인 삼 과 핵 수 용 체

만병통치 인삼의 신경내분비시스템

하나의 뿌리는 어떻게 온몸의 스위치를 건드리는가

열두 번의 저녁 강의

대중판 초안 v1 — 본문 12장 + 부록 3편

차례

이 책을 읽기 전에 6

1장 만병통치라는 오래된 이름 9

1.1 효능 목록을 세어 보다 11
1.2 '만병통치'는 칭찬인가 의심인가 14
1.3 근거에는 등급이 있다 16
1.4 사다리 — 시험관에서 사람까지 18
1.5 열쇠와 자물쇠 20
1.6 왜 하필 핵수용체인가 23
1.7 열두 번의 지도 26
1.8 오늘의 정리 28

2장 몸은 그물망이다 31

2.1 내부 환경이라는 발견 32
2.2 온도조절기 모형의 한계 34
2.3 다섯 조절계 36
2.4 왜 같은 신호를 나눠 쓰는가 39
2.5 알로스타시스 — 설정점이 움직인다 40
2.6 영양소는 연료가 아니라 입력이다 42
2.7 중복성 — 이 책의 첫 번째 열쇳말 44
2.8 오늘의 정리 46

3장 지휘소와 세 개의 축 49

3.1 무엇을 해도 같은 반응 50
3.2 시상하부 — 4그램짜리 지휘소 51
3.3 HPA 축 — 3분 안에 벌어지는 일 53
3.4 코르티솔은 정확히 무엇을 하는가 55
3.5 두 개의 자물쇠, 하나의 열쇠 57
3.6 브레이크와 그 고장 59
3.7 빠른 선 — 자율신경과 심박변이도 61
3.8 신경이 염증을 끄는 회로 62
3.9 여기서 인삼이 처음 등장합니다 63
3.10 오늘의 정리 68

4장 전령들의 세계 71

4.1 화학 전령이라는 발견 72
4.2 두 세계를 가르는 선 73
4.3 지용성 세계의 전령들 76
4.4 혈액 속의 완충 — 유리 호르몬 78
4.5 문지기 효소 — 조직이 스스로 정한다 80
4.6 수용성 세계의 대표 — 인슐린 81
4.7 지방도 장도 내분비 기관이다 83
4.8 호르몬을 잰다는 것 85
4.9 인삼 성분은 어느 세계인가 85
4.10 오늘의 정리 89

5장 세포 안의 자물쇠 92

5.1 하나에서 마흔여덟으로 93
5.2 이름의 규칙 95
5.3 다섯 구역의 설계도 95
5.4 자물쇠의 방 — LBD와 H12 97
5.5 손님들 — 보조인자 100
5.6 혼자, 둘씩, 그리고 RXR 101
5.7 작동 방식 세 부류 104
5.8 고아 입양의 연대기 105
5.9 이 책의 주연 여섯 106
5.10 구조를 본다는 것 108
5.11 오늘의 정리 110

6장 두 종류의 자물쇠 113

6.1 주머니의 기하학 114
6.2 좁고 깊은 쪽 — 스테로이드 다섯 형제 116
6.3 에스트로겐 수용체 — 둘이 나눠 맡은 광역시 118
6.4 SERM — 조직마다 다른 얼굴 119
6.5 넓고 얕은 쪽 — 대사 센서들 121
6.6 국경의 세관 — PXR과 CAR 123
6.7 왜 이 영토가 인삼의 무대인가 124
6.8 오늘의 정리 127

7장 인삼이라는 식물 130

7.1 인삼이라는 식물 131
7.2 왜 만들었나 — 그리고 뜻밖의 반전 133
7.3 유전체가 준 답 — 열쇠 도서관 134

7.4 다마란 골격 — 어디서 갈라졌는가 137
7.5 두 계열 — PPD와 PPT 138
7.6 Rb1과 Rg1 — 시소의 축소판 140
7.7 이름의 비밀과 150이라는 숫자 142
7.8 종마다 다른 시소 143
7.9 오늘의 정리 145

8장 가공의 화학 149

8.1 가공은 화학 반응이다 150
8.2 찌기 전과 후 — 숫자로 152
8.3 새 열쇠들 — Rg3, Rg5, Rk1 153
8.4 20(S)와 20(R) — 거울상의 문제 155
8.5 흑삼 — 아홉 번 찌고 아홉 번 말리기 156
8.6 발효 — 미생물에게 미리 시키기 158
8.7 발효홍삼 — 두 가공의 결합 159
8.8 가공이 '도달 가능성'을 바꾼다 161
8.9 표준화라는 숙제 163
8.10 오늘의 정리 165

9장 열쇠의 여정 169

9.1 도달 가능성 — 붙기 전에 물어야 할 것 170
9.2 흡수의 벽 171
9.3 장내세균 — 진짜 활성화 공장 173
9.4 화합물 K로 가는 네 칸의 사다리 174
9.5 사람에게서 실제로 무엇이 나오는가 176
9.6 사람마다 다른 공장 177
9.7 전구약물이라는 관점 180
9.8 간이라는 두 번째 관문 181
9.9 간극 — 시험관과 사람 사이 183
9.10 오늘의 정리 185

10장 열쇠를 자물쇠에 넣다 189

10.1 결합이란 무엇인가 190
10.2 자물쇠와 열쇠 은유의 한계 191
10.3 결합과 활성은 다르다 192
10.4 결합을 보는 방법들 194
10.5 계산과 측정의 간극 195
10.6 진세노사이드 결합 증거 채점표 197

10.7 그래도 남는 것 — 정직한 결론 199
10.8 오늘의 정리 203

11장 중복성과 시소 207

11.1 중복성 — 다시, 그러나 정확히 208
11.2 시소효과 — 은유가 아니다 210
11.3 시소의 임상 실례 — 부작용은 결함이 아니다 213
11.4 시소의 정량 — 부호와 크기 215
11.5 인삼을 이 안경으로 보면 216
11.6 왜 몸은 이렇게 설계되었나 — 트레이드오프 217
11.7 가설을 정식으로 진술한다 218
11.8 이 가설이 틀렸다면 무엇이 관찰되어야 하는가 219
11.9 '만병통치'의 정체 220
11.10 오늘의 정리 223

12장 그래서 어떻게 먹을 것인가 227

12.1 효능 주장 채점표 228
12.2 사람 대상 시험 넷을 정확히 읽기 231
12.3 갱년기 — 소연 님의 물음에 답하다 234
12.4 안전 — 무엇이 알려졌나 235
12.5 상호작용 — 태식 님의 약 목록 235
12.6 먹으면 안 되는 사람 238
12.7 고르는 법과 먹는 법 238
12.8 식물성 케톤식과의 병용 — 윤 박사의 관점 240
12.9 8주 자기 점검 계획 242
12.10 열두 번의 저녁이 남긴 것 244

부록 — 찾아보고 점검하는 자리

부록 A 용어 사전 250

부록 B 채점표와 읽는 법 261

부록 C 안전 점검표와 라벨 읽는 법 269

부록 D 이 책이 기댄 연구 25편 278

부록 E 표와 그림 찾아보기 293

만병통치 인삼의 신경내분비시스템

하나의 뿌리는 어떻게 온몸의 스위치를 건드리는가 — 열두 번의 저녁 강의

이 책을 읽기 전에

이 책은 강의실에서 오간 대화를 그대로 옮긴 기록입니다.

시립도서관 4층 강의실, 매주 화요일 저녁 일곱 시. 열두 번의 강좌 〈인삼, 분자의 언어로 읽다〉에 네 사람이 모였습니다. 강의하는 사람 하나, 듣는 사람 셋. 그런데 듣는 사람 중 한 명은 다른 분야의 박사였고, 그래서 이 강의는 자주 토론이 되었습니다.

이 책의 네 사람

강민서 박사 (57세, 식품영양학 박사) — 인삼의 성분이 세포 안의 어떤 단백질에 붙는지를 25년째 연구해 왔습니다. 2014년에 폐경 이후 여성이 발효 홍삼을 먹었을 때 우울 지표와 혈당과 호르몬이 어떻게 함께 움직이는지를 분석한 연구로 박사학위를 받았습니다. 비유로 이야기를 열고 반드시 숫자로 닫습니다. 그리고 매번 **'확립된 것'과 '아직 가설인 것'의 선을 긋습니다.**

윤재승 박사 (58세, 식물성 케톤식 영양학 박사) — 대사와 연료를 20년째 연구했습니다. 몸이 지방을 태워 만드는 '케톤'이라는 물질이 전공입니다. 인삼은 전공이 아니어서 청중석에 앉았는데, 결국 가장 많이 손을 들었습니다. **"그거 몇 명 대상이었습니까?" "그 농도가 사람 몸에서 나옵니까?"** 이 사람이 물어봐 주기 때문에 강의가 정직해집니다.

한소연 (43세, 카페 운영) — 어머니가 폐경 이후 불면과 홍조로 힘들어하십니다. 홍삼을 사 드릴까 고민하다가 강의를 찾아왔습니다. **"그래서 사 드려도 되는 거예요, 안 되는 거예요?"** 가장 절박하고 가장 실용적인 질문을 합니다.

오태식 (61세, 은퇴한 국어 교사) — 20년째 아침마다 홍삼을 한 포씩 먹습니다. 그런데 그게 몸에서 무슨 일을 하는지는 한 번도 들어 본 적이 없었습

니다. 어려운 말이 나오면 반드시 손을 듭니다. 독자가 부끄러워서 못 하는 질문을 대신 합니다.

첫 시간에 넷은 규칙을 하나 정했습니다.

> **모르는 말이 나오면 무조건 손 든다. 예외 없다.**

이 책에도 같은 규칙이 적용되어 있습니다. 전문용어가 처음 나올 때마다 **[용어] 상자**가 붙습니다. 예외는 없습니다. 상자에 나온 용어는 권말 부록 A에 모아 두었습니다.

이 책을 읽는 법

[용어] — 전문용어의 풀이입니다. 처음 나올 때 반드시 붙습니다. 영어 원어와 약어의 풀네임을 함께 적었습니다.

[표 N-M] — 모든 표에는 번호와 제목이 있습니다. 본문에서 "표 3-2를 보십시오"라고 하면 3장의 두 번째 표라는 뜻입니다.

[그림 N-M] — 모든 그림에도 번호와 제목이 있고, 그림 아래에 그 그림이 어떤 자료를 바탕으로 만들어졌는지를 적었습니다.

[근거 등급] — 이 책의 가장 중요한 장치입니다. 어떤 주장이 나올 때마다 그 주장이 얼마나 단단한 바닥 위에 서 있는지를 네 등급으로 표시합니다. 자세한 설명은 1장에 있습니다.

N장의 출처 — 각 장 끝에 그 장에서 인용한 논문의 목록을 미국심리학회(APA) 7판 방식으로 정리했습니다.

그리고 미리 드리는 한 문장

이 책의 제목에는 '만병통치'라는 말이 들어 있습니다. 그런데 이 책은 다음 문장을 팔지 않습니다.

> ✕ **"인삼은 모든 병을 고친다."**

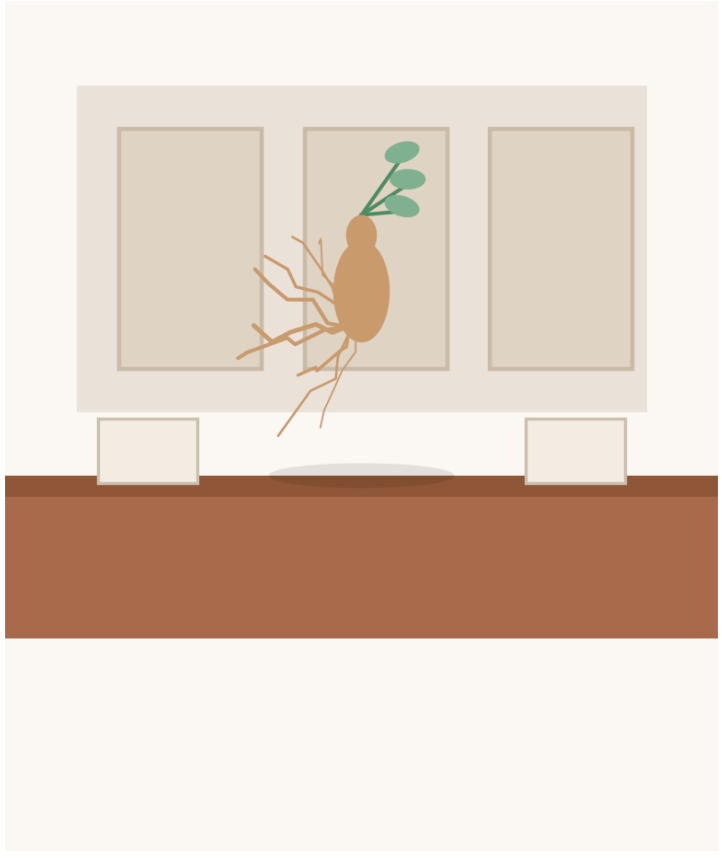
이 책이 하려는 일은 반대입니다. **왜 인삼에는 '만병통치'라는 이름이 천 년 넘게 따라붙었는가**, 그 이름의 정체가 무엇인가를 분자 수준에서 따져 보는 것입니다. 그리고 그 따짐의 끝에 남는 문장은 이것입니다.

> ○ **"인삼은 하나의 표적을 세게 미는 강한 약이 아니라, 여러 표적을 약하게 건드리는 물질이다.**
> ○ **그 '약하게 여럿'이라는 성질이 왜 온갖 증상에 다 좋다는 인상을 남겼는지는 설명할 수 있다.**
> ○ **그러나 그 인상 중 어디까지가 사람에게서 실제로 확인된 것인지는, 아직 대부분 열려 있다."**

세 문장의 차이가 이 책 전체를 관통합니다. 그리고 열두 번의 저녁이 끝날 무렵, 왜 그 차이가 중요한지 아시게 될 겁니다.

> ▲ **시작하기 전에 반드시 읽어 주십시오**
>
> 이 책은 **의학적 조언을 대체하지 않습니다.**
>
> 인삼과 홍삼은 식품이지만, 몸에 작용하는 물질입니다. 그래서 **먹으면 안 되는 사람**이 있고, **함께 먹으면 안 되는 약**이 있습니다.
>
> 특히 **혈액을 묽게 하는 약(와파린 등)**, **당뇨약**, **혈압약**, **면역억제제**, **우울증 약 중 일부(MAO 억제제)**를 드시고 계시다면, **12장과 부록 C를 먼저 읽고 반드시 담당 의료진과 상의한 뒤에** 드십시오.
>
> **임신·수유 중이거나, 만 18세 미만이거나, 급성 감염으로 열이 나는 중이거나, 호르몬 의존성 암 치료를 받고 계신 분은 반드시 담당 의사와 먼저 상의하십시오.**

1장 만병통치라는 오래된 이름



[그림 1-0] 저녁 강의실, 탁자 위에 놓인 인삼 한 뿌리

첫째 주 화요일. 강의실 앞 탁자 위에 인삼 한 뿌리가 놓여 있었다. 흙을 털어 낸 지 얼마 안 된 수삼이었다. 강 박사가 그것을 집어 들었다.

강 박사 이 뿌리 하나가 오늘부터 열두 번 동안 우리가 이야기할 주제입니다. 그런데 시작하기 전에 제가 여러분께 물건을 하나 더 보여 드리겠습니다.

강 박사는 가방에서 홍삼 제품 상자를 꺼내 뒷면을 펼쳤다.

강 박사 여기 적힌 걸 소리 내어 읽어 주실 분?

오태식 (안경을 고쳐 쓰며) 제가 읽죠. "면역력 증진, 피로 개선, 혈소판 응집 억제를 통한 혈액 흐름 개선, 기억력 개선, 항산화, 갱년기 여성의 건강에 도움을 줄 수 있음."

강 박사 여섯 가지입니다. 이건 우리나라 식품의약품안전처가 인정한 것만 세었을 때고요.

한소연 인터넷에는 훨씬 많던데요. 당뇨에도 좋다, 혈압에도 좋다, 암에도 좋다….

강 박사 그렇죠. 오늘 첫 시간에 제가 답하고 싶은 물음이 바로 그것입니다. **왜 하나의 뿌리에 이렇게 많은 효능이 붙는가.** 그리고 그게 좋은 신호인가, 나쁜 신호인가.

윤재승 (손을 들며) 저는 나쁜 신호라고 배웠는데요. 제 분야에서는 "모든 것에 좋다"는 말은 "아무것에도 확실히 좋지 않다"의 다른 표현입니다.

강 박사 (웃으며) 윤 박사님, 첫 시간부터 감사합니다. 그 의심이 정확히 이 강의의 출발점이에요. 그런데 제 답은 조금 다릅니다. **"모든 것에 좋다"는 말이 나오는 데는 두 가지 서로 다른 이유가 있을 수 있습니다. 하나는 아무 효과도 없기 때문이고, 다른 하나는 몸의 배선 자체가 그렇게 생겼기 때문입니다.** 오늘은 그 두 번째 가능성이 무슨 뜻인지를 설명해 보겠습니다.

이 장에서 다룰 것

① 인삼에 붙은 효능 주장이 실제로 몇 가지이고 어떻게 분류되는지 세어 본다
② '만병통치'라는 이름이 왜 칭찬이면서 동시에 의심의 대상인지 가른다
③ 이 책 전체에서 쓸 근거 4등급 — 확립·유력·예비·가설 — 을 정한다
④ 시험관에서 사람까지 여섯 칸의 사다리를 세운다
⑤ 열쇠와 자물쇠 — 이 책 전체를 관통하는 한 문장을 제시한다
⑥ 왜 하필 '핵수용체'라는 단백질이 이 이야기의 주인공인가
⑦ 열두 번의 강의가 어떤 순서로 무엇을 다루는지 지도를 그린다

한 문장으로 — 인삼의 효능 목록을 하나씩 검사하는 대신, 그 목록이 왜 그렇게 길어졌는지를 몸의 배선에서 찾아보자는 제안입니다.

왜 이 장이 중요한가 — 이 장에서 정하는 근거 등급과 증거 사다리가 나머지 열한 번의 강의에서 계속 쓰입니다. **어떤 연구 결과를 들었을 때 "그래서 이건 몇 등급이지?"라고 되묻는 습관** — 이 책이 독자에게 남기고 싶은 것이 사실 그 습관 하나입니다.

1.1 효능 목록을 세어 보다

강 박사 먼저 목록부터 봅시다. 인삼에 대해 사람 대상 연구가 한 번이라도 이루어진 항목만 모아 봤습니다.

[표 1-1] 인삼에 대해 사람 대상 연구가 보고된 효능 주장 (계통별 분류)

몸의 계통	보고된 주장
신경·인지	피로 개선, 집중력·작업기억 향상, 기억력 개선, 우울 지표 개선, 수면의 질
내분비·대사	식후 혈당 저하, 인슐린 감수성, 콜레스테롤·중성지방, 갱년기 증상
면역	감기·독감 빈도, 백혈구·NK세포 활성, 백신 반응
심혈관	혈압, 혈관 내피 기능, 혈소판 응집
생식	발기 기능, 정자 지표
종양	항암 치료 보조, 삶의 질, 피로도
그 밖	운동 수행 능력, 이차 감염, 피부 수분

오태식 이걸 다 한다고요? 뿌리 하나가?

강 박사 여기서 중요한 건 "한다"가 아니라 **"연구가 되었다"**입니다. 연구가 되었다는 건 그 방향으로 신호가 관찰됐다는 뜻이지, 효과가 증명됐다는 뜻이 아니에요. 이 구별을 오늘 계속 반복하겠습니다.

윤재승 논문은 몇 편이나 됩니까?

강 박사 (칠판에 숫자를 적으며) 세계 최대 의학 논문 데이터베이스인 펍메드에서 세어 봤습니다.

> **[용어] 펍메드 (PubMed)**
> 미국 국립의학도서관이 운영하는 무료 의학 논문 검색 데이터베이스. 전 세계 의학·생명과학 학술지 논문의 제목과 초록을 모아 놓았다. 어떤 주제에 논문이 몇 편 있는지 세어 보는 표준적인 방법이다.
>
> **[표 1-2] 인삼 관련 논문 실측 건수 (PubMed, 2026년 9월 검색)**

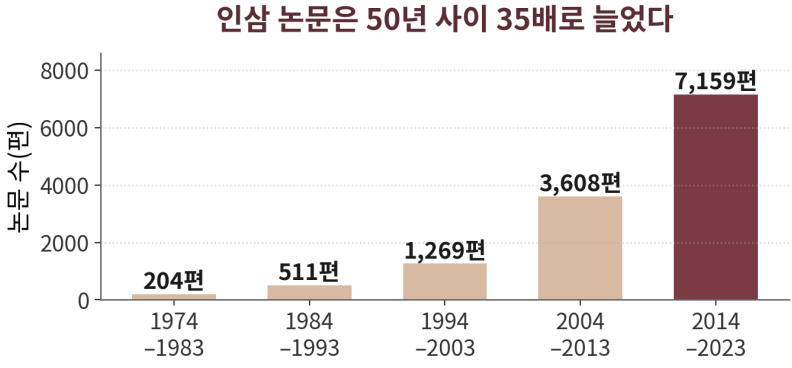
검색 주제	논문 수
인삼(Panax) 전체	**15,220편**
진세노사이드	9,059편
홍삼	1,469편
인삼 + 장내세균	600편
화합물 K	611편
인삼 + 핵수용체 관련	**436편**
인삼 + 무작위 대조 임상시험	**309편**
인삼 + 체계적 문헌고찰·메타분석	230편
인삼 + 폐경·갱년기	86편

한소연 1만 5천 편이요? 그렇게 많이 연구했는데 아직도 모른다고요?

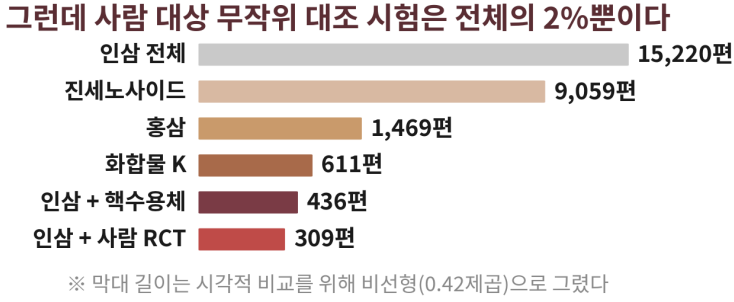
강 박사 소연 님, 이 표에서 제가 정말 보시길 바라는 건 첫 줄이 아니라 **아래쪽 두 줄**입니다. 전체는 1만 5천 편인데, **사람을 대상으로 무작위로 나눠서 비교한 제대로 된 임상시험은 309편**입니다. 전체의 **2%**예요.

윤재승 나머지 98%는 뭡니까?

강 박사 세포에 뿌려 본 실험, 쥐에 먹여 본 실험, 성분을 분석한 화학 논문, 그리고 다른 논문을 정리한 종설입니다. 그게 나쁘다는 뜻이 아니에요. 다만 **"논문이 많다"와 "사람에게서 확인됐다"는 전혀 다른 이야기**라는 겁니다.



출처: PubMed 실측(2026-09). 검색식은 부록 B 표 B-7



※ 막대 길이는 시각적 비교를 위해 비선형(0.42제곱)으로 그렸다

[그림 1-1] 인삼 연구의 규모와 구성 — 1만 5천 편 중 사람 임상시험은 2%

PubMed E-utilities 실측(2026년 9월 검색). 검색식은 부록 B에 수록.

강 박사 연구량 자체는 계속 늘고 있습니다. 10년 단위로 끊어서 세어 보면 이렇습니다.

[표 1-3] 인삼 논문 수의 10년 단위 추이 (PubMed 실측)

기간	논문 수	직전 10년 대비
1974–1983	204편	—
1984–1993	511편	2.5배
1994–2003	1,269편	2.5배
2004–2013	3,608편	2.8배
2014–2023	**7,159편**	2.0배

오태식 오십 년 사이에 서른다섯 배가 됐네요.

강 박사 정확히 35.1배입니다. 그런데 이 그래프에서 조심할 게 있어요. **논문 수가 늘었다는 건 관심이 늘었다는 뜻이지, 확실해졌다는 뜻이 아닙니다.** 확실해졌다면 오히려 논문이 줄어드는 주제도 있어요. 답이 나왔으니까요.

1.2 '만병통치'는 칭찬인가 의심인가

강 박사 자, 이제 오늘의 핵심 물음입니다. 왜 인삼에는 이렇게 긴 목록이 붙었을까요? 저는 답의 후보를 네 개로 정리해 봤습니다.

[표 1-4] '왜 인삼은 온갖 것에 좋다고 하는가' — 네 가지 설명 후보

설명	내용	이게 맞다면 예상되는 것
① 위약 효과	효과가 없는데 믿음 때문에 좋아진 것으로 느낀다	위약과 비교하면 차이가 사라진다
② 출판 편향	효과가 나온 연구만 논문이 되고 안 나온 연구는 서랍에 남는다	큰 연구일수록 효과 크기가 작아진다
③ 문화적 관성	오래 믿어 왔으니 새 효능도 쉽게 붙는다	새 주장이 근거보다 먼저 나온다
④ 배선의 결과	몸의 조절 장치들이 서로 얽혀 있어서, 한 곳을 살짝 건드리면 여러 곳이 함께 움직인다	여러 지표가 **작게** 그러나 **동시에** 움직인다

윤재승 ①②③은 인삼을 깎아내리는 설명이고, ④만 인삼 편이네요.

강 박사 그렇게 보이죠. 그런데 제가 말씀드리고 싶은 건 **넷이 서로 배타적이지 않다**는 겁니다. 넷 다 조금씩 작동하고 있을 가능성이 높습니다.

한소연 그럼 결국 어떻게 판단해요?

강 박사 판단의 방법이 있습니다. 네 번째 설명, 그러니까 '배선의 결과'라는 설명은 **다른 셋과 구별되는 예측**을 하나 합니다. 표 맨 오른쪽 칸을 보세요.

오태식 "여러 지표가 작게 그러나 동시에 움직인다."

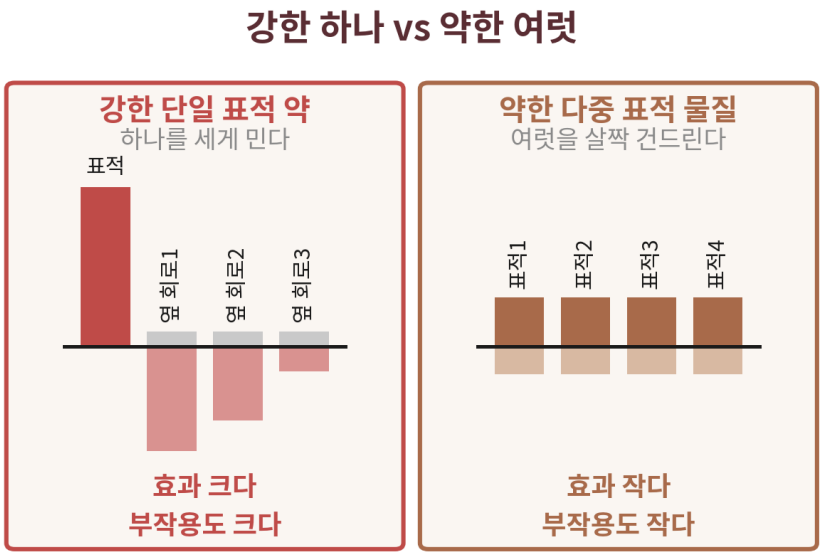
강 박사 네. 이게 검증 가능한 예측입니다. 만약 인삼이 정말 배선을 통해 작용한다면, 사람에게 먹였을 때 **한 지표만 크게 움직이는 게 아니라 여러 지표가 조금씩 함께 움직여야** 합니다. 그리고 강한 약과는 반대의 모습이어야 하고요.

윤재승 강한 약은 어떤 모습인데요?

강 박사 한 지표를 크게 움직이고, 그 대가로 다른 지표를 크게 망칩니다. 스테로이드 주사를 생각해 보세요. 염증은 확실히 잡히죠. 그런데 혈당이 올라가고 뼈가 약해집니다.

윤재승 …아, 그러니까 부작용도 '작게 여럿'이어야 한다는 거군요.

강 박사 바로 그겁니다. **효과가 약하고 넓으면 부작용도 약하고 넓습니다. 효과가 세고 좁으면 부작용도 세고 좁습니다.** 이 대칭이 이 책 전체에서 반복될 겁니다. 11장에서 이 문제만 따로 한 시간을 쓸 거예요.



위로 솟은 것 = 의도한 효과 · 아래로 내린 것 = 시소로 나타나는 부작용

[그림 1-2] 강한 단일 표적 약과 약한 다중 표적 물질 — 두 가지 작용 방식의 대비

개념 도해. 핵수용체 리간드의 시소 부작용 사례는 11장 참고문헌 종합.

1.3 근거에는 등급이 있다

강 박사 그럼 이제 이 강의에서 쓸 '자'를 만들겠습니다. 앞으로 제가 어떤 이야기를 할 때마다 그게 몇 등급인지 표시할 겁니다.

[표 1-5] 이 책의 근거 4등급

등급	뜻	어떤 자료가 있을 때	이 책의 표기
확립	여러 독립 연구팀이 같은 결과를 냈고, 반대 증거가 거의 없다	사람 대상 대규모 시험 여럿, 또는 교과서적 사실	🟢 확립
유력	방향은 여러 자료가 일치하는데, 크기나 조건이 아직 안 정해졌다	사람 대상 소규모 시험 + 동물 실험 다수	🟡 유력
예비	관찰은 있으나 재현이 부족하다	소규모 연구 한두 편, 또는 동물·세포 실험만	🟠 예비
가설	논리적으로는 그럴듯한데 직접 확인된 적이 없다	구조 유사성, 계산 예측, 이론적 추론	🔴 가설

한소연 이게 왜 필요해요?

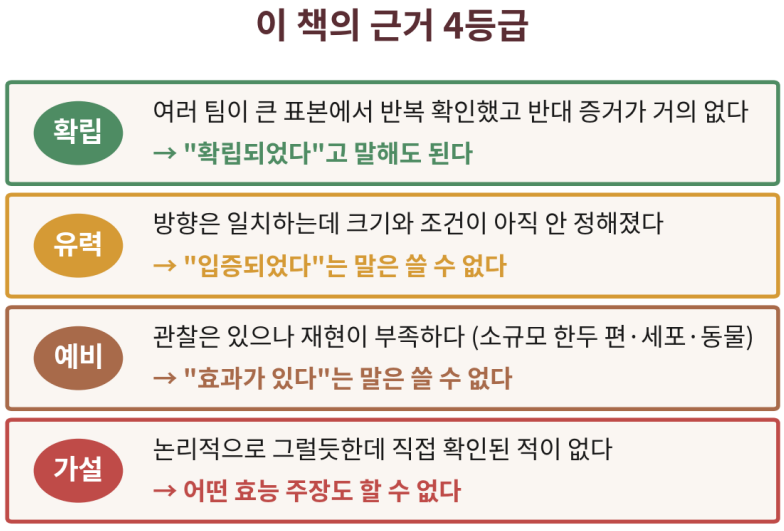
강 박사 소연 님, 어머니께 홍삼을 사 드릴지 말지 결정하실 때, "인삼이 갱년기에 좋다더라"는 말이 🟢인지 🔴인지에 따라 결정이 완전히 달라지지 않겠어요?

한소연 아….

강 박사 그리고 이 등급표에는 겸손의 규칙이 하나 붙습니다. **근거보다 확신이 크면 안 됩니다.** 🟠 예비 수준의 자료를 가지고 🟢 확립인 것처럼 말하는 순간, 그건 과학이 아니라 광고가 됩니다.

윤재승 반대는요? 🟢인데 🔴처럼 말하는 것은?

강 박사 그것도 똑같이 잘못입니다. 그건 겸손이 아니라 회피예요. **확립된 걸 확립됐다고 말하는 것도 정직함의 일부입니다.**



[그림 1-3] 근거 4등급 — 확립·유력·예비·가설

개념 도해. 등급 체계는 원전 《인삼과 핵수용체》 1장의 분류를 대중판으로 옮긴 것.

1.4 사다리 — 시험관에서 사람까지

강 박사 등급을 매기려면 기준이 필요하죠. 그 기준이 이 사다리입니다. 어떤 물질이 "효과가 있다"고 말하려면 여섯 칸을 올라와야 합니다.

[표 1-6] 증거 사다리 여섯 칸

칸	무엇을 보였나	무엇을 아직 못 보였나
1칸. 계산	컴퓨터로 계산해 보니 붙을 것 같다	실제로 붙는지는 모른다
2칸. 결합	실험실에서 정제한 단백질에 실제로 붙었다	붙어서 무슨 일이 일어나는지는 모른다
3칸. 활성	세포 안에서 그 단백질이 실제로 켜졌다	그 농도가 사람 몸에서 나오는지는 모른다
4칸. 동물	쥐에게 먹였더니 지표가 변했다	사람에게도 같은지는 모른다
5칸. 사람 (소규모)	사람 수십 명에게서 지표가 변했다	우연인지, 재현되는지는 모른다
6칸. 사람 (대규모·반복)	여러 팀이 수백~수천 명에게서 반복 확인했다	—

오태식 이건 좀 무섭네요. 우리가 아는 인삼 효능 대부분이 몇 칸쯤 있는 겁니까?

강 박사 (잠시 뜸을 들이며) 정직하게 말씀드리면 **대부분 3칸과 4칸에 있습니다.** 세포 실험과 동물 실험이요.

한소연 6칸까지 올라간 게 하나도 없어요?

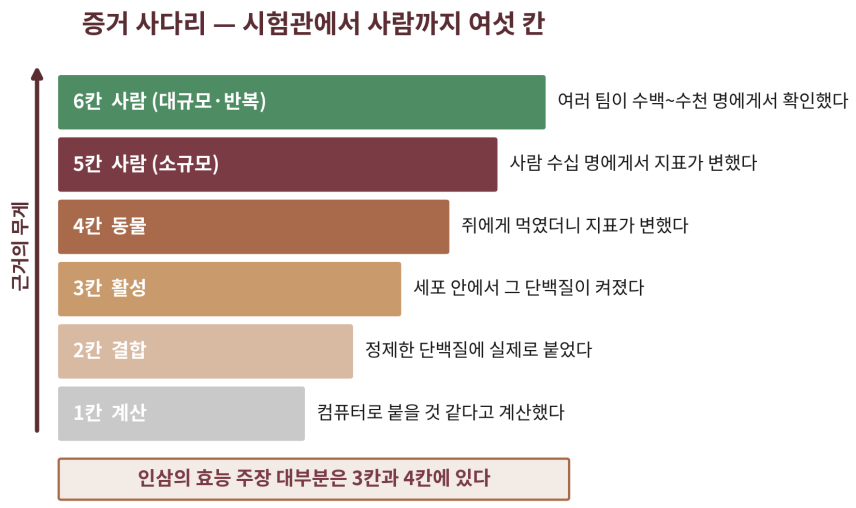
강 박사 있습니다. 몇 개 있어요. 12장에서 그 목록을 정확히 보여 드릴 겁니다. 다만 스무 개가 넘는 효능 주장 중에 6칸까지 올라간 건 손에 꼽습니다.

윤재승 이 사다리에서 제가 가장 관심 있는 건 3칸과 4칸 사이입니다. 세포 실험에서 쓰는 농도랑 실제 사람 몸에서 나오는 농도가 얼마나 차이 납니까?

강 박사 (웃으며) 윤 박사님, 그 질문을 9장에서 한 시간 내내 다룰 겁니다. 미리 답을 하나만 드리면 — **적게는 20배, 많게는 3,000배 차이 납니다.**

윤재승 3,000배요?

강 박사 네. 이게 인삼 연구의 가장 아픈 지점입니다. 그리고 이 강의가 인삼을 선전하는 강의가 될 수 없는 이유이기도 하고요.



[그림 1-4] 증거 사다리 — 계산에서 사람까지 여섯 칸

개념 도해. 사다리 구성은 원전 15장·26장의 증거 위계 논의를 대중판으로 재구성.

1.5 열쇠와 자물쇠

강 박사 이제 이 책 전체를 관통하는 한 문장을 드리겠습니다. 열두 번의 강의가 결국 이 한 문장을 풀어 쓴 것입니다.

> **인삼의 대표 성분인 진세노사이드는, 우리 몸의 호르몬과 골격이 닮았다. 닮은 열쇠가 자물쇠 근처를 서성인다면 무슨 일이 벌어지는가?**

오태식 잠깐요. '진세노사이드'가 뭡니까?

> **[용어] 진세노사이드 (ginsenoside)**
> 인삼(Panax ginseng)에 들어 있는 대표적인 성분 무리. '인삼(ginseng)'과 '배당체(-oside)'를 합친 이름이다. **배당체**란 어떤 분자에 당(설탕의 그 당)이 붙어 있는 형태를 말한다. 인삼에서는 지금까지 150종 이상이 확인되었고, 그중 이름이 잘 알려진 것은 Rb1, Rg1, Rg3, 화합물 K 등 열 가지 정도다.
> → **핵심**: 진세노사이드는 **하나의 물질이 아니라 150종이 넘는 물질의 집합**이다. "인삼의 효과"를 말할 때 어느 성분을 말하는지 반드시 물어야 하는 이유다.

한소연 그럼 '호르몬과 골격이 닮았다'는 건 무슨 뜻이에요?

강 박사 그림을 그려 볼게요. 우리 몸의 성호르몬, 스트레스 호르몬 같은 것들을 **스테로이드 호르몬**이라고 부릅니다.

> **[용어] 스테로이드 호르몬 (steroid hormone)**
> 콜레스테롤에서 만들어지는 호르몬 무리. 탄소 원자들이 **고리 네 개가 붙어 있는 모양**으로 배열된 공통 골격을 가진다. 코르티솔(스트레스 호르몬), 에스트로겐·테스토스테론(성호르몬), 알도스테론(염분 조절), 비타민 D 등이 여기 속한다.
> '스테로이드'라는 말이 근육 키우는 약이나 피부 연고를 떠올리게 하지만, 그건 이 골격을 가진 물질 중 일부다. **몸 안에서 원래 만들어지는 필수 호르몬들이 다 스테로이드다.**

강 박사 그리고 진세노사이드도 **고리 네 개짜리 골격**을 가지고 있습니다. 이걸 **다마란 골격**이라고 불러요.

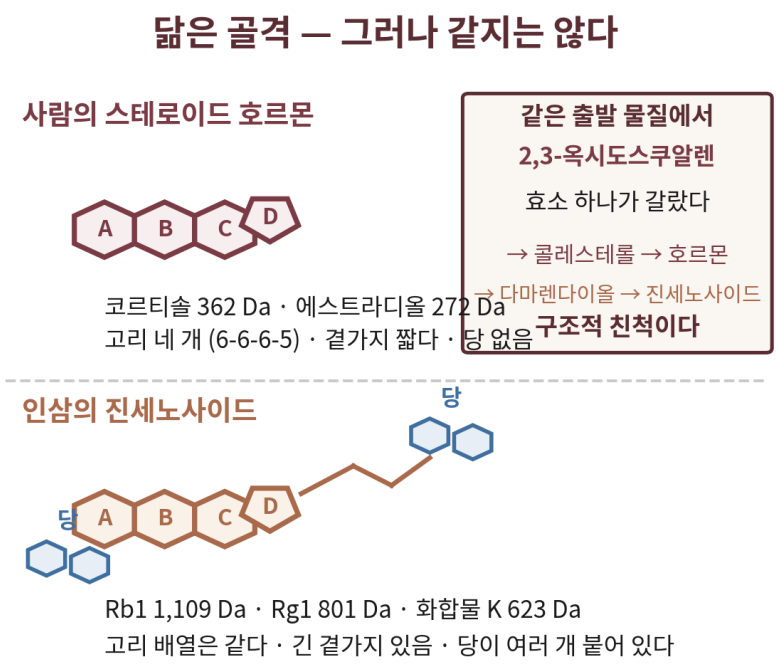
> **[용어] 다마란 골격 (dammarane skeleton)**
> 진세노사이드의 뼈대 구조. 6각형 고리 셋과 5각형 고리 하나가 붙어 있는 모양(6-6-6-5 배열)이다.
> 놀라운 것은 이 배열이 **사람의 스테로이드 호르몬과 똑같다**는 점이다. 게다가 두 물질은 몸 안팎에서 만들어질 때 **같은 출발 물질**(2,3-옥시도스쿠알렌)에서 갈라져 나온다.
> 다만 차이도 분명하다. 진세노사이드는 고리 끝에 **긴 곁가지**가 하나 더 달려 있고, 여기저기에 **당이 여러 개** 붙어 있어서 전체 크기가 호르몬의 2~4배다.

윤재승 골격이 같다는 건 우연입니까, 아니면 이유가 있습니까?

강 박사 이유가 있습니다. 아주 깊은 이유예요. **식물과 동물이 갈라지기 전의 공통 조상이 이미 그 화학을 가지고 있었기 때문**입니다. 두 갈래로 갈라진 다음에도 각자 같은 출발 물질에서 자기 필요에 맞는 분자를 만들어 냈어요. 식물은 방어용으로, 동물은 신호용으로요. 7장에서 자세히 다루겠습니다.

오태식 그럼 인삼이 사람 몸에 작용하는 게, 우연이 아니라 **친척이라서**라는 겁니까?

강 박사 (놀란 표정으로) 태식 님, 그게 이 책의 요약입니다. 정확히는 **화학적 친척**이죠.



[그림 1-5] 열쇠와 자물쇠 — 스테로이드 골격과 다마란 골격의 대비 구조 개념도. 골격 비교는 원전 26.8절 및 Christensen (2009)에 기반.

1.6 왜 하필 핵수용체인가

강 박사 그럼 자물쇠 쪽을 봅시다. 우리 몸에서 스테로이드 호르몬을 받는 자물쇠를 **핵수용체**라고 부릅니다.

> **[용어] 핵수용체 (nuclear receptor, 核受容體)**
> 세포의 **핵 안**에서 일하는 단백질 무리. 호르몬 같은 신호 분자가 자기 몸에 붙으면 **DNA에 직접 달라붙어 유전자를 켜거나 끈다.**
> 사람에게는 48종이 있다. 코르티솔을 받는 GR, 에스트로겐을 받는 ER, 지방산을 받는 PPAR, 비타민 D를 받는 VDR 등이 여기 속한다.
> → **왜 특별한가**: 대부분의 수용체는 세포 **바깥쪽 표면**에 있어서, 신호를 받으면 여러 단계를 거쳐 간접적으로 유전자에 영향을 준다. 그런데 핵수용체는 **자기가 직접 유전자 스위치를 쥐고 있다.** 중간 단계가 없다.

한소연 유전자를 켜고 끈다고요? 유전자는 태어날 때 정해지는 거 아니에요?

강 박사 아주 좋은 질문입니다. **유전자의 내용은 정해져 있지만, 어느 유전자를 지금 읽을지는 매 순간 바뀝니다.**

간에 있는 세포와 뇌에 있는 세포는 유전자가 똑같아요. 완전히 같습니다. 그런데 생김새도 하는 일도 전혀 다르죠. 왜냐하면 **읽고 있는 페이지가 다르기 때문**입니다.

오태식 같은 책을 갖고 있는데 서로 다른 페이지를 펴 놓고 있다.

강 박사 정확합니다. 그리고 핵수용체는 **그 페이지를 넘기는 손**입니다.

윤재승 그런데 왜 핵수용체를 골랐습니까? 인삼이 붙을 만한 단백질은 수천 개일 텐데요.

강 박사 세 가지 이유입니다.

첫째, 골격이 닮았습니다. 방금 본 그대로예요. 핵수용체는 원래 지용성 물질, 그러니까 기름에 녹는 물질을 받도록 진화했습니다. 진세노사이드도 지용성 골격을 갖고 있고요.

둘째, 자물쇠 구멍이 넓은 것들이 있습니다. 48종 중에는 자기 열쇠 하나만 정확히 받는 좁은 것도 있지만, 아무거나 웬만하면 받아 주는 넓은 것도 있어요. 6장의 주제입니다.

셋째, 그리고 이게 가장 중요한데 — 핵수용체는 유전자를 직접 조절하기 때문에, 약하게 건드려도 결과가 증폭됩니다. 유전자 하나가 켜지면 단백질이 수천 개 만들어지니까요. **약한 열쇠가 큰 문을 여는 구조**입니다.

한소연 아, 그럼 약해도 의미가 있을 수 있다는 거네요.

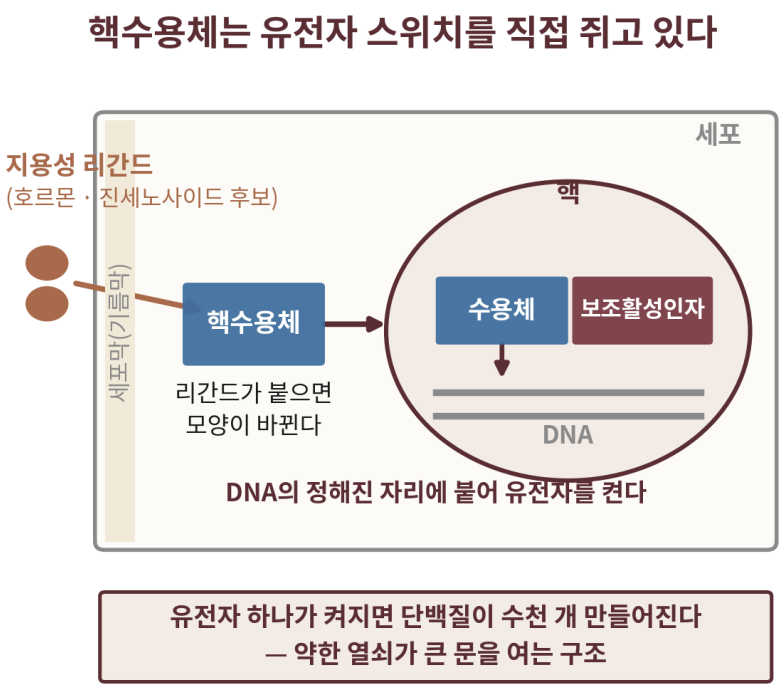
강 박사 **있을 수 있다**는 겁니다, 소연 님. 아직 ● 가설입니다. 이 강의의 절반은 그 '있을 수 있다'를 얼마나 좁힐 수 있는지에 관한 이야기예요.

[표 1-7] 두 종류의 수용체 — 막수용체와 핵수용체

	막수용체	핵수용체
위치	세포 **바깥 껍질**(세포막)에 박혀 있다	세포 **안**, 주로 핵 속에 있다
받는 신호	물에 녹는 것 (인슐린, 아드레날린 등)	기름에 녹는 것 (스테로이드, 갑상선호르몬, 비타민 A·D)
반응 속도	초~분 단위, 빠르다	시간~일 단위, 느리다
작동 방식	여러 단계를 거쳐 간접적으로	**DNA에 직접 붙어서**
효과의 지속	짧다	길다
사람의 종류 수	수백 종	**48종**

윤재승 48종이면 다 외울 수 있는 숫자네요.

