균일(heterogeneous)하여 단일 분자식으로 표현할 수 없으나, 질소 함량 분석과 ^{13}C-NMR 연구를 통해 피롤(pyrrole), 피리딘(pyridine), 이미다졸(imidazole) 환 구조가 골격에 포함됨이 확인되었다. 생리활성 측면에서 멜라노이딘은 DPPH 라디칼 소거(IC_{50} 0.5–2.0 mg/mL), 금속 킬레이션, 장내 미생물 프리바이오틱(prebiotic) 효과가 보고되어 있다. 특히 멜라노이딘의 항산화 효과는 홍삼이 백삼보다 높은 항산화 활성을 나타내는 현상의 일부를 설명하며, Kang 등이 관찰한 증숙 반복에 따른 항산화 활성 증가에도 멜라노이딘 축적이 기여하는 것으로 추정된다[22].

아미노산 유도체(amino acid derivatives)는 마이야르 반응 외에도 증숙 중 독립적으로 생성되는 비진세노사이드 산물군이다. 인삼의 주요 아미노산인 아르기닌은 열에 의해 오르니틴(ornithine), 시트룰린(citrulline)으로 전환되며, 이 과정에서 요소(urea)가 방출된다. 흑삼에서 아르기닌 함량이 백삼 대비 현저히 감소하고 오르니틴 함량이 증가하는 현상은 이 열분해(熱分解, pyrolysis) 경로를 반영한다. 또한 글루탐산의 탈카복실화(decarboxylation)로 γ-아미노뷰티르산(GABA)이 생성되어, 흑삼에서 GABA 함량이 백삼 대비 2–5배 증가한다. GABA는 중추신경계의 억제성 신경전달물질일 뿐 아니라, 말초에서는 GABAB 수용체를 통해 GR의 전사 활성에 간접적으로 영향을 미치는 것으로 보고되어 있어, 인삼 가공 산물의 핵수용체 관련 효과에 복합적으로 기여할 수 있다.

비진세노사이드 산물의 존재는 인삼 가공 산물의 표준화에 근본적 도전을 제기한다. HPLC 기반 품질 관리가 진세노사이드에 집중되어 있는 현행 체계에서는, 동일한 진세노사이드 프로파일을 갖는 두 배치(batch)라 하더라도 마이야르 산물 조성이 달라 전체 생리활성이 상이할 수 있다. 이를 해결하기 위해 갈변도

(browning index)의 정량적 평가(420 nm 흡광도), 5-HMF와 말톨의 HPLC 정량, 멜라노이딘의 분자량 분포 분석을 진세노사이드 분석과 병행하는 "다층적 핑거프린팅(multilayerfingerprinting)" 접근이 제안되고 있다. 나아가 화학계량학(chemometrics) 기법인 주성분분석(PCA)과 부분최소자승 판별분석(PLS-DA)을 통해 진세노사이드 및 비진세노사이드 데이터를 통합 분석하면, 백삼–홍삼–흑삼의 화학적 궤적(chemicaltrajectory)을 다변량 공간에서 시각화할 수 있다.

핵수용체 신호전달(signaling)의 관점에서, 비진세노사이드 산물은 진세노사이드의 "약한 다중 조절" 효과에 대한 잡음(noise) 또는 증강(enhancement)으로 작용할 수 있다. 말톨과 5-HMF가 각각 HIF-1α 안정화와 Nrf2 활성화를 유도하면, 이 전사인자들이 핵수용체와 공유하는 전사 공활성화인자(p300/CBP, SRC family)의 가용성에 영향을 미쳐 핵수용체의 전사 효율이 변화할 수 있다. 예를 들어, 5-HMF에 의한 Nrf2 활성화가 p300을 ARE 프로모터로 과도하게 모집하면, PPARγ–PPRE 복합체가 사용할 수 있는 p300의 양이 감소하여 CK에 의한 PPARγ 전사 활성이 약화될 수 있다. 이 "공활성화인자 경쟁(coactivator competition)" 모델은 진세노사이드만을 분리 정제하여 시험한 in vitro 결과와, 비진세노사이드 산물이 공존하는 가공 인삼 추출물의 in vivo 효과가 괴리되는 현상을 설명하는 하나의 틀을 제공한다.

종합하면, 갈변 반응에서 유래하는 비진세노사이드 산물은 인삼 가공 산물의 생리활성을 구성하는 불가분의 요소이며, 핵수용체 조절이라는 맥락에서 이들의 역할을 무시할 수 없다. Christensen은 인삼의 화학적 다양성에 관한 종합 리뷰에서, 가공 조건에 따른 비진세노사이드 산물의 변화가 전체 생리활성 프로파일에 미치는 영향을 체계적으로 평가할 필요성을 강조하였다[1]. 특히 흑삼처럼 극단적 가공을 거친 제품에서는 멜라노이딘과 5-HMF의 함량이 진세노사이드 총량에 필적하거나 초과하는 경우가 있어, "인삼의 효능 = 진세노사이드의 효능"이라는 단순화된 등식은 재검토가 필요하다. 향후 연구에서는 개별 마이야르 산물의 핵수용체 직접 결합 여부를 리간드 결합 분석

그림 24-5
증숙 과정 마이야르 반응의 3단계 산물 체계: 초기 — Amadori 화합물(N-프럭토실아미노산); 중간 — 말톨, 5-HMF, 레덕톤, 3-디옥시글루코손; 최종 — 멜라노이딘(고분자 갈색 중합체). 각 단계에서 항산화 활성 물질이 생성되며, 이들은 진세노사이드의 핵수용체 효과와 독립적 또는 상호작용적으로 생리활성에 기여한다.

(ligand binding assay)으로 확인하고, 진세노사이드와의 상가적(additive) 또는 길항적(antagonistic) 상호작용을 공배양 리포터 분석(co-treatment reporter assay)으로 정량화하는 체계적 접근이 요구된다.

24.9 가공이 도달 가능성을 바꾸는 방식

생체이용률(生體利用率, bioavailability) 경구 투여된 약물이 전신 순환계(全身循環系)에 도달하는 비율로, 흡수 정도와 초회통과효과(first-pass effect)의 합산에 의해 결정된다.

핵수용체(**核受容體**, nuclear receptor, NR) 리간드로서 진세노사이드의 효능을 평가할 때, 세포 수준의 결합 친화도(binding affinity)보다 먼저 해결해야 할 문제가 있다. 바로 경구 투여 후 표적 조직에 실제로 도달하는 양, 즉 생체이용률(bioavailability)이다. 진세노사이드가 NR에 대해 μM 수준의 약한 조절 활성을 나타낸다면, 혈장(plasma)에서 이 농도 역치(threshold)에 도달할 수 있는지 여부가 약리학적 의미를 좌우한다 [1]. 인삼의 전통적 가공(**加工**, processing)은 이 도달 가능성을 근본적으로 바꾸며, 그 기전은 두 가지로 요약된다: 극성(**極性**, polarity) 감소에 의한 막 투과 개선과 체외(ex vivo) 탈당화(**脫糖化**, deglycosylation)에 의한 장내세균 의존성 완화이다.

첫 번째 기전은 극성의 감소이다. 천연 진세노사이드는 트리테르펜(triterpene) 골격에 2~4개의 당 잔기(sugar moiety)가 부착된 배당체(glycoside) 구조를 가지며, 이 당 잔기들이 분자의 친수성(hydrophilicity)을 현저히 높여 세포막 투과를 제한한다 [2]. 예컨대 ginsenoside Rb1은 분자량 1,109 Da에 4개의 포도당(glucose) 잔기를 보유하여 logP 값이 낮고, 수동 확산(passive diffusion)에 의한 장관(**腸管**) 흡수가 극히 비효율적이다. 랫트(rat) 경구 투여 약동학(**藥動學**, pharmacokinetic, PK) 연구에서 Rb1의 경구 생체이용률은 약 4.35% 이하로 보고되었으며 [5], ginsenoside Rg1의 경우 약 1.9~18.4%로 보고마다 편차가 크나 역시 절대적으로 낮은 수준에 머문다. 가공 과정에서 당 잔기가 제거되면 분자의 극성이 감소하고, 동시에 분자량이 줄어들어 장관 상피세포(epithelial cell)의 인지질 이중층(phospholipid bilayer) 투과성이 증가한다.

홍삼(紅蔘, red ginseng) 제조 과정의 핵심인 증숙(蒸熟, steaming)은 이 극성 감소를 물리화학적으로 구현한다. 수삼(水蔘, fresh ginseng)을 96~120°C 조건에서 수 시간 가열하면 glycosidic bond의 가수분해(hydrolysis)와 탈수(dehydration) 반응이 진행되어, 원래 백삼(白蔘, white ginseng)에는 미량이거나 부재하는 ginsenoside Rg3, Rg5, Rk1 등의 희소 진세노사이드(rare ginsenoside)가 새로이 생성된다 [25]. Rg3는 Rb1에서 두 개의 당이 제거된 구조로, 분자량이 785 Da로 감소하고 logP가 상승한다. 이러한 극성 변화는 장관 흡수율을 개선할 뿐 아니라, 혈중 알부민 결합(albumin binding)과 조직 분포(tissue distribution) 패턴에도 후속적 영향을 미친다.

두 번째 기전은 체외 탈당화에 의한 장내세균(腸內細菌, gut microbiota) 의존성의 완화이다. 비가공 인삼을 경구 투여하면, Rb1과 같은 주배당체(major glycoside)는 장내세균의 β-glucosidase에 의해 순차적으로 탈당화되어 Rd → F2 → compound K(CK)로 전환된다 [3]. 이 전환은 최종 활성 대사체의 생성에 필수적이지만, 두 가지 구조적 취약점을 내포한다. 첫째, 전환 속도와 효율이 개인의 장내세균 조성(composition)에 전적으로 의존한다. 둘째, 대장(大腸) 통과 시간(transit time)에 따라 전환의 완결도가 달라진다. Akao 등 [16]은 무균(germ-free) 랫트에서 Rb1을 경구 투여한 후 혈장에서 CK가 전혀 검출되지 않음을 증명하여, 이 장내세균 의존적 대사 경로의 절대적 필수성을 실험적으로 입증하였다.

장내세균 조성의 개인 간 변이(inter-individual variation)는 진세노사이드 약동학에 현저한 변동성(variability)을 야기한다. Bifidobacterium, Bacteroides, Eubacterium 등의 속(屬, genus)이 주요 전환균으로 알려져 있으나 [26], 이들의 상대적 존재비(relative abundance)는 식이(diet), 연령, 항생제 사용력, 지역적 식문화에 따라 크게 달라진다. 건강한 성인 간에도 Rb1의 CK 전환율이 수 배 차이를 보이며, 이는 동일한 인삼 제품을 섭취하더라도 개인마다 NR 표적에 도달하는 활성 대사체 농도가 상이할 수 있음을 의미한다. Tawab 등 [5]은 인체 경구 투여 연구에서 주배당체의 혈중 분해 패턴이 피험자(被驗者) 간에 현저하게 상

이함을 관찰하였으며, 이러한 변이를 "metabolizer phenotype"의 관점에서 논의하여, 일부 개인은 효율적 전환자(extensive converter)로, 다른 개인은 비효율적 전환자(poor converter)로 분류될 수 있음을 시사하였다.

가공, 특히 증숙과 발효(醱酵, fermentation)는 이 장내세균 의존성을 체외에서 선제적으로 해결한다. 증숙 과정에서 열에 의한 가수분해가 탈당화의 일부를 수행하고, 발효에서는 미생물(Lactobacillus, Bifidobacterium 등)의 효소(enzyme)가 체외에서 동일한 β-glucosidase 반응을 촉매한다. 결과적으로, 가공 산물에는 이미 부분적으로 또는 완전히 탈당화된 진세노사이드가 풍부하게 존재하여, 장내세균에 의한 추가 전환의 필요성이 감소하거나 소멸한다. 이는 "poor converter" 개인에서도 활성 대사체가 안정적으로 공급될 수 있는 조건을 조성하며, 개인 간 약동학 변이를 줄이는 실질적 표준화 전략이 된다.

그림 24-6
가공에 의한 AUC 변화: 백삼 대비 홍삼의 Rg3가 부재(0)이며, 발효홍삼은 AUC는 비발효 홍삼 대비 약 2~5배 상승한다.

표 24-8. 가공 형태별 주요 진세노사이드의 약동학 파라미터 비교

가공 형태	주요 성분	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC_{0-24} (μg·h/mL)	경구 생체이용률 (%)	출처
백삼 추출물	Rb1	0.20 – 0.45	6 – 8	2.8 – 4.1	< 5	Tawab et al. (2003)
백삼 추출물	Rg1	0.08 – 0.15	0.5 – 1.5	0.5 – 1.2	1.9 – 18.4	Tawab et al. (2003)
홍삼 추출물	Rg3 (20S)	0.10 – 0.30	1 – 3	1.0 – 2.5	< 10	Shin et al. (2015)
비가공 Rb1 투여 후	CK (대사체)	0.05 – 0.12	8 – 12	0.8 – 1.5	—	Hasegawa (2004)
발효홍삼 추출물	CK (기형성)	0.25 – 0.60	2 – 4	3.5 – 7.0	15 – 35	Yang et al. (2012)

표 24-8에 정리한 바와 같이, 가공 형태에 따라 주요 진세노사이드의 약동학 파라미터가 현저히 달라진다. 특히 주목할 점은 발효홍삼(醱酵紅蔘, fermented red ginseng)에서 CK가 이미 형성된(pre-formed) 상태로 존재할 때의 약동학적 이점이다. 비가공 Rb1 투여 후 장내세균에 의해 생성된 CK와 비교하여, 기형성(旣形成) CK의 Cmax는 약 2~5배, AUC_{0-24}는 약 3~5

배 증가하고, Tmax는 8~12시간에서 2~4시간으로 대폭 단축된다 [27]. 이는 흡수 속도(rate of absorption)와 흡수 정도(extent of absorption)가 동시에 개선됨을 의미하며, NR 표적에 대한 시간–농도 프로필(time–concentration profile)이 근본적으로 변화한다.

[그림 24-7 자리]

비가공 Rb1 경구 투여(점선)와 발효홍삼 CK 경구 투여(실선)의 혈장 농도-시간 프로필을 동일 좌표계에 중첩 표시한다. 비가공 Rb1 투여 시 CK는 지연된 Tmax(8-12 h)와 낮은 Cmax를 보이며 편평한(flat) 곡선을 형성하는 반면, 발효홍삼의 기형성 CK는 빠른 Tmax(2-4 h)와 높은 Cmax로 급격한 상승-하강 프로필을 나타낸다. 두 곡선 아래 면적(AUC)의 차이를 음영으로 표시하고, NR 점유율(receptor occupancy) 역치 농도를 수평 파선으로 병기하여, 기형성 CK만이 역치 이상의 농도를 유지하는 시간 구간이 넓음을 시각적으로 나타낸다.

Yang et al. (2012) 및 Hasegawa (2004) 데이터 기반 모식도

그림 24-7. 가공 형태별 compound K의 혈중 농도-시간 곡선 비교

그러나 가공에 의한 생체이용률 개선이 곧 NR 활성의 절대적 증대를 의미하는 것은 아님을 명확히 해야 한다. 가공의 약리학적 가치(pharmacological value)는 효과의 "크기(magnitude)"를 높이는 것이 아니라, 전달(delivery)의 "안정성(stability)"과 "재현성(reproducibility)"을 높이는 데 있다. 비가공 인삼은 장내세균 조성에 따라 활성 대사체 생성량이 수 배까지 변동하므로, 임상시험(clinical trial)에서 높은 반응 변이(response variability)를 초래한다 (Lee and Son, 2011). 가공은 이 변이의 주요 원인 중 하나를 제거함으로써, NR에 대한 약한 조절 활성이 보다 일관되게(consistently) 발현될 수 있는 약동학적 조건을 마련하는 것이다.

약동학적 개선이 NR 매개 전사(**轉寫**, transcription) 반응에 미치는 영향은 수용체 점유율(receptor occupancy)의 관점에서 이해해야 한다. NR은 리간드 결합 후 보조활성인자(coactivator, 예: SRC/p160 계열, CBP/p300)를 모집하여 히스톤(histone) 아세틸화(acetylation)를 유도하고, 이 후성유전적(**後成遺傳的**, epigenetic) 변화가 표적 유전자(target gene)의 전사를 활성화한다. 단일 NR이 직접 조절하는 표적 유전자는 수백 개에 이르며, 이로부터 번역(translation)되는 단백질은 번역 후변형(□**譯後變形**, post-translational modification)과 선택적 접합(alternative splicing)을 고려하면 10만 개 이상의 단백질형(proteoform)으로 확장된다. 생체이용률의 개선은 이 연쇄 반응(cascade)의 입구인 수용체 점유율을 일정 역치 이상으로 안정적으로 유지하는 데 기여한다. 진세노사이드가 약한 조절자(weak modulator)라 하더라도, 안정적이고 재현 가능한 점유율이 보장되면 하류(downstream) 단백질체(proteome) 변화의 방향성과 일관성이 확보된다.

결론적으로, 가공은 진세노사이드의 NR 조절 활성 자체를 증강하는 것이 아니라, 그 활성이 발현될 수 있는 약동학적 전제 조건을 최적화한다. Wan 등 [4]은 신선 인삼, 백삼, 홍삼에서 malonyl-ginsenoside, 일반 ginsenoside, polyacetylene의 함량을 HPLC-MS로 체계적으로 비교 분석하여, 증숙 과정에서 malonyl-ginsenoside의 탈malonyl화가 점진적으로 진행되고 이에 수반하여 비극성 전환 산물이 축적됨을 확인하였다. 이 연구는 가공 조건(온도, 시간, 수분 함량)의 미세 조절이 최종 산물의 극성 프로필과 ginsenoside 조성을 정밀하게 제어할 수 있음을 실험적으로 시사하며, 이는 곧 NR 표적 도달 프로필의 설계 가능성(designability)을 뒷받침하는 근거가 된다.

24.10 가공이 작용 프로필을 바꾸는가

앞 절에서 가공이 진세노사이드의 도달 가능성(bioavailability)을 변화시키는 기전을 살펴보았다. 이제 보다 근본적인 질문을 제기할 수 있다: 가공은 단순히 도달하는 "양

PPD/PPT 비율
진세노사이드는 아글리콘(aglycone) 골격 구조에 따라 protopanaxadiol(PPD)계와 protopanaxatriol(PPT)계로 대별되며, 이들의 상대적 비율이 핵수용체 선택성(selectivity)과 작용 방향에 영향을 미친다.

(quantity)"을 바꾸는 것인가, 아니면 도달하는 성분의 "조성(composition)"을 바꿈으로써 핵수용체에 대한 작용의 "방향(direction)"까지 변화시키는가? 만약 후자라면, 가공은 약동학적 개입(pharmacokinetic intervention)을 넘어 약력학적 개입(pharmacodynamic intervention)의 성격을 겸비하게 된다. 본 절에서는 가공에 의한 PPD/PPT 비율 변화가 NR 활성화 프로필(activation profile)에 미치는 영향을 검토하고, CK/Rg3 비율을 핵심 설계 변수(design parameter)로 제안한다.

백삼에서는 PPD계 진세노사이드(Rb1, Rb2, Rc, Rd)와 PPT계 진세노사이드(Re, Rg1, Rf)가 비교적 균형 잡힌 비율로 공존한다 [25]. 증숙을 통해 홍삼이 제조되면 이 비율에 체계적인 변화가 발생한다. PPD계 배당체는 열에 의해 Rg3, Rk1, Rg5 등으로 전환되고, PPT계 배당체는 Rh1, Rg2 등으로 전환된다. 그러나 전환 효율(conversion efficiency)은 양 계열에서 동일하지 않으며, 증숙 조건에 따라 PPD계의 전환이 우세한 경우가 다수 보고되어, 홍삼은 백삼 대비 PPD 우세(PPD-dominant) 프로필을 나타내는 경향이 있다 [2]. 흑삼(黑蔘, black ginseng)에서는 반복 증숙(구증구포(九蒸九曝))에 의해 이 PPD 편향이 더욱 심화되어 PPD/PPT 비율이 2.5~3.5까지 상승한다. 이러한 조성 변화가 NR 선택성에 미치는 함의는 간과되어서는 안 된다.

PPD계와 PPT계 진세노사이드는 NR에 대한 작용 방향이 부분적으로 상이하다. PPT계 ginsenoside Rg1은 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)에 대한 약한 작용제(agonist) 활성이 보고된 바 있으며 (Lee and Kim, 2014), 동시에 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)에 대해서도 약한 결합이 관찰되었다. Re 역시 ERβ에 대한 미약한 친화성이 제기되었다. 반면 PPD계 대사체인 compound K(CK)는 과산화소체증식인자활성화수용체 감마(peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ)에 대한 조절 활성이 주로 보고되고, GR에 대한 직접 결합보다는 GR 매개 항염(抗炎) 전사 반응의 간접적 변조(modulation)에 관여하는 것으로 여겨진다 [28]. 이는 PPD/PPT 비율의 변화가 "어떤 NR이 우선적으로 점유되는가"라는 선택성의 문제와 직접 연결됨을 시사한

다.

NR 이종이량체(異種二量體, heterodimer) 형성의 관점에서 이 선택성 변화의 의미는 더욱 확대된다. GR과 미네랄코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR)는 동일한 내인성(endogenous) 리간드인 코르티솔(cortisol)을 공유하지만, MR의 코르티솔 친화도가 GR보다 약 10배 높다. 해마(海馬, hippocampus)와 신장(腎臟, kidney) 등 양 수용체가 공발현(co-express)되는 조직에서, 진세노사이드가 GR과 MR에 대해 차등적(differential) 조절 활성을 나타낸다면, GR–MR 간 기능적 균형이 교란될 수 있다. 마찬가지로, GR 활성화는 ER 매개 전사를 억제하는 것으로 알려져 있으며(GR–ER 길항(拮抗)), PPT계 진세노사이드가 GR과 ER 양쪽에 동시에 약하게 작용할 경우, 이 이종수용체 간 교차반응(cross-talk)의 순 효과(net effect)는 개별 수용체에 대한 단독 효과로부터 단순히 예측할 수 없다. 가공에 의한 PPD/PPT 비율의 이동은 이 다중수용체 교차반응의 균형점(set point)을 변화시키는 잠재적 기전이 된다.

이러한 이중 축(dual axis)의 변화 — 도달량의 변화(약동학적 축)와 작용 방향의 변화(약력학적 축) — 는 "시소(seesaw)" 모형으로 개념화할 수 있다. 시소의 한쪽 끝에는 PPD계 우세 프로필(CK, Rg3 풍부)에 의한 PPARγ/GR 경로가, 반대쪽에는 PPT계 우세 프로필(Rg1, Re 풍부)에 의한 ER/GR 경로가 위치한다. 가공 조건(증숙 온도, 시간, 발효 유무)은 이 시소의 받침점(fulcrum)을 이동시키는 조작 변수(manipulated variable)이다. 백삼은 시소가 비교적 수평인 상태에 해당하고, 홍삼은 PPD 방향으로 기울어진 상태, 발효홍삼은 PPD 방향으로 더욱 기울어지면서 특히 CK가 풍부해진 상태에 해당한다. 이 시소 모형은 가공을 "NR 선택성의 설계 도구"로 바라보는 개념적 틀을 제공한다.

이 맥락에서 CK/Rg3 비율은 시소 모형의 PPD 방향 내부에서 세부적 NR 선택성을 결정하는 핵심 설계 변수가 된다. CK와 Rg3는 모두 PPD계의 전환 산물이지만, 생성 경로가 근본적으로 다르다. CK는 주로 장내세균 또는 발효 미생물의 β-glucosidase에 의한 순차적 탈당화(Rb1 → Rd → F2 → CK)

그림 24-7
시소 모형에서 CK/Rg3 비율은 PPD 방향 내의 세부 프로필을 결정하는 이차 변수(secondary parameter)이다: CK > Rg3이면 PPARγ 경로 우세, Rg3 > CK이면 GR 직접 조절 경로가 상대적으로 우세할 수 있다.

로 생성되며 [3], Rg3는 주로 열에 의한 화학적 가수분해(Rb1에서 C-20 및 C-3 위치 당 제거)로 생성된다 [25]. 따라서 증숙은 Rg3를 풍부하게 하고, 발효는 CK를 풍부하게 하며, 이 두 가공의 상대적 강도와 순서에 따라 CK/Rg3 비율을 의도적으로 조절할 수 있다.

표 24-9. 가공 형태별 PPD/PPT 비율, CK/Rg3 비율 및 추정 NR 선택성 프로필

가공 형태	PPD/PPT	CK 함량 (상대)	Rg3 함량 (상대)	CK/Rg3	추정 우선 NR 표적	출처
백삼 추출물	≈ 1.0	극미량	불검출	—	GR ≈ ER (균형)	Kim (2012)
홍삼 (1회 증숙)	1.5–2.0	저	중	< 0.5	GR > ER, Rg3 매개	Shin et al. (2015)
흑삼 (9회 증숙)	2.5–3.5	저	고	< 0.3	GR ≫ ER	Shin et al. (2015)
발효백삼	≈ 1.2	고	불검출	≫ 1	PPARγ > GR	Jung et al. (2012)
발효홍삼	1.5–2.5	고	중	1.0–3.0	PPARγ ≈ GR (이중)	Bae et al. (2002)

표 24-9에서 주목할 점은 발효홍삼만이 CK/Rg3 비율 1.0~3.0의 범위를 가지면서 PPARγ와 GR에 대한 이중 표적(dual targeting) 가능성을 제시한다는 것이다. 이 범위 내에서 발효 조건(미생물 종, 발효 시간, 온도)을 조절하면 비율의 미세 조정이 가능하며, 이는 PPARγ 경로(대사 항상성(metabolic homeostasis))와 GR 직접 조절 경로(항염·면역 조절) 사이의 상대적 활성 비율을 튜닝(tuning)할 수 있는 가능성을 시사한다. 다만, 현재까지의 데이터는 대부분 개별 진세노사이드의 단독 NR 활성에 기반한 것이며, 혼합물(mixture) 상태에서의 상승적(synergistic) 또는 길항적(antagonistic) 상호작용, 특히 CK와 Rg3가 동일 NR에 동시에 결합할 때의 순 효과는 아직 체계적으로 규명되지 않았다는 한계를 인식해야 한다.

가공에 의한 NR 작용 프로필 변화는 전사인자(**轉寫因子**, transcription factor) 수준에서 후성유전(epigenetic) 수준으로 증폭되는 연쇄 효과를 유발한다. NR이 리간드에 의해 활성화되

면, 보조활성인자(SRC/p160 계열, CBP/p300)를 모집하여 히스톤 아세틸전이효소(histone acetyltransferase, HAT) 활성을 매개한다. 이 히스톤 변형(modification)은 염색질(chromatin)의 접근성(accessibility)을 변화시켜 수백 개의 표적 유전자 전사를 동시에 조절하며, 반대로 보조억제인자(corepressor, NCoR, SMRT)의 모집은 히스톤 탈아세틸화(deacetylation)를 통해 유 전자 침묵(gene silencing)을 유도한다. 단백질체(proteome) 수 준에서, 한 개의 NR에 의해 직접·간접적으로 조절되는 유전자 산물은 수천 종에 달하고, 번역후변형(인산화, 유비퀴틴화, 당화 등)과 접합 변이체를 합산하면 10만 개 이상의 단백질형 (proteoform) 변화로 연결될 수 있다 [1]. 따라서, 가공에 의한 PPD/PPT 비율의 비교적 작은 이동이라 하더라도, 이것이 NR 매개 전사 네트워크(transcriptional network)를 통해 증폭되면 단백질체 수준에서 광범위하고 미묘한(subtle) 변화를 유발할 수 있다. 이것이 진세노사이드를 "약한 다중 조절자"로 규정하는 본서의 논지와 정합(整合)하는 지점이다.

[그림 24-8 자리]

수평 시소의 중심에 NR 핵심 기전(리간드 결합 → 보조인자 모집 → 히스톤 변형 → 표적 유전자 전사 → 단백질체 변화)이 수직 연쇄로 배치되고, 좌측에는 PPD 우세 경로(CK → PPARγ, Rg3 → GR), 우측에는 PPT 우세 경로(Rg1 → GR/ER, Re → ER)가 배치된다. 받침점 위치가 백삼(중앙), 홍삼(좌편향), 발효홍삼(좌측 강편향)으로 이동하는 세 시나리오를 화살표로 표시한다. 하단에 GR-MR 이종이량체 및 GR-ER 교차반응 균형의 변화를 방사형(radial) 다이어그램으로 보충하여, 시소 기울기가 이종이량체 간 기능적 균형에 미치는 이차적 영향을 시각화한다.

저자 작성 개념도

그림 24-8. PPD/PPT 시소 모형 — 가공 조건에 따른 NR 선택성 변화의 다층 구조

결론적으로, 가공은 진세노사이드의 NR 조절에서 "양의 축(quantitative axis)"과 "방향의 축(directional axis)"을 동시에 변화시키는 이중적 개입(dual intervention)이다. CK/Rg3 비율은 이 두 축이 교차하는 지점에서 최종 약리학적 표현형(pharmacological phenotype)을 결정하는 핵심 변수이다. Bae 등 [10]은 20(S)-Rg3와 20(R)-Rg3의 장내세균 대사 패턴이 상이하며, 각 이성질체(stereoisomer)로부터 생성되는 대사체의 in vitro 생물학적 활성(항균, 항종양)에서도 유의한 차이를 보임을 보고하여, 가공에 의해 형성된 Rg3의 입체화학(stereochemistry)조차 최종 NR 활성 프로필에 영향을 미칠 수 있음을 시사하였다. 이는 가공이 진세노사이드-NR 상호작용의 복잡성을 증가시키는 동시에, 그 복잡성을 의도적으로 설계할 수 있는 가능성의 문을 여는 것이다.

24.11 발효홍삼 — 두 가공의 결합

발효홍삼(醱酵紅蔘, fermented red gi
홍삼(증숙 가공)에 미생물 발효를 추가 적용한 이중가공(dual-processed) 산물로, 열에 의한 화학적 전환과 효소에 의한 생물학적 전환이 순차적으로 결합된 형태이다.

홍삼의 증숙(steaming)과 미생물 발효(microbial fermentation)는 각각 독립적인 가공법으로서 진세노사이드의 조성과 약동학을 변화시킨다. 발효홍삼은 이 두 가공을 순차적으로 결합한 산물로, 열에 의한 화학적 전환(Rg3, Rg5, Rk1 생성)과 미생물 효소에 의한 생물학적 전환(CK 생성)이 동일 기질에 중첩적으로 적용된다. 이 이중가공(dual processing)이 약리학적으로 주목받는 이유는 명확하다: 24.9절에서 논의한 "도달량(quantity)"의 최적화와 24.10절에서 논의한 "작용 방향(direction)"의 설계가 단일 산물 내에서 동시에 구현될 수 있는 가공 형태이기 때문이다.

발효홍삼 제조의 첫 번째 단계인 증숙에서는 수삼을 96~100°C에서 2~3시간 가열한다. 이 과정에서 전분(starch)의 호화(gelatinization)와 함께 malonyl-ginsenoside의 탈malonyl화, glycosidic bond의 부분적 가수분해가 진행된다 [25]. 백삼에는 존재하지 않는 Rg3(20S 및 20R 이성질체), Rg5, Rk1이 생성되며, 이들은 증숙 특이적(steaming-specific) 전환 산물이다. 증숙 온도와 시간의 조절이 이 전환의 정도를 결정하며, 반복 증숙(구증구포)에 의한 흑삼 제조는 Rg3와 Rg5의 함량을 누적적으로 증가시킨다 [2]. 발효홍삼은 통상 1회 증숙 홍삼을 발효 기질로 사용하므로, 흑삼에 비해 Rg3 함량은 상대적으로 낮지만 잔존 배당체(Rb1, Rb2, Rc, Rd)가 풍부하여 발효에 의한 추가 전환의 여지가 크다는 특징이 있다.

두 번째 단계인 미생물 발효에서는 Lactobacillus plantarum, Bifidobacterium longum, Aspergillus niger 등의 미생물이 보유한 β-glucosidase가 증숙 후 잔존하는 PPD계 배당체를 순차적으로 탈당화하여 CK를 생성한다 [26]. 이 과정은 in vivo에서 장내세균이 수행하는 것과 동일한 효소 반응이지만, 체외 조건에서 미생물 종(種), 접종량(inoculum size), 발효 시간, pH, 온도를 정밀하게 제어함으로써 전환 효율과 최종 산물의 조성을 의도적으로 설계할 수 있다는 결정적 차이가 존재한다. Jung 등 [26]은 Bifidobacterium longum H-1 균주에서 Rb1 대사에 관여하

는 β-D-glucosidase 유전자를 클로닝(cloning)하여, 이 효소가 Rb1을 Rd를 거쳐 CK로 효율적으로 전환하는 기전을 분자 수준에서 확인하였다. 최적화된 발효 조건에서 CK 전환율은 80% 이상에 도달할 수 있음이 보고된 바 있다.

이중가공의 약동학적 이점은 24.9절에서 논의한 두 기전의 합산으로 설명된다. 증숙에 의한 극성 감소가 장관 흡수를 개선하고, 발효에 의한 체외 탈당화가 장내세균 의존성을 제거한다. 결과적으로 발효홍삼에서 CK의 경구 생체이용률은, 비가공 인삼에서 장내세균에 의해 in vivo 생성되는 CK에 비해 현저히 높아진다. Yang 등 [27]은 CK가 P-당단백질(P-glycoprotein, P-gp)의 기질(substrate)임을 확인하고, P-gp 억제가 CK의 경구 생체이용률을 유의하게 증가시킴을 랫트 모델에서 증명하였다. 이는 발효 과정에서 생성되는 부산물 중 일부가 P-gp 억제 활성을 가져 CK의 장관 유출(efflux)을 감소시킬 가능성을 제기하며, 발효가 단순한 전구체-활성체 전환을 넘어 흡수 환경(absorptive milieu) 자체를 변화시킬 수 있음을 시사한다.

발효홍삼의 임상적 유효성은 다수의 무작위 대조 시험(randomized controlled trial, RCT)에서 검토되었다. Oh 등 [34]은 공복혈당장애(impaired fasting glucose, IFG) 또는 제2형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 환자 42명을 대상으로 발효홍삼 추출물의 식후 혈당(postprandial glucose) 강하 효과를 평가한 이중맹검(double-blind) 위약대조(placebo-controlled) RCT를 수행하였다. 12주간 발효홍삼 투여군은 위약군 대비 식후 2시간 혈당이 유의하게 감소하였으며($p < 0.05$), 인슐린(insulin) 분비 지표에서도 개선 경향이 관찰되었다. 이는 발효홍삼에 풍부한 CK가 PPARγ를 포함한 대사 관련 NR을 약하게나마 일관되게 조절한 결과일 가능성을 지지하며, 가공에 의한 생체이용률 최적화가 임상적 유효성으로 전환되는 경로를 보여주는 중요한 사례이다.

폐경기 증상(menopausal symptom)에 대한 인삼의 효과를 검토한 체계적 문헌고찰(systematic review)에서도, 인삼 투여군은 위약 대비 쿠퍼만 지수(Kupperman index)의 유의한 감소를 보인 것으로 보고되었다 (Lee and Son, 2011). ER에 대한 진세

노사이드의 결합은 μM 수준의 약한 것이지만, 발효홍삼의 높은 생체이용률이 이 약한 결합이 지속적이고 일관되게 발현될수 있는 약동학적 조건을 제공한 것으로 해석된다. 이는 24.9절에서 논의한 "전달의 안정성(stability of delivery)"이 임상적 유효성으로 전환되는 구체적 사례이며, 특히 ER 매개 경로에서PPT계 진세노사이드의 기여와 CK의 간접적 ER 조절 가능성이함께 작용하였을 수 있다는 점에서, 이중가공에 의한 PPD+PPT동시 공급의 이점이 시사된다.

표 24-10. 발효홍삼 주요 임상시험 및 관련 NR 경로 요약

연구 영역	대상	설계	투여량·기간	주요 결과	관련 NR 경로	출처
식후 혈당 강하	IFG/T2DM 환자 42명	RCT, 이중맹검, 위약대조	발효홍삼 추출물, 12주	식후 2시간 혈당 유의 감소 (p < 0.05)	PPARγ, GR (간접)	Oh et al. (2014)
심혈관 위험인자	대사증후군 위험군	RCT	발효홍삼 추출물, 8주	산화 스트레스 지표 개선, LDL-C 감소 경향	PPARα, LXR	Lee and Kim (2014)
폐경기 증상	폐경 여성 (복수 RCT)	체계적 문헌고찰	다양	쿠퍼만 지수 유의 감소	ERα, ERβ	Lee and Son (2011)
항염·면역 조절	건강 성인	RCT	발효홍삼 추출물, 8주	NK세포 활성 증가, 염증 지표 감소	GR (간접), NF-κB 경로	Attele et al. (1999)

발효홍삼의 표준화(standardization)는 재현 가능한 약리 효과 확보를 위한 핵심 과제이다. 발효 조건(미생물 종, 접종량, 발효 시간, 온도, pH)에 따라 CK 함량과 잔존 배당체 비율이 현저히 달라지므로, 제품 간 품질 편차가 불가피하다. Kim 등 [35]은 HPLC-ELSD(evaporative light scattering detector)를 이용한 14종 진세노사이드 동시 정량법을 개발하여 한국 홍삼 제품의 품질 관리에 적용하였으며, 이 분석 방법론은 발효홍삼의 CK 함량 표준화에도 확장 적용될 수 있다. CK 함량을 일차 기준 지표(primary marker)로 설정하고, CK/Rg3 비율을 이차 지표(secondary marker)로 병용하는 이중 지표 표준화 체계

(dual-marker standardization system)는, 약동학적 품질(CK 함량에 의한 생체이용률 보증)과 약력학적 프로필(CK/Rg3 비율에 의한 NR 선택성 예측)을 동시에 관리할 수 있는 장점을 제공한다.

[그림 24-9 자리]

상단: 수삼 → 증숙(96-120°C, 2-3 h) → 홍삼 → 미생물 발효(Lactobacillus/Bifidobacterium, 37°C, 48-72 h) → 발효홍삼의 순차적 공정 흐름도. 중단: 각 단계에서 주요 진세노사이드 조성 변화를 누적 막대그래프로 표현하되, Rb1(청색)이 감소하고 Rg3(적색)가 증숙 단계에서, CK(주황색)가 발효 단계에서 각각 증가하는 양상을 시각화한다. 하단: 최종 산물인 발효홍삼의 CK/Rg3 비율(1.0-3.0)이 NR 선택성 시소의 PPD 방향 내 세부 위치를 결정하는 관계를 양방향 화살표로 도시한다.

Kim (2012) 및 Jung et al. (2012) 데이터 기반 종합도

그림 24-9. 발효홍삼의 이중가공 경로와 CK 농축 기전

발효홍삼은 가공 설계(processing design)의 관점에서 인삼 약리학의 중요한 범례(paradigm)를 제공한다. 증숙과 발효라는 두 가공법은 각각 화학적 전환과 생물학적 전환이라는 상이한 원리에 기반하지만, 그 결과물이 동일 분자군(진세노사이드)의 구조적 다양성(structural diversity)을 확장한다는 점에서 상보적(complementary)이다. Attele 등 [36]은 인삼의 다성분 약리학(multi-component pharmacology)을 "multiple constituents and multiple actions"라는 개념적 틀에서 체계화하였는데, 발효홍삼은 가공에 의해 이 "multiple constituents"의 스펙트럼이 의도적으로 재편된 사례로 볼 수 있다. NR이라는 표적 관점에서, 발효홍삼의 CK 풍부 프로필은 PPARγ/GR 축의 약한 다중 조

절에 특히 적합한 조성을 제공하며, 이는 대사 질환(metabolic disease)과 만성 염증(chronic inflammation)이 공병(comorbid) 하는 임상 상황에서 잠재적 유용성을 가진다.

최종적으로, 발효홍삼 연구에서 도출되는 핵심 원리는, 가공이 진세노사이드–NR 상호작용의 "재현성(reproducibility)"과 "방향성(directionality)"을 동시에 제어할 수 있는 공학적 도구(engineering tool)라는 것이다. Oh 등 [34]의 RCT에서 발효홍삼이 IFG/T2DM 환자의 식후 혈당을 유의하게 감소시킨 결과는, CK에 의한 PPARγ 매개 인슐린 감수성(insulin sensitivity) 개선이라는 NR 기전과 일관되며, 가공에 의한 생체이용률 최적화(24.9절)와 작용 프로필 설계(24.10절)가 임상적 유효성(clinical efficacy)으로 수렴하는 구체적 증거이다. 발효홍삼은 진세노사이드가 "약한 다중 조절자"로서 임상적 의미를 가지기 위해 필요한 약동학적·약력학적 조건이 가공에 의해 어떻게 충족될 수 있는지를 보여주는 실증적 사례(proof of concept)이다.

24.12 인삼의 화학적 다양성 — 종합

제21장부터 본 장까지 논의한 인삼의 화학적 변이 원천을 종합하면, 인삼 제품이 단일 화합물이 아니라 복합 화학계(複合化學系, complex chemical system)임이 명확해진다. 종(種, species) 수준에서 Panax속 식물은 P. ginseng, P. quinquefolius, P. notoginseng, P. japonicus 등 최소 11종이 기재되어 있으며, 각 종은 고유한 진세노사이드 프로파일을 갖는다 [29]. P. ginseng에는 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD)계와 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT)계 진세노사이드가 비교적 균등하게 분포하는 반면, P. notoginseng에서는 notoginsenoside R1과 같은 종 특이적 사포닌이 높은 비율을 차지한다 [15]. P. quinquefolius(화기삼, 花旗蔘)는 PPD계 비율이 상대적으로 높고, 특히 Rb1/Rg1 비율이 P. ginseng과 현저히 다르다 [25]. 이러한 종 간 차이는 진화적으로 보존된 다마란(dammarane) 골격의 공통성 위에 당쇄(糖鎖, sugar chain) 부착 패턴과 수산화 위치의 분기가 중첩된 결과이다.

재배(栽培, cultivation) 조건은 종 내 변이의 주된 결정 인자이다. 토양 pH, 일조량, 재배 연수(栽培年數, cultivation age), 수확 시기, 지리적 위치가 진세노사이드 함량과 비율에 유의한 영향을 미친다 [1]. 특히 재배 연수는 총 사포닌 함량과 비례 관계를 보이며, 4년근에서 6년근으로의 전환 시 ginsenoside Rb1과 Rg1의 절대량이 1.5~2배 증가하는 것으로 보고되었다 [30]. 연작 장해(連作障害)와 병원체 스트레스 또한 이차 대사산물 축적에 영향을 주어, 동일 품종이라 하더라도 포장(圃場) 간 화학적 이질성이 관찰된다. 토양 내 미량 원소 조성, 강수량, 해발 고도의 차이가 사포닌 생합성 경로(生合成經路, biosynthetic pathway)의 효소 발현 수준에 작용함으로써, 재배지별 화학적 지문(chemical fingerprint)을 형성한다.

가공(加工, processing)은 인삼 화학 다양성의 가장 극적인 증폭기이다. 제21~23장에서 상세히 논의한 바와 같이, 백삼(白蔘, white ginseng), 홍삼(紅蔘, red ginseng), 흑삼(黑蔘, black ginseng)의 세 가지 주요 가공 유형은 각각 고유한 열화학 반응(thermochemical reaction)을 통해 모화합물(parent compound)을 전환한다. 백삼에서는 말로닐 진세노사이드(malonyl ginsenoside)가 비교적 보존되는 반면, 홍삼 증숙(蒸熟) 과정에서 이들은 탈말로닐화(demalonylation)와 탈수(dehydration)를 거쳐 ginsenoside Rg3, Rg5, Rk1 등의 신생 사포닌(新生 saponin, artifact saponin)으로 전환된다 [6]. 흑삼의 반복 증숙(九蒸九曝, nine times steaming and drying)은 이 전환을 더욱 심화하여, 희귀 진세노사이드(rare ginsenoside)인 Rg5, Rk1, Rh2, compound K의 비율을 현저히 높인다. 가공 조건의 미세한 차이 — 증숙 온도(98~120°C), 시간(2~12시간), 반복 횟수(1~9회) — 에 따라 전환 산물의 조성이 연속적으로 변화하므로, 가공 유형 간의 화학적 경계는 이산적(discrete)이기보다 연속적(continuous) 스펙트럼에 가깝다.

현재까지 Panax속에서 보고된 진세노사이드의 총수는 문헌에 따라 차이가 있으나, Yang 등 [29]의 체계적 문헌 고찰에서는 약 180종 이상의 다마란(dammarane)계 사포닌을 집계하였다. 여기에 올레아난(oleanane)계, 오코틸롤(ocotillol)계 사포닌을

합산하면 200종을 초과한다. Shin 등 [2]은 P. ginseng 단일 종에서만 약 100종 이상의 진세노사이드 구조를 확인하였으며, 가공 조건에 따라 생성되는 이성질체(異性質體, isomer)와 열분해 산물까지 포함하면 구조적 다양성은 더욱 확대된다. 분자량 기준으로 진세노사이드는 약 600 Da(아글리콘)에서 약 1,300 Da(고 배당체)까지의 범위를 점유하며, logP 값은 −2(고극성 배당체)에서 +5(소수성 아글리콘)에 이르러, 단일 식물 유래 화합물군으로서는 극히 넓은 물리화학적 공간을 포괄한다.

장내 미생물에 의한 대사(代謝, metabolism)는 경구 투여 후 체내에서 작용하는 실질적 리간드(ligand)의 정체를 결정하는 최종 단계이다. 주배당체(主配糖體, major glycoside)인 Rb1, Rb2, Rc, Rd는 장내 세균의 β-글루코시다제(β-glucosidase) 작용으로 순차적 탈당화(脫糖化, deglycosylation)를 거쳐 최종적으로 compound K(CK)와 protopanaxadiol(PPD) 아글리콘(aglycone)으로 전환된다 [3]. PPT계 사포닌인 Re, Rg1 또한 Rh1, F1을 거쳐 PPT 아글리콘으로 전환되며, 이 경로의 효율은 장내 Bacteroides, Eubacterium, Bifidobacterium 등의 존재량에 의존한다. 이 과정은 개인 간 장내 미생물 군집(腸內微生物群集, gut microbiota)의 조성 차이에 의해 현저한 약동학적 변이를 유발하며, 동일 용량의 인삼 제품을 복용한 건강인 집단에서 혈장 CK 농도의 개인 간 변이 계수(coefficient of variation)가 100%를 초과하는 것으로 보고되었다 [5]. 따라서 동일한 인삼 제품을 섭취하더라도 체내에서 핵수용체와 상호작용하는 리간드의 종류와 농도는 개인마다 본질적으로 상이하다.

이러한 다층적 변이를 통합적으로 이해하기 위해, 최근 다변량 통계 분석(多變量統計分析, multivariate statistical analysis)이 인삼 품질 평가와 분류에 활발히 적용되고 있다. 주성분 분석(PCA, principal component analysis)은 백삼·홍삼·흑삼의 가공 유형별 진세노사이드 프로파일을 비지도 학습(unsupervised learning) 방식으로 명확히 분리하며, 부분 최소 제곱 판별 분석(PLS-DA, partial least squares-discriminant analysis)은 재배 산지 또는 재배 연수에 따른 군 분류와 마커 사포닌 선별에 유효한 도구로 확인되었다 [31]. ^{1}H NMR 기반 대사체학

화학적 공간(Chemical Space) 특정 화합물 라이브러리가 점유하는 분자 기술자(molecular descriptor) — 분자량, logP, 수소결합 공여·수용 수, 회전 가능 결합 수 등 — 의 다차원 좌표 영역. 인삼 진세노사이드의 화학적 공간은 분자량 600~1,300 Da, logP −2~+5의 넓은 범위를 포괄하며, 가공·대사에 의해 고분자량·친수성 영역에서 저분자량·소수성 영역으로 체계적 이동이 관찰된다.

(metabolomics) 연구에서 PCA 스코어 플롯(score plot)은 한국산·중국산·캐나다산 인삼을 제1, 2주성분만으로도 명확히 구분하였으며, 로딩 플롯(loading plot)에서 Rb1/Rg1 비율이 주요 분류 변수(variable importance in projection, VIP)로 도출되었다 [31]. PLS-DA 모델의 교차 검증(cross-validation) Q^2 값이 0.8 이상으로 보고되어, 화학적 프로파일에 기반한 산지·가공 유형 판별의 강건성(robustness)이 확인되었다.

화학적 다양성이 핵수용체(核受容體, nuclear receptor, NR) 신호 전달에 갖는 함의는 심대하다. NR 초가족(superfamily)은 48종의 인간 NR로 구성되며, 이들은 동종이량체(homodimer) 또는 이종이량체(heterodimer)를 형성하여 표적 유전자의 전사를 조절한다 [32]. RXR(retinoid X receptor)를 공통 파트너로 하는 허용적 이종이량체(permissive heterodimer) — PPARγ/RXR, LXR/RXR, FXR/RXR — 의 경우, 각 파트너의 리간드 결합 도메인(ligand-binding domain, LBD)이 독립적으로 활성화될 수 있으므로, 진세노사이드의 약한 결합이라도 복합체 전체의 전사 출력에 기여할 수 있다. 200종 이상의 진세노사이드가 각각 미약하나마 상이한 NR에 대해 부분적 작용(partial agonism 또는 antagonism)을 발휘한다면, 그 총합적 효과는 단일 강력 리간드와는 질적으로 다른 다중 표적 조절(multi-target modulation) 양상을 나타낼 것으로 예측된다. 이는 NR 수준에서의 초기 신호가 전사 인자(轉寫因子, transcription factor) 네트워크를 통해 증폭되고, 코어프레서(corepressor)·코액티베이터(coactivator) 교환에 의한 히스톤 변형(histone modification) — 아세틸화(acetylation), 메틸화(methylation), 인산화(phosphorylation) — 을 매개로 후성유전학적(後成遺傳學的, epigenetic) 상태를 전환하며, 궁극적으로 10만 종 이상의 단백질로 구성되는 프로테옴(proteome) 수준의 표현형 변화로 이어지는 다단계 신호 전달 계위(hierarchy)의 맥락에서 이해되어야 한다.

이러한 관점에서 인삼의 화학적 정체성(chemical identity)은 "원료(原料, raw material) × 가공(加工, process) × 대사(代謝, metabolism)"의 함수로 정의된다. 원료 차원에는 종, 재배 조건,

수확 시기가 포함되고, 가공 차원에는 건조, 증숙, 반복 증숙의 열처리 이력이 포함되며, 대사 차원에는 장내 미생물 조성과 간 대사(肝代謝, hepatic metabolism)에 의한 CYP450 산화 및 제 2 상 포합(第二相抱合, phase II conjugation)이 포함된다. 이 세 차원의 조합이 최종적으로 체내에서 NR과 만나는 리간드 칵테일(ligand cocktail)의 성분과 농도를 결정한다. 따라서 인삼은 단일 물질이 아니라 하나의 분포(distribution)로서 이해되어야 하며, 특정 인삼 제품의 약리적 프로파일은 이 삼차원 공간 내에서의 좌표로 특정된다.

그림 24-8
인삼의 화학적 정체성을 원료(종, 재배 조건) × 가공(증숙) × 대사(장내 미생물·간 대사)의 삼차원 함수로 정의되며, 이 조합이 핵수용체와 상호작용하는 최종 리간드 칵테일을 결정한다.

표 24-11. 인삼 화학 다양성의 원천과 규모

다양성 원천	주요 변이 요인	대표 사례	변이 규모(추정)	참고문헌
종(種, species)	종 특이적 사포닌 프로파일, 당쇄 패턴 분기	P. ginseng vs P. notoginseng: notoginsenoside R1 존재 여부; P. quinquefolius: Rb1/Rg1 고비율	Panax속 11종, 종별 고유 사포닌 10~30종, 총 200종 이상	Yang et al. (2014); Kim et al. (2012)
재배(栽培, cultivation)	토양, 재배 연수, 산지, 기후, 해발 고도	4년근 vs 6년근: Rb1 함량 1.5~2배 차이; 한국산 vs 중국산: Rg1 비율 유의차	동일 종 내 총 사포닌 함량 2~5배 변이	Choi (2008); Lee et al. (2009)
백삼 가공(白蔘)	자연 건조 또는 열풍 건조 (40~70° C)	말로닐 진세노사이드 부분 보존; 열풍 건조 시 m-Rb1 → Rb1 전환	모화합물 프로파일 유지, 50~60종	Lee et al. (2015)
홍삼 가공(紅蔘)	100° C 전후 증숙 2~3시간, 건조	Rg3 (20S/20R), Rg5, Rk1, Rh1 등 신생 사포닌 생성	가공 후 20~30종 신규 화합물 출현	Shin et al. (2015); Lee et al. (2015)
흑삼 가공(黑蔘)	반복 증숙 3~9회 (九蒸九曝)	Rh2, CK, Rg5, Rk1 등 희귀 진세노사이드 축적; 비환원당-아미노산 반응 갈변	홍삼 대비 희귀 사포닌 5~10배 증가	Shin et al. (2015)
장내 미생물 대사	β-글루코시다제에 의한 순차 탈당화	Rb1 → Rd → F2 → CK → PPD 순차 전환; Re → Rh1 → PPT	개인 간 CK 생성량 10배 이상 변이 (CV > 100%)	Hasegawa (2004); Tawab et al. (2003)
간 대사(肝代謝)	CYP450 산화, 글루쿠론산·황산 포합	PPD → 수산화 대사체; CK → 글루쿠론산 접합체	CYP2C9, CYP3A4 다형성에 의한 개인차	Tawab et al. (2003)

[그림 24-10 자리]

가로축은 분자량(MW, 600~1300 Da), 세로축은 logP(2~+5)로 구성된 이차원 화학적 공간에서 세 가지 가공 유형별 진세노사이드 분포를 타원형 군집으로 표시한다. 백삼 군집(좌하단): 고분자량 배당체 중심(Rb1 MW 1109, Rg1 MW 801 등), 말로닐 유도체 포함, logP 1~+1 영역. 홍삼 군집(중앙) : 중간 분자량 탈당화·탈수 산물 포함(Rg3 MW 785, Rg5 MW 767), logP +1~+3 영역으로 확장. 흑삼 군집(우상단): 저분자량·고소수성 아글리콘·저배당체 풍부(CK MW 623, Rh2 MW 623, PPD MW 461), logP +3~+5 영역. 가공 강도 증가에 따른 화학적 공간 이동 방향을 좌하단에서 우상단으로의 화살표로 표현. 장내 미생물 대사에 의한 추가적 이동(고분자량 → 저분자량, 친수성 → 소수성)을 점선 화살표로 별도 표시. 각 군집 내부에 대표 진세노사이드 명칭을 기입하여 화학적 공간 좌표를 시각적으로 표현

Shin et al. (2015); Yang et al. (2014); Christensen (2009)의 보고 데이터를 기반으로 구성

그림 24-10. 인삼 제품의 화학적 공간(chemical space) 개념도

국제 약전(**國際藥典**, international pharmacopoeia)에서의 인삼 품질 관리(**品質管理**, quality control)는 이러한 화학적 복잡성을 반영하여 진화하고 있으나, 여전히 제한적이다. 대한민국 약전(KP, Korean Pharmacopoeia)은 ginsenoside Rg1과 Rb1의 합산 함량을, 유럽약전(EP, European Pharmacopoeia)은 ginsenoside Rg1과 Rb1 각각의 최소 함량을, 미국약전(USP, United States Pharmacopeia)은 총 진세노사이드 함량을 기준으로 규정한다 [1]. 그러나 이들 지표 성분(**指標成分**, marker compound)은 200종 이상의 전체 사포닌 프로파일 중 극히 일부만을 대표하므로, 가공 유형에 따른 신생 사포닌이나 장내 대사물의 약리적 기여를 포착하지 못하는 구조적 한계가 있다. 향후 다변량 화학적 프로파일링과 생물학적 활성 데이터를 통합하는 포괄적 품질 평가 체계의 수립이 요구된다.

시스템 생물학(**系統生物學**, systems biology) 관점에서, 진세노사이드의 다중 NR 조절은 전사 인자 수준의 초기 신호가 후

성유전학적 변화를 거쳐 최종적으로 프로테옴 수준의 표현형 변화로 파급되는 다단계 증폭 과정(multistep amplification cascade)의 첫 단추에 해당한다. NR은 표적 유전자의 프로모터(promoter) 또는 인핸서(enhancer) 영역에 결합한 후, 리간드 결합 상태에 따라 코리프레서 복합체(NCoR/SMRT)를 해리시키고 코액티베이터 복합체(SRC/p160, CBP/p300)를 동원하여, 히스톤 아세틸전달효소(histone acetyltransferase, HAT) 활성을 통해 크로마틴 구조를 개방한다 [32]. 이 후성유전학적 스위치는 수백 개의 하류 유전자 발현에 연쇄적으로 영향을 미치며, 이 들 유전자 산물은 단백질–단백질 상호작용 네트워크를 통해 10 만 종 이상의 프로테옴 요소에 전파된다. 인삼의 200종 이상진 세노사이드가 각기 다른 NR에 미약한 영향을 동시에 부여한다 면, 그 후성유전학적 출력은 단일 강력 리간드의 단선적 효과와 는 구조적으로 구별되는 분산적 패턴(distributed pattern)을 형 성할 것으로 가설화할 수 있으며, 이것이 본서 전체를 관통하는 ' 약한 다중 조절자' 테제의 분자적 기반이다. Shin 등 [2]은 P. ginseng의 진세노사이드 화학 다양성에 대한 포괄적 문헌 고찰에서, 가공 조건별 전환 경로를 체계적으로 정리하고 이에 기반한 품질 관리 전략의 개선 방향을 제안한 바 있다.

24.13 요약과 예고

본 장은 인삼의 가공(加工, processing) 화학이 진세노사이드 프로파일을 어떻게 재편하는지를 세 가지 축 — 백삼(白蔘), 홍삼(紅蔘), 흑삼(黑蔘) — 을 따라 검토하였다. 백삼 제조에서는 신선 인삼의 사포닌 프로파일이 비교적 보존되나, 말로닐 진세노사이드의 부분적 분해가 건조 온도에 의존적으로 진행된다. 자연 건조 시 말로닐기(malonyl group)의 보존율이 높은 반면, 70°C 이상의 열풍 건조에서는 malonyl-Rb1의 50% 이상이 Rb1으로 전환된다 [4]. 홍삼의 증숙(蒸熟) 공정은 100°C 전후의 습열(濕熱, moist heat) 조건에서 진세노사이드의 탈말로닐화, 탈수, 이성질화(isomerization)를 유도하여 ginsenoside Rg3(20S- 및 20R-이성질체), Rg5, Rk1 등 신생 사포닌을 산

출한다 [6]. 흑삼의 반복 증숙은 이 열화학적 전환을 극단까지 추진하여, PPD계 아글리콘과 저배당체(低配糖體, less glycosylated saponin)의 비율을 극대화하는 동시에, 비효소적 갈변 반응(non-enzymatic browning, Maillard reaction)에 의한 멜라노이딘(melanoidin) 생성을 수반한다.

세 가공 유형의 화학적 차이는 생체이용률(生體利用率, bioavailability)에 직접적 영향을 미친다. 고배당체(高配糖體, highly glycosylated saponin)인 Rb1, Rb2, Rc 등은 분자량이 1,000 Da를 초과하여 소장 상피 투과성(intestinal epithelial permeability)이 극히 낮으며, 대부분 대장에서 장내 미생물에 의한 탈당화를 거친 후에야 흡수된다 [3]. Rb1의 경구 생체이용률은 약 1~4%로 보고되며, 이마저도 대부분 대장 미생물 대사를 거친 CK 형태로 흡수된 것이다 [5]. 반면, 가공 과정에서 이미 부분적으로 탈당화 또는 탈수된 Rg3, Rh2 등의 저배당체는 상대적으로 높은 막투과성(membrane permeability)을 보여, 소장에서의 직접 흡수 가능성이 증가한다. 이는 홍삼과 흑삼이 백삼과 비교하여 경구 투여 시 상이한 약동학적(藥動學的, pharmacokinetic) 프로파일을 나타내는 화학적 근거를 제공하며, Cmax 도달 시간(Tmax)과 혈장 농도-시간 곡선하 면적(AUC)의 가공 유형별 차이로 실험적으로 확인된 바 있다.

핵수용체 신호 전달의 관점에서, 가공 유형별 생체이용률 차이는 표적 NR에 도달하는 리간드의 정체와 농도를 변화시킨다. 백삼 투여 시 체내 NR에 주로 노출되는 리간드는 장내 대사 최종 산물인 compound K(CK)와 PPD 아글리콘이며, 이 과정에는 수시간의 대사 지연(metabolic lag)이 수반된다 [5]. 홍삼과 흑삼의 경우, 이미 가공 단계에서 생성된 저배당체가 소장에서 비교적 신속히 흡수되므로 Rg3, Rh2 등의 고유한 NR 리간드가 투여 초기 시점에서 체내에 출현할 수 있다. 이러한 시간적·공간적 리간드 분포의 차이는 동일 NR에 대해서도 가공 유형에 따라 상이한 전사 반응 시간 경과(time course)를 유발할 개연성이 있으며, NR 표적 유전자의 발현 역학(dynamics)에 관한 시간 분해 전사체학(time-resolved transcriptomics) 연구의 필요성을 제기한다.

리간드 칵테일(Ligand Cocktail) 생체 내에서 특정 시점에 핵수용체와 동시에 상호작용할 수 있는 복수의 리간드 혼합물. 인삼 투여 후 체내에서는 모화합물, 가공 유래 신생 사포닌, 장내 미생물 대사물이 시간 의존적으로 공존하며, 다중 NR에 대한 동시적 부분 작용(partial agonism)의 원천이 된다.

본 장에서 확인된 핵심 원리를 정리하면 다음과 같다. 첫째, 인삼의 화학적 정체성은 고정된 것이 아니라 원료 선택, 가공 조건, 개인별 대사 능력에 의해 연속적으로 변형되는 동적(動的, dynamic) 체계이다. 둘째, 가공 과정에서의 열화학 반응은 모화합물의 단순한 분해가 아니라 구조적으로 신규한 사포닌의 체계적 생성(systematic generation)을 수반하며, 이는 잠재적 NR 리간드 레퍼토리(repertoire)의 확장을 의미한다. 셋째, 장내 미생물 대사는 섭취된 진세노사이드의 화학적 정체성을 근본적으로 재편하며, 이 과정의 개인 간 변이는 인삼의 약리 반응 이질성(heterogeneity)의 주요 원인 중 하나이다. 넷째, 다변량 통계 분석(PCA, PLS-DA)은 이 복합적 변이를 정량적으로 포착하고 시각화하는 유효한 도구로서, 향후 가공 유형 최적화와 품질 관리에 핵심적 역할을 할 것으로 전망된다.

NR 이종이량체(heterodimer) 체계와의 관련성을 재강조하면, PPARγ/RXRα, LXRα/RXRα, FXR/RXRα 등 허용적 이종이량체는 두 파트너 각각의 LBD가 리간드에 의해 독립적으로 또는 협동적(synergistic)으로 활성화될 수 있으므로, 복수의 약한 리간드가 동시에 존재하는 환경에서 비선형적(非線形的, non-linear) 전사 반응이 나타날 수 있다 [32]. 비허용적 이종이량체(non-permissive heterodimer) — RAR/RXR, TR/RXR, VDR/RXR — 에서는 파트너 리간드 단독으로는 활성화가 억제되나, 주 파트너(RAR, TR, VDR)의 리간드 존재하에서 RXR 리간드가 상승적 효과를 나타내는 조건부 허용성(conditional permissiveness)이 보고되어 있다. 인삼 투여 후 체내에 공존하는 다종 진세노사이드 대사물이 이러한 복합적 이량체 활성화의 기질이 될 수 있으며, 이는 '약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)' 가설의 분자적 기반을 제공한다.

품질 관리(品質管理, quality control)와 표준화(標準化, standardization)의 과제 또한 본 장의 논의로부터 분명히 도출된다. 현행 약전 기준이 Rg1, Rb1 등 소수 지표 성분에 의존하는 한, 가공 유형별 신생 사포닌의 약리적 기여와 장내 대사물의 생체활성을 반영하는 데 구조적 한계가 존재한다. 다변량 통계 분석을 활용한 전체 사포닌 프로파일 기반의 품질 평가 전략은

이 한계를 극복할 잠재력을 보여주었다 [31]. 구체적으로, HPLC–MS 또는 NMR 기반 핑거프린트(fingerprint)를 PCA·PLS–DA로 분석하는 접근법은 가공 유형·산지·연수를 동시에 판별할 수 있으며, VIP 스코어 상위 마커 화합물을 가공 유형별 품질 지표로 활용할 수 있다. 나아가, 장내 미생물 대사까지 고려한 '생체 관련 품질 평가(biorelevant quality assessment)' 개념 — 즉, 시험관 내(in vitro) 장내 미생물 발효 후 대사물 프로파일까지 통합하는 평가 체계 — 의 도입이 장기적 과제로 제기된다.

표 24-12. 제24장 핵심 내용 요약

주제	핵심 내용	NR 신호 전달 관련성	주요 참고문헌
백삼(白蔘) 가공 화학	자연·열풍 건조에 의한 수분 제거; 말로닐 진세노사이드 온도 의존적 부분 보존	모화합물 프로파일 유지 → 장내 대사 후 CK 중심 NR 부분 작용	Lee et al. (2015); Wan et al. (2015)
홍삼(紅蔘) 가공 화학	100° C 증숙에 의한 탈말로닐화, 탈수, C–20 이성질화	Rg3(20S/20R), Rg5, Rk1 등 신생 사포닌 → PPAR γ, LXR 부분 작용 잠재성	Shin et al. (2015); Lee et al. (2015)
흑삼(黑蔘) 가공 화학	반복 증숙(3~9회)에 의한 극단적 탈당화와 Maillard 반응	Rh2, CK 축적 → 소장 직접 흡수 증가, NR 리간드 레퍼토리 확장	Shin et al. (2015)
장내 미생물 대사	β–글루코시다제에 의한 PPD·PPT계 순차 탈당화	CK·PPD 아글리콘이 최종 NR 활성 리간드; 개인 간 변이 CV 〉 100%	Hasegawa (2004); Tawab et al. (2003)
생체이용률과 약동학	가공 유형별 배당체/아글리콘 비율 차이 → Tmax·AUC 변이	NR에 도달하는 리간드의 시간·농도 프로파일이 가공 유형별로 상이	Tawab et al. (2003)
다변량 통계 분류	PCA·PLS–DA에 의한 산지·가공 유형·연수 판별 (Q^2 〉 0.8)	화학적 프로파일 기반 NR 반응 패턴 예측 가능성 시사	Lee et al. (2009)
NR 이종이량체 조절	PPAR γ/RXR, LXR/RXR 등 허용적 이종이량체의 이중 리간드 감응	복수 약한 리간드의 동시적·비선형적 전사 조절 → 다중 조절자 가설	Gronemeyer et al. (2004)
화학적 정체성 정의	원료 × 가공 × 대사의 삼차원 함수	리간드 칵테일 조성 결정 → 다중 NR 표적에 대한 분산적 조절 기전	종합

제25장에서는 본 장까지 집중적으로 다룬 사포닌(saponin) 성분을 넘어, 인삼의 비사포닌 성분(非사포닌成分,

non-saponin component)의 화학과 NR 관련성을 검토할 것이다. 인삼에는 진세노사이드 외에도 폴리아세틸렌(polyacetylene), 산성 다당체(酸性多糖體, acidic polysaccharide), 페놀성 화합물(phenolic compound), 아미노산 유도체, 지방산(fatty acid), 비타민류 등 다양한 비사포닌 성분이 존재하며, 이들 중 일부는 독자적인 NR 조절 활성이 보고되어 있다 (Leung and Wong, 2010). 특히 폴리아세틸렌인 파낙시놀(panaxynol, falcarinol)과 파낙시돌(panaxydol)은 PPARγ 활성화를 통한 항염증·인슐린 감작 효과가 보고되었으며, 이는 진세노사이드와는 구조적으로 독립적인 NR 조절 경로의 존재를 시사한다.

비사포닌 성분의 NR 관련성은 인삼의 '약한 다중 조절자' 특성을 사포닌 범주를 넘어 전체 식물체(whole plant) 수준으로 확장하는 근거가 된다. 인삼 조추출물(crude extract)이 단일 정제 진세노사이드보다 광범위한 약리 반응을 유도하는 현상은, 사포닌과 비사포닌 성분의 공동 작용(synergistic or additive effect)에 의한 다중 NR 조절의 결과로 해석될 수 있다. 사포닌이 NR의 LBD에 직접 결합하는 리간드 매개 경로를 통해 작용한다면, 폴리아세틸렌이나 페놀성 화합물은 NR의 전사 보조 인자(transcriptional cofactor) 동원이나 NR 인산화(phosphorylation) 상태 조절과 같은 리간드 비의존적(ligand-independent) 경로를 통해 추가적 조절층(additional layer of modulation)을 형성할 가능성이 있다. 이러한 다경로 복합 작용의 해명은 네트워크 약리학(network pharmacology)과 다중 오믹스(multi-omics) 통합 분석을 필요로 하며, 제25장에서 이를 비사포닌 성분 중심으로 전개할 것이다.

종합하면, 인삼은 단일 활성 물질이 아니라 종·재배·가공·대사의 다층적 변이에 의해 형성되는 화학적 분포(chemical distribution)이며, 이 분포의 각 구성 요소가 NR 초가족의 상이한 구성원에 대해 부분적 조절 작용을 발휘한다. 이 '리간드 칵테일'의 조성은 원료 선택과 가공 조건에 의해 의도적으로 편향(bias)시킬 수 있으며, 이는 전통적 가공법이 경험적으로 축적해 온 최적화의 화학적 실체에 해당한다. Leung과 Wong [33]은 진

세노사이드의 약리학적 작용에 대한 포괄적 문헌 고찰에서, 개별 진세노사이드가 NR을 포함한 다중 세포 내 표적에 동시적으로 작용하는 '다표적 약리학(multi-target pharmacology)'의 증거를 체계적으로 정리하였으며, 이는 인삼의 전통적 사용이 복합 화학계의 다중 NR 조절이라는 분자 기전에 기반함을 지지하는 결과이다.

참고문헌

1. Christensen, L. P. (2009). Ginsenosides chemistry, biosynthesis, analysis, and potential health effects. Advances in Food and Nutrition Research, 55, 1–99. https://doi.org/10.1016/S1043-4526(08)00401-4

2. Shin, B. K., Kwon, S. W., & Park, J. H. (2015). Chemical diversity of ginseng saponins from Panax ginseng. Journal of Ginseng Research, 39(4), 287–298. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.12.005

3. Hasegawa H (2004). Proof of the mysterious efficacy of ginseng: basic and clinical trials: metabolic activation of ginsenoside: deglycosylation by intestinal bacteria and esterification with fatty acid. Journal of Pharmacological Sciences, 95(2), 153–157. https://doi.org/10.1254/jphs.FMJ04001X2

4. Wan, J. Y., Fan, Y., Yu, Q. T., Ge, Y. Z., Yan, C. P., Alolga, R. N., Li, P., Ma, Z. H., & Qi, L. W. (2015). Integrated evaluation of malonyl ginsenosides, ginsenosides and polyacetylenes in fresh and processed ginseng. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 107, 89–97. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.12.028

5. Tawab, M. A., Bahr, U., Karas, M., Wurglics, M., & Schubert-Zsilavecz, M. (2003). Degradation of ginsenosides in humans after oral administration. Drug Metabolism and Disposition, 31(8), 1065–1071. https://doi.org/10.1124/dmd.31.8.1065

6. Lee, S. M., Bae, B. S., Park, H. W., Ahn, N. G., Cho, B. G., Cho, Y. L., & Kwak, Y. S. (2015). Characterization of Korean Red Ginseng (Panax ginseng Meyer): History, preparation method, and chemical composition. Journal of Ginseng Research, 39(4), 384–391. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2015.04.009

7. Rosenfeld, M. G., Lunyak, V. V., & Glass, C. K. (2006). Sensors and signals: A coactivator/corepressor/epigenetic code for integrating signal-dependent programs of transcriptional response. Genes & Development, 20(11), 1405–1428. https://doi.org/10.1101/gad.1424806

8. Kim, W. Y., Kim, J. M., Han, S. B., Lee, S. K., Kim, N. D., Ahn, M. K., Kim, K. H., & Lee, C. K. (2000). Steaming of ginseng at high temperature enhances biological activity. Journal of Natural Products, 63(12), 1702–1704. https://doi.org/10.1021/np990152b

9. Kang, K. S., Kim, H. Y., Baek, S. H., Yoo, H. H., Park, J. H., & Yokozawa, T. (2007). Study on the hydroxyl radical scavenging activity changes of ginseng and ginsenoside-Rb1 by heat processing. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 30(4), 724–728. https://doi.org/10.1248/bpb.30.724

10. Bae, E. A., Han, M. J., Choo, M. K., Park, S. Y., & Kim, D. H. (2002). Metabolism of 20(S)- and 20(R)-ginsenoside Rg3 by human intestinal bacteria and its relation to in vitro biological activities. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 25(1), 58–63. https://doi.org/10.1248/bpb.25.58

11. Mohanan, P., Subramaniyam, S., Mathiyalagan, R., & Yang, D. C. (2018). Molecular signaling of ginsenosides Rb1, Rg1, and Rg3 and their mode of actions. Journal of Ginseng Research, 42(2), 123–132. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.01.008

12. Han, K. L., Jung, M. H., Sohn, J. H., & Hwang, J. K. (2006). Ginsenoside 20S-protopanaxadiol (PPD) activates peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) in 3T3-L1 adipocytes. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 29(1), 110–113. https://doi.org/10.1248/bpb.29.110

13. Sun, B. S., Gu, L. J., Fang, Z. M., Wang, C. Y., Wang, Z., Lee, M. R., Li, Z., Li, J. J., & Sung, C. K. (2009). Simultaneous quantification of 19 ginsenosides in black ginseng developed from Panax ginseng by HPLC-ELSD. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 50(1), 15–22. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.03.025

14. Du, J., Cheng, B., Zhu, X., & Ling, C. (2011). Ginsenoside Rg1, a novel glucocorticoid receptor agonist of plant origin, maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects. Journal of Immunology, 187(2), 942–950. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002579

15. Qi, L. W., Wang, C. Z., & Yuan, C. S. (2011). Ginsenosides from American ginseng: Chemical and pharmacological diversity. Phytochemistry, 72(8), 689–699. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.02.012

16. Akao T, Kida H, Kanaoka M, Hattori M, Kobashi K (1998) Intestinal bacterial hydrolysis is required for the appearance of compound K in rat plasma after oral administration of ginsenoside Rb1 from Panax ginseng. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 50(10):1155–1160. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1998.tb03327.x

17. Park CS, Yoo MH, Noh KH, Oh DK (2010). Biotransformation of ginsenosides by hydrolyzing the sugar moieties of ginsenosides using microbial glycosidases. Applied Microbiology and Biotechnology, 87(1), 9–19. https://doi.org/10.1007/s00253-010-2567-6

18. Chi H, Kim DH, Ji GE (2005). Transformation of ginsenosides Rb1 and Re from Panax ginseng by food microorganisms. Biotechnology Letters, 27(11), 765–771. https://doi.org/10.1007/s10529-005-5632-y

19. Cheng LQ, Kim MK, Lee JW, Lee YJ, Yang DC (2006). Conversion of major ginsenoside Rb1 to ginsenoside F2 by Caulobacter leidyia. Biotechnology Letters, 28(16), 1121–1127. https://doi.org/10.1007/s10529-006-9059-6

20. Kim SN, Lee JH, Shin H, Son SH, Kim YS (2009). Effects of in vitro-digested ginsenosides on cellular lipid accumulation in 3T3-L1 adipocytes. Planta Medica, 75(6), 596–601. https://doi.org/10.1055/s-0029-1185340

21. Han BH, Park MH, Han YN, Woo LK, Sankawa U, Yahara S, Tanaka O (1982). Degradation of ginseng saponins under mild acidic conditions. Planta Medica, 44(3), 146–149. https://doi.org/10.1055/s-2007-971425

22. Kang KS, Kim HY, Pyo JS, Yokozawa T (2006). Increase in the free radical scavenging activity of ginseng by heat-processing and its safety evaluation. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 29(4), 750–754. https://doi.org/10.1248/bpb.29.750

23. Yun TK (2001). Brief introduction of Panax ginseng C.A. Meyer. Journal of Korean Medical Science, 16(Suppl), S3–S5. https://doi.org/10.3346/jkms.2001.16.S.S3

24. Hodge JE (1953). Dehydrated foods: chemistry of browning reactions in model systems. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1(15), 928–943. https://doi.org/10.1021/jf60015a004

25. Kim DH (2012) Chemical diversity of Panax ginseng, Panax quinquifolium, and Panax notoginseng. Journal of Ginseng Research 36(1):1–15. https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.1.1

26. Jung IH, Lee JH, Hyun YJ, Kim DH (2012) Metabolism of ginsenoside Rb1 by human intestinal microflora and cloning of its metabolizing β-D-glucosidase from Bifidobacterium longum H-1. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 35(4):573–581. https://doi.org/10.1248/bpb.35.573

27. Yang Z, Wang JR, Niu T, Gao S, Yin T, You M, Jiang ZH, Hu M (2012) Inhibition of P-glycoprotein leads to improved oral bioavailability of compound K, an important metabolite of ginseng. PLoS ONE, 7(11):e49868. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049868

28. Park EK, Shin YW, Lee HU, Kim SS, Lee YC, Lee BY, Kim DH (2005) Inhibitory effect of ginsenoside Rb1 and compound K on NO and prostaglandin E2 biosyntheses of RAW264.7 cells induced by lipopolysaccharide. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 28(4):652–656. https://doi.org/10.1248/bpb.28.652

29. Yang WZ, Hu Y, Wu WY, Ye M, Guo DA (2014) Saponins in the genus Panax L. (Araliaceae): a systematic review of their chemical diversity. Phytochemistry 106:7-24. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2014.07.012

30. Choi KT (2008) Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean Panax ginseng C A Meyer. Acta Pharmacologica Sinica 29(9):1109-1118. https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00869.x

31. Lee EJ, Shaykhutdinov R, Weljie AM, Vogel HJ, Facchini PJ, Park SS, Kim YK, Yang TJ (2009) Quality assessment of ginseng by ^{1}H NMR metabolomics. Journal of Agricultural and Food Chemistry 57(16):7513–7522. https://doi.org/10.1021/jf901675y

32. Gronemeyer H, Gustafsson JA, Laudet V (2004) Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. Nature Reviews Drug Discovery 3(11):950–964. https://doi.org/10.1038/nrd1551

33. Leung, K. W., & Wong, A. S. (2010). Pharmacology of ginsenosides: A literature review. Chinese Medicine, 5, 20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20

34. Oh MR, Park SH, Kim SY, Back HI, Kim MG, Jeon JY, Ha KC, Na WT, Cha YS, Park BH, Park TS, Chae SW (2014) Postprandial glucose-lowering effects of fermented red ginseng in subjects with impaired fasting glucose or type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. BMC Complementary and Alternative Medicine, 14:237. https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-237

35. Kim SN, Ha YW, Shin H, Son SH, Wu SJ, Kim YS (2007) Simultaneous quantification of 14 ginsenosides in Panax ginseng C.A. Meyer (Korean red ginseng) by HPLC-ELSD and its application to quality control. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 45(1):164 – 170. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.05.001

36. Attele AS, Wu JA, Yuan CS (1999) Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. Biochemical Pharmacology, 58(11):1685 – 1693. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00212-9

37. Glass, C. K., & Rosenfeld, M. G. (2000). The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors. Genes & Development, 14(2), 121 – 141. https://doi.org/10.1101/gad.14.2.121

38. Noh KH, Oh DK (2009). Production of the rare ginsenosides compound K, compound Y, and compound Mc by a thermostable β-glycosidase from Sulfolobus acidocaldarius. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 32(11), 1830 – 1835. https://doi.org/10.1248/bpb.32.1830

39. Shin KC, Oh DK (2016). Classification of glycosidases that hydrolyze the specific positions and types of sugar moieties in ginsenosides. Critical Reviews in Biotechnology, 36(6), 1036 – 1049. https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1083942

40. Lee CH, Kim JH (2014) A review on the medicinal potentials of ginseng and ginsenosides on cardiovascular diseases. Journal of Ginseng Research, 38(3):161 – 166. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.03.001

41. Lee NH, Son CG (2011) Systematic review of randomized controlled trials evaluating the efficacy and safety of ginseng. Journal of Acupuncture and Meridian Studies, 4(2):85 – 97. https://doi.org/10.1016/S2005-2901(11)60013-7

제 25 장

비사포닌 성분 — 인삼의 나머지 절반

21장부터 24장까지 다룬 것은 진세노사이드, 곧 사포닌이었다. 이 책의 중심 물음이 스테로이드를 닮은 진세노사이드가 핵수용체에 걸치는가였으므로 사포닌에 무게를 두는 것은 당연하다. 그러나 인삼은 사포닌만으로 이루어지지 않는다. 다당체와 폴리아세틸렌을 비롯한 비사포닌 성분들이 인삼의 상당 부분을 이루며, 그중 일부는 나름의 뚜렷한 작용이 보고된다. 이 장은 그 나머지 절반을 다루어 인삼이라는 열쇠 꾸러미의 초상을 완성한다. 동시에 중요한 경계를 긋는다. 이 비사포닌 성분들은 대체로 핵수용체를 거치지 않는 다른 층위에서 작용하며, 그래서 이 책의 수용체 이야기는 인삼 전체가 아니라 진세노사이드라는 한 갈래에 대한 것임을 분명히 한다. 인삼의 효과를 정직하게 다루려면, 어느 성분이 어느 층위에서 작용하는지를 나누어야 한다.

25.1 사포닌 너머

인삼을 진세노사이드(ginsenoside)와 동일시하는 습관은 편리하지만 부정확하다. 진세노사이드가 인삼의 특징적 성분이자 가장 많이 연구된 성분인 것은 맞지만, 건조 인삼 뿌리에서 진세노사이드가 차지하는 비율은 2–8%에 불과하다[1]. 나머지 90%가 넘는 무게를 탄수화물, 단백질, 지질, 무기질 등 비사포닌 성분이 채운다[2]. 인삼을 열쇠 꾸러미로 본다면, 진세노사이드는 그 꾸러미에 꽂힌 여러 열쇠 가운데 하나이며 — 아마도 가장 정교한 열쇠이지만 — 유일한 열쇠는 아니다.

이 나머지 절반을 다루는 데는 두 가지 이유가 있다. 첫째, 인삼의 초상을 정직하게 그리려면 사포닌만으로는 부족하다. 인삼이 보이는 어떤 효과는 진세노사이드가 아니라 비사포닌 성분에서 올 수 있고, 그것을 진세노사이드의 공으로 돌리면 귀속(歸屬, attribution)이 틀린다[2]. 둘째, 이 성분들의 작용 층위를 아는 것이 이 책의 경계를 분명히 하는 데 필요하다. 이 책이 그리는 핵수용체 이야기가 인삼의 어느 부분에 대한 것인지를 정하려면,

그 이야기 바깥에 있는 성분들도 알아야 한다.

그래서 이 장은 인삼의 나머지 절반을 소개하되, 각 성분이 무엇이고 어떤 작용이 보고되며 어느 층위에서 작용하는지를 함께 짚는다. 특히 그 층위가 핵수용체인지 아닌지를 매번 물어, 이 책의 중심 이야기와의 관계를 분명히 한다. 이 작업이 끝나면 인삼이라는 열쇠 꾸러미의 전모가 드러나고, 그 가운데 이 책이 좇는 진세노사이드의 자리도 또렷해진다.

건조 인삼 뿌리의 조성을 무게 기준으로 보면, 탄수화물이 60–70%로 가장 큰 몫을 차지한다[2]. 이 가운데 상당 부분은 전분(澱粉, starch)이지만, 비전분 다당체(非澱粉 多糖體, non-starch polysaccharide)도 상당량 포함된다. 단백질과 아미노산이 10–15%, 지질이 1–2%, 회분(灰分, ash)으로 대표되는 무기질이 4–6%를 차지하며, 진세노사이드는 2–8% 범위에 있다[1]. 재배 연수가 길수록 진세노사이드 함량이 높아지는 경향이 있지만, 비사포닌 성분이 전체 무게의 압도적 다수를 이룬다는 사실은 변하지 않는다. 곧 진세노사이드는 인삼의 주인공이 아니라 조연에 가깝고, 단지 약리학적 관심의 밀도가 높아 주인공처럼 보일 뿐이다.

비사포닌 성분을 체계적으로 분류하면 크게 여섯 갈래로 나눌 수 있다. 다당체(多糖體, polysaccharide), 폴리아세틸렌(polyacetylene), 페놀성 화합물(phenolic compound), 아미노산 및 펩타이드(peptide), 휘발성 성분(volatile compound), 그리고 무기질(mineral)이다[2]. 이 여섯 갈래는 화학적 성질뿐 아니라 분자 크기와 극성(極性, polarity)이 서로 달라, 체내 흡수 경로와 작용 층위가 근본적으로 다르다. 다당체는 수십에서 수백 킬로달톤(kDa) 규모의 거대 분자이고, 폴리아세틸렌은 200–300 Da 수준의 소분자이며, 진세노사이드는 그 사이인 800–1,200 Da에 놓인다. 이 크기의 스펙트럼이 각 성분이 세포 안에 진입할 수 있는지, 나아가 핵수용체에 접근할 수 있는지를 결정한다. 표 25-1은 각 분류의 대표 물질과 주요 보고 활성, 핵수용체와의 관련 가능성을 정리한 것이다.

그림 25-1
인삼 뿌리의 건조 중량 기준 성분 비율 도식. 탄수화물이 60% 이상, 단백질 10-15%, 지질 1-2%, 무기질 4-6%, 진세노사이드 2-8%로, 비사포닌 성분이 전체의 90% 이상을 차지한다.

표 25-1. 인삼의 주요 비사포닌 성분 분류

성분 분류	대표 물질	주요 보고 활성	핵수용체 관련성	출처
다당체	진세난(ginsenan), 진산(ginsan)	면역 조절, 항종양	없음 (세포 표면 수용체)	Sun (2011)
폴리아세틸렌	파낙시놀(panaxynol), 파낙시돌(panaxydol)	세포독성, 항염증	가능성 있음 (PPARγ)	Christensen and Jensen (2008)
페놀성 화합물	말톨(maltol), 살리실산 유도체	항산화	낮음	Jia and Zhao (2009)
아미노산·펩타이드	아르기닌(arginine), 소분자 펩타이드	혈관 확장, 항산화	없음	Choi (2008)
휘발성 성분	파낙센(panaxene), 세스퀴테르펜류	항균	없음	Choi (2008)
무기질	게르마늄(Ge), 셀레늄(Se)	항산화 보조	없음	Jia and Zhao (2009)

다당체는 비사포닌 성분 가운데 양적으로 가장 크고, 생물학적 활성 보고도 가장 많다. 인삼 뿌리의 수용성 추출물에서 다당체는 주요 고분자 성분이며, 면역 조절(**免疫調節**, immunomodulation)과 관련된 다양한 작용이 보고되어 왔다[3]. 다당체의 분자량은 수십에서 수백 킬로달톤에 이르러, 분자량이 0.8–1.2 kDa인 진세노사이드와 비교하면 수백 배 크다. 이 크기 차이가 두 성분의 작용 층위를 근본적으로 갈라놓는데, 다당체는 세포막을 투과할 수 없어 핵수용체에 접근할 길이 없다. 다당체가 작용하는 층위는 세포 표면의 패턴 인식 수용체(pattern recognition receptor)이며, 이는 핵 안의 수용체를 표적으로 삼는 진세노사이드와 완전히 다른 이야기다. 다당체의 구체적 작용 기전은 25.2절과 25.3절에서 상세히 다룬다.

폴리아세틸렌은 다당체와 대조적인 성격의 성분이다. 파낙시놀(panaxynol), 파낙시돌(panaxydol), 파낙시트리올(panaxytriol) 등으로 대표되는 이 C_{17} 지방족(**脂肪族**, aliphatic) 화합물은 인삼의 지용성 분획에서 발견되며, 함량은 적지만 강한 세포독성(**細胞毒性**, cytotoxicity)을 보인다. 마쓰나가(**松永**, Matsunaga) 등은 인삼 뿌리에서 분리한 폴리아세틸렌 세 종의 세포독성을 여러 암세포주에 대해 측정하여, 마이크로

몰(μM) 농도에서 유의한 성장 억제를 확인하였다[4]. 이 실험에서는 인삼의 메탄올 추출물에서 실리카겔 크로마토그래피를 통해 개별 폴리아세틸렌을 분리하고, HeLa 세포 등에 대한 50% 성장억제농도(IC_{50})를 산출하였다. 크리스텐센과 옌센(Christensen and Jensen)은 이 계열 화합물이 인삼뿐 아니라 당근, 셀러리 등 산형과(傘形科, Apiaceae) 식물에도 널리 분포하며, 항염증, 항균, 항혈소판 활성도 지닌다고 종합하였다(Christensen and Jensen, 2008).

폴리아세틸렌(polyacetylene) 탄소 사슬에 삼중결합이 포함된 지방족 화합물. 인삼에서는 파낙시놀, 파낙시돌, 파낙시트리올이 대표적이며, 강한 세포독성이 특징이다.

흥미롭게도 폴리아세틸렌은 비사포닌 성분 가운데 유일하게 핵수용체와의 접점이 보고된 계열이다. 아타나소프(Atanasov) 등은 강활속(羌活屬, Notopterygium) 식물에서 분리한 폴리아세틸렌이 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 감마(PPARγ)의 선택적 부분 작용제(partial agonist)로 작용함을 리간드 결합 분석과 세포 기반 전사 활성 측정으로 확인하였다[5]. 이 연구에서는 PPARγ의 리간드 결합 도메인을 사용한 시험관 내(in vitro) 결합 분석과, PPARγ 응답 요소(response element) 구동 루시퍼라아제(luciferase) 리포터 분석을 병행하였다. 파낙시놀은 구조적으로 이 활성 화합물과 같은 팔카리놀(falcarinol) 골격을 공유하므로, 인삼의 폴리아세틸렌도 PPARγ 조절 가능성을 지닌다. 다만 인삼 유래 폴리아세틸렌에 대한 직접적 핵수용체 결합 실험은 아직 보고되지 않았으며, 인삼 내 함량이 적어 경구 투여 후 생체 내 유효 농도에 도달할 수 있는지도 불분명하다.

페놀성 화합물과 아미노산은 또 다른 갈래를 이룬다. 인삼 뿌리에는 살리실산(salicylic acid) 유도체, 바닐산(vanillic acid), p-쿠마르산(p-coumaric acid) 등의 페놀산이 소량 존재하며, 홍삼(紅蔘, red ginseng)에서는 증숙(蒸熟, steaming) 과정에서 생성되는 말톨(maltol)이 특징적이다. 김(金, Kim) 등은 인삼을 고온에서 증숙하면 마이야르 반응(Maillard reaction) 산물이 늘어나고 생물학적 활성이 강화됨을 보고하였다[6]. 이 연구에서는 증숙 온도(100°C, 120°C)와 시간(1–9시간)을 변화시키며 추출물의 세포독성과 항산화 활성을 비교하였고, 고온 증숙 시 활성이 유의하게 높았다. 아미노산 가운데는 아르기닌(arginine)이 두드러지게 풍부하여 인삼 뿌리 건조 중량에서 상당 비율을

차지하며, 일산화질소(一酸化窒素, nitric oxide, NO) 경로를 통한 혈관 확장 작용과 연결될 수 있다(Jia and Zhao, 2009). 그러나 이들 소분자 페놀산과 아미노산은 대체로 핵수용체와의 직접 결합이 보고되지 않았으므로, 이 책의 주된 서사 바깥에 놓인다.

이처럼 비사포닌 성분 가운데 핵수용체와의 접점을 보이는 것은 폴리아세틸렌뿐이며, 그마저도 인삼 유래 화합물에 대한 직접 증거는 부족하다. 다당체는 분자 크기 때문에 세포 내 진입이 물리적으로 불가능하고, 페놀산과 아미노산은 핵수용체 리간드로 작용한다는 보고가 없다. 이 구도는 진세노사이드가 인삼에서 핵수용체에 접근할 수 있는 사실상 유일한 성분 계열임을 시사한다. 앞 장들에서 논의한 GR–MR 이종이합체(heterodimer) 선택성이나 CK/Rg3 대사체 비율에 따른 핵수용체 프로파일 차이는 모두 진세노사이드 내부에서 일어나는 일이며, 비사포닌 성분은 이 논의에 등장하지 않는다. 핵수용체 수준에서 확인된 인삼의 활성 성분은 진세노사이드이고, 나머지 비사포닌 성분은 핵수용체 이외의 표적 — 세포 표면 수용체, 효소, 항산화 경로 — 에서 각자의 역할을 맡는다.

말톨(maltol)
3-하이드록시-2-메틸-4-피론. 홍삼 증숙 과정에서 마이야르 반응으로 생성되는 향기 성분으로, 항산화 활성이 보고된다.

[그림 25-1 자리]

인삼 뿌리의 주요 성분을 분자량 순으로 배열하고, 각 성분의 주된 작용 층위를 표시한 모식도. 좌측에 다당체(25-500 kDa, 세포 표면 패턴 인식 수용체), 중앙에 단백질 및 펩타이드(수 kDa, 세포외 효소와 수용체), 우측에 폴리아세틸렌과 페놀산(0.1-0.3 kDa, 세포 내 진입 가능)을 배치하고, 핵수용체 접근 가능성을 색상으로 구분한다. 진세노사이드(0.8-1.2 kDa, 핵수용체 결합 확인)는 비교 대상으로 함께 표시되어, 핵수용체 이야기의 주인공이 진세노사이드임을 시각적으로 보여 준다.

Choi (2008); Christensen (2009)

그림 25-1. 인삼의 비사포닌 성분과 작용 층위

추출과 가공은 이 성분 비율을 크게 바꾼다. 물 추출물에는 다당체가 풍부하고, 알코올 추출물에는 진세노사이드와 폴리아세틸렌 같은 소분자가 농축된다. 홍삼은 증숙 과정에서 전분이 부분 분해되어 저분자 당이 늘고, 마이야르 반응으로 말톨 같은 새로운 화합물이 생성된다[6]. Wan 등은 신선 인삼과 가공 인삼에서 말로닐 진세노사이드(malonyl ginsenoside), 유리 아미노산, 다당체를 통합 분석하여, 증숙 온도와 시간에 따라 세 성분군의 비율이 극적으로 달라짐을 확인하였다[7]. 이 연구에서는 액체 크로마토그래피–질량분석법(液體 크로마토그래피–質量分析法, LC–MS)과 고성능 음이온 교환 크로마토그래피(high-performance anion-exchange chromatography, HPAEC)를 병행하여 진세노사이드와 다당체를 동시에 정량하였다. 신선 인삼에 풍부한 말로닐 진세노사이드는 증숙 과정에서 탈말로닐화되어 중성 진세노사이드로 전환되었고, 수용성 다당체의 분자량 분포도 가공 조건에 따라 뚜렷이 이동하였다. 이 결과는 인삼 제품의 품질을 단일 성분이 아닌 다성분 프로파일

로 평가해야 한다는 점을 실험적으로 뒷받침하며, 같은 인삼 원료에서 출발하더라도 추출과 가공의 선택이 비사포닌 성분과 사포닌 성분의 상대적 기여를 결정적으로 바꿀 수 있음을 보여 준다.

25.2 다당체 — 면역의 성분

비사포닌 성분 가운데 가장 많은 것이 다당체다. 다당체는 단당(單糖, monosaccharide)이 글리코시드 결합(glycosidic bond)으로 길게 이어진 거대 분자로, 인삼 뿌리의 건조 중량에서 전분을 포함하면 50% 이상을 차지한다. 순용수(Sun Y)는 인삼의 잎과 뿌리와 열매에서 얻은 다당체의 구조와 생물 활성을 종합하면서, 이 성분들이 면역 조절, 항종양, 혈당 강하 등 다양한 작용을 보임을 정리하였다[3]. 이 종설(綜說, review)은 다당체의 구성당(포도당, 갈락토스, 아라비노스, 갈락투론산 등)과 결합 유형(α-1,4 결합, β-1,3 결합 등)이 활성의 종류와 강도를 결정함을 강조하였다. 인삼의 면역 관련 효과를 논할 때 진세노사이드만이 아니라 이 다당체를 함께 보아야 하는 이유가 여기에 있다.

다당체가 면역과 얽히는 방식은 진세노사이드와 전혀 다르다. 다당체는 분자량이 수십에서 수백 킬로달톤에 이르는 큰 분자여서, 장에서 원형 그대로 흡수되지 못한다. 그 대신 장관 관련 림프조직(腸管關聯 林巴組織, gut-associated lymphoid tissue, GALT)에 존재하는 면역세포와 직접 만나거나, 장내 세균(腸內細菌, gut microbiota)의 발효 기질이 되어 간접적으로 작용한다(Kang and Min, 2012). 7장에서 본 선천면역(先天免疫, innate immunity)의 패턴 인식 수용체가 이 큰 당 분자의 반복 구조를 감지해 반응하는 것이 주된 경로다. 곧 다당체는 흡수되어 온몸의 세포 내 표적에 이르는 열쇠가 아니라, 장에서 면역계와 만나 신호를 일으키는 성분이다.

이 작용 방식은 다당체가 핵수용체와 무관함을 뜻한다. 핵수용체에 리간드가 결합하려면 그 리간드가 세포막을 넘어 세포질을 거쳐 핵까지 도달해야 하는데, 수십 kDa 이상의 다당체에게 이 여정은 물리적으로 불가능하다[3]. 다당체는 세포 안으로 들어

그림 25-2
다당체와 진세노사이드의 분자 크기 비교 도식. 다당체(25-500 kDa)가 진세노사이드(0.8-1.2 kDa)보다 수십에서 수백 배 크며, 이 크기 차이가 세포막 투과 여부를 결정한다.

가 유전자 스위치를 쥐는 진세노사이드와 달리, 세포 표면의 면역 수용체를 건드리는 층위에서 작동한다. 따라서 인삼의 면역 증강 보고 가운데 다당체에서 오는 부분은, 이 책이 좇는 핵수용체 이야기의 바깥에 있다. 같은 인삼의 효과라도 성분에 따라 전 혀 다른 층위에서 나온다는 것을, 다당체가 분명히 보여 준다.

다당체 안에서도 갈래가 있다. 인삼의 다당체는 크게 중성 다당체(**中性 多糖體**, neutral polysaccharide)와 산성 다당체(**酸性多糖體**, acidic polysaccharide)로 나뉜다. 중성 다당체는 주로 포도당(glucose) 단위가 이어진 글루칸(glucan) 골격을 지니며 전분과 유사한 구조다. 산성 다당체는 당사슬에 갈락투론산(galacturonic acid) 같은 산성 곁가지가 붙은 펙틴(pectin) 계열로, 면역 관련 작용에서 더 활발하다고 보고된다[3]. 산성 곁가지의 음전하(**陰電荷**, negative charge)가 면역세포 표면의 수용체와 정전기적 상호작용을 촉진하는 것으로 추정된다. 곧 다당체라는 하나의 이름 아래에도 구조가 다른 여러 성분이 있고, 그 구조의 차이가 작용의 차이로 이어진다. 진세노사이드가 프로토파낙사디올(PPD)계와 프로토파낙사트리올(PPT)계로 갈리듯, 다당체도 하나로 뭉뚱그릴 수 없는 다양한 집합이다.

인삼에서 분리되어 고유 명칭이 붙은 다당체 가운데 가장 먼저 특성이 밝혀진 것이 진세난(ginsenan) PA와 PB다. 토모다(**友田**, Tomoda) 등은 인삼 뿌리의 열수(**熱水**) 추출물에서 에탄올 침전법으로 조(**粗**)다당체 분획을 얻고, 이온 교환 크로마토그래피(ion-exchange chromatography)와 겔 여과(gel filtration chromatography)를 거쳐 두 종의 산성 다당체를 분리하였다[8]. 이들의 당 구성을 가수분해와 가스 크로마토그래피(gas chromatography)로 분석한 결과, 진세난 PA는 갈락투론산, 갈락토스(galactose), 아라비노스(arabinose)를 주성분으로, 진세난 PB는 여기에 람노스(rhamnose)가 추가된 구조를 지녔다. 면역 활성 평가에서 두 다당체는 모두 보체(**補體**, complement)의 대체 경로(alternative pathway)를 통해 용혈 반응을 촉진하였으며, 생쥐에서 세망내피계(**細網內皮系**, reticuloendothelial system, RES) 기능을 높이는 것으로 나타났다. 이 결과는 인삼 다당체의 면역 작용이 구조적으로 규명 가능한 특정 분자에 귀

속될 수 있음을 처음으로 보여 주었다.

보체(補體, complement)
혈액 내 단백질 연쇄 반응 체계로, 선천면역의 일부. 다당체 표면의 당 구조를 인식하여 활성화될 수 있다(대체 경로).

표 25-2. 인삼에서 분리된 주요 다당체의 구조와 활성

명칭	분류	주요 구성 당	분자량 (kDa)	보고된 활성	출처
진세난 PA	산성	갈락투론산, 갈락토스, 아라비노스	약 25	보체 활성화, RES 촉진	Tomoda et al. (1993)
진세난 PB	산성	갈락투론산, 람노스, 아라비노스	약 60	보체 활성화, 알칼리 포스파타아제 유도	Tomoda et al. (1993)
진산	산성	포도당, 갈락토스, 아라비노스	약 150	대식세포 활성화, NK세포 활성화, 사이토카인 유도	Yun et al. (1993)
RG-II 유사 다당체	산성	아피오스, 람노스, 갈락투론산	5–10	대식세포 Fc 수용체 발현 증강	Shin et al. (1997)
중성 글루칸	중성	포도당	100–500	항종양(5-FU 병용 시 면역 보존)	Ni et al. (2010)

진산(ginsan)은 인삼 다당체 가운데 면역 활성 연구가 가장 많이 이루어진 성분이다. 윤(Yun YS) 등은 인삼 뿌리의 에탄올 불용성 분획(ethanol-insoluble fraction)이 생쥐의 자가 종양(autochthonous tumor) 성장을 억제함을 관찰하고, 그 활성 성분으로 약 150 kDa의 산성 다당체를 분리하여 진산으로 명명하였다[9]. 이 연구에서는 진산을 생쥐에 복강 내 투여한 뒤 비장(脾臟, spleen) 세포의 자연살해세포(natural killer cell, NK cell) 활성과 대식세포(大食細胞, macrophage)의 탐식(貪食, phagocytosis) 능력을 측정하였다. 진산 투여군은 대조군에 비해 NK 세포의 표적 세포 살해 활성이 유의하게 증가하였으며, 종양 괴사 인자(tumor necrosis factor, TNF)-α와 인터류킨(interleukin, IL)-12 등 T_H1형 사이토카인의 분비도 촉진되었다. 이 면역 활성화 프로파일은 세포 표면 수용체를 통해 개시되는 것으로, 핵수용체 경유 경로와는 분명히 구별된다.