강 박사 그래서 이 분야가 매력적입니다. 5장에서 그 48종 지도를 통째로 보여 드릴 거예요. 물론 다 외우실 필요는 없고, 우리가 주목할 건 대여섯 종입니다.



[그림 1-6] 핵수용체의 작동 — 열쇠가 꽂히면 유전자 페이지가 넘어간다

핵수용체 작용 기전의 표준 도해. 5장 참고문헌 종합.

1.7 열두 번의 지도

강 박사 마지막으로 오늘 지도를 드리겠습니다. 열두 번이 어떻게 이어지는지요.

[표 1-8] 열두 번의 강의 지도

장	답하는 물음	왜 이 순서인가
1장	왜 인삼은 만병통치라 불렸나	물음을 세우고 자를 만든다
2장	몸은 무엇을 조절하는가	인삼이 작용할 **무대**를 세운다
3장	스트레스는 어떻게 몸을 통과하는가	무대의 **중앙 회로**를 그린다
4장	호르몬이란 무엇인가	무대 위의 **배우들**을 소개한다
5장	핵수용체란 무엇인가	**자물쇠**의 구조를 해부한다
6장	자물쇠에도 종류가 있는가	어느 자물쇠가 **헐렁한지** 가른다
7장	진세노사이드는 왜 존재하는가	**열쇠**의 정체를 밝힌다
8장	홍삼은 왜 다른가	열쇠가 **가공으로 바뀌는** 과정
9장	먹은 것이 몸에 닿는가	열쇠가 **자물쇠까지 가는 길**
10장	정말 붙는가	**결합의 증거**를 채점한다
11장	그래서 무슨 일이 생기는가	**중복성과 시소** — 만병통치의 정체
12장	어떻게 먹을 것인가	**실천**과 안전

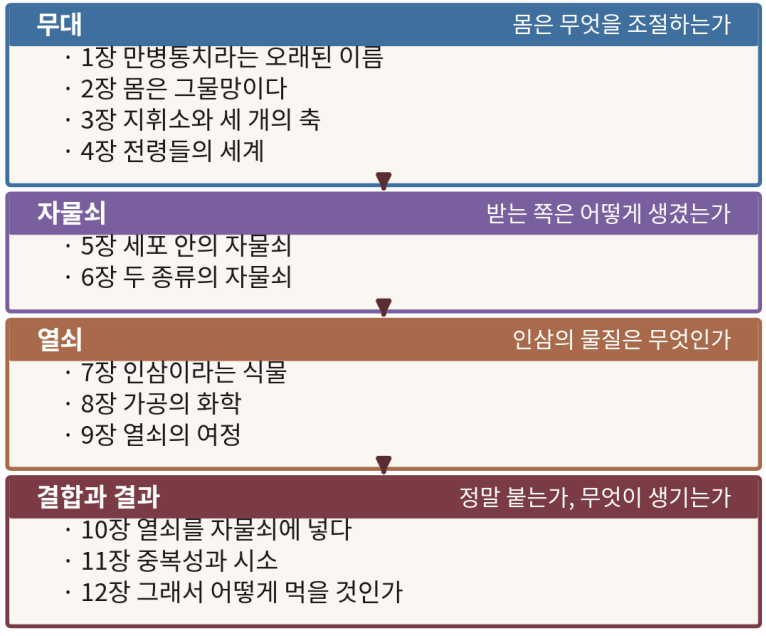
강 박사 이 순서에는 규칙이 있습니다. **뒤의 장은 앞의 장이 세운 개념 위에서만 성립합니다.** 그래서 건너뛰고 읽으면 근거가 부실해집니다. 인삼에 관한 과장된 주장의 상당수가 사실 이 순서를 건너뛴 데서 나옵니다.

오태식 어떤 식으로요?

강 박사 예를 들면 이렇습니다. "인삼 성분이 세포 실험에서 암세포를 죽였다" → 곧바로 → "인삼은 항암 효과가 있다." **7장에서 3칸으로 뛰고, 9장과 10장을 건너뛴 겁니다.** 그 사이에 "그 농도가 사람 몸에서 나오는가"라는 물음이 통째로 빠져 있어요.

윤재승 그 물음을 빼면 논문 한 편이 광고 문구가 되는군요.

강 박사 정확합니다.



[그림 1-7] 열두 번의 강의 지도 — 무대·자물쇠·열쇠·결합·결과

본서 구성 도해.

1.8 오늘의 정리

강 박사 오늘 세 가지만 가져가시면 됩니다.

1장 요약

① 인삼에는 스무 가지가 넘는 효능 주장이 붙어 있고, 논문은 1만 5천 편이 넘는다. 그러나 **사람 대상 무작위 대조 시험은 309편, 전체의 2%**다. 🟢 확립

② '모든 것에 좋다'는 말에는 네 가지 설명이 가능하다. 위약, 출판 편향, 문화적 관성, 그리고 **배선**. 이 책은 네 번째를 검증 가능한 형태로 세워 보려 한다. 🟡 유력한 틀

③ 진세노사이드는 사람의 스테로이드 호르몬과 **고리 네 개짜리 골격을 공유**하고, 같은 출발 물질에서 갈라져 나왔다. 그래서 스테로이드를 받는 자물쇠, 곧 **핵수용체**가 유력한 후보가 된다. 🟢 구조는 확립 / 🔴 실제 결합은 아직 가설

오늘의 자 — 앞으로 어떤 주장을 들으면 두 가지를 물으십시오.
"그거 사다리 몇 칸입니까?" 그리고 **"그 농도가 사람 몸에서 나옵니까?"**

한소연 박사님, 저 하나만요. 결국 어머니께 홍삼을 사 드려도 되는 건지….

강 박사 (웃으며) 소연 님, 그 답은 12장에 있습니다. 그리고 미리 말씀드리면 — **답은 '예' 또는 '아니오'가 아니라 '어떤 조건에서'입니다.** 그 조건을 알아내는 게 나머지 열한 번이에요.

오태식 그럼 저는 20년 먹은 걸 계속 먹어도 됩니까?

강 박사 태식 님, 그건 지금 답해 드릴 수 있습니다. **드시는 약이 무엇인지에 달렸습니다.** 다음 주에 오실 때 드시는 약 목록을 적어 오세요. 부록 C에 점검표가 있는데, 함께 맞춰 보죠.

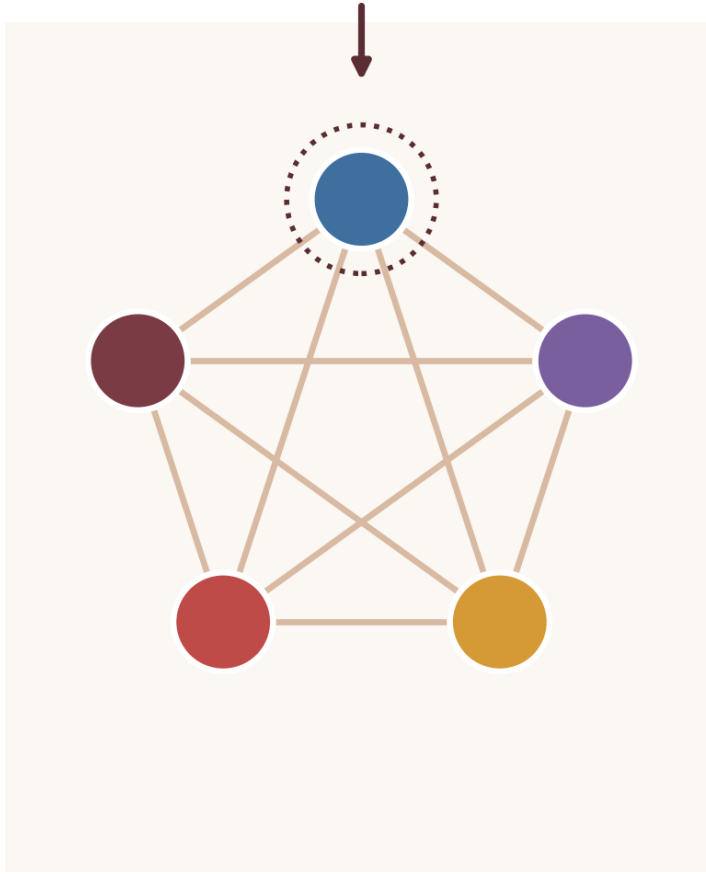
오태식 아니 벌써 숙제가….

강 박사 (웃으며) 이 강의는 숙제가 많습니다.

1장의 출처

1. Attele, A. S., Wu, J. A., & Yuan, C. S. (1999). Ginseng pharmacology. Biochemical Pharmacology, 58(11), 1685-1693. https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00212-9
2. 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
3. Evans, R. M. (1988). The Steroid and Thyroid Hormone Receptor Superfamily. Science, 240(4854), 889-895. https://doi.org/10.1126/science.3283939
4. 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
5. Leung, K., & Wong, A. (2010). Pharmacology of ginsenosides: a literature review. Chinese Medicine, 5(1), 20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20
6. Mangelsdorf, D. J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schütz, G., Umesono, K., 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
7. 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
8. 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
9. 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

2장 몸은 그물망이다



[그림 2-0] 다섯 갈래 실이 얽힌 그물, 한 매듭을 당기면 전체가 움직인다

둘째 주. 태식이 접힌 종이를 펼치며 자리에 앉았다.

오태식 박사님, 숙제 해 왔습니다. 제가 먹는 약이 세 개예요. 혈압약, 콜레스테롤약, 그리고 위장약.

강 박사 잘하셨습니다. 그 목록은 12장에서 정확히 맞춰 보기로 하고요. 오늘은 먼저 **약이 몸에 들어가면 무슨 일이 벌어지는가**부터 이야기해야 합니다.

한소연 그건 뭐… 혈압약을 먹으면 혈압이 내려가는 거 아니에요?

강 박사 소연 님, 그게 오늘 강의의 출발점입니다. **혈압약을 먹으면 혈압만 내려갈까요?**

윤재승 아니죠. 신장 기능이 바뀌고, 전해질이 바뀌고, 어떤 약은 기침이 나고, 어떤 약은 발목이 붓습니다.

강 박사 그 이유를 오늘 설명하겠습니다. 그리고 그 이유가 곧 **왜 인삼에 스무 가지 효능이 붙었는지**의 이유와 같습니다.

이 장에서 다룰 것

① '내부 환경'이라는 발견 — 몸은 무엇을 지키고 있는가
② 온도조절기 모형이 설명하지 못하는 세 가지 현상
③ 다섯 조절계 — 심리·신경·내분비·면역·대사
④ 왜 서로 다른 조절계가 **같은 신호 분자**를 나눠 쓰는가
⑤ 알로스타시스 — 설정점 자체가 움직인다
⑥ 영양소는 연료가 아니라 **입력 신호**다
⑦ 중복성 — 이 책의 첫 번째 열쇳말

한 문장으로 — 몸은 독립된 조절기 여러 개의 모음이 아니라, 서로 얽힌 하나의 그물망이라는 것을 확인합니다.

왜 이 장이 중요한가 — 인삼이 작용할 **무대**를 세우는 장입니다. 무대가 서로 얽힌 그물망이라면, 한 지점을 건드렸을 때 여러 지점이 함께 움직이는 것이 이상한 일이 아니라 **당연한 일**이 됩니다. 1장에서 세운 네 번째 설명, 곧 '배선의 결과'라는 가설이 이 장에서 구체적인 모습을 갖춥니다.

2.1 내부 환경이라는 발견

강 박사 1865년, 프랑스의 클로드 베르나르라는 생리학자가 이런 말을 남겼습니다.

> **"내부 환경의 항상성이야말로 자유롭고 독립적인 삶의 조건이다."**

오태식 무슨 뜻입니까?

강 박사 풀어서 말씀드리죠. 여러분이 지금 이 강의실에 앉아 계신데, 밖은 영하 5도입니다. 그런데 여러분 몸속 온도는 36.5도예요.

한소연 당연한 거 아니에요?

강 박사 당연하지 않습니다. 개구리는 밖이 5도면 몸속도 5도예요. 우리는 **밖이 어떻든 안을 일정하게 유지하는 능력**을 가졌고, 그 능력 덕분에 사막에도 가고 극지방에도 갑니다. 베르나르가 말한 '자유'가 그겁니다.

강 박사 그런데 온도만 그런 게 아닙니다.

[표 2-1] 몸이 좁은 범위 안에 지키는 대표적인 값들

지키는 값	정상 범위	이 범위를 벗어나면
몸속 온도	36.1~37.2 °C	42 °C 넘으면 단백질이 변형된다
혈액의 산성도(pH)	**7.35~7.45**	6.8 아래·7.8 위면 생명이 위험하다
공복 혈당	70~99 mg/dL	40 아래면 의식을 잃는다
혈액 속 나트륨	135~145 mmol/L	120 아래면 뇌가 붓는다
혈액 속 칼륨	3.5~5.0 mmol/L	7.0 위면 심장이 멈출 수 있다
혈액 속 칼슘	8.6~10.2 mg/dL	낮으면 경련, 높으면 의식 저하

윤재승 pH 범위가 정말 좁네요. 소수점 둘째 자리까지 지킵니다.

강 박사 네. 그리고 이걸 지키는 장치가 하나가 아니에요. 폐가 이산화탄소를 내보내서 지키고, 신장이 중탄산염을 조절해서 지키고, 혈액 속 단백질이 완충해서 지킵니다. **세 겹입니다.**

강 박사 이 '지키는 성질'에 이름을 붙인 사람이 미국의 월터 캐넌입니다. 1929년에 **항상성**이라는 말을 만들었어요.

> **[용어] 항상성 (homeostasis, 恒常性)**
> 그리스어 '비슷한(homeo)'과 '멈춤(stasis)'을 합친 말. **몸이 바깥 환경이 변해도 안쪽 상태를 일정하게 유지하는 성질**을 뜻한다.
> 캐넌이 이 말을 만들 때 굳이 '같은(homo)'이 아니라 '비슷한(homeo)'을 쓴 이유가 있다. 몸속 값은 완전히 고정된 게 아니라 **좁은 폭 안에서 늘 흔들리고 있기 때문**이다.

2.2 온도조절기 모형의 한계

강 박사 항상성을 설명할 때 교과서가 늘 드는 비유가 있습니다. 보일러 온도조절기예요.

> **온도조절기의 3요소**
> ① **감지기** — 지금 몇 도인지 잰다
> ② **비교기** — 정해진 값(설정점)과 비교한다
> ③ **작동기** — 차이가 나면 보일러를 켜거나 끈다

오태식 이해가 잘 되는데요.

강 박사 그래서 백 년 동안 이 비유를 썼습니다. 그런데 이 모형으로 설명이 안 되는 현상이 최소 세 가지 있습니다.

첫째, 열이 날 때입니다. 감기에 걸리면 체온이 39도로 올라가죠. 온도조절기 모형이 맞다면 이건 **고장**입니다. 그런데 고장이 아니에요.

한소연 그럼 뭐예요?

강 박사 **설정점 자체가 올라간 겁니다.** 몸이 "지금부터 39도가 정상이다"라고 목표를 바꾼 거예요. 그 증거가 뭔지 아세요? 열이 오르는 동안 **오한이 납니다.** 39도인데 춥다고 느껴요.

오태식 아, 39도인데 아직 목표에 못 미쳤다고 느끼니까 떤다는 거군요.

강 박사 정확합니다. 온도조절기는 목표를 스스로 바꾸지 않습니다. 몸은 바꿉니다.

둘째, 예상하고 미리 움직입니다. 시험장에 들어가기 **전에** 심장이 뜁니다. 아직 아무 일도 안 일어났는데요.

윤재승 되먹임이 아니라 앞먹임(feedforward)이군요.

강 박사 네. 온도조절기는 방이 추워진 **다음에** 켜집니다. 몸은 추워질 것 같으면 **미리** 켭니다.

셋째, 하나의 값을 여러 신호가 함께 결정합니다. 혈당 하나만 봐도 그렇습니다.

[표 2-2] 혈당 하나를 움직이는 신호들

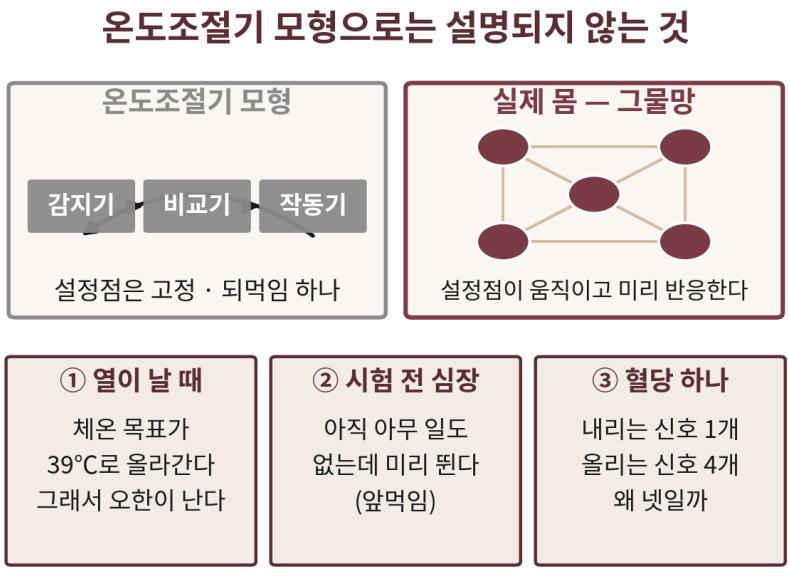
방향	신호	어디서 나오나
혈당을 **내린다**	인슐린	이자(췌장) 베타세포
혈당을 **올린다**	글루카곤	이자 알파세포
혈당을 **올린다**	코르티솔	부신 겉질
혈당을 **올린다**	아드레날린	부신 속질·교감신경
혈당을 **올린다**	성장호르몬	뇌하수체
간접적으로 조절	GLP-1, 렙틴, 갑상선호르몬 등	장, 지방조직, 갑상선

한소연 내리는 건 하나뿐이고 올리는 건 넷이나 되네요?

강 박사 소연 님, 아주 좋은 관찰입니다. 그건 진화의 흔적이에요. 인류 역사 대부분에서 **위험한 건 저혈당이었지 고혈당이 아니었습니다.** 굶어 죽는 게 흔했지 당뇨병이 흔하지 않았어요. 그래서 올리는 장치는 넷을 만들고 내리는 장치는 하나만 만들었습니다.

윤재승 그리고 그 설계가 지금은 문제가 되고 있죠.

강 박사 정확히 그렇습니다. 11장에서 '진화적 불일치'라는 이름으로 다시 다룹니다.



[그림 2-1] 온도조절기 모형과 그물망 모형 — 무엇이 다른가

개념 도해. 설정점 이동과 앞먹임 조절의 논의는 2장 참고문헌 종합.

2.3 다섯 조절계

강 박사 그래서 현대 생리학은 몸을 다섯 개의 조절계가 얽힌 그물망으로 봅니다.

[표 2-3] 다섯 조절계

조절계	무엇을 하나	신호의 속도	대표 신호 물질
신경계	전기 신호로 즉시 명령한다	**밀리초** (1000분의 1초)	아세틸콜린, 노르아드레날린
내분비계	호르몬을 피에 풀어 온몸에 보낸다	**분~시간**	코르티솔, 인슐린, 에스트로겐
면역계	침입자와 손상을 감지하고 대응한다	**시간~일**	사이토카인(IL-6, TNF-α 등)
대사계	연료를 저장할지 태울지 결정한다	**분~일**	지방산, 케톤체, AMP
심리(뇌의 상위 처리)	상황을 해석하고 예측한다	**즉시~평생**	위 네 계통을 통해 나타난다

오태식 마지막 '심리'가 조절계라는 게 좀 낯선데요.

강 박사 태식 님, 실험 하나를 소개하겠습니다. 쥐 두 마리에게 **똑같은 세기의 전기 충격**을 똑같은 횟수로 줍니다. 다만 한 마리는 레버를 누르면 충격을 멈출 수 있고, 다른 한 마리는 아무것도 할 수 없어요.

한소연 받는 충격은 같은 거죠?

강 박사 물리적으로 완전히 같습니다. 그런데 **몸에 남는 상처가 다릅니다.** 통제할 수 없었던 쪽에서 위궤양이 훨씬 많이 생기고, 스트레스 호르몬이 훨씬 오래 높게 유지됩니다.

오태식 같은 걸 당했는데 결과가 다르다….

강 박사 **물리적 자극이 같아도 그것을 어떻게 해석하느냐가 몸의 반응 크기를 바꿉니다.** 그래서 심리를 조절계에 넣습니다. 이건 마음가짐 이야기가 아니라 측정되는 생리 현상이에요. ● 확립

윤재승 이 다섯이 어떻게 얽혀 있다는 겁니까?

강 박사 세 가지 방식으로요.

[표 2-4] 다섯 조절계가 얽히는 세 가지 방식

얽히는 방식	뜻	예
하나가 여럿에 영향	신호 하나가 여러 지표를 움직인다	코르티솔 하나가 혈당·면역·기분·뼈를 동시에 건드린다
여럿이 하나를 결정	한 지표가 여러 신호로 결정된다	혈당 하나를 인슐린·글루카곤·코르티솔·아드레날린이 함께 정한다
같은 분자를 나눠 씀	서로 다른 계통이 같은 언어를 쓴다	IL-6는 면역 신호이면서 근육이 내는 대사 신호다

강 박사 이 세 가지를 한 단어로 부르면 **다대다 배선**입니다. 많은 것이 많은 것에 연결돼 있다는 뜻이에요.



[그림 2-2] 다섯 조절계의 다대다 배선

개념 도해. 계통 간 신호 공유의 사례는 2장 참고문헌 종합.

2.4 왜 같은 신호를 나눠 쓰는가

윤재승 저는 그게 이상합니다. 왜 계통마다 자기 전용 언어를 안 쓰고 굳이 섞어 씁니까? 헷갈릴 텐데요.

강 박사 윤 박사님, 그 질문에는 두 종류의 답이 있습니다. 생물학에서는 이걸 구별해서 물어요.

> **[용어] 근접 원인과 궁극 원인 (proximate cause / ultimate cause)**
> **근접 원인** — "어떻게 그렇게 되는가?" 지금 몸속에서 일어나는 기계적 과정을 묻는 질문.
> **궁극 원인** — "왜 그렇게 되었는가?" 진화의 역사에서 왜 그 설계가 남았는지를 묻는 질문.
> 예: "새는 왜 남쪽으로 나는가?" 근접 원인 — 낮 길이가 짧아지면 호르몬이 바뀌기 때문. 궁극 원인 — 남쪽으로 간 새가 더 많이 살아남았기 때문. **둘 다 맞는 답이다.**

강 박사 윤 박사님 질문의 궁극 원인 쪽 답은 이겁니다. **원래 하나였기 때문입니다.**

한소연 하나였다고요?

강 박사 단세포 생물을 생각해 보세요. 짚신벌레 한 마리한테는 신경계도 없고 면역계도 없고 내분비계도 없습니다. 그런데 **먹이를 감지하고, 독을 피하고, 에너지를 저장하는 일은 다 합니다.**

오태식 세포 하나가 다 한다는 거네요.

강 박사 그러니까 그 세포 안에는 **그 모든 일을 하는 분자 장치가 이미 다 들어 있었습니다.** 나중에 세포가 여럿이 되고 역할을 나누어 맡으면서 계통이 갈라진 거예요. 갈라졌지만 **쓰던 도구는 그대로 물려받았습니다.**

[표 2-5] 여러 계통이 함께 쓰는 신호 분자들

분자	원래 알려진 역할	나중에 밝혀진 다른 역할
인슐린	혈당을 낮추는 대사 호르몬	뇌에서 기억 형성에 관여
렙틴	지방량을 알리는 대사 신호	면역세포 활성화, 생식 기능 조절
IL-6	염증을 일으키는 면역 신호	운동 중 근육이 내는 대사 신호
코르티솔	스트레스 호르몬	면역 억제, 혈당 상승, 기억 조절, 뼈 대사
아세틸콜린	신경 전달 물질	미주신경을 통한 **염증 억제**
세로토닌	뇌의 기분 조절 물질	몸 전체 세로토닌의 90% 이상이 **장에** 있다

윤재승 세로토닌 90%가 장에 있다는 건 몰랐네요.

강 박사 그리고 이 사실이 9장에서 다시 나옵니다. 인삼 성분을 진짜 활성 형태로 바꾸는 것도 장이거든요.

강 박사 자, 여기서 이 강의의 중요한 연결이 하나 나옵니다. **왜 식물이 만든 물질이 사람 몸에 작용하는가?**

한소연 그것도 원래 하나였기 때문이에요?

강 박사 소연 님, 정확합니다. 🟢 확립된 사실입니다. **동물과 식물이 갈라지기 전의 공통 조상이 이미 지질(기름 성분) 신호를 읽는 단백질을 가지고 있었습니다.** 갈라진 뒤에 각자 다른 방향으로 발전시켰지만, 화학의 문법은 남아 있습니다.

오태식 그럼 우리가 식물을 먹는다는 건, 먼 친척의 편지를 읽는 거네요.

강 박사 (잠시 멈추고) 태식 님, 그 문장 제가 써도 될까요.

2.5 알로스타시스 — 설정점이 움직인다

강 박사 이제 항상성보다 한 단계 더 나아간 개념을 소개하겠습니다.

> **[용어] 알로스타시스 (allostasis, 이異상성)**
> 그리스어 '다른(allo)'과 '멈춤(stasis)'. **몸이 상황에 맞춰 설정점 자체를 바꿔 가며 안정을 유지하는 방식**을 뜻한다.
> 항상성이 "값을 고정한다"면, 알로스타시스는 **"상황에 맞는 값으로 옮긴다"**이다. 열이 날 때 체온 목표가 39도로 올라가는 것, 만성 스트레스 상황에서 혈압 목표가 높아지는 것이 여기 해당한다.

윤재승 그럼 알로스타시스는 좋은 겁니까 나쁜 겁니까?

강 박사 그게 핵심 질문입니다. **단기적으로는 좋고 장기적으로는 비쌉니다.**

싸워야 할 때 혈압을 올리는 건 훌륭한 적응입니다. 문제는 **싸울 일이 매일 있을 때**예요. 그러면 혈압이 높은 상태가 기본값이 됩니다.

> **[용어] 알로스타시스 부하 (allostatic load, 適應負荷)**
> 설정점을 계속 옮겨 가며 적응하느라 몸에 쌓이는 누적 비용. 개별 지표는 정상 범위 안에 있어도, 여러 지표가 조금씩 나쁜 쪽으로 치우친 상태가 오래 지속되면 그 총합이 병으로 나타난다.
> → **핵심**: 알로스타시스 부하는 **하나의 값이 크게 나쁜 것이 아니라, 여러 값이 조금씩 나쁜 상태**다. 그래서 건강검진에서 "모두 정상 범위"인데도 몸이 안 좋을 수 있다.

한소연 어머니가 딱 그러세요. 검사는 다 정상인데 계속 힘들다고 하시거든요.

강 박사 소연 님, 그 이야기가 12장에서 갱년기를 다룰 때 다시 나옵니다. 그리고 그것이 **인삼 같은 물질이 놓일 자리**이기도 합니다. 하나의 값을 크게 고치는 강한 약이 아니라, **여러 값을 조금씩 되돌리는 무언가**가 필요한 자리요.

윤재승 그런데 그건 아직 ● 가설이죠.

강 박사 (고개를 끄덕이며) 정확합니다. 그리고 그걸 확인하지 않고 팔면 그게 바로 광고예요.



[그림 2-3] 항상성과 알로스타시스 — 값을 지키는가, 목표를 옮기는가

개념 도해. 알로스타시스 부하 지표 구성은 2장 참고문헌 종합.

2.6 영양소는 연료가 아니라 입력이다

강 박사 이제 윤 박사님 전공 쪽으로 잠깐 넘어가겠습니다. 우리가 먹는 것이 이 그물망에서 어떤 자리에 있을까요?

오태식 연료 아닙니까? 자동차에 기름 넣듯이.

윤재승 태식 님, 그게 20세기 영양학의 기본 모형이었습니다. 그런데 지금은 그렇게 안 봐요.

강 박사 윤 박사님이 설명해 주시죠.

윤재승 영양소는 몸에 네 가지 방식으로 참여합니다.

[표 2-6] 영양소가 몸에 참여하는 네 가지 방식

방식	뜻	예
① **연료**	태워서 에너지를 낸다	포도당, 지방산, 케톤체
② **재료**	몸의 구조를 짓는다	아미노산 → 단백질, 오메가-3 → 세포막
③ **부품**	효소가 일하려면 있어야 한다	아연, 마그네슘, 비타민 B군
④ **신호**	**유전자 스위치에 직접 붙는다**	비타민 A, 비타민 D, 지방산, 담즙산

윤재승 네 번째가 제 이야기의 핵심입니다. 비타민 D는 이름이 비타민이지만 **하는 일은 호르몬**이에요. 세포 안의 자물쇠(VDR)에 직접 붙어서 유전자를 켭니다.

강 박사 그리고 이게 오늘 마지막 연결 고리입니다. 여러분, 잘 들어 주세요.

> **비타민 A와 비타민 D는 식물이나 음식에서 온 물질인데, 사람의 핵수용체에 직접 결합해서 유전자를 켭니다. 이건 ● 확립된 사실입니다.**
>
> **그렇다면 — 인삼 성분도 같은 일을 할 수 있을까?**

한소연 아! 그건 그럴듯하네요.

강 박사 그럴듯합니다. **그러나 그럴듯한 것과 확인된 것은 다릅니다.** 비타민 D는 나노몰 농도에서 붙습니다. 아주 낮은 농도예요. 인삼 성분은 마이크로몰 농도가 필요합니다.

오태식 그게 얼마나 차이 납니까?

강 박사 천 배입니다.

한소연 천 배요?

강 박사 네. 그 천 배가 이 강의의 절반을 차지하는 문제입니다. 9장과 10장에서 정면으로 다루겠습니다.

> **[용어] 나노몰과 마이크로몰 (nM / μM)**
> 물에 녹아 있는 물질의 진하기를 나타내는 단위. **몰(mole)**이 기준이고, 그 100만분의 1이 **마이크로몰(μM)**, 10억분의 1이 **나노몰(nM)**이다.
> **1 μM = 1,000 nM.** 즉 마이크로몰은 나노몰보다 천 배 진하다.
> → **왜 중요한가**: 우리 몸의 호르몬은 대개 **나노몰** 농도에서 작동한다. 그런데 인삼 성분이 세포 실험에서 효과를 내는 농도는 대개 **마이크로몰**이다. 이 천 배의 간격이 인삼 연구의 가장 큰 난제다.

2.7 중복성 — 이 책의 첫 번째 열쇳말

강 박사 오늘 마지막입니다. 그물망 이야기에서 반드시 나오는 개념이 있어요.

> **[용어] 중복성 (redundancy, 重複性)**
> **여러 요소가 겹치는 기능을 나누어 맡고 있는 상태.** 하나가 빠져도 나머지가 그 자리를 메운다.
> 예: 혈액의 산성도를 지키는 장치가 폐·신장·혈액 단백질 세 겹인 것. 혈당을 올리는 호르몬이 넷인 것.

윤재승 공학에서 말하는 이중화 설계 같은 거군요.

강 박사 비슷하지만 한 가지가 다릅니다. 비행기의 예비 엔진은 **평소엔 안 쓰다가 고장 나면 켜집니다.** 몸의 중복성은 **평소에도 다 켜져 있고, 서로 조금씩 다른 일을 하면서 겹칩니다.**

한소연 그게 왜 중요해요?

강 박사 두 가지 결과가 따라옵니다.

첫째, 몸이 튼튼해집니다. 하나가 망가져도 안 무너져요.

둘째 — 이게 오늘의 결론인데 — 개입이 어려워집니다. 하나를 막아도 나머지가 메우니까요.

오태식 아, 약이 잘 안 듣는 이유가 그거군요.

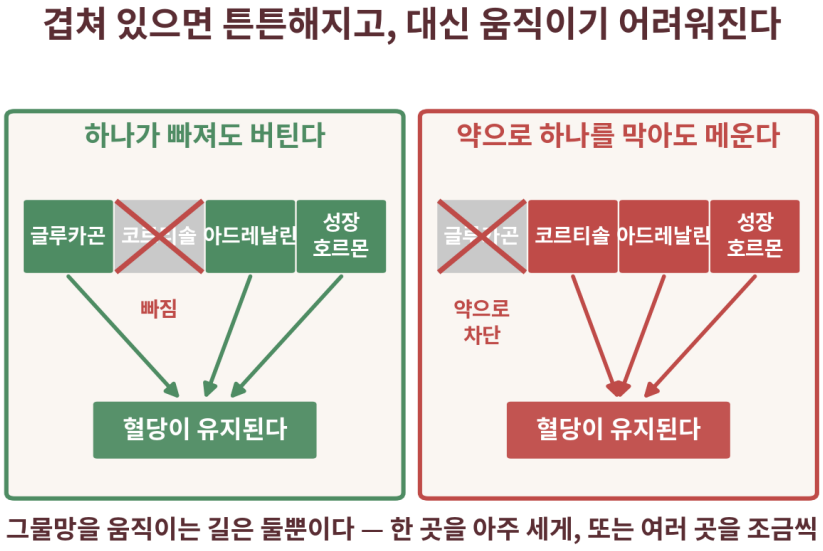
강 박사 정확합니다. 그리고 이걸 뒤집으면 이렇게 됩니다.

> **중복된 그물망을 움직이려면 두 가지 전략밖에 없다.**
> **하나는 한 곳을 아주 세게 미는 것.** → 나머지가 못 메울 만큼 세게. 대신 그 여파가 크다.
> **다른 하나는 여러 곳을 동시에 조금씩 미는 것.** → 여파는 작지만, 효과가 있는지 확인하기가 어렵다.

강 박사 현대 의약품은 첫 번째 길을 갔습니다. 그리고 이 책이 검토하려는 가설은 — **인삼이 두 번째 길에 있는 물질일 수 있다**는 것입니다. 11장 전체가 이 문제를 다룹니다.

윤재승 그런데 두 번째 길은 검증이 훨씬 어렵죠. 지표 하나만 봐서는 효과가 안 보일 테니까.

강 박사 그렇습니다. 그게 인삼 임상 연구가 자주 애매한 결과를 내는 구조적 이유이기도 합니다. **한 지표만 재면 못 봅니다. 여러 지표를 함께 재고 그 사이의 관계를 봐야 합니다.**



[그림 2-4] 중복성 — 여럿이 겹쳐 있으면 튼튼해지고, 대신 움직이기 어려워진다
개념 도해. 중복성의 정의와 개입 난이도 논의는 11장 참고문헌 종합.

2.8 오늘의 정리

2장 요약

① 몸은 여러 값을 좁은 범위 안에 지킨다. 이것이 **항상성**이다. 🟢 확립

② 그러나 온도조절기 모형으로는 설명이 안 되는 현상이 셋 있다. **설정점이 움직이고**(발열), **미리 반응하고**(앞먹임), **하나의 값을 여러 신호가 함께 정한다**(혈당). 🟢 확립

③ 다섯 조절계 — 심리·신경·내분비·면역·대사 — 는 **다대다로 배선돼 있다.** 그래서 한 곳을 건드리면 여러 곳이 움직인다. 🟢 확립

④ 서로 다른 계통이 같은 신호 분자를 나눠 쓰는 이유는 **원래 하나의 세포 안에 다 있었기 때문**이다. 식물과 동물도 마찬가지다. 🟢 확립

⑤ 비타민 A·D 같은 **영양소가 사람의 핵수용체에 직접 결합해 유전자를 켠다**는 것은 확립된 사실이다. 인삼 성분이 같은 일을 할 수 있는지는 🔴 가설이며, **농도가 천 배 차이 난다**는 문제가 남아 있다.

⑥ **중복성** — 여럿이 겹쳐 있으면 튼튼하지만 움직이기 어렵다. 이 그물망을 움직이는 길은 두 가지다. 세게 하나를, 또는 약하게 여럿을.

한소연 오늘 제일 기억에 남는 건 그거예요. "검사는 다 정상인데 계속 힘든" 상태가 그냥 기분 탓이 아니라 진짜 있는 거라는 거.

강 박사 소연 님, 그게 알로스타시스 부하입니다. 그리고 어머니를 이해하시는 데 그 개념이 도움이 되셨다면, 오늘 강의는 그것만으로도 충분합니다.

오태식 다음 주는 뭡니까?

강 박사 그물망의 중앙 회로를 볼 겁니다. **뇌에서 시작해서 부신까지 이어지는 스트레스 축**이에요. 그리고 그 축의 종착점에 인삼 성분이 붙는다고 보고된 자물쇠가 하나 있습니다.

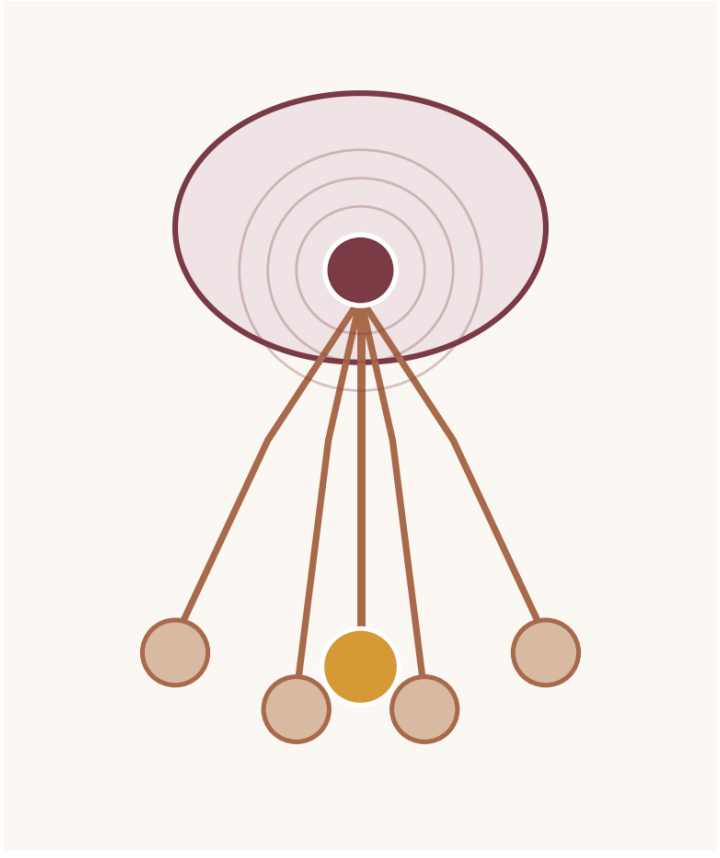
2장의 출처

1. 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
2. Cannon, W. B. (1929). ORGANIZATION FOR PHYSIOLOGICAL HOMEOSTASIS. Physiological Reviews, 9(3), 399-431. https://doi.org/10.1152/physrev.1929.9.3.399
3. 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
4. Escriva, H., Safi, R., Hänni, C., Langlois, M. C., Saumitou-Laprade, P., Stehelin, D., et al. (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. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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

11. 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
12. 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
13. 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

3장 지휘소와 세 개의 축



[그림 3-0] 뇌 깊은 곳의 작은 지휘소에서 몸 전체로 뻗어 나가는 선

셋째 주. 소연이 들어오자마자 손을 들었다.

한소연 박사님, 지난주에 "인삼 성분이 붙는다고 보고된 자물쇠가 있다"고 하셨잖아요. 그거 오늘 나오는 거죠?

강 박사 나옵니다. 다만 마지막에요. 그 자물쇠가 어디에 어떻게 놓여 있는지를 먼저 봐야 하니까요.

강 박사 오늘은 스트레스를 따라가 볼 겁니다. 그런데 스트레스라는 말이 좀 헐렁하죠. 정확한 뜻부터 잡겠습니다.

이 장에서 다룰 것

① 셀리에의 발견 — 무엇을 해도 몸의 반응은 같았다
② 시상하부 — 4그램짜리 지휘소
③ HPA 축 — 3분 만에 벌어지는 일의 순서
④ 코르티솔은 정확히 무엇을 하는 호르몬인가
⑤ 두 개의 자물쇠, 하나의 열쇠 — MR과 GR의 시소
⑥ 브레이크 — 되먹임이 고장 나면
⑦ 빠른 선 — 자율신경과 심박변이도
⑧ 신경이 염증을 끄는 회로
⑨ **여기서 인삼이 처음 등장한다** — Rg1과 GR

한 문장으로 — 스트레스 신호가 뇌에서 부신까지 가는 길을 따라가서, 그 길의 종착점에 있는 자물쇠(GR)를 확인합니다.

왜 이 장이 중요한가 — 인삼 성분 중 하나인 **Rg1이 GR에 실제로 붙는다**는 보고가 이 책에서 가장 오래되고 가장 여러 번 재현된 결과입니다. 그 보고의 무게를 이해하려면 GR이 어떤 자리에 있는 자물쇠인지를 먼저 알아야 합니다.

3.1 무엇을 해도 같은 반응

강 박사 1936년, 캐나다 몬트리올에서 한스 셀리에라는 젊은 연구자가 이상한 걸 발견했습니다.

그는 쥐에게 여러 가지 나쁜 짓을 했어요. 추위에 노출시키고, 독한 물질을 주사하고, 다치게 하고, 과도한 운동을 시켰습니다. 완전히 다른 자극들이죠.

오태식 그런데요?

강 박사 부검했더니 셋 다 똑같았습니다.

> **셀리에가 발견한 세 가지 공통 변화**
> ① **부신 겉질이 커져 있었다** (스트레스 호르몬을 많이 만드느라)
> ② **가슴샘과 림프절이 쪼그라들어 있었다** (면역 조직이 위축)
> ③ **위와 십이지장에 궤양이 생겨 있었다**

한소연 원인이 다 다른데 결과가 같아요?

강 박사 셀리에가 놀란 게 바로 그겁니다. 그래서 그는 이렇게 결론지었어요. **몸에는 '무엇이 문제인지'와 무관하게 작동하는 비특이적 대응 체계가 있다.** 그는 이걸 '일반 적응 증후군'이라 불렀고, 나중에 공학 용어를 빌려 **스트레스**라고 이름 붙였습니다.

> **[용어] 스트레스 (stress)**
> 원래는 공학 용어로, **재료에 가해지는 힘**을 뜻했다. 셀리에가 1930~50년대에 생물학으로 가져왔다.
> 생물학에서 스트레스는 **"몸의 균형을 위협하는 자극에 대해 몸이 내는 비특이적 대응 반응"**을 뜻한다.
> → **주의**: 일상어의 스트레스는 '기분이 안 좋음'이지만, 생물학의 스트레스는 **감염, 부상, 추위, 굶주림, 수술도 모두 포함**한다. 심리적인 것만이 아니다.

윤재승 셀리에의 그 '비특이적'이라는 주장은 지금도 유효합니까? 요즘은 스트레스 반응도 자극마다 좀 다르다고 알고 있는데요.

강 박사 정확한 지적입니다. 지금은 **"공통 뼈대는 있고, 세부는 자극마다 다르다"**로 수정됐습니다. 감염 스트레스와 심리 스트레스는 뼈대는 같지만 면역 쪽 세부가 다르거든요. 셀리에의 큰 그림은 살아남았고, 세부는 고쳐졌습니다.

3.2 시상하부 — 4그램짜리 지휘소

강 박사 그 공통 뼈대의 출발점이 뇌 깊은 곳에 있습니다. **시상하부**입니다.

[용어] 시상하부 (hypothalamus, 視床下部)
뇌 한가운데 아래쪽, 눈 뒤편 깊은 곳에 있는 아주 작은 부위. **무게는 약 4그램**으로 뇌 전체(약 1,400그램)의 **0.3%도 안 된다.**
그런데 여기가 체온, 배고픔, 목마름, 잠, 생식, 스트레스, 몸의 시계를 모두 조절한다.
→ **왜 여기인가**: 시상하부는 **몸의 상태를 직접 읽을 수 있는 몇 안 되는 뇌 부위**다. 다른 뇌 부위는 혈액뇌장벽이라는 담장에 막혀 혈액 속 물질을 못 보는데, 시상하부 일부에는 **담장에 창문이 나 있다.**

오태식 담장에 창문이요?

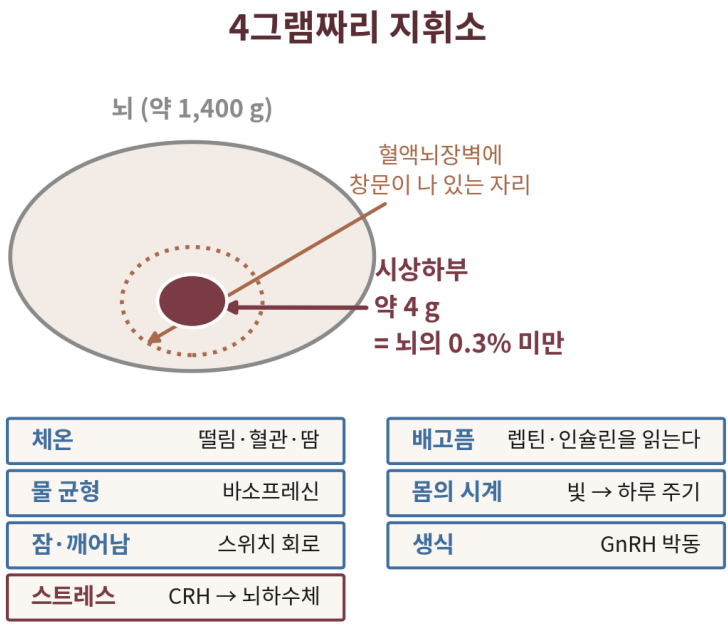
강 박사 뇌를 보호하려고 혈관 벽을 아주 촘촘하게 만들어 놨습니다. 그래야 독이 못 들어오니까요. 그런데 **몸 상태를 읽으려면 혈액 속을 봐야 합니다.** 그래서 몇 군데는 일부러 성기게 만들어 뒀어요.

한소연 감시 초소 같은 거네요.

강 박사 정확한 비유입니다. 그 창문 부위를 통해 시상하부는 혈당, 삼투압, 온도, 호르몬 농도, 그리고 염증 신호까지 직접 감지합니다.

[표 3-1] 시상하부의 주요 담당 업무

담당하는 일	관여하는 부위	조절 방식
체온	시각교차앞구역	떨림·혈관 수축·땀
배고픔·포만	활꼴핵(궁상핵)	렙틴·인슐린·그렐린을 읽는다
목마름·물 균형	시각위핵·실방핵	바소프레신 분비
몸의 시계	시각교차위핵	빛 정보 → 하루 주기
잠·깨어남	배가쪽시각교차앞핵·가쪽시상하부	스위치 회로
생식	시각교차앞구역	GnRH를 90분마다 박동으로
스트레스	**실방핵**	**CRH 분비 → 뇌하수체**



[그림 3-1] 시상하부의 위치와 담당 업무

신경해부학 표준 도해. 부위별 기능 배분은 3장 참고문헌 종합.