진산(ginsan)
인삼 뿌리에서 분리된 약 150 kDa의 산성 다당체. 대식세포와 NK 세포를 활성화하는 면역 자극 작용이 여러 동물 모델에서 보고되었다.

다당체의 이 성질은 인삼 제품에서 다당체의 몫이 제품마다 다를 수 있음을 시사한다. 추출 방식에 따라 큰 다당체가 남기도 하고 걸러지기도 하기 때문이다. 진세노사이드를 알코올로 뽑아낸 추출물에는 물에 녹는 큰 다당체가 적게 남고, 물로 달인 추출물에는 다당체가 많이 남는다[7]. 홍삼 제조 시 고온 증숙은

일부 다당체의 글리코시드 결합을 끊어 저분자 올리고당(oligosaccharide)으로 전환하기도 한다[10]. 곧 같은 인삼이라도 어떻게 추출하고 가공했느냐에 따라 다당체의 함량과 분자량 분포가 크게 달라진다. 인삼 제품의 면역 작용을 논할 때, 그 제품이 다당체를 얼마나 지녔는지가 진세노사이드 함량만큼 중요할 수 있다.

다당체의 구조-활성 관계는 아직 완전히 해명되지 않았지만, 몇 가지 원칙이 드러나고 있다. 첫째, 분자량이 너무 작으면(약 5 kDa 미만) 면역 활성이 급격히 떨어지는 경향이 있어, 수용체와의 다가 결합(多價結合, multivalent binding)에 일정 이상의 사슬 길이가 필요함을 시사한다. 둘째, 산성 곁가지의 존재가 활성에 결정적인 경우가 많다. 신(Shin KS) 등은 인삼 잎에서 분리한 람노갈락투로난 II(rhamnogalacturonan II, RG-II) 유사 다당체가 대식세포의 Fc 수용체(Fc receptor) 발현을 증강시킴을 보고하면서, 이 작용이 산성 당인 아피오스(apiose)와 갈락투론산의 존재에 의존함을 확인하였다[11]. 이 실험에서는 쥐 복강 대식세포에 정제된 다당체를 처리한 뒤, 유세포 분석(流細胞分析, flow cytometry)으로 Fc 수용체 발현량의 변화를 정량하였다. 셋째, 분지도(分枝度, degree of branching)가 높을수록 면역 활성이 강해지는 경향이 일부 보고되었는데, 이는 가지가 많은 구조가 수용체와의 접촉면을 넓혀 신호 전달 효율을 높이기 때문으로 해석된다.

니(Ni W) 등의 연구는 중성 다당체도 면역과 무관하지 않음을 보여 주어 이 분야의 이해를 넓혔다. 이 연구진은 인삼에서 분리한 중성 다당체(주로 글루칸 골격)가 단독으로는 항종양 활성이 약하지만, 항암제 5-플루오로우라실(5-fluorouracil, 5-FU)과 병용 투여하면 생쥐의 종양 성장을 유의하게 억제하고 면역 지표를 개선함을 보고하였다[12]. 실험에서는 S180 육종(肉腫, sarcoma) 이식 생쥐 모델을 사용하여, 중성 다당체(200 mg/kg, 경구)와 5-FU(25 mg/kg, 복강 내)를 14일간 병용 투여하고, 종양 무게, 비장 지수(脾臟指數, spleen index), 흉선 지수(胸腺指數, thymus index), 말초 혈액 백혈구 수를 측정하였다. 병용군은 5-FU 단독군에 비해 종양 억제율이 높았을 뿐 아니라,

5-FU에 의한 백혈구 감소와 비장 위축도 완화되었다. 이 결과는 중성 다당체가 직접적 면역 자극보다는 면역 보호(immunoprotection)에 기여할 수 있음을 시사하며, 산성 다당체의 직접적 면역 활성화와는 구별되는 역할을 보여 준다.

[그림 25-2 자리]

경구 섭취된 인삼 다당체가 장 상피(intestinal epithelium) 아래 파이어판(Peyer's patch)의 M세포를 통해 GALT의 대식세포 및 수지상세포(dendritic cell)와 접촉하는 경로를 보여 주는 모식도. 대식세포가 세포 표면의 TLR과 보체 수용체를 통해 다당체를 인식한 뒤, TNF-α, IL-12, IL-6 등 사이토카인을 분비하여 NK 세포 활성화와 T 세포 분화를 촉진하는 과정을 단계별로 표시한다. 이 전체 과정이 세포 표면에서 진행되며 핵수용체가 관여하지 않음을 강조한다.

Sun (2011); Kang and Min (2012)

그림 25-2. 인삼 다당체의 장관 면역 상호작용 경로

다당체(多糖體, polysaccharide) 당이 길게 이어진 큰 분자. 인삼 뿌리의 큰 몫을 차지하며, 주로 면역계와 관련된 작용이 보고된다.

25.3 다당체의 작용 층위

다당체의 작용 층위를 조금 더 들여다보자. 장에서 다당체를 감지한 면역세포는 여러 사이토카인을 분비하며 반응하고, 이 반응이 온몸의 면역 상태에 영향을 줄 수 있다. 장관 관련 림프조직은 체내 면역세포의 약 70%가 모여 있는 곳으로(Kang and Min, 2012), 국소의 장에서 시작된 신호가 혈류를 타고 비장, 림프절, 골수에까지 도달한다. 이 경로는 7장에서 본 장이 면역의 큰 무대라는 사실과 맞물린다. 인삼의 다당체가 면역을 높인다는 보고의 상당수가 이 장-전신 축(gut-systemic axis)을 통한

것으로 이해되며, 이는 다당체의 작용이 전신 흡수가 아닌 국소 면역 자극에 의존함을 뜻한다.

이 대목에서 19장의 한 물음이 되살아난다. 19장에서 인삼의 면역 관련 보고가 두 방향으로 갈린다고 했다. 한쪽은 면역을 높이고 다른 쪽은 염증을 낮춘다는 것이었다. 이제 그 두 방향이 서로 다른 성분에서 온다는 해석이 가능해진다. 면역을 높이는 쪽은 대체로 다당체이고, 염증을 낮추는 쪽은 대체로 진세노사이드다. 진세노사이드의 항염증 작용은 앞 장들에서 보았듯이 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)를 포함한 핵수용체를 통한 유전자 발현 억제와 관련되는 반면, 다당체의 면역 활성화는 세포 표면의 패턴 인식 수용체를 통한다[13]. 성분이 다르고 작용 층위가 다르므로, 같은 인삼이 면역을 높이기도 낮추기도 한다는 겉보기 모순이 상당 부분 해소된다.

이 두 방향의 공존은 19장에서 본 인삼의 균형 잡는 상(像)과도 이어진다. 면역을 높이는 성분과 염증을 낮추는 성분을 함께 지닌 인삼은, 면역을 한 방향으로만 밀지 않는다. 위축된 면역은 다당체가 북돋우고, 과열된 염증은 진세노사이드가 핵수용체를 통해 누른다는 그림이 그려질 수 있다. 물론 이 그림은 매력적인 만큼 검증이 필요한 가설이며, 실제 사람 몸에서 두 성분이 그렇게 상보적으로 작동하는지는 아직 확립되지 않았다. 다만 서로 반대 방향의 성분을 함께 지닌 혼합물이라는 사실이, 인삼을 조율자(**調律者**, modulator)로 보는 관점에 성분 수준의 근거를 준다. 이 상보성은 이 책이 일관되게 제시하는 '약한 다중 조절자'로서의 진세노사이드 상과 결이 다른데, 진세노사이드의 약한 다중 조절은 핵수용체 안에서의 이야기이고, 다당체와의 상보성은 핵수용체 바깥을 포함하는 더 넓은 층위의 이야기다.

이 정리는 인삼의 면역 작용을 논할 때 반드시 성분을 나누어야 함을 가르친다. '인삼이 면역에 좋다'는 뭉뚱그린 말은, 다당체의 면역 자극과 진세노사이드의 염증 억제라는 서로 다른, 때로 반대 방향의 작용을 뒤섞은 것이다. 어느 성분의 어느 작용을 말하는지를 밝히지 않으면, 인삼의 면역 효과에 대한 논의는 혼란에 빠진다. 이 혼란은 학술 논의에 그치지 않고 임상시험 설계에도 영향을 주는데, 추출물 전체를 대상으로 한 면역 연구에서

그림 25-3
다당체와 진세노사이드의 면역 관련 작용 방향을 대비한 도식. 다당체는 면역 활성화(선천면역 촉진) 방향, 진세노사이드는 염증 억제(NF-κB 하향 조절, GR 활성화) 방향을 가리킨다.

결과가 상충하는 이유의 일부가 바로 이 성분 혼재에 있을 수 있다. 38장에서 인삼의 면역 작용을 본격적으로 다룰 때, 이 성분별 구분이 논의의 뼈대가 된다.

다당체가 면역세포를 활성화하는 구체적 분자 경로는 주로 톨유사수용체(Toll-like receptor, TLR)와 보체 수용체를 경유한다. TLR4는 원래 세균의 지질다당류(lipopolysaccharide, LPS)를 인식하는 수용체로 알려져 있지만, 식물 유래 다당체의 반복적 당 구조도 이 수용체를 자극할 수 있다. 림(Lim TS) 등은 인삼에서 분리한 다당체 분획이 쥐 대식세포주(RAW 264.7)에서 TNF-α와 IL-1β의 분비를 유도하며, 이 반응이 TLR4 신호 경로에 의존함을 항체 차단 실험으로 확인하였다[14]. 항-TLR4 단클론 항체(monoclonal antibody)로 수용체를 차단한 뒤 다당체를 처리하면, 사이토카인 유도가 유의하게 감소하였다. 이와 별도로, 보체의 대체 경로 활성화는 토모다 등이 진세난 PA와 PB에서 확인한 바 있다[8]. 곧 다당체는 TLR과 보체라는 선천면역의 두 핵심 축을 동시에 건드릴 수 있으며, 이 모든 사건은 세포 표면에서 일어나 핵수용체를 통한 유전자 발현 조절과는 완전히 다른 층위에 속한다.

톨유사수용체(Toll-like receptor, TLR) 선천면역의 패턴 인식 수용체. 세포 표면 또는 엔도좀 막에서 병원체의 보존된 분자 패턴을 인식하여 면역 반응을 개시한다. 다당체는 주로 TLR2와 TLR4를 자극하는 것으로 보고된다.

이 층위의 차이를 앞 장들의 논의와 대비하면, 핵수용체 이야기가 오직 진세노사이드에 속한다는 것이 한층 또렷해진다. 앞 장들에서 논의한 CK(compound K)와 Rg3의 대사체 비율이 핵수용체 선택성 프로파일을 바꾸고, GR–MR 이종이합체나 GR–ER 이종이합체에 대한 진세노사이드의 미세한 선택성이 조직별 반응의 차이를 만든다는 논의는 모두, 분자량 800–1,200 Da 범위의 소분자가 세포 내로 진입하여 핵수용체의 리간드 결합 주머니(ligand-binding pocket)에 자리 잡는 것을 전제로 한다. 다당체는 이 전제의 첫 단계인 세포막 투과부터 불가능하므로, CK/Rg3 비율이나 이종이합체 선택성 같은 정교한 논의에 등장할 자리가 없다. 이 구분을 명확히 하지 않으면, 인삼의 면역 관련 보고 전체를 핵수용체 틀로 설명하려는 과잉 해석의 위험이 생긴다.

표 25-3. 다당체와 진세노사이드의 작용 기전 비교

비교 항목	다당체	진세노사이드	출처
분자량 범위	25–500 kDa	0.8–1.2 kDa	Christensen (2009); Sun (2011)
세포막 투과	불가능	가능 (수동 확산 및 능동 수송)	Sun (2011)
1차 표적	세포 표면 수용체 (TLR, 보체 수용체)	세포 내 핵수용체 (GR, ER, PPARγ 등)	Kim et al. (2017); Lim et al. (2004)
작용 시작 위치	장관 면역세포 표면	표적 세포 핵 내부	Kang and Min (2012)
면역 관련 방향	면역 활성화 (선천면역 촉진)	항염증 (NF-κB 억제, GR 활성화)	Kim et al. (2017)
유전자 발현 조절	간접적 (사이토카인 연쇄 반응)	직접적 (핵수용체–응답 요소 결합)	Christensen (2009)
CK/Rg3 비율 관련성	없음	있음 (대사체별 NR 선택성 변화)	본서 15장
추출 용매 영향	수용성 (물 추출 시 풍부)	양친매성 (알코올 추출 시 농축)	Wan et al. (2015)

다당체의 작용 경로에는 면역세포와의 직접 접촉 외에 또 다른 갈래가 있다. 장내 세균의 먹이, 곧 프리바이오틱(prebiotic)으로서의 기능이다. 장내 세균은 숙주가 분해하지 못하는 복합 다당체를 발효하여 아세트산(acetic acid), 프로피온산(propionic acid), 부티르산(butyric acid) 등의 단쇄 지방산(**短鎖脂肪酸**, short-chain fatty acid, SCFA)을 생산하며, 이 대사산물이 장 상피세포의 에너지원이 되고 면역 조절에도 관여한다[15]. 특히 부티르산은 히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylase, HDAC) 억제를 통해 유전자 발현에 영향을 미칠 수 있으므로, 다당체가 장내 세균을 경유하여 간접적으로 후성유전적(**後成遺傳的**, epigenetic) 조절에 참여할 가능성이 있다. 이 경로는 핵수용체에 리간드가 직접 결합하는 것과는 다르지만, 넓은 의미에서 유전자 발현 조절 층위에 닿는 점이 흥미롭다. 다만 이 효과는 인삼 다당체에 특이적이라기보다 식이 섬유(**食餌纖維**, dietary fiber) 일반에 해당하는 것이어서, 인삼의 고유한 약리학적 특성으로 보기는 어렵다.

이 성분별 구분은 인삼의 임상 연구를 해석할 때 실질적 의미를 지닌다. 인삼 추출물을 사용한 임상시험에서 면역 관련 결과가 연구마다 상이한 이유 중 하나는, 사용된 추출물의 다당체 대 진세노사이드 비율이 표준화되지 않았기 때문일 수 있다. 물 추출물 위주의 제품으로 시행한 연구에서는 면역 활성화 방향의 결과가, 알코올 추출물 기반 제품에서는 항염증 방향의 결과가 우세할 가능성이 있다. 셔지스(Shergis) 등이 인삼의 무작위 대조시험(randomized controlled trial, RCT)을 체계적으로 검토했을 때 연구 간 이질성(**異質性**, heterogeneity)이 높았던 이유의 일부가 이 추출물 조성의 차이에 있을 것으로 추정된다[16]. 이 체계적 문헌고찰에서는 인삼의 다양한 적응증에 걸친 65개 RCT를 분석하였으나, 대부분의 연구가 사용된 인삼 제품의 비사포닌 성분 함량을 보고하지 않아 다당체의 기여를 분리하기 어려웠다. 이 문제는 38장에서 인삼의 면역 임상 증거를 다룰 때 다시 부각될 것이다.

안(Ahn JY) 등의 연구는 인삼 다당체의 면역 작용이 특정 감염 모델에서 실질적 보호 효과로 이어질 수 있음을 보여 주었다. 이 연구진은 황색포도상구균(Staphylococcus aureus) 유발 패혈증(**敗血症**, sepsis) 생쥐 모델에서, 진산을 감염 2일 전 복강 내 투여(100 μg/마리)하고 감염 후 생존율, 혈중 세균 수, 혈청 사이토카인 농도를 추적하였다[17]. 진산 전투여군은 대조군에 비해 초기 급성 염증기의 TNF-α 과잉 분비가 억제되면서도 항균 활성(bacterial clearance)은 오히려 증강되어, 7일 생존율이 유의하게 높았다. 이 결과는 다당체의 면역 작용이 단순한 면역 '촉진'이 아니라, 면역 반응의 시간적 조율에도 관여할 수 있음을 시사한다. 그러나 이 보호 효과가 핵수용체를 경유하지 않는다는 점은 다시 강조되어야 한다. 진산의 보호 기전은 세포 표면 수용체에서 시작된 선천면역 신호의 조절이며, 이 책이 추적하는 진세노사이드–핵수용체 축과는 별개의 경로다. 인삼이라는 하나의 식물 안에 핵수용체 경유 경로와 비경유 경로라는 두 줄기의 면역 관련 기전이 공존한다는 사실이, 이 장의 핵심 교훈이다.

[그림 25-3 자리]

인삼의 면역 관련 작용이 두 성분에 의해 서로 다른 층위에서 나뉘는 것을 보여 주는 이중 경로 모식도. 왼쪽 경로에서 다당체는 장관 면역세포 표면의 TLR4 및 보체 수용체에 결합하여 사이토카인(TNF-α, IL-12) 분비와 선천면역 활성화를 유도한다. 오른쪽 경로에서 진세노사이드(CK, Rg3 등)는 세포 내로 진입한 뒤 핵수용체(GR, PPARγ)에 결합하여 항염증 유전자 발현을 조절한다. 두 경로가 만나는 지점은 사이토카인 환경으로, 다당체의 면역 활성화와 진세노사이드의 염증 억제가 상반된 방향으로 작용하여 순(純) 면역 상태의 균형에 기여할 가능성이 표시된다.

Kim et al. (2017); Ahn et al. (2006)

그림 25-3. 다당체와 진세노사이드의 이중 경로 모델

25.4 폴리아세틸렌 — 지용성 소분자

다당체와 정반대 성질을 가진 비사포닌 성분이 폴리아세틸렌(polyacetylene)이다. 다당체가 분자량 수만 달톤(Da) 이상의 거대 수용성 고분자라면, 폴리아세틸렌은 분자량 240–280 Da 범위의 소분자로서 물에 거의 녹지 않고 유기 용매에 잘 녹는다. 이 성분들은 탄소 17개짜리 직쇄 탄화수소 골격에 삼중결합(C≡C) 두 개가 공액(共□, conjugation)하는 특이한 구조를 지니며, 이 구조가 화학적 반응성과 생물 활성의 원천이 된다(Christensen and Brandt, 2006). 인삼 뿌리에서 대표적으로 분리되는 폴리아세틸렌에는 파낙시놀(panaxynol), 파낙시돌(panaxydol), 파낙시트리올(panaxytriol)의 세 종류가 있으며, 이들은 하이드록시기(–OH)와 에폭시(epoxide) 고리의 유무에 따라 구분된다[4].

폴리아세틸렌(polyacetylene) 탄소-탄소 삼중결합(C≡C)을 둘 이상 포함하는 직쇄 불포화 탄화수소 유도체. 산형과(Apiaceae)와 인삼과(Araliaceae) 식물에 분포한다.

그림 25-4. 파낙시놀(Panaxynol) panaxynol(C17H20O)의 분자 구조. 17탄소 직쇄에 C≡C 삼중결합 두 개가 공액하고, 말단 메틸기와 하이드록시기 사이에 하나의 에폭시 고리가 끼어 있다. 분자량 244 Da.

파낙시놀이 흥미로운 것은 이 화합물이 인삼에만 있는 것이 아니라는 점이다. 당근(Daucus carota), 셀러리(Apium graveolens), 파슬리(Petroselinum crispum) 등 산형과(Apiaceae) 채소에서 팔카리놀(falcarinol)이라는 이름으로 불리는 화합물이 바로 파낙시놀과 동일한 분자다(Christensen and Brandt, 2006). 이 사실은 두 가지를 뜻한다. 하나는, 폴리아세틸렌의 생물 활성이 인삼에 국한된 현상이 아니라 여러 식물에 걸쳐 나타나는 범식물적(汎植物的) 현상이라는 것이다. 다른 하나는, 당근에서 팔카리놀로서 축적된 약리학적 데이터가 인삼의 파낙시놀에도 적용될 수 있다는 것이다. 크리스텐센(Christensen)과 브란트(Brandt)는 산형과 식용 식물의 폴리아세틸렌을 종합적으로 검토하면서, 팔카리놀류가 항균(抗菌), 항염(抗炎), 세포독성(細胞毒性, cytotoxicity) 등 다양한 활성을 보임을 정리하였다(Christensen and Brandt, 2006).

인삼 폴리아세틸렌의 생물 활성은 여러 방향에서 보고되어 왔다. 텡(Teng) 등은 인삼에서 분리한 파낙시놀이 혈소판 응집(血小板凝集, platelet aggregation)을 농도 의존적으로 억제함을 보였다[18]. 마쓰나가(Matsunaga) 등은 인삼에서 분리한 파낙시놀, 파낙시돌, 파낙시트리올 모두가 L1210 백혈병 세포주에 대해 마이크로몰(micromolar) 수준에서 세포독성을 나타냄을 확인하였다[4]. 코백-라르센(Kobaek-Larsen) 등은 팔카리놀(파낙시놀과 동일 화합물)을 아족시메탄(azoxymethane) 유도 대장 발암 모델에 적용하여, 전암성 병변(前癌性病變, preneoplastic lesion)의 발생이 유의하게 줄어듦을 보였다[19]. 이러한 보고들은, 폴리아세틸렌이 소량이지만 뚜렷한 약리 활성을 지닌 성분군임을 가리킨다.

표 25-4. 인삼의 주요 폴리아세틸렌 비교

성분명	분자식	분자량(Da)	구조적 특징	주요 보고 활성	출처
파낙시놀(panaxynol)	$C_{17}H_{24}O$	244	삼중결합 2개, 이중결합 1개, OH 1개	항혈소판, 세포독성	Matsunaga et al. (1990)
파낙시돌(panaxydol)	$C_{17}H_{24}O_2$	260	삼중결합 2개, 에폭시 고리 1개	세포독성	Matsunaga et al. (1990)
파낙시트리올(panaxytriol)	$C_{17}H_{26}O_3$	278	삼중결합 2개, OH 3개	항종양	Matsunaga et al. (1990)

푸루프(Purup) 등은 팔카리놀과 관련 C_{17} 폴리아세틸렌이 장세포(腸細胞, intestinal epithelial cell)의 증식에 미치는 영향을 체계적으로 비교하였다. 정상 장상피세포(IEC-6)와 대장암 세포주(Caco-2)를 대상으로, 팔카리놀과 팔카린디올(falcarindiol)의 농도-반응 관계를 MTT 분석법(assay)으로 측정한 결과, 두 화합물 모두 암세포의 증식을 정상 세포보다 낮은 농도에서 억제하였다[20]. 이 실험은 폴리아세틸렌의 작용이 단순한 비특이적 세포독성이 아니라 세포 유형에 따라 선택성을 보일 수 있음을 시사한다. 지도른(Zidorn) 등도 산형과 채소에서 분리한 폴리아세틸렌류의 세포독성을 HL-60 백혈병 세포와 여러 고형 종양 세포주에 걸쳐 비교하면서, 구조와 활성의 관계에서 하이드록시기의 위치와 수가 중요한 결정 인자임을 보고하였다[21].

폴리아세틸렌의 작용 기전을 물어야 이 책의 맥락에서 이 성분의 자리가 보인다. 이 성분들은 지용성 소분자여서 세포막을 통과하여 세포 안으로 들어갈 수 있고, 원리적으로는 세포질이나 핵 안의 표적에 접근할 수 있다. 그러나 지금까지 보고된 작용 기전은 대체로 핵수용체(核受容體, nuclear receptor)가 아닌 다른 표적을 가리킨다. 항혈소판 작용은 혈소판 막의 아라키돈산(arachidonic acid) 대사 경로에 관여하는 것으로 보이고[18], 세포독성은 세포 내 효소 체계 또는 세포 사멸(apoptosis) 관련 신호 전달과 연결되는 것으로 추정된다. 메츠거(Metzger) 등은 폴리아세틸렌이 지질다당류(LPS) 자극 대식세포에서 COX-2 및 iNOS 발현을 억제함을 보였는데, 이 역시 NF-κB 신호 경

로를 경유하는 항염 기전이지 핵수용체 직접 활성화와는 구별된다[22].

다만 한 가지 예외적 가능성이 있다. 아타나소프(Atanasov) 등은 강활(羌活, Notopterygium incisum)에서 분리한 폴리아세틸렌류가 PPARγ(peroxisome proliferator-activated receptor γ)의 선택적 부분 작용제(部分作用劑, partial agonist)로 기능함을 보고하였다[5]. 이 연구에서는 세포 기반 리포터 분석법(reporter assay)과 분자 도킹(molecular docking) 시뮬레이션을 병행하여, 팔카린디올 등의 폴리아세틸렌이 PPARγ 리간드 결합 영역(ligand-binding domain, LBD)에 결합할 수 있음을 제시하였다. 강활의 폴리아세틸렌과 인삼의 파낙시놀은 같은 C_{17} 골격을 공유하므로, 인삼 폴리아세틸렌도 PPARγ와 상호작용할 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 그러나 인삼 파낙시놀이 PPARγ에 직접 결합한다는 실험 증거는 아직 보고된 바 없으며, 강활 폴리아세틸렌의 결과를 인삼에 직접 외삽(外揷, extrapolation)하는 것은 성급하다. PPARγ가 RXR과 이종이합체(異種二合體, heterodimer)를 이루어 기능하므로, 가령 폴리아세틸렌이 PPARγ에 약하게 결합하더라도 RXR 리간드의 유무에 따라 전사 활성이 달라질 수 있고, 이런 조건 의존성은 아직 탐색되지 않았다.

PPARγ(Peroxisome Proliferator-Acti
지방 세포 분화와 인슐린 감수성을 조절하는 핵수용체. 당뇨 치료제 티아졸리딘디온(thiazolidinedione)의 표적이다

폴리아세틸렌이 약리학적으로 흥미로운 것은 진세노사이드의 약점을 보완하는 물리화학적 성질을 갖기 때문이다. 22장에서 본 대로 진세노사이드의 가장 큰 약리학적 난관은 낮은 경구 흡수율(經口吸收率, oral bioavailability)이었다. 진세노사이드는 분자량이 크고(대부분 700–1,200 Da), 당 잔기 때문에 수동 확산이 어렵다. 반면 폴리아세틸렌은 분자량이 300 Da 미만이고 높은 지용성(logP 추정값 3 이상)을 가지므로, 리핀스키(Lipinski)의 다섯 규칙이 제시하는 약물 유사성(drug-likeness) 기준을 대체로 충족한다(Christensen and Brandt, 2006). 한센(Hansen) 등이 당근의 팔카리놀 함량을 가공 조건별로 추적한 연구에서, 이 화합물이 가열과 저장 과정에서도 상당량 보존됨을 보인 것은, 실제 인삼 제품에서도 폴리아세틸렌이 잔존할 수 있음을 시사한다[23]. 곧 인삼의 어떤 빠른 효과를 진세노사이드

그림 25-5
지용성 소분자(폴리아세틸렌, 분자량 약 250 Da)는 수동 확산으로 장세포막을 통과하지만, 배당체(진세노사이드, 분자량 약 800 Da)는 수송체 의존적이거나 장내 세균의 가수분해를 거쳐야 흡수된다

로 설명하기 어려울 때, 흡수 좋은 폴리아세틸렌을 함께 고려해야 하는 이유가 여기에 있다.

그러나 폴리아세틸렌의 기여를 가늠하려면 함량이라는 냉정한 수치를 마주해야 한다. 와시다(Washida)와 키타나카(Kitanaka)가 HPLC(high performance liquid chromatography)로 여러 인삼속(Panax) 식물의 폴리아세틸렌 함량을 정량(**定量**)한 바에 따르면, 인삼 뿌리의 폴리아세틸렌 총량은 건조 중량의 0.01–0.05% 수준으로, 진세노사이드 총량(건조 중량의 2–6%)에 비해 100분의 1 이하다(Washida and Kitanaka, 2003). 흡수율이 높아도 애초에 인삼에 든 절대량이 적으면, 체내 표적에 이르는 총량은 여전히 작을 수 있다. 흡수율이 90%인 소량 성분과 흡수율이 1%인 다량 성분 가운데 어느 쪽이 표적에 더 많이 도달하는지는, 양과 흡수율의 곱으로 답할 수 있는 산술이다. 파낙시놀의 경우, 0.01% x 90% = 0.009%인 반면, 진세노사이드 Rb_1 의 경우 3% x 1% = 0.03%로, 단순 계산만으로도 진세노사이드 쪽의 도달량이 더 클 수 있다. 물론 이 산술은 분포 용적(**分布容積**, volume of distribution), 대사 속도, 조직 친화도를 무시한 거친 추산이며, 정밀한 약동학(**藥動學**, pharmacokinetic) 연구가 이를 보완해야 한다.

폴리아세틸렌의 화학적 안정성도 고려할 변수다. 공액 삼중결합 구조는 화학적으로 반응성이 높아, 빛, 열, 산소에 의해 분해될 수 있다(Christensen and Brandt, 2006). 인삼을 건조하거나 추출하는 과정에서 폴리아세틸렌의 일부가 분해될 가능성이 있고, 실제로 한센 등은 가공 조건에 따라 팔카리놀 잔존율이 크게 달라짐을 보였다[23]. 이는 같은 인삼이라도 제조 방법에 따라 폴리아세틸렌의 기여가 달라질 수 있음을 뜻한다. 24장에서 본 가공의 논의가 여기에도 적용된다. 수증기로 찌는 홍삼 공정과 뜨거운 물로 달이는 탕전(**湯煎**) 과정에서 이 불안정한 삼중결합 구조가 얼마나 보존되는지는, 폴리아세틸렌의 실질적 기여를 판단하는 데 선행되어야 할 분석이다.

마쓰나가 등은 인삼(Panax ginseng C.A. Meyer) 뿌리에서 파낙시놀과 파낙시돌을 분리하고, 이 두 화합물이 L1210 백혈병 세포에 대해 각각 IC_{50} 0.4 μg/mL와 0.8 μg/mL의 세포독성을

나타냄을 보고하였다[4]. 이 결과는 인삼 폴리아세틸렌이 마이크로몰 이하 농도에서 생물 활성을 보일 수 있는 강력한 소분자임을 보여주며, 비록 인삼 내 함량이 적더라도 그 약리적 효력(效力, potency)은 무시할 수 없는 수준임을 확인시킨다.

25.5 페놀류와 그 밖의 성분

인삼에는 진세노사이드, 다당체, 폴리아세틸렌 외에도 여러 비사포닌(非saponin) 성분이 있다. 항산화(抗酸化, antioxidant) 작용이 보고되는 페놀류(phenolics), 아미노산(amino acid)과 그 유도체, 소량의 펩타이드(peptide)와 지질(lipid) 성분 등이 그것이다[24]. 이들 각각은 진세노사이드에 비하면 연구의 깊이가 얕지만, 인삼의 전체 효과에 저마다 조금씩 기여할 가능성이 있다. 루(Ru) 등은 인삼의 화학 성분을 범주별로 정리하면서, 비사포닌 성분만으로도 수십 종의 화합물이 확인됨을 보고하였다[25]. 인삼을 성분의 목록으로 볼 때, 이 성분들도 그 목록의 한 자리를 분명히 차지한다.

페놀산(phenolic acid) 방향족 고리에 하이드록시기(-OH)가 결합한 유기산의 총칭. 식물의 이차 대사산물(二次代謝産物, secondary metabolite)로서 항산화 활성을 보이는 경우가 많다

말톨(Maltol) 3-하이드록시-2-메틸-4H-피란-4-온($C_6H_6O_3$, 분자량 126 Da). 홍삼 가공 시 마이야르 반응으로 생성되는 향기 성분이다

페놀류 가운데 인삼에서 확인된 성분으로는 p-쿠마르산(p-coumaric acid), 페룰산(ferulic acid), 바닐산(vanillic acid), 겐티스산(gentisic acid) 등이 있다. 정(Jung) 등은 HPLC를 이용하여 백삼과 홍삼의 유리형(遊離型, free), 에스터 결합형(esterified), 불용성 결합형(insoluble-bound) 페놀산을 체계적으로 정량하였다[26]. 그 결과, 홍삼의 유리형 페놀산 총량이 백삼보다 유의하게 높았으며, 특히 p-쿠마르산과 페룰산의 증가가 두드러졌다. 이 차이는 찌는 과정에서 결합형 페놀산이 유리형으로 전환되거나, 마이야르 반응(Maillard反應, Maillard reaction)의 중간 산물로 새로운 페놀류가 생성되기 때문으로 해석된다. 곧 인삼의 페놀류 프로필(profile)은 가공 여부에 따라 질적으로 달라진다.

마이야르 반응(Maillard反應, Maillard 아미노산과 환원당(還元糖, reducing sugar)의 비효소적 반응으로, 갈변과 함께 새로운 향기 화합물 및 고분자 멜라노이딘(melanoidin)을 생성한다

이 성분들 가운데 일부는 24장에서 본 가공과 직결된다. 인삼을 찌는 동안 일어나는 갈변 반응(褐變反應, browning reaction)은 아미노산과 당의 마이야르 반응이며, 이 과정에서 말톨(maltol), 퓨르퓨랄(furfural), 하이드록시메틸퓨르퓨랄

(5-HMF) 같은 소분자 산물이 생긴다[6]. 말톨은 홍삼 특유의 단향(甘香, sweet aroma)에 기여하는 성분으로, 항산화 활성이 보고되었다. 김(Kim) 등은 인삼을 고온(120° C 이상)에서 반복 증숙(蒸熟)하면 생물 활성이 증대됨을 보였는데, 이 활성 증대에 진세노사이드의 구조 변환뿐 아니라 마이야르 반응 산물의 생성도 기여할 수 있다고 지적하였다[6]. 곧 가공한 인삼(홍삼, 흑삼)의 비사포닌 성분은 갓 캔 생삼(生蔘)의 그것과 질적으로 다르며, 24장의 갈변 논의와 이 장의 성분 논의는 같은 현상의 두 면이다.

아미노산 유도체 가운데는 인삼에 비교적 풍부한 것이 있다. L-아르기닌(L-arginine)은 인삼 뿌리에서 유리 아미노산 가운데 높은 비중을 차지하며, 체내에서 산화질소(酸化窒素, nitric oxide, NO) 합성의 기질로 쓰여 혈관 이완(血管弛緩, vasodilation)에 관여한다[24]. 감마-아미노부티르산(γ-aminobutyric acid, GABA)도 인삼에서 검출되며, 이는 중추신경계(中樞神經系)에서 억제성 신경전달물질(抑制性神經傳達物質, inhibitory neurotransmitter)로 기능하는 소분자다[2]. 이런 성분들은 진세노사이드나 다당체만큼 주목받지 못했지만, 소분자이기에 흡수가 잘 될 수 있어 표적에 이르는 양이 함량 이상일 수 있다. 특히 아르기닌의 경우, 인삼 복용 후 혈중 NO 대사물 증가가 일부 임상 연구에서 보고된 바 있으며, 이 효과의 일부가 아르기닌 자체의 기여일 가능성을 배제하기 어렵다.

그림 25-6
maltol($C_6H_6O_3$, 분자량 126 Da)의 분자 구조. 피라논(pyranone) 고리에 C_2-메틸기와 C_3-하이드록시기가 결합한다. 홍삼 가공 시 아미노산-당 반응의 산물이다.

펩타이드와 지질 성분도 빠뜨릴 수 없다. 인삼에서는 소량의 항균 펩타이드(antimicrobial peptide)와 리보솜 불활성화 단백질(ribosome-inactivating protein)이 분리된 바 있으며, 이들은 병원체에 대한 식물 방어 기전의 산물이지만 약리적 관심의 대상이기도 하다[25]. 지질 성분으로는 리놀레산(linoleic acid), 팔미트산(palmitic acid) 등 통상적인 지방산이 있고, 이들은 세포막 구성에 참여하거나 에이코사노이드(eicosanoid) 대사 경로에 기질을 제공한다[2]. 이 성분들은 인삼에만 특유한 것이 아니라 식물 일반에서 발견되므로, 인삼 고유의 효과를 설명하는 데 직접적 후보는 아니다. 그러나 인삼의 전체 성분 구성을 온전히 그리려면 함께 기록해야 한다.

표 25-5. 인삼 비사포닌 성분의 범주별 특성

성분 범주	대표 화합물	분자량 범위(Da)	용해도	주요 보고 활성	출처
다당체	산성 다당체(ginsan 등)	10,000 이상	수용성	면역 조절, 대식세포 활성화	Lim et al. (2004)
폴리아세틸렌	파낙시놀, 파낙시돌	240–280	지용성	항혈소판, 세포독성	Christensen & Brandt (2006)
페놀산류	p-쿠마르산, 페룰산	150–200	수용성–양친매성	항산화	Jung et al. (2002)
말톨 등 가공 산물	말톨, 5-HMF	126–200	수용성	항산화, 향미	Kim et al. (2000)
아미노산 유도체	L-아르기닌, GABA	75–175	수용성	혈관 이완, 신경 조절	Attele et al. (1999)
지질 성분	리놀레산, 팔미트산	250–280	지용성	세포막 구성, 에이코사노이드 기질	Choi (2008)

이 여러 성분을 일일이 좇기보다, 그 공통의 함의를 짚는 편이 낫다. 인삼은 진세노사이드 외에도 물리화학적 성질이 제각각인 수십 종의 성분을 지닌 복합물(**複合物**, complex mixture)이며, 그 성분들이 저마다 다른 층위에서 작용할 수 있다는 것이다. 다당체는 장 면역계의 표면에서 작용하고, 폴리아세틸렌은 세포 안의 효소에 작용하며, 아미노산은 대사 기질로 쓰인다. 인삼의 효과를 하나의 성분이나 하나의 기전으로 환원(**還元**, reduction)하려는 시도가 번번이 불완전한 이유가, 이 성분의 다층성(**多層性**)에 있다. 크리스텐센은 인삼의 건강 효과를 논하면서, 진세노사이드 중심의 시각으로는 인삼 문헌의 상당 부분을 설명할 수 없으며 비사포닌 성분의 기여를 체계적으로 평가할 연구 체계가 필요하다고 지적하였다[27].

이 다층성은 인삼을 어떻게 추출하고 조제하느냐가 왜 중요한지도 설명한다. 물로 달이면 다당체와 수용성 아미노산이 많이 나오고, 에탄올(ethanol)로 뽑으면 진세노사이드와 지용성 소분자(폴리아세틸렌, 지질)가 많이 나온다[25]. 곧 같은 인삼도 조제 방식에 따라 어느 층위의 성분이 우세한 제품이 되는지가 갈린다. 이를테면 인삼 물 추출물을 가지고 얻은 면역 조절 결과를,

그림 25-7
물(100%)에서 에탄올(100%)까지 추출 용매 극성에 따라 주로 용출되는 인삼 성분군 분포의 모식도. 물 쪽에 다당체와 아미노산, 중간 농도(50-70% 에탄올)에 진세노사이드, 고농도 에탄올 쪽에 폴리아세틸렌과 지질이 분포한다.

에탄올 추출물의 항산화 결과와 직접 비교하는 것은 서로 다른 성분군의 효과를 같은 선에 놓는 오류를 낳는다. 인삼의 효과를 논할 때 그 인삼이 어떻게 조제되었는지를 먼저 물어야 하는 것은, 조제가 어느 성분을 제품에 담을지를 정하기 때문이다.

페놀류의 작용 기전에서 핵수용체와의 관계를 잠깐 짚어 두자. 식물 유래 페놀류 가운데 일부는 Nrf2(nuclear factor erythroid 2–related factor 2) 경로를 활성화하여 항산화 유전자의 발현을 유도한다. Nrf2는 엄밀히 말해 핵수용체 상과(上科, superfamily)에 속하지 않고 bZIP 전사인자(轉寫因子, transcription factor)에 속하지만, 핵 안에서 유전자 발현을 조절한다는 점에서 작용 층위가 유사하다. 그러나 Nrf2 활성화는 리간드가 수용체에 직접 결합하는 핵수용체 방식과는 기전이 다르다. 곧 인삼 페놀류가 유전자 발현에 영향을 미친다 하더라도, 그것이 이 책에서 다루는 핵수용체 리간드의 이야기와 같은 기전인지는 별개의 문제다.

[그림 25-4 자리]

가로축을 분자 크기(작음에서 큼), 세로축을 극성(지용성에서 수용성)으로 잡아 네 사분면에 인삼 성분을 배치한 개념도. 좌하(작고 지용성) 사분면에 폴리아세틸렌(파낙시놀, 파낙시돌). 좌상(작고 수용성) 사분면에 아미노산(아르기닌, GABA)과 저분자 페놀류(말톨, 페놀산). 우하(크고 소수성 아글리콘 보유) 사분면에 진세노사이드(양친매성이나 아글리콘이 소수성). 우상(크고 수용성) 사분면에 다당체. 각 사분면의 성분이 예측되는 흡수 경로와 작용 층위가 다름을 시각화한다.

저자 작성(개념도)

그림 25-4. 인삼 성분의 두 축

정 등은 한국산 백삼과 홍삼의 페놀산을 비교 정량한 결과, 홍삼의 유리형 페놀산 총량이 백삼의 약 1.5–2배에 달하며, 특히

p-쿠마르산의 증가가 현저함을 보고하였다[26]. 이 결과는 인삼 가공이 진세노사이드의 구조 변환(24장)뿐 아니라 비사포닌 페놀류의 프로필도 바꾸며, 홍삼의 항산화 역량 증대에 페놀류의 증가가 기여할 수 있음을 실험적으로 뒷받침한다.

25.6 비사포닌과 핵수용체 — 경계 긋기

패턴 인식 수용체(pattern recognition
선천 면역(先天免疫) 계가 병원체 관련 분자 패턴(PAMP)을 인식하는 세포 표면 또는 세포 내 수용체. TLR(Toll-like receptor), dectin-1 등이 대표적이다

이제 이 장의 핵심 경계를 분명히 하자. 지금까지 본 비사포닌 성분들은 대체로 핵수용체를 거치지 않는다. 다당체는 분자량이 너무 크고(수만 Da 이상) 장 점막에서 흡수되지 않으므로, 세포 안의 핵수용체에 이를 수 없고 대신 장 점막의 패턴 인식 수용체(pattern recognition receptor, PRR)인 TLR(Toll-like receptor)이나 dectin-1과 만나 면역계를 자극한다[14,28]. 폴리아세틸렌은 세포 안으로 들어갈 수 있지만, 그 보고된 표적은 대체로 세포질의 효소나 신호 단백질이다[22]. 페놀류는 Nrf2-Keap1 경로 등을 경유하여 유전자 발현에 영향을 미칠 수 있으나, 이것이 핵수용체 리간드 결합의 기전과는 다르다. 곧 이 책이 좇는 핵수용체 이야기는, 인삼 전체가 아니라 진세노사이드와 그 대사 산물이라는 한 갈래에 대한 것이다.

이 경계를 긋는 것은 이 책의 논의를 축소하는 것이 아니라 정직하게 한정하는 것이다. 인삼의 효과를 모두 핵수용체로 설명하려 들면, 다당체의 면역 작용처럼 전혀 다른 층위의 작용까지 억지로 끌어들이게 된다. 림(Lim) 등이 인삼 다당체의 면역 조절 활성을 보인 실험에서, 대식세포(大食細胞, macrophage)의 활성화는 TLR 의존적 경로를 통해 일어났으며 핵수용체 작용제(agonist)와는 무관하였다[14]. 이 결과를 핵수용체의 틀에 강제로 넣으면, 기전의 왜곡이 불가피하다. 그 대신 이 책은 진세노사이드가 핵수용체에 걸치는가라는 물음에 집중하고, 그 바깥의 작용은 다른 층위의 이야기로 남겨 둔다.

이 경계 긋기는 인삼 문헌을 읽는 실천적 기준도 준다. 어떤 인삼 효과가 보고될 때, 그것이 세포 안으로 들어가 유전자 발현을 바꾸는 층위의 일인지, 아니면 세포 표면이나 장 내강(腸內腔, intestinal lumen)에서 일어나는 층위의 일인지를 먼저 나누는

것이다. 앞의 것이라면 진세노사이드와 핵수용체의 이야기일 수 있고, 뒤의 것이라면 다당체나 막 작용의 이야기일 수 있다. 효과의 층위를 먼저 가리면, 그 효과를 어느 성분에 물어야 할지가 좁혀진다. 이를테면 인삼의 면역 증강 효과를 핵수용체로 설명하려 하기보다, 먼저 그 면역 효과가 어느 층위에서 일어나는지를 가려야 한다.

표 25-6. 인삼 성분별 작용 층위와 핵수용체 관여 여부

성분 범주	1차 작용 부위	주요 분자 표적	핵수용체 관여	증거 수준	출처
진세노사이드	세포핵	GR, ER, PPARγ, LXR	직접 결합 보고	중간	Leung & Wong (2010)
다당체	장 점막 표면	TLR4, dectin-1 등 PRR	관여 없음	높음	Lim et al. (2004)
폴리아세틸렌	세포질/효소	COX-2, iNOS 등	PPARγ 가능(간접)	낮음	Atanasov et al. (2013)
페놀류	세포질	Nrf2-Keap1 경로	간접적 가능	낮음	Ru et al. (2015)
아미노산 유도체	세포 내외 대사	NO 합성효소, GABA 수용체	관여 불확실	매우 낮음	Attele et al. (1999)

다만 경계에 걸치는 한 가지 가능성을 기록해 둔다. 25.4절에서 본 대로, 아타나소프 등은 강활 유래 폴리아세틸렌이 PPARγ 부분 작용제로 기능함을 보고하였다[5]. PPARγ는 RXR(retinoid X receptor)과 이종이합체를 이루어 표적 유전자의 PPRE(peroxisome proliferator response element)에 결합하며, 지질 대사(脂質代謝)와 인슐린 감수성을 조절한다. 만약 인삼의 파낙시놀이나 파낙시돌이 PPARγ에 약하게 결합한다면, 이는 비사포닌 성분에서 핵수용체로 이어지는 유일한 다리가 될 수 있다. 그러나 이 가능성은 아직 인삼 유래 폴리아세틸렌으로 직접 검증된 바 없으며, 강활 폴리아세틸렌에서의 결과를 인삼에 외삽하는 것에는 주의가 필요하다. 이 문제는 열려 있되, 현재의 증거 수준에서 경계는 유지된다.

이 경계 논의를 핵수용체 이종이합체(heterodimer)의 맥락에 놓으면 한 가지 더 생각할 것이 있다. 3부와 앞선 장들에서 본 대로, 핵수용체는 동종이합체(homodimer)뿐 아니라 이종이합체

GR-MR 이종이합체(GR-MR heterodi
글루코코르티코이드 수용체(GR)와 미네랄로코르티코이드 수용체(MR)가 동일 DNA 결합 요소 위에서 형성하는 이종 복합체. 해마(hippocampus) 등에서 확인되며, 개별 동종이합체와 다른 전사 활성을 보인다

로도 기능한다. 미프수드(Mifsud)와 로일(Reul)은 해마(海馬, hippocampus)에서 급성 스트레스가 GR–MR 이종이합체의 형성과 글루코코르티코이드 반응 요소(GRE) 결합을 촉진함을 보였다(Mifsud and Reul, 2016). GR과 MR의 이종이합체는 GR 동종이합체나 MR 동종이합체와는 다른 전사 활성 패턴을 산출 하며, 이는 핵수용체 반응의 복잡성을 한층 높인다. 진세노사이 드가 이 이종이합체 수준에서 어떤 영향을 미치는지는 아직 규 명되지 않았다. 비사포닌 성분은 이 이합체 조합에 직접 관여할 가능성이 더욱 낮으므로, 이종이합체의 복잡성은 오히려 핵수용 체 이야기가 진세노사이드에 한정되어야 하는 이유를 보강한다.

이 경계는 7부의 예고이기도 하다. 7부는 인삼이 핵수용체를 거치지 않고 나타내는 효과를 따로 다룬다. 다당체의 면역 작용[14,28], 폴리아세틸렌의 항혈소판 및 세포독성 작용[4], 그리고 21장에서 본 진세노사이드 자체의 막(膜) 작용이 그 무대다. 곧 이 장에서 그은 경계의 바깥쪽이 7부의 영역이 된다. 이 책은 핵수용체 이야기를 중심에 두되, 그 바깥의 작용을 무시하지 않고 제자리에 놓아 인삼의 전모(全貌)를 그린다.

경계를 긋되 벽을 세우지는 않는다는 점도 밝혀 둔다. 진세노사이드의 핵수용체 작용과 비사포닌 성분의 다른 층위 작용이 몸 안에서 완전히 분리되어 일어나는 것은 아니다. 이를테면 다당체가 일으킨 사이토카인(cytokine) 분비 변화가 GR(glucocorticoid receptor)의 발현 수준을 바꿀 수 있고(Leung and Wong, 2010), 그 반대로 GR 활성화가 면역 반응의 크기를 조절하기도 한다. 3부에서 본 대로 몸의 조절계들은 하나의 그물(network)로 얽혀 있으므로, 서로 다른 층위의 작용도 그 그물 위에서 만난다. GR–ER 사이의 교차 조절(cross-talk)처럼, 핵수용체 사이에서도 한 수용체의 리간드가 다른 수용체의 전사 활성에 영향을 미치는 현상이 보고된다. 비사포닌 성분이 핵수용체에 직접 결합하지 않더라도, 간접적으로 핵수용체 작용의 배경 조건을 바꿀 수 있다는 가능성은 열려 있다.

이 책의 중심 명제를 여기에서 다시 확인하자. 진세노사이드는 여러 핵수용체에 약하게 걸치는 "약한 다중 조절자"(weak

그림 25-8
인삼 성분의 작용 부위를 세 층위로 구분한 도식. ① 장 내강 및 점막 표면(다당체-PRR), ② 세포막과 세포질(폴리아세틸렌-효소, 진세노사이드-막 작용), ③ 세포핵 내 핵수용체(진세노사이드-NR). 이 책의 중심 논의는 ③에 집중한다.

multi-target modulator)다. 비사포닌 성분은 이 명제의 범위 밖에 있다. 비사포닌 성분이 보이는 활성은 대체로 핵수용체 밖의 표적을 향하며, 그 활성은 그 자체의 기전 이야기를 가진다. 진세노사이드가 핵수용체에 보이는 작용의 세기가 약한 것은 사실이지만, 그 약한 다중 조절이 인삼의 전체 효과를 홀로 설명하지는 못한다. 인삼의 전체 효과는 진세노사이드의 핵수용체 작용, 다당체의 면역 작용, 폴리아세틸렌의 효소 작용, 페놀류의 항산화 작용이 각기 다른 층위에서 기여하는 합산이다. 이 합산 속에서 핵수용체의 몫이 어느 정도인지를 가리는 것이 이 책 후반부의 과제다.

[그림 25-5 자리]

도면 왼쪽에 비사포닌 성분의 작용 경로를 배치한다. 다당체에서 출발한 화살표는 장 점막 표면의 TLR4와 dectin-1에 이르고, 폴리아세틸렌에서 출발한 화살표는 세포질의 COX-2와 NF-kB에 이르며, 페놀류에서 출발한 화살표는 Nrf2-Keap1에 이른다. 도면 오른쪽에는 진세노사이드가 세포핵 안의 핵수용체(GR, ER, PPARgamma, LXR)에 결합하는 경로를 배치한다. 가운데 수직 점선이 이 책의 논의 경계를 표시하며, 폴리아세틸렌에서 PPARgamma로 향하는 회색 화살표에 물음표를 붙여 가능성은 있으나 증거 부족임을 나타낸다.

저자 작성(개념도)

그림 25-5. 비사포닌 성분의 작용 경로와 핵수용체의 경계

그물의 비유를 연장하면, 인삼이라는 복합물은 여러 실(thread)이 서로 다른 매듭(node)에 묶이는 구조다. 진세노사이드라는 실은 핵수용체라는 매듭에 걸리고, 다당체라는 실은 면역 수용체라는 매듭에 걸린다. 이 실들이 같은 그물 위에 있으므

로 서로의 매듭을 간접적으로 흔들 수 있지만, 각각이 직접 만지는 매듭은 다르다. 이 그물 구조를 인식하는 것이, 인삼의 어떤 효과를 어떤 성분으로 어떤 기전에 물을 것인지를 결정하는 첫 단계다. 이 인식이 없으면, 인삼의 한 가지 효과를 모든 성분이 함께 낸다고 뭉뚱그리거나, 반대로 한 가지 성분이 모든 효과를 낸다고 환원하는 오류에 빠진다.

림 등은 인삼(Panax ginseng)에서 분리한 산성 다당체가 마우스 비장 세포(splenocyte)의 증식과 대식세포의 사이토카인(TNF-α, IL-1β) 분비를 촉진함을 보였으며, 이 활성화가 TLR 의존적 경로를 통해 이루어짐을 항체 차단(blocking antibody) 실험으로 확인하였다[14]. 이 결과는, 인삼의 면역 조절 효과 중 상당 부분이 핵수용체와 무관한 경로에서 기원하며, 인삼의 전체 약리 작용을 핵수용체 하나의 프리즘(prism)으로 보는 것이 구조적으로 불완전함을 실험적으로 보여주는 사례다.

25.7 효과의 귀속 문제

귀속(歸屬, Attribution) 관찰된 생물학적 효과를 특정 화학 성분에 원인으로 돌리는 논증 과정

비사포닌(非사포닌, non-saponin) 성분의 존재는 인삼 연구에 까다로운 귀속(歸屬, attribution)의 문제를 제기한다. 인삼이 특정 생물학적 효과를 나타냈을 때, 그 효과가 진세노사이드(ginsenoside)에서 비롯된 것인지 비사포닌 성분에서 비롯된 것인지를 구분하기가 쉽지 않다. 인삼을 전체 추출물(whole extract) 형태로 투여하면 사포닌과 비사포닌 성분이 동시에 체내로 유입되며, 이때 관찰되는 효과를 어느 성분군에 귀속시킬지가 모호해진다. 이 문제는 인삼에만 고유한 것이 아니라 다성분 식물 약물(多成分植物藥物, multi-component phytomedicine) 전반에 공통되지만[29], 인삼의 경우 성분 다양성이 특히 크기 때문에 더욱 두드러진다(Attele 등, 1999).

히윤(Hyun) 등은 한국 홍삼(紅蔘, Korean Red Ginseng)의 비사포닌 성분이 지닌 생리적·약리적 특성을 체계적으로 종합하였다(Hyun 등, 2020). 이들은 다당체(多糖體, polysaccharide), 폴리아세틸렌(polyacetylene), 페놀성 화합물(phenolic compound), 지방산(fatty acid), 아미노산(amino acid)·펩타이

드(peptide) 등 비사포닌 분획이 면역 조절, 항산화, 항종양 등에 서 무시할 수 없는 활성을 보임을 정리하였다. 이 종합은 인삼의 약리 효과를 진세노사이드만의 기여로 환원하는 것이 부정확할 수 있음을 의미한다. 관찰된 효과의 일부 혹은 상당 부분이 비 사포닌 성분에서 유래하거나, 사포닌과 비사포닌의 공동 작용으 로 발생할 가능성을 열어 두어야 한다.

귀속의 문제가 가장 선명하게 드러나는 영역 중 하나는 면역 조절(**免疫調節**, immunomodulation)이다. 인삼의 면역 증강 효과는 오래전부터 보고되어 왔는데, 진세노사이드도 면역 세포 기능을 조절하지만(Leung과 Wong, 2010), 인삼 다당체 역시 대식세포(macrophage)와 수지상세포(dendritic cell)를 활성화하여 사이토카인(cytokine) 분비를 유도한다(Shin 등, 2002). 동일한 최종 효과—예컨대 TNF-α 생산 증가—가 진세노사이드 경로에서도, 다당체 경로에서도 나타날 수 있으므로, 전체 추출물에서 관찰된 TNF-α 변화를 어느 성분에 돌릴지가 확정되지 않는다. 이는 단순히 학문적 호기심의 문제가 아니라, 유효 성분(**有效成分**, active constituent) 표준화와 품질 관리의 실질적 문제이기도 하다.

이 귀속 문제는 핵수용체(**核受容體**, nuclear receptor) 수준에서 한층 복잡해진다. 앞선 장들에서 논의한 바와 같이 글루코코르티코이드 수용체(GR)와 미네랄로코르티코이드 수용체(MR)는 특정 조직에서 이종이합체(heterodimer)를 형성할 수 있으며(Gomez-Sanchez와 Gomez-Sanchez, 2014), 그 균형은 국소 호르몬 농도와 면역 환경에 민감하다. 다당체가 면역 세포를 활성화하여 전염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)을 유도하면, 이 사이토카인들은 GR의 전사 활성을 약화시키는 글루코코르티코이드 저항(glucocorticoid resistance)을 초래할 수 있다(Cain과 Cidlowski, 2017). GR 기능이 약화되면 GR–MR 이종이합체의 형성 비율이 변하고, 결과적으로 MR 동종이합체(homodimer) 매개 전사가 상대적으로 우세해질 수 있다. 이러한 간접 경로가 실제로 작동한다면, 인삼 투여 후 관찰되는 핵수용체 전사 활성의 변화가 진세노사이드의 직접적 수용체 결합에서 온 것인지, 다당체의 면역 조절을 통한 간접 효과

그림 25-9
면역 조절 효과에서 다당체 경로(TLR 매개)와 진세노사이드 경로(핵수용체 매개)가 동일한 사이토카인 변화로 수렴하는 개념도

인지를 구별하는 것은 매우 어려운 과제가 된다.

유사한 논리가 GR과 에스트로겐 수용체(ERα) 사이의 상호작용에도 적용된다. GR과 ERα는 게놈 수준에서 전사 인자 결합 부위(transcription factor binding site)를 공유하거나, 공통 보조조절인자(cofactor)를 놓고 경쟁함으로써 서로의 전사 프로그램에 영향을 미칠 수 있다(Oakley와 Cidlowski, 2013). 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD)계 진세노사이드가 ERα에 약한 친화력을 보인다는 보고가 있으므로(Leung과 Wong, 2010), 인삼 전체 추출물의 에스트로겐 유사 활성(estrogenic activity)이 진세노사이드의 ERα 직접 결합에서 온 것인지, 아니면 다당체 매개 면역 변화가 GR 기능을 바꾸고 그것이 GR–ERα 상호작용을 통해 ERα 전사에 영향을 준 것인지를 분간하기 어렵다. 이처럼 핵수용체들이 서로 얽혀 있는 네트워크에서는 하나의 입구(entry point)가 여러 출구(output)를 만들 수 있어, 관찰 효과의 귀속이 단일 성분 대 단일 수용체의 이원 구도로 해결되기 어렵다.

바이오어세이 유도 분획(bioassay-guid
생물학적 활성을 추적하며 추출물을 점차 세분하여 활성 성분을 동정하는 방법

귀속 문제를 실험적으로 접근하는 고전적 방법은 덜어 내기(subtraction)와 더하기(addition) 전략이다[29]. 덜어 내기 전략은 전체 추출물에서 특정 성분군을 선택적으로 제거한 뒤 효과 변화를 관찰한다. 예를 들어 다당체를 에탄올 침전(ethanol precipitation)이나 투석(dialysis)으로 제거한 인삼 추출물과 원래 추출물의 면역 활성을 비교하면, 그 차이에서 다당체의 기여분을 추정할 수 있다. 더하기 전략은 반대로 정제한 개별 성분—예컨대 Rb_1, Rg_1, 또는 진산(ginsan) 다당체—을 다양한 조합과 비율로 재구성하여, 전체 추출물의 효과가 재현되는지를 시험한다. 이론상 이 두 전략은 상호 보완적이지만, 인삼처럼 수십 종의 사포닌과 복잡 다당체가 공존하는 체계에서는 완전한 덜어 내기나 완전한 재구성이 기술적으로 매우 어렵다(Wagner와 Ulrich-Merzenich, 2009).

보다 체계적인 접근으로 다변량 분석(**多變量分析**, multivariate analysis)과 네트워크 약리학(network pharmacology)이 제안되었다. 홉킨스(Hopkins)가 제시한 네트워크 약리학 패러다임은 단일 약물–단일 표적의 환원적 모형을

넘어, 여러 활성 성분이 여러 생물학적 표적과 동시에 상호작용하는 네트워크를 분석 대상으로 삼는다[30]. 이 틀 안에서는 인삼의 각 성분이 핵수용체 네트워크의 어느 결절(node)에 작용하는지를 매핑하고, 관찰된 전사체(transcriptome) 변화를 성분–표적 네트워크의 예측과 대조함으로써 귀속을 통계적으로 추정할 수 있다. 게르치(Gertsch)는 이러한 네트워크 관점이 전통 식물 약물의 '지적 혼합물(intelligent mixture)' 개념을 과학적으로 다룰 수 있게 한다고 논하였다[31]. 다만 이 접근에는 성분별 용량–반응 데이터, 표적 결합 프로필, 약동학 매개변수 등 대규모 데이터가 필요하며, 인삼의 경우 비사포닌 성분에 대한 이러한 데이터가 아직 충분히 축적되지 않아 실제 적용에는 한계가 있다.

표 25-9. 인삼 효과 귀속을 위한 실험 전략 비교

전략	원리	장점	한계	출처
덜어 내기(Subtraction)	전체 추출물에서 특정 성분군 제거 후 효과 변화 관찰	해당 성분군의 기여도를 직접 추정 가능	제거 과정에서 다른 성분 변형 가능; 불완전 제거	Williamson (2001)
더하기(Addition)	정제된 성분을 조합하여 전체 효과 재현 시도	조성 통제 가능	수십 성분의 완전 재구성 비현실적	Wagner 등 (2009)
다변량 분석(Multivariate)	여러 표본의 성분 프로필과 생물 활성을 통계적으로 연결	비파괴적; 대규모 표본 분석 가능	인과가 아닌 상관을 제시; 교란 변수 존재	Hopkins (2008)
바이오어세이 유도 분획(Bioassay-guided fractionation)	활성을 추적하며 단계적 분리	활성 성분 동정에 효과적	분획 과정에서 상승작용 소실 가능	Gertsch (2011)

바이오어세이 유도 분획(bioassay-guided fractionation)은 또 하나의 전통적 전략인데, 전체 추출물을 점차 세분하면서 각 분획(分劃, fraction)의 활성을 추적하여 최종적으로 활성 성분을 동정하는 방법이다. 이 방법은 진세노사이드의 최초 분리와 구조 결정에 중심적 역할을 했으며[1], 개별 화합물 수준의 귀속에 효과적이다. 그러나 상승작용이 존재하는 체계에서는 분획이 진행될수록 성분 간 상호작용이 파괴되어, 전체 추출물에서 관찰되었던 효과가 어느 분획에서도 재현되지 않는 '활성 소실

(loss of activity)' 현상이 나타날 수 있다(Caesar와 Cech, 2019). 이 소실 자체가 상호작용의 존재를 시사하는 간접 증거이지만, 어떤 성분 간의 어떤 상호작용인지를 밝히지는 못한다. 따라서 분획법은 귀속 문제의 부분적 해결 도구이며, 다변량 접근과 병행할 필요가 있다.

[그림 25-6 자리]

인삼 전체 추출물에서 출발하여 덜어 내기, 더하기, 바이오어세이 유도 분획, 다변량 분석의 네 전략이 각각 어떤 경로로 성분 기여도를 추정하는지를 보여 주는 흐름도. 각 전략의 장점과 한계를 병기하였다

저자 작성; Williamson (2001) 및 Caesar와 Cech (2019)의 논의를 기반으로 재구성

그림 25-6. 인삼 효과 귀속을 위한 실험 전략 흐름도

이 귀속 문제는 방법론적 기준의 엄밀화를 요구한다. 인삼 전체 추출물의 효과를 보고하는 연구는 관찰된 효과가 어느 성분군에 의한 것인지 최소한의 귀속 논의를 포함해야 하며, 가능하다면 표준화된 진세노사이드 분획과 비사포닌 분획을 병행 시험하여 비교 데이터를 제시하는 것이 바람직하다. 최(Choi)는 인삼의 식물 화학적 다양성을 개관하면서, 약리 효과 연구에서 사용된 시료의 성분 프로필을 명확히 보고할 필요성을 강조한 바 있다[2]. 이러한 기준이 보편화되지 않는 한, 인삼 문헌에서 보고되는 효과가 진세노사이드의 것인지, 비사포닌의 것인지, 혹은 양자의 합작인지는 대부분의 경우 미결(未決)로 남는다.

이 귀속의 문제는 이 책의 논의 전체에 신중함을 요구한다. 이 책이 진세노사이드와 핵수용체의 관계를 중심축으로 삼고 있지만, 인삼의 특정 효과를 진세노사이드–핵수용체 축으로 곧장 설명하려 할 때는 그 효과가 정말 진세노사이드에서 비롯된 것인지를 되물어야 한다. 진세노사이드가 핵수용체에 직접 작용한다는 시험관 내(in vitro) 증거가 있더라도, 인삼 전체의 생체 내(in vivo) 효과를 논할 때는 비사포닌 성분의 간접 기여가 관찰 효과에 혼입되어 있을 가능성을 항상 염두에 두어야 한다. 아텔(Attele) 등은 인삼의 약리 작용을 종합하면서, 인삼이 '다중 성분–다중 작용(multiple constituents and multiple actions)'의 체계임을 명시하고, 단일 성분에 효과를 귀속시키는 환원적 접근의 한계를 지적하였다(Attele 등, 1999).

25.8 전체는 성분의 합 이상인가 — 다시

22장에서 진세노사이드들 사이의 상호작용을 물으며 부분의 합과 전체의 관계를 다루었다. 비사포닌 성분까지 시야에 넣으면 이 물음은 차원이 달라진다. 인삼의 효과가 진세노사이드와 비사포닌 성분의 단순한 합인가, 아니면 이들이 서로 영향을 주고받아 합과는 질적으로 다른 무엇이 되는가. 성분의 종류가 늘어난 만큼 성분 쌍(pair) 간의 잠재적 상호작용 수는 조합적으로(combinatorially) 급증하며, 세 성분 이상의 고차 상호작용(higher-order interaction)까지 고려하면 그 복잡도는 실험으로 완전히 해소하기 어려운 수준에 이른다.

상승작용(相乘作用, Synergy)
둘 이상의 성분을 조합했을 때 개별 효과의 산술적 합보다 큰 효과가 나타나는 현상

상승작용의 정량적 판정에는 여러 수학적 모형이 쓰이는데, 그중 가장 널리 알려진 것이 추(Chou)와 탈라레이(Talalay)의 조합 지수(combination index, CI) 방법이다. 이 방법은 중앙효과방정식(median-effect equation)에 기반하여 두 약물 조합의 CI를 산출하며, CI < 1이면 상승, CI = 1이면 상가(□□, additivity), CI > 1이면 길항(拮抗, antagonism)으로 판정한다[32]. 탈라리다(Tallarida) 역시 등효과선(等效果線, isobologram) 분석과 반응 표면(response surface) 분석을 통한 시너지 평가 방법을 체계화하였다[33]. 그러나 이 방법들은 대개

조합 지수(組合指數, Combination Ind
Chou-Talalay 방법에서 두 약물의 상호작용을 정량하는 지표로, CI < 1은 상승, CI = 1은 상가, CI > 1은 길항을 의미한다

두 성분 조합에 최적화되어 있고, 다당체처럼 분자량이 불균일한 고분자와 저분자 진세노사이드의 조합에 적용할 때 용량 정의(dose definition) 자체가 모호해지는 문제가 있다.

약동학적(藥動學的, pharmacokinetic) 수준에서 비사포닌 성분이 진세노사이드의 흡수, 분포, 대사, 배설에 영향을 줄 수 있다는 가설이 있다. 다당체는 위장관(胃腸管) 내 점도를 변화시키거나 장내 미생물총(腸內微生物叢, gut microbiota)의 조성을 조절함으로써 진세노사이드의 장내 대사를 바꿀 수 있다. 진세노사이드의 생체이용률(bioavailability)은 장내 세균에 의한 탈당화(deglycosylation)에 크게 좌우되는데(Qi 등, 2011), 다당체가 이 세균 집단의 활성이나 비율을 변동시킨다면 최종적으로 혈중에 도달하는 활성 대사체(active metabolite)의 양과 종류가 달라질 것이다. 이 가설은 이론적 타당성이 있으나, 인삼 다당체가 실제로 장내 미생물 매개 진세노사이드 대사를 변동시킨다는 직접적 실험 증거는 아직 제한적이다.

그림 25-10
조합 지수(CI)에 따른 상호작용 판정 개념도: CI < 1 상승, CI = 1 상가, CI > 1 길항

약력학적(藥力學的, pharmacodynamic) 수준에서는 두 가지 유형의 수렴이 가능하다. 첫째, 동일 표적 수렴(same-target convergence)으로, 서로 다른 성분이 같은 핵수용체에 작용하는 경우이다. 예컨대 PPD계 진세노사이드가 GR에 약한 작용제(agonist)로 작용하고, 동시에 폴리아세틸렌이 GR의 보조조절인자 모집(cofactor recruitment)에 영향을 준다면, 두 작용이 GR 매개 전사에서 합산되거나 상승할 수 있다. 둘째, 이종 표적 수렴(different-target convergence)으로, 다당체가 Toll 유사 수용체(TLR)를 통해 NF-κB 경로를 활성화하고, 진세노사이드가 GR을 통해 같은 NF-κB 경로를 억제한다면, 이 두 작용은 최종 산출물(output)에서 상쇄(길항)를 보일 수 있다. 카이사르(Caesar)와 체흐(Cech)는 천연물 추출물에서 상승과 길항이 공존하는 사례가 드물지 않으며, 순(net) 효과는 특정 조건—용량, 세포 유형, 노출 시간—에 따라 달라진다고 지적하였다(Caesar와 Cech, 2019).

핵수용체 수준에서 이 상호작용의 가능성은 특히 주목할 만하다. 앞서 논한 GR–MR 이종이합체를 다시 생각해 보자. 진세노사이드가 GR에 직접 결합하여 GR 동종이합체 매개 전사를

미약하게 활성화하는 동시에, 다당체가 면역 활성화를 통해 GR 민감도를 낮추면, 결과적으로 GR – MR 이종이합체와 MR 동종이합체의 비율이 변할 수 있다(Cain과 Cidlowski, 2017). 이 경우 인삼 전체 추출물의 효과는 진세노사이드만의 효과도, 다당체만의 효과도 아닌, 두 성분군이 핵수용체 이종이합체 평형을 공동으로 조절한 결과가 된다. 이러한 가능성은 현재 가설 수준에 머물지만, 검증된다면 인삼이 핵수용체 네트워크에 미치는 영향을 성분 단위가 아닌 추출물 단위(extract-level)로 이해해야 할 근거가 될 것이다.

표 25-8. 진세노사이드-비사포닌 성분 간 잠재적 상호작용 유형

상호작용 수준	기전	예시	검증 상태	출처
약동학적	장내 미생물 매개 대사 변동	다당체가 장내 세균총 조성을 변동시켜 진세노사이드 탈당화율 변화	가설; 직접 증거 제한적	Qi 등 (2011)
약력학적(동일 표적)	서로 다른 리간드가 같은 핵수용체에 작용	PPD와 폴리아세틸렌이 GR 전사 활성에 공동 영향	시험관 내 부분적 시사	Leung과 Wong (2010)
약력학적(이종 표적)	서로 다른 경로가 동일 산출물에 수렴	다당체의 NF-κB 활성화와 진세노사이드의 GR 매개 NF-κB 억제	개념적 틀; 직접 시험 부재	Caesar와 Cech (2019)
핵수용체 이종이합체 조절	면역 변화와 직접 결합이 이합체 평형에 공동 작용	다당체 면역조절 + 진세노사이드 GR 결합이 GR-MR 비율 변동	가설	Cain과 Cidlowski (2017)

네트워크 약리학의 관점에서 보면, 전체가 합 이상인지의 물음은 네트워크 위상(topology) 의존적이다. 홉킨스(Hopkins)는 다중 표적 약물이 질병 네트워크의 여러 결절에 동시에 작용할 때, 그 효과가 단일 결절 차단의 합보다 크거나 작을 수 있음을 이론적으로 보였다[30]. 인삼의 경우 진세노사이드가 GR, PPARγ, ERα 등 여러 핵수용체에 약하게 작용하고, 비사포닌 성분이 TLR, NF-κB 등 면역 경로에 작용하며, 이 경로들이 핵수용체 전사와 교차한다면, 전체 추출물의 효과는 네트워크 수준에서만 정확히 기술될 수 있다. 게르치(Gertsch)는 이를 '지적

혼합물(intelligent mixture)' 개념으로 표현하면서, 식물 약물의 복잡성이 약점이 아니라 치료적 장점이 될 수 있다고 주장하였다[31]. 다만 이 장점이 실재하는지를 검증하려면 엄밀한 조합 실험이 필수적이다.

현재까지의 실험적 증거는 이 물음에 확정적 답을 주지 못한다. 인삼 전체 추출물과 정제 진세노사이드 분획의 효과를 직접 비교한 연구는 드물고, 비교가 이루어진 경우에도 실험 조건—진세노사이드 조성, 비사포닌 함량, 투여 경로, 용량—이 연구마다 달라 일관된 결론을 내리기 어렵다. 바그너(Wagner)와 울리히-메르체니히(Ulrich-Merzenich)는 식물 약물의 상승작용 연구에서 표준화된 실험 설계와 통계 분석이 시급히 필요함을 역설하였다(Wagner와 Ulrich-Merzenich, 2009). 인삼의 경우 이 요구는 더욱 절실한데, '인삼 전체의 효과가 진세노사이드만의 효과를 넘어서는가'라는 물음이 핵수용체 연구의 해석에 직결되기 때문이다.

[그림 25-7 자리]

약동학적 수준(장내 미생물 매개 대사 변동)과 약력학적 수준(동일 표적 수렴, 이종 표적 수렴, 핵수용체 이종이합체 평형 조절)에서 진세노사이드와 비사포닌 성분이 상호작용하는 경로를 계층적으로 도시한 모식도

Caesar와 Cech (2019) 및 Hopkins (2008)의 틀을 인삼 체계에 적용하여 재구성

그림 25-7. 진세노사이드-비사포닌 성분 간 다층적 상호작용 모식도

이 미해결은 인삼을 통째로 다루는 전통의 방식과 성분으로 나누는 과학의 방식 사이에 놓인 긴장을 드러낸다. 전통 한의학(韓醫學)은 인삼을 분리할 수 없는 전체로 사용해 왔고, 임상 경험의 축적은 이 전체의 효능을 지지한다[34]. 반면 현대 약리학은 효과를 분자 수준으로 환원하여 설명하려 하며, 이 환원이 곧 과학적 이해의 조건이라고 본다. 카이사르(Caesar)와 체흐(Cech)는 이 긴장을 '환원의 역설(reductionist paradox)'이라는 맥락에서 논하며, 추출물을 나눌수록 전체의 효과에서 멀어지는 현상이 식물 약물 연구의 구조적 한계임을 지적하였다(Caesar와 Cech, 2019). 인삼과 핵수용체의 관계를 탐구하는 이 책 역시 이 역설에서 자유롭지 않다. 진세노사이드만을 떼어 내어 핵수용체 결합을 논하는 것이 과학적으로 엄밀하지만, 그 엄밀함이 인삼 전체의 작용을 과소 또는 과잉 대표할 수 있다는 점을 인정해야 한다.

25.9 비사포닌 연구의 어려움

진산(ginsan)
인삼(Panax ginseng)에서 분리된 산성 다당체로, 분자량 약 150 kDa이며 면역 조절 활성이 보고되어 있다

비사포닌 성분이 상대적으로 덜 이해된 데는 역사적·구조적 이유가 있다. 진세노사이드는 스테로이드(steroid) 골격과의 구조적 유사성 때문에 20세기 중반부터 핵수용체 리간드(ligand) 후보로서 주목을 받았으며, 이 주목이 연구 자원의 집중으로 이어졌다[1]. 특정 성분군에 연구가 집중되면, 그 성분에 대한 지식이 축적되어 후속 연구를 유인하는 반면, 소외된 성분에 대한 연구는 기초 데이터 부족으로 출발부터 어려움을 겪는다. 22장에서 지적한 바와 같이 어떤 성분의 인지도(認知度)는 실제 생물학적 중요성보다 축적된 연구량을 반영하는 경향이 있으며, 이 편향이 성분군—사포닌 대 비사포닌—수준에서도 반복된다. 진세노사이드의 그늘 아래서 비사포닌 성분의 생물학적 기여가 체계적으로 과소평가되어 왔을 가능성을 배제할 수 없다.

다당체 연구를 어렵게 하는 기술적 요인은 여러 층위에 걸쳐 있다. 첫째, 분자량(分子量, molecular weight)의 불균일성이다. 인삼 다당체의 분자량은 수천에서 수십만 달톤(Da)에 걸쳐 분포하며, 동일 추출 조건에서도 분자량 분포가 배치(batch)마다 다

를 수 있다. 둘째, 구조 복잡성이다. 다당체는 다양한 단당(monosaccharide) 잔기가 α- 혹은 β-글리코시드 결합(glycosidic linkage)으로 연결되고, 분지(branching) 패턴이 다양하여 완전한 구조 결정이 극히 어렵다. 셋째, 표준품(**標準品**, reference standard)의 부재이다. 진세노사이드는 시판 표준품이 다수 존재하지만, 인삼 다당체에 대한 화학적으로 정의된 표준품은 사실상 없다(Hyun 등, 2020). 이러한 기술적 장벽은 다당체의 용량-반응 관계 설정, 구조-활성 관계(structure-activity relationship, SAR) 도출, 그리고 연구 간 재현성(reproducibility)을 모두 저해한다.

폴리아세틸렌 연구에는 양(**量**)의 문제가 더해진다. 인삼에 존재하는 주요 폴리아세틸렌인 팔카리놀(falcarinol)과 파낙시돌(panaxydol) 등은 인삼 건조 중량 기준 극미량(수 μg/g 수준)으로 존재하며(Christensen과 Jensen, 2008), 충분한 양을 분리하여 약리 시험에 쓰기가 쉽지 않다. 와시다(Washida)와 기타나카(Kitanaka)는 HPLC를 이용하여 Panax속(**屬**) 식물에서 폴리아세틸렌과 진세노사이드를 동시에 정량하는 방법을 개발하였지만, 분석 가능성과 약리 시험에 필요한 양의 확보는 별개의 문제이다(Washida와 Kitanaka, 2003). 또한 폴리아세틸렌은 빛과 열에 불안정하여 추출·보관 과정에서 분해될 수 있으므로, 실험에 쓰이는 시료의 순도(purity)와 안정성(stability)을 보장하기가 까다롭다.

팔카리놀(falcarinol)
인삼을 포함한 두릅나무과(Araliaceae) 및 산형과(Apiaceae) 식물에서 발견되는 C17 폴리아세틸렌 화합물로, 삼중 결합을 포함한다

그림 25-11
인삼 성분군별 연구 투입량의 비대칭을 보여주는 개념적 막대 그래프: 진세노사이드 관련 출판물이 다당체·폴리아세틸렌 관련 출판물을 압도한다

펩타이드와 단백질 분획도 고유한 어려움을 안고 있다. 인삼에는 소분자 펩타이드와 효소 활성을 지닌 단백질이 포함되어 있으나(Attele 등, 1999), 이들의 분리와 구조 결정은 고전적 식물 화학(phytochemistry) 방법론보다는 단백질체학(**蛋白質體學**, proteomics) 기법을 요구한다. 두 방법론 사이의 학문적 경계가 인삼 펩타이드 연구의 진입 장벽으로 작용해 왔다. 아울러 인삼 펩타이드가 경구 투여 후 위장관 소화 효소에 의해 분해될 가능성이 높으므로, 경구 생체이용률이 매우 낮을 것으로 추정되어 약리 연구의 동기가 약해지는 측면도 있다. 그러나 장 점막 면역(mucosal immunity)에 대한 국소 효과는 체순환에 도달하지 않더라도 가능하므로, 생체이용률 논리만으로 펩타이드의 역할을

배제할 수는 없다.

표 25-9. 비사포닌 성분군별 연구 난점 비교

성분군	주요 기술적 난점	분석법 현황	표준품 가용성	출처
다당체(Polysaccharide)	분자량 불균일, 구조 복잡(분지 다양), 배치 간 변이	크기 배제 크로마토그래피, 당 조성 분석	사실상 부재	Hyun 등 (2020)
폴리아세틸렌(Polyacetylene)	극미량 존재, 빛·열 불안정, 분해 용이	HPLC-UV/MS	일부 시판(팔카리놀 등)	Washida와 Kitanaka (2003)
페놀성 화합물(Phenolic compound)	인삼 내 함량 상대적으로 낮음, 다른 식물과 공유 성분 다수	HPLC-DAD, LC-MS	일부 시판(p-쿠마르산 등)	Choi (2008)
펩타이드·단백질(Peptide/Protein)	위장관 소화 분해, 단백질체학 기법 필요	SDS-PAGE, LC-MS/MS	부재	Attele 등 (1999)

분석 방법론의 한계도 무시할 수 없다. 진세노사이드 분석에는 HPLC, LC-MS 등 표준화된 방법이 확립되어 있고, 수십 종의 진세노사이드를 한 번의 분석으로 동시 정량할 수 있는 다성분 분석법이 개발되어 있다(Shin 등, 2015). 반면 비사포닌 성분의 분석은 성분군마다 완전히 다른 방법을 요구한다. 다당체는 크기 배제 크로마토그래피(size-exclusion chromatography)와 당 조성 분석(sugar composition analysis)을, 폴리아세틸렌은 HPLC-UV를, 펩타이드는 LC-MS/MS 기반 단백질체학 분석을 각각 필요로 한다. 이 방법론적 분절(分節)은 한 연구팀이 사포닌과 비사포닌 성분을 동시에 포괄적으로 프로파일링하기 어렵게 만들며, 결과적으로 귀속 문제(25.7절)와 상호작용 문제(25.8절)의 실험적 해결을 지연시킨다.

연구 편향은 자기 강화(self-reinforcing) 순환의 성격을 지닌다. 진세노사이드에 연구가 집중되면 관련 지식과 기반 기술이 축적되어 후속 연구의 비용과 위험이 낮아지고, 이것이 다시 진세노사이드 연구로의 자원 집중을 유인한다. 비사포닌 성분은 기초 데이터가 부족하여 연구 설계가 어렵고, 심사자(reviewer)와 기금 제공자(funding agency)의 관심도 상대적으로 낮아 연구 제안이 채택되기 어려우며, 이것이 다시 데이터 부족을 심화시킨다. 윤(Yun)은 인삼 연구의 역사를 개관하면서, 초기 연구

의 초점이 후속 연구 방향을 상당 기간 규정한다는 점을 시사한 바 있다[34]. 이 경로 의존성(path dependence)은 비사포닌 성분의 과소 연구가 우연이 아니라 구조적 산물임을 뜻한다.

[그림 25-8 자리]

진세노사이드 중심 연구에서 지식·기술 축적, 후속 연구 유인, 비사포닌 소외, 기초 데이터 부족, 연구 설계 곤란, 기금·관심 저하로 이어지는 순환 구조를 도시한 모식도

저자 작성; Yun (2001)의 역사적 분석에 기반

그림 25-8. 비사포닌 연구 편향의 자기 강화 순환

이 연구 공백은 핵수용체 이해에도 직접적 빈틈을 남긴다. 인삼 전체 추출물이 GR 또는 PPARγ의 전사 활성을 조절한다는 보고가 있을 때, 비사포닌 성분의 기여가 체계적으로 검토되지 않으면 진세노사이드–핵수용체 축의 설명력이 과대 추정될 위험이 있다. 반대로, 비사포닌 성분이 독자적으로 핵수용체에 작용할 가능성—예컨대 폴리아세틸렌이 PPARγ 리간드로 기능할 가능성—이 검토되지 않으면 잠재적으로 중요한 기전이 간과될 수 있다. 크리스텐센(Christensen)과 옌센(Jensen)은 산형과(Apiaceae) 식물의 폴리아세틸렌이 세포 증식 억제와 항염증 활성을 보인다고 보고하면서, 이 작용이 PPARγ를 포함한 핵수용체 경로를 통해 매개될 가능성을 제기하였다(Christensen과 Jensen, 2008). 인삼의 폴리아세틸렌이 같은 기전으로 작용하는지는 아직 직접 시험되지 않았으나, 구조적 유사성을 고려하면 배제하기 어려운 가설이다.

최근 비사포닌 성분에 대한 관심이 점차 높아지고 있는 것은 고무적이다. 인삼 다당체의 면역 조절 기전에 관한 연구가 축적

되면서(Shin 등, 2002), 다당체가 인삼의 적응소(adaptogen) 효과의 한 축을 담당할 수 있다는 인식이 형성되고 있다. 히윤(Hyun) 등의 종합은 비사포닌 성분에 대한 관심이 개별 연구를 넘어 체계적 정리의 단계에 이르렀음을 보여 준다(Hyun 등, 2020). 그러나 이 분야가 진세노사이드 연구의 깊이에 도달하려면 아직 상당한 시간과 노력이 필요하며, 특히 비사포닌 성분과 핵수용체의 관계에 대한 연구는 거의 미개척 영역으로 남아 있다. 크리스텐센(Christensen)과 옌센(Jensen)이 산형과 식물의폴리아세틸렌에서 관찰한 항염증 및 세포 증식 억제 활성이 핵수용체를 통해 매개될 가능성을 제기한 이래(Christensen과 Jensen, 2008), 이 단서가 인삼의 폴리아세틸렌으로 확장 검증되기를 기다리고 있는 셈이다.

25.10 인삼을 성분으로 나눈다는 것

이 장과 앞의 여러 장을 관통하는 하나의 방법이 있다. 인삼을 성분으로 나누어 보는 것이다. 이 방법은 강력하다. 성분을 나눠야 어느 성분이 어느 표적에 어느 층위에서 작용하는지를 물을 수 있고, 그래야 인삼의 효과를 기전(機轉, mechanism)으로 설명할 수 있기 때문이다. 이 책 전체가 이 나눔의 방법 위에 서 있다. 핵수용체(核受容體, nuclear receptor)라는 특정 표적 계열을 선택하고, 진세노사이드(ginsenoside)라는 특정 성분군을 분리하여, 둘 사이의 분자적 접점을 좇는 구조 자체가 나눔의 방법을 전제한다.

천연물을 개별 성분으로 분리하는 환원주의(還元主義, reductionism) 전략은 근대 약리학의 기초를 이루었다. Sertürner가 1804년 아편에서 모르핀(morphine)을 분리한 이래, 버드나무 껍질에서 살리신(salicin)을, 기나나무에서 퀴닌(quinine)을, 태평양 주목에서 탁솔(taxol)을 얻은 과정은 모두 복합 혼합물을 단일 분자로 환원하는 전략의 성공 사례이다 [31]. 이 연쇄적 성공은 20세기 약리학을 지배한 "하나의 분자, 하나의 표적(one molecule, one target)" 패러다임을 공고히 하였으며, 의약화학(medicinal chemistry) 분야의 표준 접근으로 정착하였

환원주의(還元主義, reductionism)
복합 체계를 구성 성분의 속성으로 설명하려는 방법론적 입장

상승작용(相乘作用, synergy)
둘 이상의 성분이 함께 작용할 때 개별 효과의 합보다 큰 효과를 나타내는 현상

네트워크 약리학(network pharmacol
다성분·다표적 상호작용을 생물학적 네트워크 위에서 분석하는 학문 분야

다. 인삼 연구 역시 이 흐름 안에 있다. 20세기 중반 이래 인삼의 약리 연구는 진세노사이드의 분리·구조 결정·개별 활성 시험이라는 환원주의적 경로를 따라 진행되어 왔다 [1].

그러나 이 나눔에는 대가가 따른다. 인삼을 성분으로 쪼개는 순간, 성분들이 함께 있을 때 생기는 상호작용은 시야에서 사라진다. Williamson [29]은 식물 의약품(phytomedicine)에서의 이 숨겨진 상호작용을 약동학적 상승(pharmacokinetic synergy)—한 성분이 다른 성분의 흡수·분포·대사·배설을 변화시키는 현상—과 약력학적 상승(pharmacodynamic synergy)—여러 성분이 중첩되거나 상보적인 신호전달 경로에 동시에 작용하는 현상—으로 구분하였다. 인삼에서 진세노사이드와 다당체(多糖體, polysaccharide)의 관계가 그 사례이다. 다당체는 면역 세포의 패턴 인식 수용체(pattern recognition receptor)를 활성화하는 반면, 진세노사이드는 핵수용체를 포함한 세포 내 표적에 작용하므로, 두 성분의 분리는 면역계에 대한 복합적 작용의 한 축을 보이지 않게 만든다 [1].

최근의 체계적 문헌 검토는 다성분 식물 추출물에서 여러 유형의 상승 상호작용을 문서화하였다 (Caesar and Cech, 2019). 이들은 직접적 다표적 상승(direct multi-target synergy)—서로 다른 성분이 같은 신호 경로의 서로 다른 노드(node)에 작용하는 것—, 약동학적 촉진(pharmacokinetic facilitation)—한 성분이 다른 성분의 생체이용률(bioavailability)을 높이는 것—, 그리고 감시 억제(sentinel inhibition)—일차 화합물이 활성화하는 저항 또는 배출 기전을 이차 화합물이 차단하는 것—을 포함한다. 인삼에서 진세노사이드와 다당체의 공존은 이 가운데 첫 번째 유형에 해당하며, 폴리아세틸렌(polyacetylene)류가 P-당단백질(P-glycoprotein) 매개 약물 배출에 영향을 줄 가능성은 세 번째 유형과 관련된다. 이러한 분류 체계는 환원주의의 한계를 인식하되 그 한계 자체를 체계적으로 분석하려는 시도이다.

그림 25-12
단일 진세노사이드의 핵수용체 활성(작은 화살표)과 진세노사이드 혼합물의 비선형적 활성(큰 합성 화살표)을 대비하여 환원주의적 분리가 놓치는 상호작용 영역을 도식화

표 25-10. 다성분 식물 추출물에서 보고된 상승작용의 유형

유형	정의	인삼 관련 사례	대표 문헌
직접적 다표적 상승	서로 다른 성분이 같은 신호 경로의 서로 다른 노드에 작용	진세노사이드 Rb1과 Rg1이 GR 신호전달의 상이한 단계를 조절	Mohanan et al. (2018)
약동학적 촉진	한 성분이 다른 성분의 생체이용률을 높임	인삼 다당체가 장관 환경을 변화시켜 진세노사이드 흡수에 영향	Hasegawa (2004)
감시 억제	이차 성분이 저항·배출 기전을 차단	폴리아세틸렌류가 P-glycoprotein 매개 배출을 억제할 가능성	Caesar and Cech (2019)
약력학적 상보	서로 다른 수용체 계열에 동시 작용	PPD형과 PPT형 진세노사이드가 각각 PPARγ와 GR에 작용	Leung and Wong (2010)

네트워크 약리학(network pharmacology)의 등장은 다성분·다표적 상호작용을 체계적으로 분석할 개념 틀을 제공하였다[30]. 이 틀은 다중 약리(polypharmacology)를 장애물이 아니라 치료적 기회로 인식한다. 질병 네트워크의 여러 노드를 동시에 건드리면, 단일 분자로는 달성할 수 없는 치료 효과가 나타날 수 있기 때문이다. Li와 Zhang [41]은 이 틀을 전통 중의학(traditional Chinese medicine)에 확장 적용하여, 복합 처방의 다성분 조성이 네트워크 수준에서 합리적으로 설명될 수 있음을 보여 주었다. 인삼의 경우, 40종 이상의 진세노사이드가 핵수용체 상과(superfamily)의 여러 구성원에 동시에 약한 조절 활성을 나타낼 가능성은 이 네트워크 약리학적 시각에서 비로소 의미를 얻는다. 개별 진세노사이드의 약한 활성은 단독으로는 주목받기 어렵지만, 네트워크 위에 겹쳐 놓으면 복수의 노드에 걸친 섭동(perturbation) 패턴이 된다.

대사체학(代謝體學, metabolomics)은 환원주의와 전일주의(全一主義, holism) 사이의 간극을 더 좁힌다. Qi, Wang, Yuan [44]은 HPLC-MS 기반 대사체 프로파일링(profiling)을 통해 인삼 추출물의 전체 성분 조성을 일괄 포착하고, 생체 내 대사 전환까지 추적하였다. 이 접근은 개별 성분의 효과와 혼합물의 출현적 속성(emergent property)을 모두 기록할 수 있다는 점에서,

순수 환원주의와 순수 전일주의 어느 쪽에도 속하지 않는 제3의 분석 층위를 연다. 대사체학적 프로파일은 성분을 나누되 나눈 성분들의 공간적·시간적 분포를 함께 기록하므로, 상호작용의 가능성을 배제하지 않으면서도 개별 성분의 정체를 유지하는 절충을 가능하게 한다.

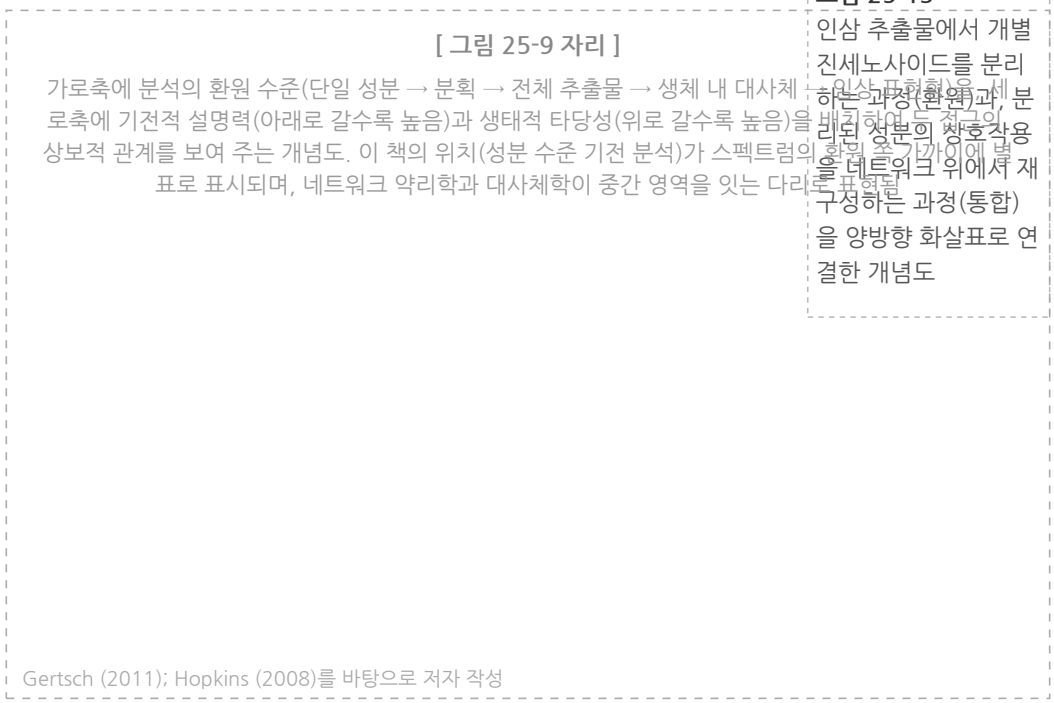


그림 25-13
인삼 추출물에서 개별 진세노사이드를 분리하는 과정(환원)과, 분리된 성분의 상호작용을 네트워크 위에서 재구성하는 과정(통합)을 양방향 화살표로 연결한 개념도

그림 25-9. 천연물 연구의 환원주의-전일주의 스펙트럼

이 방법론적 긴장—환원주의적 정밀성과 전일주의적 완전성 사이의—은 천연물 약리학의 근본적 도전을 반영한다. 여러 문헌 검토가 이 도전을 체계적으로 다루어 왔다. Gertsch [31]는 식물성 약물(botanical drug)의 "지능적 혼합물(intelligent mixture)" 개념이 분자 수준의 특이성과 시스템 수준의 출현 모두를 수용하는 분석 틀을 요구한다고 주장하였다. Efferth와 Koch [42]는 식물 화학 성분 간의 복합 상호작용을 체계적으로 목록화하고, 다성분 제제(multi-component preparation)가 단리 성분의 단순 합과 질적으로 다른 약리 프로파일(profile)을 보이는 사례가 다수임을 입증하였다. 현대 천연물 연구의 과제는 분자 기전의 정밀한 해석과 시스템 수준의 통합적 이해를 한 틀 안

에 배치하는 것이며, 이를테면 발효홍삼(醱酵紅蔘, fermented red ginseng) 복용 후 관찰되는 대사 개선 효과(Leung and Wong, 2010)가 개별 진세노사이드의 핵수용체 조절 활성으로 어디까지 설명될 수 있는지는 이 과제의 구체적 사례에 해당한다.

이 책은 따라서 성분 기반 분석을 전개하되 그 한계를 함께 안는다. 진세노사이드를 나누어 핵수용체와의 관계를 좇되, 그 나눔이 인삼 전체를 재현하지 못할 수 있음을 인정한다. 지도는 영토가 아니다. 개별 진세노사이드 – 핵수용체 상호작용의 합이 인삼 전체 추출물의 효과와 같지 않을 수 있다. 그러나 지도 없이 영토를 이해할 수도 없다. 성분 수준의 기전을 묻지 않으면, 인삼의 약리를 "인삼이 몸에 좋다"는 수준 이상으로 끌어올리기 어렵다. 환원의 칼은 대상을 단순화하지만, 그 단순화 없이는 기전적 물음 자체가 성립하지 않는다.

이 한계의 실체는 이론적 추론이 아니라 실험적 관찰에서 확인된다. Shin, Kwon, Park [45]은 인삼(Panax ginseng C. A. Meyer)의 사포닌(saponin) 조성을 UPLC-QTOF-MS로 분석하여 100종 이상의 진세노사이드를 개별 동정(同定, identification)하였으며, 소량 진세노사이드—추출물 내 나노몰(nanomolar) 수준으로 존재하는 화합물—의 생물활성이 주요 사포닌과의 조합 조건에서 비선형적으로 변화함을 보고하였다. 이 결과는 이 책이 채택하는 환원주의적 접근의 필요성과 불충분성을 동시에 입증한다. 성분을 나누어야 기전을 물을 수 있지만, 나눈 결과의 합이 전체를 복원하리라는 보장은 없다.

25.11 인삼의 초상 — 4부 종결

4부를 종결하며 인삼이라는 열쇠 꾸러미의 초상을 모은다. 인삼은 식물이 제 방어를 위해 만든 진세노사이드를 중심으로, 다당체와 폴리아세틸렌(polyacetylene)과 여러 비사포닌 성분을 함께 지닌 복합물이다 [1]. 22장에서 본 것처럼 진세노사이드만 해도 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD)형과 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT)형의 두 골격 위에 당 사슬

이종이량체(異種二量體, heterodimer)
서로 다른 두 단백질 단위체(monomer)가 결합하여 형성하는 기능적 복합체

부분적 작용제(partial agonist)
핵수용체 리간드 중 활성을 최대치보다 낮게 유발하는 물질

이종이량체(heterodimer)
서로 다른 두 단백질 단위체(monomer)가 결합하여 형성하는 기능적 복합체

의 종류와 수가 달라지면서 100종 이상의 변이가 생긴다 [35]. 여기에 비사포닌 성분—다당체, 폴리아세틸렌, 페놀성 화합물, 펩타이드—이 더해지면, 인삼 추출물은 수백 종의 화합물이 공존하는 고도의 복합 체계가 된다. 4부는 이 복합 체계의 지도를 그리되, 핵수용체와의 접점이라는 한 축을 따라 그렸다.

이 초상의 핵심은 다층성(**多層性**, multi-layered nature)이다. 인삼의 성분은 최소 네 가지 층위에서 동시에 작용한다. 첫째, 세포막 수용체 층위에서 다당체가 면역 세포의 톨유사수용체(Toll-like receptor, TLR)와 상호작용한다. 둘째, 세포질(cytoplasm) 층위에서 진세노사이드가 스테로이드 수용체(steroid receptor)의 리간드 결합 영역(ligand-binding domain, LBD)과 접촉하여 수용체-열충격단백질(heat shock protein, HSP) 복합체의 해리를 유도한다. 셋째, 핵 내에서 활성화된 수용체가 전사인자(**轉寫因子**, transcription factor)로 기능하며 표적 유전자의 프로모터(promoter)에 결합하여 전사를 개시하거나 억제한다. 넷째, 후성유전적(**後成遺傳的**, epigenetic) 층위에서 핵수용체가 모집하는 보조활성인자(coactivator)와 보조억제인자(corepressor)가 히스톤 아세틸전이효소(histone acetyltransferase, HAT)와 히스톤 탈아세틸효소(histone deacetylase, HDAC)를 동원하여 히스톤(histone) 아세틸화(acetylation)와 메틸화(methylation)를 변화시키고, 이로써 염색질(chromatin) 구조를 재편한다 (McKenna and O'Malley, 2002).

이 다층적 작용의 규모는 핵수용체 생물학의 증폭 논리(amplification logic)에서 비롯한다. 인간 핵수용체 상과(superfamily)의 48개 구성원[36]은 전사인자로서 각각 수십에서 수백 개의 표적 유전자를 직접 조절하며, 이들 유전자의 산물이 다시 하위 전사인자를 활성화하는 연쇄(cascade)를 통해 효과가 기하급수적으로 증폭된다 [37]. 인간 유전체(genome)의 약 20,000개 유전자가 대안적 스플라이싱(alternative splicing)과 번역 후 수식(post-translational modification)을 거쳐 100,000종 이상의 단백질을 생산한다는 추정(Kim MS et al., 2014)을 감안하면, 핵수용체 하나의 활성 변화가 단백질체(proteome) 전

그림 25-14
장내 미생물 대사(CK 생성 경로)와 증삼 가공(Rg3 생성 경로)이 PPD형 진세노사이드에서 분기하는 과정을 Y자 분기도로 표현한 개념도

체에 미치는 파급은 결코 무시할 수 없다. 진세노사이드가 여러 핵수용체에 약한 조절 활성을 동시에 나타낸다면, 그 약한 개별 효과의 누적이 단백질체 수준에서는 감지 가능한 표현형(phenotype) 변화로 수렴할 수 있다. 이것이 이 책의 테제—"약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)"—의 분자적 근거이다.

[그림 25-10 자리]

진세노사이드가 핵수용체 LBD에 결합하는 1단계에서 시작하여 수용체 구조 변화, 보조조절인자 모집, 히스톤 수식 변화, 염색질 재편, 표적 유전자 전사, mRNA, 단백질 산물로 이어지는 연쇄를 세로 흐름도로 표현. 각 단계에서 개입하는 진세노사이드(Rg1, Rh1, CK 등)를 좌측에, 영향받는 유전자 및 단백질 수의 증폭(1개 수용체 → 수십 유전자 → 수백 mRNA → 수천 단백질)을 우측에 수치로 표시

Evans (2005); McKenna and O'Malley (2002)를 바탕으로 저자 작성

그림 25-10. 진세노사이드의 다층적 핵수용체 조절과 단백질체 파급 경로

이 다층성은 인삼의 약함과도 연결된다. 진세노사이드 개별 분자의 핵수용체 결합 친화도(binding affinity)는 내인성 리간드(endogenous ligand)나 합성 작용제(synthetic agonist)에 비해 현저히 낮다. 예컨대 진세노사이드 Rg1이 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)에 대해 보이는 전사활성은, GR을 발현하는 CV-1 세포에서 글루코코르티코이드 반응 요소(glucocorticoid response element, GRE)-루시퍼라아제(luciferase) 리포터 분석으로 측정하였을 때, 덱사메타손

(dexamethasone)의 약 1/50 수준에 불과하였다 (Lee YJ et al.,1997). 그러나 이 약함은 결함이 아니라 특성이다. 약한 리간드는 수용체를 완전히 활성화하지 않으므로, 수용체의 구조적 역동성(conformational dynamics)을 부분적으로만 변화시킨다. 이 부분 활성화(partial activation)는 수용체가 보조조절인자(coregulator)를 선택적으로 모집하는 기반이 되며, 결과적으로 유전자 발현의 패턴을 완전 작용제와 질적으로 다르게 만든다.