3.3 HPA 축 — 3분 안에 벌어지는 일

강 박사 스트레스 신호가 어떻게 몸을 통과하는지, 순서대로 보겠습니다.

[용어] HPA 축 (hypothalamic–pituitary–adrenal axis, 시상하부-뇌하수체-부신 축)
스트레스 반응의 **주 호르몬 경로**. 세 기관의 이름 첫 글자를 딴 것이다.
H = 시상하부(Hypothalamus), **P** = 뇌하수체(Pituitary), **A** = 부신(Adrenal gland).
뇌에서 시작해 목 아래 콩팥 위까지 세 단계로 신호가 내려간다.

[표 3-2] HPA 축의 3단계와 걸리는 시간

단계	어디서	무엇이 나오나	걸리는 시간
1단계	시상하부 실방핵	**CRH** (부신겉질자극호르몬 방출호르몬)	수 초
2단계	뇌하수체 앞엽	**ACTH** (부신겉질자극호르몬)	15초~1분
3단계	부신 겉질	**코르티솔**	3~15분

오태식 3분에서 15분이면 꽤 느리네요.

강 박사 느립니다. 그래서 진짜 급할 때 쓰는 건 이 축이 아니에요. 진짜 급할 때는 **자율신경**이 씁니다. 그건 1~2초예요. 7절에서 다루겠습니다.

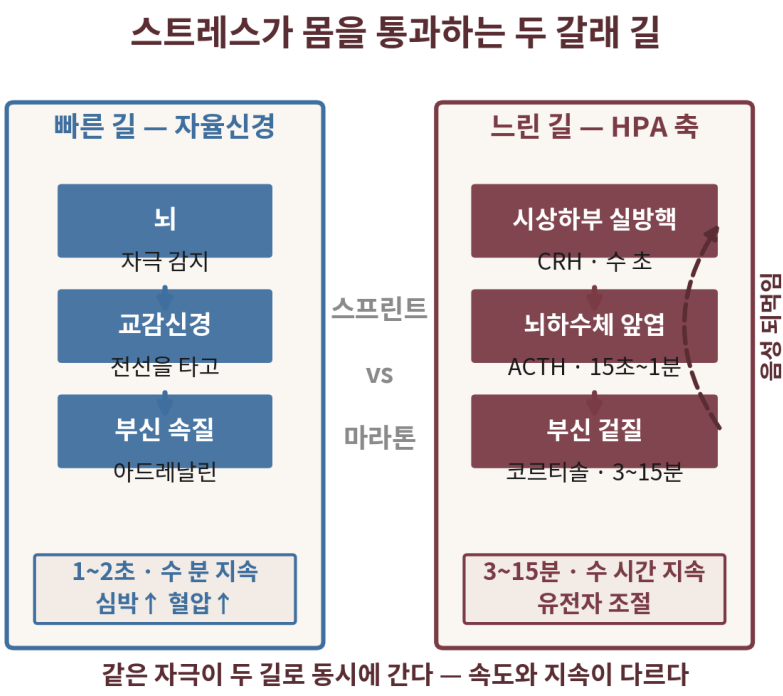
강 박사 그럼 HPA 축은 왜 있을까요?

윤재승 지속하는 상황용이겠죠. 신경 신호는 오래 못 가니까.

강 박사 정확합니다. **자율신경은 스프린트, HPA 축은 마라톤입니다.**

[표 3-3] 두 갈래 스트레스 반응의 비교

	자율신경 (교감신경)	HPA 축
반응 시작	**1~2초**	3~15분
대표 물질	아드레날린, 노르아드레날린	코르티솔
지속 시간	수 분	**수 시간**
전달 방식	신경 전선	혈액
하는 일	즉시 동원 (심박↑, 혈압↑)	자원 재배분, 유전자 조절
비유	스프린트	마라톤



[그림 3-2] HPA 축 — 뇌에서 부신까지 세 단계

신경내분비학 표준 도해. 반응 시간은 3장 참고문헌 종합.

3.4 코르티솔은 정확히 무엇을 하는가

한소연 코르티솔이 나쁜 호르몬 아닌가요? 스트레스 호르몬이라고 하던데.

강 박사 소연 님, 그게 가장 흔한 오해입니다. **코르티솔이 없으면 사람은 죽습니다.**

한소연 네?

강 박사 부신이 망가져서 코르티솔이 안 나오는 병이 있어요. 애디슨병이라고 합니다. 치료하지 않으면 심한 탈수, 저혈당, 저혈압으로 사망할 수 있습니다. 케네디 대통령이 이 병을 앓았죠.

강 박사 코르티솔이 하는 일을 정확히 정리하면 이렇습니다.

[표 3-4] 코르티솔의 주요 작용

대상	하는 일	왜 그런가
간	포도당을 새로 만든다	뇌에 연료를 공급하려고
근육	단백질을 분해해 아미노산을 내놓는다	그 아미노산으로 포도당을 만들려고
지방조직	지방을 분해한다 (부위에 따라 다름)	연료를 꺼내려고
면역계	염증 반응을 **억제한다**	염증이 과해지지 않게 하려고
혈관	아드레날린이 잘 듣게 만든다	혈압을 유지하려고
뇌	기억을 강하게 새긴다 (급성) / 해마에 부담을 준다 (만성)	위험을 기억하려고
뼈	뼈를 만드는 세포를 억제한다	지금 급하지 않은 일이라서

윤재승 이 목록을 보면 하나의 원리가 보이네요.

강 박사 말씀해 주시죠.

윤재승 지금 당장 필요한 데로 자원을 몰아 주고, 나중에 해도 되는 일은 미룬다. 소화, 성장, 생식, 뼈 만들기 — 다 미룰 수 있는 일이죠.

강 박사 그게 코르티솔의 한 문장 요약입니다. **코르티솔은 예산 배분 담당자입니다.** 위기 상황에 예산을 재편성하는 거예요.

오태식 그런데 위기가 계속되면요?

강 박사 태식 님, 그게 문제입니다. **미루기가 계속되면 미룬 것들이 무너집니다.** 뼈가 약해지고, 근육이 줄고, 소화가 나빠지고, 감염에 약해집니다. 2장에서 본 알로스타시스 부하가 정확히 이겁니다.

[표 3-5] 코르티솔 — 급성일 때와 만성일 때

	급성 (몇 시간)	만성 (몇 달~몇 년)
면역	과잉 염증을 **억제한다** (좋다)	감염 방어가 **약해진다**
기억	위험을 **강하게 새긴다**	해마가 위축되고 기억이 **나빠진다**
혈당	뇌에 연료를 **공급한다**	인슐린 저항성, **혈당이 올라간다**
근육	아미노산을 **동원한다**	근육이 **줄어든다**
뼈	잠시 **미룬다**	골밀도가 **떨어진다**
기분	각성이 **올라간다**	우울·불안 위험이 **올라간다**

강 박사 같은 호르몬입니다. **시간의 길이가 부호를 뒤집습니다.**

3.5 두 개의 자물쇠, 하나의 열쇠

강 박사 이제 이 강의에서 가장 중요한 대목 중 하나입니다. 코르티솔을 받는 자물쇠가 **두 개**예요.

[용어] MR과 GR — 두 개의 코르티코스테로이드 수용체
MR (mineralocorticoid receptor, 광물코르티코이드 수용체) — 원래 염분 조절 호르몬(알도스테론)을 받는 자물쇠로 알려졌으나, **코르티솔도 받는다.** 코르티솔에 대한 결합력이 **매우 강하다.**
GR (glucocorticoid receptor, 당질코르티코이드 수용체) — 코르티솔을 받는 대표 자물쇠. 온몸 거의 모든 세포에 있다. 코르티솔에 대한 결합력이 MR보다 **약 10배 약하다.**

오태식 같은 호르몬을 받는 자물쇠가 왜 두 개나 필요합니까?

강 박사 태식 님, 이게 정말 아름다운 설계예요. 숫자로 보여 드리겠습니다.

[표 3-6] MR과 GR — 결합력의 차이가 만드는 것

	MR	GR
코르티코스테로이드에 대한 결합력(Kd)	약 **0.5 nM** (강함)	약 **5 nM** (10배 약함)
평상시(기저 농도, 약 1~5 nM)의 점유율	**67~90%**	**10% 미만**
스트레스 시(100~1,000 nM)의 점유율	거의 포화	거의 포화
주로 하는 일	평상시 기본 유지, 해마 기능 유지	스트레스 대응, 되먹임 브레이크

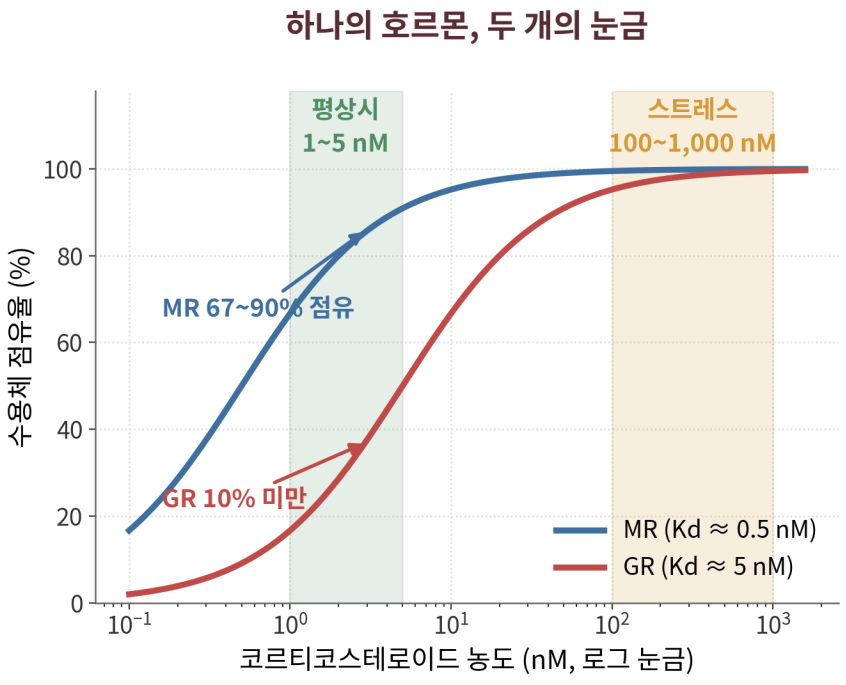
한소연 아! 그러니까 평소엔 MR만 켜져 있고, 스트레스가 오면 GR도 켜지는 거네요.

강 박사 소연 님, 정확합니다. **하나의 호르몬으로 두 가지 다른 상태를 구별하는 겁니다.** 농도계 두 개를 다른 눈금으로 만들어 놓은 것과 같아요.

윤재승 자동차 계기판으로 치면, 하나는 0~10 눈금이고 하나는 0~100 눈금인 거군요.

강 박사 훌륭한 비유입니다. 그리고 이 두 자물쇠가 하는 일이 **서로 반대 방향**일 때가 있습니다. 해마에서 MR이 켜지면 기억 형성이 유지되고, GR이 세게 켜지면 오히려 억제됩니다.

강 박사 이걸 **시소**라고 부릅니다. 이 강의 후반부의 핵심 개념이에요. 11장 전체가 이 시소 이야기입니다. 오늘은 시소가 어떤 모습인지만 기억해 주세요.



[그림 3-3] MR과 GR의 점유율 곡선 — 하나의 호르몬, 두 개의 눈금

Reul & de Kloet (1985)의 점유율 수치를 바탕으로 재구성.

3.6 브레이크와 그 고장

강 박사 HPA 축에는 브레이크가 있습니다. 코르티솔이 올라가면 그 코르티솔이 **위로 올라가서 시상하부와 뇌하수체를 끕니다.**

오태식 자기가 자기를 끄는 거네요.

강 박사 네. 이걸 **음성 되먹임**이라고 합니다.

> **[용어] 음성 되먹임 (negative feedback, 陰性 되먹임)**
> 결과물이 다시 출발점으로 돌아가 **그 출발점을 끄는** 조절 방식. 보일러가 방을 데우면 그 온기가 온도조절기를 꺼 버리는 것과 같다.
> 몸의 호르몬 축은 대부분 이 방식으로 조절된다. **되먹임이 고장 나면 호르몬이 계속 올라간다.**

한소연 이게 고장 날 수도 있어요?

강 박사 고장 납니다. 그리고 그 고장을 재는 검사가 있어요.

> **[용어] 덱사메타손 억제 검사 (dexamethasone suppression test)**
> 저녁에 덱사메타손(강력한 인공 스트레스 호르몬)을 조금 먹인 뒤, 다음 날 아침 혈액 속 코르티솔을 잰다.
> **브레이크가 정상이면** — 덱사메타손이 브레이크를 밟아서 아침 코르티솔이 뚝 떨어진다.
> **브레이크가 고장 났으면** — 덱사메타손을 줘도 코르티솔이 안 떨어진다. 이걸 '억제 실패'라고 한다.
> → 우울증 환자의 일부, 그리고 만성 스트레스 상태에서 억제 실패가 관찰된다는 보고가 있다. 다만 **진단 검사로 쓰기에는 정확도가 부족**해서, 지금은 주로 연구용과 부신 질환 감별용으로 쓴다.

윤재승 그러니까 "코르티솔이 높다"가 아니라 "브레이크가 안 듣는다"가 진짜 문제라는 거군요.

강 박사 윤 박사님, 그게 이 분야 30년의 결론입니다. 만성 스트레스 상태에서 코르티솔 절대값은 오히려 **정상이거나 낮을 수도** 있습니다. 망가진 건 **회로의 반응성**이에요.

한소연 그럼 혈액검사로 코르티솔만 재면 안 되겠네요?

강 박사 한 번 재는 걸로는 거의 아무것도 알 수 없습니다. 최소한 **하루 곡선**을 봐야 합니다. 코르티솔은 아침에 최고, 밤에 최저인 뚜렷한 하루 리듬을 갖거든요.

[표 3-7] 코르티솔의 하루 리듬 (건강한 성인 기준)

시각	상태	대략적 혈중 농도
기상 직후	하루 중 최고	10~20 μg/dL
기상 30분 후	**기상 직후보다 50~75% 더 상승** (기상 코르티솔 반응)	—
정오	내려가는 중	5~10 μg/dL
저녁	낮다	3~7 μg/dL
자정 무렵	하루 중 최저	**3 μg/dL 미만**

오태식 그럼 오전에 잰 것과 오후에 잰 걸 비교하면 아무 의미가 없겠네요.

강 박사 정확합니다. 그리고 이건 인삼 연구를 읽을 때도 중요합니다. **"인삼이 코르티솔을 낮췄다"는 보고를 보면, 언제 쟀는지부터 확인해야 합니다.**

3.7 빠른 선 — 자율신경과 심박변이도

강 박사 이제 빠른 쪽을 봅시다.

> **[용어] 자율신경계 (autonomic nervous system, 自律神經系)**
> 의식하지 않아도 저절로 작동하는 신경. 심장, 소화기, 혈관, 땀샘 등을 조절한다. 두 갈래로 나뉜다.
> **교감신경** — 싸우거나 도망갈 때. 심박↑, 혈압↑, 동공 확대, 소화 정지.
> **부교감신경** — 쉬고 소화할 때. 심박↓, 소화 촉진. 주된 전선이 **미주신경**이다.

한소연 둘이 반대로 작동하는 거네요.

강 박사 반대라기보다 **동시에 켜져 있고 균형이 바뀝니다.** 자동차의 액셀과 브레이크를 둘 다 살짝 밟고 있다고 생각하시면 됩니다. 상황에 따라 어느 쪽에 힘을 더 주느냐가 바뀌는 거예요.

윤재승 그 균형을 측정할 수 있습니까?

강 박사 있습니다. **심박변이도**라고 합니다.

> **[용어] 심박변이도 (heart rate variability, HRV, 心搏變異度)**
> 심장 박동과 박동 사이의 **시간 간격이 얼마나 들쭉날쭉한가**를 재는 지표.
> → **직관과 반대**: 심장이 **일정하게** 뛰는 게 좋아 보이지만, 실제로는 **적당히 들쭉날쭉한 것이 건강한 상태**다. 숨을 들이쉴 때 살짝 빨라지고 내쉴 때 살짝 느려지는 것이 정상이며, 이 변동 폭이 클수록 부교감신경(미주신경)이 잘 작동한다는 뜻이다.
> 변동 폭이 줄어든 상태는 만성 스트레스, 그리고 심근경색 후 예후 악화와 연관이 보고되어 있다.

오태식 요즘 스마트워치에 그거 나오던데요.

강 박사 나옵니다. 다만 두 가지를 아셔야 해요. 첫째, **개인 간 차이가 매우 커서** 남과 비교하는 건 거의 의미가 없습니다. 둘째, **같은 사람의 시간에 따른 변화**를 보는 것은 의미가 있을 수 있습니다.

강 박사 그리고 인삼 이야기와 관련해서 — **나중에 볼 임상시험 하나가 이 심박변이도를 지표로 썼습니다.**

3.8 신경이 염증을 끄는 회로

강 박사 하나만 더 보겠습니다. 2000년대 초에 발견된, 좀 놀라운 회로입니다.

윤재승 미주신경 염증 반사 말씀이시죠.

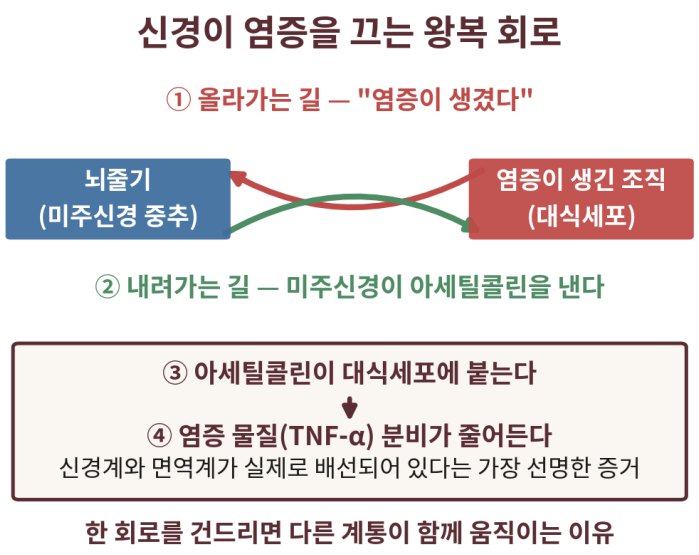
강 박사 네. 설명을 좀 드리면 이렇습니다. 몸에 염증이 생기면 그 신호가 **미주신경을 통해 뇌로 올라갑니다.** 그러면 뇌가 **미주신경을 통해 다시 내려보내는 신호로 염증을 끕니다.**

한소연 신경이 염증을 끈다고요?

강 박사 구체적으로는 미주신경 끝에서 나온 아세틸콜린이 대식세포에 붙어서 염증 물질(TNF-α) 분비를 줄입니다. 실험적으로 미주신경을 자극하면 염증이 실제로 줄어드는 것이 확인됐습니다.

오태식 그럼 신경계와 면역계가 정말로 붙어 있는 거네요.

강 박사 태식 님, 지난주에 본 '다대다 배선'의 가장 선명한 예입니다. 그리고 **한 회로를 건드리면 다른 계통이 함께 움직이는 이유**이기도 하고요.



[그림 3-4] 신경과 면역의 왕복 회로 — 미주신경 염증 반사

콜린성 항염 경로의 개념 도해. 3장 참고문헌 종합.

3.9 여기서 인삼이 처음 등장합니다

강 박사 자, 이제 소연 님이 아침에 물어보신 것에 답하겠습니다.

강 박사 오늘 우리는 스트레스 신호가 뇌에서 출발해서 부신을 거쳐 **코르티솔**이 되고, 그 코르티솔이 온몸의 세포에서 **GR**이라는 자물쇠에 붙는 걸 봤습니다. 그 GR이 유전자를 켜고 끄면서 혈당, 면역, 기분, 뼈가 함께 움직이고요.

강 박사 1997년, 한국 연구팀이 이런 실험을 했습니다.

[근거 카드] 진세노사이드 Rg1은 GR의 '기능적 리간드'다 (Lee 등, 1997)

① **무엇을 했나** — GR을 가진 세포에 방사성으로 표시한 덱사메타손(GR에 확실히 붙는 물질)을 넣어 자리를 채운 뒤, Rg1을 넣어서 **덱사메타손을 밀어내는지** 봤다.
② **무엇을 봤나** — Rg1이 덱사메타손을 밀어냈다. 즉 **같은 자리에 붙는다.** 그리고 GR이 켜졌을 때만 작동하는 유전자 스위치(GRE 리포터)가 실제로 켜졌다.
③ **그래서** — Rg1은 GR에 붙어서 GR을 켤 수 있는 물질, 곧 **기능적 리간드**다.
④ **사다리 위치** — **2칸(결합)** + **3칸(활성)**. 세포 수준이다.

[용어] 리간드 (ligand, 配位子)
수용체에 붙는 물질을 통틀어 이르는 말. 라틴어 '묶다(ligare)'에서 왔다.
자기 리간드(내인성 리간드) — 몸이 스스로 만들어 그 수용체에 쓰라고 진화시킨 물질. GR에게는 코르티솔이 자기 리간드다.
외래 리간드(외인성 리간드) — 밖에서 들어온 물질인데 그 수용체에 붙는 것. 약, 식물 성분, 환경 화학물질 등.
→ **진세노사이드는 외래 리간드 후보다.**

한소연 그럼 인삼이 스트레스에 좋다는 게 증명된 거예요?

강 박사 (고개를 저으며) 소연 님, 아닙니다. 그리고 왜 아닌지가 오늘 마지막 이야기예요.

첫째, 필요한 농도가 다릅니다. 코르티솔은 **나노몰** 농도에서 GR을 켭니다. Rg1은 **마이크로몰**이 필요해요. 지난주에 말씀드린 그 천 배입니다.

윤재승 그러니까 Rg1은 GR에 붙긴 붙는데 아주 약하게 붙는다는 거군요.

강 박사 정확합니다. 그리고 — 이게 반전인데 — **그 약함이 오히려 흥미로운 성질일 수 있습니다.**

2011년에 나온 연구를 보시죠.

> **[근거 카드] Rg1 — 식물에서 온 GR 작용제 (Du 등, 2011)**
>
> ① **무엇을 했나** — 생쥐에게 Rg1을 주고, 강력한 인공 스테로이드인 덱사메타손과 비교했다.
> ② **무엇을 봤나** — Rg1은 GR을 통해 **항염증 효과를 냈다.** GR을 막는 약(RU486)을 함께 주면 그 효과가 사라졌다. 즉 **GR을 경유한 효과가 맞다.**
> ③ **그런데** — 덱사메타손이 일으키는 **혈당 상승과 골밀도 감소 같은 부작용은 뚜렷이 적었다.**
> ④ **사다리 위치 — 4칸(동물)**. 사람에서는 아직 확인되지 않았다. 🟠 예비

오태식 효과는 비슷한데 부작용이 적다고요? 그럼 좋은 거 아닙니까?

강 박사 태식 님, 그 문장 그대로 광고에 실리면 그건 거짓말이 됩니다. 왜냐하면 **'생쥐에서'라는 세 글자가 빠지기 때문**입니다.

강 박사 다만 이 결과가 시사하는 **기전**은 진짜 흥미롭습니다. **약하게 붙는 열쇠는 자물쇠를 완전히 열지 못합니다. 반쯤 엽니다.** 그리고 반쯤 열린 자물쇠는 완전히 열린 자물쇠와 **다른 유전자 조합을 켭니다.**

윤재승 부분 작용제 말씀이시군요.

강 박사 네. 10장에서 정면으로 다룰 개념입니다. 오늘은 이 문장만 기억해 주세요.

> **약하게 붙는다는 것은 '효과가 없다'는 뜻이 아니라 '다르게 작동한다'는 뜻일 수 있다.**
> **다만 그 '다름'이 사람에게서도 나타나는지는 아직 확인되지 않았다.**

강 박사 마지막으로, 사람 대상 시험 하나를 소개하고 마치겠습니다.

> **[근거 카드] 고스트레스 성인 대상 홍삼 6주 시험 (Baek 등, 2019)**
>
> ① **설계** — 스트레스 수준이 높은 성인 **63명**을 무작위로 나누어 홍삼군 32명, 위약군 31명. **6주간 이중맹검.**
> ② **무엇을 쟀나** — 우울 척도, 스트레스 반응 척도, 지속수행검사(집중력), 혈중 지질, 카테콜아민, 염증 지표, **심박변이도.**
> ③ **결과** — 홍삼군에서 **에피네프린(아드레날린)이 유의하게 감소**했다($p = 0.043$). 중성지방은 **정상 범위 안에서** 유의하게 증가했다($p = 0.048$). 그리고 지속수행검사에서 시간에 따른 군간 차이가 나타났다.
> ④ **저자들의 결론** — 홍삼이 **교감신경을 안정시키고** 인지에 도움을 줄 **가능성이 있다.**
> ⑤ **사다리 위치 — 5칸(사람, 소규모).** 🟠 예비

한소연 63명이면 적은 건가요?

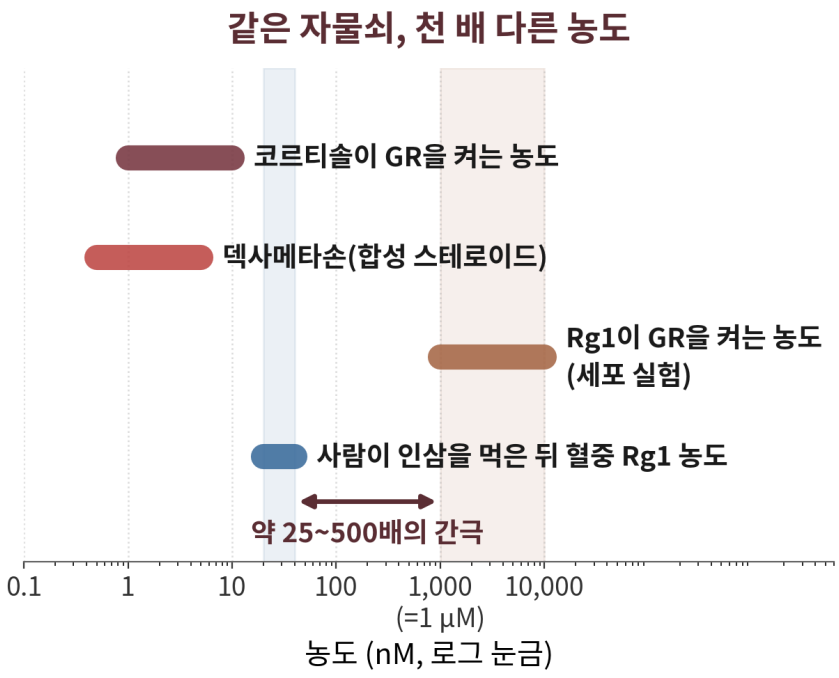
강 박사 적습니다. 그리고 정직하게 말씀드리면 — **우울 척도와 스트레스 척도 자체에서는 뚜렷한 차이가 안 나왔습니다.** 나온 건 아드레날린 하나와 집중력 검사예요.

윤재승 여러 지표를 재면 그중 몇 개는 우연히 유의하게 나올 수 있죠.

강 박사 그 지적이 정확합니다. 그래서 이 연구는 🟠 **예비**입니다. 방향을 가리키는 표지판이지 결론이 아니에요.

오태식 박사님은 인삼 전공이신데 왜 이렇게 깎아내리십니까?

강 박사 (웃으며) 태식 님, **깎아내리는 게 아니라 정확히 말하는 겁니다.** 그리고 이게 이 강의를 하는 이유예요. 인삼이 정말로 뭔가를 한다면, 그건 부풀린 주장 위에서가 아니라 **정확한 좌표 위에서** 확인되어야 합니다.



[그림 3-5] 코르티솔과 Rg1 — 같은 자물쇠, 천 배 다른 농도

Lee et al. (1997), Du et al. (2011)의 보고 농도 범위를 개념적으로 대비.

3.10 오늘의 정리

3장 요약

① 서로 다른 자극이 **같은 뼈대의 반응**을 일으킨다. 이것이 스트레스 반응이다. 🟢 확립

② 스트레스 반응에는 두 갈래가 있다. **자율신경(1~2초)**과 **HPA 축(3~15분)**. 🟢 확립

③ 코르티솔은 나쁜 호르몬이 아니라 **예산 배분 담당자**다. 급성일 때와 만성일 때 효과의 부호가 뒤집힌다. 🟢 확립

④ 코르티솔을 받는 자물쇠는 **둘(MR, GR)**이고, 결합력이 10배 다르다. 그래서 하나의 호르몬으로 두 가지 상태를 구별한다. **여기에 시소가 있다.** 🟢 확립

⑤ 문제는 코르티솔의 절대값보다 **되먹임 브레이크의 반응성**이다. 🟡 유력

⑥ 진세노사이드 **Rg1이 GR에 붙어서 GR을 켠다**는 것은 1997년에 세포 수준에서 보고되었다. 🟡 유력(세포 수준)

⑦ 다만 필요한 농도가 코르티솔의 **약 1,000배**다. 그리고 동물에서 관찰된 '효과는 유지, 부작용은 감소' 프로필은 아직 **사람에서 확인되지 않았다.** 🟠 예비

한소연 오늘은 좀 어려웠어요.

강 박사 오늘이 이 강의에서 가장 빽빽한 날 중 하나였습니다. 그래도 소연님, 한 문장만 가져가시면 됩니다. **"인삼 성분이 스트레스 호르몬의 자물쇠에 약하게 붙는다는 관찰이 있고, 그 관찰은 세포와 동물까지 올라왔지만 사람에서는 아직 초기 단계다."**

오태식 다음 주는요?

강 박사 오늘 코르티솔 하나만 봤죠. 다음 주는 **호르몬 전체**를 봅니다. 그리고 왜 어떤 호르몬은 세포 안까지 들어가고 어떤 호르몬은 문 앞에서 멈추는지를 가르겠습니다. 그 구별이 이 책 전체의 갈림길입니다.

3장의 출처

1. Baek, J. H., Heo, J. Y., Fava, M., Mischoulon, D., Choi, K. W., Na, E. J., et al. (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
2. 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
3. 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
4. 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
5. Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., et al. (2016). Regulation of the Hypothalamic‐Pituitary‐Adrenocortical Stress Response. Comprehensive Physiology, 603-621. https://doi.org/10.1002/cphy.c150015
6. 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
7. Kleiger, R. E., Miller, J., Bigger, J., & Moss, A. J. (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. The American Journal of Cardiology, 59(4), 256-262. https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)90795-8
8. Lee, Y., Chung, E., Youl Lee, K., Hee Lee, Y., 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

9. 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

10. REUL, J. M. H. M., & KLOET, E. R. D. (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

11. SELYE, H. (1936). A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. Nature, 138(3479), 32-32. https://doi.org/10.1038/138032a0

12. 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

13. Selye, H. (1950). Stress and the General Adaptation Syndrome. BMJ, 1(4667), 1383-1392. https://doi.org/10.1136/bmj.1.4667.1383

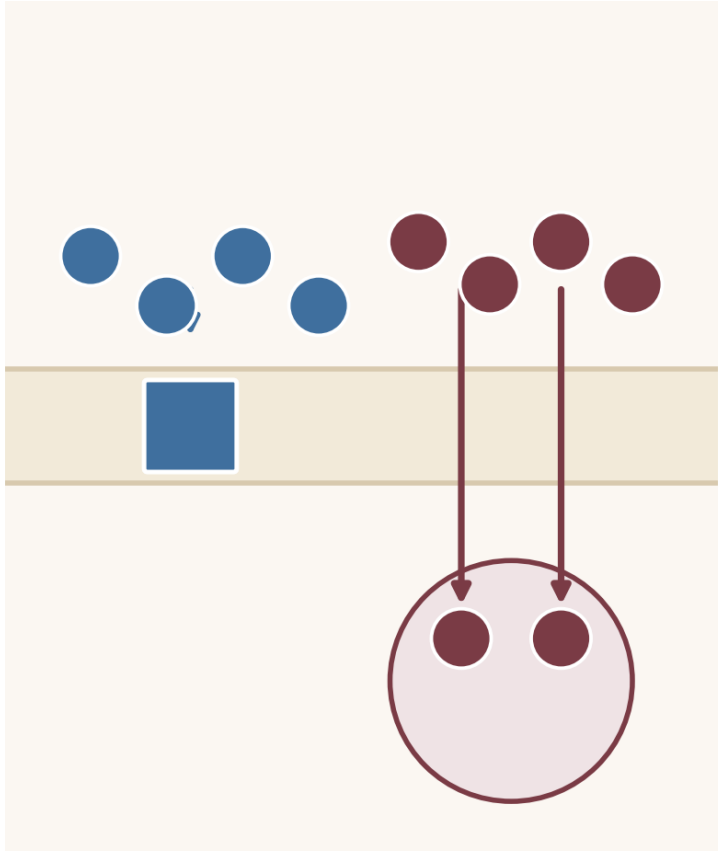
14. Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. Frontiers in Public Health, 5. https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258

15. 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

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

17. 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

4장 전령들의 세계



[그림 4-0] 혈관을 따라 흘러가는 전령들, 어떤 것은 문 앞에서 멈추고 어떤 것은 안으로 들어간다

넷째 주. 소연이 노트를 펼치며 말했다.

한소연 박사님, 제가 지난주에 집에 가서 생각해 봤는데요. 코르티솔은 세포 **안**까지 들어간다고 하셨잖아요. 그런데 인슐린은 세포 밖에서 신호만 준다고 들었어요. 왜 다른 거예요?

강 박사 소연 님. 오늘 강의를 통째로 미리 물어보셨습니다.

강 박사 오늘의 답을 미리 한 줄로 드리면 이렇습니다. **기름에 녹느냐 물에 녹느냐, 그 하나가 모든 걸 가릅니다.**

이 장에서 다룰 것

① 호르몬이라는 개념은 어떻게 발견되었나
② **두 세계를 가르는 선** — 지용성이냐 수용성이냐
③ 지용성 전령들 — 코르티솔, 알도스테론, 성호르몬, 갑상선호르몬, 비타민 D
④ 혈액 속의 완충 — 운반 단백질과 '유리 호르몬'
⑤ 문지기 효소 — 왜 코르티솔이 아무 데서나 MR을 켜지 못하는가
⑥ 수용성 전령의 대표 — 인슐린과 막수용체
⑦ 지방과 장도 내분비 기관이다
⑧ 호르몬을 잰다는 것의 어려움
⑨ **인삼 성분은 어느 세계에 속하는가**

한 문장으로 — 호르몬을 지용성과 수용성으로 가르고, 진세노사이드가 어느 쪽 세계의 문법을 따르는지를 확인합니다.

왜 이 장이 중요한가 — 이 책의 주제인 핵수용체는 **지용성 전령만 받습니다.** 그래서 진세노사이드가 지용성 세계에 속하는지 아닌지가 이 책 전체의 성립 조건입니다. 결론부터 말하면 — **골격은 지용성인데 당이 붙어서 애매합니다.** 그 애매함이 8장과 9장의 주제가 됩니다.

4.1 화학 전령이라는 발견

강 박사 1902년, 영국의 베일리스와 스탈링이라는 두 연구자가 개의 소장을 가지고 실험을 했습니다.

당시 상식은 이랬습니다. "음식이 소장에 도착하면 **신경이** 이자에 신호를 보내서 소화액을 내보내게 한다."

오태식 그럴듯한데요.

강 박사 그래서 그들은 확인해 보기로 했습니다. **소장으로 가는 신경을 전부 잘랐습니다.**

한소연 그럼 신호가 안 갈 거 아니에요?

강 박사 그런데 **소화액이 나왔습니다.**

윤재승 신경이 아니었군요.

강 박사 네. 그들은 소장 점막을 갈아서 즙을 낸 다음 그걸 혈관에 주사했습니다. 그랬더니 이번에도 소화액이 나왔어요. 그래서 결론을 냈습니다. **신호가 신경이 아니라 혈액을 타고 간다.** 그 물질에 '세크레틴'이라는 이름을 붙였고, 이런 물질을 통틀어 **호르몬**이라 부르기로 했습니다.

> **[용어] 호르몬 (hormone)**
> 그리스어 '자극하다, 흥분시키다(hormao)'에서 온 말. 스탈링이 1905년에 처음 썼다.
> **어떤 기관에서 만들어져 혈액을 타고 이동한 뒤, 멀리 있는 다른 기관에서 작용하는 화학 물질.**
> → **핵심 요건은 셋**: ① 특정 세포가 만든다 ② **혈액을 타고 간다** ③ 표적 세포에 **수용체**가 있어야 작용한다.
> 수용체가 없는 세포는 그 호르몬이 아무리 많이 지나가도 아무 반응을 하지 않는다.

강 박사 세 번째가 중요합니다. **호르몬은 혈액을 타고 온몸을 돕니다. 그런데 반응하는 건 수용체를 가진 세포뿐이에요.**

오태식 방송은 온 동네에 나가는데 라디오를 가진 집만 듣는 거네요.

강 박사 태식 님이 오늘도 비유를 만들어 주셨네요. 그리고 그 비유를 한 걸음 더 밀면 오늘의 주제가 나옵니다. **어떤 라디오는 대문 앞에 놓여 있고, 어떤 라디오는 안방 금고 속에 있습니다.**

4.2 두 세계를 가르는 선

강 박사 자, 오늘의 중심 표입니다.

[표 4-1] 호르몬을 가르는 하나의 기준 — 무엇에 녹는가

	수용성 세계	지용성 세계
녹는 곳	물(혈액)에 잘 녹는다	기름에 녹는다. 물에는 잘 안 녹는다
대표 선수	인슐린, 글루카곤, 성장호르몬, 아드레날린, 렙틴	코르티솔, 알도스테론, 에스트로겐, 테스토스테론, 갑상선호르몬, 비타민 D
세포막을 통과하나	**못 한다** (세포막이 기름이라서)	**통과한다** (세포막이 기름이라서)
수용체 위치	세포 **표면**	세포 **안**(세포질·핵)
혈액 속 이동	그냥 녹아서 다닌다	**운반 단백질에 실려** 다닌다
반응 속도	초~분	시간~일
효과 지속	짧다	길다
최종 작용	효소를 켜고 끈다	**유전자를 켜고 끈다**

한소연 어? 세포막이 기름이라서 지용성은 통과하고 수용성은 못 한다고요?

강 박사 소연 님, 그게 오늘의 열쇠 문장입니다. **세포막은 기름막입니다.**

[용어] 세포막 (cell membrane)
세포를 감싸는 껍질. 지질(기름 성분) 분자가 두 겹으로 나란히 서 있는 구조라 **지질 이중층**이라고 부른다. 두께는 약 5나노미터, 머리카락 굵기의 2만분의 1이다.
→ **왜 이게 중요한가**: 기름과 물은 안 섞인다. 그래서 **기름에 녹는 물질은 이 막을 그냥 통과하고, 물에 녹는 물질은 통과하지 못한다.** 물에 녹는 물질이 세포 안으로 들어가려면 반드시 전용 통로나 운반 단백질이 있어야 한다.

윤재승 그러니까 지용성 호르몬은 무단출입이 가능한 거군요.

강 박사 정확합니다. 그리고 그래서 지용성 호르몬은 **세포 안에서 수용체를 만납니다.** 그 수용체가 바로 **핵수용체**예요.

오태식 그러면 지용성 호르몬이 훨씬 강력한 거 아닙니까? 안까지 들어가니까.

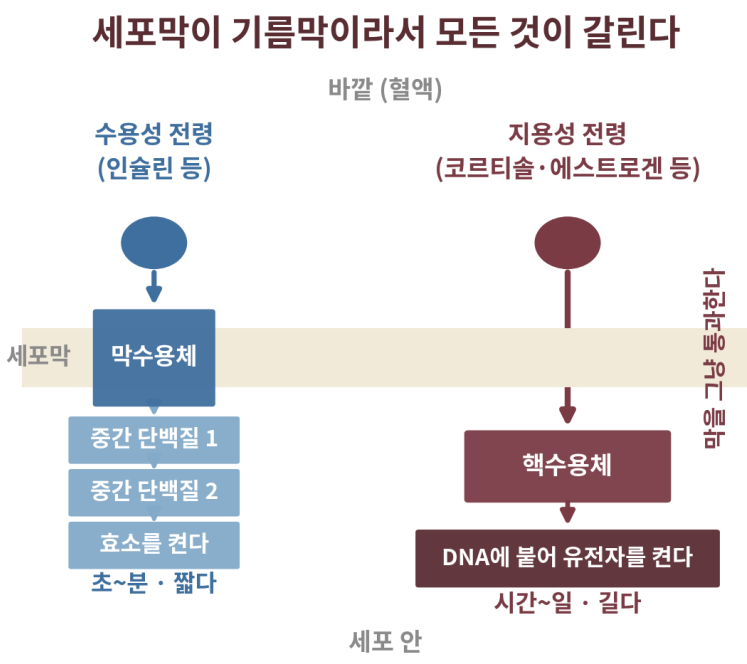
강 박사 강력하다기보다 **다르게 작동합니다.**

수용성 호르몬은 **빠르고 짧습니다.** 인슐린이 붙으면 몇 초 안에 포도당 통로가 세포 표면으로 나옵니다. 그리고 인슐린이 사라지면 곧 원상복귀돼요.

지용성 호르몬은 **느리고 깁니다.** 유전자를 켜서 새 단백질을 만들게 하니까, 효과가 나타나는 데 몇 시간이 걸리고, 한번 만들어진 단백질은 며칠 갑니다.

[표 4-2] 같은 일을 두 방식으로 — 혈당을 올린다면

	아드레날린 (수용성)	**코르티솔 (지용성)**
방식	이미 있는 효소를 **켠다**	효소를 만드는 **유전자를 켠다**
걸리는 시간	**수 초**	**1~수 시간**
지속	수 분	수 시간~수 일
비유	창고 문을 연다	**새 창고를 짓는다**



[그림 4-1] 두 세계의 전령 — 문 앞에서 멈추는 것과 안으로 들어가는 것
내분비학 표준 도해. 4장 참고문헌 종합.

4.3 지용성 세계의 전령들

강 박사 지용성 쪽을 한 명씩 소개하겠습니다. 이 여섯이 이 책의 주요 등장인물입니다.

[표 4-3] 지용성 전령 여섯과 그 자물쇠

전령	어디서 나오나	주된 일	자물쇠(핵수용체)
코르티솔	부신 겉질	스트레스 대응, 혈당·염증 조절	**GR**, MR
알도스테론	부신 겉질	나트륨 유지, 혈압	**MR**
에스트라디올	난소(폐경 후엔 지방 조직)	생식, 뼈, 혈관, 뇌	**ERα, ERβ**
테스토스테론	고환·부신	근육, 뼈, 성 기능	**AR**
갑상선호르몬 (T3/T4)	갑상선	전신 대사율의 다이얼	**TRα, TRβ**
활성 비타민 D	피부→간→콩팥에서 완성	칼슘, 뼈, 면역	**VDR**

한소연 비타민 D가 왜 호르몬이에요?

강 박사 좋은 질문입니다. **이름만 비타민이고 하는 일은 완전히 호르몬입니다.**

[용어] 비타민 D는 왜 호르몬인가
비타민의 정의 — 몸이 못 만들어서 **반드시 먹어야 하는** 미량 영양소.
호르몬의 정의 — 몸이 **만들어서** 혈액으로 보내 다른 기관에서 작용하는 물질.
비타민 D는 **햇빛을 받으면 피부에서 만들어집니다.** 그리고 간과 콩팥을 거쳐 활성형이 된 뒤 혈액을 타고 가서 VDR이라는 핵수용체에 붙습니다.
→ 그러니까 **정의상 호르몬**이다. 20세기 초 발견 당시 결핍병(구루병)을 막는 식품 성분으로 먼저 알려져서 '비타민'이라는 이름이 굳어졌을 뿐이다.

윤재승 여기가 이 책에 중요한 대목입니다. **밖에서 온 물질이 사람의 핵수용체에 직접 붙는 사례가 이미 존재한다**는 거니까요.

강 박사 정확합니다. 두 가지 선례가 있습니다.

[표 4-4] 음식에서 온 물질이 사람의 핵수용체에 붙는 확립된 사례

물질	어디서 오나	자물쇠	작동 농도	근거
활성 비타민 D	햇빛 + 음식(생선, 달걀)	VDR	**나노몰(nM)대**	🟢 확립
레티노산 (비타민 A 유도체)	음식(간, 당근의 베타카로틴)	RAR, RXR	**나노몰(nM)대**	🟢 확립
담즙산	몸이 만들고 장내 세균이 변형	FXR	마이크로몰(μM)대	🟢 확립
지방산·그 산물	음식과 지방 분해	PPAR	마이크로몰(μM)대	🟢 확립
진세노사이드	인삼	GR, ER, PPARγ 등 보고	**마이크로몰(μM)대**	🟡 유력~🟠 예비

오태식 맨 아랫줄만 등급이 다르네요.

강 박사 태식 님, 정확히 그게 이 책이 있는 이유입니다. **위의 네 줄은 확립입니다. 맨 아랫줄은 아직 아닙니다.** 그리고 위의 네 줄이 확립되었다는 사실이 맨 아랫줄을 **그럴듯하게** 만들지만, **증명하지는 못합니다.**

4.4 혈액 속의 완충 — 유리 호르몬

강 박사 지용성 호르몬에는 문제가 하나 있습니다. **혈액은 물인데 지용성 호르몬은 물에 잘 안 녹습니다.**

한소연 그럼 어떻게 다녀요?

강 박사 배를 탑니다. **운반 단백질**이라는 배예요.

[표 4-5] 주요 운반 단백질

운반 단백질	태우는 호르몬	실려 다니는 비율
CBG (코르티코스테로이드 결합 글로불린)	코르티솔	약 **80~90%**
SHBG (성호르몬 결합 글로불린)	테스토스테론, 에스트라디올	약 **60~80%**
TBG (갑상선호르몬 결합 글로불린)	T4, T3	약 **99% 이상**
알부민	위 전부를 느슨하게	나머지의 상당 부분

윤재승 갑상선호르몬은 99% 이상이 실려 있다고요? 그럼 실제로 일하는 건 1%도 안 되겠네요.

강 박사 윤 박사님, 그게 핵심입니다.