핵수용체 사이의 이량체화(dimerization)와 교차 신호(cross-talk)는 이 약한 다중 조절의 복잡성을 한 차원 더 높인다. 스테로이드 수용체 가운데 GR과 미네랄로코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR)는 리간드 결합 영역의 아미노산 서열이 약 57% 일치하여, 코르티솔(cortisol)이 두 수용체 모두에 결합한다 (Oakley and Cidlowski, 2013). 뇌의 해마(海馬, hippocampus)에서는 GR과 MR이 물리적으로 상호작용하여 이종이량체(heterodimer)를 형성하고, 이 복합체가 동종이량체(homodimer)와 구별되는 전사 프로그램을 실행한다는 보고가 있다 (de Kloet, Joels, and Holsboer, 2005). 유사하게 GR과 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER) 사이에는 공유 보조활성인자의 경쟁적 점유—이른바 전사적 쥐어짜기(squelching)—를 통한 기능적 교차 신호가 작동한다. 진세노사이드 Rg1이 GR에 약한 부분 작용제(partial agonist)로 작용하고, 진세노사이드 Rh1이 ER에 약한 작용제로 동시에 작용한다면 (Lee Y et al., 2003), 이 두 수용체 사이의 교차 신호 균형이 미세하게 이동할 수 있다. GR–MR 및 GR–ER 축의 동시 섭동은 단일 수용체 분석에서는 드러나지 않는 통합적 표현형 변화를 낳을 가능성을 지닌다.

이 교차 신호의 실질적 맥락은 진세노사이드 대사체의 체내 비율에서 드러난다. PPD형 진세노사이드의 주요 장내 대사체인 컴파운드 K(compound K, CK)와 증삼(蒸蔘, steaming) 공정에서 생성되는 진세노사이드 Rg3는 각각 다른 핵수용체 선호도를 보일 수 있다. CK는 장내 미생물총(gut microbiota)에 의한 Rb1, Rb2, Rc, Rd의 순차적 탈당화(deglycosylation)의 최종 공통 산물로서 [38], PPARγ 활성화와 관련된 대사 조절 활성이 보

고되었다. 반면 Rg3는 홍삼(紅蔘, red ginseng) 제조 시 열 가공에 의해 생성되며, 항증식(antiproliferative) 활성과 관련하여 ER 및 안드로겐 수용체(androgen receptor, AR) 경로와의 상호 작용이 연구되어 왔다 [39]. 따라서 체내 CK/Rg3 비율—장내 미생물총의 조성과 인삼 가공 방법에 의해 결정되는—은 진세노사이드 복합물의 핵수용체 조절 프로파일을 개인별로 다르게 만드 는 주요 변수가 된다. 같은 인삼을 복용하더라도 장내 미생물총 의 차이에 따라 CK 생성량이 달라지고, 백삼(白蔘, white ginseng)과 홍삼의 선택에 따라 Rg3 함량이 달라지므로, 핵수용체 조절의 최종 프로파일은 개인과 제품의 조합에 따라 변한다.

표 25-11. 4부에서 도출된 진세노사이드-핵수용체 상호작용의 다층 구조

작용 층위	관여 진세노사이드	핵수용체 또는 표적	주요 실험 증거	출처
리간드 결합	Rg1	GR LBD	CV-1 세포 GRE-luciferase 리포터, 덱사메타손 대비 약 1/50 전사활성	Lee YJ et al. (1997)
리간드 결합	Rh1	ERα/β LBD	MCF-7 세포 ERE-luciferase 리포터, 에스트라디올 대비 약한 활성	Lee Y et al. (2003)
전사 조절	CK (PPD 대사체)	PPARγ–RXR 이종이량체	3T3-L1 지방전구세포 분화 분석, 표적 유전자 mRNA 정량	Mohanan et al. (2018)
후성유전 변화	Rb1, Rg1	GR → 보조활성인자 → HAT 모집 연쇄	히스톤 아세틸화 상태 웨스턴 블롯 분석	McKenna and O'Malley (2002)
교차 신호	Rg1 + Rh1	GR–ER 교차 신호 (보조활성인자 경쟁 점유)	보조활성인자 경쟁 모델에 기초한 추론	Oakley and Cidlowski (2013)

그림 25-15
인삼의 주요 성분군(진세노사이드, 다당체, 폴리아세틸렌)을 열쇠 꾸러미로 비유한 개념도. 각 열쇠가 핵수용체 상과의 서로 다른 수용체에 대응하며, 열쇠의 크기가 결합 친화도의 상대적 강도를 반영

스테로이드 수용체의 교차 신호와 별도로, 핵수용체 상과의 제2형 수용체—PPARs, LXR(liver X receptor), FXR(farnesoid X receptor), PXR(pregnane X receptor), VDR(vitamin D receptor)—는 레티노이드 X 수용체(retinoid X receptor, RXR)와의 이종이량체 형성을 통해 기능한다 [36]. 이 RXR 이종이량체 계열에서 진세노사이드의 약한 조절 활성이 보고된 사례로는 PPARγ–RXR에 대한 PPD형 진세노사이

드의 부분 작용[40]이 있다. 이들 이종이량체는 허용적(permissive) 이량체와 비허용적(non-permissive) 이량체로 구분되는데, 허용적 이량체(PPARγ-RXR, LXR-RXR 등)에서는 RXR 쪽 리간드—9-cis 레티노산(9-cis retinoic acid)—만으로도 전사가 활성화되는 반면, 비허용적 이량체(VDR-RXR, RAR-RXR 등)에서는 파트너 수용체의 리간드가 반드시 있어야 한다. 진세노사이드가 파트너 수용체에 약한 부분 작용제로 작용하는 경우, 허용적 대 비허용적 이량체 구분에 따라 전사 결과가 질적으로 달라질 수 있으며, 이 변수가 진세노사이드의 핵수용체 조절 프로파일에 또 하나의 층위를 더한다.

이 초상 위에서 이 책의 자리도 분명해진다. 이 책은 인삼의 모든 층위를 다루지 않는다. 다당체의 면역 조절, 폴리아세틸렌의 세포독성(cytotoxicity), 비사포닌 페놀성 화합물의 항산화 활성은 각각 독립된 연구 영역이며, 이 책의 범위 밖에 있다. 이 책이 선택한 한 가닥은 진세노사이드와 핵수용체의 접점이다. 이 선택은 진세노사이드가 인삼 약리의 중심 성분군이라는 학계의 합의(Leung and Wong, 2010)와, 핵수용체가 세포 내 신호전달의 핵심 조절자라는 구조적 사실[37]에 근거한다. 한 가닥만을 좇는 것은 제한이지만, 그 한 가닥을 끝까지 좇을 때 비로소 기전의 언어로 인삼을 서술할 수 있게 된다.

이 한 가닥이 왜 하필 핵수용체인지를 마지막으로 짚어 둔다. 핵수용체는 리간드-전사인자-후성유전-단백질체를 잇는 가장 직접적인 분자 경로이다. 리간드가 결합하면 전사인자가 활성화되고, 보조조절인자가 후성유전적 표지를 변화시키며, 유전자 발현이 바뀌고, 최종적으로 세포의 단백질 조성이 변한다. 이 경로는 일방향적이지 않다—핵수용체의 표적 유전자 산물이 다시 핵수용체의 발현이나 활성을 조절하는 되먹임 고리(feedback loop)가 존재하므로, 약한 초기 섭동이 시간의 경과에 따라 증폭되거나 감쇄될 수 있다. 진세노사이드가 이 경로의 첫 단계—리간드 결합—에 약하게나마 개입한다면, 그로부터 파생되는 하류(downstream) 효과의 연쇄가 인삼의 다면적 약리 활성을 설명하는 핵심 실마리가 될 수 있다. Mohanan 등 [40]이 진세노사이드 Rb1, Rg1, Rg3의 분자 신호전달 경로를 비교 분석하여, 각

진세노사이드가 서로 다른 핵수용체–보조조절인자 조합을 통해 질적으로 구별되는 유전자 발현 패턴을 유도함을 보인 것은, 이 가설의 실험적 근거 가운데 하나이다.

25.12 5부 예고 — 자물쇠에 넣다

4부는 열쇠를 그렸다. 진세노사이드가 어떤 분자이고 왜 존재하며, 어떻게 몸에 이르고, 인삼의 나머지 성분들과 어떻게 어울리는지를 보았다. 이제 5부는 그 열쇠를 자물쇠에 넣어 본다. 자물쇠는 핵수용체의 리간드 결합 주머니(ligand-binding pocket, LBP)이다. 열쇠가 자물쇠에 들어가느냐, 들어간다면 자물쇠를 얼마나 돌리느냐—곧 수용체의 구조 변화를 어느 정도까지 유도하느냐—가 5부 전체의 물음이다. 이 물음은 추상적이지 않다. 결합이 일어나지 않으면 핵수용체를 경유한 인삼의 기전적 설명은 성립하지 않으며, 결합이 일어나더라도 그 정도와 양상에 따라 기전의 내용이 달라진다.

이 물음에 답할 첫 번째 도구는 15장에서 세운 리간드 활성의 사다리(ligand activity ladder)이다. 이 사다리는 결합의 근거를 채점하는 세로축으로, 아래에서 위로 다섯 층위를 배치한다. 최하단에 in silico 분자 도킹(molecular docking) 예측이 놓인다. 이 층위는 계산화학적 방법으로 진세노사이드가 LBP에 물리적으로 수용될 수 있는지를 평가하며, 증거의 무게는 가장 가볍다. 다음 단은 in vitro 결합 분석(binding assay)—방사성 리간드 경쟁 결합(radioligand competition binding), 형광 편광(fluorescence polarization), 표면 플라스몬 공명(surface plasmon resonance, SPR) 등—이 차지한다. 셋째 단은 세포 기반 전사활성 분석(cell-based transactivation assay)으로, 리포터 유전자(reporter gene) 시스템을 이용하여 결합이 전사 수준의 기능적 귀결을 낳는지를 검증한다. 넷째 단은 동물 모델 in vivo 효과이며, 최상단은 인체 임상 결과이다. 각 층위를 오를 때마다 증거의 무게가 커지지만, 요구되는 실험 자원과 시간도 기하급수적으로 늘어난다.

리간드 결합 주머니(ligand-binding po
핵수용체 리간드 결합 영역 내부의 소수성 공동(疏水性 空洞, hydrophobic cavity)으로, 리간드가 물리적으로 결합하는 부위

교차 반응성(cross-reactivity)
한 수용체가 구조적으로 유사한 여러 리간드에 반응하는 성질; 내인성 리간드 외의 물질에 대한 비특이적 결합 가능성을 포함

부분 작용제(partial agonist)
수용체에 결합하되 완전 작용제보다 낮은 최대 반응(Emax)을 유도하는 리간드

그림 25-16
진세노사이드(열쇠)가 핵수용체 LBP(자물쇠)에 진입하는 과정의 단면도. 진세노사이드의 분자 크기가 LBP 부피보다 큰 경우(접근 불가), 비슷한 경우(부분 삽입), 작은 경우(완전 삽입)의 세 시나리오를 병렬로 비교

이 채점에는 두 가지 물리적 조건이 선행한다. 20장에서 다룬 핵수용체 LBP의 구조적 특성—특히 주머니의 부피(volume)와 유연성(flexibility)—이 첫 번째 조건이다. 진세노사이드의 분자량(molecular weight)은 약 600–1,200 Da로서, 대부분의 내인성 핵수용체 리간드—코르티솔 362 Da, 에스트라디올(estradiol) 272 Da, 1α,25-디하이드록시비타민 D_3 416 Da—보다 상당히 크다. LBP가 충분히 크거나 유연하지 않으면 진세노사이드의 물리적 수용이 불가능하다. 20장에서 논의한 "헐거운 주머니(loose pocket)" 개념—PXR처럼 LBP 부피가 1,200 $Å^3$ 이상인 수용체—은 이 물리적 제약을 완화하는 구조적 특성이다. 23장에서 논의한 도달 가능성(reachability)—진세노사이드가 장관 흡수, 간 초회 대사(first-pass metabolism), 장내 미생물 전환을 거쳐 표적 세포의 핵수용체에 실제로 도달하는 농도—이 두 번째 조건이다. 주머니가 열려 있어도, 도달 농도가 억제 상수(Ki) 이하이면 생리적으로 의미 있는 결합은 일어나지 않는다.

5부의 첫 장은 이 물리적·약동학적 조건 위에 진화적 틀을 세운다. 핵수용체의 LBP는 내인성 리간드에 최적화된 구조로 진화하였으나, 그 과정에서 구조적으로 유사한 식물 유래 트리터펜(triterpene)—진세노사이드를 포함하여—에 대해서도 일정 수준의 교차 반응성(cross-reactivity)을 유지하게 되었을 가능성이 있다. 핵수용체 상과가 공통 조상(common ancestor)으로부터 유전자 중복(gene duplication)과 분기(divergence)를 통해 진화하였다는 사실[36]은, 상과 내 수용체들이 리간드 인식의 구조적 문법을 부분적으로 공유함을 시사한다. 식물 트리터펜과 동물 스테로이드가 공통의 전구체—스쿠알렌(squalene)—에서 분기한다는 생합성적 사실은, 이 교차 반응성의 화학적 기반을 제공한다. 5부의 핵심 과제는 이 진화적 교차 반응성의 존재 여부와 정도를 물리적 근거(결정 구조, 도킹 에너지)와 기능적 근거(전사활성 변화)로 동시에 검증하는 것이다.

[그림 25-11 자리]

세로축에 다섯 층위(in silico docking, in vitro binding, cell-based transactivation, in vivo animal, human clinical)를 계단으로 배치하고 각 층위의 실험 방법과 요구 증거 유형을 기재. 가로축에 5부에서 다룰 주요 핵수용체(GR, MR, ER, AR, PPARɣ, LXR, FXR, PXR)를 배치하여 매트릭스를 형성. 각 칸의 색 농도가 현재 진세노사이드 근거의 밀도를 반영하며, 진한 칸은 근거가 축적된 영역, 빈 칸은 미탐색 영역을 나타냄

이 책 15장의 사다리 개념을 바탕으로 저자 작성

그림 25-11. 5부의 증거 평가 체계: 리간드 활성의 사다리

5부에서 다룰 핵수용체는 크게 세 계열로 나뉜다. 첫째, 스테로이드 수용체 계열—GR, MR, ER(ERα 및 ERβ), AR, 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR)—은 동종이량체로 기능하며, 진세노사이드와의 구조적 유사성이 가장 높아 결합 가능성이 가장 먼저 탐구된 계열이다. 이 계열에서는 GR과 ER에 대해 세포 기반 전사활성 수준의 근거가 존재한다 (Lee YJ et al., 1997; Lee Y et al., 2003). 둘째, RXR 이종이량체 파트너 계열—PPARγ, LXRα/β, FXR, PXR, VDR, CAR(constitutive androstane receptor), RARα/β/γ—은 대사성 핵수용체(metabolic nuclear receptor)로서, 진세노사이드의 대사 조절 활성과의 연관이 주목받는 계열이다 [40]. 셋째, 고아 수용체(orphan receptor) 계열은 내인성 리간드가 알려지지 않았거나 최근에야 밝혀진 수용체로, 진세노사이드가 새로운 리간드 후보가 될 수 있는지가 탐색적으로 검토될 것이다.

표 25-12. 5부에서 다룰 핵수용체 계열과 진세노사이드 결합 증거의 예비 개관

계열	대표 수용체	이량체 유형	현재 증거 수준	주요 출처
스테로이드 수용체	GR, MR, ER, AR, PR	동종이량체	세포 기반 전사활성 분석(GR, ER); in silico 예측(MR, AR)	Lee YJ et al. (1997); Lee Y et al. (2003)
대사성 핵수용체	PPARγ, LXR, FXR	RXR 이종이량체	세포 기반 분석(PPARγ); in silico 예측(LXR, FXR)	Mohanan et al. (2018)
이물질 대사 수용체	PXR, CAR	RXR 이종이량체	in vitro 결합 분석(PXR); 헐거운 주머니 가설 적용	Christensen (2009)
고아 수용체	다수	다양	탐색 단계; 체계적 스크리닝 미시행	—

각 수용체에 대한 증거 평가는 방법론적 위계(methodological hierarchy)를 따른다. 먼저, 분자 도킹과 분자 동역학 시뮬레이션(molecular dynamics simulation)이 진세노사이드–LBP 상호작용의 열역학적 타당성을 예비 평가한다. 결합 자유 에너지(binding free energy, ΔG) 추정값이 유의미한 음의 값을 보이는 수용체–진세노사이드 쌍이 다음 단계의 후보가 된다. 다음으로, 경쟁적 결합 분석(competitive binding assay)과 SPR 등의 in vitro 기법이 직접적 결합 증거를 제공한다. 이어서 리포터 유전자 분석(reporter gene assay), 표적 유전자 발현 정량(qRT-PCR), 보조조절인자 모집 분석(coregulator recruitment assay)—예컨대 AlphaScreen 또는 TR-FRET 기반 분석—등의 세포 기반 기능 분석이 결합의 전사적 귀결을 검증한다. 최종적으로, 동물 모델의 약력학적 평가와 인체 임상 자료가 in vivo 관련성을 평가한다. 이 위계를 적용하면, 현재 대부분의 진세노사이드–핵수용체 쌍은 하위 2단(in silico 및 in vitro) 수준에 머물러 있으며, 상위 단으로의 증거 확장이 5부의 핵심 과업이 된다.

이 위계를 통해 5부가 검증할 핵심 가설은 이 책 전체의 테제—진세노사이드는 핵수용체의 "약한 다중 조절자"이다—이다. 이 가설은 세 가지 하위 예측을 내포한다. 첫째, 진세노사이드는

그림 25-17
RXR 이종이량체에서 허용적 이량체(PPARγ-RXR)와 비허용적 이량체(VDR-RXR)의 리간드 반응 차이를 두 자물쇠의 작동 방식(한쪽 열쇠만으로 열림 대 양쪽 열쇠 모두 필요)으로 비유한 개념도

다수의 핵수용체에 검출 가능한 결합 활성을 보이되, 그 친화도(affinity)는 내인성 리간드의 1/10 – 1/1,000 수준이다. 둘째, 이 약한 결합은 완전 작용제(full agonist)가 아닌 부분 작용제 또는 선택적 수용체 조절자(selective receptor modulator, SRM)로서의 기능적 프로파일을 낳는다. 셋째, 여러 수용체에 대한 약한동시 조절의 누적이, 단일 수용체에 대한 강한 활성화보다 넓은표현형(phenotype) 영향을 미친다. 5부는 이 세 예측 각각을 수용체별로 채점하여, 테제가 실험적 근거와 양립하는지를 판정할 것이다.

이 분자 수준의 채점은 궁극적으로 인삼의 임상적 관찰과 연결되어야 한다. 인삼이 스트레스 적응(adaptogenic effect), 면역 조절, 혈당 항상성(glucose homeostasis) 유지, 인지 기능 지원 등 다면적 효과를 보인다는 임상 문헌(Leung and Wong, 2010)의 보고는, 단일 수용체 기전만으로는 설명이 어렵다. 약한 다중 핵수용체 조절이라는 틀은 이 다면성을 하나의 기전적 원리로 통합할 가능성을 제공한다. GR에 대한 약한 부분 작용이 스트레스 적응과, PPARγ에 대한 약한 활성화가 대사 조절과, ER에 대한 약한 작용이 인지 기능과 각각 연결될 수 있다면, 인삼의 임상적 다면성은 "여러 수용체에 대한 약한 동시 작용"이라는 단일 원리의 귀결로 해석될 수 있다. 5부의 과제는 이 가능성을 구체적 증거로 뒷받침하거나, 증거가 부족한 영역을 명시적으로 표시하는 것이다.

5부의 첫 장은 이 진화적 틀을 세우며, 결합이라는 사건을 어떻게 물어야 하는지를 정한다. 그 분명한 답을 향한 첫걸음으로서, 5부의 출발점은 Lee 등 [43]이 진세노사이드 Rg1이 GR의 기능적 리간드(functional ligand)로 작용함을 보고한 연구이다. 이들은 GR cDNA를 일시적으로 형질감염(transient transfection)시킨 CV-1 세포에서 GRE-luciferase 리포터 분석을 수행하여, Rg1 100 μM 처리 시 덱사메타손 100 nM의 약 1/50에 해당하는 전사활성이 유도됨을 확인하였으며, 이 효과가 GR 길항제(antagonist)인 RU486(mifepristone)에 의해 차단됨을 보여 수용체 특이성을 입증하였다. 이 실험은 진세노사이드가 핵수용체의 정통 리간드 결합 경로를 통해 전사를 변화시킬 수 있음을 보

여 준 초기의 직접적 증거이며, 5부 전체가 이 관찰을 확장하고 다른 핵수용체로 일반화하는 작업이 될 것이다.

참고문헌

1. Christensen LP (2009) Ginsenosides chemistry, pharmacology and bioactivity. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology, 113, 1–39. https://doi.org/10.1007/10_2008_5

2. Choi KT (2008) Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean Panax ginseng C.A. Meyer. Acta Pharmacologica Sinica, 29(9), 1109–1118. https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00869.x

3. Sun Y (2011) Structure and biological activities of the polysaccharides from the leaves, roots and fruits of Panax ginseng C.A. Meyer: An overview. Carbohydrate Polymers, 85(3), 490–499. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.03.033

4. Matsunaga H, Katano M, Yamamoto H, Fujito H, Mori M, Takata K (1990) Cytotoxic activity of polyacetylene compounds in Panax ginseng C.A. Meyer. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 38(12), 3480–3482. https://doi.org/10.1248/cpb.38.3480

5. Atanasov AG, Blunder M, Fakhrudin N, Liu X, Noha SM, Gille A, Werner I, Gampfer TM, Waltenberger B, Rollinger JM, Schuster D, Stuppner H, Dirsch VM, Heiss EH (2013) Polyacetylenes from Notopterygium incisum — new selective partial agonists of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. PLoS One, 8(4), e61755. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061755

6. Kim WY, Kim JM, Han SB, Lee SK, Kim ND, Park MK, Kim CK, Park JH (2000) Steaming of ginseng at high temperature enhances biological activity. Journal of Natural Products, 63(12), 1702–1704. https://doi.org/10.1021/np990152b

7. Wan JY, Fan Y, Yu QT, Ge YZ, Yan CP, Alolga RN, Li P, Ma ZH, Qi LW (2015) Integrated evaluation of malonyl ginsenosides, amino acids and polysaccharides in fresh and processed ginseng. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 107, 89–97. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.11.014

8. Tomoda M, Hirabayashi K, Shimizu N, Gonda R, Ohara N, Takada K (1993) Characterization of two novel polysaccharides having immunological activities from the root of Panax ginseng. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 16(11), 1087–1090. https://doi.org/10.1248/bpb.16.1087

9. Yun YS, Lee YS, Jo SK, Jung IS (1993) Inhibition of autochthonous tumor by ethanol insoluble fraction from Panax ginseng as an immunomodulator. Planta Medica, 59(6), 521–524. https://doi.org/10.1055/s-2006-959752

10. Lee SM, Bae BS, Park HW, Ahn NG, Cho BG, Cho YL, Kwak YS (2015) Characterization of Korean Red Ginseng (Panax ginseng Meyer): History, preparation method, and chemical composition. Journal of Ginseng Research, 39(4), 384–391. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2015.04.009

11. Shin KS, Kiyohara H, Matsumoto T, Yamada H (1997) Rhamnogalacturonan II from the leaves of Panax ginseng C.A. Meyer as a macrophage Fc receptor expression-enhancing polysaccharide. Carbohydrate Research, 300(3), 239-249. https://doi.org/10.1016/S0008-6215(97)00055-5

12. Ni W, Zhang X, Wang B, Chen Y, Han H, Fan Y, Zhou Y, Tai G (2010) Antitumor activities and immunomodulatory effects of ginseng neutral polysaccharides in combination with 5-fluorouracil. Journal of Medicinal Food, 13(2), 270-277. https://doi.org/10.1089/jmf.2009.1119

13. Kim JH, Yi YS, Kim MY, Cho JY (2017) Role of ginsenosides, the main active components of Panax ginseng, in inflammatory responses and diseases. Journal of Ginseng Research, 41(4), 435-443. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.08.004

14. Lim TS, Na K, Choi EM, Chung JY, Hwang JK (2004) Immunomodulating activities of polysaccharides isolated from Panax ginseng. Journal of Medicinal Food, 7(1), 1-6. https://doi.org/10.1089/109662004322984626

15. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Backhed F (2016) From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. Cell, 165(6), 1332-1345. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041

16. Shergis JL, Zhang AL, Zhou W, Xue CC (2013) Panax ginseng in randomised controlled trials: A systematic review. Phytotherapy Research, 27(7), 949-965. https://doi.org/10.1002/ptr.4832

17. Ahn JY, Song JY, Yun YS, Jeong G, Choi IS (2006) Protection of Staphylococcus aureus-infected septic mice by suppression of early acute inflammation and enhanced antimicrobial activity by ginsan. FEMS Immunology and Medical Microbiology, 46(2), 187-197. https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2005.00021.x

18. Teng CM, Kuo SC, Ko FN, Lee JC, Lee LG, Chen SC, Huang TF (1989) Antiplatelet actions of panaxynol and ginsenosides isolated from ginseng. Biochim Biophys Acta, 990(3), 315-320. https://doi.org/10.1016/S0304-4165(89)80051-0

19. Kobaek-Larsen M, Christensen LP, Vach W, Ritskes-Hoitinga J, Brandt K (2005) Inhibitory effects of feeding with carrots or (-)-falcarinol on development of azoxymethane-induced preneoplastic lesions in the rat colon. J Agric Food Chem, 53(5), 1823-1827. https://doi.org/10.1021/jf048519s

20. Purup S, Larsen E, Christensen LP (2009) Differential effects of falcarinol and related aliphatic C17-polyacetylenes on intestinal cell proliferation. J Agric Food Chem, 57(18), 8290-8296. https://doi.org/10.1021/jf901503a

21. Zidorn C, Johrer K, Ganzera M, Schubert B, Sigmund EM, Mader J, Greil R, Ellmerer EP, Stuppner H (2005) Polyacetylenes from the Apiaceae vegetables carrot, celery, fennel, parsley, and parsnip and their cytotoxic activities. J Agric Food Chem, 53(7), 2518–2523. https://doi.org/10.1021/jf048041s

22. Metzger BT, Barnes DM, Reed JD (2008) Purple carrot (Daucus carota L.) polyacetylenes decrease lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory proteins in macrophage and endothelial cells. J Agric Food Chem, 56(10), 3554–3560. https://doi.org/10.1021/jf073494t

23. Hansen SL, Purup S, Christensen LP (2003) Bioactivity of falcarinol and the influence of processing and storage on its content in carrots (Daucus carota). J Sci Food Agric, 83(10), 1010–1017. https://doi.org/10.1002/jsfa.1442

24. Attele AS, Wu JA, Yuan CS (1999) Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. Biochem Pharmacol, 58(11), 1685–1693. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00212-9

25. Ru W, Wang D, Xu Y, He X, Sun YE, Qian L, Zhou X, Qin Y (2015) Chemical constituents and bioactivities of Panax ginseng (C.A. Mey.). Drug Discov Ther, 9(1), 23–32. https://doi.org/10.5582/ddt.2015.01004

26. Jung MY, Jeon BS, Bock JY (2002) Free, esterified, and insoluble-bound phenolic acids in white and red Korean ginsengs (Panax ginseng C.A. Meyer). Food Chem, 79(1), 105–111. https://doi.org/10.1016/S0308-8146(02)00185-0

27. Christensen LP, Jensen M (2008) Bioactivity of polyacetylenes in food plants. Journal of the Science of Food and Agriculture, 88(2), 224–233. https://doi.org/10.1002/jsfa.3010

28. Shin JY, Song JY, Yun YS, Yang HO, Rhee DK, Pyo S (2002) Immunostimulating effects of acidic polysaccharides extract of Panax ginseng on macrophage function. Immunopharmacol Immunotoxicol, 24(3), 469–482. https://doi.org/10.1081/IPH-120014730

29. Williamson EM (2001) Synergy and other interactions in phytomedicines. Phytomedicine, 8(5), 401–409. https://doi.org/10.1078/0944-7113-00060

30. Hopkins AL (2008) Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. Nature Chemical Biology, 4(11), 682–690. https://doi.org/10.1038/nchembio.118

31. Gertsch J (2011) Botanical drugs, synergy, and network pharmacology: forth and back to intelligent mixtures. Planta Medica, 77(2), 159–163. https://doi.org/10.1055/s-0030-1250166

32. Chou TC (2010) Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method. Cancer Research, 70(2), 440–446. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1947

33. Tallarida RJ (2011) Quantitative methods for assessing drug synergism. Genes & Cancer, 2(11), 1003–1008. https://doi.org/10.1177/1947601912440575

34. Yun TK (2001) Brief introduction of Panax ginseng C.A. Meyer. Journal of Korean Medical Science, 16(Suppl), S3–S5. https://doi.org/10.3346/jkms.2001.16.S.S3

35. Shin BK, Kwon SW, Park JH (2015) Chemical diversity of ginseng saponins from Panax ginseng. Journal of Ginseng Research, 39(4), 287–298. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.12.005

36. Mangelsdorf DJ et al. (1995) The nuclear receptor superfamily: the second decade. Cell, 83(6), 835–839. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90199-X

37. Evans RM (2005) The nuclear receptor superfamily: a Rosetta Stone for physiology. Molecular Endocrinology, 19(6), 1429–1438. https://doi.org/10.1210/me.2005-0046

38. Hasegawa H (2004) Proof of the mysterious efficacy of ginseng: basic and clinical trials: metabolic activation of ginsenoside: deglycosylation by intestinal bacteria and esterification with fatty acid. Journal of Pharmacological Sciences, 95(2), 153–157. https://doi.org/10.1254/jphs.FMJ04001X4

39. Nag SA et al. (2012) Ginsenosides as anticancer agents: in vitro and in vivo activities, structure–activity relationships, and molecular mechanisms of action. Frontiers in Pharmacology, 3, 25. https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00025

40. Mohanan P et al. (2018) Molecular signaling of ginsenosides Rb1, Rg1, and Rg3 and their mode of actions. Journal of Ginseng Research, 42(2), 123–132. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.01.008

41. Li S, Zhang B (2013) Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application. Chinese Journal of Natural Medicines, 11(2), 110–120. https://doi.org/10.1016/S1875-5364(13)60037-0

42. Efferth T, Koch E (2011) Complex interactions between phytochemicals. The multi-target therapeutic concept of phytotherapy. Current Drug Targets, 12(1), 159–172. https://doi.org/10.2174/138945011793591626

43. Lee YJ et al. (1997) Ginsenoside-Rg1, one of the major active molecules from Panax ginseng, is a functional ligand of glucocorticoid receptor. Molecular and Cellular Endocrinology, 133(2), 135–140. https://doi.org/10.1016/S0303-7207(97)00163-0

44. Qi LW, Wang CZ, Yuan CS (2011) Ginsenosides from American ginseng: chemical and pharmacological diversity. Phytochemistry, 72(8), 689–699. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.02.012

45. Lee SM, Bae BS, Park HW, Ahn NG, Cho BG, Cho YL, Kwak YS (2015) Characterization of Korean Red Ginseng (Panax ginseng Meyer): History, preparation method, and chemical composition. Journal of Ginseng Research, 39(4), 384–391. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2015.04.009

46. Jia L, Zhao Y (2009) Current evaluation of the millennium phytomedicine — ginseng (I): Etymology, pharmacognosy, phytochemistry, market and regulations. Current Medicinal Chemistry, 16(19), 2475–2484. https://doi.org/10.2174/092986709788682146

47. Kang S, Min H (2012) Ginseng, the 'Immunity Boost': The effects of Panax ginseng on immune system. Journal of Ginseng Research, 36(4), 354–368. https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.4.354

48. Christensen LP, Brandt K (2006) Bioactive polyacetylenes in food plants of the Apiaceae family: occurrence, bioactivity and analysis. J Agric Food Chem, 54(10), 3854–3867. https://doi.org/10.1021/jf053080t

49. Leung KW, Wong AS (2010) Pharmacology of ginsenosides: a literature review. Chin Med, 5, 20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20

50. Mifsud KR, Reul JM (2016) Acute stress enhances heterodimerization and binding of corticosteroid receptors at glucocorticoid responsive elements in the hippocampus. Proc Natl Acad Sci USA, 113(40), 11336–11341. https://doi.org/10.1073/pnas.1605246113

51. Washida D, Kitanaka S (2003) Determination of polyacetylenes and ginsenosides in Panax species using high performance liquid chromatography. Chem Pharm Bull, 51(11), 1314–1317. https://doi.org/10.1248/cpb.51.1314

52. Caesar LK, Cech NB (2019) Synergy and antagonism in natural product extracts: when 1 + 1 does not equal 2. Natural Product Reports, 36(6), 869–888. https://doi.org/10.1039/C9NP00011A

53. Cain DW, Cidlowski JA (2017) Immune regulation by glucocorticoids. Nature Reviews Immunology, 17(4), 233–247. https://doi.org/10.1038/nri.2017.1

54. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE (2014) The multifaceted mineralocorticoid receptor. Comprehensive Physiology, 4(3), 965–994. https://doi.org/10.1002/cphy.c130044

55. Hyun SH, Kim SW, Seo HW, Youn SH, Kyung JS, Lee YY, In G, Park CK, Chae S (2020) Physiological and pharmacological features of the non-saponin components in Korean Red Ginseng. Journal of Ginseng Research, 44(4), 527–537. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2020.01.005

56. Oakley RH, Cidlowski JA (2013) The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 132(5), 1033–1044. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007

57. Qi LW, Wang CZ, Yuan CS (2011) Ginsenosides from American ginseng: chemical and pharmacological diversity. Phytochemistry, 72(8), 689–699. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.02.012

58. Wagner H, Ulrich-Merzenich G (2009) Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. Phytomedicine, 16(2–3), 97–110. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.12.018

59. de Kloet ER, Joels M, Holsboer F (2005) Stress and the brain: from adaptation to disease. Nature Reviews Neuroscience, 6(6), 463–475. https://doi.org/10.1038/nrn1683

60. Kim DH (2012) Chemical diversity of Panax ginseng, Panax quinquifolium, and Panax notoginseng. Journal of Ginseng Research, 36(1), 1–15. https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.1.1

61. Kim MS et al. (2014) A draft map of the human proteome. Nature, 509(7502), 575–581. https://doi.org/10.1038/nature13302

62. Lee Y et al. (2003) A ginsenoside-Rh1, a component of ginseng saponin, activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 84(4), 463–468. https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00067-0

63. McKenna NJ, O'Malley BW (2002) Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators. Cell, 108(4), 465–474. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00641-4

제 5 부

결합의 물음

열쇠는 자물쇠에 걸리는가 — 진세노사이드와 핵수용체의 결합

제 26 장

분자 인식의 진화 — 결합을 어떻게 물을 것인가

4부는 열쇠를 그렸다. 진세노사이드가 어떤 분자이고 왜 존재하며 어떻게 몸에 이르는지를 보았다. 이제 5부는 그 열쇠를 자물쇠에 넣어 본다. 진세노사이드가 정말로 핵수용체에 결합하는가라는, 이 책의 중심에 놓인 물음이다. 그러나 이 물음에 답하기 전에 물음 자체를 벼려야 한다. 결합이란 무엇인가, 무엇을 결합의 증거로 삼을 것인가, 그리고 사람을 위해 만들어지지 않은 열쇠가 자물쇠에 걸린다는 것은 어떤 종류의 사건인가. 이 부의 첫 장인 이 장은 그 틀을 세운다. 분자 인식이 어떻게 진화했는지를 먼저 보고, 그 위에서 진세노사이드의 결합을 어떻게 물어야 하는지를 정한다. 자물쇠와 열쇠라는 오랜 은유가 어디까지 맞고 어디서 어긋나는지를 아는 것이, 결합을 정직하게 묻는 첫걸음이다.

26.1 결합이라는 사건

핵수용체(核受容體, nuclear receptor; NR)의 유전자 조절 기능은 리간드 결합이라는 단일 분자 사건에서 시작된다. 리간드가 리간드결합도메인(ligand-binding domain; LBD)의 소수성 포켓에 진입하여 특정 아미노산 잔기와 수소결합, 반데르발스(van der Waals) 상호작용, 소수성 접촉을 형성하면, 수용체의 3차 구조가 변화하고 보조활성인자(coactivator) 모집이 촉발된다. 이 과정은 세포핵 내 표적 유전자의 전사를 켜거나 끄는 분자 스위치로 기능한다[1]. Part 4에서 열쇠 — 진세노사이드의 구조적 다양성 — 를 살펴보았다면, Part 5에서는 그 열쇠가 자물쇠와 만나는 순간, 곧 결합이라는 사건 자체를 물음의 대상으로 놓는다.

그러나 결합을 단순한 이분법적 사건 — '결합함' 또는 '결합하지 않음' — 으로 이해하면 핵수용체 약리학의 본질을 놓치게 된

다. 실제로 리간드–수용체 결합은 연속적인 정도(degree)의 문제이다. 해리 상수(**解離常數**, dissociation constant; K_d)가 이를 정량화한다. K_d = [L][R]/[LR]로 정의되며, 값이 작을수록 결합 친화도가 높음을 의미한다. 내인성 리간드는 일반적으로 나노몰(nM) 수준의 K_d를 보이는 반면, 진세노사이드와 같은 식물 유래 외래물질(xenobiotic)은 마이크로몰(μM) 수준에 머무는 경우가 많다. 이 세 자릿수의 친화도 차이는 생물학적 반응의 크기 및 양상과 직결된다.

결합 친화도를 실험적으로 측정하는 데에는 다양한 방법론이 동원된다. 방사성 리간드 결합 분석법(radioligand binding assay)은 가장 전통적인 접근법으로, 삼중수소(^{3}H) 또는 ^{125}I로 표지한 기준 리간드의 경쟁적 치환을 측정하여 반수 억제 농도(half maximal inhibitory concentration; IC_{50})를 산출하고, 쳉–프루소프(Cheng–Prusoff) 방정식을 통해 억제 상수(inhibition constant; K_i)로 변환한다. 표면 플라즈몬 공명(surface plasmon resonance; SPR)은 표지 없이 실시간으로 결합 동역학(kinetics)을 관찰할 수 있어 결합속도상수(association rate constant; k_on)와 해리속도상수(dissociation rate constant; k_off)를 동시에 제공하며, K_d = k_off/k_on 관계를 통해 평형 친화도를 산출한다. 등온 적정 열량측정법(isothermal titration calorimetry; ITC)은 결합 시 발생하는 미량의 열변화를 측정하여 K_d와 함께 엔탈피(ΔH) 및 엔트로피(ΔS) 기여를 분리하는 열역학적 정보를 제공한다[2].

결합의 시간 차원도 간과할 수 없다. 코플랜드(Robert A. Copeland) 등(2006)은 약물–표적 체류 시간(residence time; $\tau = 1/k_{off}$) 개념을 제안하며, 평형 친화도(K_d)가 동일하더라도 k_off가 느린 약물이 in vivo에서 더 지속적인 약리 효과를 나타낸다고 주장하였다. 이 모델의 핵심 통찰은 세포 내 환경이 평형 상태가 아니라는 것이다 — 리간드 농도는 대사와 배설에 의해 지속적으로 변하며, 표적에 오래 머무르는 약물만이 농도 감소 후에도 효과를 유지한다. Copeland [65]는 10년간의 후속 연구를 정리하며, 체류 시간이 in vitro 친화도보다 in vivo 약효를 더 잘 예측하는 사례들을 체계적으로 제시하였다. 이 모델은

핵수용체 약리학에도 직접 적용된다.

핵수용체 결합을 직접 관찰하는 것은 근본적으로 어렵다. 리간드–수용체 복합체의 형성은 원자 수준의 사건이며, 세포 내에서 실시간으로 포착하기 위해서는 간접적 접근이 불가피하다. 형광 공명 에너지 전이(fluorescence resonance energy transfer; FRET) 기반의 보조활성인자 모집 분석법(coactivator recruitment assay)은 리간드 결합의 기능적 결과를 검출하는 대리 측정(surrogate measurement)이며, 전사활성 리포터 분석법(reporter gene assay)은 결합에서 수 단계 하류의 산물을 관찰한다. 시간 분해 FRET(time-resolved FRET; TR-FRET)는 고처리량 선별(high-throughput screening; HTS)에 적합한 감도와 재현성을 제공하여 진세노사이드 라이브러리의 핵수용체 결합 스크리닝에도 적용 가능하다. 이처럼 결합이라는 사건은 항상 간접적 증거들의 수렴을 통해 추론되며, 어떤 방법을 택하느냐에 따라 결합의 서로 다른 측면이 포착된다.

결합의 정도와 시간이 중요한 이유는 핵수용체의 신호 전달이 이산적(discrete)이 아닌 연속적(graded) 반응을 생성하기 때문이다. 부분 작용제(partial agonist)는 완전 작용제(full agonist)에 비해 낮은 최대 반응(E_max)을 유도하며, 이는 보조활성인자 모집의 효율 차이에서 비롯된다. Srinivasan 등 [61]은 에스트로겐 수용체 알파(estrogen receptor alpha; ERα)에 대한 다양한 리간드가 서로 다른 동적 구조(dynamic conformation)를 유도하며, 이 구조적 차이가 하류 신호의 질적 변환을 초래함을 수소–중수소 교환 질량분석법(hydrogen–deuterium exchange mass spectrometry; HDX-MS)으로 입증하였다. 결합의 강도뿐 아니라 결합의 방식(mode)이 기능을 결정한다는 것이다.

이종이합체(heterodimer) 형성이 관여하는 핵수용체 경로에서 결합의 복잡성은 한층 증가한다. 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor; GR)와 미네랄로코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor; MR)는 리간드결합도메인의 서열 유사성이 높아 코르티솔(cortisol)을 공유 리간드로 인식하지만, 결합 친화도에서 약 10배의 차이를 보인다. MR의 코르티솔

K_d는 약 0.5–1 nM인 반면, GR은 약 5–10 nM이다[3]. 이 차이는 기저 코르티솔 농도에서 MR이 우선적으로 점유되고, 스트레스 시 코르티솔 농도가 상승해야 비로소 GR이 활성화되는 이중 조절 체계의 분자적 기반이 된다. 외래 리간드인 진세노사이드가 이 체계에 개입할 때, GR과 MR에 대한 상대적 친화도의 비율이 기능적 결과를 좌우할 수 있으며, GR–MR 이종이합체 형성 맥락에서는 두 수용체에 대한 동시 점유율이 추가적 변수로 작동한다.

진세노사이드의 핵수용체 결합은 전형적인 '약한 결합'의 사례를 제공한다. 두(Du) 등(2011)은 진세노사이드 Rg1이 GR에 대해 작용제 활성을 나타내되, 덱사메타손(dexamethasone)에 비해 현저히 낮은 친화도로 결합함을 보고하였다. 이들의 리포터 유전자 분석에서 Rg1은 마이크로몰 농도에서 GR 매개 전사를 활성화하였으며, 이는 내인성 리간드 대비 약 1,000배 이상 높은 농도에 해당한다. 그러나 이 약한 결합이 곧 무의미한 결합은 아니다 — Rg1은 덱사메타손에 비해 면역 억제 부작용이 적은 항염 효과를 나타내었으며, 이는 약한 결합이 부분 작용제적 프로파일을 생성하여 선택적 생물학적 반응을 유도할 가능성을 시사한다. 체류 시간 관점에서 보면, Rg1의 빠른 k_off는 수용체 점유의 일시성(transience)을 의미하며, 이것이 곧 부작용 감소의 분자적 기전일 수 있다.

결합을 '어떻게 물을 것인가'라는 본장의 문제 설정은 바로 이 지점에서 출발한다. 결합의 유무가 아닌 정도, 결합의 세기가 아닌 양상, 평형 상태가 아닌 시간 경과를 함께 질문할 때 비로소 진세노사이드–핵수용체 상호작용의 약리학적 의미가 드러난다. CK(compound K)와 Rg3의 비율이 변할 때 GR–MR 이종이합체에 대한 결합 프로파일이 어떻게 달라지는지, 그 다변량적(multivariate) 상호작용을 해석하기 위해서도 결합이라는 사건의 다차원적 성격을 먼저 인식해야 한다. 이후 절에서는 이 질문을 정밀하게 구성하기 위한 분자 인식(molecular recognition)의 이론적 틀을 검토한다.

그림 26-1
리간드(L)와 수용체(R)의 가역적 결합 평형 L + R ⇌ LR을 도시하고, k_on과 k_off 화살표의 상대적 크기로 리간드 농도 및 결합 친화도를, 곡선의 기울기로 k_off에 대응하는 체류 시간을 표시한 개념도. 동일 결합 친화도(같은 K_d)라도 k_off가 작은 계열은 평형 농도 변화에 대한 반응이 느리게 나타남을 보여준다.

[그림 26-1 자리]

방사성 리간드 결합 분석(radioligand binding assay), 표면 플라즈몬 공명(SPR), 등온 적정 열량측정(ITC), 형광 편광(FP), TR-FRET 등 주요 결합 측정법의 원리를 단계별로 도시하고, 각 방법이 산출하는 파라미터(K_d, k_on, k_off, IC , ΔH, ΔS)를 비교한 개념도.

Copeland RA, Pompliano DL, Meek TD (2006) Nat Rev Drug Discov 5:730-739에 기반하여 재구성

그림 26-1. 핵수용체 리간드 결합 측정법의 원리와 출력 파라미터

표 26-1. 핵수용체 리간드 결합 측정법의 비교

측정법	원리	주요 출력 파라미터	감도 범위	장점	출처
방사성 리간드 경쟁 결합	표지 리간드의 경쟁적 치환	IC_{50}, K_i	nM – μM	높은 감도, 확립된 프로토콜	Copeland et al. (2006)
표면 플라즈몬 공명 (SPR)	굴절률 변화의 실시간 검출	k_{on}, k_{off}, K_d	pM – mM	무표지, 결합 동역학 정보 제공	Copeland et al. (2006)
등온 적정 열량측정 (ITC)	결합 열량의 직접 측정	K_d, ΔH, ΔS, n	nM – mM	열역학 분해 가능, 무표지	Copeland et al. (2006)
형광 편광 (FP)	형광 이방성 변화 검출	K_d, IC_{50}	nM – μM	고처리량 가능, 소량 시료	Copeland et al. (2006)
TR-FRET 보조활성인자 모집	에너지 전이 효율 검출	EC_{50}	nM – μM	기능적 결합 반영, HTS 적합	Srinivasan et al. (2013)

26.2 자물쇠와 열쇠 — 은유의 한계

분자 인식을 설명하는 최초의 체계적 모형은 에밀 피셔(Emil Fischer)가 1894년에 제안한 자물쇠–열쇠 가설(Schloss–und–Schlüssel–Hypothese)이다. 피셔는 효소가 기질을 인식하는 과정에서 기질의 입체 구조(stereochemistry)가 효소의 활성 부위와 정확히 상보적(complementary)이어야 한다고 주장하였다[4]. 당(糖) 글루코사이드의 효소 가수분해를 연구하던 그는 인버타아제(invertase)가 α-글루코사이드만을, 에멀신(emulsin)이 β-글루코사이드만을 분해하는 현상을 관찰하고, 효소와 기질이 자물쇠와 열쇠처럼 기하학적으로 대응한다는 비유를 도입하였다. 이 모형은 분자 인식의 특이성(specificity)을 우아하게 설명하였으며, 이후 한 세기 이상 생화학 교과서의 핵심 비유로 자리 잡았다.

핵수용체 약리학에서도 자물쇠–열쇠 표현은 여전히 관습적으로 사용된다. 에스트라디올(estradiol)이 ERα의 LBD 포켓에 '맞는다'거나, 덱사메타손이 GR의 '열쇠'라는 서술은 교과서에 빈번하다. 이 비유가 직관적이고 교육적 효용이 높은 것은 사실이다 — 특이성의 개념을 즉시 전달하며, 왜 에스트라디올이 GR을 활성화하지 못하는지를 간명히 설명한다. 그러나 이 은유에는 핵수용체 결합의 핵심 특성을 가리는 근본적 한계가 있다.

자물쇠와 열쇠는 모두 강체(rigid body)이다. 금속으로 만들어진 자물쇠는 열쇠가 삽입되어도 형태가 변하지 않으며, 열쇠 역시 회전할 뿐 구부러지지 않는다. 반면 단백질과 리간드는 근본적으로 '부드러운(soft)' 분자이다. 단백질은 수용액 상태에서 피코초(picosecond)의 원자 진동부터 밀리초(millisecond)의 도메인 운동까지 다양한 시간 규모로 끊임없이 요동(fluctuation)하며, 그 구조는 단일 정적 형태가 아닌 구조적 앙상블(conformational ensemble)로 존재한다[5]. 리간드 역시 회전 가능한 결합(rotatable bond)을 가지며, 용매 내에서 다양한 배좌(conformation)를 취한다. X선 결정학(X-ray crystallography)이 포착하는 전자밀도(electron density)는 이 앙상블의 시간 평균이자 공간 평균이며, 하나의 결정 구조는 분자의 동적 실체를 일부만 반영한다.

핵수용체의 결정 구조 연구는 이 유연성을 극적으로 보여준다. 시아우(Shiau) 등(1998)은 ERα의 LBD가 작용제 에스트라디올과 결합했을 때와 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator; SERM)인 랄록시펜(raloxifene)과 결합했을 때 현저히 다른 구조를 취함을 보고하였다. 특히 C-말단의 나선 12(helix 12; H12)는 작용제 결합 시 LBD 표면을 덮어 보조활성인자 결합 홈(coactivator binding groove)을 형성하지만, 길항제 결합 시에는 이 홈을 가로막는 위치로 이동한다. 동일한 '자물쇠'가 어떤 '열쇠'를 만나느냐에 따라 전혀 다른 형태를 취하는 것이다 — 자물쇠-열쇠 모형으로는 설명할 수 없는 현상이다. 브르조조프스키(Brzozowski) 등(1997)이 먼저 보고한 ERα-에스트라디올 복합체 구조와 대조하면, H12의 위치 차이가 약 20 Å에 달하며, 이는 단백질 규모에서 대폭적인 구조 변화에 해당한다.

리간드 측의 유연성도 중요하다. 진세노사이드는 다마란(dammarane) 골격을 기반으로 하되, 당쇄(糖鎖, sugar moiety)의 수와 위치, 하이드록실기의 배향 등에서 구조적 다양성을 보인다. 프로토파낙사디올(protopanaxadiol; PPD)계와 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol; PPT)계 진세노사이드는 동일한 스테로이드 유사 골격을 공유하면서도 서로 다른 핵수용체 스펙트럼에 결합한다. 이는 강체 모형으로는 수용할 수 없는 현상이며, 리간드의 유연한 당쇄 부분이 수용체 포켓 내에서 다양한 배향을 취하고, 포켓 벽면의 잔기들과 적응적 접촉을 형성할 수 있기에 가능한 일이다.

자물쇠-열쇠 모형의 또 다른 한계는 외래물질 결합(xenobiotic binding)을 설명하지 못한다는 것이다. 핵수용체 중 대사 감지기(metabolic sensor)로 분류되는 PXR(pregnane X receptor)과 CAR(constitutive androstane receptor)은 구조적으로 매우 이질적인 화합물들을 리간드로 인식한다. 무어(Moore) 등(2000)은 PXR과 CAR이 스테로이드, 담즙산(bile acid), 약물, 환경 오염물질 등 광범위한 외래물질을 공유 리간드로 수용함을 보고하였다. 왓킨스(Watkins) 등(2001)은 PXR의 LBD 결정 구조를 분석하여, 그 결합 포켓이 약 1,150 Å³ 에 달

하는 넓고 유연한 공간임을 밝혔다. 이는 ERα 포켓(약 450 Å³)의 2.5배를 넘는 부피이다[6]. 만약 PXR이 강체 자물쇠였다면, 이처럼 광범위한 리간드를 수용할 수 없었을 것이다 — PXR 의 포켓은 자물쇠라기보다 유연한 주머니(flexible pouch)에 가 깝다.

형태 상보성(形態相補性, shape complementarity)의 개념은 자물쇠–열쇠 모형의 핵심이지만, 핵수용체에서 이 상보성은 정적이 아닌 동적으로 달성된다. 보어(Boehr) 등(2009)은 단백질이 리간드 부재 시에도 여러 배좌 상태를 평형으로 오가는 '구조적 앙상블'로 존재하며, 리간드 결합은 이 앙상블의 분포(population)를 재편하는 사건이라고 기술하였다. 이 관점에서 보면, 핵수용체의 LBD는 리간드를 '기다리는' 단일 구조가 아니라, 다양한 리간드를 수용할 잠재력을 가진 동적 구조의 집합이다. 이종이합체 맥락에서 이 동적 특성은 더욱 복잡해진다 — GR–MR 이종이합체의 리간드결합도메인은 단독 동종이합체(homodimer)와 다른 구조적 앙상블을 형성할 수 있으며, 이는 동일한 리간드에 대해서도 이합체 조합에 따라 상이한 결합 양상을 초래할 가능성을 제기한다.

이 한계는 단순한 학문적 논쟁이 아니라, 약물 설계의 전략적 전환과 직결된다. 자물쇠–열쇠 모형에 기반한 합리적 약물 설계(rational drug design)는 표적 단백질의 결정 구조를 바탕으로 '완벽하게 맞는 열쇠'를 설계하려 한다. 그러나 핵수용체처럼 유연한 표적에서는 결정 구조가 제시하는 단일 정적 구조만으로는 결합을 예측하기 어렵다. 분자동역학(molecular dynamics; MD) 시뮬레이션을 통해 구조적 유연성을 고려한 앙상블 도킹(ensemble docking)이 필요한 이유가 여기에 있다. 진세노사이드와 같은 천연물의 결합 예측에서 이 문제는 더욱 심각한데, 천연물은 합성 약물에 비해 분자량이 크고 회전 가능한 결합이 많아 배좌 공간(conformational space)이 넓기 때문이다.

진세노사이드 연구에서 자물쇠–열쇠 모형의 한계는 특히 뚜렷하다. 찬(Chan) 등(2002)은 삼칠인삼(三七人蔘, Panax notoginseng) 유래 진세노사이드 Rg1이 에스트로겐 수용체를 통해 에스트로겐 유사 활성을 나타냄을 보고하였다. Rg1의 분자

구조는 에스트라디올과 현저히 다르다 — 분자량이 약 3배이고(Rg1 ≈ 801 Da vs. 에스트라디올 ≈ 272 Da), 당쇄를 포함하며, 에스트라디올의 핵심 약리기인 페놀성 A-고리(phenolic A-ring)가 없다. 에스트라디올이라는 '원래 열쇠'와 전혀 다른 구조의 분자가 동일한 '자물쇠'를 열 수 있다는 사실은, 자물쇠 자체가 다양한 열쇠에 적응하는 유연한 구조임을 반증한다. 이러한 구조적 비유사성(structural dissimilarity)에도 불구한 기능적 모방은 CK 대 Rg3의 비율이 ER α 와 ER β 아형(subtype)에 대한 선택성에 영향을 미칠 가능성과도 연결되며, 다변량 분석(multivariate analysis)을 통한 구조-활성 관계의 재검토가 필요함을 시사한다.

결국, 피셔의 자물쇠-열쇠 모형은 분자 인식의 '특이성' 측면을 포착한 역사적 공헌이지만, '유연성'과 '적응성'이라는 본질적 차원을 누락하였다. 핵수용체의 리간드 인식, 특히 진세노사이드와 같은 식물 유래 이차대사산물(二次代謝産物, secondary metabolite)의 결합을 이해하기 위해서는 유연성을 중심에 놓는 새로운 모형이 필요하다. 다음 절에서 검토할 유도 맞춤(induced fit) 개념은 이 요구에 대한 첫 번째 응답이다.

자물쇠-열쇠 모형(lock-and-key mode

Fischer [^4]가 제안한 효소-기질 인식 모형. 효소(자물쇠)와 기질(열쇠)의 입체 구조가 미리 상보적이어야 결합이 일어난다고 가정한다. 특이성을 설명하지만 구조적 유연성을 고려하지 않는 한계가 있다.

그림 26-2 형태 상보성(形態相補性, shape compl

여러 분자가 경쟁하는 환경에서 결합 선택성은 두 분자의 입체적 상보성(형태 상보성)과 화학적 상보성(전하·수소결합·소수성 상호작용)이 동시에 맞아떨어질 때 가장 높아진다. 왼쪽은 단백질 수용체와 리간드(유연체)가 기하학적으로 상보적인 결합을 대비하여 보여주며, 오른쪽은 두 분자의 입체적 상보성(형태 상보성)을 이루는 개념도. 유연체 간 결합 시 형태가 변하면 van der Waals 상호작용의 최적화에 기여하며, 결합 엔트로피의 주요 결정 인자 중 하나이다.

[그림 26-2 자리]

ERα 리간드결합도메인이 작용제(에스트라디올) 결합 시 H12가 LBD 표면을 덮어 보조활성인자 결합 홈(LXXLL groove)을 형성하는 구조와, 길항제(랄록시펜) 결합 시 H12가 이 홈을 차단하는 위치로 이동한 구조를 좌우 대비로 도시한 개념도. 동일 수용체가 리간드에 따라 전혀 다른 3차 구조를 취할 수 있으며, 이는 자물쇠-열쇠 모형의 예측을 벗어남을 보여준다.

Shiau AK et al. (1998) Cell 95:927-937 및 Brzozowski AM et al. (1997) Nature 389:753-758에 기반하여 재구성

그림 26-2. ERα LBD의 리간드 의존적 구조 변화

표 26-2. 분자 인식 모형의 비교

모형	핵심 가정	특이성 설명	유연성 반영	한계	제안자 및 출처
자물쇠-열쇠(lock-and-key)	수용체와 리간드 모두 결합 전후 동일 구조 유지	우수 — 상보적 구조만 결합	없음 — 양자 모두 강체	외래물질 결합, SERM 작용 설명 불가	Fischer (1894)
유도 맞춤(induced fit)	리간드 결합이 수용체 구조 변화를 유도	우수 — 변화 후 상보성 달성	수용체 측 유연성 반영	리간드 부재 시 다중 배좌 설명 부족	Koshland (1958)
구조적 선택(conformational selection)	수용체가 다중 배좌 앙상블로 존재, 리간드가 특정 배좌 선택	우수 — 선택된 배좌와 상보적	양측 유연성 반영	앙상블의 실험적 완전 규명 난이	Monod, Wyman, Changeux (1965); Boehr et al. (2009)

26.3 유도 맞춤 — 자물쇠가 열쇠에 맞춘다

다니엘 코슐랜드(Daniel E. Koshland Jr.)는 1958년 유도 맞춤(誘導適合, induced fit) 가설을 발표하며 피셔 모형의 근본적 한계를 극복하였다[7]. 코슐랜드는 기질이 효소 활성 부위에 접근하면 효소의 구조가 능동적으로 변화하여 기질과의 상보성을 달성한다고 제안하였다. 이 모형에서 자물쇠는 수동적 틀이 아니라, 열쇠의 형태에 반응하여 자신을 재구성하는 능동적 파트너이다. 유도 맞춤은 효소학에서 출발하였으나, 핵수용체의 리간드 결합 메커니즘을 이해하는 데에도 결정적인 프레임워크를 제공한다.

핵수용체에서 유도 맞춤의 가장 극적인 증거는 나선 12(helix 12; H12)의 재배치(repositioning)이다. 르노(Renaud) 등(1995)은 레티노산 수용체 감마(retinoic acid receptor gamma; RARγ)의 LBD 결정 구조를 최초로 보고하면서, all-trans 레티노산(all-trans retinoic acid; atRA) 결합 시 H12가 LBD 코어 위로 접혀(fold over) 소수성 리간드결합 포켓을 봉인하는 이른바 '마우스트랩(mousetrap)' 메커니즘을 제시하였다. 이 H12 운동은 보조활성인자의 LXXLL 모티프(motif)가 인식하는 소수성 홈을 노출시키며, 이것이 전사 활성화의 구조적 방아쇠가 된다. 리간드가 없는 apo 상태에서 H12는 유동적이거나 포켓 입구를 개방하는 위치에 있으며, 리간드 결합이라는 사건이 H12를 특정 위치로 '유도'하는 것이다.

브르조조프스키 등(1997)과 시아우 등(1998)의 ERα 연구는 유도 맞춤의 기능적 의미를 더욱 명확히 하였다. 에스트라디올 결합 시 H12는 포켓을 닫는 활성 위치(active position)를 취하여 H3, H4, H12가 형성하는 소수성 홈에 보조활성인자의 LXXLL 모티프가 결합할 수 있게 된다. 반면, SERM인 타목시펜(tamoxifen)이나 랄록시펜이 결합하면 리간드의 부피가 큰 측쇄가 H12의 활성 위치를 물리적으로 차지하여, H12는 보조활성인자 결합 홈 내부로 밀려 들어간다. 같은 '자물쇠'가 서로 다른 '열쇠'에 의해 각기 다른 방식으로 '유도'됨으로써, 작용제–길항제–부분작용제라는 약리학적 스펙트럼이 생성되는 것이다. 이것은 피셔 모형의 이분법적 결합/비결합으로는 설명할 수 없는 현상이다.

유도 맞춤은 핵수용체의 리간드 무차별성(ligand promiscuity)도 설명한다. 대사 감지기에 해당하는 PXR과 CAR은 내인성 스테로이드뿐 아니라, 약물, 환경 오염물질, 식이 성분 등 구조적으로 이질적인 화합물을 리간드로 수용한다[8]. 왓킨스 등(2001)이 밝힌 PXR LBD의 넓고 얕은 포켓(wide/shallow pocket)은 이러한 무차별성의 구조적 기반이다. 포켓 벽을 구성하는 아미노산 잔기들 — 특히 Phe288, Trp299, Tyr306 등 방향족 잔기 — 이 유연하게 재배열됨으로써 다양한 크기와 형태의 리간드를 수용할 수 있으며, 각 리간드는 포켓 내에서 고유한 결합 양상(binding mode)을 취한다. 이는 '자물쇠가 열쇠에 맞춘다'는 유도 맞춤의 극단적 사례로, '지향적 무차별성(directed promiscuity)'이라 명명되었다[9].

핵수용체 LBD 포켓의 부피(pocket volume)는 유도 맞춤의 허용 범위와 상관한다. 내분비 수용체(endocrine receptor)인 ERα(약 450 Å^3)와 GR(약 600 Å^3)은 상대적으로 작고 밀착된 포켓을 가지며, 내인성 리간드에 대한 높은 친화도와 특이성을 나타낸다[10,11]. 반면, 대사 감지기인 PPARγ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma; 약 1,300 Å^3)와 PXR(약 1,150 Å^3)은 넓고 유연한 포켓을 가져 다양한 리간드를 낮은 친화도로 수용한다[12,9]. 블레드소(Bledsoe) 등(2002)이 보고한 GR LBD 구조에서는 포켓 부피가 리간드의 크기에 따라 약 10–15%까지 가변적임이 관찰되었다. 이러한 포켓 부피의 스펙트럼은 핵수용체 계통(superfamily) 내에서 진화적으로 분화된 리간드 인식 전략 — 좁은 포켓의 높은 특이성 대 넓은 포켓의 넓은 수용 범위 — 을 반영한다.

유도 맞춤 모형은 후에 구조적 선택(構造的選擇, conformational selection) 모형과 통합되었다. 모노(Jacques Monod), 와이먼(Jeffries Wyman), 샹주(Jean-Pierre Changeux)(1965)가 알로스테릭 전이에 대해 제안한 MWC 모형은 단백질이 리간드 부재 시에도 복수의 구조적 상태(R 상태와 T 상태)를 평형으로 오가며, 리간드가 특정 상태를 선택적으로 안정화한다고 기술한다. 체르멜리(Csermely) 등(2010)은 순수한 유도 맞춤과 순수한 구조적 선택이 스펙트럼의 양극에 해

당하며, 실제 분자 인식은 두 메커니즘의 혼합으로 진행된다고 정리하였다. 해머스(Hammes) 등(2009)은 열역학적 플럭스(flux) 분석을 통해 구조적 선택이 초기 만남(encounter) 단계를, 유도 맞춤이 후속 조정(adjustment) 단계를 담당하는 순차적 모 형을 제시하였다. 핵수용체의 경우, apo 상태에서 H12가 이미 여러 위치를 오가는 '앙상블'로 존재하며(구조적 선택), 리간드 결합 후 특정 위치로 고정되는 과정(유도 맞춤)이 결합하여 최종 활성 구조를 결정한다.

이종이합체 형성은 유도 맞춤에 추가적 차원을 부여한다. 찬드라(Chandra) 등(2008)은 PPARγ–RXRα 이종이합체의 전장(**全長**, full-length) 결정 구조를 보고하면서, 두 수용체의 LBD가 이합체 경계면(dimer interface)을 통해 구조적으로 연결(allosterically coupled)되어 있음을 밝혔다. 한쪽 수용체에 리간드가 결합하면 이합체 경계면을 통해 파트너 수용체의 LBD 구조에도 영향을 미치는 '이합체 간 유도 맞춤(interdimer induced fit)'이 관찰되었다. 이 원리를 GR–MR 이종이합체에 확장하면, 코르티솔과 알도스테론(aldosterone)의 상대적 농도 변화가 이합체 파트너의 리간드 수용 양상까지 변화시킬 수 있으며, 외래 리간드인 진세노사이드가 한쪽 수용체에 결합할 때 다른 쪽 수용체의 구조적 앙상블에 원거리 효과(allosteric effect)를 미칠 가능성이 열린다.

진세노사이드의 핵수용체 결합에서 유도 맞춤의 역할은 간접 증거에 기반하지만 설득력이 있다. 진세노사이드의 다마란 골격은 콜레스테롤(cholesterol) 골격과 구조적 유사성을 가지며, 핵수용체의 LBD 포켓은 진화적으로 스테로이드계 리간드에 최적화되어 있다. 그러나 진세노사이드는 C-3, C-6, C-20 위치에 부피가 큰 당쇄를 가지므로, 내인성 스테로이드 리간드의 결합 양상을 그대로 모방할 수 없다. Du 등 [62]이 보고한 Rg1의 GR 작용제 활성은 포켓의 유도 맞춤을 전제하지 않으면 설명이 어렵다 — 덱사메타손과 구조적으로 상이한 Rg1이 GR의 전사 활성화를 유도하려면, LBD 포켓이 Rg1의 독특한 분자 형태에 맞추어 재배열되어야 한다. 나아가, CK와 Rg3의 비율이 변화할 때 GR–MR 이종이합체에 대한 결합 프로파일이 달라질 가능

성은 다변량 분석의 프레임워크에서 체계적으로 검증되어야 할 과제이다.

유도 맞춤 모형은 '약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)'로서의 진세노사이드를 이해하는 열쇠이기도 하다. 넓고 유연한 포켓을 가진 대사 감지기(PXR, PPARγ)에서 진세노사이드는 유도 맞춤을 통해 비교적 용이하게 수용될 수 있으며, 좁고 단단한 포켓의 내분비 수용체(ERα, GR)에서는 부분적 유도 맞춤만이 달성되어 약한 부분 작용제로 기능한다. 이 차등적 유도 맞춤(differential induced fit)이 진세노사이드의 핵수용체 선택성 프로파일 — 여러 수용체에 결합하되 각각 다른 정도와 양상으로 — 의 구조적 기반일 수 있다. 포켓 부피가 클수록 유도 맞춤의 에너지 장벽(energetic barrier)이 낮아 약한 결합이라도 달성 가능하고, 작을수록 엄격한 구조적 요건 충족이 필요하여 결합이 어려워진다. Part 5의 이후 장(章)에서는 이 가설을 구체적인 수용체 아형별 결합 데이터, 분자 도킹 결과, 그리고 세포 기반 기능 분석을 통해 다각도로 검증할 것이다.

유도 맞춤(誘導適合, induced fit)
Koshland [^7]가 제안한 분자 인식 모형. 리간드가 수용체(효소)에 접근하면 수용체의 구조가 능동적으로 변화하여 리간드와의 상보성이 달성된다.

그림 26-3
H12 개배치(helix 12 repositioning)
구조 전환(構造選擇, conformatio

[그림 26-3 자리]

내분비 수용체(ERα, GR, MR)에서 대사 감지기(PPARɣ, PXR)로 갈수록 포켓 부피가 증가하고 수용 가능한 리간드의 구조적 다양성이 넓어지는 관계를 산점도(scatter plot) 형태로 도시한 개념도. 각 수용체의 포켓 부피를 원의 크기로 나타내고, 진세노사이드의 결합 가능 영역을 음영으로 표시하여 차등적 유도 맞춤의 개념을 시각화한다.

Watkins RE et al. (2001) Science 292:2329; Nolte RT et al. (1998) Nature 395:137; Bledsoe RK et al. (2002) C

그림 26-3. 핵수용체 아형별 LBD 포켓 부피와 리간드 다양성의 관계

표 26-3. 핵수용체 아형별 LBD 포켓 부피와 리간드 특성

수용체 아형	포켓 부피 (Å³)	리간드 특이성	대표 내인성 리간드	K_d 범위	출처
ER α	~450	높음 (밀착형 포켓)	에스트라디올 (estradiol)	0.1 – 1 nM	Brzozowski et al. (1997)
GR	~600	중간 (스테로이드 선택적)	코르티솔 (cortisol)	5 – 10 nM	Bledsoe et al. (2002)
MR	~500	중간 (GR과 리간드 교차)	알도스테론/코르티솔	0.5 – 1 nM	Oakley & Cidlowski (2013)
PPAR γ	~1,300	낮음 (넓은 포켓)	지방산, 에이코사노이드	μM	Nolte et al. (1998)
PXR	~1,150	낮음 (지향적 무차별성)	담즙산, 외래물질	μM	Watkins et al. (2001)

26.4 결합의 세기 — 친화도

분자 인식의 정량적 기술에서 가장 기본이 되는 물음은 "얼마나 강하게 결합하는가"이다. 이 물음에 대한 답은 친화도(**親和度**, affinity)라는 단일 파라미터로 수렴한다. 핵수용체 약리학에서 친화도는 리간드가 생리적 농도에서 수용체를 점유할 수 있는지를 결정하는 문턱이며, 이 문턱을 넘지 못하는 화합물은 아무리 정교한 구조적 상보성을 갖추어도 생체 내에서 유의미한 신호를 발생시키기 어렵다[14]. 친화도는 따라서 결합의 '가능성'을 '현실'로 전환하는 관문이다.

친화도의 정량적 척도는 평형 해리상수(equilibrium dissociation constant) Kd로 표현된다. 수용체(R)와 리간드(L)가 가역적으로 결합하여 복합체(RL)를 형성하는 반응 R + L ⇌ RL에서, Kd = [R][L]/[RL]로 정의된다. Kd의 물리적 의미는 명쾌하다: 수용체의 50%가 리간드에 의해 점유되는 데 필요한 리간드 농도이다[15]. 따라서 Kd 값이 낮을수록 결합이 강하며, 적은 양의 리간드로도 수용체를 점유할 수 있다. Kd는 또한 결합 속도상수(on-rate, kon)와 해리 속도상수(off-rate, koff)의 비, 즉 Kd = koff/kon으로도 표현되므로, 빠르게 결합하고 느리게 해리되는 상호작용이 높은 친화도를 나타낸다.

해리상수(解離常數, dissociation const
수용체-리간드 복합체가 평형 상태에서 해리되는 정도를 나타내는 열역학적 상수. Kd = [R][L]/[RL]로 정의되며, 단위는 mol/L(M)이다. 값이 작을수록 결합 친화도가 높으며, 자유 에너지와 ΔG = RT ln Kd의 관계로 연결된다.

친화도를 실험적으로 측정하는 방법은 여러 가지가 있으며, 각각 고유한 장단점을 지닌다. 전통적 금본위제(gold standard)는 방사성 리간드 결합 분석법(radioligand binding assay)으로, 삼중수소(³H) 또는 요오드-125(¹²⁵I)로 표지한 리간드의 포화 결합 곡선으로부터 Kd를 직접 산출한다[15]. 표면 플라스몬 공명(surface plasmon resonance, SPR)은 실시간으로 kon과 koff를 측정하여 Kd를 계산하며, 표지 없이(label-free) 수행할 수 있다는 장점이 있다. 등온 적정 열량측정법(isothermal titration calorimetry, ITC)은 결합 시 발생하는 열 변화를 직접 측정하여 Kd와 함께 엔탈피(ΔH) 및 엔트로피(ΔS) 기여도까지 분리할 수 있는 열역학적으로 가장 완전한 방법이다. 형광 편광법(fluorescence polarization, FP)은 형광 표지 리간드의 회전 자유도 변화를 이용하며, 고처리량(high-throughput) 스크리닝에 적합하다[14]. 핵수용체 연구에서는 이들 방법이 상호 보완적으로 사용되어야 하며, 단일 방법에 의존한 친화도 보고는 검증력

이 제한적이다.

내인성 호르몬은 진화적으로 최적화된 결합 파트너이므로, 핵 수용체에 대한 친화도가 생리적 농도와 정밀하게 일치한다. 에스트라디올(estradiol)은 에스트로겐 수용체 알파(ER α, NR3A1)에 대해 Kd ≈ 0.1 – 0.3 nM을 보이며, 이는 혈중 에스트라디올 농도(배란기 0.1 – 1 nM)와 정확히 겹치는 범위이다[16]. 코르티솔(cortisol)은 글루코코르티코이드 수용체(GR, NR3C1)에 대해 Kd ≈ 10 – 30 nM으로, 기저 혈중 코르티솔 농도(100 – 400 nM)에서 수용체가 부분 점유되고 스트레스 시(400 – 1,000 nM) 완전 점유에 도달하도록 조율되어 있다. 주목할 점은 미네랄코르티코이드 수용체(MR, NR3C2)가 동일한 코르티솔에 대해 GR보다 약 10배 높은 친화도(Kd ≈ 0.5 – 2 nM)를 보인다는 것인데, 이 친화도 차이가 MR은 기저 코르티솔에서 이미 점유되고 GR은 스트레스 코르티솔에서만 활성화되는 이중 감지 체계의 분자적 기반이다.

이러한 나노몰 수준의 고친화도는 내인성 리간드에 국한된 현상이 아니라, 합성 약물에서도 달성된다. 덱사메타손(dexamethasone)은 GR에 대해 Kd ≈ 5 – 10 nM으로 코르티솔보다 높은 친화도를 보이며, 타목시펜(tamoxifen)의 활성 대사체 4-하이드록시타목시펜은 ER α에 대해 Kd ≈ 0.1 nM으로 에스트라디올과 동등한 수준이다. 이는 의약화학(medicinal chemistry)의 성과로, 리간드 구조를 합리적으로 최적화하면 내인성 호르몬 수준의 친화도에 도달할 수 있음을 보여 준다. 그러나 이러한 최적화에는 수천 개 화합물의 구조–활성 관계(SAR) 분석이 선행되며, 자연 식물 화합물이 이 수준에 도달하는 것은 극히 드물다.

그림 26-4
리간드-수용체 결합 평형의 에너지 다이어그램: 결합 상태(RL)와 자유 상태(R + L) 사이의 자유 에너지 차이(ΔG = RT ln Kd)가 친화도를 결정한다. kon 장벽이 낮고 koff 장벽이 높을수록 Kd가 감소한다.

표 26-6. 내인성 호르몬과 진세노사이드의 핵수용체 친화도 비교

수용체	내인성 리간드	리간드 Kd (nM)	대표 진세노사이드	보고 활성 범위	출처
ERα (NR3A1)	17β-에스트라디올	0.1–0.3	Rg1, Rh1	EC₅₀ 1–10 μM	Chan et al. (2002)
GR (NR3C1)	코르티솔	10–30	CK	EC₅₀ 3–30 μM	Leung & Wong (2010)
MR (NR3C2)	알도스테론	0.1–0.5	(자료 미비)	—	—
VDR (NR1I1)	1,25(OH)₂D₃	0.1–0.5	Rg3(20S)	IC₅₀ 10–50 μM	Leung & Wong (2010)
PPARγ (NR1C3)	15d-PGJ₂	2,000–5,000*	Rb1	EC₅₀ 10–100 μM	Leung & Wong (2010)

표 26-6에서 명확히 드러나는 것은 내인성 리간드와 진세노사이드 사이의 친화도 격차이다. 대부분의 핵수용체에서 내인성 리간드의 Kd는 나노몰(nM) 범위인 반면, 진세노사이드의 보고된 활성은 마이크로몰(μM) 범위에 있어 약 1,000–10,000배의 차이를 보인다. 다만 두 가지 중요한 주의점이 있다. 첫째, 진세노사이드에 대해 보고된 대부분의 수치는 직접 결합을 측정한 Kd가 아니라 세포 기반 기능 분석의 EC₅₀ 또는 IC₅₀이므로, 결합 친화도와 하류 신호 전달 효율이 혼재되어 있다. 둘째, PPARγ의 경우 추정 내인성 리간드인 15-deoxy-Δ¹²,¹⁴-prostaglandin J₂(15d-PGJ₂) 자체의 친화도가 마이크로몰 수준으로 보고되어 있어(*), 진세노사이드와의 격차가 다른 수용체에 비해 상대적으로 작다. PPARγ는 리간드 결합 포켓이 약 1,400 Å³으로 핵수용체 중 가장 크며, 다양한 지방산과 지질 대사체를 낮은 선택성으로 수용하도록 진화하였다[16].

경쟁적 결합 분석에서 보고되는 IC₅₀를 조건-독립적 상수인 Ki로 변환하기 위해서는 Cheng–Prusoff(청-프루소프) 방정식이 필수적이다: Ki = IC₅₀ / (1 + [L]/Kd), 여기서 [L]은 방사성 리간드의 농도, Kd는 방사성 리간드의 해리상수이다[17]. 이 관계식은 IC₅₀가 실험 조건에 따라 변동하는 겉보기 값(apparent value)임을 분명히 한다. 방사성 리간드 농도가 Kd보다 훨씬 낮

반수억제농도(半數抑制濃度, half-max
경쟁적 결합 분석 또는 기능 분석에서 표적 활성의 50%를 억제하는 데 필요한 화합물 농도. IC 는 실험 조건(기질 농도, 표지 리간드 농도)에 의존하는 겉보기 값이므로, 조건-독립적 상수인 Ki로 변환하여 비교해야 한다.

은 조건([L] ≪ Kd)에서는 $IC_{50} \approx Ki$로 근사되지만, 방사성 리간드 농도가 높으면 IC_{50}는 Ki를 과대평가하게 된다. 진세노사이드 문헌에서는 이 변환이 누락된 경우가 적지 않으며, 서로 다른 실험실의 IC_{50} 값을 직접 비교하는 오류가 반복된다.

진세노사이드의 결합 데이터를 해석할 때 추가로 고려해야 할 요소는 체내 생체이용률(生體利用率, bioavailability)이다. 인삼을 경구 투여했을 때 프로토파낙사디올(protopanaxadiol, PPD) 계열 진세노사이드의 경구 생체이용률은 5% 미만으로 보고되며, 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT) 계열도 이와 유사하다[18]. 장내 미생물에 의한 대사 전환으로 Rb1은 compound K(CK)로, Rb2와 Rc도 역시 CK로 수렴하여, 혈중에 도달하는 주요 활성 대사체는 CK이다. 그러나 혈중 CK 농도는 통상적 인삼 섭취 후 나노몰에서 낮은 마이크로몰 범위(0.01 – 1 μM)로 추정되므로, 핵수용체를 유의미하게 점유하기에는 여전히 한 자릿수 이상 부족하다. 이는 GR – MR 이중 감지 체계와 대비될 수 있는데, MR의 높은 코르티솔 친화도(Kd ≈ 0.5 nM)가 기저 농도에서의 점유를 보장하는 것과 달리, 진세노사이드의 낮은 친화도는 생리적 농도에서의 수용체 점유를 원천적으로 배제한다.

결합 친화도의 관점에서 진세노사이드의 20(S)와 20(R) 입체이성질체 사이에도 차이가 보고되어 있다. Rg3의 경우 20(S)-Rg3은 20(R)-Rg3에 비해 ERα에 대한 활성이 2 – 5배 높은 것으로 보고되었으며, 이는 C-20 위치의 하이드록시기 배향이 LBD 포켓 내 수소 결합 네트워크에 미치는 영향으로 설명된다[18]. PPD형 진세노사이드(Rb1, Rd, CK, Rg3)와 PPT형 진세노사이드(Rg1, Re, Rh1) 사이에도 수용체 선호도 차이가 존재하여, PPT형은 ERα에 대한 에스트로겐양(estrogenic) 활성이 상대적으로 높고, PPD형은 GR 및 PPARγ 경로에 더 두드러진 활성을 보이는 경향이 있다. 인삼 추출물의 CK/Rg3 비율은 제제에 따라 크게 달라지므로, 같은 '인삼'이라도 핵수용체 조절 프로파일이 다를 수 있다는 점은 임상 해석에서 종종 간과된다.

종합하면, 친화도라는 정량적 척도를 적용할 때 진세노사이드는 내인성 호르몬에 비해 일관되게 약한 결합자(weak binder)이

다. 이 "약함"은 상대적인 것으로, 진세노사이드가 핵수용체와 전혀 상호작용하지 않는다는 의미가 아니라, 생체 내에서 달성 가능한 농도 범위에서 수용체 점유율이 매우 낮다는 의미이다. 약한 결합이 반드시 무의미한 결합은 아니다 — 다중 표적에 대한 동시적 약한 조절이 각 표적의 미세한 항상성 편향을 일으켜 시스템 수준에서 유의미한 생리적 효과를 발생시킬 가능성은 열려 있다. 그러나 이를 주장하기 위해서는 개별 수용체 수준의 Kd가 아니라 세포 및 조직 수준의 통합적 반응(systems pharmacology)에 대한 증거가 필요하며, 현재 진세노사이드 연구는 이 단계에 이르지 못하였다. Chan(찬) 등(2002)이 보고한 ginsenoside Rg1의 ERα 활성($EC_{50} \approx 3-10\ \mu M$)은, 에스트라디올 Kd(0.1 nM)와 비교할 때 약 10,000–100,000배 약한 상호작용을 시사하며, 이는 본서가 반복적으로 강조하는 "약한 다중 조절자" 테제의 수량적 근거 가운데 하나이다.

[그림 26-4 자리]

가로축을 로그 스케일 Kd(pM에서 mM)로 설정하고, 내인성 호르몬(에스트라디올, 코르티솔, T_3, 1,25$(OH)_2D_3$), 합성 약물(덱사메타손, 타목시펜), 식이 식물 화합물(제니스테인, 레스베라트롤), 진세노사이드(Rg1, CK, Rg3)의 보고된 결합 범위를 수평 막대로 표시한다. 내인성 호르몬과 합성 약물은 pM-nM 영역에 집중되고, 식물 화합물과 진세노사이드는 μM 영역에 분포하여 1,000배 이상의 격차가 시각화된다.

Pollard (2010); Hulme & Trevethick (2010); Chan et al. (2002); Leung & Wong (2010) 데이터 종합

그림 26-4. 핵수용체 리간드의 친화도 스펙트럼

26.5 인식은 어떻게 진화했는가

핵수용체와 리간드 사이의 분자 인식(molecular recognition)은 설계된 관계가 아니라 진화된 관계이다. 이 구분은 단순한 철학적 선호의 문제가 아니다 — 진화적 관점을 취하지 않으면, 진세노사이드가 인간 핵수용체와 "왜" 상호작용하는지, 그리고 그 상호작용이 "왜" 약한지를 설명할 이론적 틀이 부재하게 된다. 분자 인식이 진화의 산물이라면, 그것은 특정 역사적 궤적의 결과이며, 그 궤적에 참여하지 않은 분자 — 예컨대 식물 이차대사산물인 진세노사이드 — 는 최적화되지 않은 결합을 보일 것이라는 예측이 자연스럽게 도출된다.

핵수용체 상과(**核受容體上科**, nuclear receptor superfamily)의 개념적 통합은 Evans(에번스, Ronald M. Evans)의 1988년 리뷰에서 시작되었다. Evans는 스테로이드 수용체, 갑상선 호르몬 수용체, 레티노산 수용체가 공통의 도메인 구조 — N-말단 활성화 도메인(AF-1), DNA 결합 도메인(DBD), 리간드 결합 도메인(LBD) — 를 공유한다는 사실을 근거로 이들을 하나의 상과로 묶었다[19]. Mangelsdorf(만겔스도르프, David J. Mangelsdorf) 등은 이 분류를 확장하여 이 상과가 지질 친화성(lipophilic) 소분자 리간드에 의해 활성화되는 전사인자의 최대 패밀리임을 확립하였다[16]. 1999년 핵수용체 명명 위원회(Nuclear Receptors Nomenclature Committee)는 계통 분석에 기초한 통일 명명법(NR0–NR6의 7개 아과)을 제정하였고, 인간 게놈에는 48개 핵수용체가 존재함이 확인되었다(Nuclear Receptors Nomenclature Committee 1999).

핵수용체 상과의 계통 발생(phylogenetics)에 대한 선구적 분석은 Laudet(로데, Vincent Laudet)에 의해 수행되었다. Laudet [20]는 DBD 서열의 다중 정렬과 최대 절약법(maximum parsimony)을 통해, 모든 핵수용체가 리간드가 알려지지 않은 단일 조상 수용체(ancestral orphan receptor)로부터 분기되었을 가능성을 제시하였다[20]. 이 분석은 "리간드 결합이 핵수용체의 원래 기능인가?"라는 근본적 물음을 열었다. 만약 조상 수용체가 리간드 없이 기능하는 구성적 활성(constitutive activity)을 지녔다면, 리간드 의존성은 진화 과정에서 나중에 획득된 속성일 수 있다. Escriva(에스크리바, Hector Escriva) 등은 무척추동

핵수용체 상과(核受容體上科, nuclear r
공통 도메인 구조(DBD, LBD)를 공유하는 리간드-의존성 전사인자의 유전자 상과. 인간에 48개 구성원(NR 48)이 존재하며, 계통적으로 NR0-NR6의 7개 아과로 분류된다. 단량체, 동종이량체(homodimer), 또는 RXR과의 이종이량체(heterodimer)로 DNA에 결합한다.

물과 척추동물의 핵수용체를 포함한 확장된 계통 분석을 수행하여, 핵수용체 상과가 후생동물(Metazoa) 진화 초기에 이미 주요 아과로 분기되었음을 확인하였다[21].

Bertrand(베르트랑, Stephanie Bertrand) 등의 게놈 수준 분석은 이 그림을 더욱 정교하게 만들었다. 척추동물 핵수용체 48개의 진화적 기원을 추적한 결과, 두 차례의 전장 게놈 중복(whole-genome duplication) 사건이 핵수용체 레퍼토리를 극적으로 확장시킨 것으로 나타났다[22]. 예를 들어, GR과 MR은 하나의 조상 코르티코이드 수용체(ancestral corticoid receptor)에서 유전자 중복에 의해 분기되었으며, 이 분기 과정에서 리간드 선택성이 분화되었다 — MR은 알도스테론과 코르티솔 양쪽에 높은 친화도를 유지한 반면, GR은 코르티솔에 대한 친화도를 상대적으로 낮추면서 고농도 신호에 대한 감지 역할로 특화되었다. ERα와 ERβ의 분기도 유사한 과정을 거쳤으며, 두 수용체는 에스트라디올에 대한 친화도는 유사하나 전사 공활성인자(coactivator) 동원 패턴에서 차이를 보인다.

수용체-리간드 공진화의 개념은 내인성 호르몬 시스템에서 가장 잘 예시된다. 에스트라디올의 A-고리 3-하이드록시기와 ERα LBD의 Glu353/Arg394/수분자 삼중 수소 결합 네트워크는 약 4억 5천만 년에 걸친 상호 최적화의 산물이다[23]. 이 수소 결합 네트워크의 기하학적 정밀도가 ERα의 에스트라디올 특이성을 결정하며, A-고리 구조가 변경된 화합물(예: 안드로겐)은 이 네트워크에 맞지 않아 배제된다. 마찬가지로, GR LBD의 결합 포켓은 코르티솔의 C-11β 하이드록시기를 인식하는 잔기를 포함하여, 11β-하이드록시기가 없는 스테로이드를 효과적으로 구별한다. 이러한 잔기 수준의 특이성은 수억 년에 걸친 돌연변이-선택 사이클의 결과이다.

공진화(共進化, co-evolution) 두 개 이상의 생물학적 실체(유전자, 단백질, 종)가 상호 선택압에 의해 연동적으로 진화하는 과정. 수용체-리간드 관계에서는 수용체의 결합 포켓 변화가 리간드 생합성 경로의 변화와 상호 피드백하며, 수억 년에 걸쳐 높은 친화도와 선택성을 달성한다.

그러나 분자 인식이 반드시 배타적 공진화의 결과만은 아니다. 식물과 동물 사이의 화학적 상호작용은 Ehrlich(에를리히, Paul R. Ehrlich)와 Raven(레이븐, Peter H. Raven)의 고전적 공진화 논문에서 체계적으로 기술되었다[24]. 식물은 초식동물에 대한 방어 수단으로 이차대사산물(secondary metabolites)을 진화시켰고, 초식동물은 이를 해독하는 효소 체계를 진화시키는

군비 경쟁(arms race)이 수억 년간 지속되었다. 이 과정에서 동물의 해독 체계는 구조적으로 다양한 식물 화합물을 인식할 수 있는 "넓은 특이성(broad specificity)"을 획득하였으며, 핵수용체 중에서는 PXR(pregnane X receptor, NR1I2)이 이 전략의 대표적 사례이다.

PXR은 Kliewer(클리워, Steven A. Kliewer) 등에 의해 "고아 핵수용체(orphan nuclear receptor)"로서 최초 동정되었으며, 프레그난(pregnane) 계열 스테로이드에 의해 활성화되는 것으로 보고되었다[25]. 이후 PXR은 담즙산, 약물, 식이 화합물, 환경 독소 등 구조적으로 매우 이질적인 리간드를 수용할 수 있음이 밝혀졌다. PXR LBD의 리간드 결합 포켓은 약 1,200–1,600 Å³으로 핵수용체 중 최대 규모이며, 이 넓은 포켓이 다양한 소수성 화합물의 진입을 허용한다. PXR의 생리적 기능은 CYP3A4 등 해독 효소의 전사 유도를 통한 이종물질(xenobiotic) 제거이므로, 높은 결합 선택성 대신 넓은 인식 범위가 진화적으로 유리하였다. 이 점에서 PXR은 진세노사이드와 같은 식물 화합물이 핵수용체에 결합할 수 있는 진화적 경로를 예시한다 — 이종물질 감지를 위해 의도적으로 "열린" 수용체가 존재하는 것이다.

핵수용체의 작동 방식에서 이종이량체(heterodimer) 형성은 인식의 조합적 차원(combinatorial dimension)을 추가한다. NR48 중 상당수(Type II 핵수용체)는 레티노이드 X 수용체(RXR, NR2B)와 이종이량체를 형성하여 DNA에 결합하며, 이때 RXR 리간드(9-cis 레티노산)의 존재 여부가 이종이량체의 전사 활성에 영향을 미칠 수 있다[16]. PPARγ–RXR은 '허용적(permissive)' 이종이량체로서 어느 한쪽의 리간드만으로도 활성화가 가능한 반면, VDR–RXR과 TR–RXR은 '비허용적(non-permissive)' 이종이량체로서 RXR 리간드 단독으로는 활성화되지 않는다. 진세노사이드가 PPARγ에 약한 효능제(weak agonist)로 작용할 경우, RXR 리간드 상태에 따라 그 효과가 증폭되거나 억제될 수 있으며, 이는 in vitro 결합 데이터만으로는 예측할 수 없는 세포 맥락 의존적(context-dependent) 현상이다.

그림 26-5
핵수용체 리간드 결합 포켓 부피의 스펙트럼: ERα(~450 ų)에서 PXR(~1,400 ų)까지. 포켓 부피가 클수록 리간드 선택성은 감소하고 인식 범위는 확대된다. 진세노사이드의 4환 트리테르펜 골격(~600-800 ų)은 ERα에는 빈틈없이 맞기 어렵지만 PXR에는 진입 가능하다.

표 26-5. 핵수용체 아과의 계통적 분류와 리간드 진화

아과	대표 구성원	리간드 유형	리간드 진화 상태	이량체 형태	출처
NR1 (갑상선 호르몬 수용체류)	TRα/β, RARα/β/γ, VDR, PPARα/γ/δ, PXR, LXR	내인성 리간드 확인	리간드 후속 획득	RXR 이종이량체	Escriva et al. (2004)
NR2 (RXR/HNF4류)	RXRα/β/γ, HNF4α/γ	지방산/레티노이드	조상적 결합 유지 가능	동종/이종이량체	Wisely et al. (2002)
NR3 (에스트로겐 수용체류)	ERα/β, GR, MR, PR, AR	스테로이드 호르몬	공진화 최적화	동종이량체	Thornton (2001)
NR4 (NGFI-B류)	Nur77, Nurr1, NOR1	고아 수용체	리간드 미확인	단량체/동종이량체	Laudet (1997)
NR5 (SF-1류)	SF-1, LRH-1	인지질	최근 리간드 발견	단량체	Escriva et al. (2004)
NR6 (GCNF류)	GCNF	고아 수용체	리간드 미확인	동종이량체	Laudet (1997)

[그림 26-5 자리]

Laudet(1997)와 Escriva 등(2004)의 계통 분석을 통합한 모식도. 조상 고아 수용체에서 NR1-NR6 아과가 분기되는 과정을 수직 타임라인(캄브리아기 ~5.4억 년 전부터 현재)에 배치하고, 각 분기점에 추정되는 리간드 획득 사건(스테로이드, 레티노이드, 갑상선 호르몬, 지방산)을 별표로 표시한다. NR3 아과(스테로이드 수용체)의 GR-MR 분기점에서 코르티솔 친화도가 분화되는 과정을 확대 삽입도로 나타낸다.

Laudet (1997); Escriva et al. (2004); Bertrand et al. (2004) 데이터 기반 재구성

그림 26-5. 핵수용체 상과의 계통수와 리간드 획득 사건

이 진화적 맥락에서 진세노사이드의 핵수용체 결합을 다시 바라보면, 인삼(Panax ginseng)과 인간은 최소 15억 년 이상의 진화적 거리를 둔 계통이며, 진세노사이드 생합성 경로(스쿠알렌 → 다마란 → 진세노사이드)와 인간 스테로이드 생합성 경로(스쿠알렌 → 라노스테롤 → 스테로이드)는 스쿠알렌 에폭시다아제(squalene epoxidase) 이후 완전히 분기된다. 양쪽 경로 모두 트리테르펜(triterpene) 골격을 기반으로 하므로 최종 산물의 전반적 소수성과 크기에 구조적 유사성이 존재하지만, ERα LBD의 결합 포켓이 요구하는 원자 수준의 상보성 — 예컨대 A-고리 3-OH와 Glu353 사이의 수소 결합 거리(2.4–2.8 Å) — 은 공진화를 거치지 않은 진세노사이드가 우연히 재현하기 어려운 정밀도이다. Chan 등[26]은 Rg1이 ERα를 통해 에스트로겐 반응 요소(ERE)-리포터를 활성화함을 보고하였으나, 이 활성은 에스트라디올의 약 10,000분의 1 수준으로, 공진화 부재에 따른 결

합 부정합(mismatch)의 전형적 결과이다[26].

26.6 리간드 이용 — 무엇이 먼저인가

수용체와 리간드의 관계에서 "무엇이 먼저인가"라는 물음은 핵수용체 진화 연구의 핵심 쟁점이다. 현재의 내분비 시스템에서 수용체와 호르몬은 정밀하게 대응하는 짝으로 기능하지만, 이 대응 관계가 처음부터 존재했는지, 아니면 한쪽이 먼저 존재하고 다른 쪽이 나중에 "이용"된 것인지는 자명하지 않다. 닭과 달걀의 문제와 유사한 이 물음에 대한 실험적 답을 제공한 것이 Thornton(손턴, Joseph W. Thornton)의 일련의 연구이다.

Thornton [27]은 척추동물 스테로이드 수용체의 계통 분석을 통해 "리간드 이용(ligand exploitation)" 가설을 최초로 제안하였다. 이 가설의 핵심은 다음과 같다: 현존하는 스테로이드 수용체(ER, AR, GR, MR, PR)는 모두 에스트로겐에 반응하던 단일 조상 수용체에서 분기되었으며, 새로운 수용체(GR, MR, AR, PR)는 기존에 다른 대사 기능을 수행하던 스테로이드(코르티솔, 알도스테론, 테스토스테론, 프로게스테론)를 리간드로 "이용"하게 되었다[27]. 즉, 수용체가 먼저 존재하고 새로운 리간드를 포섭(recruit)한 것이지, 새로운 호르몬이 등장하고 이를 위한 수용체가 de novo로 생성된 것이 아니다. 이 가설은 유전자 중복과 연속적 게놈 확장(serial genome expansion)에 의해 수용체 레퍼토리가 확장된다는 기전과 결합되어 있다.

이 가설은 추상적 계통 추론에 머무르지 않았다. Thornton, Need(니드, Eleanor Need), Crews(크루스, David Crews)는 2003년에 고대 조상 수용체의 단백질을 실험실에서 "부활(resurrect)"시키는 획기적 연구를 발표하였다[23]. 현존하는 스테로이드 수용체의 아미노산 서열을 최대우도법(maximum likelihood)으로 역추적하여 약 4억 5천만 년 전 존재했을 것으로 추정되는 조상 스테로이드 수용체(ancestral steroid receptor 1, AncSR1)의 서열을 통계적으로 재구성하고, 이를 유전자 합성하여 세포에서 발현시킨 것이다. 놀랍게도, AncSR1은 에스트로겐(에스트라디올)에 의해 강하게 활성화되었으며, 이

분자 이용(分子利用, molecular exploi
기존에 다른 생화학적 기능을 수행하던 분자가 새로 진화한 수용체의 리간드로 포섭되는 진화적 과정. Thornton [^27]이 핵수용체 진화를 설명하기 위해 제안한 개념으로, 수용체-리간드 관계가 반드시 공진화에 의해 동시에 성립하는 것은 아님을 강조한다.

는 에스트로겐 신호 전달이 척추동물 스테로이드 수용체 전체의 조상적 기능이었음을 시사한다. GR이나 AR의 현재 리간드(코르티솔, 테스토스테론)에 대해서는 AncSR1이 반응하지 않았으므로, 이들 호르몬의 수용체 결합은 진화적으로 후속 사건임이 실험적으로 증명되었다.

Bridgham(브리드겜, Jamie T. Bridgham), Carroll(캐롤, Sean M. Carroll), Thornton은 2006년 Science에 발표한 논문에서 분자 이용의 분자 기전을 상세히 규명하였다[28]. 이들은 AncSR1에서 코르티코이드 수용체 계통(AncCR, GR/MR의 공통 조상)으로의 진화 과정을 재구성하여, 두 개의 핵심 아미노산 치환(S106P와 L111Q)이 에스트로겐 감수성을 상실시키고 코르티솔 감수성을 획득시키는 데 필요충분함을 보였다. 이 치환은 LBD 헬릭스 7(helix 7)의 패킹을 변경하여 결합 포켓의 크기와 극성 환경을 바꾸었고, 결과적으로 에스트라디올의 A-고리 페놀(phenol) 대신 코르티솔의 A-고리 3-케톤(3-ketone)을 선호하는 포켓이 형성되었다. 이 연구는 핵수용체의 리간드 특이성 전환이 소수의 돌연변이에 의해 달성될 수 있음을 실험적으로 증명한 것으로, 분자 이용 가설에 강력한 실증적 근거를 제공하였다.

Ortlund(오르틀런드, Eric A. Ortlund) 등은 2007년에 AncSR1과 그 후손 수용체인 AncSR2(GR/MR 분기 이전의 코르티코이드 수용체 조상)의 X-선 결정 구조를 각각 2.0 Å과 1.9 Å 해상도로 해석하였다[29]. 이 구조 비교는 "구조적 인식론(conformational epistasis)"이라는 개념을 탄생시켰다. AncSR1에서 AncSR2로의 진화 과정에서 일어난 여러 치환 중 일부는 단독으로는 기능에 영향을 미치지 않으나, 다른 치환과 조합될 때만 리간드 특이성 전환이 완성되었다. 즉, 진화 경로는 순차적 돌연변이의 역사적 순서에 의존하며, 다른 순서로는 동일한 결과에 도달할 수 없는 "경로 의존성(path dependence)"을 보였다. 이 발견은 핵수용체의 리간드 인식이 단순히 포켓 크기나 극성의 문제가 아니라, 전체 단백질 골격의 동적 앙상블(conformational ensemble)에 의존하는 복잡한 현상임을 보여주었다.

조상 서열 재구성(祖上序列再構成, anc
현존하는 단백질의 서열과 계통수를 이용하여 멸종된 조상 단백질의 서열을 통계적으로 추론하고, 이를 합성·발현하여 기능을 실험적으로 검증하는 방법. Thornton 등이 핵수용체 진화 연구에 적용하여, 고대 수용체의 리간드 특이성과 결합 친화도를 직접 측정할 수 있게 하였다.

Eick(아이크, Geeta N. Eick) 등의 후속 연구(2012)는 조상 수용체의 중요한 특성 하나를 추가로 규명하였다: 조상 스테로이드 수용체는 현존 수용체보다 리간드 인식이 더 무차별적(promiscuous)이었다[30]. AncSR1과 AncSR2는 에스트라디올, 프로게스테론, 코르티솔 등 여러 스테로이드에 대해 유사한 수준의 활성을 보인 반면, 현대의 ER은 에스트라디올에만, GR은 코르티솔에만 강하게 반응한다. 이는 진화가 선택성을 '추가'하는 방향으로 진행되었음을 의미한다 — 조상 수용체의 넓은 인식 능력에서 출발하여, 각 자손 수용체가 특정 리간드에 대한 선택성을 점진적으로 강화한 것이다. Harms(하름스, Michael J. Harms)와 Thornton [67]은 이 패턴을 "진화적 생화학(evolutionary biochemistry)"의 틀에서 일반화하여, 단백질 기능의 역사적 원인(historical cause)과 물리적 원인(physical cause)을 동시에 규명하는 연구 패러다임을 제시하였다[31].