[용어] 유리 호르몬 가설 (free hormone hypothesis, 遊離 호르몬)
배에 실려 있는 호르몬은 일을 하지 않는다. 배에서 내려 혼자 떠다니는 것, 곧 **유리(자유) 호르몬**만이 세포 안으로 들어가 작용한다는 가설.
→ **왜 중요한가**: 혈액검사에서 나오는 '총 코르티솔'은 배에 실린 것까지 다 센 값이다. 실제로 일하는 것은 그중 **5~10%**뿐이다.
그래서 임신이나 경구 피임약 복용처럼 **운반 단백질 양이 변하는 상황**에서는, 총 호르몬 수치가 크게 변해도 유리 호르몬은 거의 그대로일 수 있다.

한소연 그럼 총 수치만 보면 오해할 수 있겠네요.

강 박사 자주 오해합니다. 그리고 **인삼 연구에서도 같은 문제가 나옵니다.** 인삼 성분 중 상당수도 혈액 속 단백질에 붙어서 다니거든요. **"혈중 농도가 이만큼 나왔다"는 값이, "자물쇠까지 갈 수 있는 양이 이만큼이다"와 다를 수 있습니다.** 9장에서 다시 다룹니다.

강 박사 배가 왜 필요한지도 정리하겠습니다.

> **운반 단백질이 하는 세 가지 일**
> ① **녹여 준다** — 물에 안 녹는 걸 혈액에 실어 나른다
> ② **완충한다** — 갑자기 확 올라가거나 확 떨어지지 않게 저수지 역할을 한다
> ③ **지켜 준다** — 간에서 너무 빨리 분해되거나 콩팥으로 빠져나가는 것을 막는다

4.5 문지기 효소 — 조직이 스스로 정한다

강 박사 지난주에 이상한 걸 하나 남겨 뒀습니다. 기억하시나요? **MR은 코르티솔에도 붙는데, 왜 콩팥에서는 알도스테론만 일을 하는가.**

오태식 아, 그러네요. 코르티솔이 알도스테론보다 혈액에 훨씬 많다고 하셨죠.

강 박사 백 배에서 천 배 많습니다. 그럼 콩팥의 MR은 늘 코르티솔에 점령당해 있어야 하는데, 실제로는 알도스테론이 일합니다. 왜일까요?

한소연 MR이 알도스테론을 더 좋아하나요?

강 박사 아닙니다. **결합력은 거의 같습니다.** 답은 수용체가 아니라 **조직에** 있었어요.

> **[용어] 11β-HSD2 (11베타-하이드록시스테로이드 탈수소효소 2형)**
> 콩팥, 대장, 침샘 등에 있는 효소. **코르티솔을 코르티손이라는 비활성 형태로 바꿔 버린다.**
> 즉 이 효소가 있는 조직에서는 **코르티솔이 MR에 닿기 전에 파괴된다.** 그래서 그곳의 MR은 알도스테론만 만난다.
> → 이 효소가 유전적으로 없는 사람은 코르티솔이 MR을 계속 켜서 **심한 고혈압**이 생긴다(겉보기 광물코르티코이드 과잉 증후군). 감초를 아주 많이 먹으면 이 효소가 억제되어 같은 일이 벌어질 수 있다.

윤재승 감초요?

강 박사 네. 감초의 글리시리진 성분이 이 효소를 막습니다. 실제로 감초를 많이 먹고 고혈압과 저칼륨혈증이 생긴 사례 보고가 여럿 있습니다. ● 확립

오태식 한약재가 그런 일을 할 수 있다는 거군요.

강 박사 태식 님, 그리고 이게 오늘의 두 번째 열쇠 문장입니다.

> **선택성은 수용체가 정하는 것이 아니라 조직이 정할 수도 있다.**

강 박사 이 원리가 인삼 이야기에도 그대로 적용됩니다. 어떤 성분이 어떤 수용체에 붙느냐만 보면 절반만 본 겁니다. **그 성분이 그 조직에 도달하는가, 그 조직에 그 성분을 파괴하는 효소가 있는가**를 함께 봐야 합니다.

4.6 수용성 세계의 대표 — 인슐린

강 박사 반대편 세계도 잠깐 봐야 합니다. 대표는 인슐린이에요.

> **[용어] 인슐린 (insulin)**
> 이자(췌장)의 베타세포에서 나오는 단백질 호르몬. 아미노산 51개로 이루어져 있다.
> **하는 일** — 혈액 속 포도당을 세포 안으로 들여보낸다. 그리고 남는 에너지를 **저장 모드**로 돌린다(지방 합성, 글리코겐 합성).
> → 인슐린을 '혈당 낮추는 호르몬'으로만 아는 경우가 많은데, 정확히는 **'저장하라'는 신호**다. 혈당이 내려가는 것은 그 결과다.

한소연 인슐린은 세포 안에 못 들어간다고 하셨죠?

강 박사 못 들어갑니다. 아미노산 51개짜리 단백질이라 물에 잘 녹고, 그래서 기름막을 통과할 수 없어요. 대신 세포 표면에 **인슐린 수용체**가 튀어나와 있습니다.

강 박사 인슐린이 그 수용체에 붙으면 **수용체의 세포 안쪽 부분이 모양을 바꾸면서 스스로 인산을 붙입니다.** 그러면 그 인산에 다음 단백질이 붙고, 또 그다음이 붙고 — 이게 릴레이처럼 이어집니다.

> **[용어] 신호전달 연쇄 (signaling cascade)**
> 세포 표면에서 받은 신호가 세포 안의 단백질들을 차례로 거치며 전달되는 과정. 폭포처럼 이어진다고 해서 '캐스케이드'라 부른다.
> → **왜 여러 단계를 거치나: 증폭하기 위해서다.** 한 단계마다 신호가 수십~수백 배로 커진다. 수용체 하나가 켜지면 최종적으로 수만 개의 분자가 움직인다.

윤재승 그리고 이 여러 단계가 **끼어들 지점이 많다**는 뜻이기도 합니다. 인슐린 저항성이 생기는 이유가 대개 그 중간 어딘가가 막혀서예요.

강 박사 정확합니다.

오태식 그럼 정리하면 이렇습니까? 수용성은 문 앞에서 벨을 누르고 안에 있는 사람들이 릴레이로 소식을 전한다. 지용성은 그냥 열쇠 들고 들어가서 금고를 직접 연다.

강 박사 태식 님, 그게 오늘 강의의 요약입니다.

창고 문을 여는 일과 새 창고를 짓는 일

	아드레날린 (수용성)	코르티솔 (지용성)
방식	있는 효소를 켠다	효소 유전자를 켠다
걸리는 시간	수 초	1~수 시간
효과 지속	수 분	수 시간~수 일
최종 결과	즉시, 그러나 짧게	느리게, 그러나 길게
비유	**창고 문을 연다**	**새 창고를 짓는다**

같은 목적(혈당을 올린다)을 두 방식으로 이룬다

[그림 4-2] 인슐린과 코르티솔 — 두 가지 신호 전달 방식
내분비 신호전달 표준 도해. 4장 참고문헌 종합.

4.7 지방도 장도 내분비 기관이다

강 박사 20세기 내내 내분비학의 지도는 이랬습니다. 뇌하수체, 갑상선, 부신, 이자, 난소·고환. 이 다섯이 호르몬을 내는 기관이라고요.

윤재승 그 지도가 1994년에 무너졌죠.

강 박사 렙틴 이야기 해 주시겠습니까?

윤재승 록펠러 대학의 프리드먼 연구팀이 아주 뚱뚱한 생쥐의 유전자를 추적해서, 그 생쥐한테 없는 유전자를 찾아냈습니다. 그 유전자가 만드는 단백질이 **렙틴**이었어요. 그리고 그건 **지방조직이 만들고 있었습니다.**

> **[용어] 렙틴 (leptin)**
> 그리스어 '마른(leptos)'에서 온 이름. **지방세포가 만들어 혈액으로 내보내는 호르몬**이다.
> **하는 일** — 뇌의 시상하부에 "우리 몸에 지방이 이만큼 있다"고 보고한다. 렙틴이 높으면 뇌는 식욕을 줄이고 에너지 소비를 늘린다.
> → **의미**: 지방은 단순한 저장 창고가 아니라 **자기 상태를 보고하는 내분비 기관**이다. 이 발견 이후 지방조직이 만드는 호르몬이 수십 종 확인되었고, 이를 통틀어 **아디포카인**이라 부른다.

한소연 그럼 살이 찌면 렙틴이 많아져서 덜 먹게 되는 거 아니에요?

윤재승 소연 님, 그래야 하는데 그렇게 안 됩니다. 비만한 사람은 렙틴이 **오히려 높습니다.** 그런데 뇌가 그 신호를 잘 못 읽어요. 이걸 **렙틴 저항성**이라고 합니다.

강 박사 그리고 여기에 인삼 연구가 하나 있습니다.

[근거 카드] Rb1과 렙틴 저항성 (Wu 등, 2014)

① **무엇을 했나** — 고지방 식이로 비만해진 생쥐에게 진세노사이드 Rb1을 투여했다.
② **무엇을 봤나** — 뇌의 염증 지표가 줄고 렙틴 저항성이 완화되었다고 보고되었다.
③ **사다리 위치 — 4칸(동물).** 🟠 예비
④ **주의** — 이 결과가 사람에게서 재현된 적은 없다. 그리고 생쥐에게 준 용량을 사람 체중으로 환산하면 시판 제품 섭취량보다 훨씬 많은 경우가 흔하다. 이 환산 문제는 9장에서 정면으로 다룬다.

강 박사 장도 마찬가지입니다. 장은 소화만 하는 기관이 아니에요.

[표 4-6] 장이 만드는 대표적 호르몬

호르몬	언제 나오나	하는 일
세크레틴	산성 죽이 십이지장에 오면	이자에서 중탄산염 분비
콜레시스토키닌(CCK)	지방·단백질이 들어오면	담즙 배출, 포만감
GLP-1	음식이 소장에 도달하면	인슐린 분비 증폭, 위 비움 지연, 포만감
그렐린	**위가 비면**	배고픔 신호

한소연 GLP-1은 요즘 살 빼는 주사 아니에요?

강 박사 맞습니다. 그 약이 바로 이 호르몬을 흉내 낸 것입니다. 그런데 여기서 오늘의 마지막 준비가 하나 됩니다. **GLP-1은 우리가 무엇을 먹느냐에 따라 나오는 양이 달라집니다.**

윤재승 그러니까 **먹는 것이 호르몬을 만든다**는 거죠.

강 박사 그리고 그 장에는 **세균이 100조 마리 살고 있습니다.** 그 세균들이 우리가 먹은 것을 바꿔 놓고요. 9장에서 이 세균들이 인삼 이야기의 주인공이 됩니다.

4.8 호르몬을 잰다는 것

강 박사 짧게 하나만 더 하겠습니다. 호르몬 수치를 읽을 때 조심할 것들입니다.

[표 4-7] 호르몬 측정의 다섯 가지 함정

함정	내용	예
① 시각	언제 쟀는지에 따라 값이 크게 다르다	코르티솔은 아침이 저녁의 3~5배
② 박동	계속 나오는 게 아니라 파도처럼 나온다	성장호르몬, LH는 한 시간 반마다 분출
③ 유리분율	총량과 일하는 양이 다르다	갑상선호르몬은 99% 이상이 배에 실려 있다
④ 국소 vs 전신	조직 안 농도와 혈액 농도가 다르다	뇌 안에서 따로 만들어지는 스테로이드가 있다
⑤ 감수성	같은 농도라도 수용체 수·상태에 따라 결과가 다르다	인슐린 저항성

오태식 그럼 피 한 번 뽑아서 나오는 숫자는 별로 못 믿겠네요.

강 박사 태식 님, "못 믿는다"기보다 **"그 숫자 하나만으로는 판단할 수 없다"**입니다. 그리고 이 다섯 가지가 인삼 임상 연구를 읽을 때도 그대로 적용됩니다. **"인삼이 코르티솔을 낮췄다"는 보고를 만나면, ①번부터 ⑤번까지 차례로 물어보십시오.**

4.9 인삼 성분은 어느 세계인가

강 박사 오늘의 마지막입니다. 진세노사이드는 어느 쪽 세계에 속할까요?

한소연 스테로이드랑 골격이 같으니까 지용성 아니에요?

강 박사 소연 님, 반은 맞습니다. **골격은 지용성입니다.** 그런데 그 골격에 **당이 여러 개 붙어 있습니다.**

[용어] 배당체와 아글리콘 (glycoside / aglycone)
배당체 — 어떤 분자에 **당이 붙어 있는 형태.** 진세노사이드 대부분이 여기 해당한다.
아글리콘 — 그 당을 **떼어 낸 알맹이 부분.** 진세노사이드의 아글리콘이 곧 다마란 골격 부분이다.
→ **왜 중요한가**: 당은 **물에 아주 잘 녹는다.** 그래서 당이 많이 붙을수록 물에 잘 녹고 기름막을 통과하기 어려워진다. **당을 떼어 낼수록 지용성이 커지고 세포 안으로 들어가기 쉬워진다.**

강 박사 숫자로 보시죠.

[표 4-8] 진세노사이드의 크기·지용성과 스테로이드 호르몬의 비교

물질	분자량(Da)	붙은 당 개수	계산상 지용성(logP)
에스트라디올	272	0	기름 쪽
코르티솔	362	0	중간
덱사메타손	392	0	중간
Rb1 (인삼의 대표 성분)	**1,109**	**4개**	약 −1.9 (**물 쪽**)
Rg1	**801**	2개	약 −1.1 (물 쪽)
Rg3 (홍삼에서 생김)	785	2개	약 +2.3 (기름 쪽)
화합물 K (장에서 생김)	**623**	**1개**	약 **+3.7** (기름 쪽)

윤재승 (표를 보며) 이거 대단히 중요한 표인데요. **Rb1은 물 쪽이고 화합물 K는 기름 쪽입니다.** 그럼 세포 안으로 들어가는 건 화합물 K겠네요.

강 박사 윤 박사님, 그 문장이 9장 전체의 결론입니다. 오늘 미리 말씀드리면 이렇습니다.

> **우리가 인삼에서 먹는 것과, 우리 몸의 자물쇠를 실제로 만나는 것은 다른 물질일 수 있다.**
> **인삼에 가장 많이 들어 있는 Rb1은 너무 크고 물에 잘 녹아서 몸에 잘 안 들어간다.**
> **그런데 장내세균이 당을 떼어 내면, 절반 크기의 기름에 잘 녹는 물질이 된다. 그것이 화합물 K다.**

오태식 그러니까 우리가 삼킨 게 그대로 일하는 게 아니라, 장에서 다시 만들어진 게 일한다는 겁니까?

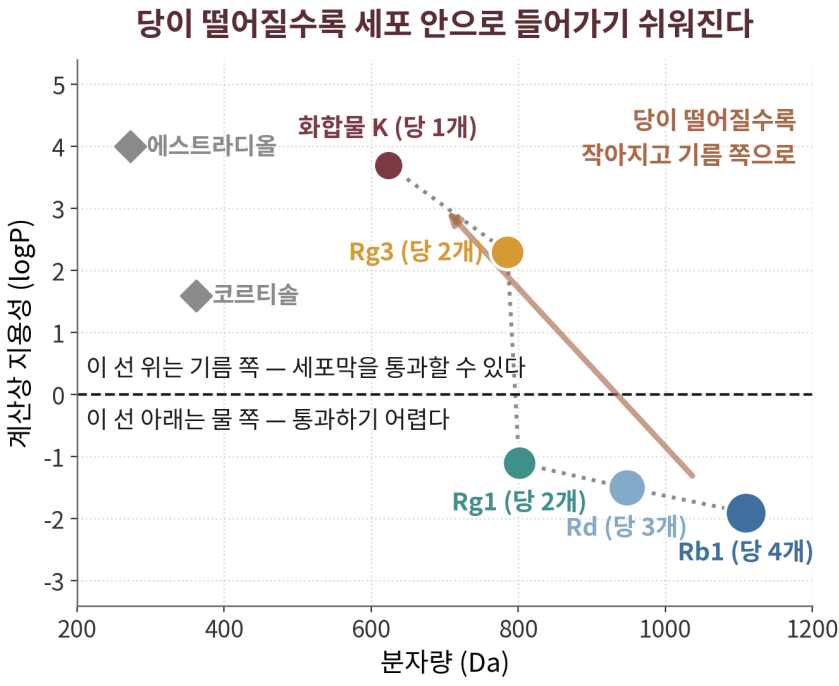
강 박사 태식 님. 그리고 그것이 **사람마다 다릅니다.**

한소연 사람마다요?

강 박사 소연 님. 어떤 사람은 그 변환을 잘하고, 어떤 사람은 거의 못 합니다. 인구의 **30% 정도는 거의 못 만든다**는 보고가 있어요.

한소연 그럼 그 사람들은 홍삼을 먹어도….

강 박사 그 이야기는 9장입니다. 오늘은 여기까지 하겠습니다.



[그림 4-3] 당이 떨어질수록 기름 쪽으로 — 진세노사이드의 물리화학적 변신

표 4-8의 분자량·logP 값을 도시. 원전 23장 표 23-1 및 Christensen (2009) 기반.

4.10 오늘의 정리

4장 요약

① 호르몬은 **혈액을 타고 가서 수용체를 가진 세포에만 작용하는** 화학 전령이다. ● 확립

② 호르몬을 가르는 결정적 기준은 하나다. **물에 녹느냐 기름에 녹느냐.** 세포막이 기름막이기 때문이다. ● 확립

③ 지용성 호르몬만 세포 안으로 들어가 **핵수용체**를 만나고, 유전자를 직접 조절한다. ● 확립

④ 지용성 호르몬은 대부분 **운반 단백질에 실려** 다니고, 배에서 내린 **유리 호르몬만 일한다.** ● 확립

⑤ 선택성은 수용체만 정하는 게 아니다. **조직에 있는 문지기 효소가 정하기도 한다**(11β-HSD2). ● 확립

⑥ **비타민 A와 D는 밖에서 온 물질인데 사람의 핵수용체에 나노몰 농도로 붙는다.** 이 선례가 진세노사이드 가설의 근거가 된다. ● 확립

⑦ 진세노사이드는 **골격은 지용성인데 당 때문에 수용성**이다. 당이 떨어질수록 지용성이 커진다. **Rb1(당 4개)은 물 쪽, 화합물 K(당 1개)는 기름 쪽이다.** ● 확립

한소연 오늘 제일 놀란 건, 우리가 먹은 게 그대로 작용하는 게 아니라는 거예요.

강 박사 소연 님, 그게 인삼 과학의 가장 중요한 발견 중 하나입니다. 그리고 그 발견이 **왜 사람마다 인삼 효과가 다른가**에 대한 가장 유력한 설명이기도 하고요.

오태식 다음 주는 드디어 그 자물쇠 이야기입니까?

강 박사 네. 다음 주부터 두 번에 걸쳐 **핵수용체 48종**을 해부합니다. 구조를 뜯어보고, 어느 자물쇠가 헐렁한지 가려낼 겁니다.

4장의 출처

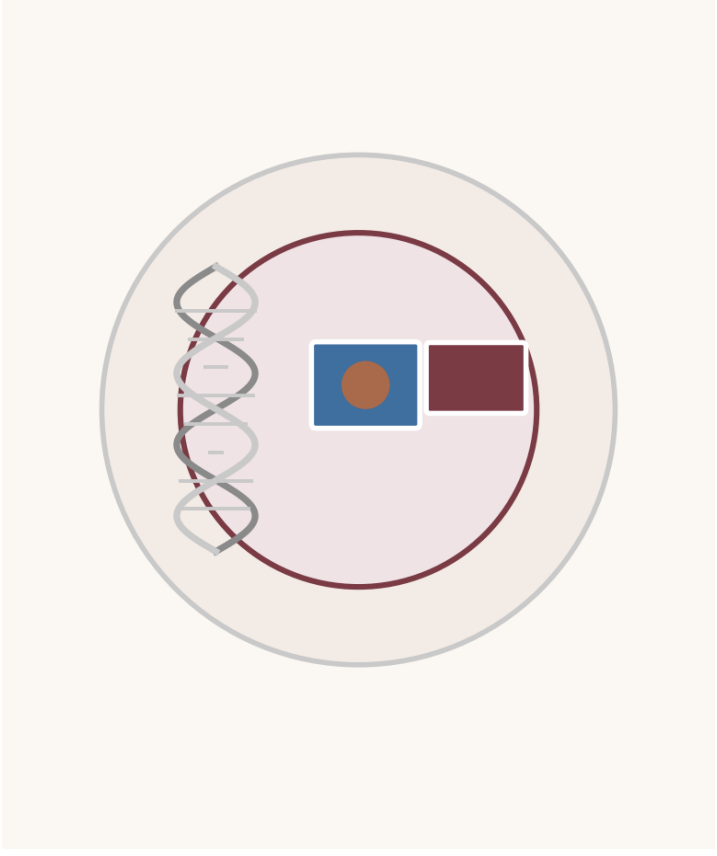
1. Beato, M. (1989). Gene regulation by steroid hormones. Cell, 56(3), 335-344. https://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90237-7
2. Bikle, D. D. (2020). The Free Hormone Hypothesis: When, Why, and How to Measure the Free Hormone Levels to Assess Vitamin D, Thyroid, Sex Hormone, and Cortisol Status. JBMR Plus, 5(1). https://doi.org/10.1002/jbm4.10418
3. Brent, G. A. (2012). Mechanisms of thyroid hormone action. Journal of Clinical Investigation, 122(9), 3035-3043. https://doi.org/10.1172/jci60047
4. 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
5. 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
6. 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
7. Evans, R. M. (1988). The Steroid and Thyroid Hormone Receptor Superfamily. Science, 240(4854), 889-895. https://doi.org/10.1126/science.3283939
8. 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
9. 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
10. Holick, M. F. (2007). Vitamin D Deficiency. New England Journal of Medicine, 357(3), 266-281. https://doi.org/10.1056/nejmra070553
11. 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

12. 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

13. 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

14. 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

5장 세포 안의 자물쇠



[그림 5-0] 세포 핵 속에서 DNA를 붙잡고 있는 단백질

다섯째 주. 강 박사가 자물쇠 하나와 열쇠 두 개를 탁자에 올려놓았다.

강 박사 오늘은 자물쇠를 뜯어보겠습니다. 진짜로 뜯어봐야 해요. 안이 어떻게 생겼는지 모르면 "인삼이 붙는다"는 말이 무슨 뜻인지도 알 수 없으니까요.

오태식 단백질 하나를 뜯어본다는 게 가능합니까?

강 박사 가능합니다. 그리고 그 방법 덕분에 노벨상이 여럿 나왔습니다. 오늘 마지막에 그 이야기도 하겠습니다.

이 장에서 다룰 것

① 핵수용체는 어떻게 발견되었나 — 한 단백질에서 초가족으로
② 48이라는 숫자와 이름 붙이는 규칙
③ **다섯 구역의 설계도** — 핵수용체의 공통 구조
④ 자물쇠의 방 — 리간드 결합 도메인과 **H12라는 스위치**
⑤ 스위치가 부르는 손님들 — 보조활성인자와 보조억제인자
⑥ 짝짓기의 문법 — 혼자, 둘씩, 그리고 **RXR이라는 허브**
⑦ 작동 방식 세 부류
⑧ 고아 입양의 연대기 — 거꾸로 선 내분비학
⑨ 이 책의 주연 여섯

한 문장으로 — 핵수용체 48종이 공유하는 구조를 해부하고, 리간드가 붙었을 때 실제로 무슨 일이 일어나는지를 원자 수준에서 확인합니다.

왜 이 장이 중요한가 — 10장에서 "인삼 성분이 정말 붙는가"를 채점할 때, **무엇을 재야 붙었다고 할 수 있는지**의 기준이 여기서 나옵니다. 특히 **H12라는 작은 나선의 자세**가 이 책 후반부의 핵심 개념입니다.

5.1 하나에서 마흔여덟으로

강 박사 1985년, 미국 솔크 연구소의 로널드 에번스 연구팀이 사람의 **당질코르티코이드 수용체(GR)** 유전자를 처음으로 읽어 냈습니다. 코르티솔을 받는 그 자물쇠요.

한소연 그때까지는 몰랐어요?

강 박사 있다는 건 알았습니다. 1960년대에 시카고 대학의 엘우드 젠슨이 방사성으로 표시한 에스트로겐을 쥐에게 주사했더니, 그게 자궁 세포 **핵 안에** 모이는 걸 봤거든요. 그래서 "핵 안에 뭔가 붙잡는 게 있다"는 걸 알았어요. 그런데 그게 뭔지는 몰랐습니다.

강 박사 1985년에 그 정체가 밝혀진 겁니다. 그리고 이듬해 흥미로운 일이 벌어졌어요. **갑상선호르몬 수용체 유전자를 읽었더니 GR과 아주 비슷하게 생겼습니다.**

윤재승 다른 호르몬을 받는데 구조가 비슷했다?

강 박사 네. 그리고 비타민 D 수용체, 레티노산 수용체, 에스트로겐 수용체 — 하나씩 읽을 때마다 **같은 집안**이라는 게 드러났습니다. 1988년에 에번스는 이 무리에 이름을 붙였어요. **핵수용체 초가족**입니다.

강 박사 그리고 2000년대 초 사람 유전체가 전부 읽히면서 최종 숫자가 나왔습니다.

[표 5-1] 종별 핵수용체 개수

생물	핵수용체 유전자 수
사람	**48종**
생쥐	49종
초파리	21종
예쁜꼬마선충 (선형동물)	**270종 이상**
효모	**0종** (없다)

오태식 어? 벌레가 사람보다 훨씬 많네요?

강 박사 태식 님, 그게 이 분야의 유명한 놀라움입니다. **복잡한 생물일수록 많은 게 아닙니다.** 예쁜꼬마선충은 세포가 959개밖에 없는데 핵수용체는 270종이 넘습니다.

윤재승 왜 그렇습니까?

강 박사 유력한 설명은 이겁니다. **그 벌레는 흙 속에서 온갖 낯선 화학물질을 만납니다.** 그래서 "이건 뭐지?"를 감지하는 장치를 잔뜩 늘렸다는 거예요. 우리는 대신 **면역계와 간의 해독 효소**를 발달시켰고요.

강 박사 그리고 효모에는 하나도 없습니다. **핵수용체는 다세포 동물이 되면서 생긴 장치**입니다. 세포들끼리 신호를 주고받을 필요가 생겼을 때요.

5.2 이름의 규칙

강 박사 48종의 이름은 두 가지 방식으로 부릅니다.

[표 5-2] 핵수용체 이름 붙이는 두 가지 방식

	관용명	계통명
예	GR (당질코르티코이드 수용체)	NR3C1
어떻게 붙였나	**발견할 때 붙인 별명.** 대개 결합하는 호르몬 이름에서 왔다	**친척 관계를 반영한 주소.** 1999년에 국제 위원회가 정리했다
장점	부르기 쉽다	헷갈리지 않는다, 친척 관계가 보인다
단점	같은 것을 여러 이름으로 부르는 혼란이 있었다	외우기 어렵다

[용어] 계통명 읽는 법 — NR3C1을 예로
NR = Nuclear Receptor (핵수용체)
3 = 3번 아과(subfamily). 스테로이드 수용체들이 모여 있는 가지.
C = 그 안의 C 그룹.
1 = 그 그룹의 첫 번째.
→ 그래서 GR = NR3C1, MR = NR3C2, PR = NR3C3, AR = NR3C4다. **번호가 이어져 있다는 것은 이들이 서로 아주 가까운 친척이라는 뜻**이다.

한소연 이름을 외워야 해요?

강 박사 전혀요. 이 책에 나오는 건 여섯 개뿐입니다. 다만 **번호가 가까우면 친척**이라는 규칙 하나는 기억해 주세요. 그 사실이 나중에 **"왜 하나의 열쇠가 여러 자물쇠에 걸치는가"**를 설명하니까요.

5.3 다섯 구역의 설계도

강 박사 자, 이제 뜯어봅니다. 핵수용체는 모양이 조금씩 달라도 **공통 설계도**를 갖고 있습니다.

[표 5-3] 핵수용체의 다섯 구역

구역	이름	하는 일	특징
A/B	N말단 구역	활성화 기능 1(AF-1)	길이가 제각각. **정해진 모양이 없다**
C	**DNA 결합 도메인 (DBD)**	**DNA의 특정 글자를 읽고 붙는다**	가장 잘 보존되어 있다. 아연 손가락 두 개
D	경첩 (hinge)	두 도메인을 잇는다. 핵으로 들어가는 신호	유연하다
E	**리간드 결합 도메인 (LBD)**	**호르몬이 들어오는 방.** 활성화 기능 2(AF-2)	12개의 나선. **여기가 오늘의 주인공**
F	C말단 꼬리	수용체마다 다르다. 없는 것도 있다	조절에 관여

오태식 C구역이 가장 잘 보존되어 있다는 게 무슨 뜻입니까?

강 박사 좋은 질문입니다. **진화하면서 거의 안 바뀌었다**는 뜻입니다. 사람의 GR과 물고기의 GR을 비교해도 이 구역은 거의 똑같아요.

윤재승 안 바뀌었다는 건 바뀌면 안 됐다는 뜻이겠죠.

강 박사 정확합니다. **DNA의 특정 글자를 정확히 읽어야 하니까요.** 여기가 틀리면 엉뚱한 유전자를 켭니다. 반대로 LBD는 상대적으로 많이 갈라졌습니다. **받아야 할 호르몬이 저마다 다르니까요.**

[용어] 아연 손가락 (zinc finger, 亞鉛 손가락)
단백질이 DNA를 붙잡는 데 쓰는 구조. 아연 원자 하나를 중심으로 아미노산들이 고리 모양으로 접혀서 **손가락처럼 튀어나온다.** 그 손가락 끝이 DNA의 홈에 들어가 글자를 읽는다.
핵수용체의 DBD에는 이 손가락이 **두 개** 있다. 하나는 어떤 글자를 읽을지 정하고, 다른 하나는 파트너 수용체와 손을 잡는 데 쓰인다.



[그림 5-1] 핵수용체의 다섯 구역 설계도

핵수용체 도메인 구조의 표준 도해. Giguère et al. (1986), Mangelsdorf et al. (1995) 기반.

5.4 자물쇠의 방 — LBD와 H12

강 박사 이제 오늘의 핵심입니다. **E구역, 리간드 결합 도메인**을 확대해 보겠습니다.

강 박사 이 구역은 **알파나선 12개**가 샌드위치처럼 세 겹으로 포개진 모양입니다. 그 겹 사이에 **빈 공간**이 있어요. 거기가 호르몬이 들어가는 방입니다.

> **[용어] 알파나선 (α-helix)**
> 단백질 사슬이 **나선 계단처럼 꼬여 있는 구조.** 단백질을 이루는 가장 흔한 부분 구조 중 하나다.
> 핵수용체의 LBD에는 이 나선이 12개 있고, 번호로 H1부터 H12까지 부른다.

강 박사 그리고 **마지막 12번 나선, H12가 이 책에서 가장 중요한 부품입니다.**

> **[용어] H12 (Helix 12, AF-2 나선)**
> 리간드 결합 도메인의 **맨 끝에 달린 짧은 나선.** 경첩처럼 움직인다.
> **리간드가 들어오면 H12가 방 위로 덮이면서 뚜껑이 된다.** 그런데 이 뚜껑이 덮이는 순간, 수용체 표면에 **새로운 홈**이 하나 생긴다. 그 홈에 다음 손님(보조활성인자)이 붙는다.
> → **핵심**: H12가 **어느 자세를 취하느냐**가 유전자를 켤지 끌지를 결정한다. 이 작은 나선 하나가 스위치다.

한소연 뚜껑이 덮이면 홈이 생긴다고요?

강 박사 소연 님, 이 부분이 정말 아름답습니다. 그림으로 설명해 볼게요.

강 박사 손을 컵 모양으로 만들어 보세요. 그게 리간드가 들어가는 방입니다. 이제 다른 손으로 그 위를 덮으세요. 그 덮는 손이 H12입니다.

한소연 (따라 하며) 네.

강 박사 그런데 덮는 순간, **두 손 사이 바깥쪽에** 새로운 골짜기가 생기죠. 그 골짜기가 보조활성인자가 붙는 자리입니다.

오태식 그러니까 뚜껑을 덮어야 비로소 다음 사람을 부를 수 있는 자리가 만들어지는 거군요.

강 박사 태식 님. 그것이 핵수용체 작동의 전부입니다.

강 박사 그리고 여기서 결정적인 관찰이 나옵니다. **H12의 자세는 켜짐/꺼짐 두 가지가 아니라 연속적입니다.**

[표 5-4] H12의 자세와 그 결과 — 다섯 등급

리간드의 종류	H12의 자세	부르는 손님	유전자가 켜지는 정도	대표 예
완전 작용제	방 위에 딱 덮인다	보조활성인자를 강하게	**100%**	에스트라디올–ERα
부분 작용제	**어정쩡한 중간 자세**	활성인자와 억제인자가 왔다 갔다	**20~60%**	타목시펜–ERα (자궁에서)
완전 길항제	밀려나서 홈을 막아 버린다	아무도 못 붙는다	**0%**	풀베스트란트–ERα
조직 선택적 조절자	조직마다 다른 자세	그 조직에 많은 손님이 붙는다	**0~80%** (조직마다)	랄록시펜–ERα
역작용제	억제 자세로 고정	보조억제인자를 적극 부른다	**기저보다 낮게**	미페프리스톤–GR

윤재승 세 번째 줄과 두 번째 줄의 차이가 흥미롭습니다. 같은 방에 들어가는데 결과가 정반대네요.

강 박사 윤 박사님, 그게 타목시펜의 이야기입니다. 유방암 치료제로 쓰이는 약인데요.

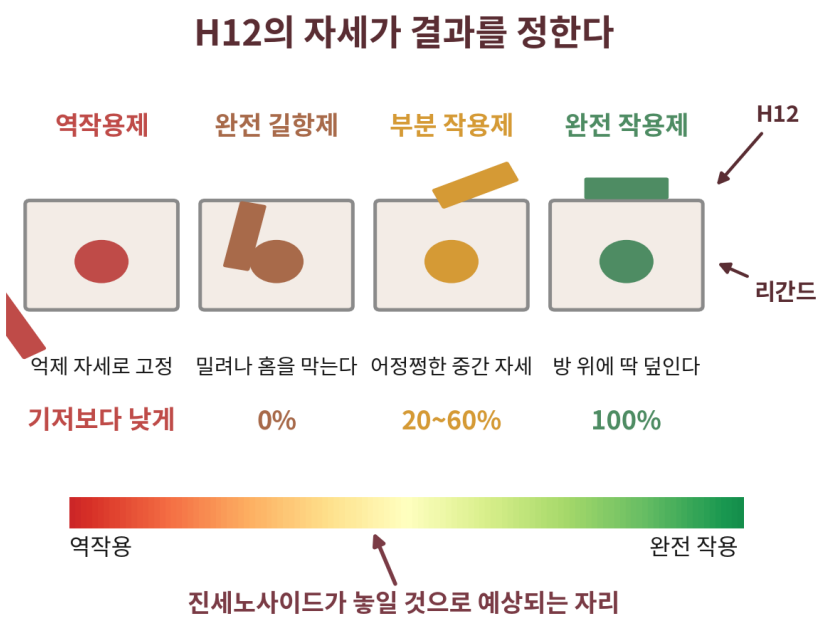
타목시펜은 유방에서는 에스트로겐 작용을 막습니다. 그래서 유방암을 억제해요. **그런데 자궁에서는 오히려 에스트로겐처럼 작용합니다.** 그래서 자궁내막이 두꺼워지는 부작용이 있습니다.

한소연 같은 약인데요?

강 박사 같은 약, 같은 수용체입니다. 다른 건 **그 조직에 어떤 손님(보조인자)이 많이 있느냐**예요.

강 박사 그리고 — 여러분, 이 문장이 오늘의 결론입니다.

> **약하게 붙는 물질은 대개 '부분 작용제'가 된다.**
> **부분 작용제는 '약한 효과'가 아니라 '다른 효과'를 낸다. 조직에 따라 부호까지 뒤집힐 수 있다.**
> **진세노사이드가 핵수용체에 붙는다면, 가장 가능성 높은 자리가 바로 이 부분 작용제 자리다.**



[그림 5-2] H12의 다섯 자세 — 켜짐과 꺼짐 사이의 연속 스펙트럼

Brzozowski et al. (1997), Shiau et al. (1998)의 결정 구조 자료를 개념적으로 재구성.

5.5 손님들 — 보조인자

강 박사 방금 '손님'이라고 했는데, 정확한 이름이 있습니다.

> **[용어] 보조활성인자와 보조억제인자 (coactivator / corepressor)**
> 핵수용체 혼자서는 유전자를 못 켠다. **다른 단백질들을 불러 모아야** 켜진다.
> **보조활성인자** — 리간드가 붙어 H12가 덮이면 그 홈에 붙는다. 대표는 SRC-1, SRC-2, SRC-3, 그리고 CBP/p300. 이들은 **히스톤에 아세틸기를 붙이는 효소**를 데려온다.
> **보조억제인자** — 리간드가 없거나 길항제가 붙었을 때 붙는다. 대표는 NCoR과 SMRT. 이들은 **아세틸기를 떼는 효소(HDAC)**를 데려온다.

오태식 히스톤이 뭡니까?

강 박사 좋은 질문입니다.

> **[용어] 히스톤과 크로마틴 (histone / chromatin)**
> 사람 세포 하나에 든 DNA를 다 펴면 길이가 **약 2미터**다. 그걸 지름 5마이크로미터짜리 핵 안에 넣어야 한다.
> 해결책은 **실패에 감기**다. **히스톤**이라는 공 모양 단백질에 DNA를 감아 놓는다. 이렇게 감긴 상태 전체를 **크로마틴**이라 부른다.
> → **왜 중요한가**: **꽉 감긴 부분은 읽을 수 없다.** 유전자를 켜려면 그 부분을 **느슨하게 풀어야** 한다. 히스톤에 아세틸기가 붙으면 느슨해지고, 떼면 다시 조여진다.

한소연 아, 그러니까 유전자를 켠다는 게 실을 푸는 거였네요.

강 박사 소연 님, 정확합니다. 그리고 핵수용체는 **어디를 풀지 지정하는 손**이에요. 실제로 푸는 일은 데려온 효소가 합니다.

강 박사 여기서 중요한 사실 하나. **보조인자는 양이 정해져 있습니다.**

윤재승 아, 그럼 경쟁이 일어나겠군요.

강 박사 윤 박사님, 그게 11장의 핵심입니다. **하나의 수용체가 보조인자를 많이 가져가면 다른 수용체가 쓸 게 줄어듭니다.** 그러면 한쪽이 올라갈 때 다른 쪽이 내려갑니다.

오태식 시소네요.

강 박사 그게 시소의 첫 번째 기전입니다.

5.6 혼자, 둘씩, 그리고 RXR

강 박사 핵수용체는 DNA에 붙을 때 혼자 붙는 경우가 드뭅니다. 대개 **둘이 짝을 지어** 붙어요.

[표 5-5] 짝짓기의 세 가지 문법

방식	뜻	대표	DNA 위의 배열
동종이량체	같은 것 둘이 짝	GR-GR, ER-ER	서로 마주 보는 회문 배열
이종이량체	다른 것 둘이 짝. **한쪽은 거의 항상 RXR**	PPAR-RXR, VDR-RXR, TR-RXR	같은 방향으로 나란히
단량체	혼자 붙는다	일부 고아 수용체	짧은 서열 하나

[용어] RXR (레티노이드 X 수용체)
비타민 A의 유도체를 받는 핵수용체. 그런데 이 수용체의 진짜 중요성은 **자기 일보다 남의 파트너 역할**에 있다.
최소 11종의 다른 핵수용체가 RXR과 짝을 지어야만 DNA에 붙는다. PPARα·γ·δ, LXRα·β, FXR, PXR, CAR, VDR, RAR, TR이 전부 RXR을 필요로 한다.
→ **그래서 RXR은 핵수용체 신호망의 허브이자 병목이다.** 세포 안의 RXR 양은 정해져 있으므로, **한 파트너가 RXR을 많이 가져가면 나머지가 쓸 RXR이 줄어든다.**

한소연 그럼 RXR이 부족하면 여러 개가 동시에 안 되는 거예요?

강 박사 소연 님, 정확합니다. 그리고 이게 실제 약에서 사고로 나타난 적이 있습니다.

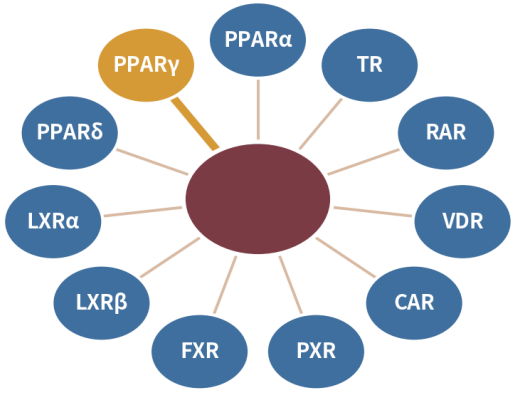
[근거 카드] 벡사로텐의 갑상선 부작용 — 시소의 교과서적 사례

① **무엇** — 벡사로텐은 RXR을 강하게 켜는 항암제다. 피부 T세포 림프종에 쓴다.
② **무슨 일이 벌어졌나** — 이 약을 쓴 환자 27명을 추적했더니 **13명(48%)에게서 중추성 갑상선기능저하증**이 생겼다. 갑상선자극호르몬(TSH)이 기준치보다 50% 넘게 떨어졌다.
③ **왜** — 벡사로텐이 RXR을 붙잡아 가니까, **갑상선호르몬 수용체(TR)가 쓸 RXR이 모자라졌다.** TR이 일을 못 하자 뇌하수체가 TSH를 못 만든 것이다.
④ **또 하나** — 같은 약에서 환자의 **60% 이상이 중성지방 상승**을 겪었고, 일부는 기준치의 2~5배까지 올라갔다.
⑤ **사다리 위치 — 6칸(사람, 반복 확인).** ● 확립

윤재승 이건 약의 결함이 아니라 배선의 결과군요.

강 박사 윤 박사님, 그게 11장에서 제가 하고 싶은 말의 전부입니다. **부작용은 약이 서툴러서 생기는 게 아닙니다. 그물망이 원래 그렇게 생겼기 때문에 생깁니다.**

RXR은 허브이자 병목이다



벡사로텐 사례

RXR을 강하게 켜자

갑상선호르몬 수용체가 쓸 RXR이 모자랐다

환자 27명 중 13명(48%) 중추성 갑상선기능저하증

최소 11종이 같은 RXR을 나눠 쓴다 — 한쪽이 많이 가져가면 나머지가 모자란다

부작용은 약의 결함이 아니라 배선의 결과다

[그림 5-3] RXR 허브 — 한 파트너가 많이 가져가면 나머지가 모자란다

개념 도해. 벡사로텐 사례 수치는 Sherman et al. (1999), Duvic et al. (2001) 기반.

5.7 작동 방식 세 부류

강 박사 48종을 작동 방식으로 나누면 세 부류입니다.

[표 5-6] 핵수용체 세 부류

부류	리간드가 없을 때 어디 있나	짝	대표	특징
I형 (스테로이드형)	**세포질**에서 샤페론에 싸여 대기	자기끼리 둘	GR, MR, ER, AR, PR	호르몬이 오면 껍질을 벗고 **핵으로 이동**
II형 (RXR 짝형)	**이미 핵 안 DNA 위에** 앉아 있다	RXR과 둘	TR, RAR, VDR, PPAR, LXR, FXR	리간드가 없으면 **억제 인자를 붙잡고 꺼 놓는다**
III·IV형 (고아형)	다양	다양	ERR, Rev-erb, ROR, HNF4	리간드 없이도 작동하는 것이 많다

오태식 두 번째가 재미있네요. 리간드가 없을 때 그냥 노는 게 아니라 **꺼 놓는** 일을 한다는 거죠?

강 박사 태식 님, 정확합니다. **II형 수용체는 스위치가 아니라 브레이크에 가깝습니다.** 평소에 유전자를 눌러 놓다가, 리간드가 오면 브레이크를 놓아 줍니다.

한소연 그럼 첫 번째랑 반응 속도가 다르겠네요.

강 박사 다릅니다. I형은 세포질에서 핵까지 이동해야 하니 몇 십 분이 걸립니다. II형은 이미 자리에 있으니 더 빠릅니다.

> **[용어] 샤페론 복합체 (chaperone complex)**
> I형 수용체가 리간드를 기다리는 동안 감싸고 있는 단백질 무리. 대표는 **HSP90**(열충격단백질 90).
> **하는 일** — ① 수용체를 리간드가 들어올 수 있는 모양으로 유지한다 ② 리간드가 없을 때 핵으로 못 가게 붙잡는다.
> → 리간드가 붙으면 이 복합체가 풀리고 수용체가 핵으로 이동한다. **대기실의 관리인** 같은 역할이다.

5.8 고아 입양의 연대기

강 박사 재미있는 이야기를 하나 하겠습니다. 핵수용체 48종 중에 **처음 발견됐을 때 무엇이 붙는지 몰랐던 것들**이 있습니다.

한소연 자물쇠는 찾았는데 열쇠를 모른다?

강 박사 네. 이런 걸 **고아 수용체**라고 불렀습니다.

> **[용어] 고아 수용체 (orphan receptor, 孤兒受容體)**
> 유전자 서열은 핵수용체가 분명한데 **어떤 물질이 붙는지 모르는 수용체.** 1990년대에는 48종 중 절반 이상이 고아였다.
> **입양(adoption)** — 나중에 그 수용체에 붙는 물질이 밝혀지면 '입양되었다'고 표현한다.

윤재승 그럼 연구 순서가 거꾸로군요. 보통은 물질을 먼저 알고 수용체를 찾는데.

강 박사 윤 박사님, 그래서 이걸 **'거꾸로 선 내분비학'**이라고 부릅니다. 그리고 이 거꾸로 된 접근이 놀라운 발견들을 낳았어요.

[표 5-7] 고아 입양의 주요 사례

수용체	발견 연도	입양된 리간드	밝혀진 일
PPARα	1990	지방산과 그 유도체	지방을 태우는 프로그램의 지휘자
PPARγ	1994	지방산 유도체	지방세포를 만드는 스위치. **당뇨약의 표적**
LXR	1996	옥시스테롤(콜레스테롤 산화물)	**콜레스테롤 수위 감지기**
FXR	1999	담즙산	담즙산 합성의 되먹임 조절자
PXR	1998	온갖 낯선 화합물	**약물 대사의 세관**

오태식 지방산이 유전자 스위치를 켠다고요?

강 박사 태식 님, 그게 이 시기 최대의 개념 전환이었습니다. **지방산은 연료인 줄만 알았는데, 신호이기도 했습니다.** 2장에서 윤 박사님이 말씀하신 '영양소의 네 번째 역할'이 이거예요.

윤재승 그리고 이게 인삼 이야기에 중요한 이유가 있습니다.

강 박사 말씀해 주시죠.