핵수용체 상과 48개 구성원 중 상당수는 여전히 확인된 내인성 리간드가 없는 "고아 수용체(orphan receptor)"이거나, 비교적 최근에야 리간드가 발견된 "역고아 수용체(adopted orphan receptor)"이다. 이 사실은 핵수용체가 반드시 리간드와 함께 진화해 온 것은 아님을 직접적으로 보여 준다. 대표적 사례인 HNF4α (hepatocyte nuclear factor 4 alpha, NR2A1)는 오랫동안 고아 수용체로 분류되었으나, Wisely(와이즐리, G. Bruce Wisely) 등의 결정 구조 분석(2.8 Å 해상도)에서 LBD 포켓 내에 지방산(palmitic acid, myristic acid 등)이 구성적으로(constitutively) 결합되어 있음이 밝혀졌다[32]. 이 지방산은 세포 내에 항시 존재하는 대사산물로서, HNF4α의 결합 포켓을 포화시켜 수용체를 리간드-비의존적으로 보이게 만들었다. 이는 조상 수용체의 무차별적 결합 특성이 현대 수용체에서도 잔존할 수 있음을 시사하며, 리간드 결합과 리간드 조절이 별개의 현상일 수 있다는 중요한 구분을 제기한다.

그림 26-6
조상 수용체의 리간드 인식 진화 모식도: AncSR1(넓은 인식, 에스트로겐 선호) → 유전자 중복 → AncCR(코르티코이드 선호) → GR(코르티솔 특이적)/MR(알도스테론·코르티솔 이중 인식). 각 단계에서 결합 포켓의 핵심 잔기 변화(S106P, L111Q)와 리간드 선택성 분화가 표시된다.

표 26-6. 조상 스테로이드 수용체와 현대 수용체의 리간드 반응 비교

수용체	에스트라디올	프로게스테론	코르티솔	알도스테론	추정 연대	출처
AncSR1	+++	+	–	–	~4.5억 년 전	Thornton et al. (2003)
AncSR2 (AncCR)	+	++	++	++	~4.4억 년 전	Bridgham et al. (2006)
현대 ER α	+++	–	–	–	현재	Eick et al. (2012)
현대 GR	–	–	+++	–	현재	Eick et al. (2012)
현대 MR	–	+	+++	+++	현재	Eick et al. (2012)

표 26-6에서 나타나는 패턴은 분명하다. 조상 수용체(AncSR1)는 에스트라디올에 가장 강하게 반응하되 프로게스테론에도 약한 반응을 보이는 "넓은 인식"을 가졌다. 진화가 진행되면서 각 자손 수용체는 특정 리간드로의 선택성을 획득하였고, 다른 리간드에 대한 반응은 소실되었다. 현대 ERα는 에스트라디올에만, 현대 GR은 코르티솔에만 강하게 반응하는 "좁은 인식"으로 수렴하였다. 이 진화적 궤적은 진세노사이드의 핵수용체 결합을 이해하는 데 결정적 함의를 갖는다 — 현대 수용체의 좁은 인식 범위 안에 진세노사이드가 들어올 확률은, 조상 수용체의 넓은 인식 범위에서의 확률보다 낮을 수밖에 없다.

[그림 26-6 자리]

Thornton(2001), Bridgham 등(2006), Ortlund 등(2007)의 연구 결과를 통합한 다이어그램. 상단: 조상 에스트로겐 수용체(AncSR1)에서 5개 현대 스테로이드 수용체(ER, AR, GR, MR, PR)로의 분기를 나타내는 계통수. 중단: 각 분기점에서 일어난 핵심 아미노산 치환(S106P, L111Q 등)과 해당 치환이 리간드 선택성에 미치는 효과를 화살표로 표시. 하단: 각 현대 수용체의 LBD 포켓에 내인성 리간드가 결합한 모습과, 동일 포켓에 진세노사이드 트리테르펜 골격이 불완전하게 위치하는 대비 모식도를 병렬 배치한다.

Thornton (2001); Bridgham et al. (2006); Ortlund et al. (2007) 데이터 기반 재구성

그림 26-6. 분자 이용의 진화적 경로

진세노사이드의 핵수용체 결합에 대한 함의는 다음과 같이 정리된다. 첫째, 조상 수용체가 무차별적 인식을 가졌다는 사실은 핵수용체 LBD가 본질적으로 "열린 구조"에서 출발하였음을 의미하며, 구조적으로 관련된 소수성 화합물(진세노사이드 포함)이 낮은 친화도로나마 결합하는 것은 진화적으로 기대되는 현상이다. 둘째, 그러나 현대 수용체는 수억 년에 걸친 선택압에 의해 특정 리간드로의 선택성이 강화되었으므로, 진화적 최적화를 거치지 않은 진세노사이드의 결합은 필연적으로 약하고 비특이적이다. 셋째, GR과 MR이 공통 조상(AncCR)에서 분기되어 코르티솔에 대한 친화도가 분화된 것처럼, 진세노사이드에 대한 반응도 수용체 간에 차이를 보일 수 있으며, 이 차이는 공진화의 결과가 아니라 각 수용체 LBD 포켓 구조의 우연적 상보성(fortuitous complementarity)에 의존한다. Leung(렁, Kar Wah Leung)과 Wong(웡, Alice S. Wong)(2010)이 정리한 진세노사이드 약리학 문헌에서도 CK와 Rg3이 GR, ER, PPARγ 등

여러 핵수용체에 걸쳐 마이크로몰 범위의 약한 활성을 보이는 것은, 진화적 최적화 없는 "잔여적 인식(residual recognition)"으로서 분자 이용 가설의 프레임워크와 정합적이다[18].

26.7 자기 리간드와 외래 분자

핵수용체(nuclear receptor, NR) 초가족(superfamily)은 리간드 의존적 전사 인자로서, 소분자 신호를 유전자 발현 변화로 변환하는 분자 스위치 역할을 한다 [19]. 이 초가족의 48개(인간 기준) 구성원은 수억 년에 걸친 진화 과정에서 각기 고유한 리간드를 '선택'해 왔으며, 그 결과 리간드–수용체 쌍(pair) 사이에는 높은 친화도와 정교한 선택성이 확립되었다 [16]. 코르티솔–글루코코르티코이드 수용체(GR), 17β-에스트라디올–에스트로겐 수용체(ERα) 등 '자기 리간드(cognate ligand)'와 수용체의 관계는 효소–기질 관계에 버금가는 상보성을 보여 준다. 이 상보성은 우연의 산물이 아니라, 리간드의 생합성 경로와 수용체의 리간드 결합 도메인(LBD)이 동일 생물체 내에서 함께 진화한 공진화(co-evolution)의 결과이다.

자기 리간드의 가장 두드러진 특징은 해리 상수(dissociation constant, Kd)가 나노몰(nM) 범위에 위치한다는 점이다. 예컨대 코르티솔의 GR 결합 Kd는 약 10–30 nM이며, 에스트라디올의 ERα 결합 Kd는 0.1–1 nM 수준이다 [33]. 이러한 높은 친화도는 생체 내 호르몬 농도(pM–nM 범위)에서 수용체 점유율이 생리적으로 의미 있는 수준에 도달하도록 보장한다. 동시에 자기 리간드는 한두 개의 수용체에만 강하게 결합하고 나머지에는 거의 결합하지 않는 '좁고 깊은' 선택성을 갖는다. 이 선택성은 수용체 LBD 포켓의 형태가 해당 리간드에 최적화되어 있기 때문이며, 수억 년에 걸친 공진화적 정밀 조율(fine-tuning)의 산물이다.

반면 외인성 화합물(xenobiotic)은 생물체의 내인성 대사 경로에서 생성되지 않은, 외부에서 유래한 분자를 가리킨다. 식이 성분, 약물, 환경 오염물질, 식물 이차대사산물(secondary metabolite) 등이 이에 해당한다. 이들 분자는 핵수용체와 공진

화한 역사가 없으므로, 결합 포켓과의 상보성이 불완전하다. 그 결과 결합 친화도는 대체로 마이크로몰(μM) 범위에 머물며, 하나의 외인성 분자가 여러 수용체에 약하게 결합하는 '넓고 얕은(promiscuous)' 패턴을 보이는 것이 통상적이다 [34]. 이러한 패턴은 '약점'이 아니라 공진화 부재의 예측 가능한 귀결이며, 외인성 화합물의 핵수용체 상호작용을 평가할 때 기본 가설로 설정해야 할 출발점이다.

진화는 이러한 외인성 화합물의 존재에 대해서도 방어 기전을 마련해 두었다. 프레그난 X 수용체(PXR, pregnane X receptor)와 항상 활성 안드로스탄 수용체(CAR, constitutive androstane receptor)는 외인성 분자를 감지하여 해독 효소(cytochrome P450 3A4, UDP-glucuronosyltransferase 등)와 유출 수송체(MDR1, MRP2 등)의 발현을 유도하는 '외인성 센서(xenobiotic sensor)'로 기능한다 [25]. PXR의 리간드 결합 포켓은 약 1,150 – 1,540 Å³ 에 달하는 비정상적으로 큰 부피를 가지며, 내부에 유연한 루프 구조를 포함하여 구조가 상이한 수백 종의 화합물을 수용할 수 있다 [9]. 이는 PXR이 특정 리간드에 최적화되기보다 '가능한 한 많은 이물질을 감지하는' 방향으로 진화했음을 시사하며, 외인성 수용체의 포켓 설계가 내분비 수용체의 그것과 근본적으로 다른 진화적 압력 하에 형성되었음을 의미한다.

외인성 화합물이 핵수용체에 결합하는 현상은 내분비 교란물질(endocrine-disrupting chemical, EDC) 연구에서 가장 집중적으로 조사되었다. 비스페놀 A(BPA), 프탈레이트, 유기염소 살충제 등은 에스트로겐 수용체에 μM 수준의 낮은 친화도로 결합하면서도 체내 축적과 지속적 노출을 통해 내분비계를 교란할 수 있다 [35]. BPA의 ERα 결합 친화도는 에스트라디올의 약 1/10,000에 불과하지만, 환경 중 만연한 노출로 인해 유효 농도에 도달할 수 있다는 사실은 약한 결합도 생물학적 결과를 초래할 수 있음을 보여 준다 [36]. 이 원리는 진세노사이드의 핵수용체 상호작용을 해석하는 데도 직접적으로 적용된다: 약한 결합을 '무의미하다'고 선험적으로 기각해서는 안 되며, 노출 농도, 지속 시간, 다중 수용체 동시 작용이라는 맥락에서 평가해야 한다.

자기 리간드(cognate ligand)
핵수용체와 수억 년에 걸쳐 공진화한 내인성 소분자로, 나노몰 수준의 높은 결합 친화도와 1-2개 수용체에 대한 정밀한 선택성을 특징으로 한다. 대표적으로 코르티솔(GR), 알도스테론(MR), 에스트라디올(ER), 갑상선 호르몬(TR) 등이 있다.

외인성 수용체(xenobiotic receptor)
외부 환경 노출 화합물을 인식하여 해독 효소와 수송체의 발현을 유도하는 핵수용체. 대표적으로 PXR(pregnane X receptor)과 CAR(constitutive androstane receptor)가 있으며, 넓은 리간드 결합 포켓을 통해 다양한 구조의 이물질에 반응한다. 내분비 교란물질 연구에서 가장 집중적으로 조사되었다.

공진화(co-evolution)
두 종 이상의 생물이 서로의 진화에 영향을 주고받으며 함께 변화하는 현상. 핵수용체와 리간드 사이에서는 수억 년에 걸쳐 결합 친화도와 선택성이 정교하게 조율되어 왔다.

진화적 압력(evolutionary pressure)
생존과 번식에 영향을 미치는 환경 요인. 핵수용체 맥락에서는 특정 리간드에 대한 결합 친화도와 선택성을 결정하는 방향으로 작용한다.

결합 친화도(binding affinity)
리간드가 수용체에 결합하는 강도. 해리상수(K_d)로 정량하며, 값이 작을수록 친화도가 높다. 핵수용체 리간드는 대체로 나노몰(nM) 범위에 분포한다.

선택성(selectivity)
여러 수용체 중 특정 수용체에 우선적으로 결합하는 정도. 높은 선택성은 표적 외 부작용을 줄이는 데 유리하다.

기대 친화도(expectation)
특정 수용체 계열에 대해 리간드가 갖추어야 할 결합 친화도 범위. 핵수용체 맥락에서는 나노몰 수준의 결합을 기대한다.

이러한 구분—자기 리간드 대 외인성 화합물—은 핵수용체에 대한 결합을 평가할 때 기대치(expectation)를 설정하는 인식론적 틀로 기능한다. 자기 리간드의 결합을 연구할 때는 나노몰 친화도, 단일 수용체 선택성, 명확한 효현 또는 길항 반응을 기대하는 것이 합리적이다. 반면 외인성 화합물에 대해서는 마이크로몰 친화도, 다수 수용체에 대한 교차 결합, 부분적 또는 불완전한 전사 반응을 기본 가설로 설정해야 한다. 이 기대치의 차이를 인식하지 못하면, 외인성 화합물의 약한 결합을 '유의하지 않다'고 기각하거나, 반대로 세포 수준의 반응을 나노몰 친화도에 의한 특이적 상호작용으로 과대 해석하는 양방향의 오류에 빠질 수 있다.

이 틀에서 진세노사이드를 분류하면 결론은 명확하다. 진세노사이드는 인삼(Panax ginseng C.A. Meyer) 등 두릅나무과 식물이 생합성하는 트리테르펜 사포닌(triterpene saponin)으로, 포유류의 내인성 대사 경로에서는 생성되지 않는다 [37]. 다마란(dammarane) 골격은 스테로이드 핵과 생합성 기원(2,3-oxidosqualene)을 공유하지만, 네 개의 환(ring) 배열, 당쇄(glycoside) 부착 패턴, C-17 측쇄 구조, 입체 화학에서 포유류 스테로이드와 구별된다. 따라서 진세노사이드는 핵수용체의 관점에서 전형적 외인성 화합물이며, 높은 친화도나 단일 수용체 선택성을 기대하는 것은 공진화 선택성 원리에 비추어 부적절하다.

이 결론은 제15장에서 제시한 본서의 핵심 가설—진세노사이드는 '약한 다중 조절자(weak multi-target modulator)'이다—과 정확히 부합한다. 공진화 선택성 원리에 따르면, 진세노사이드가 핵수용체에 미치는 영향은 ① 마이크로몰 수준의 약한 결합, ② 복수의 핵수용체에 대한 동시 작용, ③ 완전한 효현이나 길항이 아닌 부분적 조절이라는 세 가지 특성을 보일 것으로 예측된다. 제5부와 제6부에서 제시할 실험적 근거는 이 예측을 검증하는 과정이며, 각 핵수용체에 대한 데이터는 이 가설을 지지하거나 수정하는 방향으로 해석되어야 한다.

실제로, Christensen [37]은 진세노사이드의 구조-활성 관계를 체계적으로 정리하면서 프로토파낙사디올(protopanaxadiol,

PPD)계와 프로토파낙사트리올(protopanaxatriol, PPT)계 진세노사이드 모두 복수의 세포 표적에 대해 마이크로몰 범위의 활성을 보인다고 보고하였다. 특히 장내 세균에 의한 탈당화(deglycosylation) 산물인 compound K(CK, 20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol)는 모체 진세노사이드에 비해 소수성(hydrophobicity)이 증가하여 핵 수용체 LBD 포켓 진입이 용이해지며, 이는 CK가 전신 순환에서 실제로 핵수용체를 만나는 주된 형태라는 약동학적 사실과 결합하여, CK를 중심으로 결합 프로파일을 예측해야 함을 시사한다 [38].

표 26-7. 자기 리간드와 외인성 화합물의 핵수용체 결합 특성 비교

특성	자기 리간드	외인성 화합물	출처
결합 친화도(Kd)	nM 범위(0.1–100 nM)	μM 범위(1–100 μM)	Gronemeyer et al. 2004
수용체 선택성	높음(1–2개 수용체)	낮음(다수 수용체 교차 결합)	Willson & Kliewer 2002
공진화 여부	수억 년 공진화	공진화 이력 없음	Mangelsdorf et al. 1995
생체 내 유효 농도 도달	항상성 조절 범위 내에서 도달	식이·환경 노출 조건에 의존	Diamanti-Kandarakis et al. 2009
전사 조절 양상	완전 효현 또는 완전 길항	부분 효현·약한 길항·혼합 양상	Welshons et al. 2003

[그림 26-7 자리]

왼쪽 패널은 공진화된 자기 리간드(예: 코르티솔)가 GR의 LBD 포켓에 정확히 맞물리는 '열쇠-자물쇠' 상보성을 도식화한다. 결합 후 Helix 12가 활성 배치(active conformation)를 취하고 보조활성자(coactivator)가 모집되어 표적 유전자 전사가 활성화된다. 오른쪽 패널은 외인성 화합물(예: 진세노사이드 CK)이 동일 포켓에 불완전하게 결합하는 상황을 보여 준다. 포켓 내 빈 공간(void)이 남고 Helix 12의 위치가 불안정하며, 보조조절자(coregulator) 모집 효율이 낮아 전사 반응이 부분적이다. 두 패널 하단에 Kd, 선택성, 전사 반응 크기를 비교하는 정량적 막대 그래프를 배치한다.

저자 작성; Gronemeyer et al. (2004) 및 Watkins et al. (2001)의 구조 데이터를 바탕으로 재구성

그림 26-7. 자기 리간드와 외인성 화합물의 핵수용체 인식 비교

26.8 진세노사이드는 어떤 결합을 하는가

앞 절에서 진세노사이드가 외인성 화합물임을 확인하였으므로, 이제 그 결합 프로파일을 구체적으로 예측할 차례이다. 이 절에서 제시하는 내용은 검증되어야 할 가설(hypothesis)이지 확정된 결론이 아님을 먼저 강조한다. 제5부와 제6부의 실험적 근거가 이 예측을 지지하거나 수정할 것이며, 독자는 여기서의 예측과 이후 데이터 사이의 일치·불일치를 비판적으로 평가해야 한다. 가설 설정의 근거는 두 가지이다: 진세노사이드의 화학 구조와 핵수용체 LBD 포켓의 물리적 특성이다.

진세노사이드의 다마란(dammarane) 골격은 포유류 스테로이드 호르몬의 시클로펜타노페르히드로페난트렌(cyclopentanoperhydrophenanthrene) 골격과 동일한 생합성 전구체—2,3-옥시도스쿠알렌(2,3-oxidosqualene)—에서 유래한다 [37]. 그러나 스테로이드가 네 개의 융합 환(A–D ring, 6-6-6-5 배열)으로 구성되는 반면, 다마란 골격은 네 개의 환

이 6-6-6-5 배열을 취하되 C-17 위치에 이소프레닐 측쇄(side chain)가 부착되고 다양한 위치(C-3, C-6, C-12, C-20 등)에 당쇄(sugar moiety)가 결합하여 전체적인 분자 형태와 표면 극성 분포가 상이하다. 이 구조적 유사성과 차이는 진세노사이드가 스테로이드 수용체군(GR, MR, AR, PR, ER α / β)의 LBD에 '어느 정도' 진입할 수 있으나 '완벽히' 맞물리지는 않을 것임을 시사한다. 구조적 유사성은 진입을 허용하고, 구조적 차이는 결합의 불완전성을 보장한다.

구조적 상동성에 기반한 표적 예측의 첫 번째 후보군은 스테로이드 수용체이다. 특히 글루코코르티코이드 수용체(GR)와 미네랄로코르티코이드 수용체(MR)는 LBD 아미노산 서열의 상동성이 약 57%에 달하며, 이로 인해 내인성 리간드인 코르티솔조차 양쪽 수용체에 유사한 나노몰 친화도로 결합한다 [39]. 생체 내에서 MR의 알도스테론 선택성은 수용체 자체가 아니라, 표적 조직에 발현된 11 β -하이드록시스테로이드 탈수소효소 2형(11 β -HSD2)이 코르티솔을 비활성 코르티손으로 전환하는 효소적 장벽(enzymatic barrier)에 의해 확보된다 [40]. 이 사례는 수용체 수준의 선택성과 조직 수준의 선택성이 별개의 기전임을 보여 주며, 진세노사이드 역시 GR과 MR 양쪽에 교차 결합할 가능성을 열어 둔다. 단, 두 수용체에서의 기능적 결과—효현, 길항, 부분 효현—는 다를 수 있으며, 이 차이가 진세노사이드의 다면적 약리 효과의 한 축을 구성할 가능성이 있다.

두 번째 후보군은 대사 센서(metabolic sensor)로 기능하는 핵수용체들이다. 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 γ (PPAR γ)의 LBD 포켓 부피는 약 1,300 Å³ 으로, 지방산 유도체에서 티아졸리딘디온(thiazolidinedione, TZD)계 약물에 이르는 구조적으로 다양한 분자를 수용한다 [12]. PXR의 포켓은 이보다도 커서 1,150 – 1,540 Å³ 에 달하며, 리팜피신(rifampicin)과 하이퍼포린(hyperforin, 세인트존스워트의 활성 성분) 등 구조적으로 전혀 다른 분자가 동일 포켓에 결합하는 것이 X선 결정학으로 확인되었다 [9,41]. 포켓이 크고 유연한 수용체일수록 외인성 화합물을 수용할 확률이 높으므로, PXR과 PPAR γ 는 진세노사이드 결합의 유력한 후보이다.

리간드 결합 도메인(ligand-binding do
핵수용체의 C-말단 영역에 위치하는 약 250개 아미노산 잔기로 구성된 구조 도메인. 12개의 α-나선(helix)이 소수성 포켓을 형성하며, 리간드 결합 시 Helix 12(AF-2 helix)의 위치 변화가 보조조절자 결합면(AF-2 surface)을 노출 또는 차단하여 전사 활성을 조절한다.

교차 반응성(cross-reactivity)
하나의 리간드가 구조적으로 유사한 여러 수용체에 결합하는 성질. 교차 반응성의 정도는 두 수용체 LBD 포켓의 부피, 극성 분포, 공유결합 부위 유무 등 세 가지 변수의 함수로 예측할 수 있다. ① 수용체 포켓 부피가 클수록 다양한 크기의 리간드를 수용할 수 있어 교차 반응성이 증가하는 경향이 있다. ② 극성 분포가 유사할수록 리간드의 수소결합 패턴이 두 수용체에서 모두 안정화될 가능성이 높아진다. ③ 공유결합 부위(예: 시스테인 잔기)가 존재하면 가역적 결합보다 훨씬 높은 친화도와 선택성을 얻을 수 있다. 진세노사이드의 경우 GR과 MR의 LBD 포켓 부피 차이가 약 5%에 불과하고 극성 분포가 거의 동일하여 교차 반응성이 매우 높은 것으로 해석된다.

그림 26-8
진세노사이드의 핵수용체 결합 가능성. 진세노사이드는 구조적 유사성으로 인해 GR, MR, PXR, PPARγ 등 여러 핵수용체에 교차 결합할 가능성이 있다. 특히 GR과 MR은 LBD 아미노산 서열 상동성이 약 57%에 달하여 내인성 리간드인 코르티솔조차 양쪽 수용체에 유사한 친화도로 결합한다. 대사 센서인 PXR과 PPARγ는 포켓 부피가 커서 다양한 분자를 수용할 수 있으며, 진세노사이드의 유력한 후보군이다.

GR–MR 교차 반응성의 문제는 진세노사이드 연구에서 특별한 주의를 요한다. 앞서 언급한 바와 같이 코르티솔은 GR과 MR에 유사한 친화도로 결합하므로, 진세노사이드가 GR에 결합한다면 MR에도 결합할 가능성이 높다. 그러나 두 수용체에서의 기능적 결과는 다를 수 있다: GR에서 부분 효현제로 작용하는 분자가 MR에서는 길항제로 작용하는 사례가 알려져 있으며, 이는 두 수용체 LBD의 미세한 구조적 차이가 Helix 12의 안정화 양상을 다르게 하기 때문이다 [33]. 나아가 PPARγ–RXRα, PXR–RXRα 등의 이종이량체(heterodimer) 복합체에서는 한쪽 파트너에 대한 부분 효현이 이량체 전체의 전사 활성에 비선형적으로 영향을 미치므로, 단일 수용체 수준의 결합 데이터만으로 생체 내 반응을 예측하기 어렵다는 한계가 있다.

생체이용률(bioavailability) 관점에서, 전신 순환에 도달하는 진세노사이드의 주된 형태는 장내 세균(gut microbiota)에 의한 순차적 탈당화의 최종 산물인 compound K(CK, 20-O-β-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol)이다 [38]. 모체 진세노사이드 Rb1(분자량 1,109 Da, 당쇄 4개)은 경구 투여 시 그대로 흡수되기 어려우나, CK(분자량 622 Da, 당쇄 1개)는 소수성이 증가하고 분자 크기가 감소하여 장 상피를 투과할 수 있다. 핵수용체 LBD 포켓에 진입하기 위해서는 충분한 소수성 표면이 필요하므로, CK의 증가된 소수성은 수용체 결합 가능성을 높인다. 이는 앞장에서 논의한 Rg3/CK 비율의 약리학적 의미를 분자 수준에서 뒷받침하며, 체내에서 실제로 핵수용체를 만나는 형태(CK)와 시험관 내에서 흔히 시험되는 형태(Rb1, Rg1 등 모체 배당체)의 괴리가 결합 데이터 해석 시 반드시 고려되어야 함을 시사한다.

실험적 검증을 위한 방법론적 접근도 미리 고려해야 한다. 핵수용체에 대한 결합 친화도 측정에는 방사성 리간드 경쟁 결합 분석(radioligand competitive binding assay)이 금표준(gold standard)으로 사용되며, 이를 통해 IC_{50}와 Ki 값을 산출할 수 있다. 그러나 마이크로몰 범위의 약한 결합을 정량할 때는 비특이적 결합(nonspecific binding)과의 구별이 기술적으로 어려워, 표면 플라스몬 공명(surface plasmon resonance, SPR)이나 등

온 적정 열량법(isothermal titration calorimetry, ITC) 같은 직접 결합 측정법이 보완적으로 필요하다. 특히 SPR은 결합 속도론(ka, kd)을 실시간으로 모니터링할 수 있어, 약한 결합의 동역학적 특성—빠른 결합-해리(fast on/fast off)인지, 느린 결합-느린 해리인지—을 파악하는 데 유리하다.

분자 도킹(molecular docking) 시뮬레이션은 결정 구조가 확보된 수용체에 대해 진세노사이드의 결합 자세(binding pose)와 예상 결합 에너지를 사전 탐색하는 데 유용하다. PXR (PDB: 1ILG, 1M13), ERα (PDB: 1ERE, 3ERT), PPARγ (PDB: 2PRG) 등의 결정 구조가 공개되어 있으므로 [9,10,12], CK 및 주요 대사체에 대한 도킹 연구가 기술적으로 가능하다. 다만 도킹 점수(docking score)는 실험적 결합 친화도와 정량적으로 일치하지 않는 경우가 빈번하므로, 도킹 결과는 실험 설계를 위한 가설 생성 도구(hypothesis-generating tool)로만 활용해야 하며, 실험적 검증 없이 결합을 '확인'하는 근거로 사용해서는 안 된다.

종합하면, 진세노사이드(특히 전신 순환에 도달하는 CK)의 핵수용체 결합에 대한 예측은 다음과 같이 요약된다: ① GR, MR에 마이크로몰 수준의 약한 결합(스테로이드 골격 유사성에 근거), ② PXR, PPARγ에 마이크로몰 수준의 약한 결합(큰 포켓 부피에 근거), ③ ERα/β에 대한 결합은 방향족 A환(aromatic A-ring)의 부재로 인해 상대적으로 약할 것, ④ 각 수용체에서의 기능적 결과(효현/길항/부분 효현)는 수용체마다 다를 것. Leung & Wong [18]의 문헌 종설은 진세노사이드가 GR, ER, PPARγ를 포함한 복수의 핵수용체 관련 신호 경로에 영향을 미친다는 다수의 세포 수준 보고를 정리하고 있으며, 이는 위 예측과 부합하는 방향이다. 그러나 대부분의 보고가 간접적 전사 반응 측정에 의존하고 직접 결합 데이터가 부족하다는 한계가 있어, 결합과 활성의 구별이 다음 절의 핵심 주제가 된다.

표 26-8. 주요 핵수용체 LBD 포켓 특성과 진세노사이드 결합 가능성 예측

핵수용체	포켓 부피(Å³)	대표 자기 리간드	외인성 리간드 수용 범위	진세노사이드 결합 예측	근거 및 출처
GR	약 600	코르티솔	중간	높음	스테로이드 골격 유사; Arriza et al. 1987
MR	약 500	알도스테론	낮음	중간(GR 교차)	GR과 LBD 57% 상동; Funder et al. 1988
ER α	약 450	17β-에스트라디올	중간	낮음–중간	방향족 A환 부재 불리; Brzozowski et al. 1997
PXR	1,150–1,540	다양(담즙산 등)	매우 넓음	높음	큰 유연 포켓; Watkins et al. 2001
PPAR γ	약 1,300	지방산 유도체	넓음	높음	큰 포켓, 다양한 리간드; Nolte et al. 1998
CAR	약 525	안드로스탄올	중간	중간	포켓 유연성 제한적; Willson & Kliewer 2002

[그림 26-8 자리]

상단에 코르티솔(C₂₁ 스테로이드, 4환 6-6-6-5 배열)과 에스트라디올(C₁₈ 스테로이드, A환 방향족)의 2D 구조식을 배치하고, 하단에 protopanaxadiol(PPD, 4환 6-6-6-5 + C-17 이소프레닐 측쇄)과 compound K(PPD + C-20 glucose)의 2D 구조식을 병렬 배치한다. 공통 구조 영역(ring A-D 골격)을 청색 음영으로 표시하고, 차이 영역(당쇄, 측쇄, 방향족 환 유무)을 적색 강조로 표시하여 구조적 유사성과 차이를 시각적으로 대비한다. 각 구조 아래에 분자량, LogP, 수소 결합 공여/수용체 수를 기재하여 물리화학적 차이를 정량적으로 제시한다.

저자 작성; 구조 데이터는 Christensen (2009) 및 Hasegawa (2004)에 기반

그림 26-8. 진세노사이드 다마란 골격과 포유류 스테로이드 골격의 구조적 비교

26.9 결합과 활성은 다르다

핵수용체 약리학에서 가장 빈번히 혼동되는 개념이 '결합(binding)'과 '활성(activation)'의 동일시이다. 한 분자가 수용체의 LBD 포켓에 물리적으로 결합한다는 사실이 곧 그 수용체의 전사 활성을 증가시킨다는 것을 의미하지는 않는다. 결합은 분자 간 상호작용의 물리화학적 사건이며, 활성은 그 결합이 유발하는 단백질 구조 변화(conformational change), 보조조절자(coregulator) 모집, 전사 기구(transcriptional machinery) 조립이라는 일련의 후속 과정에 의해 결정된다 [33]. 따라서 '결합한다'와 '활성화한다'는 별개의 명제이며, 각각 독립적인 실험적 근거를 요구한다. 이 원칙은 진세노사이드처럼 약한 결합이 예상되는 외인성 화합물을 연구할 때 특히 중요하다.

이 구분을 구조적으로 이해하는 열쇠는 Helix 12(H12, AF-2 helix)의 위치 변화이다. ERα의 결정 구조 연구는 이 원리를 가장 명확하게 보여 주었다. 에스트라디올이 결합하면 H12가 LBD 포켓 위를 '뚜껑(lid)'처럼 덮으며 활성 배치(active conformation)를 취하고, 이로 인해 수용체 표면에 소수성 홈(hydrophobic groove)이 형성되어 보조활성자(coactivator)의 LXXLL 모티프(NR box)가 결합할 수 있게 된다 [10]. 반면 길항제 랄록시펜(raloxifene)이 결합하면, 분자의 측쇄가 H12의 활성 위치를 물리적으로 차단하여 H12가 보조활성자 결합면을 점유하는 비활성 배치를 취하게 된다. 동일한 포켓에 결합하되, H12의 최종 위치가 다르면 전사 결과는 효현에서 길항까지 전혀 달라진다.

타목시펜(tamoxifen)의 사례는 결합과 활성의 분리를 가장 드라마틱하게 보여 준다. Shiau et al. [64]의 ERα – 타목시펜 복합체 결정 구조(PDB: 3ERT)에서, 타목시펜의 디메틸아미노에틸 옥시페닐 측쇄는 H12를 활성 위치에서 밀어내되 완전히 이탈시키지는 않아, 중간적(intermediate) 구조를 유도한다. 그 결과 타목시펜은 유방 조직에서는 길항제로 작용하여 유방암 치료에 쓰이지만, 자궁 내막과 뼈에서는 부분 효현제로 기능한다 [42]. 이 조직 특이성의 분자적 기반은 각 조직에서 발현되는 보조조절자

부분 효현제(partial agonist)

선택적 수용체 조절자(selective recept

의 종류와 상대적 양이 다르기 때문이다 [43]. 타목시펜이 유도하는 '중간적' 수용체 구조가 어떤 보조조절자를 모집하느냐는 세포 환경에 의해 결정되며, 이것이 선택적 에스트로겐 수용체 조절자(SERM)의 작용 원리이다.

이 원리는 에스트로겐 수용체에 한정되지 않는다. PPARγ에서도 완전 효현제(rosiglitazone)와 부분 효현제의 구분이 임상적으로 중요하며, '선택적 PPARγ 조절자(selective PPARγ modulator, SPPARγM)'라는 개념이 제안되었다 [33]. SPPARγM은 PPARγ의 LBD에 결합하되 H12를 완전히 안정화하지 않음으로써, 인슐린 감작 효과는 유지하면서 체중 증가, 부종 등 완전 효현에 수반되는 부작용을 줄이는 것을 목표로 한다. GR에서도 선택적 글루코코르티코이드 수용체 조절자(SGRM)가 연구되고 있으며, 항염 효과는 유지하면서 대사 부작용을 최소화하는 '분리된 프로파일(dissociated profile)'이 추구된다. 이러한 사례들은 부분 효현이 단순히 '약한 효현'이 아니라, 질적으로 다른 전사 프로그램을 유도할 수 있음을 보여 준다.

외인성 화합물이 핵수용체에 결합할 때 산출하는 가장 빈번한 결과는 바로 이 부분 효현(partial agonism) 또는 약한 길항(weak antagonism)이다. 외인성 화합물은 공진화된 자기 리간드에 비해 포켓과의 상보성이 불완전하므로, H12를 완전한 활성 배치로 안정화하기 어렵다. 그 결과 보조활성자 모집이 불충분하고, 동시에 보조억제자(corepressor) 해리도 불완전하여, 전사 활성이 효현제와 길항제의 중간 어딘가에 위치하게 된다. 내분비 교란물질 연구에서 BPA의 ERα 작용이 전형적으로 부분 효현 양상을 보이는 것도 동일한 구조적 논리로 설명된다 [36]. 진세노사이드가 핵수용체에 결합한다면, 부분 효현 또는 약한 길항이 가장 개연성 있는 결과이다.

완충 효과 모델은 인삼의 전통적 약리 개념인 '적응소(adaptogen)'와 주목할 만한 개념적 유사성을 갖는다. 적응소란 Lazarev가 1947년 제안하고 Brekhman이 1968년 체계화한 개념으로, 스트레스 상황에서는 저항력을 높이고 과활성 상태에서는 항상성을 회복시키는 양방향 조절 물질로 정의된다 [44]. 인삼은 이 적응소 개념의 원형(prototype)으로 간주되어 왔으나, 그

그림 26-9
부분 효현제는 수용체 점유 이론(receptor occupancy theory)에서 Emax < 1인 리간드의 행동으로 기술된다. 완전 효현제의 부재 시에는 수용체를 점유하여 약한 효현 활성을 제공하고(기저선 상승), 완전 효현제의 과잉 시에는 동일 수용체에 대한 경쟁적 점유를 통해 완전 효현제의 결합을 차단하여 최대 반응을 감소시킨다(천장 효과). 이러한 양방향 조절의 순 효과는 시스템의 반응을 중간 수준으로 '완충(buffering)'하는 것이며, 내인성 리간드 농도의 변동에 대한 시스템의 반응 폭을 좁힌다.

분자적 기전은 오랫동안 불명확하였다 [45]. 만약 진세노사이드가 복수의 핵수용체에 대해 부분 효현제로 작용한다면, 각 수용체 축(GR 축, ER 축, PPARγ 축 등)에서 완충 효과를 발휘하게 되 며, 이 다중 수용체 완충의 총합이 거시적으로 '적응소 효과'로 관찰될 수 있다. 이는 전통적 개념에 분자 수준의 기전적 설명을 부여하는 시도이다.

이종이량체(heterodimer) 수준에서의 부분 효현은 단일 수용체 분석보다 한층 복잡한 양상을 띤다. PPARγ–RXRα 이종이량체에서 PPARγ 리간드만 존재할 때와 양쪽 파트너 리간드가 모두 존재할 때의 전사 활성은 비가산적(non-additive)이며, 이는 이량체 내 알로스테릭(allosteric) 소통에 기인한다 [33]. 진세노사이드가 PPARγ에 부분 효현제로 결합한다면, RXR 리간드(9-cis 레티노산 등)의 존재 여부에 따라 전사 결과가 달라질 수 있으며, 이는 세포 유형과 대사 상태에 따른 조건부 반응(conditional response)을 의미한다. GR과 MR은 주로 동종이량체(homodimer)로 기능하지만, 최근 연구에서는 GR–MR 이종이량체의 존재도 보고되고 있으며, 이 이종이량체에서 한 파트너에 대한 부분 효현이 이량체 전체의 전사 프로그램에 미치는 영향은 아직 충분히 규명되지 않은 영역이다.

실험적으로 결합과 활성을 분리하여 측정하는 표준적 접근법은 다음과 같다. 결합은 방사성 리간드 경쟁 분석 또는 SPR로 정량하고, 활성은 리포터 유전자 분석(reporter gene assay)—수용체 반응 요소(response element)에 연결된 루시퍼라제(luciferase) 유전자—으로 측정한다. 두 측정치를 비교하면 ① 결합하되 활성이 없는 경우(침묵 길항, silent antagonist), ② 결합 친화도에 비해 활성 효율이 높은 경우, ③ 결합 친화도에 비례하는 부분 활성(부분 효현) 등을 구별할 수 있다. 보조 분석법으로는 포유류 이중 혼성 분석(mammalian two-hybrid assay)을 통한 수용체–보조활성자 상호작용 직접 측정, 보조조절자 펩타이드 모집 분석(cofactor recruitment assay), 그리고 ChIP-seq를 이용한 게놈 수준 수용체 결합 부위 분석이 있다. 본서의 제5부는 결합 데이터를, 제6부는 전사 활성 데이터를 각각 다루며, 양자를 분리하여 제시하는 구성은 바로 이 절에서 논

의한 '결합 ≠ 활성' 원칙을 체계적으로 반영한 것이다.

인삼 관련 문헌에서 이 구별의 중요성은 반복적으로 확인된다. 다수의 연구가 진세노사이드 처리 후 특정 핵수용체 표적 유전자의 mRNA 변화를 보고하지만, 이것이 진세노사이드의 직접적 수용체 결합에 의한 것인지 상위 신호 전달 경로를 통한 간접 효과인지 구별하지 않는 경우가 많다 [18]. 예컨대 진세노사이드가 PPARγ 표적 유전자를 유도한다는 보고가 있더라도, 이것이 PPARγ LBD에 대한 직접 결합 → H12 재배치 → 보조활성자 모집의 정규 경로(canonical pathway)를 따르는 것인지, AMPK 활성화 → PPARγ 인산화 등 간접 경로인지를 구별하려면 결합 분석과 활성 분석이 모두 필요하다. Attele et al. [45]은 인삼의 다양한 약리 작용이 보고되었으나 분자 수준의 직접 표적이 체계적으로 규명되지 않았음을 지적하였으며, 이후 축적된 데이터에서도 결합과 활성의 분리 측정이 부족한 연구가 여전히 많다. 제5부와 제6부는 이 간극을 메우기 위해 결합 증거와 활성 증거를 명시적으로 분리하여 검토한다.

표 26-9. 핵수용체에 대한 리간드 작용 양식의 분류

조절 양식	Helix 12 배치	보조활성자 모집	최대 전사 활성(Emax)	대표 사례	출처
완전 효현제	활성 배치(포켓 위 밀착)	강함	100%	에스트라디올 – ERα	Brzozowski et al. 1997
부분 효현제	불안정 중간 배치	약함	20 – 60%	타목시펜 – ERα (자궁)	Shiau et al. 1998
완전 길항제	변위 배치(AF-2 홈 차단)	차단(보조억제자 모집)	0%	풀베스트란트 – ERα	Gronemeyer et al. 2004
선택적 조절자(SRM)	조직 의존적 중간 배치	조직별 보조조절자 의존	조직 의존(0 – 80%)	랄록시펜 – ERα	Riggs & Hartmann 2003
역효현제	억제 배치(보조억제자 적극 모집)	보조억제자 적극 모집	기저 활성 이하(<0%)	미페프리스톤 – GR	Smith & O'Malley 2004

[그림 26-9 자리]

다섯 개의 패널을 좌에서 우로 배열한다. (A) 역효현제 결합: H12가 LBD로부터 이탈하여 보조억제자(CoR, NCoR/SMRT)가 모집됨, 전사 활성이 기저 이하. (B) 완전 길항제 결합: H12가 AF-2 홈을 점유하여 보조활성자(CoA) 결합을 물리적으로 차단, 전사 활성 = 기저 수준. (C) 부분 효현제 결합: H12가 불안정한 중간 위치를 취하며 CoA와 CoR 모집이 동적 평형 상태, 전사 활성 20-60%. 이 위치가 외인성 화합물(진세노사이드 포함)에 의해 가장 빈번히 유도되는 상태임을 강조 표시. (D) 완전 효현제 결합: H12가 포켓 위를 밀착 덮고 CoA의 LXXLL 모티프가 안정적으로 결합, 전사 활성 = 100%. (E) 조직 의존적 SRM: 동일 리간드-수용체 복합체가 조직 A(CoA 우세)에서는 효현, 조직 B(CoR 우세)에서는 길항으로 나타남을 병렬 도시. 하단에 연속 스펙트럼 막대를 배치하여 역효현 → 길항 → 부분 효현 → 완전 효현의 연속성을 시각화하고, 진세노사이드의 예측 위치를 표시한다.

저자 작성; Shiau et al. (1998) 및 Brzozowski et al. (1997)의 결정 구조 데이터를 바탕으로 재구성

그림 26-9. Helix 12 위치에 따른 핵수용체 전사 활성 스펙트럼

26.10 결합을 보는 방법들

핵수용체(**核受容體**, nuclear receptor)와 리간드의 결합은 약리학에서 가장 근본적인 분자 사건 중 하나이지만, 그 결합을 입증하는 일은 단순하지 않다. 측정법의 원리에 따라 얻을 수 있는 정보의 종류와 확신 수준이 달라지기 때문이다. 결합 연구 방법은 크게 세 범주로 나뉜다: 수용체–리간드 간 물리적 접촉을 직접 검출하는 직접 결합 분석(direct binding assay), 결합의 기능적 결과—전사(**轉寫**, transcription) 활성화 또는 보조인자 모집(cofactor recruitment)—를 관찰하는 세포 기반 기능 분석(cell-based functional assay), 그리고 결합 가능성을 예측하는 계산적 접근(computational approach)이다. 이 세 범주는 상호 보완적이지만, 제공하는 증거의 무게는 동일하지 않다. 15장에서 제시한 증거 사다리(evidence ladder)에 따르면, 직접 측정이

최상위에, 계산 예측이 최하위에 위치한다[33]. 이 절에서는 각 방법의 원리, 산출 파라미터, 적용 범위와 한계를 검토하고, 진세노 사이드(ginsenoside) 연구에 대한 적합성을 평가한다.

가장 고전적인 직접 결합법은 방사성 리간드 경쟁 결합 분석(放射性配位子競爭結合分析, radioligand competition binding assay)이다. [³H] 또는 [¹²⁵I]로 표지한 기준 리간드를 핵수용체 리간드 결합 도메인(ligand-binding domain, LBD) 단백질에 결합시킨 뒤, 비표지 시험 화합물을 농도별로 첨가하여 기준 리간드의 치환(置換) 정도를 측정한다. 치환 곡선에서 반수 억제 농도(IC_{50})를 구하고, Cheng–Prusoff 식($K_i = IC_{50} / (1 + [L]/K_d)$)을 적용하여 억제 상수(inhibition constant, Ki)를 산출한다[17]. 이 방법은 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)에 대한 [³H]에스트라디올 경쟁 분석에서 표준법으로 확립되어 수십 년간 사용되어 왔다. 그러나 방사성 동위원소(放射性同位元素)의 취급 규제, 비특이적 결합(nonspecific binding)의 보정 필요성, 그리고 낮은 처리량(throughput)이 한계로 작용한다.

형광 편광(螢光偏光, fluorescence polarization, FP)은 방사성 물질 없이 결합을 측정할 수 있는 대안이다. 형광 표지된 소형 리간드가 자유 상태에서는 빠르게 회전하여 편광도(偏光度)가 낮으나, 거대한 수용체 단백질에 결합하면 회전이 느려져 편광도가 상승한다[46]. 편광도 변화를 리간드 농도의 함수로 측정하면 해리 상수(解離常數, dissociation constant, KD)를 구할 수 있다. FP 분석은 균질 분석(homogeneous assay)이어서 세척 단계가 불필요하고 384-웰 이상의 고처리량 형식에 적합하다. 다만, 시험 화합물 자체의 내재 형광(intrinsic fluorescence)이 높을 경우 신호 간섭이 발생할 수 있으며, 진세노사이드처럼 UV-가시광 영역에서 흡광이 있는 천연물에서는 이 문제를 사전에 검증해야 한다.

등온 적정 열량측정법(等溫滴定熱量測定法, isothermal titration calorimetry, ITC)은 결합 시 발생하는 미량의 열 변화를 직접 측정한다[47]. 리간드를 단백질 용액에 단계적으로 적정하면, 각 주입마다 방출 또는 흡수되는 열을 기록하여 결합 등온선(binding isotherm)을 구성한다. 이로부터 해리 상수 KD, 결

합 엔탈피(ΔH), 엔트로피 기여(−TΔS), 그리고 결합 화학량론(stoichiometry, n)을 단일 실험에서 동시에 결정할 수 있다[48]. ITC의 결정적 장점은 표지(label)가 전혀 필요 없다는 점이지만, 수십 μM 이상의 단백질이 수백 μL 필요하여 시료 소요량이 크다. 또한 일반적으로 측정 가능한 KD 범위가 μM에서 낮은 mM 수준이므로, 매우 약한 결합—진세노사이드–핵수용체 상호작용이 이에 해당할 수 있다—을 정량하기 어려울 수 있다.

표면 플라스몬 공명(表面電漿子共鳴, surface plasmon resonance, SPR)은 실시간(real-time)으로 결합 동역학(binding kinetics)을 측정하는 방법이다[49]. 수용체 단백질을 센서 칩 표면에 공유결합으로 고정한 뒤, 리간드를 포함한 용액을 유동 셀(flow cell)에 흘려보낸다. 리간드가 결합하면 칩 표면의 굴절률(屈折率)이 변하여 공명 각도가 이동하고, 이를 반응 단위(response unit, RU)로 기록한다. 결합 곡선(association curve)과 해리 곡선(dissociation curve)으로부터 결합 속도상수(kon), 해리 속도상수(koff), 그리고 평형 해리 상수(KD = koff/kon)를 산출한다. SPR은 pM에서 μM까지 넓은 KD 범위를 포괄하며 표지 없이 실시간 측정이 가능하다는 장점이 있으나, 단백질의 표면 고정 과정에서 활성 구조(活性構造)가 손상될 수 있고, 소수성 화합물의 비특이적 흡착이 허위 양성(false positive)을 초래할 수 있다.

시간 분해 형광 공명 에너지 전이(時間分解螢光共鳴能量轉移, time-resolved fluorescence resonance energy transfer, TR-FRET)는 핵수용체 연구에서 특히 유용한 방법이다[50]. 전형적인 TR-FRET 보조인자 모집 분석에서는, 유로퓸(Eu) 또는 테르븀(Tb) 킬레이트로 표지한 항-수용체 항체와 형광 수용체(acceptor fluorophore)가 결합된 보조활성인자(補助活性因子, coactivator) 펩타이드를 사용한다. 리간드가 수용체에 결합하여 보조활성인자 인식 표면(activation function-2, AF-2)의 구조 변화를 유도하면, 보조활성인자 펩타이드가 모집되어 공여체(donor)와 수용체 형광체 사이의 거리가 FRET 효율 범위(〈10 nm)로 줄어들고, 시간 분해 형광 신호가 증가한다. 이 분석은 리간드의 직접 결합보다는 결합이 유발하는 기능적 결과—구조 변

화와 보조인자 모집—를 측정하므로, 순수한 직접 결합법과 기능 분석의 중간적 성격을 갖는다.

세포 기반 리포터 유전자 분석(reporter gene assay)은 핵수용체 연구에서 가장 널리 사용되는 기능 분석이다. 대표적 설계는 Gal4–핵수용체 LBD 키메라(chimera) 시스템이다. 효모 전사인자 Gal4의 DNA 결합 도메인(DBD)에 핵수용체의 LBD를 융합한 키메라 단백질과, Gal4 결합 부위(UAS, upstream activation sequence)를 포함하는 루시퍼라아제(luciferase) 리포터 구성체(construct)를 세포에 공동 도입한다[51]. 리간드가 LBD에 결합하여 보조활성인자를 모집하면 루시퍼라아제 발현이 유도되고, 발광(發光) 강도로 전사 활성화 정도를 정량한다. 이 시스템은 내인성 수용체의 간섭 없이 특정 LBD의 반응만을 분리하여 측정할 수 있으며, EC_{50}(반수 최대 효과 농도)와 최대 활성화(Emax)를 제공한다. 그러나 리포터 분석은 결합 자체를 측정하지 않는다. 리간드가 수용체에 결합하지 않고 상위 신호전달(upstream signaling)을 통해 리포터를 활성화하는 간접 경로가 존재할 수 있으므로, 양성 결과가 곧 직접 결합의 증거가 되지는 않는다.

포유류 이중 혼성 분석(mammalian two-hybrid assay)은 리포터 분석의 변형으로, 수용체–보조인자 상호작용을 세포 내에서 직접 검출한다. Gal4-DBD에 핵수용체 LBD를, VP16 전사활성화 도메인에 보조활성인자 상호작용 도메인(예: SRC-1의 NR-box 영역)을 각각 융합하여, 리간드 의존적 상호작용이 일어나면 UAS-리포터가 활성화된다. 이 방법은 Gal4-LBD 단일 키메라 시스템보다 수용체-보조인자 상호작용의 특이성(specificity)을 더 명확히 보여준다. 전세포 전사활성화 분석(whole-cell transactivation assay)은 키메라가 아닌 전장(全長, full-length) 수용체를 이용하여, 내인성 응답요소(response element)가 포함된 프로모터와 리포터를 사용하는 보다 생리학적인 설계이다. 이 경우 수용체의 DNA 결합, 이량체화(dimerization), 보조인자 모집이 모두 관여하므로 생리적 맥락(physiological context)에 가깝지만, 어떤 단계가 활성화를 초래했는지 분리하기 어렵다.

이들 방법을 15장의 증거 사다리에 대응시키면 다음과 같은 위계가 성립한다. 최상위에는 ITC와 SPR 같은 직접 물리 측정법이 위치한다—이들은 결합 사건 자체를 열역학적 또는 동역학적 파라미터로 기술한다. 중간 위치에는 TR-FRET 보조인자 모집 분석과 리포터 유전자 분석이 놓인다—이들은 결합의 기능적 결과를 측정하므로, 결합이 일어났다는 강한 간접 증거를 제공하지만 결합 자체를 증명하지는 않는다. 최하위에는 계산적 도킹(computational docking)이 위치한다—이는 다음 절(26.11)에서 상세히 다룬다. 핵수용체가 이종이량체(異種二量體, heterodimer)—예컨대 PPAR–RXR, LXR–RXR 복합체—로 기능하는 경우, 분석 설계에서 이량체 파트너의 유무가 결과에 영향을 줄 수 있다. LBD 단독 분석에서는 이량체화에 의한 알로스테릭 효과(allosteric effect)가 반영되지 않으므로, 전장 수용체와 이량체 파트너를 함께 사용하는 세포 기반 분석이 생리적 맥락에 더 가깝다[33].

각 방법의 특성을 종합적으로 비교하면 표 26-10에 정리된 바와 같다. 어떤 단일 방법도 결합의 모든 측면을 완전히 기술하지 못하므로, 이상적으로는 직접 결합 측정과 기능 분석을 병행하여 상호 검증하는 것이 바람직하다. 진세노사이드 연구에서는 Chan 등 [26]이 진세노사이드 Rg1의 에스트로겐양 활성(estrogen-like activity)을 리포터 유전자 분석으로 보고한 바 있다[26]. 그러나 이 연구에서 직접 결합 데이터(ITC, SPR 등)는 제시되지 않았으며, 리포터 활성이 ERα LBD에 대한 직접 결합에서 기인한 것인지, 상위 신호경로를 통한 간접 활성화인지는 구분되지 않았다. 이처럼 방법의 선택과 그 한계에 대한 인식은 이후 5부 전체에서 진세노사이드–핵수용체 결합 증거를 평가하는 데 핵심적 기준이 된다.

그림 26-10
정제된 핵수용체 LBD 단백질(His-tag 또는 GST-tag)을 Ni-NTA 또는 항-GST 항체가 고정된 센서 칩(CM5 또는 NTA 칩)에 포획(capture)하고, 시험 화합물을 최소 5개 농도(전형적으로 0.1-100 μM)로 순차 주입한다. 각 농도에서 결합(association) 180초, 해리(dissociation) 300초를 기록하며, 재생(regeneration) 용액(10 mM glycine-HCl, pH 2.5)으로 표면을 세척한다. 참조 셀(reference cell)과의 차감(subtraction)으로 벌크 효과(bulk effect)와 비특이적 결합을 보정한 후, 1:1 Langmuir 결합 모델에 전역 적합(global fitting)하여 k_{on}, k_{off}, K_D를 산출한다. 센서그램 아래 면적(AUC)은 결합 에너지의 대략적 척도로 사용된다. DMSO 농도 보정(solvent correction)과 모든 샘플 간 동일 러닝 버퍼 사용이 필수적이다(Myszka 2000; Rich & Myszka 2000). 세포 기반 분석법

표 26-10. 핵수용체-리간드 결합 측정법 비교

방법	측정 파라미터	KD 측정 범위	주요 장점	주요 한계	출처
방사성 리간드 경쟁 결합	IC_{50} → Ki	nM–μM	높은 감도, 표준법으로 확립	방사성 물질 취급, 낮은 처리량	Cheng & Prusoff 1973
형광 편광(FP)	편광도 변화 → KD	nM–μM	비방사성, 균질 분석, 고처리량	시험 화합물 형광 간섭 가능	Rossi & Taylor 2011
등온 적정 열량측정(ITC)	ΔH, KD, n	μM–mM	비표지, 완전 열역학 프로파일	높은 시료 소요량	Wiseman et al. 1989
표면 플라스몬 공명(SPR)	kon, koff, KD	pM–μM	실시간 동역학, 비표지	표면 고정 아티팩트, 비특이적 흡착	Rich & Myszka 2000
TR-FRET 보조인자 모집	FRET 비율 → EC_{50}	nM–μM	고처리량, 기능적 판독	간접 결합 측정	Degorce et al. 2009
Gal4-LBD 리포터 분석	루시퍼라아제 활성 → EC_{50}	해당 없음 (기능 분석)	세포 맥락, 특이적 LBD 반응 분리	결합 자체를 측정하지 않음	Lehmann et al. 1998

[그림 26-10 자리]

15장에서 제시한 증거 사다리를 결합 분석 방법에 적용한 개념도. 최상위에 직접 물리 측정법(ITC, SPR, 방사성 리간드 결합)이, 중간에 기능적 분석(TR-FRET 보조인자 모집, 리포터 유전자, 이중 혼성)이, 최하위에 계산적 접근(분자 도킹, MD 시뮬레이션)이 위치한다. 각 층위 사이의 화살표는 상위 방법이 하위 방법의 예측을 검증하는 관계를 나타낸다.

저자 작성; 증거 위계 원칙은 Gronemeyer et al. 2004 참조

그림 26-10. 핵수용체 리간드 결합 증거의 위계 사다리

26.11 계산과 측정의 간극

계산 화학(**計算化學**, computational chemistry)의 발전은 핵수용체–리간드 상호작용 연구에 매력적인 도구를 제공하였다. 수용체 리간드 결합 도메인의 X선 결정 구조(X-ray crystal structure)가 확보되고, 리간드의 3차원 좌표가 알려지면, 분자 도킹(**分子嵌合**, molecular docking) 프로그램을 실행하여 결합 자세(binding pose)와 결합 에너지 추정값(estimated binding energy)을 수 시간 내에 얻을 수 있다[52]. 실험적 방법에 비해 소요 시간, 비용, 시료량이 현저히 적으므로, 초기 가설 생성(hypothesis generation)이나 대규모 화합물 라이브러리의 가상 스크리닝(virtual screening)에서 도킹은 불가결한 도구이다[53]. 그러나 도킹이 제공하는 것은 예측(prediction)이지 측정(measurement)이 아니며, 이 근본적 차이를 간과할 때 과잉 해석이 발생한다.

분자 도킹의 핵심은 두 단계로 구성된다: 탐색(search)과 스코어링(scoring)이다. 탐색 단계에서는 리간드의 가능한 위치와 배향(**配向**, orientation) 및 형태(conformation)를 수용체 결합 부위 내에서 체계적으로 탐색한다. 유전 알고리즘(genetic algorithm), 몬테카를로 시뮬레이션(Monte Carlo simulation), 증분적 구성법(incremental construction) 등 다양한 탐색 전략이 사용된다. 스코어링 단계에서는 각 자세에 대해 결합 친화도(**結合親和度**)를 추정하는 점수를 부여한다. 이상적으로 스코어링 함수(scoring function)는 실험적 결합 자유 에너지(ΔG_{bind})와 높은 상관관계를 보여야 하나, 현실에서는 이 상관이 매우 약하다[54].

현재 핵수용체 연구에서 빈번히 사용되는 도킹 소프트웨어로는 AutoDock, Glide, GOLD 세 가지가 있다. AutoDock 4는 Lamarckian 유전 알고리즘을 탐색 엔진으로, 경험적 자유에너지 기반 스코어링 함수를 사용하며, 오픈소스 특성 덕분에 학술 연구에서 광범위하게 활용된다[55]. Glide(Grid-based Ligand Docking with Energetics)는 계층적 필터링(hierarchical filtering) 전략과 경험적 GlideScore를 결합하여 높은 처리량과

정확도를 추구하며, 유도 적합 도킹(Induced Fit Docking, IFD)을 별도 모듈로 제공한다[56]. GOLD(Genetic Optimisation for Ligand Docking)는 유전 알고리즘 기반 탐색과 GoldScore 또는 ChemScore 스코어링을 사용하며, 리간드 유연성 처리에 강점을 보인다[57]. 세 프로그램 모두 리간드의 유연성(flexibility)은 부분적으로 허용하지만, 수용체의 유연성 처리는 제한적이거나 별도 모듈을 요구한다(표 26-11).

스코어링 함수의 근본적 한계는 결합 자유 에너지를 구성하는 복합적 기여—반데르발스(van der Waals) 상호작용, 정전기적(靜電氣的) 상호작용, 수소결합, 소수성 효과(hydrophobic effect), 용매화 엔트로피(solvation entropy), 단백질 및 리간드의 형태 엔트로피—를 단순화된 경험적 함수로 근사(近似)한다는 데 있다. Warren 등[54]은 주요 도킹 프로그램들의 스코어링 함수를 체계적으로 비교한 결과, 어떤 단일 함수도 다양한 단백질-리간드 쌍에 걸쳐 실험적 ΔG와 높은 상관($r^2 > 0.5$)을 달성하지 못함을 보여주었다[54]. 특히 결합 엔트로피의 정확한 추정은 여전히 미해결 과제이다. 이는 도킹 점수의 절대값이 실험적 KD를 예측하는 데 신뢰할 수 없음을 의미하며, 점수 간의 상대적 순위(ranking)조차 대상 단백질과 리간드 유형에 따라 정확도가 크게 달라진다.

진세노사이드는 이러한 도킹의 일반적 한계에 더하여, 구조적 특성에서 비롯되는 고유한 문제를 추가로 제기한다. 대부분의 진세노사이드 배당체(配糖體, glycoside)는 분자량이 800-1,100 Da 범위로[37], 핵수용체의 내인성 리간드—에스트라디올(272 Da), 덱사메타손(392 Da), 로시글리타존(357 Da)—에 비해 2-3배 크다. 리간드의 크기가 커지면 탐색해야 할 형태 공간(conformational space)이 기하급수적으로 확대되며, 스코어링 함수의 오차도 분자 크기에 비례하여 증가한다[52]. 진세노사이드의 다수 당쇄(糖鎖, sugar chain)는 각각 여러 회전 가능 결합(rotatable bond)을 포함하여 형태 유연성이 극도로 높으므로, 도킹 프로그램이 전역 최적 자세(global optimal pose)를 찾을 확률이 낮아진다.

더욱 심각한 문제는 유도 적합(誘導適合, induced fit)이다. 핵수용체 LBD의 리간드 결합 포켓(ligand-binding pocket, LBP)은 리간드의 크기와 형태에 따라 상당한 구조 변화를 겪는다. 예컨대 PXR(pregnane X receptor)의 LBP는 약 1,200–1,600 Å³ 범위에서 유연하게 변형되어 구조적으로 다양한 이생물질(異生物質, xenobiotic)을 수용한다[34]. 대부분의 표준 도킹 프로토콜은 수용체를 강체(剛體, rigid body)로 취급하거나, 제한된 측쇄 유연성만 허용한다. 진세노사이드처럼 내인성 리간드와 크기가 크게 다른 화합물이 결합할 경우, LBP의 대규모 재배치(rearrangement)가 필요할 수 있으며, 이를 강체 도킹으로 포착하기는 원리적으로 불가능하다.

자세 선택(pose selection)의 문제도 간과할 수 없다. 도킹 프로그램은 통상 수천에서 수만 개의 자세를 생성한 뒤, 스코어링 함수에 의해 상위 자세를 선별한다. 그러나 스코어링의 불확실성이 크면, 상위 자세가 반드시 실험적 결합 모드(binding mode)를 반영하지 않는다. 진세노사이드의 경우 당쇄의 배향에 따라 유사한 점수의 자세가 다수 발생하여, 연구자가 '가장 좋아 보이는' 자세를 주관적으로 선택하는 선별 편향(cherry-picking)의 위험이 있다. 이 문제는 도킹 결과를 실험적 구조 데이터(예: 공결정 구조)로 검증할 수 없는 상황—진세노사이드–핵수용체 공결정은 현재까지 보고된 바 없다—에서 더욱 심화된다.

분자동역학(分子動力學, molecular dynamics, MD) 시뮬레이션은 도킹의 한계를 부분적으로 극복할 수 있는 상위 수준의 계산 방법이다[58]. MD는 원자 수준에서 뉴턴 운동 방정식을 시간에 따라 적분하여, 수용체–리간드 복합체의 동적 거동(動的擧動)을 ns–μs 시간 규모에서 추적한다. 이를 통해 유도 적합 효과, 결합 자세의 안정성, 그리고 자유 에너지 섭동(free energy perturbation) 계산이 가능하다[59]. 그러나 MD 역시 력장(力場, force field)의 근사에 의존하며, 충분한 샘플링을 위해 막대한 계산 자원이 필요하다. 무엇보다 MD 시뮬레이션도 계산이지 측정이 아니라는 본질적 한계는 도킹과 동일하다. MD가 도킹보다 물리적으로 정교하지만, 증거 위계에서의 위치는 여전히 최하

위 층에 머문다.

진세노사이드 연구 문헌에서 반복적으로 관찰되는 문제는, 도킹 결과를 결합의 '증거'로 제시하는 과잉 진술(overstatement)이다. "진세노사이드 X가 핵수용체 Y에 결합한다(binds to)"라는 서술이 도킹 연구만을 근거로 사용되는 경우가 적지 않다. 그러나 앞서 논의한 바와 같이 도킹은 결합의 가능성(possibility)을 시사할 뿐, 결합의 사실(fact)을 확립하지 못한다. 가상 스크리닝 문헌에서 도킹의 적절한 역할은 실험적 검증이 필요한 후보를 선별하는 것(hit identification)이지, 독립적 증거를 제공하는 것이 아니다[53]. "도킹 결과가 결합을 시사한다(suggests)"와 "결합한다(binds)"는 근본적으로 다른 주장이며, 이 구별을 유지하는 것이 5부 전체에서 일관되게 적용할 원칙이다.

결론적으로, 진세노사이드–핵수용체 도킹 연구의 가치는 가설 생성 단계에 한정된다. Leung과 Wong [18]의 종합 검토에서 정리된 바와 같이, 진세노사이드의 약리 작용에 관한 다수의 보고가 존재하지만, 핵수용체 LBD에 대한 직접 결합이 ITC, SPR, 또는 방사성 리간드 분석으로 확인된 사례는 극히 드물다[18]. 도킹 연구가 제시하는 결합 자세와 점수는 후속 실험의 설계—어떤 수용체를, 어떤 진세노사이드로, 어떤 분석법으로 검증할 것인지—에 유용한 출발점이 될 수 있으나, 그 자체로 증거 사다리의 한 칸을 올라가지는 못한다.

그림 26-11
도킹 연구 논문을 평가할 때 다음 항목을 확인한다: (1) 사용된 소프트웨어와 스코어링 함수의 명시, (2) 리간드 및 수용체 유연성 처리 방법, (3) 포즈 클러스터링 기준, (4) 결합 자세의 수렴(convergence) 여부, (5) 실험 데이터와의 비교 가능성. 이 중 (5)가 가장 자주 누락되는 항목이다.

스코어링 함수(評點函數, scoring function)
분자 도킹에서 생성된 여러 결합 자세 중 어느 것이 더 안정한 결합에 해당하는지를 수치로 평가하는 함수. 일반적으로 값이 낮을수록(더 음의 값일수록) 결합이 강한 것으로 해석한다. 경험적(empirical), 력장 기반(force field), 지식 기반(knowledge-based) 등 여러 종류가 있으며, 각각 장단점이 뚜렷하다.

유도 적합(誘導適合, induced fit)
리간드가 수용체에 결합할 때 수용체 자체의 입체 구조가 함께 변하는 현상. 1958년 Daniel Koshland가 효소-기질 상호작용에서 최초로 제안하였다

표 26-11. 주요 분자 도킹 소프트웨어의 특성 비교

소프트웨어	탐색 알고리즘	스코어링 함수	리간드 유연성	수용체 유연성 처리	출처
AutoDock 4	Lamarckian 유전 알고리즘	경험적 자유에너지 기반	전체 회전 가능 결합	제한적(지정 측쇄만)	Morris et al., 2009
Glide	계층적 필터링 + 에너지 최적화	GlideScore(경험적)	전체 회전 가능 결합	IFD 모듈로 일부 측쇄 처리	Friesner et al., 2004
GOLD	유전 알고리즘	GoldScore / ChemScore	전체 회전 가능 결합	제한적(지정 측쇄만)	Jones et al., 1997

[그림 26-11 자리]

분자 도킹의 전형적 워크플로우를 단계별로 표시한다: (1) 수용체 구조 준비(PDB 파일), (2) 리간드 3차원 구조 생성, (3) 결합 부위 정의(grid), (4) 도킹 실행(탐색 + 스코어링), (5) 자세 선택 및 분석. 각 단계 옆에 진세노사이드 적용 시 발생하는 특이적 문제를 적색 주석으로 표시: 단계 2에서 '다수 당쇄에 의한 형태 폭발', 단계 3에서 '내인성 리간드 기반 포켓이 진세노사이드 크기에 부적합', 단계 4에서 '강체 수용체 가정과 유도 적합 미반영', 단계 5에서 '유사 점수 자세 다수로 인한 선별 편향 위험'.

저자 작성; 도킹 워크플로우는 Kitchen et al. 2004 참조

그림 26-11. 분자 도킹의 워크플로우와 진세노사이드 적용 시 주요 한계점

26.12 무엇을 결합의 증거로 삼을까

앞 두 절에서 결합을 측정하는 방법들과 계산하는 방법의 차이를 검토하였다. 이제 핵심 질문으로 돌아온다: 5부에서 다루게 될 개별 핵수용체에 대한 진세노사이드의 결합 증거를 어떤 기준으로 평가할 것인가? 사후적(post hoc) 평가—결과를 확인한 뒤에 기준을 조정하는 방식—는 확증 편향(確證偏向, confirmation bias)의 위험이 있다. 연구자가 결과를 본 뒤에 '이 정도면 결합이라 할 수 있다'는 판단을 내리면, 기준은 무의식적으로 결과에 맞추어 이동한다. 따라서 증거를 검토하기 전에 평가 기준을 명시적으로 설정하는 사전적(a priori) 접근이 필요하다. 본 절에서는 결합 증거의 질을 판별하기 위한 세 가지 질문(three-question scoring)을 제시하고, 이를 5부 전체에 걸쳐 일관되게 적용할 평가틀을 확립한다.

첫 번째 질문(Q1)은 "계산인가, 측정인가?"이다. 26.10에서 논의한 바와 같이, 직접 결합 측정(ITC, SPR, 방사성 리간드 분석)은 결합 사건의 물리적 실체를 기록한다. 세포 기반 기능 분석(리포터 유전자, TR-FRET 보조인자 모집)은 결합의 기능적 결과를 관찰한다. 분자 도킹과 MD 시뮬레이션은 결합의 가능성을 예측할 뿐이다. Q1에서 A등급은 직접 물리 측정에, B등급은 세포 기반 기능 분석에, C등급은 계산적 접근에만 의존한 경우에 부여한다. A등급은 결합이 '일어남'을 확인하고, B등급은 결합이 '일어난 것으로 추정'되며, C등급은 결합이 '가능할 수 있음'을 시사할 뿐이다. 이 위계는 15장의 증거 사다리와 정확히 대응하며, 26.10의 그림 26-10에 시각적으로 정리되어 있다.

두 번째 질문(Q2)은 "얼마나 강한가?"이다. 핵수용체의 내인성 리간드는 통상 nM에서 낮은 μM 수준의 해리 상수를 보인다. 예컨대 에스트라디올의 ERα에 대한 KD는 약 0.1–1 nM이고, 로시글리타존의 PPARγ에 대한 KD는 약 40–100 nM이다[33]. 진세노사이드가 핵수용체에 결합한다 하더라도, 내인성 리간드에 비해 현저히 약한 결합—KD $>$ 10 μM—이라면 생리적 의미는 제한적일 수 있다. Q2의 A등급은 KD $<$ 1 μM, B등급은 1 μM $\leq$ KD $<$ 100 μM, C등급은 KD $\geq$ 100 μM 또는 정량적 KD 값이 보고되지 않은 경우로 설정한다. 여기서 중요한 것은 EC_{50}(리포터 분석에서 산출)와 KD(직접 결합 분석에서 산출)가 동일하지 않다는 점이다—EC_{50}는 수용체 발현 수준, 보조인자 존재비(存在比), 리포터 시스템의 증폭 효과에 의해 영향을 받으므로, 두 값의 직접 비교에는 주의가 필요하다.

세 번째 질문(Q3)은 "생리적으로 관련된 형태인가?"이다. 이 질문은 진세노사이드 연구에서 특히 중요하다. 경구 투여된 인삼의 원형(原型) 진세노사이드—예컨대 Rb1(분자량 1,109 Da)이나 Re(947 Da)—는 장내 세균(腸內細菌)에 의한 탈당화(deglycosylation) 대사를 거쳐 보다 작은 대사체로 전환된다[38]. Rb1은 순차적으로 Rd → F2 → compound K(622 Da)로, Rg1은 Rh1(638 Da)으로 전환된다. 혈중(血中)에서 검출되는 주요 형태는 원형 배당체가 아니라 이들 대사체이며, 그마저도 혈중 농도는 nM 수준에 머무르는 경우가 많다. 따라서 특정 핵수용

체에 대한 결합이 원형 배당체에서만 측정되었고 대사체에서는 검증되지 않았다면, 또는 측정 농도가 생체 내 도달 가능 농도를 크게 초과한다면, 그 결합의 생리적 의미는 할인(discount)되어야 한다. Q3의 A등급은 생체 내 도달 가능 농도 범위에서 생리적으로 관련된 형태(대사체 또는 혈중 확인 형태)로 측정된 경우, B등급은 체외 조건에서 원형 배당체로 측정되었으나 대사 전환이 고려되지 않은 경우, C등급은 비생리적으로 높은 농도(〉100 μM) 또는 수용액 용해도를 초과하는 조건에서 측정된 경우로 분류한다.

이 세 질문의 조합이 개별 결합 보고의 증거 수준을 결정한다(표 26-12). 세 질문 모두에서 A등급을 받는 결합 보고—즉, 직접 물리 측정으로 μM 이하의 KD가 생리적 농도에서 관련 대사체에 대해 확인된 경우—는 가장 강한 증거이다. 반대로 세 질문 모두 C등급—도킹으로만 예측되고, KD 미측정, 비생리적 조건—인 보고는 가설 수준에 머문다. 대부분의 진세노사이드-핵수용체 결합 보고는 이 양극 사이의 어딘가에 위치할 것으로 예상되며, 5부의 각 장(27-30장)에서 이 평가틀을 체계적으로 적용할 것이다.

증거 평가에서 추가적으로 고려해야 할 사항은 분석 간섭(assay interference)의 가능성이다. Baell과 Holloway [60]가 제안한 범분석간섭화합물(汎分析干涉化合物, pan-assay interference compounds, PAINS) 개념은, 특정 화학적 모티프를 가진 화합물이 다양한 분석에서 비특이적 양성 신호를 생성할 수 있음을 경고한다[60]. 진세노사이드 자체가 전형적 PAINS 모티프를 포함하지는 않으나, 트리테르페노이드(triterpenoid) 골격의 소수성(疏水性)과 다수 하이드록시기(-OH)의 존재는 단백질 응집(aggregation) 유도, 비특이적 소수성 흡착, 또는 세제양(detergent-like) 거동을 통한 허위 양성을 초래할 수 있다. SPR에서의 비정상적 결합 곡선(예: 빠른 on-rate와 비정상적으로 느린 off-rate의 불일치), ITC에서의 발열-흡열 전환(exo-endo transition), 또는 리포터 분석에서의 세포독성에 의한 신호 감소를 간섭 지표로 확인해야 한다.

평가 기준을 증거 검토 이전에 설정하는 사전적 접근의 중요성은 아무리 강조해도 지나치지 않다. 천연물 약리학(**天然物藥理學**)에서 초기의 과장된 주장이 후속 연구에서 재현되지 않을 때 발생하는 반동(backlash)은, 해당 천연물에 대한 과학적 신뢰도를 전반적으로 훼손한다. 인삼 연구에서도 '만능약(panacea)' 이미지와 엄밀한 과학적 근거 사이의 괴리가 학계의 회의론을 강화해 온 측면이 있다. 결합 증거의 사전 평가틀은 이러한 반동을 예방하는 장치이다—과장을 방지하되, 약하지만 실재하는 결합까지 부정하지는 않는 균형을 추구한다. 부정(**否定**)과 미검증(**未檢證**)을 구별하는 것이 이 평가틀의 핵심적 정신이다.

진세노사이드의 핵수용체 결합에 관한 기존 보고를 이 세 질문으로 예비적으로 조망하면, 대다수의 보고가 Q1에서 B 또는 C등급(리포터 분석 또는 도킹), Q2에서 C등급(정량적 KD 미측정), Q3에서 B 또는 C등급(원형 배당체, 고농도 처리)에 해당할 것으로 예상된다. 이는 진세노사이드–핵수용체 결합이 허구라는 의미가 아니라, 현재까지의 증거가 결합의 확정적 입증에는 미치지 못함을 뜻한다. 이 간극은 실험적 노력의 부족에서 비롯된 것이지, 결합 부재의 증거가 아니다.

이 평가틀의 궁극적 목적은 연구의 방향을 제시하는 처방적(prescriptive) 기능에 있다. C등급에 머물러 있는 결합 보고를 A등급으로 끌어올리려면 어떤 실험이 추가로 필요한지—어떤 단백질을, 어떤 분석법으로, 어떤 형태의 진세노사이드로 측정해야 하는지—가 자연스럽게 도출된다. Hasegawa [38]가 강조한 바와 같이, 장내 세균에 의한 대사 활성화를 고려하면 향후 결합 연구의 우선적 대상은 원형 배당체보다 compound K, Rh1, protopanaxadiol 등의 대사체이어야 한다[38]. 5부의 각 장에서는 이 원칙을 평가에 반영하여, 각 핵수용체에 대한 진세노사이드 결합 증거의 현재 수준을 등급별로 명시하고, 등급 상향에 필요한 실험적 과제를 구체적으로 제안할 것이다.

그림 26-12
개별 진세노사이드-핵수용체 결합 보고에 대해 다음 순서로 평가한다: (1) Q1—원 논문의 결합 증거가 직접 측정(A), 기능 분석(B), 계산(C) 중 어느 범주인지 분류한다. (2) Q2—보고된 KD 또는 EC 값과 측정 조건을 확인하여 친화도 등급을 부여한다. KD가 보고되지 않은 경우 자동으로 C등급이다. (3) Q3—사용된 진세노사이드의 형태(원형 배당체 vs 대사체)와 처리 농도가 생체 내 도달 가능 범위인지 평가한다. 세 등급의 조합으로 최종 증거 등급을 산정하며, 대부분의 보고는 C등급에 머물러 있다.

범뷰섭갑섭화합물(汎分析干涉化合物, p
증거 위계(證據位階, evidence hierarch

표 26-12. 결합 증거 3단계 평가 기준표

평가 질문	A등급 (강한 증거)	B등급 (중간 증거)	C등급 (약한 증거)
Q1. 방법론 수준: 계산인가 측정인가?	직접 물리 측정 (ITC, SPR, 방사성 리간드 결합 분석)	세포 기반 기능 분석 (리포터 유전자, TR-FRET, 이중 혼성)	계산적 접근만 (분자 도킹, MD 시뮬레이션)
Q2. 결합 강도: 얼마나 강한가?	KD < 1 μM (내인성 리간드와 비교 가능)	1 μM ≤ KD < 100 μM (약한 결합이나 측정됨)	KD ≥ 100 μM 또는 정량값 미보고
Q3. 생리적 타당성: 관련 형태인가?	생체 내 도달 가능 농도에서 관련 대사체로 측정	체외 조건, 원형 배당체, 대사 전환 미고려	비생리적 고농도 (>100 μM) 또는 용해도 초과 조건

[그림 26-12 자리]

개별 진세노사이드-핵수용체 결합 보고를 Q1 → Q2 → Q3의 순서로 평가하는 결정 트리. Q1에서 먼저 방법론 수준을 분류하고(A/B/C), Q2에서 결합 강도를 평가하며(A/B/C), Q3에서 생리적 타당성을 판단한다(A/B/C). 세 질문의 등급 조합으로 종합 증거 수준이 결정되며, 모든 질문에서 A를 받은 경우 '확인된 결합', B-B-B 이상이면 '유력한 결합', C가 하나라도 포함되면 '미확인 또는 가설 수준'으로 분류된다.

저자 작성

그림 26-12. 결합 증거 3단계 평가 결정 흐름도

26.13 5부의 지도

26.10에서 26.12까지 결합을 '어떻게 물을 것인가'의 방법론적 토대를 확립하였다: 측정법의 원리(26.10), 계산과 측정의 간극(26.11), 그리고 증거 평가의 사전적 기준(26.12)이 그것이다. 이제 이 도구들을 실제 적용할 5부의 나머지 장들—27장에서 30장—이 어떤 순서로 무엇을 다루는지를 개관한다. 이 로드맵

은 독자가 개별 장의 내용을 5부 전체의 논증 구조 속에서 위치시키고, 최종적으로 6부(효과)와 연결하는 데 필요한 조감도(鳥瞰圖)를 제공한다.

5부의 장 순서는 핵수용체 초가족(超家族, superfamily)의 계통 분류와 구조적 유사성에 따른다[33]. 먼저 스테로이드 호르몬 수용체(steroid hormone receptor)를 다루고, 이어서 대사 감지 수용체(metabolic sensor)로 진행한다. 스테로이드 수용체를 선행시키는 이유는 두 가지이다. 첫째, 스테로이드 수용체의 내인성 리간드—에스트라디올, 코르티솔, 테스토스테론, 프로게스테론—는 진세노사이드와 동일한 스테로이드 골격(steroid backbone)에서 유래하므로, 구조적 유사성에 기반한 결합 타당성(binding plausibility)이 대사 감지 수용체보다 높다. 둘째, 스테로이드 수용체–리간드 상호작용에 관한 구조 생물학적(structural biology) 데이터가 가장 풍부하여, 결합 메커니즘의 논의를 구체적으로 전개할 수 있다.

27장은 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)의 두 아형—ER α와 ER β—에 대한 진세노사이드 결합 증거를 검토한다. ER은 진세노사이드–핵수용체 상호작용 연구에서 가장 많은 보고가 축적된 수용체이다. 진세노사이드 Rg1의 에스트로겐양 활성[26], 여러 진세노사이드의 리포터 유전자 분석 결과 등이 포함된다. 그러나 대부분의 보고는 기능 분석(26.12의 Q1에서 B등급)에 의존하며, SPR이나 ITC를 이용한 직접 결합 측정(A등급) 데이터는 극히 제한적이다. 27장에서는 이 보고들을 표 26-12의 3단계 평가틀로 체계적으로 분류하고, ER LBP의 크기(약 450 A^3)와 진세노사이드 아글리콘(aglycone)인 protopanaxadiol 및 protopanaxatriol의 분자 부피를 비교하여 결합의 구조적 타당성을 검토한다.

28장은 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor, GR)와 미네랄로코르티코이드 수용체(mineralocorticoid receptor, MR)를 다룬다. GR과 MR의 내인성 리간드인 코르티솔(cortisol)과 알도스테론(aldosterone)은 진세노사이드의 담마란(dammarane) 골격과 구조적 유사성이 있다. 진세노사이드의 '적응소(adaptogen)' 효과—스트레스 반

응의 조절—가 GR 경로와 관련될 수 있다는 가설이 제기되어 왔으나[18], 직접 결합 데이터는 매우 부족하다. 28장에서는 GR과 MR의 LBP 구조를 비교하고, 진세노사이드가 이들 수용체에 대해 약한 작용제(agonist) 또는 조절자(modulator)로 기능할 수 있는지를 현존 증거에 기반하여 검토한다. GR과 MR은 LBD 서열 유사성이 약 57%로 높아, 한 수용체에서의 결합이 다른 수용체에 대한 교차 결합(cross-binding)을 시사하는지도 논의 대상이다.

29장은 안드로겐 수용체(androgen receptor, AR)와 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR)를 다룬다. AR과 PR에 대한 진세노사이드 결합 연구는 ER이나 GR에 비해 보고 자체가 제한적이다. 그러나 AR과 PR은 스테로이드 수용체 아가족(subfamily) 내에서 ER, GR/MR과 LBD 구조가 높은 유사성을 공유하므로, ER에서 관찰된 결합 패턴이 AR/PR에도 적용되는지—또는 선택성(selectivity)이 존재하는지—를 검토하는 것은 '약한 다중 조절자' 가설의 핵심적 시험(critical test)이다. 스테로이드 수용체 전체에 걸쳐 결합 강도가 균일하게 약하다면, 이는 특이적 결합이라기보다 비특이적 소수성 상호작용일 가능성을 시사한다.

30장은 대사 감지 핵수용체—PPARγ, LXR(liver X receptor), FXR(farnesoid X receptor), PXR(pregnane X receptor)—를 다룬다. 이들 수용체는 스테로이드 수용체와 두 가지 중요한 차이를 보인다. 첫째, 레티노이드 X 수용체(retinoid X receptor, RXR)와 이종이량체(異種二量體, heterodimer)를 형성하여 기능하므로[33], 결합 분석 설계에서 이량체 파트너를 고려해야 한다. RXR 리간드(9-cis-레티노산)의 동시 존재가 파트너 수용체의 리간드 결합에 알로스테릭하게 영향을 줄 수 있기 때문이다. 둘째, 이들 수용체의 LBP는 스테로이드 수용체에 비해 현저히 크다—특히 PXR의 LBP는 약 1,200–1,600 A^3 로, 구조적으로 다양한 이생물질(異生物質, xenobiotic)을 수용할 수 있다[34]. 이 큰 LBP는 진세노사이드 배당체의 수용 가능성을 구조적으로 뒷받침하며, 30장에서 가장 흥미로운 결합 시나리오를 제공할 것으로 기대된다.

스테로이드 수용체(27–29장)에서 대사 감지 수용체(30장)로의 전환은 이량체화 양식의 변화와도 연관된다. ER, GR, MR, AR, PR은 모두 동종이량체(**同種二量體**, homodimer)로 기능하며, 리간드 결합은 단일 수용체 LBD에 대해 독립적으로 평가할 수 있다. 반면 PPARγ–RXRα, LXRα–RXRα, FXR–RXRα, PXR–RXRα 이종이량체에서는 두 파트너의 LBD가 이량체 인터페이스를 통해 구조적으로 연결되어 있어, 한 파트너에 대한 리간드 결합이 다른 파트너의 구조와 기능에 영향을 줄 수 있다. 진세노사이드가 파트너 수용체(예: RXR)에도 결합하는지, 이종이량체 맥락에서 결합 친화도가 변하는지는 아직 탐색되지 않은 영역이며, 30장에서 이 가능성을 논의한다.

5부에서 축적된 결합 증거는 6부 "효과의 지형"으로 연결된다. 5부가 '결합이 일어나는가?'를 물었다면, 6부는 '결합이 일어난다면 어떤 기능적 결과를 초래하는가?'를 묻는다. 결합과 효과는 선형적 인과관계가 아닐 수 있다—약한 결합이 강한 효과를 초래할 수 있고(신호 증폭 경로에 의해), 반대로 강한 결합이 기능적으로 중립일 수도 있다(길항제처럼 수용체를 점유하되 활성화하지 않는 경우). 따라서 5부의 결합 등급과 6부의 효과 프로파일을 교차 대조하는 것이 궁극적 과제이며, 이를 통해 '약한 다중 조절자' 가설의 타당성을 종합적으로 평가할 수 있다.

5부 전체를 관통하는 예비 결론을 한 문장으로 요약하면 다음과 같다: 진세노사이드의 핵수용체 결합은 내인성 리간드의 고친화도 특이적 결합과는 질적으로 다른, 약한 이생물질성(xenobiotic) 상호작용일 가능성이 높으며, 이를 엄밀하게 입증하기 위해서는 직접 결합 측정 데이터의 체계적 축적이 필수적이다. Christensen [37]이 정리한 바와 같이, 진세노사이드의 화학적 다양성—protopanaxadiol계, protopanaxatriol계, 올레아난(oleanane)계—은 각 구조군이 서로 다른 핵수용체 하위 집합과 상호작용할 가능성을 열어 놓으며[37], 이 구조–선택성 관계를 5부의 각 장에서 검증하는 것이 앞으로의 과제이다. 결합 증거의 현재 수준은 대부분 가설 단계(C등급)이나, 이는 부정이 아닌 미검증의 상태이며, 적절한 방법론의 적용으로 해소될 수 있는 간극이다.

그림 26-13
각 핵수용체의 LBP 부피(A^3)를 X선 결정 구조에서 CASTp 또는 DoGSiteScorer로 산출하고, 진세노사이드 아글리콘(protopanaxadiol, 460 Da; protopanaxatriol, 476 Da) 및 주요 배당체(Rb1, 1109 Da; Rg1, 801 Da; compound K, 622 Da)의 분자 부피를 van der Waals 표면 기준으로 계산한다. LBP 부피 대비 리간드 부피의 비율이 0.5–0.

이생물질성(異種質性, xenobiotic)

표 26-13. 5부 각 장의 대상 핵수용체와 진세노사이드 결합 증거 현황 개관

장	대상 핵수용체	이량체 유형	내인성 리간드 (KD)	진세노사이드 결합 보고 수	현재 증거 수준 (Q1-Q2-Q3)	출처/비고
27장	ERα, ERβ	동종이량체	에스트라디올 (0.1–1 nM)	다수 (≥10)	B–C–B 수준이 다수	Chan et al. 2002; Leung & Wong 2010
28장	GR, MR	동종이량체	코르티솔 (10–20 nM)	소수 (3–5)	C–C–C 수준이 다수	Leung & Wong 2010
29장	AR, PR	동종이량체	테스토스테론/DHT (0.2–1 nM)	극소수 (<3)	C–C–C	자료 제한적
30장	PPARγ, LXR, FXR, PXR	이종이량체 (RXR)	지방산, 옥시스테롤, 담즙산 등 (nM–μM)	증가 추세 (5–10)	B–C–B ~ C–C–C	Willson & Kliewer 2002; Christensen 2009

[그림 26-13 자리]

5부의 구조를 시각적으로 개관한다. 상단에 본 장(26장)의 방법론적 토대(측정법, 계산-측정 간극, 증거 평가틀)가, 중단에 스테로이드 수용체 계열(27-29장: ER → GR/MR → AR/PR, 좌에서 우로 구조적 유사성 순)과 대사 감지 수용체(30장: PPARɣ, LXR, FXR, PXR)가 배치되며, 하단에 6부(효과의 지형)로의 연결 화살표가 그려진다. 각 장의 박스 안에 해당 수용체의 현재 증거 수준(표 26-13의 예비 등급)이 색상 코드로 표시된다: 녹색(A등급 존재), 황색(B등급이 최고), 적색(C등급만 존재).

저자 작성; 핵수용체 계통 분류는 Gronemeyer et al. 2004 참조

그림 26-13. 5부 핵수용체 결합 증거 검토의 전체 로드맵

참고문헌

1. Huang P, Chandra V, Rastinejad F (2010) Structural overview of the nuclear receptor superfamily: insights into physiology and therapeutics. Annu Rev Physiol 72:247–272. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135917

2. Copeland RA, Pompliano DL, Meek TD (2006) Drug–target residence time and its implications for lead optimization. Nat Rev Drug Discov 5:730–739. https://doi.org/10.1038/nrd2082

3. Oakley RH, Cidlowski JA (2013) The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. J Allergy Clin Immunol 132:1033–1044. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007

4. Fischer E (1894) Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. Ber Dtsch Chem Ges 27:2985–2993. https://doi.org/10.1002/cber.18940270364

5. Boehr DD, Nussinov R, Wright PE (2009) The role of dynamic conformational ensembles in biomolecular recognition. Nat Chem Biol 5:789–796. https://doi.org/10.1038/nchembio.232

6. Kliewer SA, Goodwin B, Willson TM (2002) The nuclear pregnane X receptor: a key regulator of xenobiotic metabolism. Endocr Rev 23:687–702. https://doi.org/10.1210/er.2001-0038

7. Koshland DE Jr (1958) Application of a theory of enzyme specificity to protein synthesis. Proc Natl Acad Sci USA 44:98–104. https://doi.org/10.1073/pnas.44.2.98

8. Moore LB, Parks DJ, Jones SA, et al. (2000) Orphan nuclear receptors constitutive androstane receptor and pregnane X receptor share xenobiotic and steroid ligands. J Biol Chem 275:15122–15127. https://doi.org/10.1074/jbc.M001215200

9. Watkins RE, Wisely GB, Moore LB, et al. (2001) The human nuclear xenobiotic receptor PXR: structural determinants of directed promiscuity. Science 292:2329–2333. https://doi.org/10.1126/science.1060762

10. Brzozowski AM, Pike AC, Dauter Z, et al. (1997) Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. Nature 389:753–758. https://doi.org/10.1038/39645

11. Bledsoe RK, Montana VG, Stanley TB, et al. (2002) Crystal structure of the glucocorticoid receptor ligand binding domain reveals a novel mode of receptor dimerization and coactivator recognition. Cell 110:93–105. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00817-6

12. Nolte RT, Wisely GB, Westin S, et al. (1998) Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. Nature 395:137–143. https://doi.org/10.1038/25931

13. Csermely P, Palotai R, Nussinov R (2010) Induced fit, conformational selection and independent dynamic segments: an extended view of binding events. Trends Biochem Sci 35:539–546. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2010.04.009

14. Pollard TD (2010) A guide to simple and informative binding assays. Mol Biol Cell 21(23):4061–4067. https://doi.org/10.1091/mbc.e10-08-0683

15. Hulme EC, Trevethick MA (2010) Ligand binding assays at equilibrium: validation and interpretation. Br J Pharmacol 161(6):1219–1237. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00604.x

16. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M et al. (1995) The nuclear receptor superfamily: the second decade. Cell 83(6):835–839. https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90199-X

17. Cheng Y, Prusoff WH (1973) Relationship between the inhibition constant (Ki) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I50) of an enzymatic reaction. Biochem Pharmacol 22(23):3099–3108. https://doi.org/10.1016/0006-2952(73)90196-2

18. Leung KW, Wong AS (2010) Pharmacology of ginsenosides: a literature review. Chin Med 5:20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20

19. Evans RM (1988) The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science 240(4854):889–895. https://doi.org/10.1126/science.3283939

20. Laudet V (1997) Evolution of the nuclear receptor superfamily: early diversification from an ancestral orphan receptor. J Mol Endocrinol 19(3):207–226. https://doi.org/10.1677/jme.0.0190207

21. Escriva H, Bertrand S, Laudet V (2004) The evolution of the nuclear receptor superfamily. Essays Biochem 40:11–26. https://doi.org/10.1042/bse0400011

22. Bertrand S, Brunet FG et al. (2004) Evolutionary genomics of nuclear receptors: from twenty-five ancestral genes to derived endocrine systems. Mol Biol Evol 21(10):1923–1937. https://doi.org/10.1093/molbev/msh200

23. Thornton JW, Need E, Crews D (2003) Resurrecting the ancestral steroid receptor: ancient origin of estrogen signaling. Science 301(5640):1714–1717. https://doi.org/10.1126/science.1086185

24. Ehrlich PR, Raven PH (1964) Butterflies and plants: a study in coevolution. Evolution 18(4):586–608. https://doi.org/10.2307/2406212

25. Kliewer SA, Moore JT, Wade L et al. (1998) An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway. Cell 92(1):73–82. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80900-9

26. Chan RY, Chen WF, Dong A, Guo D, Wong MS (2002) Estrogen-like activity of ginsenoside Rg1 derived from Panax notoginseng. J Clin Endocrinol Metab 87:3691-3695. https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8717

27. Thornton JW (2001) Evolution of vertebrate steroid receptors from an ancestral estrogen receptor by ligand exploitation and serial genome expansions. Proc Natl Acad Sci USA 98(10):5671–5676. https://doi.org/10.1073/pnas.091553298

28. Bridgham JT, Carroll SM, Thornton JW (2006) Evolution of hormone–receptor complexity by molecular exploitation. Science 312(5770):97–101. https://doi.org/10.1126/science.1123348

29. Ortlund EA, Bridgham JT, Redinbo MR, Thornton JW (2007) Crystal structure of an ancient protein: evolution by conformational epistasis. Science 317(5844):1544–1548. https://doi.org/10.1126/science.1142819

30. Eick GN, Colucci JK, Harms MJ, Ortlund EA, Thornton JW (2012) Evolution of minimal specificity and promiscuity in steroid hormone receptors. PLoS Genet 8(11):e1003072. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003072

31. Harms MJ, Thornton JW (2013) Evolutionary biochemistry: revealing the historical and physical causes of protein properties. Nat Rev Genet 14(8):559–571. https://doi.org/10.1038/nrg3540

32. Wisely GB, Miller AB, Davis RG et al. (2002) Hepatocyte nuclear factor 4 is a transcription factor that constitutively binds fatty acids. Structure 10(9):1225–1234. https://doi.org/10.1016/S0969-2126(02)00829-8

33. Gronemeyer H, Gustafsson JÅ, Laudet V (2004) Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. Nat Rev Drug Discov 3:950–964. https://doi.org/10.1038/nrd1551

34. Willson TM, Kliewer SA (2002) PXR, CAR and drug metabolism. Nat Rev Drug Discov 1:259–266. https://doi.org/10.1038/nrd753

35. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC (2009) Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev 30:293–342. https://doi.org/10.1210/er.2009-0002

36. Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, vom Saal FS (2003) Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. Environ Health Perspect 111:994–1006. https://doi.org/10.1289/ehp.5494

37. Christensen LP (2009) Ginsenosides: chemistry, biosynthesis, analysis, and potential health effects. Adv Food Nutr Res 55:1–99. https://doi.org/10.1016/S1043-4526(08)00401-4

38. Hasegawa H (2004) Proof of the mysterious efficacy of ginseng: basic and clinical trials: metabolic activation of ginsenoside: deglycosylation by intestinal bacteria and esterification with fatty acid. J Pharmacol Sci 95:153–157. https://doi.org/10.1254/jphs.FMJ04001X4

39. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, Handelin BL, Housman DE, Evans RM (1987) Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. Science 237:268–275. https://doi.org/10.1126/science.3037703

40. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI (1988) Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. Science 242:583–585. https://doi.org/10.1126/science.2845584

41. Watkins RE, Maglich JM, Moore LB, Wisely GB, Noble SM, Davis-Searles PR, Lambert MH, Kliewer SA, Redinbo MR (2003) 2.1 Å crystal structure of human PXR in complex with the St. John's wort compound hyperforin. Biochemistry 42:1430–1438. https://doi.org/10.1021/bi0268753

42. Riggs BL, Hartmann LC (2003) Selective estrogen-receptor modulators — mechanisms of action and application to clinical practice. N Engl J Med 348:618–629. https://doi.org/10.1056/NEJMra022219

43. Smith CL, O'Malley BW (2004) Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. Endocr Rev 25:45–71. https://doi.org/10.1210/er.2003-0023

44. Panossian A, Wikman G (2010) Effects of adaptogens on the central nervous system and the molecular mechanisms associated with their stress-protective activity. Pharmaceuticals 3:188–224. https://doi.org/10.3390/ph3010188

45. Attele AS, Wu JA, Yuan CS (1999) Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. Biochem Pharmacol 58:1685–1693. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00212-9

46. Rossi AM, Taylor CW (2011) Analysis of protein-ligand interactions by fluorescence polarization. Nat Protoc 6(3):365–387. https://doi.org/10.1038/nprot.2011.305

47. Wiseman T, Williston S, Brandts JF, Lin LN (1989) Rapid measurement of binding constants and heats of binding using a new titration calorimeter. Anal Biochem 179(1):131–137. https://doi.org/10.1016/0003-2697(89)90213-3

48. Leavitt S, Freire E (2001) Direct measurement of protein binding energetics by isothermal titration calorimetry. Curr Opin Struct Biol 11(5):560–566. https://doi.org/10.1016/S0959-440X(00)00248-7

49. Rich RL, Myszka DG (2000) Advances in surface plasmon resonance biosensor analysis. Curr Opin Biotechnol 11(1):54–61. https://doi.org/10.1016/S0958-1669(00)00061-2

50. Degorce F, Card A, Soh S, Trinquet E, Knapik GP, Xie B (2009) HTRF: a technology tailored for drug discovery—a review of theoretical aspects and recent applications. Curr Chem Genomics 3:22–32. https://doi.org/10.2174/1875397300903010022

51. Lehmann JM, McKee DD, Watson MA, Willson TM, Moore JT, Kliewer SA (1998) The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions. J Clin Invest 102(5):1016–1023. https://doi.org/10.1172/JCI3703

52. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J (2004) Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. Nat Rev Drug Discov 3(11):935–949. https://doi.org/10.1038/nrd1549

53. Shoichet BK (2004) Virtual screening of chemical libraries. Nature 432(7019):862–865. https://doi.org/10.1038/nature03197

54. Warren GL, Andrews CW, Capelli AM, Clarke B, LaLonde J, Lambert MH, Lindvall M, Nevins N, Semus SF, Senger S, Tedesco G, Wall ID, Woolven JM, Peishoff CE, Head MS (2006) A critical assessment of docking programs and scoring functions. J Med Chem 49(20):5912–5931. https://doi.org/10.1021/jm050362n

55. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, Olson AJ (2009) AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. J Comput Chem 30(16):2785–2791. https://doi.org/10.1002/jcc.21256

56. Friesner RA, Banks JL, Murphy RB, Halgren TA, Klicic JJ, Mainz DT, Repasky MP, Knoll EH, Shelley M, Perry JK, Shaw DE, Francis P, Shenkin PS (2004) Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. J Med Chem 47(7):1739–1749. https://doi.org/10.1021/jm0306430

57. Jones G, Willett P, Glen RC, Leach AR, Taylor R (1997) Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. J Mol Biol 267(3):727–748. https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0897

58. Karplus M, McCammon JA (2002) Molecular dynamics simulations of biomolecules. Nat Struct Biol 9(9):646–652. https://doi.org/10.1038/nsb0902-646

59. Durrant JD, McCammon JA (2011) Molecular dynamics simulations and drug discovery. BMC Biol 9:71. https://doi.org/10.1186/1741-7007-9-71

60. Baell JB, Holloway GA (2010) New substructure filters for removal of pan assay interference compounds (PAINS) from screening libraries and for their exclusion in bioassays. J Med Chem 53(7):2719–2740. https://doi.org/10.1021/jm901137j

61. Srinivasan S, Nwachukwu JC, Parent AA, et al. (2013) Ligand-binding dynamics rewire cellular signaling via estrogen receptor-α. Nat Chem Biol 9:326–332. https://doi.org/10.1038/nchembio.1214

62. Du J, Cheng B, Zhu X, Ling C (2011) Ginsenoside Rg1, a novel glucocorticoid receptor agonist of plant origin, maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects. J Immunol 187:942–950. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002579

63. Renaud JP, Rochel N, Ruff M, et al. (1995) Crystal structure of the RAR-gamma ligand-binding domain bound to all-trans retinoic acid. Nature 378:681–689. https://doi.org/10.1038/378681a0

64. Shiau AK, Barstad D, Loria PM, et al. (1998) The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. Cell 95:927–937. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81717-1

65. Copeland RA (2016) The drug–target residence time model: a 10-year retrospective. Nat Rev Drug Discov 15:87–95. https://doi.org/10.1038/nrd.2015.18

66. Monod J, Wyman J, Changeux JP (1965) On the nature of allosteric transitions: a plausible model. J Mol Biol 12:88–118. https://doi.org/10.1016/S0022-2836(65)80285-6

67. Harms MJ, Thornton JW (2013) Evolutionary biochemistry: revealing the historical and physical causes of protein properties. Nat Rev Genet 14(8):559–571. https://doi.org/10.1038/nrg3540

68. Monod J, Wyman J, Changeux JP (1965) On the nature of allosteric transitions: a plausible model. J Mol Biol 12:88–118. https://doi.org/10.1016/S0022-2836(65)80285-6

69. Hammes GG, Chang YC, Oas TG (2009) Conformational selection or induced fit: a flux description of reaction mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 106:13737–13741. https://doi.org/10.1073/pnas.0907195106

70. Chandra V, Huang P, Hamuro Y, et al. (2008) Structure of the intact PPAR-gamma–RXR-alpha nuclear receptor complex on DNA. Nature 456:350–356. https://doi.org/10.1038/nature07413

71. Nuclear Receptors Nomenclature Committee (1999) A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. Cell 97(2):161–163. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80726-6