윤재승 이 입양된 수용체들은 자물쇠 구멍이 아주 넓습니다. 지방산 하나만 받는 게 아니라 온갖 지질을 다 받아요. 그러니까 **낯선 물질도 들어갈 자리가 있다**는 뜻이죠.

강 박사 정확합니다. 그리고 그게 다음 시간의 주제입니다.

5.9 이 책의 주연 여섯

강 박사 48종 중에 이 책에서 계속 나올 여섯을 정리하겠습니다. 이 표는 앞으로 계속 참조하실 겁니다.

[표 5-8] 이 책의 주연 여섯

약어	정식 이름	계통명	자기 리간드	주로 하는 일	인삼과의 관계
GR	당질코르티코이드 수용체	NR3C1	코르티솔	스트레스, 혈당, 염증 억제	Rg1의 결합·활성 보고 (🟡)
MR	광물코르티코이드 수용체	NR3C2	알도스테론, 코르티솔	나트륨, 혈압, 해마 기능	GR과의 교차 가능성 (🔴)
ERα/β	에스트로겐 수용체	NR3A1/2	에스트라디올	생식, 뼈, 혈관, 뇌	Rg1의 ERE 활성 보고 (🟡)
PPARγ	퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 감마	NR1C3	지방산 유도체	지방 분화, 인슐린 감수성, 염증	Rb1·화합물 K·Rg3 보고 (🟠)
PXR	프레그난 X 수용체	NR1I2	매우 다양	약물 대사 유도	구조상 유력 후보 (🔴)
RXR	레티노이드 X 수용체	NR2B1	9-cis 레티노산	**위 여럿의 필수 파트너**	시소의 축

한소연 오른쪽 칸의 등급이 다 다르네요.

강 박사 소연 님, 이 오른쪽 칸을 채우는 것이 10장의 일입니다. 오늘은 자물쇠들의 이름표만 붙여 둔 것입니다.



[그림 5-4] 핵수용체 48종의 지도와 이 책의 주연 여섯

계통 분류는 Nuclear Receptors Nomenclature Committee (1999), 발현 지도는 Bookout et al. (2006) 기반.

5.10 구조를 본다는 것

강 박사 마지막으로, "H12가 이렇게 움직인다"는 걸 어떻게 알았을까요?

오태식 현미경으로 봅니까?

강 박사 일반 현미경으로는 안 보입니다. 원자 크기가 너무 작아요. 대신 **X선 결정학**을 씁니다.

> **[용어] X선 결정학 (X-ray crystallography)**
> 단백질을 정제해서 **결정(結晶)으로 만든 뒤**, 거기에 X선을 쬐어 흩어지는 무늬를 분석해서 원자 위치를 계산하는 방법.
> **분해능(Å, 옹스트롬)** — 얼마나 세밀하게 보이는지를 나타내는 값. **1 Å = 100억분의 1미터.** 2.0 Å이면 원자 하나하나가 구별될 정도다.
> → 1995년부터 핵수용체 LBD의 결정 구조가 쏟아져 나왔고, 그 덕분에 **"에스트로겐이 붙으면 H12가 덮이고, 타목시펜이 붙으면 H12가 밀려난다"**는 것이 그림으로 확인되었다.

윤재승 그럼 진세노사이드와 핵수용체가 붙어 있는 결정 구조도 있습니까?

강 박사 (잠시 멈추고) **없습니다.**

한소연 하나도요?

강 박사 제가 아는 한, **진세노사이드가 핵수용체 리간드 결합 도메인에 붙어 있는 상태를 원자 수준에서 찍은 구조는 아직 보고된 적이 없습니다.**

오태식 그럼 붙는다는 걸 어떻게 압니까?

강 박사 태식 님. **그 질문이 10장 전체입니다.** 간접 증거는 여럿 있습니다. 밀어내기 실험, 리포터 실험, 계산 예측. 그런데 **가장 직접적인 사진은 아직 없습니다.**

강 박사 그리고 저는 이 사실을 강의에서 반드시 말합니다. 왜냐하면 — 인삼 논문에서 "결합한다(binds to)"라고 쓴 문장의 상당수가 **컴퓨터 계산만을 근거로** 하고 있기 때문입니다.

윤재승 그건 예측이지 측정이 아니죠.

강 박사 정확합니다. 10장에서 그 구별을 아주 자세히 하겠습니다.

5.11 오늘의 정리

5장 요약

① 사람의 핵수용체는 **48종**이다. 생쥐는 49종, 초파리는 21종, 예쁜꼬마선충은 270종이 넘고, 효모에는 없다. ● 확립

② 모두 **다섯 구역의 공통 설계도**를 갖는다. DNA를 읽는 구역(DBD)은 거의 안 변했고, 호르몬을 받는 구역(LBD)은 많이 갈라졌다. ● 확립

③ LBD의 맨 끝에 있는 **H12**가 스위치다. 리간드가 들어와 H12가 덮이면 **보조활성인자가 붙는 홈이 생긴다.** ● 확립

④ H12의 자세는 **켜짐/꺼짐 두 가지가 아니라 연속**이다. 어정쩡한 자세를 만드는 리간드를 **부분 작용제**라 하고, 그 결과는 **조직에 따라 부호까지 달라질 수 있다.** ● 확립

⑤ 보조인자의 양은 정해져 있어서 **수용체들끼리 경쟁한다.** 여기서 **시소**가 나온다. ● 확립

⑥ **RXR은 11종 이상의 파트너에게 필요한 허브이자 병목**이다. 벡사로텐의 갑상선 부작용이 그 결과다. ● 확립

⑦ **진세노사이드가 핵수용체에 붙어 있는 결정 구조는 아직 없다.** 이 공백이 인삼 연구의 가장 큰 미해결 지점이다. ● (없다는 사실 자체가 확립)

한소연 오늘은 그 손 컵 만들기가 제일 기억에 남아요.

강 박사 (웃으며) 소연 님, 그 동작 하나만 기억하시면 이 책의 절반은 아신 겁니다.

오태식 다음 주는요?

강 박사 48개 자물쇠 중에 **어떤 게 헐렁한지** 가려낼 겁니다. 인삼 성분처럼 크고 어정쩡한 물질이 들어갈 수 있는 자물쇠가 따로 있거든요.

5장의 출처

1. Benoit, G., Cooney, A., Giguere, V., Ingraham, H., Lazar, M., Muscat, G., et al. (2006). International Union of Pharmacology. LXVI. Orphan Nuclear

Receptors. Pharmacological Reviews, 58(4), 798-836. https://doi.org/10.1124/pr.58.4.10

2. 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
3. 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
4. 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
5. Brzozowski, A. M., Pike, A. C. W., Dauter, Z., Hubbard, R. E., Bonn, T., Engström, O., et al. (1997). Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. Nature, 389(6652), 753-758. https://doi.org/10.1038/39645
6. Darimont, B. D., Wagner, R. L., Apriletti, J. W., Stallcup, M. R., Kushner, P. J., Baxter, J. D., et al. (1998). Structure and specificity of nuclear receptor–coactivator interactions. Genes & Development, 12(21), 3343-3356. https://doi.org/10.1101/gad.12.21.3343
7. Duvic, M., Hymes, K., Heald, P., Breneman, D., Martin, A. G., Myskowski, P., et al. (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
8. Evans, R. M. (1988). The Steroid and Thyroid Hormone Receptor Superfamily. Science, 240(4854), 889-895. https://doi.org/10.1126/science.3283939
9. 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
10. Giguère, 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

11. 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

12. Hollenberg, S. M., Weinberger, C., Ong, E. S., Cerelli, G., Oro, A., Lebo, R., et al. (1985). Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. Nature, 318(6047), 635-641. https://doi.org/10.1038/318635a0

13. Hörlein, A. J., Näär, A. M., Heinzel, T., Torchia, J., Gloss, B., Kurokawa, R., et al. (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

14. 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

15. 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

16. 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

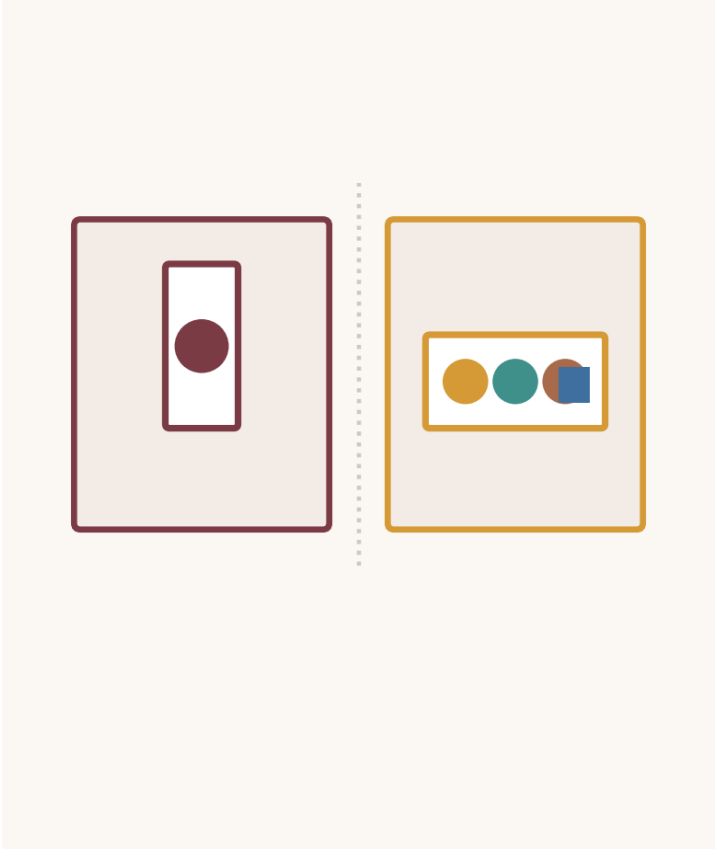
17. Kamei, Y., Xu, L., Heinzel, T., Torchia, J., Kurokawa, R., Gloss, B., et al. (1996). A CBP Integrator Complex Mediates Transcriptional Activation and AP-1 Inhibition by Nuclear Receptors. Cell, 85(3), 403-414. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81118-6

18. Mangelsdorf, D. J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schütz, G., Umesono, K., 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

19. 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

20. Sherman, S. I., Gopal, J., Haugen, B. R., Chiu, A. C., Whaley, K., Nowlakha, P., et al. (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

6장 두 종류의 자물쇠



[그림 6-0] 나란히 놓인 두 개의 자물쇠 — 하나는 구멍이 좁고 하나는 넓다

여섯째 주. 강 박사가 칠판에 큰 원과 작은 원을 그렸다.

강 박사 오늘은 한 가지만 하겠습니다. **48개 자물쇠 중에 어떤 게 헐렁한지 가려내는 일**입니다.

오태식 자물쇠가 헐렁하다는 게 좋은 겁니까 나쁜 겁니까?

강 박사 태식 님, 그건 누구 입장이냐에 따라 다릅니다. **몸 입장에서는 위험하고, 인삼 입장에서는 기회입니다.**

> ### 이 장에서 다룰 것
>
> ① 주머니의 기하학 — 자물쇠 구멍의 부피를 재 본다
> ② 스테로이드 가족 다섯 형제 — 좁고 깊은 자물쇠들
> ③ 에스트로겐 수용체 — 둘이 나눠 맡은 광역시
> ④ **SERM** — 같은 약이 조직마다 반대로 작동하는 실전 사례
> ⑤ 대사 센서 무리 — 넓고 얕은 자물쇠들
> ⑥ 국경의 세관 — PXR과 CAR, 그리고 세인트존스워트 사건
> ⑦ **왜 이 영토가 인삼의 무대인가**
>
> **한 문장으로** — 핵수용체를 '좁고 깊은 주머니'와 '넓고 얕은 주머니' 두 부류로 나누고, 크고 어정쩡한 인삼 성분이 어느 쪽에 들어갈 가능성이 높은지를 예측합니다.
>
> **왜 이 장이 중요한가** — 10장에서 인삼 성분의 결합 증거를 채점할 때, **어느 수용체를 우선 후보로 삼아야 하는가**의 기준이 여기서 나옵니다. 그리고 이 장은 **예측**을 세우는 장입니다. 예측을 먼저 세우고 나중에 데이터와 맞춰 보는 것이 순서를 지키는 방법입니다.

6.1 주머니의 기하학

강 박사 5장에서 리간드가 들어가는 방을 봤죠. 그 방의 크기를 실제로 재 본 사람들이 있습니다. 결정 구조에서 빈 공간의 부피를 계산하는 거예요.

[용어] 옹스트롬 세제곱 (Å³)
아주 작은 부피의 단위. **1 Å = 100억분의 1미터**이고, Å³은 그 세제곱, 곧 부피다.
감이 안 잡히실 텐데, 기준을 하나 드리면 — **에스트라디올 분자 하나의 부피가 약 245 Å³**이다. 그러니까 주머니 부피가 450 Å³이면 에스트라디올이 딱 들어가고 조금 남는 정도다.

[표 6-1] 주요 핵수용체의 리간드 주머니 부피

수용체	주머니 부피 (Å³)	자기 리간드	자기 리간드 분자량	외부 물질을 받는 정도
ERα	약 **450**	에스트라디올	272 Da	중간
MR	약 **500**	알도스테론	360 Da	낮다
CAR	약 **525**	안드로스탄올	276 Da	중간
GR	약 **600**	코르티솔	362 Da	중간
PPARγ	약 **1,300**	지방산 유도체	300~400 Da	**넓다**
PXR	**1,150~1,540**	정해진 것이 없다	—	**매우 넓다**

한소연 어? PXR은 다른 것들의 세 배네요.

강 박사 소연 님, 정확합니다. 그리고 이 표를 한 문장으로 요약하면 이렇습니다.

핵수용체는 두 부류로 갈린다.
① **좁고 깊은 주머니** — 자기 호르몬 하나에 정밀하게 맞춰져 있다. 스테로이드 수용체들.
② **넓고 얕은 주머니** — 비슷한 계열의 여러 분자를 두루 받는다. 대사 센서들.

윤재승 왜 그렇게 갈렸습니까?

강 박사 하는 일이 다르기 때문입니다.

스테로이드 수용체는 **호르몬 하나를 정확히 알아들어야** 합니다. 코르티솔과 알도스테론을 헷갈리면 큰일 나죠. 그래서 자물쇠 구멍을 정확히 그 열쇠 모양으로 깎았습니다.

대사 센서는 반대입니다. **"지방산이 많은가 적은가"**를 알면 되지, 어떤 지방산인지는 별로 중요하지 않아요. 지방산 종류가 수십 가지인데 각각 수용체를 만들 수는 없잖아요. 그래서 **아무 지방산이나 웬만하면 들어가게** 넓게 만들었습니다.

오태식 하나는 도장이고 하나는 그물이네요.

강 박사 태식 님, 훌륭한 비유입니다.



[그림 6-1] 주머니의 기하학 — 좁고 깊은 것과 넓고 얕은 것
결정 구조에서 보고된 주머니 부피값(표 6-1) 기반 개념 도해.

6.2 좁고 깊은 쪽 — 스테로이드 다섯 형제

강 박사 좁은 쪽부터 봅시다. 다섯 형제입니다.

[표 6-2] 스테로이드 수용체 다섯 형제

약어	이름	자기 리간드	대표 표적 조직	이 자물쇠를 노리는 약
GR	당질코르티코이드 수용체	코르티솔	거의 모든 조직	프레드니솔론, 덱사메타손
MR	광물코르티코이드 수용체	알도스테론	콩팥, 심장, 해마	스피로놀락톤(막는 약)
ERα/β	에스트로겐 수용체	에스트라디올	자궁, 유방, 뼈, 혈관, 뇌	타목시펜, 랄록시펜
AR	안드로겐 수용체	테스토스테론	근육, 전립선, 피부	비칼루타미드(막는 약)
PR	프로게스테론 수용체	프로게스테론	자궁, 유방	경구 피임약 성분

강 박사 이 다섯은 **서로 아주 가까운 친척**입니다. 5장에서 계통명이 NR3C1, NR3C2, NR3C3, NR3C4로 이어진다고 했죠.

한소연 가깝다는 게 문제가 되나요?

강 박사 됩니다. **자물쇠 구멍이 비슷하게 생겼으니 열쇠가 넘어갈 수 있어요.**

[표 6-3] 형제들 사이의 리간드 넘어감 — 실제 사례

물질	원래 표적	그런데 여기에도 붙는다	임상적 결과
코르티솔	GR	**MR** (거의 같은 세기로)	4장의 문지기 효소가 필요한 이유
프로게스테론	PR	**MR** (막는 쪽으로)	임신 중 나트륨 균형에 관여
스피로놀락톤 (이뇨제)	MR	**AR, PR**	남성에서 여성형 유방 부작용
미페프리스톤	PR	**GR** (강하게 막는다)	쿠싱증후군 치료에도 쓴다

윤재승 이건 부작용의 목록이자 배선의 지도군요.

강 박사 정확합니다. 그리고 이 표가 인삼 이야기에도 그대로 적용됩니다. **진세노사이드가 GR에 붙는다면, MR에도 붙을 가능성이 높습니다.** 왜냐하면 GR

과 MR의 리간드 결합 도메인은 아미노산 서열이 **약 57%가 같기** 때문입니다.

오태식 그건 아직 확인 안 된 거죠?

강 박사 태식 님이 이제 제 대사를 뺏으시네요. 네, 🔴 **가설**입니다.

6.3 에스트로겐 수용체 — 둘이 나눠 맡은 광역시

강 박사 다섯 중 하나만 자세히 보겠습니다. 소연 님 어머니 이야기와 직접 연결되는 자물쇠니까요.

한소연 에스트로겐이요?

강 박사 네. 그런데 여기 반전이 하나 있습니다. **1996년까지 사람들은 에스트로겐 수용체가 하나인 줄 알았습니다.**

윤재승 ERβ가 그때 발견됐죠.

강 박사 스웨덴 연구팀이 쥐 전립선에서 새로운 에스트로겐 수용체를 찾았습니다. 그래서 기존 것을 ERα, 새것을 ERβ라 부르게 됐어요.

[표 6-4] ERα와 ERβ — 둘의 분업

	ERα	ERβ
많은 곳	자궁, 유방, 간, 뼈, 지방	난소, 전립선, 대장, 폐, 혈관, 뇌 일부, 면역세포
대체로 하는 일	**증식을 촉진**하는 쪽	**증식을 억제**하는 쪽인 경우가 많다
유방암과의 관계	종양 성장에 관여	ERα 작용을 견제한다는 보고
발견 연도	1986	**1996**

한소연 둘이 반대로 작동하는 거예요?

강 박사 항상은 아니지만 **자주 그렇습니다.** 그래서 어떤 조직에서 에스트로겐이 무슨 일을 할지는 **그 조직에 α와 β가 어떤 비율로 있느냐**에 달려 있습니다.

강 박사 그리고 여기가 중요한데 — **식물에서 온 에스트로겐 유사 물질들은 대개 ERβ 쪽을 더 좋아한다는 보고가 있습니다.**

윤재승 콩의 이소플라본 말씀이시죠.

강 박사 네. 그리고 인삼의 Rg1에 대해서도 에스트로겐 유사 활성이 보고돼 있습니다. 그 이야기를 하겠습니다.

> **[근거 카드] Rg1의 에스트로겐 유사 활성 (Chan 등, 2002)**
>
> ① **무엇을 했나** — 삼칠삼(Panax notoginseng)에서 얻은 Rg1을 사람 유방암 세포주(MCF-7)에 처리하고, 에스트로겐이 켜는 유전자 스위치(ERE 리포터)가 켜지는지 봤다.
> ② **결과 — 0.1~10 μM 농도에서 유의하게 켜졌다.** 최대 활성 수준은 에스트라디올의 약 60~80%에 달했다.
> ③ **그런데 — 그 수준에 도달하는 데 필요한 농도가 에스트라디올보다 수천 배 높았다.**
> ④ **사다리 위치 — 3칸(세포 활성)**. 직접 결합을 잰 데이터(SPR, ITC)는 이 연구에 없다. ● 유력(세포 수준)
>
> **왜 이 카드가 중요한가** — 이 결과는 "인삼이 여성 호르몬처럼 작용한다"는 주장의 가장 자주 인용되는 근거다. 그런데 **켜지긴 켜지되 수천 배 진해야 켜진다**는 사실이 함께 인용되는 경우는 드물다.

한소연 그럼 갱년기에 홍삼이 좋다는 말은….

강 박사 소연 님, 그 답은 12장입니다. 다만 오늘 하나만 말씀드리면 — **세포 실험의 '에스트로겐 유사 활성'과 '갱년기 증상 개선'은 사다리에서 세 칸 떨어져 있습니다.**

6.4 SERM — 조직마다 다른 얼굴

강 박사 이제 5장에서 예고한 이야기를 마무리하겠습니다.

[용어] SERM (선택적 에스트로겐 수용체 조절제, selective estrogen receptor modulator)
같은 수용체(ER)에 붙는데 조직마다 다르게 작동하는 물질. 어떤 조직에서는 에스트로겐을 막고, 어떤 조직에서는 에스트로겐처럼 작용한다.
왜 가능한가 — 이 물질이 붙으면 H12가 **어정쩡한 중간 자세**를 취한다. 그러면 어떤 손님(보조인자)이 붙을지가 **그 조직에 무엇이 많은지**에 따라 결정된다.

[표 6-5] 두 가지 SERM의 조직별 얼굴

조직	타목시펜	랄록시펜
유방	**막는다** (유방암 치료·예방)	**막는다**
뼈	유지하는 쪽	**유지한다** (골다공증 치료제)
자궁내막	**자극한다** (자궁내막암 위험 상승)	자극하지 않는다
혈액응고	위험 상승	위험 상승
갱년기 홍조	악화시킬 수 있다	악화시킬 수 있다

오태식 같은 종류의 약인데 자궁에서 다르네요.

강 박사 태식 님, 그 차이가 분자 하나의 **곁가지 모양** 차이에서 나옵니다. 랄록시펜의 곁가지가 H12를 좀 더 확실히 밀어내거든요.

강 박사 그리고 이게 오늘 두 번째 열쇠 문장입니다.

분자의 작은 구조 차이가 조직 수준에서 정반대의 결과를 낳을 수 있다.
그러므로 "이 물질이 이 수용체에 붙는다"는 문장만으로는 그 물질이 몸에서 무슨 일을 할지 예측할 수 없다.

윤재승 이건 인삼에 아주 중요한 지적입니다. 진세노사이드는 종류가 150가지가 넘는데, 그중 몇 개는 켜는 쪽이고 몇 개는 끄는 쪽일 수 있다는 거니까요.

강 박사 윤 박사님, 실제로 그런 보고가 있습니다.

[근거 카드] 프로토파낙사트라이올은 PPARγ를 '막는다' (Zhang 등, 2014)

① **배경** — 진세노사이드가 PPARγ를 **켠다**는 보고가 여럿 있었다.
② **그런데** — 이 연구팀은 인삼에서 얻은 **프로토파낙사트라이올(PPT)**이 PPARγ의 **길항제**, 곧 **막는 물질**로 작동한다고 보고했다. 그리고 생쥐의 지방간을 완화시켰다.
③ **그래서** — 같은 인삼에서 나온 성분들이 **같은 수용체를 서로 반대 방향으로** 건드릴 수 있다.
④ **사다리 위치** — **3~4칸(세포·동물)**. 🟠 예비

한소연 인삼 안에서 서로 싸운다는 거예요?

강 박사 소연 님, "싸운다"보다 **"서로 완충한다"**가 더 정확할 겁니다. 그리고 그것이 11장에서 다룰 **적응소**라는 오래된 개념의 분자적 후보 설명입니다.

6.5 넓고 얕은 쪽 — 대사 센서들

강 박사 이제 넓은 쪽입니다. 이쪽이 오늘의 진짜 주인공이에요.

[표 6-6] 대사 센서 핵수용체들

수용체	무엇을 감지하나	켜지면 무슨 일	관련 약
PPARα	지방산 (공복 때 늘어난다)	**지방을 태운다.** 케톤 생성 촉진	피브레이트(중성지방 약)
PPARγ	지방산 유도체	**지방을 저장한다.** 인슐린 감수성 개선	티아졸리딘다이온(당뇨약)
PPARδ	지방산	근육에서 지방 산화	(개발 중)
LXRα/β	옥시스테롤 (콜레스테롤 산화물)	콜레스테롤을 **내보낸다.** 다만 간에서 지방 합성도 늘린다	(부작용으로 개발 난항)
FXR	담즙산	담즙산 합성을 **줄인다**	오베티콜산(담즙정체 치료)
VDR	활성 비타민 D	칼슘 흡수, 면역 조절	비타민 D 유도체
RAR	레티노산 (비타민 A)	세포 분화	이소트레티노인(여드름 약)

윤재승 여기 PPARα가 제 전공이랑 겹칩니다. 케톤을 만드는 유전자를 켜는 게 바로 이 수용체거든요.

강 박사 윤 박사님, 잠깐 설명해 주시겠습니까?

윤재승 굶거나 탄수화물을 크게 줄이면 지방조직에서 지방산이 나옵니다. 그 지방산이 간세포로 들어가서 **PPARα에 직접 붙습니다.** 그러면 PPARα가 케톤을 만드는 효소들의 유전자를 켭니다.

한소연 안 먹으면 몸이 알아서 스위치를 바꾸는 거네요.

윤재승 정확합니다. 그리고 그 스위치가 **핵수용체**라는 게 오늘 강의의 요점이죠. **먹는 방식이 유전자 발현을 바꾸는 가장 직접적인 경로가 바로 이겁니다.**

강 박사 그리고 인삼 이야기와의 접점이 여기 있습니다. **진세노사이드에 대해 가장 자주 보고된 핵수용체 표적이 PPARγ입니다.**

[표 6-7] 진세노사이드와 PPARγ — 보고된 것들

성분	보고된 효과	실험 모델	농도	사다리
Rb1	PPARγ2·C/EBPα 발현 증가, 지방 분화 **촉진**. 10 μM에서 지방 축적 약 56% 증가	3T3-L1 지방전구세포	10 μM	3칸 🟠
Rg3	AMPK 활성화, PPARγ **억제**, 지방 분화 **억제**	3T3-L1	—	3칸 🟠
화합물 K	PPARγ 활성 조절	지방세포·동물	10~30 μM	3~4칸 🟠
PPT (아글리콘)	**PPARγ 길항**	세포·생쥐	—	3~4칸 🟠

오태식 어떤 건 켜고 어떤 건 끈다니, 도대체 결론이 뭡니까?

강 박사 태식 님, 지금 이 표를 보고 답답하신 게 정상입니다. 그리고 **정직한 답은 "아직 모른다"입니다.**

다만 한 가지는 말씀드릴 수 있습니다. 이 표에서 **가장 큰 문제는 오른쪽에서 두 번째 칸**입니다.

한소연 농도요?

강 박사 네. **20~80 마이크로몰.** 그런데 사람이 홍삼을 먹었을 때 혈액에서 나오는 Rb1 농도는 **50~60 나노몰**입니다.

윤재승 …그럼 400배에서 1,600배 차이 나는데요.

강 박사 정확합니다. 이 간극이 9장의 주제입니다.

6.6 국경의 세관 — PXR과 CAR

강 박사 마지막으로 가장 넓은 자물쇠를 보겠습니다.

> **[용어] PXR (프레그난 X 수용체)와 CAR (구성적 안드로스탄 수용체)**
> 이 둘은 **낯선 물질을 감지하는 센서**다. 약, 식물 성분, 환경 화학물질, 오염물질이 몸에 들어오면 이들이 감지한다.
> **켜지면 무슨 일** — 간에서 **해독 효소(CYP3A4 등)와 배출 펌프**를 대량으로 만들어 낸다. 그러면 그 물질과 **함께 들어온 다른 물질까지 빠르게 분해되어 몸 밖으로 나간다.**
> → 그래서 이 둘은 **약물 상호작용의 주범**이다.

강 박사 PXR의 주머니가 왜 그렇게 넓은지 아세요? **미리 무엇이 들어올지 알 수 없기 때문입니다.**

오태식 그러니까 어떤 낯선 물질이든 일단 감지하려고 넓게 만든 거군요.

강 박사 정확합니다. 그래서 구조를 찍어 보면 리팜피신 같은 항생제와, 세인트존스워트의 하이퍼포린 같은 식물 성분이 **똑같은 주머니에** 들어가 있습니다. 화학적으로 전혀 다른 물질인데요.

> **[근거 카드] 세인트존스워트 사건 — 식물이 약을 무력화한 사례**
>
> ① **무엇** — 세인트존스워트(성 요한의 풀)는 우울감 개선 목적으로 널리 쓰이는 허브다.
> ② **무슨 일이 벌어졌나** — 이것을 함께 먹은 환자들에게서 **면역억제제(사이클로스포린) 혈중 농도가 떨어져 이식 장기 거부 반응**이 일어난 사례가 보고되었다. 경구 피임약, 항응고제, 일부 항암제에서도 같은 문제가 확인되었다.
> ③ **왜** — 세인트존스워트의 하이퍼포린이 **PXR을 강하게 켰다.** 그러자 간에서 CYP3A4가 대량으로 만들어졌고, 함께 먹은 약이 너무 빨리 분해되어 버렸다.
> ④ **사다리 위치 — 6칸(사람, 반복 확인).** 🟢 확립
>
> → **이 사건이 이 책에 중요한 이유 — "천연물이라서 안전하다"는 말이 성립하지 않는다는 것을 분자 수준에서 보여 준 사례**다. 그리고 진세노사이드에 대해서도 CYP 효소 억제 보고가 있다. 12장과 부록 C에서 다룬다.

한소연 인삼도 그런 문제가 있어요?

강 박사 소연 님, 있습니다. 그리고 세인트존스워트만큼 강하지는 않지만 **약을 드시는 분은 반드시 확인하셔야 합니다.** 12장에서 정확한 목록을 드리겠습니다.

6.7 왜 이 영토가 인삼의 무대인가

강 박사 오늘의 결론입니다. 지금까지 본 것을 표 하나로 정리하겠습니다.

[표 6-8] 진세노사이드는 어느 자물쇠에 들어갈 가능성이 높은가 — 구조 기반 예측

수용체	주머니 부피	진세노사이드가 들어갈 가능성	근거
PXR	1,150~1,540 Å³	**높음**	주머니가 크고 유연하며, 원래 낯선 물질을 받는 역할
PPARγ	약 1,300 Å³	**높음**	주머니가 크고 다양한 지질을 받는다
GR	약 600 Å³	**높음**	스테로이드 골격이 유사하다. 실제 보고도 있다
MR	약 500 Å³	중간	GR과 서열이 57% 같아서 교차 가능
CAR	약 525 Å³	중간	낯선 물질 센서이나 주머니 유연성이 제한적
ERα/β	약 450 Å³	**낮음~중간**	진세노사이드에는 ER이 좋아하는 **방향족 고리(A환)가 없다**

▲ 이 표에 대한 경고
이 표는 **구조로부터의 예측**이지 측정 결과가 아닙니다. ● **가설**입니다.
예측은 어디를 봐야 하는지를 알려 줄 뿐이고, 실제로 붙는지는 실험이 답해야 합니다. 그 실험의 채점표가 10장입니다.

윤재승 그런데 이 표에는 이상한 게 하나 있습니다. **예측상 가능성이 낮은 ER에서 실제 보고가 가장 화려하잖아요.**

강 박사 윤 박사님, 아주 날카로운 지적입니다. **예측과 데이터가 어긋나는 지점**이죠.

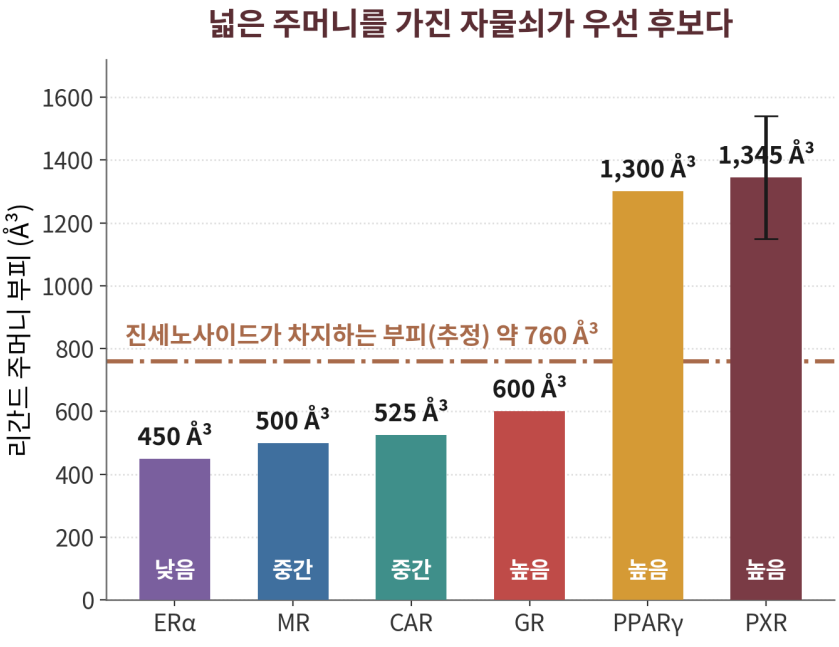
가능한 설명이 셋 있습니다.
① **예측이 틀렸다.** 방향족 고리 없이도 ER에 들어갈 방법이 있을 수 있다.
② **데이터가 간접적이다.** ERE 리포터가 켜졌다는 것이 곧 ER에 직접 붙었다는 뜻은 아니다. 다른 경로로 켜졌을 수 있다.
③ **연구가 편중되어 있다.** ER 실험이 하기 쉽고 관심이 많아서, ER 쪽 데이터만 많이 쌓였을 수 있다.

오태식 셋 중에 뭡니까?

강 박사 (웃으며) 태식 님, **모릅니다.** 그리고 이 셋을 가르는 실험이 아직 충분히 이루어지지 않았습니다. 그게 이 분야의 숙제입니다.

강 박사 마지막으로 이 장의 한 문장을 드리겠습니다.

> **진세노사이드는 분자량 600~1,100 Da으로, 호르몬(270~400 Da)의 2~4배 크기다.**
> **그러므로 좁고 깊은 자물쇠보다는 넓고 얕은 자물쇠에 들어갈 가능성이 크다.**
> **그리고 넓고 얕은 자물쇠는 대개 대사와 해독을 담당한다.**
> **인삼의 효과가 '대사·면역 쪽에서 자주 보고되는 것'과 이 구조적 예측은 서로 맞아떨어진다. 다만 맞아떨어진다는 것이 증명은 아니다.**



참고 — 한 분자가 차지하는 부피: 에스트라디올 245 Å³ · 코르티솔 320 Å³
막대 안 글자 = 진세노사이드가 들어갈 가능성(구조 기반 예측 — 아직 가설이다)

[그림 6-2] 자물쇠 부피와 열쇠 크기 — 진세노사이드는 어디에 들어가는가
표 6-1과 표 4-8의 값을 함께 도시. 예측은 원전 26.8절 논의를 대중판으로 재구성.

6.8 오늘의 정리

6장 요약

① 핵수용체의 리간드 주머니는 부피가 **450에서 1,540 Å³까지 세 배 넘게 차이** 난다. 🟢 확립

② **좁고 깊은 쪽**(스테로이드 수용체)은 호르몬 하나를 정밀하게 알아듣고, **넓고 얕은 쪽**(대사 센서)은 여러 지질을 두루 받는다. 🟢 확립

③ 형제 수용체들 사이에는 **리간드 넘어감**이 흔하다. GR과 MR의 리간드 결합 도메인은 서열이 약 57% 같다. 🟢 확립

④ **SERM**은 같은 수용체에 붙으면서 조직마다 다른 얼굴을 보인다. 그 원인은 **H12의 어정쩡한 자세**와 **조직마다 다른 보조인자 구성**이다. 🟢 확립

⑤ 인삼에서 나온 성분들이 **같은 수용체(PPARγ)를 서로 반대 방향으로** 건드린다는 보고가 있다. 🟠 예비

⑥ **PXR은 낯선 물질을 감지하는 세관**이며, 세인트존스워트 사건은 "천연물이라서 안전하다"가 성립하지 않음을 보여 준다. 🟢 확립

⑦ 구조로 예측하면 진세노사이드의 **우선 후보는 PXR, PPARγ, GR**이다. 그러나 이것은 예측이지 측정이 아니다. 🔴 가설

한소연 오늘은 PXR 이야기가 무서웠어요. 몸에 좋으라고 먹은 게 약을 무력화할 수도 있다니.

강 박사 소연 님, 그래서 12장이 있는 겁니다. 그리고 어머니께 뭘 사 드리기 전에 **드시는 약 목록부터** 확인하셔야 하는 이유이기도 하고요.

오태식 다음 주는 드디어 인삼입니까?

강 박사 네. 지금까지 여섯 번은 **무대와 자물쇠**를 세운 시간이었습니다. 다음 주부터 넉 달치 이야기, 그러니까 **열쇠 쪽**으로 넘어갑니다. 그리고 첫 질문은 이겁니다. **인삼은 왜 이런 물질을 만들었을까?**

6장의 출처

1. Bledsoe, R. K., Montana, V. G., Stanley, T. B., Delves, C. J., Apolito, C. J., McKee, D. D., et al. (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
2. 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
3. Ettinger, B. (1999). Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene<SUBTITLE>Results From a 3-Year Randomized Clinical Trial</SUBTITLE>. JAMA, 282(7), 637. https://doi.org/10.1001/jama.282.7.637
4. 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
5. Jones, S. A., Moore, L. B., Shenk, J. L., Wisely, G. B., Hamilton, G. A., McKee, D. D., et al. (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
6. Jordan, V. C. (2003). Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine. Nature Reviews Drug Discovery, 2(3), 205-213. https://doi.org/10.1038/nrd1031
7. 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
8. 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
9. Kliewer, S. A., Moore, J. T., Wade, L., Staudinger, J. L., Watson, M. A., Jones, S. A., 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

10. Nolte, R. T., Wisely, G. B., Westin, S., Cobb, J. E., Lambert, M. H., Kurokawa, R., et al. (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

11. 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

12. Hwang, J., Lee, M., Kim, H., Sung, M., Kim, H. Y., Kim, M. S., et al. (2008). 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

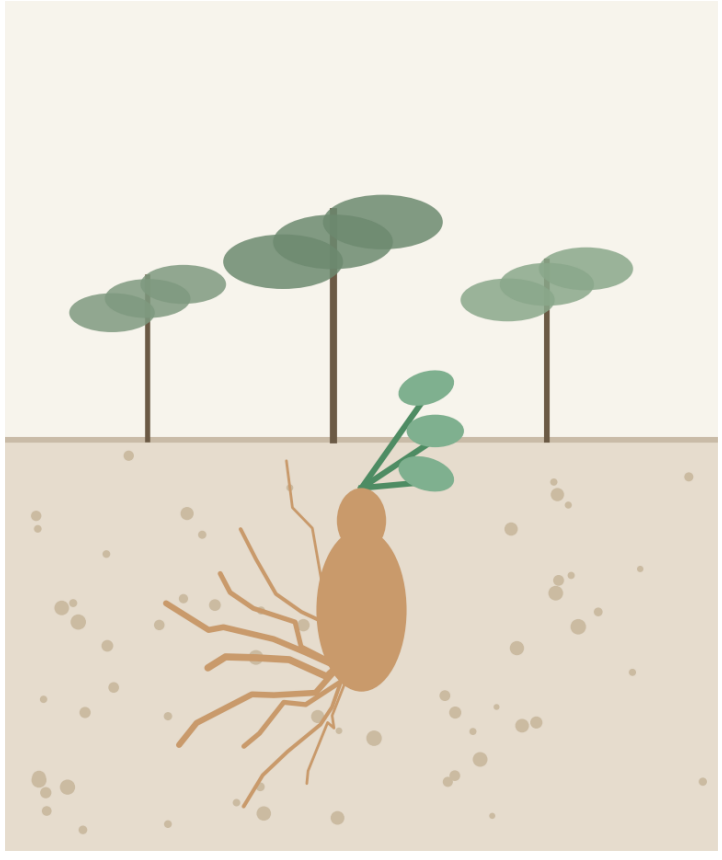
13. Shang, W., Yang, Y., Jiang, B., Jin, H., Zhou, L., Liu, S., et al. (2007). Ginsenoside Rb1 promotes adipogenesis in 3T3-L1 cells by enhancing PPARγ2 and C/EBPα gene expression. Life Sciences, 80(7), 618-625. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.10.021

14. Watkins, R. E., Maglich, J. M., Moore, L. B., Wisely, G. B., Noble, S. M., Davis-Searles, P. R., et al. (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

15. Watkins, R. E., Wisely, G. B., Moore, L. B., Collins, J. L., Lambert, M. H., Williams, S. P., et al. (2001). The Human Nuclear Xenobiotic Receptor PXR: Structural Determinants of Directed Promiscuity. Science, 292(5525), 2329-2333. https://doi.org/10.1126/science.1060762

16. Zhang, Y., Yu, L., Cai, W., Fan, S., Feng, L., Ji, G., et al. (2014). Protopanaxatriol, a novel PPARγ antagonist from Panax ginseng, alleviates steatosis in mice. Scientific Reports, 4(1). https://doi.org/10.1038/srep07375

7장 인삼이라는 식물



[그림 7-0] 그늘진 숲 아래, 흙 속으로 뻗은 인삼 뿌리

일곱째 주. 강 박사가 흙이 묻은 인삼 뿌리 하나를 다시 꺼냈다.

강 박사 오늘은 관점을 바꾸겠습니다. 지금까지 여섯 번은 **사람 몸**을 봤죠. 오늘부터는 **식물** 쪽에서 봅니다.

강 박사 그리고 오늘의 첫 질문은 이겁니다. **인삼은 왜 진세노사이드를 만들까요?**

한소연 사람 몸에 좋으라고… 는 아니겠죠?

강 박사 (웃으며) 소연 님, 그렇게 물어보시는 게 이미 답을 아신 겁니다. **식물은 우리 생각을 하지 않습니다.**

> ### 이 장에서 다룰 것
>
> ① 인삼이라는 식물 — 어떤 종들이 있고 어떻게 다른가
> ② 왜 만들었나 — 방어물질 가설과 그 **뜻밖의 반전**
> ③ 유전체가 준 답 — 유전자 중복이 만든 '열쇠 도서관'
> ④ 다마란 골격 — 스테로이드와 어디서 갈라졌는가
> ⑤ 두 계열 — PPD와 PPT, 그리고 하이드록시기 하나의 차이
> ⑥ **Rb1과 Rg1 — 시소의 축소판**
> ⑦ 150종이라는 숫자와 이름 붙이는 법의 비밀
> ⑧ 종마다 다른 시소 — 고려인삼·화기삼·삼칠
>
> **한 문장으로** — 인삼이 왜 이런 물질들을 갖게 되었는지를 진화와 유전체의 관점에서 설명하고, 그 결과로 생긴 성분들의 지도를 그립니다.
>
> **왜 이 장이 중요한가** — 인삼이 **하나의 물질이 아니라 150종이 넘는 물질의 혼합물**이며, 그중 일부는 서로 **반대 방향으로** 작용한다는 사실이 여기서 드러납니다. 이것이 "인삼의 효과"라는 말이 왜 늘 애매한지에 대한 화학적 답입니다.

7.1 인삼이라는 식물

강 박사 먼저 정리부터 하겠습니다. '인삼'이라는 말이 가리키는 게 여러 개예요.

[표 7-1] 인삼속(Panax)의 주요 종

우리말 이름	학명	주 산지	특징
고려인삼 / 인삼	Panax ginseng	한국, 중국 북동부	이 책이 주로 다루는 종
화기삼 / 미국삼	Panax quinquefolius	북미	다이올 계열이 훨씬 많다
삼칠 / 전칠	Panax notoginseng	중국 윈난성	트라이올 계열이 더 많다
죽절삼	Panax japonicus	일본	올레아난형 사포닌이 많다
시베리아인삼 (가시오갈피)	Eleutherococcus senticosus	시베리아	**인삼속이 아니다.** 진세노사이드가 없다

오태식 마지막 게 인삼이 아니라고요? 시베리아인삼이라고 파는데요.

강 박사 태식 님, **완전히 다른 식물입니다.** 두릅나뭇과라서 먼 친척이긴 하지만, 진세노사이드는 만들지 않아요. 이 책에서 다루는 이야기가 그 식물에는 적용되지 않습니다.

[용어] Panax라는 이름
학명 Panax는 그리스어 **'모든(pan)'과 '치료(akos)'**를 합친 말이다. 그러니까 **학명 자체가 '만병통치'라는 뜻**이다.
18세기 스웨덴 식물학자 린네가 붙인 이름인데, 당시 유럽에 전해진 동아시아의 평판이 그대로 학명이 된 것이다.
→ 이 책의 제목이 '만병통치'로 시작하는 이유가 여기 있다. **그 이름은 효능의 증명이 아니라, 평판의 기록이다.**

한소연 학명이 만병통치라니….

강 박사 소연 님, 그리고 우리가 열두 번에 걸쳐 하는 일이 **그 이름표를 벗기고 그 아래를 들여다보는 일**입니다.

강 박사 인삼의 생태도 잠깐 보시죠.

[표 7-2] 인삼이라는 식물의 생태적 특징

항목	내용	왜 중요한가
사는 곳	**숲 그늘.** 직사광선을 싫어한다	재배할 때 차광막이 필요하다
자라는 속도	**매우 느리다.** 수확까지 4~6년	성분 함량이 재배 연수에 따라 변한다
연작 장해	같은 땅에 다시 심으면 잘 안 된다	토양 미생물과의 관계가 관여한다
성분이 많은 부위	가는 뿌리와 뿌리 껍질	굵은 몸통보다 잔뿌리에 많다

윤재승 4년에서 6년이라는 건 상당한 투자네요. 그 사이에 병에 걸리면 다 잃는 거잖아요.

강 박사 윤 박사님, 그 지적이 오늘 두 번째 질문으로 이어집니다. **땅속에서 6년을 버텨야 하는 뿌리는 무엇으로 자신을 지킬까요?**

7.2 왜 만들었나 — 그리고 뜻밖의 반전

강 박사 표준적인 답은 **화학 방어**입니다.

> **[용어] 이차대사산물 (secondary metabolite, 二次代謝産物)**
> 식물이 살아가는 데 **직접 필요하지는 않은** 물질들. 광합성, 호흡, 성장에 쓰이는 것은 일차대사산물이라 한다.
> 이차대사산물은 대개 **환경에 대응하기 위한 것**이다. 곤충을 쫓고, 곰팡이를 막고, 자외선을 흡수하고, 이웃 식물의 성장을 방해한다.
> → 커피의 카페인, 고추의 캡사이신, 차의 카테킨, 마늘의 알리신이 모두 이차대사산물이다. **진세노사이드도 여기 속한다.**

오태식 그러니까 우리가 몸에 좋다고 먹는 게, 사실 식물이 벌레 쫓으려고 만든 거군요.

강 박사 태식 님, 대부분 그렇습니다. 그리고 이게 **왜 식물 성분이 사람에게 생물학적 활성을 갖는지**의 근본 이유예요. **원래 살아 있는 것을 건드리라고 만든 물질**이니까요.

강 박사 그런데 진세노사이드에는 반전이 있습니다.

> **[근거 카드] 진세노사이드가 병원균을 오히려 키웠다 (Nicol 등, 2003)**
> ① **예상** — 진세노사이드가 방어물질이라면, 인삼을 공격하는 토양 곰팡이의 성장을 **억제**해야 한다.
> ② **실제 결과** — 정제한 진세노사이드를 토양 병원균에 처리했더니, **일부 병원균은 오히려 성장이 촉진되었다.** 그것도 농도에 따라 달라졌다.
> ③ **그래서** — 진세노사이드는 **강한 단일 표적 살균 물질이 아니다.** 상대가 누구냐, 농도가 얼마냐에 따라 **효과의 부호가 바뀌는 약한 다표적 신호물질**에 가깝다.
> ④ **사다리 위치** — 식물병리 실험. 이 분야에서는 **확립** 수준의 관찰이다. 🟢

한소연 방어물질인데 적을 키운다고요?

강 박사 소연 님, 이 결과를 처음 봤을 때 저도 그랬습니다. 그런데 이게 **이 책 전체의 논지와 정확히 맞아떨어집니다.**

> **진세노사이드는 식물에서도 '강한 단일 표적 물질'이 아니었다.**
> **상대와 농도에 따라 부호가 바뀌는 '약한 다표적 물질'이었다.**
> **그리고 사람 몸에서도 정확히 같은 성질을 보인다.**

윤재승 식물에서의 성질이 동물에서도 유지된다는 게 우연은 아니겠군요.

강 박사 우연이 아닙니다. **분자가 같으니까요.** 분자의 성질은 상대가 곰팡이든 사람이든 크게 변하지 않습니다. 붙는 세기가 약하고, 붙을 수 있는 자리가 여러 곳이라는 성질이요.

7.3 유전체가 준 답 — 열쇠 도서관

강 박사 그럼 왜 한 가지가 아니라 150가지를 만들까요? 2017년과 2018년에 인삼의 유전체가 해독되면서 답이 나왔습니다.

[용어] 유전체 (genome, 遺傳體)
한 생물이 가진 **DNA 전체.** 유전자 하나하나가 아니라 그 생물의 설명서 전권을 말한다.
사람의 유전체는 약 30억 글자, **인삼은 약 34~36억 글자**로 사람보다 오히려 크다.

[용어] 전장유전체중복 (whole-genome duplication, WGD)
한 생물의 유전체 전체가 통째로 복사되는 사건. 식물에서는 드물지 않게 일어난다.
복사가 되면 같은 유전자가 두 벌이 된다. 한 벌은 원래 일을 계속하고, **남은 한 벌은 자유롭게 변형될 수 있다.** 이 남는 벌이 새로운 기능을 얻으면서 다양성이 생긴다.
→ 인삼은 **이질사배체**다. 유전체가 두 번 겹쳐 있는 상태(2n = 4x = 48)다.

강 박사 인삼 유전체를 읽었더니, **진세노사이드를 만드는 효소 유전자들이 대규모로 중복되어 있었습니다.**

[표 7-3] 진세노사이드 생합성 효소와 그 중복

효소 무리	하는 일	인삼에서
OSC (옥시도스쿠알렌 고리화효소)	사슬 모양 분자를 **고리 네 개**로 접는다	다마란 골격을 만든다
CYP (사이토크롬 P450)	정해진 위치에 **산소(수산기)를 붙인다**	여러 벌로 중복되어 위치가 다양해졌다
UGT (UDP-당전이효소)	정해진 위치에 **당을 붙인다**	여러 벌로 중복되어 붙는 자리가 다양해졌다

윤재승 아, 그러니까 조합이군요.

강 박사 정확합니다. **산소를 어디에 붙일지 고르는 효소가 여러 벌, 당을 어디에 몇 개 붙일지 고르는 효소가 여러 벌.** 그 조합이 150종을 만듭니다.

오태식 그럼 식물이 일부러 여러 종류를 만든 겁니까?

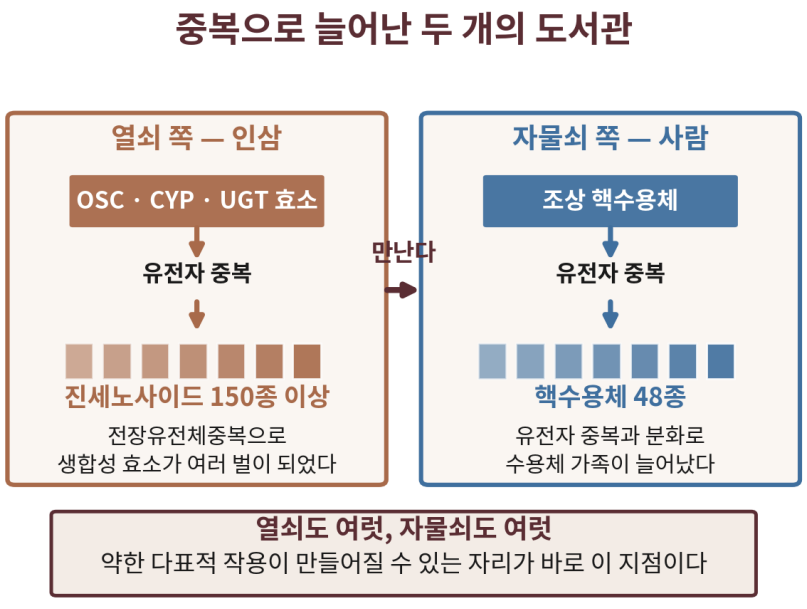
강 박사 태식 님, "일부러"는 아니고요. **유전자가 중복되면 변이가 쌓입니다. 그중 손해가 아닌 것은 그냥 남습니다.** 그래서 도서관이 자연스럽게 커진 겁니다.

강 박사 그리고 여기가 이 책에서 제가 가장 좋아하는 대목입니다.

> **5장에서 우리는 사람의 핵수용체 48종이 유전자 중복과 분화로 늘어났다는 것을 봤습니다.**
> **오늘 우리는 인삼의 진세노사이드 150종이 유전자 중복과 분화로 늘어났다는 것을 봅니다.**
> **자물쇠 쪽도 중복으로 늘었고, 열쇠 쪽도 중복으로 늘었습니다.**
> **약한 다표적 작용이 만들어지는 자리가 바로 이 두 도서관이 만나는 지점입니다.**

한소연 양쪽 다 여러 개니까 여러 조합이 생긴다는 거네요.

강 박사 소연 님, 그것이 이 책 제목의 분자적 답입니다.



[그림 7-1] 두 개의 도서관 — 자물쇠 48종과 열쇠 150종

핵수용체 계통 정보와 인삼 유전체 연구(Xu et al., 2017; Kim et al., 2018)를 종합한 개념 도해.

7.4 다마란 골격 — 어디서 갈라졌는가

강 박사 이제 화학으로 들어갑니다. 1장에서 예고한 그 골격이요.

강 박사 사람의 스테로이드와 인삼의 진세노사이드는 **같은 출발 물질**에서 갈라집니다.

[표 7-4] 갈라지는 지점

단계	사람	인삼
출발	아세틸-CoA (음식에서 온 탄소)	아세틸-CoA
↓	스쿠알렌	스쿠알렌
↓	**2,3-옥시도스쿠알렌**	**2,3-옥시도스쿠알렌 ← 여기까지 같다**
갈림길	라노스테롤 고리화효소	**다마렌다이올 합성효소**
↓	라노스테롤 → **콜레스테롤**	**다마렌다이올**
최종	코르티솔, 에스트라디올, 테스토스테론	Rb1, Rg1, Rg3, …

오태식 갈림길이 딱 하나네요?

강 박사 태식 님, 효소 하나입니다. **같은 재료를 어느 효소가 접느냐**에 따라 콜레스테롤이 되기도 하고 다마렌다이올이 되기도 합니다.

윤재승 접는 방식이 다르면 결과가 얼마나 달라집니까?

강 박사 고리 네 개가 붙은 배열(6-6-6-5)은 **똑같습니다.** 다른 건 두 가지예요.

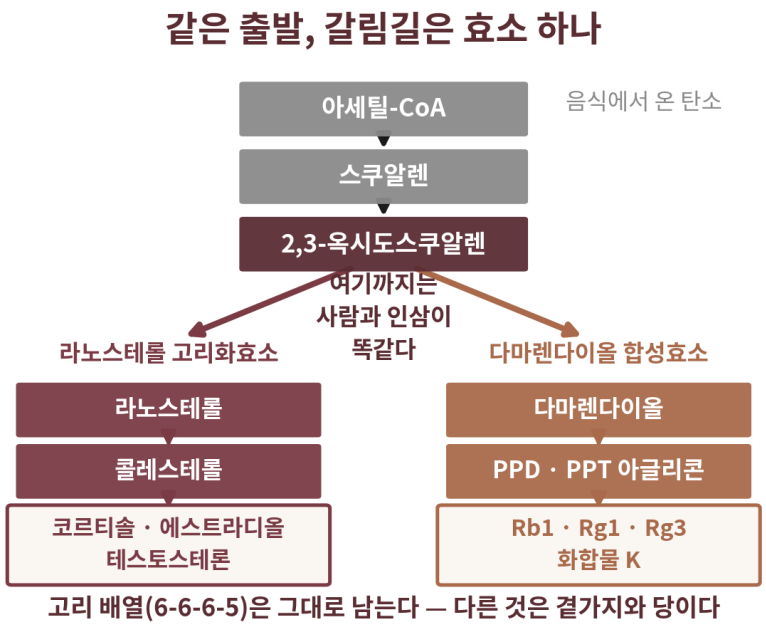
[표 7-5] 스테로이드와 다마란의 차이 두 가지

	스테로이드 (코르티솔)	다마란 (진세노사이드)
고리 배열	6-6-6-5	6-6-6-5 **(같다)**
① 곁가지	짧다	**C-17에 긴 이소프레닐 곁가지**가 달려 있다
② 당	없다	**여러 자리에 당이 붙어 있다**
분자량	270~400 Da	**600~1,100 Da**
물에 녹는 정도	잘 안 녹는다	당 때문에 **잘 녹는다**

강 박사 이 두 가지 차이의 결론이 6장에서 본 그 예측입니다. **골격이 닮았으니 스테로이드 수용체 근처에 갈 수는 있다. 그러나 크기와 곁가지 때문에 딱 맞물리지는 않는다.**

한소연 열쇠는 비슷한데 좀 크고 손잡이가 이상하게 생긴 거네요.

강 박사 소연 님, 정확한 그림입니다.



[그림 7-2] 같은 출발, 다른 도착 — 콜레스테롤과 다마렌다이올

트리테르펜 생합성 경로의 표준 도해. Corey et al. (1966), Han et al. (2006) 기반.

7.5 두 계열 — PPD와 PPT

강 박사 이제 150종을 정리하는 가장 유용한 틀을 드리겠습니다. **딱 두 계열로 나눕니다.**

[용어] PPD 계열과 PPT 계열
PPD = 프로토파낙사다이올(protopanaxadiol). 다마란 골격의 **C-3과 C-20** 두 자리에 수산기(-OH)가 붙은 형태.
PPT = 프로토파낙사트라이올(protopanaxatriol). **C-3, C-6, C-20** 세 자리에 수산기가 붙은 형태.
다이올(diol) = 수산기 둘, 트라이올(triol) = 수산기 셋. 이름 그대로다.
→ **둘을 가르는 것은 C-6 자리에 수산기가 있느냐 없느냐, 딱 하나다.**

오태식 산소 하나 차이라고요?

강 박사 태식 님, 산소 하나입니다. 그런데 그 하나가 **당이 붙는 자리를 바꾸고, 그것이 물에 녹는 정도를 바꾸고, 그것이 흡수를 바꾸고, 그것이 어느 수용체에 갈지를 바꿉니다.**

[표 7-6] 두 계열의 대표 성분들

계열	대표 성분	당이 붙는 자리	분자량(Da)	백삼에서의 대략적 비율
PPD	**Rb1**	C-3, C-20	1,109.3	**25~30%** (가장 많다)
PPD	Rb2	C-3, C-20	1,079.3	7~10%
PPD	Rc	C-3, C-20	1,079.3	7~10%
PPD	Rd	C-3, C-20	947.2	5~8%
PPT	**Rg1**	C-6, C-20	801.0	**15~20%**
PPT	Re	C-6, C-20	947.2	15~25%
PPT	Rf	C-6, C-20	801.0	2~3%
올레아난형	Ro	C-3, C-28	957.1	2~4%

윤재승 맨 아래 올레아난형은 뭡니까?

강 박사 세 번째 부류입니다. **다마란 골격이 아니라 고리가 다섯 개인 골격**을 가져요. 양이 적어서 연구도 적습니다. 다만 이 성분의 알맹이 부분(올레아놀산)이 **FXR이라는 다른 핵수용체를 켠다**는 보고가 있어서, 인삼의 수용체 표적이 GR·ER·PPAR을 넘어설 수도 있다는 힌트를 줍니다. ● 가설

7.6 Rb1과 Rg1 — 시소의 축소판

강 박사 이제 오늘의 핵심입니다. 두 대표 성분을 나란히 놓겠습니다.

[표 7-7] Rb1과 Rg1 — 한 뿌리 안의 두 방향

	Rb1	Rg1
계열	PPD (다이올)	PPT (트라이올)
분자량	**1,109.3 Da**	**801.0 Da**
당 개수	**4개**	2개
보고된 작용 방향	**진정·억제·신경 보호**	**흥분·자극·인지 촉진**
세포 안 신호 경로	PI3K/Akt 우세	MAPK/ERK 우세
자주 보고된 핵수용체	PPARγ 경로	**ER, GR**
쥐에서의 경구 생체이용률	**약 4.35%**	약 18.4%
장에서 바뀌는 최종 산물	**화합물 K**	PPT 아글리콘, Rh1

한소연 하나는 눌러 주고 하나는 올려 준다고요? 같은 뿌리에서 나온 건데?

강 박사 소연 님, **같은 뿌리에서 나옵니다.** 그리고 저는 이것이 인삼을 이해하는 열쇠라고 생각합니다.

강 박사 인삼에 대한 오래된 관찰이 두 개 있습니다. 서로 모순처럼 보이는 것들이에요.

> ① **"인삼은 기운을 돋운다."**
> ② **"인삼은 마음을 안정시킨다."**

오태식 저희 어머니가 딱 그렇게 말씀하셨어요. 힘도 나고 마음도 편해진다고.

강 박사 태식 님, 그런데 **약리학적으로는 이 둘이 반대 방향**입니다. 각성제와 진정제는 같은 약이 될 수 없거든요.

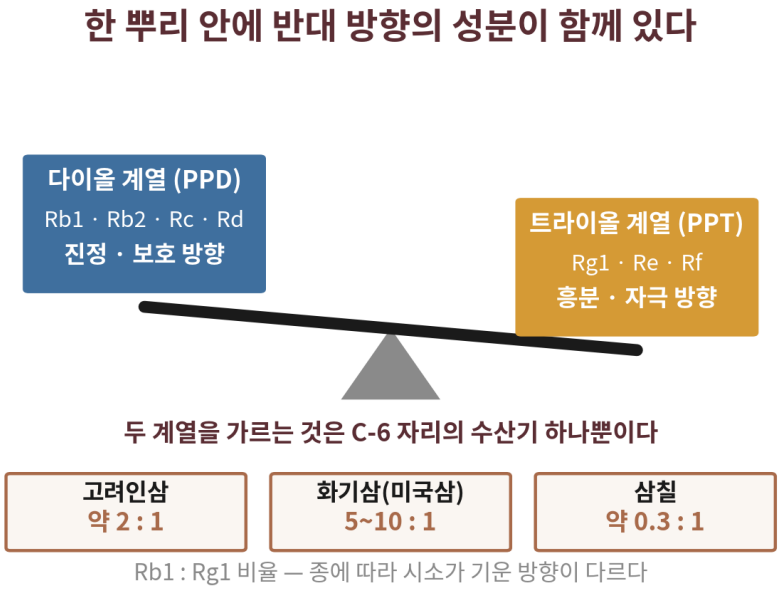
윤재승 그런데 성분이 두 방향으로 있다면 가능하네요.

강 박사 그것이 **적응소**라는 오래된 개념의 분자적 후보 설명입니다.

> **[용어] 적응소 (adaptogen, 適應素)**
> 1947년 소련의 라자레프가 제안하고 1968년 브레크만이 체계화한 개념. **스트레스 상황에서는 저항력을 높이고, 과활성 상태에서는 진정시켜 균형으로 되돌리는 물질**을 뜻한다.
> 인삼이 이 개념의 원형으로 여겨져 왔다.
> → **문제**: 이 개념은 아직 **분자 수준의 엄밀한 정의를 갖추지 못했다.** "양방향으로 작용한다"는 서술은 반증하기 어려워서, 그대로 두면 과학적 가설이 되기 어렵다. 이 책은 11장에서 이 개념을 **검증 가능한 형태로 다시 쓰는** 시도를 한다.

윤재승 그 지적이 중요합니다. "상황에 맞게 알아서 작용한다"는 말은 어떤 결과가 나와도 설명이 되니까요.

강 박사 정확합니다. 그래서 이 책은 적응소를 **믿음의 대상이 아니라 검증의 대상**으로 다룹니다. 11장에서 그 검증 조건을 구체적으로 적겠습니다.



[그림 7-3] 한 뿌리 안의 시소 — 다이올 계열과 트라이올 계열

성분별 작용 방향 보고를 정리한 개념 도해. Leung & Wong (2010), Nah (2014) 기반.

7.7 이름의 비밀과 150이라는 숫자

한소연 그런데 Rb1, Rg1 같은 이름은 어떻게 붙인 거예요? 무슨 뜻이 있나요?

강 박사 소연 님, 이거 재미있습니다. **아무 뜻도 없습니다.**

오태식 예?

강 박사 1960년대에 일본의 시바타 쇼지 연구팀이 인삼 사포닌을 처음으로 분리했습니다. 그때 쓴 방법이 **얇은 판 위에 시료를 올려놓고 용매를 흘려서 성분을 갈라내는** 방법이었어요.

> **[용어] 박층 크로마토그래피 (thin-layer chromatography, TLC)**
> 유리판에 얇게 바른 흡착제 위에 시료를 점으로 찍고, 용매를 아래에서 위로 빨아올리게 하는 분리법.
> 성분마다 올라가는 속도가 달라서 **높이가 다른 점들로 갈라진다.** 그 이동 거리 비율을 **Rf 값**이라 부른다.

강 박사 시바타 팀은 판 위에서 **위에서부터 순서대로** 이름을 붙였습니다. Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf, Rg... 그리고 같은 자리에 여러 개가 겹치면 Rb1, Rb2로 번호를 붙였고요.

윤재승 그러니까 이름은 **판 위의 위치일 뿐**이군요.

강 박사 네. **화학적 성질도, 약리적 중요성도 이름에 담겨 있지 않습니다.** Rb1이 Rf보다 중요한 게 아니라 그냥 판 위에서 다른 자리에 있었을 뿐이에요.

강 박사 그리고 이 사실에서 중요한 경고 하나가 나옵니다.

> **▲ 이름이 익숙하다는 것을 근거의 무게로 착각하지 마십시오.**
> Rb1과 Rg1은 수백 편의 논문에서 다뤄졌습니다. Rb2, Rc, Rf는 훨씬 적습니다.
> 그런데 그 차이는 **중요성의 차이가 아니라 연구된 양의 차이**입니다.
> 잘 팔리는 성분에 연구가 몰리고, 연구가 몰리면 표준품을 사기 쉬워지고, 그러면 연구가 더 몰립니다.

한소연 그럼 안 알려진 성분이 사실 더 중요할 수도 있어요?

강 박사 모릅니다. 그리고 "모른다"와 "효과가 없다"는 다릅니다. 미량 성분에 보고가 적다는 것은 **아직 안 봤다**는 뜻일 뿐이에요.

강 박사 분석 기술의 역사도 잠깐 보시죠. 몇 종을 볼 수 있는지가 기술에 달려 있었습니다.

[표 7-8] 분석 기술의 발전과 확인된 성분 수

시기	기술	검출 한계	확인된 성분 수
1960년대	TLC (박층 크로마토그래피)	정성 수준	약 10종
1980년대	HPLC-UV (고성능 액체 크로마토그래피)	μg/mL, **정량 가능**	15~20종
2000년대	HPLC-MS/MS (질량분석 결합)	ng/mL	30~50종
2010년대	UHPLC-QTOF-MS	**pg/mL**	100종 이상
2014년 종합	여러 플랫폼 종합	—	**150종 이상** (인삼속 전체)

오태식 기계가 좋아질수록 성분이 늘어나네요.

강 박사 태식 님, 정확합니다. 그리고 이 표가 시사하는 건 **150이 최종 숫자가 아니라는 것**입니다. 기기 감도가 더 올라가면 더 나올 겁니다.

7.8 종마다 다른 시소

강 박사 마지막입니다. 종에 따라 두 계열의 비율이 어떻게 다른지 보시죠.

[표 7-9] 종·가공별 Rb1과 Rg1의 비율 (건조 중량 기준)

종 / 유형	Rb1 함량	Rg1 함량	Rb1 : Rg1	기울어진 방향
고려인삼 백삼 (4년근)	1.8~3.0%	0.8~1.5%	약 **2.0 : 1**	다이올 쪽
고려인삼 백삼 (6년근)	2.5~4.0%	1.0~2.0%	약 **2.3 : 1**	다이올 쪽
고려인삼 홍삼 (6년근)	2.0~3.5%	0.8~1.8%	약 2.2 : 1	다이올 쪽
화기삼 (미국삼)	3.0~5.5%	**0.3~0.8%**	**5~10 : 1**	**다이올 쪽으로 크게**
삼칠	0.8~1.5%	**2.5~4.5%**	**약 0.3 : 1**	**트라이올 쪽으로 역전**

한소연 미국삼이랑 삼칠이 정반대네요!

강 박사 소연 님, 그리고 이게 전통적으로 전해 오는 말과 흥미롭게 맞아떨어집니다. **미국삼은 '서늘하다', 고려인삼은 '따뜻하다'**는 이야기 들어 보셨죠?

오태식 들어 봤습니다. 열이 많은 사람은 미국삼을 먹으라고요.

강 박사 그 전통적 구분이, **다이올 계열(진정 방향)과 트라이올 계열(자극 방향)의 비율 차이**와 방향이 일치합니다.

윤재승 (조심스럽게) 그런데 그건 '맞아떨어진다'이지 '설명한다'는 아니죠.

강 박사 윤 박사님, 감사합니다. 정확히 그렇습니다. 🔴 **가설입니다.** 그리고 저는 이런 종류의 일치를 볼 때 가장 조심합니다. **왜냐하면 너무 그럴듯해서 검증을 건너뛰고 싶어지기 때문**입니다.

강 박사 마지막으로, 비율을 하나의 축으로만 보는 것도 단순화라는 점을 말씀드리겠습니다.

실제 인삼 추출물에는 Rb1과 Rg1 말고도 수십 종이 함께 들어 있습니다. Rb1:Rg1 비율은 그 여러 차원을 **하나의 축으로 눌러서 본 것**일 뿐이에요. 같은 6년근이라도 재배지에 따라 비율이 1.5:1에서 3:1까지 변한다는 보고도 있습니다.

한소연 그럼 제가 사는 홍삼이 어떤 비율인지는 알 수가 없네요.

강 박사 소연 님, **라벨에는 대개 안 적혀 있습니다.** 그 문제를 12장과 부록 C에서 다루겠습니다. 라벨에서 무엇을 봐야 하는지요.

7.9 오늘의 정리

7장 요약

① 인삼의 학명 Panax는 그리스어로 **'만병통치'**라는 뜻이다. 학명 자체가 평판의 기록이다. 🟢 확립

② 진세노사이드는 식물의 **이차대사산물**, 곧 방어를 위한 물질이다. 그런데 정제한 진세노사이드가 일부 병원균의 성장을 **오히려 촉진**했다. **식물에서도 강한 단일 표적 물질이 아니었다.** 🟢 확립

③ 인삼 유전체는 **전장유전체중복**을 거쳤고, 그 결과 생합성 효소들이 여러 벌로 늘었다. 그 조합이 **150종 이상의 열쇠 도서관**을 만들었다. 🟢 확립

④ 스테로이드와 다마란은 **2,3-옥시도스쿠알렌까지 같은 길**을 가다가 효소 하나에서 갈라진다. 고리 배열은 같고, 다른 것은 **긴 곁가지와 붙은 당**이다. 🟢 확립

⑤ 150종은 **두 계열**로 나뉜다. **C-6 자리의 수산기 하나**가 그 갈림길이다. 🟢 확립

⑥ 대표 성분 **Rb1(진정 쪽)과 Rg1(자극 쪽)이 한 뿌리 안에 함께 있다.** 인삼에 대한 모순되는 오랜 관찰이 이 공존으로 설명될 수 있다. 🟡 유력한 틀 / 🔴 인과는 가설

⑦ 성분 이름(Rb1, Rg1)은 **판 위의 위치일 뿐 아무 뜻도 없다.** 이름이 익숙한 것과 근거가 많은 것을 혼동하지 말아야 한다. 🟢 확립

오태식 오늘 제일 놀란 건 이름이 아무 뜻도 없다는 거였어요. 뭔가 대단한 의미가 있는 줄 알았거든요.

강 박사 (웃으며) 태식 님, 과학에는 그런 게 꽤 많습니다.

한소연 저는 반전이 제일 인상적이었어요. 방어물질인데 적을 키운다는 거.

강 박사 소연 님, 그 반전이 이 책의 논지를 식물 쪽에서 뒷받침해 줍니다. **약하고 넓게 작용하는 물질**이라는 성질이요.

강 박사 다음 주는 **가공**입니다. 왜 인삼을 찌는지, 홍삼이 왜 다른지. 그리고 오늘 본 이 성분 지도가 가공으로 완전히 다시 그려지는 걸 보실 겁니다.

7장의 출처

1. Attele, A. S., Wu, J. A., & Yuan, C. S. (1999). Ginseng pharmacology. Biochemical Pharmacology, 58(11), 1685-1693. https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00212-9
2. Choi, D. W., Jung, J., Ha, Y. I., Park, H. W., In, D. S., Chung, H. J., et al. (2004). 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
3. 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
4. Corey, E. J., Russey, W. E., & de Montellano, P. R. O. (1966). 2,3-Oxidosqualene, an Intermediate in the Biological Synthesis of Sterols from Squalene1. Journal of the American Chemical Society, 88(20), 4750-4751. https://doi.org/10.1021/ja00972a056
5. 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
6. Han, J. Y., Kwon, Y. S., Yang, D. C., Jung, Y. R., & Choi, Y. E. (2006). Expression and RNA Interference-Induced Silencing of the Dammarenediol Synthase Gene in Panax ginseng. Plant and Cell Physiology, 47(12), 1653-1662. https://doi.org/10.1093/pcp/pcl032
7. Jung, S. C., Kim, W., Park, S. C., Jeong, J., Park, M. K., Lim, S., et al. (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
8. Kim, D. H. (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
9. Kim, N., Jayakodi, M., Lee, S., Choi, B., Jang, W., Lee, J., et al. (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

10. Leung, K., & Wong, A. (2010). Pharmacology of ginsenosides: a literature review. Chinese Medicine, 5(1), 20. https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20

11. Nah, S. Y. (2014). Ginseng ginsenoside pharmacology in the nervous system: involvement in the regulation of ion channels and receptors. Frontiers in Physiology, 5. https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00098

12. Nicol, R. W., 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

13. Nicol, R. W., Yousef, L., 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

14. 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

15. 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. (1). Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 11(6), 759-761. https://doi.org/10.1248/cpb.11.759

16. Shibata, S., Tanaka, O., Ando, T., Sado, M., Tsushima, S., & Ohsawa, T. (1966). 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

17. 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

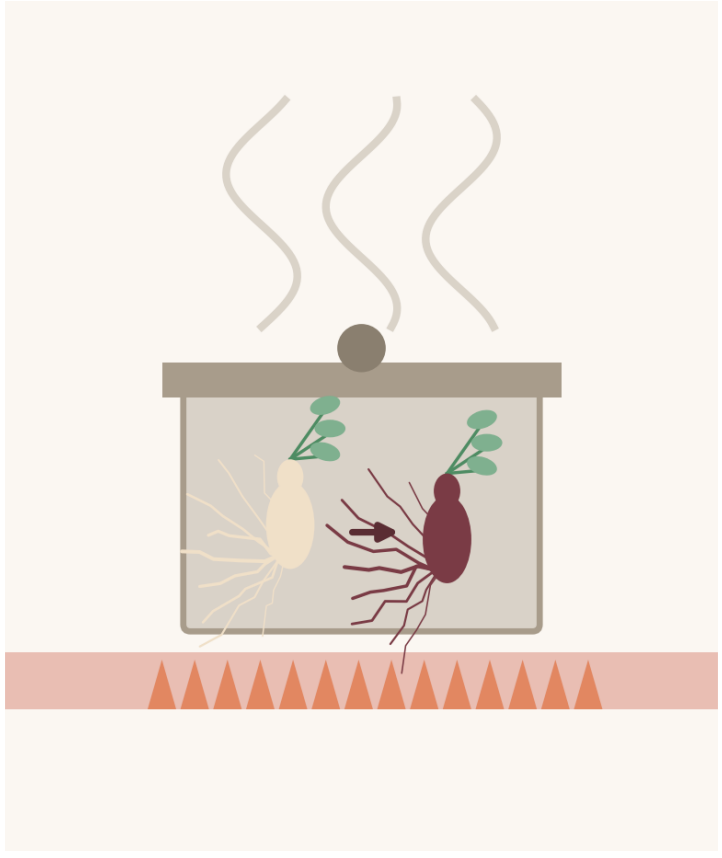
18. Xu, J., Chu, Y., Liao, B., Xiao, S., Yin, Q., Bai, R., et al. (2017). Panax ginseng genome examination for ginsenoside biosynthesis. GigaScience, 6(11). https://doi.org/10.1093/gigascience/gix093

19. 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

20. Zhang, D., Li, W., Xia, E. H., Zhang, Q. J., Liu, Y., Zhang, Y., et al. (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

8장 가공의 화학



[그림 8-0] 김이 오르는 찜통과 그 안의 인삼, 붉게 변해 가는 뿌리

여덟째 주. 태식이 홍삼 스틱 하나를 들고 왔다.

오태식 박사님, 저는 20년째 이걸 먹었거든요. 그런데 궁금한 게 있어요. 왜 굳이 쪄서 먹습니까? 그냥 먹으면 안 됩니까?

강 박사 태식 님. 오늘 강의 제목이 그 질문입니다.

강 박사 결론부터 말씀드리면 이렇습니다. **찌면 없던 성분이 생깁니다.** 그리고 그 새로 생긴 성분이 원래 있던 것보다 몸에 잘 들어갑니다.

한소연 없던 게 생겨요? 그냥 익기만 하는 게 아니고요?

강 박사 소연 님, 익는 게 아니라 **화학 반응**이 일어납니다. 오늘 그걸 하나씩 보겠습니다.

이 장에서 다룰 것

① 가공은 조리가 아니라 **화학 반응**이다 — 세 가지 반응
② 홍삼 — 98~100℃에서 2~3시간, 그 안에서 벌어지는 일
③ 찌기가 낳는 새 열쇠 — **Rg3, Rg5, Rk1**
④ 20(S)와 20(R) — 같은 이름 아래 숨은 두 얼굴
⑤ 흑삼 — 아홉 번 찌고 아홉 번 말리기
⑥ 발효 — 미생물에게 미리 시켜 놓기
⑦ **발효홍삼** — 두 가공을 겹치면
⑧ 가공이 '도달 가능성'을 바꾼다
⑨ 표준화라는 숙제

한 문장으로 — 가공이 인삼의 성분 지도를 어떻게 다시 그리는지, 그리고 그 다시 그린 지도가 왜 흡수와 수용체 선택성까지 바꾸는지를 봅니다.

왜 이 장이 중요한가 — 시중 제품의 대부분은 **가공된 인삼**입니다. 7장에서 본 성분 지도는 **가공 전 지도**예요. 그러니까 실제로 우리가 먹는 것이 무엇인지는 이 장을 봐야 알 수 있습니다.

8.1 가공은 화학 반응이다

강 박사 먼저 이름 정리를 하겠습니다.

[표 8-1] 인삼의 가공 형태별 이름

이름	어떻게 만드나	색	대표 특징
수삼(水蔘)	캔 그대로	미색	수분 약 70~75%. 오래 못 둔다
백삼(白蔘)	껍질을 벗겨 **햇볕이나 열풍으로 말린다**	미색~연노랑	화학 변화가 거의 없다
태극삼	물에 살짝 데친 뒤 말린다	연갈색	백삼과 홍삼의 중간
홍삼(紅蔘)	**98~100℃ 증기로 2~3시간 찐 뒤** 말린다	적갈색	**새 성분이 생긴다**
흑삼(黑蔘)	찌고 말리기를 **아홉 번** 반복	검은 갈색	새 성분이 더 늘어난다
발효삼 / 발효홍삼	미생물이나 효소로 처리	다양	**화합물 K가 미리 만들어져 있다**

윤재승 저 온도와 시간이 정확히 정해져 있는 겁니까?

강 박사 전통적으로는 **95~100℃에서 2~3시간**입니다. 그런데 이 조건이 성분을 결정하기 때문에 제조사마다 조금씩 다르고, 그게 제품 간 차이의 큰 원인입니다.

강 박사 찌는 동안 세 가지 화학 반응이 일어납니다.

[표 8-2] 찌기에서 일어나는 세 가지 반응

반응	무슨 일	결과
① **탈당화** (당 떨어짐)	당과 골격을 잇는 결합이 열에 끊어진다	분자가 작아지고 **기름 쪽으로 옮겨 간다**
② **탈수** (물 빠짐)	수산기 자리에서 물이 빠지며 **이중결합**이 생긴다	Rg5, Rk1 같은 완전히 새로운 성분
③ **에피머화** (뒤집힘)	C-20 자리 수산기의 방향이 뒤집힌다	20(S)형이 20(R)형으로

오태식 세 번째가 뭡니까? 뒤집힌다니.

강 박사 태식 님, 4절에서 자세히 하겠습니다. 아주 흥미로운 이야기예요.

강 박사 이 셋 말고 하나가 더 있습니다. 색이 왜 붉어지는가.

[용어] 마이야르 반응 (Maillard reaction)
당과 아미노산이 열을 받아 결합하면서 갈색 물질과 향을 만드는 반응. 빵 껍질이 갈색이 되고, 고기를 구우면 갈색이 되고, 커피콩이 갈색이 되는 것이 모두 이 반응이다.
홍삼의 붉은 갈색도 이 반응의 산물이다. 이 과정에서 **말톨** 같은 새 물질이 생기고, 항산화 활성이 올라간다는 보고가 있다.
→ **다만 주의**: 홍삼의 효과를 진세노사이드만으로 설명하려는 시도는 이 부분을 놓친다. **가공 산물 중 진세노사이드가 아닌 것도 있다.**

8.2 찌기 전과 후 — 숫자로

강 박사 실제로 얼마나 바뀌는지 숫자로 보시죠.

[표 8-3] 찌기 전후 주요 진세노사이드 함량 변화 (mg/g, 대표값)

성분	찌기 전	찌기 후	변화
Rb1	5~8	2~4	**줄어든다**
Rb2	2~4	1~2	줄어든다
Rg1	2~4	1~2	줄어든다
Re	2~3	1~1.5	줄어든다
Rg3	**미량 / 검출 안 됨**	**3~5**	**크게 늘어난다**
Rg5	**검출 안 됨**	**1~3**	**새로 생긴다**
Rk1	**검출 안 됨**	**0.5~2**	**새로 생긴다**

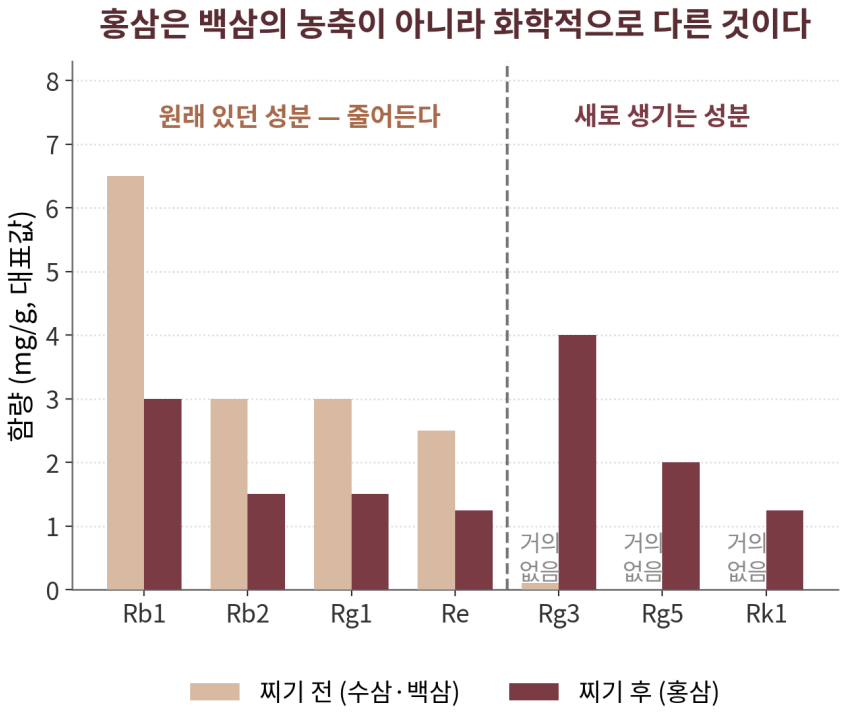
한소연 원래 있던 건 줄고 새로운 게 생기네요.

강 박사 소연 님, 정확합니다. 그리고 이게 오늘의 첫 번째 결론입니다.

홍삼은 수삼을 '농축한 것'이 아니라 '화학적으로 다른 것'이다.
성분 목록이 바뀐다.

윤재승 그러면 백삼 연구 결과를 홍삼에 그대로 적용하면 안 되겠네요.

강 박사 윤 박사님, 그리고 그 반대도 마찬가지입니다. **논문을 읽을 때 백삼인지 홍삼인지 발효삼인지를 반드시 확인해야 합니다.** 그런데 논문 제목에는 대개 그냥 "ginseng"이라고만 적혀 있어요.



[그림 8-1] 찌기가 바꾸는 성분 지도 — 무엇이 줄고 무엇이 생기는가

표 8-3의 값을 도시. Kang et al. (2007), Shin et al. (2015), Wan et al. (2015) 기반.

8.3 새 열쇠들 — Rg3, Rg5, Rk1

강 박사 새로 생긴 성분 중 가장 유명한 게 Rg3입니다.

> **[용어] 진세노사이드 Rg3**
> **분자량 785 Da, PPD 계열, 당 2개.** C-3 자리에만 당이 붙어 있다.
> **어떻게 생기나** — Rb1 같은 당 4개짜리 성분에서, 열에 의해 **C-20 자리의 당 사슬이 떨어져 나가면서** 생긴다.
> **왜 주목받나** — 항암 방향의 전임상 보고가 가장 많이 쌓인 진세노사이드다. 중국에서는 20(S)-Rg3를 주성분으로 하는 항암 보조 캡슐이 허가되어 쓰이고 있다.

한소연 항암이요?

강 박사 소연 님, 여기서 조심하셔야 합니다. **정확히 말씀드리겠습니다.**

> **[근거 카드] Rg3의 항암 보고 — 사다리 어디에 있나**
> ① **세포 실험 (3칸)** — 폐암, 유방암, 대장암, 간암 등 여러 세포주에서 **10~100 μM 농도**로 증식 억제. 세포 주기 정지, 세포자멸사 유도, 혈관 신생 억제가 보고됨.
> ② **동물 실험 (4칸)** — 사람 종양을 이식한 생쥐에서 종양 크기 감소와 생존 향상 보고.
> ③ **사람 (5칸)** — 중국에서 20(S)-Rg3 주성분 캡슐이 폐암·유방암·위암 **보조** 치료로 허가되어 사용 중. 그러나 그 근거는 **대규모 무작위 대조 시험보다 소규모 관찰 연구와 개방표지 시험에 기반**한다.
> ④ **결정적 문제** — 세포 실험에서 효과를 낸 **10~100 μM** 농도가, 사람이 입으로 먹어서 혈액에서 나오는 농도(**약 10~20 nM**)와 **500~3,000배** 차이 난다.
> ⑤ **종합 등급** — 🟠 **예비**. 방향은 흥미롭지만 사람에서의 확립과는 거리가 멀다.

윤재승 500배에서 3,000배라니.

강 박사 이게 이 분야의 가장 아픈 숫자입니다. 그리고 다음 주 강의 전체가 이 숫자에 관한 것입니다.

강 박사 Rg5와 Rk1도 봅시다. 이 둘은 **탈수 반응**으로 생깁니다.

[표 8-4] 찌기가 만드는 새 성분들

성분	어떤 반응으로	특징
Rg3	탈당화 (C-20 당 떨어짐)	홍삼의 대표 지표 성분
Rg5	Rg3에서 **한 번 더 탈수**	이중결합이 생겨 더 기름 쪽
Rk1	Rg3에서 다른 자리 탈수	Rg5의 자매
Rh1, Rh2	탈당화	당이 하나뿐이라 더 잘 흡수됨
말톨	마이야르 반응	진세노사이드가 아니다. 항산화 관련 보고

오태식 그러니까 원래 것을 열로 깎아 내는 거군요.

강 박사 태식 님, 아주 정확한 표현입니다. **열이 당을 깎아 냅니다.** 그리고 깎이면 작아지고, 작아지면 기름 쪽이 되고, 기름 쪽이 되면 몸에 잘 들어갑니다.

8.4 20(S)와 20(R) — 거울상의 문제

강 박사 이제 아까 미뤄 둔 이야기입니다.

[용어] 입체이성질체 (stereoisomer, 立體異性質體)
원자의 종류와 개수는 완전히 같은데, 3차원 배열이 다른 두 분자. 화학식이 똑같아서 이름이 같은데, 모양이 다르다.
오른손과 왼손을 생각하면 된다. 손가락 개수도 같고 순서도 같지만 **겹쳐지지 않는다.** 그래서 오른손 장갑에는 왼손이 안 들어간다.
→ **왜 중요한가**: 몸의 수용체와 효소는 **모양으로 인식한다.** 그래서 입체이성질체 두 개는 완전히 다른 효과를 낼 수 있다.

한소연 실제로 그런 일이 있어요?

강 박사 소연 님, 의학사에서 가장 비극적인 사건이 그 예입니다. **탈리도마이드**라는 약인데, 한쪽 형태는 입덧을 진정시켰고 다른 쪽 형태는 태아의 팔다리 발달을 막았습니다. 1950~60년대에 전 세계에서 만 명 넘는 아기가 피해를 입었어요.

오태식 같은 화학식인데요?

강 박사 네. **모양만 뒤집혔습니다.**

강 박사 진세노사이드에도 같은 문제가 있습니다. Rg3의 C-20 자리에 있는 수산기가 어느 방향을 향하느냐에 따라 **20(S)-Rg3와 20(R)-Rg3** 두 형태로 나뉩니다.

[표 8-5] 20(S)-Rg3와 20(R)-Rg3

	20(S)-Rg3	20(R)-Rg3
C-20 수산기 방향	β면 (**자연 상태의 형태**)	α면 (가열로 뒤집힌 형태)
홍삼에서의 비율	**60~70%**	30~40%
흑삼에서의 비율	약 50%로 감소	**약 50%로 증가**
세포 실험에서 항종양 활성	여러 세포주에서 **더 강한 경향**	세포주에 따라 동등하거나 다름

윤재승 그러니까 오래 찔수록 뒤집힌 형태가 늘어난다는 거군요.

강 박사 정확합니다. 그리고 이게 오늘의 두 번째 결론입니다.

> **가공 조건은 성분의 '양'만 바꾸는 것이 아니라 '질'까지 바꾼다.**
> **같은 'Rg3'라는 이름이 붙어 있어도, 어느 형태가 얼마나 섞였는지에 따라 약리 프로필이 달라질 수 있다.**
> **그런데 제품 라벨에는 그 비율이 적혀 있지 않다.**

한소연 그럼 우리는 뭘 먹는지 모르는 거네요.

강 박사 소연 님, **정확히 아는 것은 어렵습니다.** 다만 라벨에서 확인할 수 있는 게 조금 있습니다. 부록 C에 정리해 두었습니다.

8.5 흑삼 — 아홉 번 찌고 아홉 번 말리기

강 박사 홍삼을 한 번 쪘다면, 흑삼은 아홉 번 찝니다.

[용어] 구증구포 (九蒸九曝)
아홉 번 찌고 아홉 번 말린다는 뜻의 전통 가공법. 한의학에서 약재의 성질을 바꾸기 위해 쓰던 방법이다.
인삼에 적용하면 흑삼이 된다.

[표 8-6] 백삼·홍삼·흑삼의 성분 지형 비교

성분	백삼	홍삼	흑삼
Rb1	+++	++	+/−
Rg1	+++	++	+
Re	+++	++	+
Rg3	−	++	**+++**
Rg5	−	+	**+++**
Rk1	−	+	++
화합물 K	−	+/−	+
극성(물에 잘 녹는) 성분의 비율	**높음**	중간	**낮음**

오태식 아홉 번 찌면 원래 성분이 거의 없어지네요.

강 박사 태식 님, "없어진다"기보다 **"다른 것으로 바뀐다"**입니다. 원료의 총량은 크게 안 변하고, **지도가 다시 그려지는** 겁니다.

윤재승 그럼 흑삼이 더 좋은 겁니까?

강 박사 윤 박사님, **"더 좋다"고 말할 근거는 아직 부족합니다.** 확실한 건 **"더 다르다"**입니다.

흑삼은 기름 쪽 성분이 많아져서 흡수는 유리할 수 있습니다. 그런데 **극성 성분이 사라지면서 잃는 것도 있을 수 있어요.** 그리고 흑삼에 대한 사람 대상 시험은 홍삼보다 훨씬 적습니다.

강 박사 여기서 규칙 하나를 드리겠습니다.

> ▲ **"더 많이 가공했다"는 "더 효과적이다"가 아니다.**
> 가공은 성분 지도를 옮기는 일이지 성능을 올리는 일이 아니다.
> 어느 지도가 어떤 목적에 유리한지는 **목적마다 다르고, 대부분 아직 검증되지 않았다.**

8.6 발효 — 미생물에게 미리 시키기

강 박사 이제 완전히 다른 방식의 가공입니다.

강 박사 4장에서 잠깐 말씀드렸죠. 우리가 인삼을 먹으면 **장내세균이 당을 떼어 냅니다.** 그래야 흡수가 되고요.

한소연 네, 화합물 K요.

강 박사 소연 님, 기억하고 계시네요. **발효는 그 일을 미리 시켜 놓는 겁니다.**

오태식 장이 할 일을 공장에서 미리 한다고요?

강 박사 정확합니다. 미생물이나 정제한 효소를 인삼 추출물에 넣고 온도와 시간을 맞춰 두면, **장에서 일어날 반응이 통에서 일어납니다.**

[표 8-7] 발효에 쓰이는 대표 미생물과 그 결과

미생물	분류	최적 온도	주요 산물	전환율
Lactobacillus plantarum	세균	37°C	**화합물 K**	60~70%
Bifidobacterium longum	세균	37°C	화합물 K, F1	40~55%
Aspergillus niger	곰팡이	30°C	Rd, F2	80~90% (Rd 기준)
Penicillium decumbens	곰팡이	28~30°C	F2	50~65%

윤재승 곰팡이를 쓰는군요.

강 박사 네. 그리고 여기가 중요합니다. **어떤 미생물을 쓰느냐에 따라 최종 산물이 다릅니다.** 유산균을 쓰면 화합물 K가 많이 나오고, 어떤 곰팡이를 쓰면 중간 단계인 Rd나 F2에서 멈춥니다.

[표 8-8] 찌기와 발효 — 두 가공법의 비교

비교 항목	찌기 (증숙)	발효
반응 원리	열에 의한 **화학 반응**	효소에 의한 **생물학적 가수분해**
온도	95~120°C	30~37°C
시간	회당 2~12시간	**24~96시간**
PPD 계열 주 산물	**Rg3, Rg5, Rk1**	**Rd, F2, 화합물 K**
다마란 골격	탈수로 **변형됨**	**보존됨** (당만 떨어짐)
기름 쪽으로의 이동	크다 (이중결합 도입)	중간 (당만 제거)
자주 보고되는 핵수용체 표적	GR, ER 쪽 약한 조절	**PPARγ, LXR** 쪽 약한 조절
표준화의 어려움	중간 (온도·시간 제어 가능)	**높다** (미생물 변동성)

한소연 마지막 줄이 걸리네요. 표준화가 어렵다는 게 무슨 뜻이에요?

강 박사 소연 님, **같은 제품이라도 배치마다 성분이 다를 수 있다**는 뜻입니다. 미생물은 살아 있는 생물이라 조건에 따라 일을 다르게 하거든요.

8.7 발효홍삼 — 두 가공의 결합

강 박사 그럼 둘을 다 하면 어떻게 될까요?

오태식 찌고 나서 발효시킨다?

강 박사 네. 그것이 **발효홍삼**입니다. 그리고 이 조합에는 독특한 성질이 있습니다.

[표 8-9] 가공 형태별 두 비율과 추정 표적

가공 형태	PPD/PPT 비	화합물 K 함량	Rg3 함량	화합물 K / Rg3	추정 우선 표적
백삼 추출물	약 1.0	극미량	검출 안 됨	—	GR ≈ ER (균형)
홍삼 (1회 증숙)	1.5~2.0	낮음	중간	< 0.5	GR > ER
흑삼 (9회 증숙)	2.5~3.5	낮음	**높음**	< 0.3	GR ≫ ER
발효백삼	약 1.2	**높음**	검출 안 됨	≫ 1	PPARγ > GR
발효홍삼	1.5~2.5	**높음**	중간	**1.0~3.0**	**PPARγ ≈ GR (양쪽)**

▲ 이 표의 오른쪽 두 칸은 ● 가설입니다.
성분 비율에서 수용체 선택성을 추정한 것이지, 사람에서 측정한 결과가 아닙니다.
성분이 이렇게 들어 있으면 이런 표적을 건드릴 것으로 예상된다는 수준의 진술입니다.

윤재승 그런데 왜 발효홍삼만 두 방향을 다 갖게 됩니까?

강 박사 찌기는 Rg3를 만들고, 발효는 화합물 K를 만듭니다. 둘 다 하면 둘 다 들어 있게 되죠. 그리고 그 둘의 비율이 1 대 3 사이로 들어옵니다.

강 박사 그리고 여기서 개인적인 이야기를 하나 하겠습니다.

한소연 네?

강 박사 제 박사 논문이 발효홍삼이었습니다. 2014년에요. **폐경 이후 여성분들께 발효홍삼을 드리고, 우울 지표와 혈당과 유리지방산과 호르몬들이 어떻게 함께 움직이는지**를 분석했습니다.

오태식 왜 하필 그 조합이었습니까?

강 박사 태식 님, 처음에는 지표를 하나씩 봤어요. 우울 점수 하나, 혈당 하나. 그런데 하나씩 보면 **어느 것도 뚜렷하지 않았습니다.**

윤재승 흔한 일이죠.

강 박사 그래서 관점을 바꿨습니다. **지표들 사이의 관계를 함께 보는 방법**으로요. 그랬더니 다른 그림이 보였습니다. **각각은 조금씩 움직였는데, 움직이는 방향이 서로 얽혀 있었습니다.**

한소연 그게….

강 박사 소연 님, 그것이 이 책 전체의 출발점입니다. **한 지표만 보면 아무것도 아닌 변화가, 여러 지표를 함께 보면 하나의 이동으로 보일 수 있다.** 11장에서 이 이야기를 마무리하겠습니다.

윤재승 (조심스럽게) 강 박사님, 그런데 그 방법론에는 위험도 있죠. 여러 지표를 함께 보면 **없는 패턴도 보일 수 있으니까요.**

강 박사 윤 박사님, 감사합니다. 그 지적이 정확합니다. 그래서 그런 분석은 **미리 가설을 정해 두고** 해야 하고, **다른 집단에서 재현되어야** 합니다. 제 연구는 그 첫 단계였을 뿐입니다. 🟠 예비입니다.

8.8 가공이 '도달 가능성'을 바꾼다

강 박사 오늘의 마지막 표입니다. 가장 중요한 표이기도 하고요.

[표 8-10] 가공 형태별 약동학 비교 (사람 및 동물 자료 대표값)

가공 형태	주 성분	최고 혈중 농도 (μg/mL)	최고 도달 시각 (시간)	경구 생체이용률
백삼 추출물	Rb1	0.20~0.45	6~8	**5% 미만**
백삼 추출물	Rg1	0.08~0.15	0.5~1.5	1.9~18.4%
홍삼 추출물	Rg3 (20S)	0.10~0.30	1~3	**10% 미만**
가공 안 한 Rb1 투여 후	화합물 K (몸이 만든 것)	0.05~0.12	**8~12**	—
발효홍삼 추출물	**화합물 K (미리 만든 것)**	**0.25~0.60**	**2~4**	**15~35%**

오태식 맨 아랫줄이 확 다르네요.

강 박사 태식 님, 세 가지가 동시에 좋아집니다.

> **발효홍삼에서 미리 만들어진 화합물 K는**
> **① 최고 농도가 2~5배 높고**
> **② 도달 시각이 8~12시간에서 2~4시간으로 당겨지고**
> **③ 흡수되는 비율이 15~35%로 올라간다.**

한소연 그럼 발효홍삼이 제일 좋은 거네요?

강 박사 소연 님, **"흡수가 잘 된다"와 "효과가 좋다"는 다릅니다.**

흡수가 잘 되면 자물쇠에 도달할 가능성이 올라가는 건 맞습니다. 그건 필요 조건이에요. **그런데 도달해서 무슨 일을 하는지는 별개의 물음**입니다. 그리고 그 물음에 대한 사람 대상 자료는 아직 부족합니다.

윤재승 그리고 여기 하나 더 있습니다. **흡수가 잘 되면 약물 상호작용 가능성도 올라갑니다.**

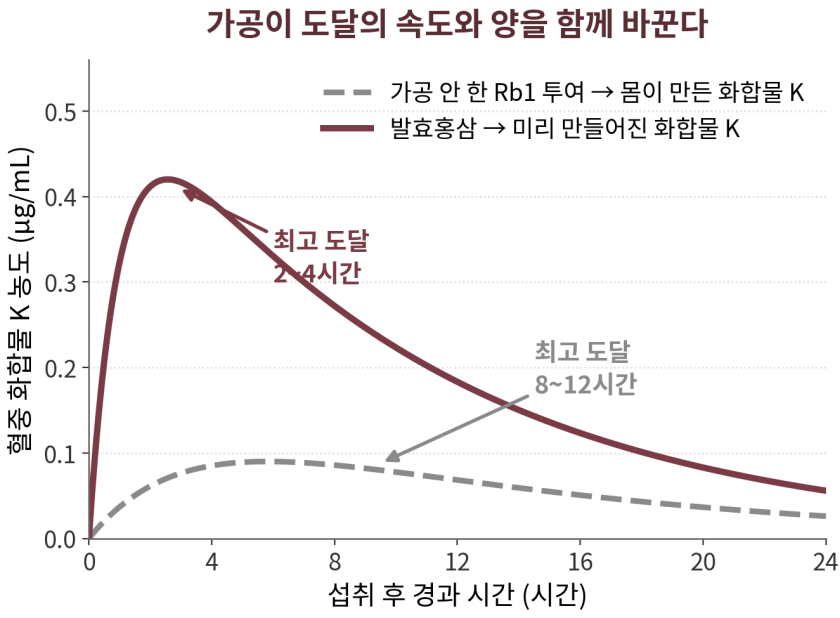
강 박사 윤 박사님, 중요한 지적입니다. 12장에서 다룰 문제입니다.

강 박사 다만 이 표에서 확실히 말할 수 있는 게 하나 있습니다.

> **사람의 장내세균이 화합물 K를 잘 만들지 못하는 사람에게는, 미리 만들어 넣은 제품이 의미가 있을 수 있다.**
> **인구의 약 30%가 그런 사람이다.**
> **🟡 유력한 논리 / 🟠 임상적 확인은 예비**

한소연 그건 다음 주에 자세히 하시는 거죠?

강 박사 네. 다음 주 전체가 그 이야기입니다.



[그림 8-2] 가공에 따른 혈중 농도 곡선 — 미리 만든 화합물 K와 몸이 만든 화합물 K

표 8-10의 값을 개념적으로 도시. Tawab et al. (2003), Jin et al. (2012) 기반.

8.9 표준화라는 숙제

강 박사 오늘 마지막입니다. 여기까지 오면 자연스럽게 나오는 질문이 있어요.

오태식 "그럼 제품마다 다 다른 거 아닙니까?"

강 박사 (웃으며) 태식 님, 정확합니다. 그리고 답은 **"네, 다릅니다"**입니다.

[표 8-11] 인삼 제품의 성분이 달라지는 이유 여덟 가지

단계	변수	영향의 크기
원료	종 (고려인삼/화기삼/삼칠)	**매우 크다**
원료	재배 연수 (4년근/6년근)	중간
원료	재배지 토양·기후	중간~크다
원료	부위 (뿌리 몸통/잔뿌리/잎/열매)	**크다**
가공	찌는 온도와 시간, 횟수	**매우 크다**
가공	발효 미생물 종류·시간	**매우 크다**
추출	물 추출인가 알코올 추출인가	크다
제형	농축액·분말·정제·스틱	중간

윤재승 이 표를 보면 연구 결과를 비교하는 게 거의 불가능하겠는데요.

강 박사 윤 박사님, 그게 인삼 임상 연구가 자주 엇갈리는 **가장 큰 구조적 이유**입니다. **A 연구가 쓴 인삼과 B 연구가 쓴 인삼이 화학적으로 다른 물질일 수 있습니다.**

강 박사 그래서 이 분야에는 오래된 제안이 있습니다.

[용어] 표준화 추출물 (standardized extract)
특정 성분의 함량을 정해진 범위 안에 맞춘 추출물. **어느 배치를 만들어도 그 성분이 같은 양 들어 있게** 관리한다.
인삼에서는 **G115**라는 표준화 추출물이 유명하다. 유럽에서 개발되었고, 여러 임상시험에 사용되었다.
→ **핵심**: 임상 연구를 서로 비교하려면 **무엇을 얼마나 넣었는지가 표시된 재료**를 써야 한다. 그런데 시중 제품 대부분은 총 진세노사이드 함량 정도만 표시한다.

한소연 그럼 논문에서 좋다고 한 그 제품을 사야 하나요?

강 박사 소연 님, **논리적으로는 그렇습니다.** 어떤 시험에서 효과가 나왔다면, 그 결과는 **그 시험에 쓰인 그 제품, 그 용량, 그 기간**에 대한 것입니다. 다른 제품에 자동으로 적용되지 않습니다.

오태식 그러면 광고에서 "OO 연구에서 입증"이라고 하는 건….

강 박사 태식 님, **그 연구에 쓰인 것과 그 제품이 같은지를 확인해야 합니다.** 대개 확인하기 어렵습니다.

8.10 오늘의 정리

8장 요약

① 가공은 조리가 아니라 **화학 반응**이다. 탈당화, 탈수, 에피머화 세 가지가 일어난다. 🟢 확립

② 찌면 Rb1·Rg1 같은 원래 성분이 줄고, **Rg3·Rg5·Rk1처럼 원래 없던 성분이 생긴다.** 🟢 확립

③ 같은 'Rg3'라도 **20(S)형과 20(R)형** 두 가지가 있고, 가공 조건이 그 비율을 정한다. 라벨에는 적혀 있지 않다. 🟢 확립

④ 흑삼은 아홉 번 쪄서 지도를 더 멀리 옮긴 것이다. **"더 가공했다"가 "더 좋다"는 아니다.** 🟢 (성분 변화) / 🔴 (효과 우열)

⑤ 발효는 **장이 할 일을 미리 시키는 것**이다. 주 산물이 **화합물 K**다. 🟢 확립

⑥ 발효홍삼에서는 미리 만들어진 화합물 K의 **최고 농도가 2~5배 높고, 도달이 8~12시간에서 2~4시간으로 당겨지며, 흡수율이 15~35%**로 올라간다. 🟡 유력

⑦ 원료·가공·추출·제형의 여덟 가지 변수 때문에 **인삼 제품마다 화학적으로 다르다.** 이것이 임상 결과가 엇갈리는 가장 큰 구조적 이유다. 🟢 확립

오태식 20년 먹은 게 뭔지 이제야 좀 알겠네요.

강 박사 (웃으며) 태식 님, 그리고 다음 주에는 그게 **태식 님 몸에 얼마나 들어갔는지**를 보겠습니다. 미리 말씀드리면 조금 실망하실 수도 있습니다.

한소연 왜요?

강 박사 소연 님, 다음 주 제목이 **'열쇠의 여정'**입니다. 그리고 그 여정은 **아주 험난합니다.**

8장의 출처

1. Bae, E. A., Choo, M. K., Park, E. K., Park, S. Y., Shin, H. Y., & Kim, D. H. (2002). Metabolism of Ginsenoside Rc 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
2. Choi, H. S., Kim, S. Y., Park, Y., Jung, E. Y., & Suh, H. J. (2014). Enzymatic transformation of ginsenosides in Korean Red Ginseng (Panax ginseng Meyer) extract prepared by Spezyme and Optidex. Journal of Ginseng Research, 38(4), 264-269. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.05.005
3. 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
4. Jin, Y., Kim, Y. J., Jeon, J. N., Wang, C., Min, J. W., Noh, H. Y., et al. (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
5. Kang, K. S., Kim, H. Y., Pyo, J. S., & Yokozawa, T. (2006). Increase in the Free Radical Scavenging Activity of Ginseng by Heat-Processing. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 29(4), 750-754. https://doi.org/10.1248/bpb.29.750
6. 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
7. Kim, W. Y., Kim, J. M., Han, S. B., Lee, S. K., Kim, N. D., Park, M. K., et al. (2000). Steaming of Ginseng at High Temperature Enhances Biological Activity. Journal of Natural Products, 63(12), 1702-1704. https://doi.org/10.1021/np990152b
8. Lee, S. A., Jo, H. K., Im, B. O., Kim, S. U., Whang, W. K., & Ko, S. K. (2012). Changes in the Contents 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

9. Lee, S. M., Bae, B. S., Park, H. W., Ahn, N. G., Cho, B. G., Cho, Y. L., et al. (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

10. 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

11. Ryu, J., Lee, H. W., Yoon, J., Seo, B., Kwon, D. E., Shin, U. M., et al. (2017). Effect of hydrothermal processing on ginseng extract. Journal of Ginseng Research, 41(4), 572-577. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.12.002

12. 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

13. Sun, B. S., Gu, L. J., Fang, Z. M., Wang, C. Y., Wang, Z., Lee, M. R., et al. (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. 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

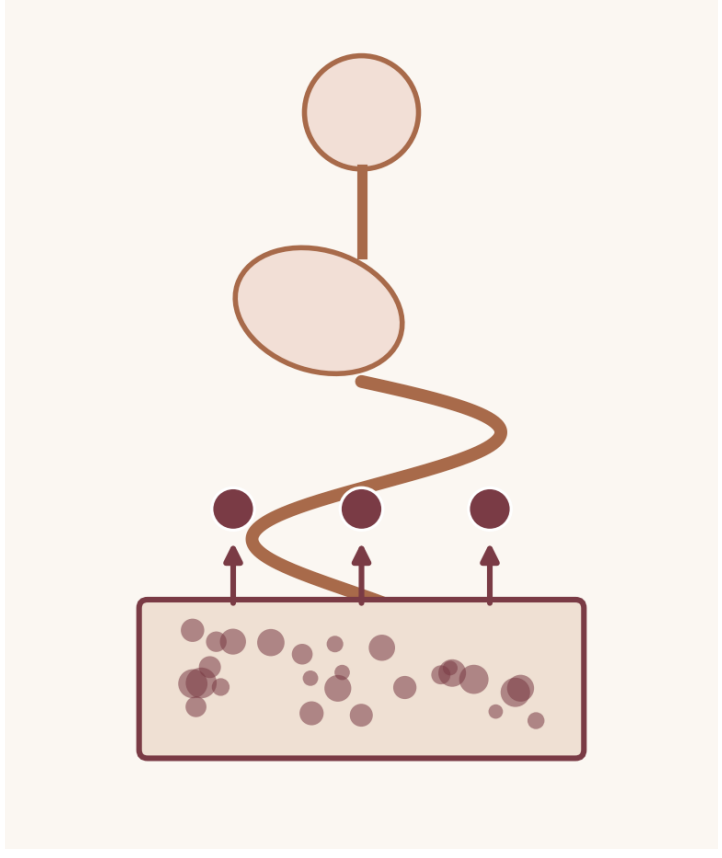
15. Teng, S., Wang, Y., Li, P., Liu, J., Wei, A., Wang, H., et al. (2017). Effects of R type and S type ginsenoside Rg3 on DNA methylation in human hepatocarcinoma cells. Molecular Medicine Reports, 15(4), 2029-2038. https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6255

16. Wan, J. Y., Fan, Y., Yu, Q. T., Ge, Y. Z., Yan, C. P., Alolga, R. N., et al. (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

17. Xie, Y. Y., Luo, D., Cheng, Y. J., Ma, J. F., Wang, Y. M., Liang, Q. L., et al. (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(33), 8213-8224. https://doi.org/10.1021/jf301116x

9장 열쇠의 여정



[그림 9-0] 입에서 출발해 위·소장·대장을 거쳐 혈관으로 들어가는 길, 그리고 그 길목의 관문들

아홉째 주. 강 박사가 칠판에 큰 숫자를 하나 적었다.

4.35%

강 박사 오늘은 이 숫자에서 시작하겠습니다. 태식 님, 이게 뭘 것 같으세요?

오태식 글쎄요, 함량인가요?

강 박사 아닙니다. **쥐에게 인삼의 대표 성분 Rb1을 입으로 먹였을 때, 혈액까지 도달한 비율입니다.**

한소연 100 중에 4밖에 안 들어간다고요?

강 박사 소연 님, 그리고 어떤 연구는 **1% 미만**이라고 보고했습니다.

윤재승 그럼 나머지 96%는요?

강 박사 윤 박사님, **그 96%가 오늘 강의의 진짜 주인공입니다.** 그것들은 그냥 버려지는 게 아닙니다. **대장에서 다른 것으로 바뀝니다.**

> ### 이 장에서 다룰 것
>
> ① '도달 가능성'이라는 개념 — 붙는 것보다 먼저 물어야 할 것
> ② 흡수의 벽 — 왜 인삼 성분은 잘 안 들어가는가
> ③ **장내세균 — 진짜 활성화 공장**
> ④ 화합물 K로 가는 네 칸의 사다리
> ⑤ 사람에게서 실제로 무엇이 얼마나 나오는가
> ⑥ **사람마다 다른 공장** — 인구의 30%는 잘 못 만든다
> ⑦ 전구약물이라는 관점
> ⑧ 간이라는 두 번째 관문, 그리고 약물 상호작용
> ⑨ **간극** — 시험관 농도와 사람 농도의 거리
>
> **한 문장으로** — 인삼을 먹었을 때 실제로 몸에 도달하는 것이 무엇이고 얼마인지를 숫자로 확인합니다.
>
> **왜 이 장이 중요한가 — 이 책에서 가장 중요한 장입니다.** 10장에서 "붙는가"를 묻기 전에, 먼저 "거기까지 가는가"를 물어야 합니다. 그리고 그 답이 인삼 연구 대부분의 발목을 잡고 있습니다.

9.1 도달 가능성 — 붙기 전에 물어야 할 것

강 박사 먼저 개념 하나를 세우겠습니다.

> **[용어] 생체이용률 (bioavailability, 生體利用率)**
> 입으로 먹은 양 중에서 **변하지 않은 형태로 전신 혈액에 도달하는 비율.** 흔히 **F**로 표시한다.
> **정맥주사는 정의상 F = 100%**다. 관문을 다 건너뛰고 바로 혈액에 들어가니까.
> 입으로 먹으면 위, 장벽, 간을 차례로 통과해야 하므로 F가 낮아진다.
> → **F가 5%라는 것은**, 100mg을 먹으면 5mg만 혈액에 도달한다는 뜻이다.

강 박사 그리고 이 책에서 계속 쓸 개념을 하나 더 정하겠습니다.

> **[용어] 도달 가능성 (이 책의 용어)**
> **어떤 성분이 표적 자물쇠가 있는 곳까지, 자물쇠를 켤 만한 농도로 실제로 도달하는가**를 묻는 개념.
> 생체이용률보다 넓은 개념이다. 왜냐하면
> ① 혈액에 도달했다고 표적 조직에 도달한 것은 아니고,
> ② 도달했다고 그 농도가 자물쇠를 켤 만큼인 것도 아니고,
> ③ 먹은 것과 도달한 것이 **같은 물질이 아닐 수도** 있기 때문이다.

오태식 먹은 거랑 도달한 게 다르다고요?

강 박사 태식 님, 오늘의 결론을 미리 말씀드리면 그겁니다. **인삼의 경우 대부분 다릅니다.**

9.2 흡수의 벽

강 박사 왜 잘 안 들어갈까요? 화학적으로 이유가 명확합니다.

[용어] 리핀스키의 5의 법칙 (Lipinski's rule of five)
1997년에 화이자의 크리스토퍼 리핀스키가 제안한, **먹는 약이 되기 쉬운 분자의 조건**. 다음 넷 중 **둘 이상을 어기면 경구 흡수가 나쁠 가능성이 높다.**
① **분자량 500 Da 이하**
② **logP 5 이하** (너무 기름지지 않을 것)
③ **수소결합 주는 자리 5개 이하**
④ **수소결합 받는 자리 10개 이하**
→ 절대 법칙은 아니고 경험 규칙이다. 다만 왜 어떤 분자가 잘 안 흡수되는지를 설명하는 데는 유용하다.

강 박사 인삼 성분을 이 잣대에 대 보겠습니다.

[표 9-1] 진세노사이드는 리핀스키 규칙을 몇 개나 어기는가

성분	분자량 (기준 500)	logP (기준 5)	H 주는 자리 (기준 5)	H 받는 자리 (기준 10)	어긴 개수	경구 생체이용률
Rb1	**1,109.3 ✗**	−1.9 ○	**10 ✗**	**23 ✗**	**3개**	**0.1~5%**
Rd	**947.2 ✗**	−1.5 ○	**9 ✗**	**18 ✗**	**3개**	**1% 미만**
Rg1	**801.0 ✗**	−1.1 ○	**7 ✗**	**14 ✗**	**3개**	1~20% (문헌 편차 큼)
Rg3	**785.0 ✗**	2.3 ○	5 ○	**13 ✗**	**2개**	혈중 ng/mL 수준
화합물 K	**622.9 ✗**	3.7 ○	4 ○	8 ○	**1개**	**약 20% 내외**

윤재승 (표를 보며) 아래로 내려갈수록 어긴 개수가 줄어드는군요. 그리고 생체이용률이 올라가고요.

강 박사 윤 박사님, 정확합니다. 이 표가 오늘의 첫 번째 그림입니다.

당이 떨어질수록 규칙 위반이 줄고, 흡수가 좋아진다.
인삼에 가장 많은 성분(Rb1)이 가장 안 들어가고, 장에서 만들어지는 성분(화합물 K)이 가장 잘 들어간다.

한소연 그러니까 인삼은 흡수가 안 되게 생긴 물질이라는 거네요.

강 박사 소연 님, **원래 흡수되라고 만든 물질이 아니니까요.** 식물이 자기 뿌리를 지키려고 만든 겁니다.

9.3 장내세균 — 진짜 활성화 공장

강 박사 그럼 흡수 안 된 96%는 어디로 갈까요?

오태식 그냥 나오는 거 아닙니까?

강 박사 태식 님, **대장으로 갑니다.** 그리고 대장에는….

한소연 세균이요?

강 박사 소연 님. **약 100조 마리입니다.**

> **[용어] 장내미생물총 (gut microbiota, 腸內微生物叢)**
> 사람의 장, 특히 대장에 사는 미생물 전체. 개수는 **약 100조 마리**로 사람 몸의 세포 수와 비슷하거나 그보다 많다. 종류는 사람마다 다르며, 식습관·항생제 복용력·나이·유전에 따라 크게 달라진다.
> → 이들은 우리가 소화하지 못한 것을 처리한다. 식이섬유를 발효시켜 단쇄지방산을 만들고, 담즙산을 변형시키고, **그리고 진세노사이드에서 당을 떼어 낸다.**

강 박사 이 세균들이 가진 무기가 **베타-글루코시데이스**라는 효소입니다.

[용어] β-글루코시데이스 (β-glucosidase)
당과 다른 분자를 잇는 결합을 끊는 효소. 사람도 일부 갖고 있지만, 진세노사이드의 당을 떼어 내는 데 필요한 것은 대부분 **장내세균이 만든다.**

[표 9-2] 진세노사이드의 당을 떼는 주요 세균

세균 속	주로 하는 일	만들어 내는 것
Bacteroides	Rb1의 C-20, C-3 쪽 당을 순차적으로 자른다	Rd, F2, 화합물 K
Eubacterium	활성이 높은 효소로 뒷단계를 빠르게 진행	F2 → **화합물 K**
Bifidobacterium	PPT 계열(Re, Rg1)의 당을 자른다	Rh1, F1
Lactobacillus	보조적으로 참여. 균주에 따라 다름	Rd, 소량의 Rh2
Prevotella	인삼 사포닌 가수분해에 관여	여러 중간 대사체

윤재승 그러니까 인삼의 활성화를 우리 몸이 아니라 **세균이** 한다는 거군요.

강 박사 윤 박사님, 그게 이 장의 핵심 문장입니다.

> **인삼의 진짜 활성화 공장은 우리 세포가 아니라 대장의 세균이다.**

9.4 화합물 K로 가는 네 칸의 사다리

강 박사 정확히 어떤 순서로 바뀌는지 보시죠. Rb1에서 시작합니다.

[표 9-3] Rb1 → 화합물 K, 네 칸의 사다리

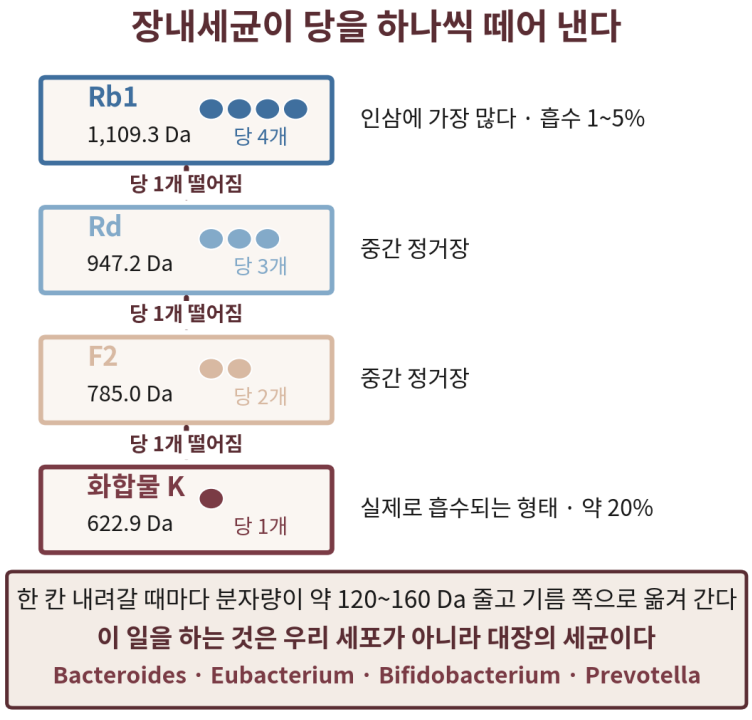
칸	이름	C-3 자리 당	C-20 자리 당	분자량 (Da)	당 개수
1	**Rb1**	글루코스–글루코스	글루코스–글루코스	**1,109.3**	**4**
2	Rd	글루코스–글루코스	글루코스	947.2	3
3	F2	글루코스	글루코스	785.0	2
4	**화합물 K**	**없음 (수산기)**	글루코스	**622.9**	**1**

한소연 한 칸 내려갈 때마다 당이 하나씩 떨어지네요.

강 박사 소연 님, 그리고 **한 칸마다 분자량이 약 120~160 Da씩 줄어듭니다.** 그리고 그만큼 기름 쪽으로 옮겨 가고요.

오태식 사다리 밑까지 다 내려가야 흡수가 되는 겁니까?

강 박사 태식 님, **완전히 다는 아니지만 아래로 갈수록 유리합니다.** 그리고 어디까지 내려갈지가 **세균의 종류와 활동에 달려 있습니다.**



[그림 9-1] Rb1에서 화합물 K까지 — 당이 하나씩 떨어지는 사다리
Akao et al. (1998), Hasegawa (2004), Bae et al. (2000)의 대사 경로를 도식화.

[용어] 화합물 K (compound K, CK)
정식 이름은 20-O-β-D-글루코피라노실-20(S)-프로토파낙사다이올. 논문에 **IH-901**이라는 이름으로도 나온다.
분자량 622.9 Da, 당 1개. PPD 계열 진세노사이드가 장내세균에 의해 순차적으로 당을 잃으며 만들어지는 **최종 대사체**다.
→ **핵심**: 이 물질은 **인삼에는 거의 들어 있지 않다.** 우리 장이 만든다. 그러니까 인삼의 성분표를 아무리 정밀하게 분석해도, 그것이 곧 **몸에서 일하는 물질의 목록은 아니다.**

9.5 사람에게서 실제로 무엇이 나오는가

강 박사 이제 사람 자료를 보겠습니다.

[표 9-4] 사람이 인삼을 먹은 뒤 혈액에서 나오는 것 (대표값)

성분	최고 농도 Cmax (ng/mL)	최고 도달 시각 Tmax (시간)	반감기 (시간)
Rb1 (원형 그대로 흡수)	약 55~65	1~3	10~20
Rg1 (원형 그대로 흡수)	약 15~25	0.5~1.5	1~3
Rg3 (홍삼 성분)	약 5~15	2~4	5~8
화합물 K (장내세균 산물)	**약 35~50**	**6~9**	**18~24**

윤재승 화합물 K의 도달 시각이 확 늦네요.

강 박사 윤 박사님, 그 차이가 이 표에서 가장 중요합니다. **6~9시간.**

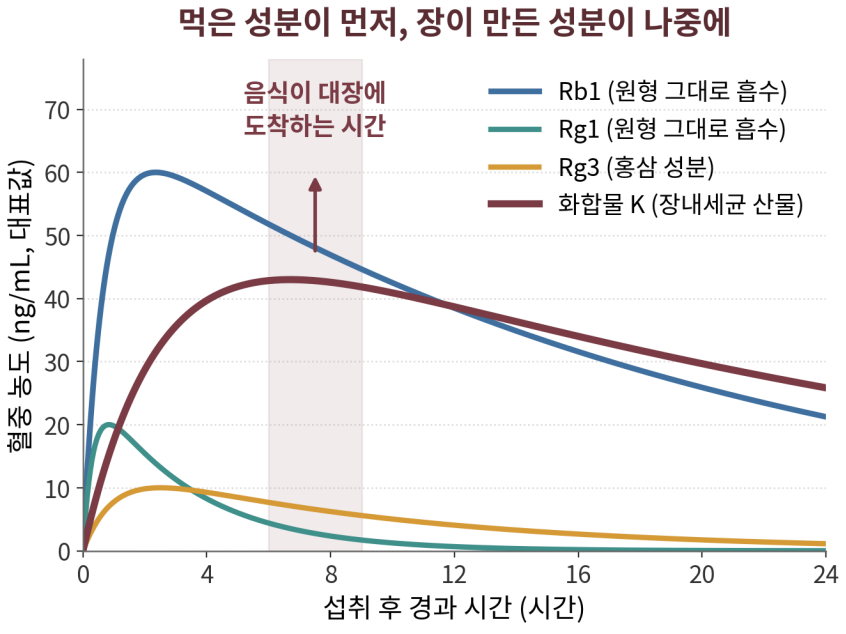
한소연 왜 그렇게 늦어요?

강 박사 소연 님, **음식이 위와 소장을 지나 대장에 도착하는 데 걸리는 시간**입니다. 세균은 대장에 있으니까요.

오태식 그러니까 아침에 먹으면 오후에 효과가 나온다는 겁니까?

강 박사 태식 님, **그렇게 단순하지는 않지만 시간 구조는 그렇습니다.** 그리고 이 시간 구조가 연구를 읽을 때 아주 중요합니다.

> **▲ 언제 채혈했느냐가 결과를 뒤집는다**
> 투여 **1시간 뒤**에 채혈하면 — Rb1과 Rg1이 보이고 화합물 K는 거의 안 보인다.
> 투여 **8시간 뒤**에 채혈하면 — 그 반대의 그림이 나온다.
> 초기 인삼 약동학 연구들이 서로 엇갈렸던 이유 중 하나가 여기 있다.



[그림 9-2] 혈중 농도 곡선 — 원형 성분과 화합물 K의 시간차

표 9-4의 값을 개념적으로 도시. Tawab et al. (2003), Akao et al. (1998) 기반.

9.6 사람마다 다른 공장

강 박사 이제 오늘 가장 중요한 부분입니다. 소연 님이 지난주에 물어보신 것이기도 하고요.

한소연 사람마다 다르다는 거요.

강 박사 네. 연구자들이 건강한 사람들의 대변 시료를 모아서, 그 안의 세균이 Rb1을 화합물 K로 얼마나 바꾸는지를 시험관에서 측정했습니다.

[표 9-5] 화합물 K 생성 능력에 따른 세 유형

유형	어디까지 바꾸나	대략적 인구 비율	우세한 세균 경향
1형 (고전환형)	Rb1을 **화합물 K까지 완전히** 바꾼다	약 **25~30%**	Prevotella 우세형
2형 (중간전환형)	Rd, F2 같은 **중간 단계까지만**	약 **35~40%**	혼합형
3형 (저·비전환형)	화합물 K 생성이 **측정 한계 이하**	약 **30~35%**	Bacteroides 우세형

오태식 셋 중에 하나는 거의 못 만든다는 겁니까?

강 박사 태식 님, 그렇게 보고되어 있습니다. 그리고 집단별 비율도 보고돼 있어요.

[표 9-6] 집단별 화합물 K 생성자 비율 (문헌 종합)

집단	생성 가능한 사람의 비율
한국인 성인	약 60~70%
일본인 성인	약 50~60%
중국인 성인	약 55~65%

한소연 그럼 저희 어머니가 어느 쪽인지 알 방법이 있어요?

강 박사 소연 님, **일반적인 검사로는 알 수 없습니다.** 연구실에서 대변 시료를 배양해서 측정해야 하고, 상용 검사로 나와 있지 않습니다.

윤재승 그러면 실질적으로는 어떻게 합니까?

강 박사 윤 박사님, 두 가지 우회로가 있습니다.

[표 9-7] 화합물 K 전환이 잘 안 되는 경우의 우회로

방법	원리	근거 수준
① 발효 제품을 쓴다	장이 할 일을 공장에서 미리 해 놓는다	🟡 유력 (약동학 자료 있음)
② 홍삼·흑삼을 쓴다	열로 당을 미리 깎아 놓는다	🟡 유력 (성분 자료 있음)
③ 식이섬유를 함께 먹는다	세균 조성과 활성을 바꾼다	🟠 예비 (동물 자료 있음)

강 박사 세 번째에 대해 흥미로운 동물 실험이 있습니다. 쥐에게 **프리바이오틱 식이섬유를 함께 준 경우 화합물 K 생성과 흡수가 늘었다**는 보고입니다. 다만 **사람에게서 확인된 것은 아닙니다.** 🟠 예비

한소연 그럼 홍삼을 그냥 먹지 말고 채소랑 같이 먹으라는 건가요?

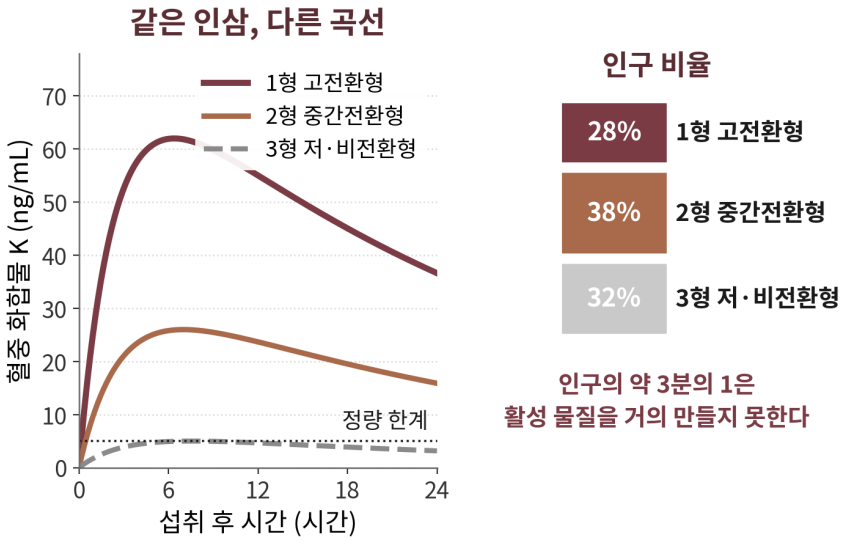
강 박사 (웃으며) 소연 님, **그렇게 말씀드리면 그게 바로 사다리를 건너뛴 겁니다.** 동물에서 4칸입니다. 사람에서 5칸으로 올라온 자료가 아직 없습니다.

강 박사 그래도 이 관점의 **실천적 함의** 하나는 말씀드릴 수 있습니다.

> **인삼이 어떤 사람에게 잘 듣고 어떤 사람에게 덜 듣는가라는 오래된 물음의 한 조각이,**
> **그 사람의 장내세균 구성에 있을 가능성이 높다.** 🟡 **유력**
> **그리고 이는 인삼 임상시험이 자주 애매한 결과를 내는 구조적 이유이기도 하다.**
> **참가자 중 3분의 1이 활성 물질을 거의 못 만든다면, 그 시험의 평균값은 희석된다.**

윤재승 아, 그건 정말 중요한 지적입니다. **참가자를 층화하지 않고 평균만 내면 효과가 묻힙니다.**

강 박사 윤 박사님, 그리고 그것이 앞으로 이 분야가 가야 할 방향이라고 저는 생각합니다.



[그림 9-3] 세 가지 대사형 — 같은 인삼, 다른 혈중 곡선

Kim et al. (2013)의 계층화 결과를 개념적으로 재구성.

9.7 전구약물이라는 관점

강 박사 이쯤에서 관점을 하나 제안하겠습니다.

> **[용어] 전구약물 (prodrug, 前驅藥物)**
> **그 자체로는 활성이 없거나 약한데, 몸에 들어가서 변환된 뒤에 진짜 활성을 내는 물질.**
> 예: 코데인은 그 자체로는 진통 효과가 약하고, 간에서 모르핀으로 바뀌어야 작용한다. 이 변환 효소(CYP2D6)의 유전형이 사람마다 달라서 **같은 코데인이 사람마다 다르게 듣는다.**

오태식 인삼도 그런 거군요.

강 박사 태식 님, **관점으로 보면 그렇습니다.** 다만 인삼의 경우 변환하는 곳이 간이 아니라 **장내세균**입니다.

윤재승 그런데 코데인과 다른 점도 있죠. 코데인은 원형이 거의 활성이 없는데, 인삼은 원형도 어느 정도 흡수돼서 뭔가 하는 것 같으니까요.

강 박사 정확한 지적입니다. **인삼은 순수한 전구약물은 아닙니다.** Rb1과 Rg1도 원형으로 어느 정도 흡수됩니다. 다만 **양이 적고, 아래 사다리로 내려간 것들이 더 잘 흡수됩니다.**

강 박사 이 관점이 주는 실천적 지침이 하나 있습니다.

> **인삼의 어떤 효과를 세포 실험으로 확인하려면,**
> **인삼에 원래 든 큰 성분(Rb1)이 아니라 사람 몸에서 실제로 만들어지는 산물(화합물 K)을 써야 한다.**
> **그래야 그 실험이 사람의 현실에 가깝다.**

9.8 간이라는 두 번째 관문

강 박사 장을 통과한 다음에도 관문이 하나 더 있습니다.

> **[용어] 초회 통과 효과 (first-pass effect, 初回通過效果)**
> 장에서 흡수된 물질은 곧바로 온몸으로 가지 않는다. **먼저 간문맥이라는 혈관을 타고 간으로 간다.**
> 간에는 해독 효소가 잔뜩 있어서, 여기서 상당량이 분해되거나 담즙으로 배출된다. 그렇게 **한 번 걸러진 나머지만 전신 순환에 들어간다.**
> → 그래서 같은 약이라도 먹는 것과 주사하는 것의 필요량이 크게 다르다.

강 박사 그리고 여기서 **약물 상호작용**이 생깁니다. 6장에서 예고한 문제입니다.

[표 9-8] 진세노사이드의 약물 대사 효소 억제 보고

효소	억제하는 성분	억제 농도 (IC_{50})	임상적 의미
CYP3A4	화합물 K 등 당이 떨어진 대사체	약 **10~30 μM**	처방약의 절반 이상이 이 효소로 대사된다
CYP2C9	화합물 K 등 대사체	약 20~50 μM	**와파린** 대사와 관련
CYP2D6	Rd, Rg1 등 원형 성분	100 μM 이상에서 약하게	임상적 의미는 낮을 가능성

한소연 이거 위험한 거 아니에요?

강 박사 소연 님, **여기서 정확히 말씀드려야 합니다.**

이 억제가 관찰된 농도는 마이크로몰입니다. 그런데 사람이 인삼을 먹었을 때 **혈액에서 나오는 농도는 나노몰**이에요. **그러니까 전신 혈액에서는 이 억제가 일어나기 어렵습니다.**

윤재승 그런데 장 안은 다르죠.

강 박사 윤 박사님, 정확합니다. **장 상피세포와 대장 안쪽은 농도가 훨씬 높을 수 있습니다.** 그리고 CYP3A4는 간뿐 아니라 **장 벽에도 많이 있습니다.** 그래서 이론적으로는 장 수준의 상호작용 가능성이 남습니다.

강 박사 그래서 이 문제에 대한 제 정리는 이렇습니다.

① 전신 수준의 강한 상호작용 가능성은 낮다. 세인트존스워트 같은 수준은 아니다. 🟡 유력
② 그러나 개별 사례 보고가 있고, 특히 와파린과의 상호작용은 반복 보고되었다. 🟠 예비~🟡 유력
③ 그러므로 좁은 안전 범위를 가진 약(와파린, 면역억제제, 일부 항암제)을 드시는 분은 반드시 상의해야 한다.

오태식 저는 혈압약, 콜레스테롤약, 위장약인데요.

강 박사 태식 님, 12장에서 정확히 맞춰 보겠습니다. 그리고 부록 C에 점검표가 있습니다.

9.9 간극 — 시험관과 사람 사이

강 박사 오늘의 마지막이자, 이 책 전체에서 가장 불편한 표입니다.

[표 9-9] 시험관 유효 농도와 사람 도달 가능 농도의 간극

성분과 보고된 작용	세포 실험에서 효과를 낸 농도	사람 혈장에서 도달 가능한 농도	간극
Rb1 — ERα/β 활성화	**1~10 μM**	약 50~60 nM	**약 20~200배**
화합물 K — 핵수용체 관련 작용	**1~30 μM**	약 55~80 nM (전신)	전신 **약 15~500배**
Rg3 — PPARγ 관련 작용	**10~30 μM**	약 10~20 nM	**약 500~3,000배**
Rg1 — GR 활성화	1~10 μM	약 20~40 nM	약 25~500배

한소연 (표를 한참 보다가) 그럼… 세포 실험 결과는 다 의미가 없는 거예요?

강 박사 소연 님, **"의미가 없다"와 "그대로 적용할 수 없다"는 다릅니다.** 셋으로 나눠서 답해 드리겠습니다.

첫째, 그대로 적용할 수는 없습니다. 이건 분명합니다. 세포 실험에서 20 μM로 효과가 나왔다는 사실이, 사람이 먹었을 때 같은 효과가 난다는 뜻은 아닙니다.

둘째, 그래도 완전히 무의미하지는 않습니다. 세 가지 이유입니다.

[표 9-10] 간극이 있어도 세포 실험이 무의미하지 않은 세 가지 이유

이유	설명	등급
① **국소 농도**	**대장 안**에서는 화합물 K 농도가 마이크로몰에 이를 수 있다. 장 자체가 표적이라면 간극이 좁아진다	🟡 유력
② **누적**	매일 먹으면 조직에 쌓일 수 있다. 특히 반감기가 18~24시간으로 긴 화합물 K는 반복 투여 시 축적 경향이 보고되었다	🟠 예비
③ **여럿의 합**	하나의 성분이 나노몰이어도, **수십 종이 동시에** 나노몰씩 있으면 네트워크 수준의 합은 다를 수 있다	🔴 가설

셋째, 그리고 이게 이 강의의 태도인데 — 간극을 지우려 하지 말고 **정직하게 적어 두는 것**이 맞습니다.

윤재승 그리고 저는 세 번째 이유에 대해 회의적입니다. **"여럿을 합치면 다르다"는 말은 검증하기 아주 어렵습니다.**

강 박사 윤 박사님, 그 회의가 정당합니다. 그래서 11장에서 그 명제를 **어떻게 하면 검증 가능한 형태로 쓸 수 있는지**를 다루겠습니다. 검증할 수 없는 주장은 과학이 아니니까요.

오태식 박사님, 그럼 저는 20년 동안 뭘 먹은 겁니까?

강 박사 (잠시 멈추고) 태식 님, 정직하게 말씀드리겠습니다.

태식 님이 드신 홍삼 성분의 상당 부분은 대장까지 갔습니다. 거기서 세균이 일부를 화합물 K로 바꿨고, 그중 일부가 흡수됐습니다. 그 농도는 나노몰 수준입니다. 그 농도에서 무슨 일이 일어나는지는 — 아직 잘 모릅니다.

한소연 그럼 아무 소용이 없었던 걸까요?

강 박사 소연 님, **"모른다"는 "소용없다"가 아닙니다.** 그리고 이 강의가 끝날 때 제가 드릴 답은 "먹지 마세요"도 "많이 드세요"도 아닐 겁니다. **"이만큼 알고, 여기부터 모른다"입니다.**

9.10 오늘의 정리

9장 요약

① 인삼의 대표 성분 Rb1의 경구 생체이용률은 **1~5%**다. 대부분 흡수되지 않는다. 🟢 확립

② 이유는 화학적으로 명확하다. **분자가 크고 당이 많아 리핀스키 규칙을 세 개나 어긴다.** 🟢 확립

③ 흡수되지 않은 성분은 대장에서 **장내세균이 당을 떼어 낸다.** Rb1 → Rd → F2 → **화합물 K**의 네 칸 사다리다. 🟢 확립

④ 화합물 K는 **인삼에 거의 없다. 우리 장이 만든다.** 그래서 **먹은 것과 도달한 것이 다른 물질이다.** 🟢 확립

⑤ 화합물 K의 혈중 최고 도달 시각은 **6~9시간**으로, 원형 성분(0.5~3시간)보다 뚜렷이 늦다. 대장까지 가는 시간이다. 🟢 확립

⑥ 이 변환 능력은 **사람마다 다르다.** 인구의 **약 30%는 거의 만들지 못한다**고 보고되었다. 🟡 유력

⑦ 진세노사이드가 약물 대사 효소를 억제하는 것은 **마이크로몰 농도**에서다. 전신 혈중 농도(나노몰)에서는 강한 상호작용 가능성이 낮지만, **장 국소와 좁은 안전 범위의 약에서는 주의가 필요하다.** 🟡 유력

⑧ **세포 실험의 유효 농도와 사람의 도달 농도 사이에 20~3,000배의 간극이 있다.** 이것이 인삼 연구의 가장 큰 미해결 문제다. 🟢 확립

윤재승 오늘 강의가 이 책에서 가장 정직한 시간이었다고 생각합니다.

강 박사 (웃으며) 윤 박사님, 감사합니다. 그런데 다음 주가 더 정직할 겁니다.

한소연 다음 주는요?

강 박사 소연 님, 다음 주는 **채점**입니다. 지금까지 나온 "인삼 성분이 이 수용체에 붙는다"는 주장들을 하나씩 놓고, **무슨 근거로 그렇게 말하는지**를 따져 볼 겁니다.

오태식 무섭네요.

강 박사 (웃으며) 태식 님, 무서운 시간이 지나야 믿을 만한 게 남습니다.

9장의 출처

1. 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 and Pharmaceutical Bulletin, 21(3), 245-249. https://doi.org/10.1248/bpb.21.245
2. 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
3. BAE, E. A., PARK, S. Y., & KIM, D. H. (2000). Constitutive .BETA.-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
4. Hao, M., Zhao, Y., Chen, P., Huang, H., Liu, H., Jiang, H., et al. (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
5. 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
6. Hasegawa, H., Sung, J. H., & Benno, Y. (1997). Role of Human IntestinalPrevotella orisin Hydrolyzing Ginseng Saponins. Planta Medica, 63(05), 436-440. https://doi.org/10.1055/s-2006-957729
7. 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
8. 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

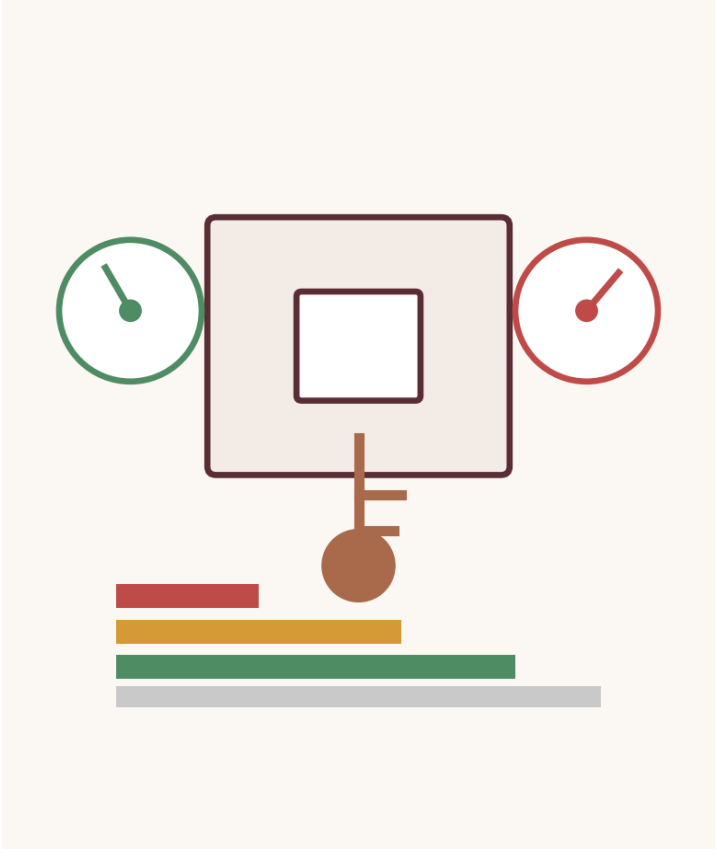
9. Jung, I. H., Lee, J. H., Hyun, Y. J., & Kim, D. H. (2012). Metabolism of Ginsenoside Rb1 by Human Intestinal Microflora and Cloning of Its Metabolizing β-<small>D</small>-Glucosidase from Bifidobacterium longum H-1. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 35(4), 573-581. https://doi.org/10.1248/bpb.35.573
10. 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
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. Kim, K. A., Yoo, H. H., Gu, W., Yu, D. H., Jin, M. J., Choi, H. L., et al. (2015). A prebiotic fiber increases the formation and subsequent absorption of compound K following oral administration of ginseng in rats. Journal of Ginseng Research, 39(2), 183-187. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.11.002
13. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings 1PII of original article: S0169-409X(96)00423-1. The article was originally published in Advanced Drug Delivery Reviews 23 (1997) 3–25. 1. Advanced Drug Delivery Reviews, 46(1-3), 3-26. https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0
14. Liu, H., Yang, J., Du, F., Gao, X., Ma, X., Huang, Y., et al. (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
15. ODANI, T., TANIZAWA, H., & TAKINO, Y. (1983). Studies on the absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. III. The absorption, distribution and excretion of ginsenoside Rb1 in the rat. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 31(3), 1059-1066. https://doi.org/10.1248/cpb.31.1059

16. 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

17. 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

18. Wan, J. Y., Liu, P., Wang, H. Y., Qi, L. W., Wang, C. Z., Li, P., et al. (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

10장 열쇠를 자물쇠에 넣다



[그림 10-0] 자물쇠 구멍 앞에 놓인 열쇠, 그리고 그것을 재는 여러 가지 계기

열째 주. 강 박사가 채점표처럼 생긴 종이를 나눠 주었다.

강 박사 오늘은 채점을 하겠습니다. 지금까지 여러 번 "인삼 성분이 이 수용체에 붙는다"는 보고를 소개했죠. 오늘은 그 보고들을 하나씩 놓고 **무슨 근거로 그렇게 말하는지**를 따집니다.

한소연 채점 결과가 나쁘면 어떻게 되나요?

강 박사 소연 님, **나쁘면 나쁘다고 적습니다.** 그게 이 강의의 규칙이에요.

이 장에서 다룰 것

① 결합이라는 사건 — 친화도는 무엇을 재는 숫자인가
② 자물쇠와 열쇠 은유의 한계 — **유도 맞춤**
③ **결합과 활성은 다르다** — 이 장에서 가장 중요한 구별
④ 결합을 보는 방법 세 부류와 그 위계
⑤ 계산과 측정의 간극 — **도킹의 함정**
⑥ **진세노사이드 결합 증거 채점표**
⑦ 남는 공백 — 왜 결정 구조가 없는가

한 문장으로 — "인삼 성분이 핵수용체에 붙는다"는 주장들을 방법론에 따라 채점하고, 현재까지 확립된 것과 아직 아닌 것의 경계를 정확히 긋습니다.

왜 이 장이 중요한가 — 이 책 전체의 물음, 곧 **"닭은 열쇠가 정말 자물쇠에 들어가는가"**에 답하는 장입니다. 그리고 답은 "일부는 그렇고, 대부분은 아직 모른다"입니다. 그 '일부'와 '대부분'의 경계를 정확히 아는 것이 오늘의 목표입니다.

10.1 결합이란 무엇인가

강 박사 먼저 개념부터. **붙는다**는 게 정확히 뭘까요?

오태식 열쇠가 자물쇠에 꽂히는 거 아닙니까?

강 박사 태식 님, 그 은유가 반은 맞고 반은 틀립니다. 잠시 뒤에 왜 틀린지 말씀드리고, 먼저 맞는 쪽부터요.

강 박사 분자 두 개가 붙는다는 건 **화학 결합이 생기는 게 아닙니다.** 그냥 **가까이 붙어 있는 상태**예요. 그리고 그 상태는 **계속 붙었다 떨어졌다** 합니다.

[용어] 친화도와 해리상수 (affinity / Kd)
두 분자가 얼마나 잘 붙어 있는지를 나타내는 값.
Kd(해리상수) — 절반이 붙어 있게 되는 농도. 단위는 농도(nM, μM 등)다.
→ **주의: 숫자가 작을수록 강하게 붙는다.** 낮은 농도에서도 절반이 붙는다는 뜻이니까.
Kd = 1 nM이면 아주 강한 결합, **Kd = 10 μM**이면 아주 약한 결합이다. 둘의 차이는 **1만 배**다.

[표 10-1] 결합 세기의 눈금

Kd 범위	세기	대표 예
0.01~1 nM	매우 강함	항체–항원, 비오틴–아비딘
1~10 nM	강함	**코르티솔–GR, 에스트라디올–ERα**
10~100 nM	중간	많은 약물
100 nM~1 μM	약함	부분 작용제, 일부 천연물
1~100 μM	**매우 약함**	**진세노사이드가 보고된 범위**

윤재승 마지막 줄이 문제군요.

강 박사 윤 박사님, 그렇습니다. 그런데 여기서 두 가지를 구별해야 합니다.

첫째, "약하다"가 곧 "아무 일도 안 한다"는 아닙니다. 몸 안에 그 농도가 있다면 뭔가 일어납니다.

둘째, 그런데 9장에서 봤듯이 몸 안에 그 농도가 없습니다. 그게 진짜 문제입니다.

10.2 자물쇠와 열쇠 은유의 한계

강 박사 이제 태식 님 은유가 왜 반만 맞는지 말씀드리겠습니다.

강 박사 1894년에 독일의 에밀 피셔가 효소와 기질의 관계를 **자물쇠와 열쇠**에 비유했습니다. 아주 유명한 비유죠. 그런데 이 비유에는 문제가 있습니다.

한소연 뭐가요?

강 박사 자물쇠는 모양이 안 변합니다. 그런데 단백질은 변합니다.

> **[용어] 유도 맞춤 (induced fit, 誘導 맞춤)**
> 1958년에 대니얼 코실런드가 제안한 개념. **리간드가 다가오면 단백질이 모양을 바꿔서 맞춰 준다**는 것.
> 그러니까 자물쇠가 열쇠에 맞춰 구멍 모양을 바꾼다는 뜻이다.
> → 이후 이 개념은 **형태 선택**이라는 개념과 합쳐졌다. 단백질은 원래 여러 모양 사이를 왔다 갔다 하고 있는데, 리간드가 그중 특정 모양을 **골라서 붙잡는다**는 관점이다.

오태식 그러면 자물쇠가 아니라 진흙 덩어리 같은 겁니까?

강 박사 (웃으며) 태식 님, 그것도 지나칩니다. **모양은 대체로 정해져 있는데, 어느 정도 유연합니다.** 손을 넣으면 늘어나는 고무 주머니에 가깝습니다.

윤재승 이게 인삼 이야기에 왜 중요합니까?

강 박사 두 가지 때문입니다.

첫째, 진세노사이드는 자기 리간드보다 2~4배 큽니다. 유도 맞춤이 없다면 아예 못 들어갈 겁니다. 유도 맞춤이 있으니까 **들어갈 가능성이 생깁니다.**

둘째 — 이게 결정적인데 — 유도 맞춤은 계산을 어렵게 만듭니다. 컴퓨터로 결합을 예측할 때 대개 자물쇠를 **딱딱한 것으로 가정**하거든요. 그러면 큰 분자가 들어가는 걸 원리적으로 못 봅니다.

10.3 결합과 활성은 다르다

강 박사 이제 오늘 가장 중요한 구별입니다. 이것만 기억하셔도 됩니다.

> ▲ **'붙는다'와 '켠다'는 완전히 다른 두 개의 주장이다.**
> **붙는다(binding)** — 물리적으로 가까이 있게 되었다는 사건.
> **켠다(activation)** — 그 결합이 H12를 움직이고, 보조인자를 부르고, 유전자 전사를 늘렸다는 결과.
> **이 둘은 각각 독립적인 실험 근거가 필요하다.**

한소연 붙었는데 안 켜질 수도 있어요?

강 박사 소연 님, 있습니다. 5장에서 본 길항제가 그거예요. **붙기는 하는데 H12를 활성 자세로 못 만들거나, 오히려 막아 버립니다.**

강 박사 그리고 반대도 있습니다. **안 붙었는데 켜지는 경우.**

오태식 예? 그게 가능합니까?

강 박사 태식 님, 가능합니다. 그리고 **인삼 연구에서 실제로 보고되었습니다.**

> **[근거 카드] Rb1은 ER을 켠다 — 그런데 결합 없이 (Cho 등, 2004)**
> ① **무엇을 했나** — 진세노사이드 Rb1이 에스트로겐 수용체 α와 β를 활성화하는지 조사했다.
> ② **결과 — 활성화했다.** 그런데 논문 제목에 결정적인 표현이 붙어 있다. **"리간드 결합과 무관하게(independent of ligand binding)."**
> ③ **무슨 뜻인가** — Rb1이 ER의 리간드 결합 도메인에 직접 들어가서 켠 것이 **아니다.** 다른 신호 경로를 통해 ER을 켰다. 이런 것을 **리간드 비의존적 활성화**라고 부른다.
> ④ **왜 중요한가** — "인삼 성분이 에스트로겐 수용체를 켠다"는 문장은 맞다. 그런데 **"에스트로겐처럼 그 자리에 붙는다"는 문장은 이 연구에서 지지되지 않는다.**
> ⑤ **사다리 위치** — 활성은 **3칸**, 결합은 **0칸**. 🟡 활성은 유력 / 🔴 직접 결합은 미확인

윤재승 이건 정말 중요한 사례입니다. **같은 결과를 두고 두 가지 문장이 가능한데, 대개 강한 쪽만 인용되죠.**

강 박사 윤 박사님, 정확합니다. 그리고 그것이 오늘 채점을 하는 이유입니다.

> **[용어] 리간드 비의존적 활성화 (ligand-independent activation)**
> 핵수용체가 **자기 리간드가 붙지 않았는데도 켜지는 현상.**
> **어떻게 가능한가** — 세포 안의 다른 신호 경로(MAPK, PI3K/Akt 등)가 수용체 단백질에 **인산기를 붙이면** 수용체 모양이 바뀌면서 켜질 수 있다.
> → 그러니까 **"수용체가 켜졌다"는 관찰은 "그 물질이 수용체에 붙었다"의 증거가 되지 못한다.**

10.4 결합을 보는 방법들

강 박사 그럼 어떻게 재야 할까요? 방법이 세 부류입니다.

[표 10-2] 결합을 보는 세 부류의 방법

부류	무엇을 재나	증거의 무게
① 직접 결합 측정	두 분자가 실제로 붙는 사건 자체	**가장 무겁다**
② 세포 기반 기능 분석	결합의 결과로 나타나는 전사 활성	중간 (간접)
③ 계산 예측	붙을 것 같은지 컴퓨터로 계산	**가장 가볍다**

강 박사 하나씩 보겠습니다.

[표 10-3] 주요 측정법 비교

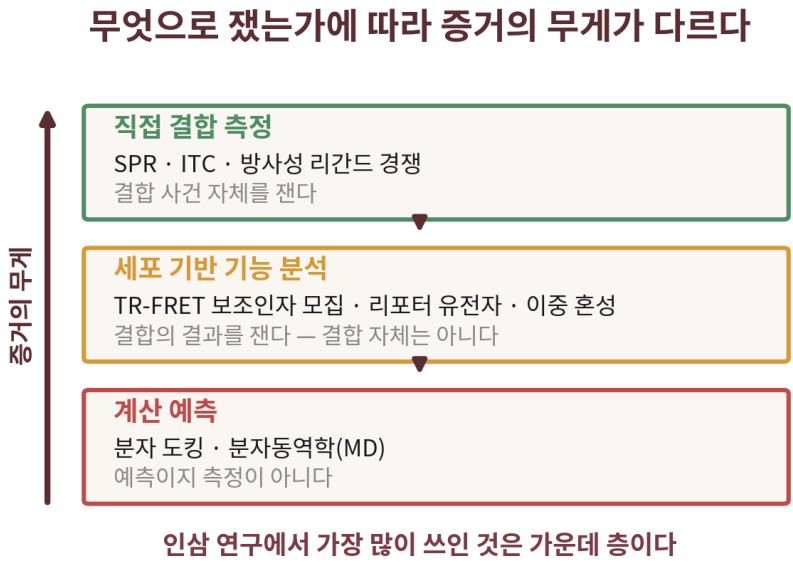
방법	무엇을 재나	잴 수 있는 범위	장점	한계
방사성 리간드 경쟁 결합	표시된 기준 리간드를 밀어내는 정도 (IC_{50} → Ki)	nM~μM	표준법. 감도 높음	방사성 물질 취급. 처리량 낮음
표면 플라스몬 공명 (SPR)	실시간 붙고 떨어지는 속도 (kon, koff → KD)	pM~μM	**표지 불필요, 실시간**	표면 고정 시 구조 손상. 지용성 물질의 비특이 흡착
등온 적정 열량측정 (ITC)	결합할 때 나오는 열 (KD, ΔH, 화학량론)	μM~mM	**표지 전혀 불필요**	시료가 많이 필요. 아주 약한 결합은 어렵다
형광 편광 (FP)	형광 표지 리간드의 회전 속도 변화	nM~μM	고처리량	시험 물질 자체 형광에 방해받음
TR-FRET 보조인자 모집	보조활성인자가 실제로 불려 오는지	nM~μM	기능까지 확인	**결합 자체를 재지는 않는다**
리포터 유전자 분석	유전자가 켜졌는지 (발광량)	—	세포 맥락 반영	**결합을 재지 않는다.** 간접 경로로도 켜진다

한소연 마지막 줄에 "결합을 재지 않는다"고 되어 있네요.

강 박사 소연 님, 그리고 **인삼 연구에서 가장 많이 쓰인 방법이 바로 그 마지막 줄입니다.**

오태식 그러니까 대부분이 간접 증거라는 거군요.

강 박사 태식 님. 그리고 그것이 오늘의 채점 결과를 미리 말해 줍니다.



[그림 10-1] 증거의 위계 사다리 — 직접 측정에서 계산까지

개념 도해. 증거 위계 원칙은 Gronemeyer et al. (2004) 참조.

10.5 계산과 측정의 간극

강 박사 이제 가장 문제가 되는 방법을 보겠습니다.

> **[용어] 분자 도킹 (molecular docking, 分子嵌合)**
> 수용체의 3차원 구조와 리간드의 3차원 구조를 컴퓨터에 넣고, **리간드가 어떤 자세로 들어가야 가장 안정한지**를 계산하는 방법.
> **두 단계로 이루어진다.**
> ① **탐색** — 가능한 자세를 수천~수만 개 만들어 본다.
> ② **채점** — 각 자세에 점수를 매겨 순위를 정한다.
> → **결과로 나오는 것은 '예측'이지 '측정'이 아니다.**

윤재승 도킹 점수가 실제 결합 세기와 얼마나 맞습니까?

강 박사 윤 박사님, 그 질문에 대한 체계적 연구가 있습니다. 주요 도킹 프로그램들의 채점 함수를 여러 단백질–리간드 쌍에 대해 비교했더니 — **어떤 프로그램도 실험값과 높은 상관을 보이지 못했습니다.** 순위조차 대상에 따라 정확도가 크게 달랐고요.

한소연 그럼 도킹은 쓸모없는 거예요?

강 박사 소연 님, 아닙니다. **가설을 만드는 데는 아주 유용합니다.** "어디를 봐야 할까"를 정하는 데는 쓸모가 있어요. 문제는 **그 결과를 '결합의 증거'로 제시할 때**입니다.

강 박사 그리고 진세노사이드는 도킹에 특히 불리합니다. 세 가지 이유가 있습니다.

[표 10-4] 진세노사이드를 도킹하기 어려운 세 가지 이유

이유	설명
① 크다	분자량 600~1,100 Da. 자기 리간드(272~392 Da)의 2~4배. **탐색해야 할 자세의 수가 폭발적으로 늘어난다**
② 유연하다	당 사슬마다 회전 가능한 결합이 여럿. **모양이 계속 바뀌어서 최적 자세를 찾기 어렵다**
③ 유도 맞춤이 필요하다	크기가 다른 분자가 들어가려면 주머니가 **크게 재배치**되어야 하는데, 표준 도킹은 수용체를 딱딱하게 취급한다

윤재승 여기에 하나 더 있습니다. **비슷한 점수의 자세가 여러 개 나오면, 연구자가 '가장 그럴듯해 보이는' 것을 고르게 됩니다.**

강 박사 윤 박사님, 그것을 **선별 편향**이라고 부릅니다. 그리고 진세노사이드처럼 당 사슬 방향에 따라 비슷한 점수가 많이 나오는 분자에서는 이 위험이 큽니다.

강 박사 그래서 이 장에서 가장 강한 경고를 하나 드리겠습니다.

> ▲ **인삼 논문에서 자주 보이는 과잉 진술**
> **"진세노사이드 X가 핵수용체 Y에 결합한다(binds to)"**는 문장이 **도킹 연구만을 근거로** 쓰이는 경우가 적지 않습니다.
> 그런데 도킹은 **결합의 가능성**을 시사할 뿐 **결합의 사실**을 확립하지 못합니다.
> 이런 문장을 만나면 **논문의 방법 부분에서 실제로 무엇을 쟀는지** 확인해야 합니다.

오태식 그걸 일반인이 어떻게 확인합니까?

강 박사 태식 님, 어렵습니다. 그래서 제가 오늘 대신 해 드리는 겁니다.

10.6 진세노사이드 결합 증거 채점표

강 박사 자, 채점표입니다. 이 책에서 가장 중요한 표라고 생각합니다.

[표 10-5] 진세노사이드–핵수용체 결합 증거 채점표

성분	수용체	보고된 내용	실제로 쓴 방법	직접 결합 자료	사다리	등급
Rg1	**GR**	방사성 덱사메타손을 **밀어냈고**, GRE 리포터가 켜졌다	경쟁 결합 + 리포터	**있음 (경쟁 결합)**	**2칸 +3칸**	🟡 **유력**
Rg1	**GR**	동물에서 항염 효과. RU486으로 차단됨	동물 실험 + 길항제	없음	**4칸**	🟠 예비
Rg1	**ERα/β**	ERE 리포터가 켜졌다 (0.1~10 μM)	리포터만	**없음**	3칸	🟠 예비
Rb1	**ERα/β**	ER을 활성화. 그러나 **리간드 결합과 무관**	리포터 + 기전 분석	**없음(저자가 명시)**	3칸	🔴 직접 결합 미확인
Rh1	**ERα**	MCF-7에서 ER 활성화	리포터	없음	3칸	🟠 예비
Rb1	**PPARγ**	PPARγ2·C/EBPα **발현 증가**, 지방 분화 촉진	유전자 발현 측정	**없음**	3칸	🔴 직접 결합 미확인
Rg3	**PPARγ**	PPARγ **억제**, AMPK 활성화	세포 분화 + 신호 분석	없음	3칸	🟠 예비
PPT	**PPARγ**	PPARγ **길항제**로 작용, 지방간 완화	세포 + 동물	부분적	3~4칸	🟠 예비
Rg3 강화 추출물	**RXRα–PPARγ**	항염 효과가 이 수용체 쌍을 경유	세포 + 동물	없음	3~4칸	🟠 예비
Rg3, 홍삼	**AR**	테스토스테론 유발 전립선 비대에서 AR 신호 조절	동물	없음	4칸	🟠 예비
Rg1	**MR**	알도스테론 유발 손상에서 보호	세포	없음	3칸	🔴 관련성만 시사
모든 성분	모든 수용체	**공결정 구조**	X선 결정학	**보고된 바 없음**	—	✕

한소연 (한참 보다가) 오른쪽 끝이… 노란색 하나 빼고는 다 주황색이나 빨간색이네요.

강 박사 소연 님, 그것이 2026년 현재의 정직한 그림입니다.

강 박사 이 표에서 읽어야 할 것을 세 가지로 정리하겠습니다.

[표 10-6] 채점표에서 읽히는 세 가지

발견	내용
① 가장 단단한 것은 Rg1–GR이다	**유일하게 직접 결합 자료(경쟁 결합)가 있는 조합**이다. 1997년 보고이고, 이후 동물 실험이 뒷받침한다
② 나머지는 대부분 리포터 실험이다	리포터는 결합을 재지 않는다. **켜졌다는 것이 붙었다는 뜻은 아니다**
③ 공결정 구조가 하나도 없다	진세노사이드가 핵수용체 주머니 안에 들어가 있는 **그림이 아직 한 장도 없다**

윤재승 세 번째가 가장 무겁네요.

강 박사 윤 박사님, 30년 가까이 연구가 이루어졌는데 아직 그림 한 장이 없다는 건 **의미가 있습니다.** 두 가지 가능성이죠.

① 결합이 너무 약해서 결정을 못 만든다.
② 아무도 진지하게 시도하지 않았다.

한소연 어느 쪽이에요?

강 박사 소연 님, **둘 다일 겁니다.** 약한 결합은 결정화가 어렵고, 어려우면 시도가 줄어듭니다.

10.7 그래도 남는 것 — 정직한 결론

오태식 박사님, 그럼 이 책의 가설은 무너진 겁니까?

강 박사 태식 님, 좋은 질문입니다. **무너지지는 않았습니다. 그런데 좁아졌습니다.**

강 박사 이 책이 검토하는 명제를 정확히 다시 쓰면 이렇습니다.

처음의 넓은 명제 ✕
"진세노사이드는 핵수용체에 결합해서 유전자 발현을 조절한다."

채점 후의 좁은 명제 ◯
"진세노사이드 중 Rg1은 GR에 마이크로몰 수준으로 약하게 결합하고 GR을 부분적으로 켤 수 있다. 이는 세포와 동물에서 확인되었으나 사람에서는 아직이다.
다른 성분과 다른 수용체에 대한 보고는 대부분 전사 활성 관찰이며, 직접 결합 자료가 없다.
그리고 어떤 조합에 대해서도 공결정 구조는 보고된 바 없다."

윤재승 두 번째 문장은 팔 수 없죠.

강 박사 (웃으며) 윤 박사님, **팔 수 없습니다.** 그런데 **믿을 수는 있습니다.** 그 차이가 이 강의를 하는 이유입니다.

강 박사 그리고 이 좁아진 명제에서도 흥미로운 게 남습니다.

[표 10-7] 채점을 통과하고 남은 것들

남은 것	등급
Rg1은 GR의 리간드 자리에 **실제로 들어간다** (경쟁 결합으로 확인)	🟡 유력
그 결합은 코르티솔보다 **약 1,000배 약하다**	🟢 확립
동물에서 GR을 경유한 항염 효과가 나오고, 그 효과는 **고전적 스테로이드보다 부작용이 적었다**	🟠 예비
인삼 성분들이 **여러 핵수용체 경로를 동시에 건드린다**는 관찰은 여러 팀에서 반복되었다	🟡 유력
다만 그 '건드림'이 직접 결합인지 간접 신호인지는 **대부분 구별되지 않았다**	🟢 (구별 안 됐다는 사실이 확립)

한소연 그럼 앞으로 뭘 해야 되는 거예요?

강 박사 소연 님, 아주 좋은 질문입니다. 이 분야가 해야 할 일이 명확합니다.

[표 10-8] 이 분야가 해야 할 실험 다섯 가지

해야 할 일	왜
① 화합물 K로 실험하기	사람 몸에 실제로 도달하는 물질이 그것이다. 세포 실험은 대개 Rb1로 한다
② SPR이나 ITC로 직접 결합 재기	리포터로는 결합을 알 수 없다
③ 공결정 구조 시도하기	그림이 한 장 나오면 논쟁의 절반이 끝난다
④ 도달 가능한 농도(나노몰)에서 실험하기	마이크로몰 실험은 사람의 현실과 다르다
⑤ 임상시험에서 참가자를 장내세균 유형으로 나누기	3분의 1이 활성 물질을 못 만드는 상태로 평균을 내면 효과가 묻힌다

윤재승 다섯 번째는 정말 실행 가능한 제안이네요.

강 박사 윤 박사님, 저는 그게 이 분야에서 가장 빨리 답을 낼 수 있는 방법이라고 생각합니다.

진세노사이드 – 핵수용체 결합 증거 채점

성분	수용체	실제로 쓴 방법	직접 결합	사다리
Rg1	GR	경쟁 결합 + 리포터	있음	2+3칸
Rg1	GR (동물)	동물 + 길항제 차단	없음	4칸
Rg1	ERα/β	리포터만	없음	3칸
Rb1	ERα/β	리포터 (결합과 무관이라 저자가 명시)	없음	3칸
Rh1	ERα	리포터만	없음	3칸
Rb1	PPARγ	유전자 발현 변화만	없음	3칸
Rg3	PPARγ	세포 분화 + 신호 분석	없음	3칸
PPT	PPARγ (길항)	세포 + 동물	없음	3~4칸
Rg3 강화	RXRα–PPARγ	세포 + 동물	없음	3~4칸
Rg3·홍삼	AR	동물	없음	4칸
Rg1	MR	세포 (보호 효과)	없음	3칸
전부	모든 수용체	공결정 구조	**보고 없음**	**없음**

직접 결합 자료가 있는 조합은 Rg1–GR 하나뿐이다

[그림 10-2] 진세노사이드 결합 증거 채점표를 한눈에 표 10-5를 시각화. 각 보고의 방법론과 사다리 위치는 본문 참조.

10.8 오늘의 정리

10장 요약

① 결합의 세기는 **Kd**로 재고, **숫자가 작을수록 강하다.** 호르몬은 나노몰, 진세노사이드는 **마이크로몰** 범위로 보고된다. 약 1,000배 차이다. ● 확립

② 자물쇠는 딱딱하지 않다. **유도 맞춤** 때문에 큰 분자도 들어갈 가능성이 생긴다. 다만 그래서 **계산 예측이 어려워진다.** ● 확립

③ **'붙는다'와 '켠다'는 다른 주장이다.** 각각 독립적인 증거가 필요하다. ● 확립

④ 실제로 **안 붙었는데 켜지는 경우**가 인삼 연구에서 보고되었다(Rb1–ER, 리간드 결합 무관). ● 확립

⑤ 도킹은 **예측이지 측정이 아니다.** 그리고 진세노사이드는 크고 유연해서 도킹에 특히 불리하다. ● 확립

⑥ 채점 결과 — **가장 단단한 것은 Rg1–GR 조합**이며, 유일하게 직접 결합 자료가 있다. ● 유력

⑦ **진세노사이드가 핵수용체에 붙어 있는 공결정 구조는 아직 한 건도 보고되지 않았다.** 이것이 이 분야의 가장 큰 공백이다. ● (공백의 존재가 확립)

오태식 오늘 강의가 제일 씁쓸했습니다.

강 박사 태식 님, 저도 그렇습니다. 그런데 이 씁쓸함이 이 책의 값어치라고 생각해요. **광고는 이 표를 보여 주지 않으니까요.**

한소연 그런데 박사님. 그럼 왜 사람들이 인삼을 먹고 좋아진다고 느끼는 걸까요?

강 박사 (잠시 멈추고) 소연 님, **그 질문이 다음 주 강의 전체입니다.**

강 박사 다음 주는 관점을 바꿉니다. 지금까지는 **하나의 열쇠가 하나의 자물쇠에 얼마나 잘 맞는가**를 물었습니다. 다음 주에는 **여러 열쇠가 여러 자물쇠를 동시에 살짝 건드리면 무슨 일이 생기는가**를 묻겠습니다.

윤재승 그게 '만병통치'의 정체라는 거군요.

강 박사 윤 박사님. 다음 주가 이 책의 제목에 답하는 시간입니다.

10장의 출처

1. Baell, J. B., & Holloway, G. A. (2010). New Substructure Filters for Removal of Pan Assay Interference Compounds (PAINS) from Screening Libraries and for Their Exclusion in Bioassays. Journal of Medicinal Chemistry, 53(7), 2719-2740. https://doi.org/10.1021/jm901137j
2. Bae, J. S., Park, H. S., Park, J. W., Li, S. H., & Chun, Y. S. (2011). 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
3. 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
4. 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. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89(7), 3510-3515. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031823
5. Copeland, R. A. (2015). The drug–target residence time model: a 10-year retrospective. Nature Reviews Drug Discovery, 15(2), 87-95. https://doi.org/10.1038/nrd.2015.18
6. 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
7. 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
8. Hammes, G. G., Chang, Y. C., & Oas, T. G. (2009). Conformational selection or induced fit: A flux description of reaction mechanism. Proceedings of the National Academy of Sciences, 106(33), 13737-13741. https://doi.org/10.1073/pnas.0907195106
9. Hwang, J., Lee, M., Kim, H., Sung, M., Kim, H. Y., Kim, M. S., et al. (2008). Antiobesity effect of ginsenoside Rg3 involves the AMPK and PPAR‐γ

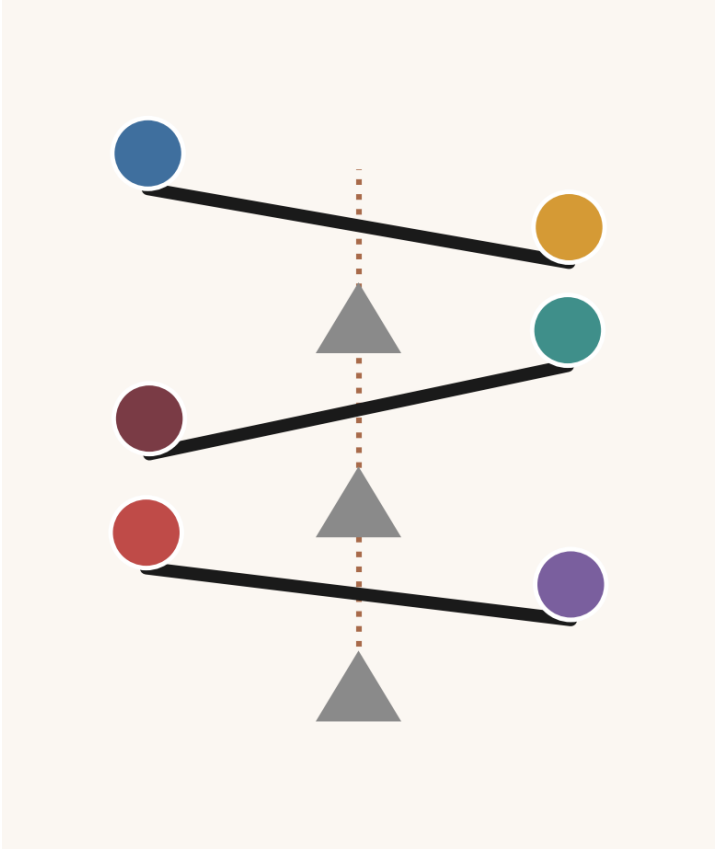
signal pathways. Phytotherapy Research, 23(2), 262-266. https://doi.org/10.1002/ptr.2606

10. Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. Nature Reviews Drug Discovery, 3(11), 935-949. https://doi.org/10.1038/nrd1549
11. Koshland, D. E. (1958). Application of a Theory of Enzyme Specificity to Protein Synthesis. Proceedings of the National Academy of Sciences, 44(2), 98-104. https://doi.org/10.1073/pnas.44.2.98
12. Leavitt, S., & Freire, E. (2001). Direct measurement of protein binding energetics by isothermal titration calorimetry. Current Opinion in Structural Biology, 11(5), 560-566. https://doi.org/10.1016/s0959-440x(00)00248-7
13. Lee, Y., Chung, E., Youl Lee, K., Hee Lee, Y., 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
14. Lee, Y., Jin, Y., Lim, W., Ji, S., Choi, S., Jang, S., et al. (2003). A ginsenoside-Rh1, a component of ginseng saponin, activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 84(4), 463-468. https://doi.org/10.1016/s0960-0760(03)00067-0
15. Leung, K. W., Pon, Y. L., Wong, R. N., & Wong, A. S. (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
16. Mao, N., Cheng, Y., Shi, X. L., Wang, L., Wen, J., Zhang, Q., et al. (2014). Ginsenoside Rg1 protects mouse podocytes from aldosterone-induced injury in vitro. Acta Pharmacologica Sinica, 35(4), 513-522. https://doi.org/10.1038/aps.2013.187
17. Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., et al. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated

docking with selective receptor flexibility. Journal of Computational Chemistry, 30(16), 2785-2791. https://doi.org/10.1002/jcc.21256

18. Rich, R. (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
19. Saba, E., Irfan, M., Jeong, D., Ameer, K., Lee, Y. Y., Park, C. K., et al. (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), 442-451. https://doi.org/10.1016/j.jgr.2018.06.005
20. Shang, W., Yang, Y., Jiang, B., Jin, H., Zhou, L., Liu, S., et al. (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
21. Shiau, A. K., Barstad, D., Loria, P. M., Cheng, L., Kushner, P. J., Agard, D. A., et al. (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
22. Shoichet, B. K. (2004). Virtual screening of chemical libraries. Nature, 432(7019), 862-865. https://doi.org/10.1038/nature03197
23. Warren, G. L., Andrews, C. W., Capelli, A. M., Clarke, B., LaLonde, J., Lambert, M. H., et al. (2005). A Critical Assessment of Docking Programs and Scoring Functions. Journal of Medicinal Chemistry, 49(20), 5912-5931. https://doi.org/10.1021/jm050362n
24. Wiseman, T., Williston, S., Brandts, J. F., & Lin, L. N. (1989). Rapid measurement of binding constants and heats of binding using a new titration calorimeter. Analytical Biochemistry, 179(1), 131-137. https://doi.org/10.1016/0003-2697(89)90213-3
25. Yung-Chi, C., & Prusoff, W. H. (1973). Relationship between the inhibition constant (KI) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I50) of an enzymatic reaction. Biochemical Pharmacology, 22(23), 3099-3108. https://doi.org/10.1016/0006-2952(73)90196-2
26. Zhang, Y., Yu, L., Cai, W., Fan, S., Feng, L., Ji, G., et al. (2014). Protopanaxatriol, a novel PPARγ antagonist from Panax ginseng, alleviates steatosis in mice. Scientific Reports, 4(1). https://doi.org/10.1038/srep07375

11장 중복성과 시소



[그림 11-0] 여러 개의 시소가 하나의 축으로 연결되어 있는 장치

열한째 주. 강 박사가 칠판 가운데에 큰 시소를 그렸다.

강 박사 오늘이 이 책의 제목에 답하는 시간입니다. **왜 인삼은 만병통치라고 불렸는가.**

한소연 지난주에 채점표를 보고 나니까 좀 허무했거든요. 그런데도 답이 있어요?

강 박사 소연 님, 있습니다. 다만 여러분이 기대하시는 답과는 다를 겁니다.

강 박사 제 답은 이겁니다. **"인삼이 모든 병에 좋아서 만병통치라 불린 게 아니라, 인삼이 작용하는 방식이 그런 인상을 만들게 되어 있어서 그렇게 불렸다."**

오태식 그게 무슨 말씀입니까?

강 박사 태식 님, 오늘 두 시간을 그 문장 하나를 풀어 쓰는 데 쓰겠습니다.

이 장에서 다룰 것

① 중복성 — 왜 그물망은 움직이기 어려운가
② 축중성 — 중복성과 미묘하게 다른 개념
③ **시소효과의 세 가지 기전** — 은유가 아니라 물질적 귀결
④ 시소의 임상 실례 넷 — 부작용은 약의 결함이 아니다
⑤ 시소의 정량 — **부호와 크기**
⑥ 트레이드오프 — 왜 몸은 이렇게 설계되었나
⑦ **'약한 다중 표적 조절자' 가설을 정식으로 진술한다**
⑧ **이 가설을 기각하는 조건** — 반증 가능성
⑨ '만병통치'의 정체

한 문장으로 — 몸의 조절 그물망이 어떻게 얽혀 있는지를 정확히 그리고, 그 그물망에서 '약하게 여럿을 건드리는 물질'이 어떤 자리에 놓이는지를 정식 가설로 씁니다.

왜 이 장이 중요한가 — 10장에서 개별 결합 증거를 채점했더니 대부분 약했습니다. 그런데 **그 약함 자체가 설명 대상**입니다. 이 장은 "약하니까 의미 없다"와 "약하니까 오히려 의미 있다" 사이에서, **어느 쪽이 맞는지를 검증할 수 있는 형태로 물음을 다시 쓰는** 장입니다.

11.1 중복성 — 다시, 그러나 정확히

강 박사 2장에서 중복성 이야기를 잠깐 했죠. 오늘은 정확하게 하겠습니다.

> **[용어] 중복성 (redundancy, 重複性)**
> **여러 요소가 같은 기능을 나누어 맡고 있어서, 하나가 빠져도 나머지가 그 자리를 메우는 성질.**

강 박사 그런데 생물학에는 이것과 미묘하게 다른 개념이 하나 더 있습니다.

> **[용어] 축중성 (degeneracy, 縮重性)**
> **구조가 서로 다른 요소들이 같은 결과를 낼 수 있는 성질.**
> 중복성이 "**똑같은 부품이 여러 개**"라면, 축중성은 "**다르게 생긴 부품들이 같은 일을 할 수 있다**"이다.
> → 생물의 그물망은 대부분 **축중성** 쪽이다. 완전히 똑같은 예비 부품을 두는 것은 비싸기 때문이다.

윤재승 실제 예를 하나 들어 주시면 좋겠습니다.

강 박사 혈당을 올리는 장치가 넷이라고 했죠. 글루카곤, 코르티솔, 아드레날린, 성장호르몬. 이들은 **똑같이 생기지 않았습니다.** 작동 속도도 다르고 조건도 다릅니다. 그런데 **결과는 같습니다. 혈당이 올라갑니다.**

오태식 그러니까 예비 엔진이 아니라 서로 다른 방식의 엔진 넷이 있는 거군요.

강 박사 태식 님, 정확합니다. 그리고 이 축중성 때문에 두 가지가 따라옵니다.

[표 11-1] 축중성의 두 얼굴

	좋은 쪽	나쁜 쪽
부품이 망가졌을 때	**버틴다** (튼튼하다)	—
약으로 하나를 막았을 때	—	**나머지가 메운다** (개입이 어렵다)
새 환경에 적응할 때	**유연하다**	—
결과를 예측할 때	—	**어렵다** (여러 경로가 얽혀 있다)

강 박사 핵수용체 가족은 축중성의 교과서적 사례입니다.

[표 11-2] 핵수용체 가족에 새겨진 축중성

겹치는 부분	내용
리간드	코르티솔 하나가 **GR과 MR 둘 다**에 붙는다
수용체	ERα와 ERβ가 **같은 에스트로겐**을 받는다
표적 유전자	서로 다른 수용체가 **같은 유전자**를 조절하기도 한다
파트너	11종 이상이 **같은 RXR**을 공유한다
보조인자	여러 수용체가 **같은 SRC, CBP/p300**을 두고 경쟁한다

11.2 시소효과 — 은유가 아니다

강 박사 이제 반대 방향을 보겠습니다. 중복성이 "하나가 빠지면 나머지가 메운다"였다면, 시소는 **"하나를 세게 밀면 나머지가 눌린다"**입니다.

> **[용어] 시소효과 (seesaw effect)**
> 이 책의 용어. **한 경로의 활성이 올라가면 그와 자원·리간드·되먹임을 공유하는 다른 경로의 활성이 내려가는 현상.**

한소연 그거 비유 아니에요?

강 박사 소연 님, **비유가 아닙니다.** 산술입니다. 보여 드릴게요.

강 박사 세포 안에 수용체가 N개 있고, 이들이 공유하는 자원(파트너 단백질, 보조인자)이 M개 있다고 합시다. **그 자원의 총량은 유한합니다.**

윤재승 그러면 한쪽이 많이 가져가면 나머지가 쓸 게 줄어드는 건 당연하죠.

강 박사 윤 박사님, 그게 전부입니다. **질량 보존입니다.** 열역학도 아니고 그냥 산수예요.

강 박사 그러니까 **시소가 안 생기는 것이 오히려 설명을 요구하는 특수한 경우**입니다.

강 박사 이 시소가 실제로 작동하는 기전이 셋 있습니다.

기전 ① 공유 자원 경쟁

강 박사 5장에서 본 RXR 이야기입니다. 하나가 RXR을 많이 가져가면 나머지가 쓸 RXR이 줄어듭니다.

강 박사 실험으로 정량된 자료가 있습니다.

[표 11-3] 공유 자원 경쟁의 정량적 사례

공유되는 자원	경쟁하는 짝	실험 방식	억제 정도
RXR	RAR vs PPARγ	세포에 두 수용체를 함께 넣고 리포터 측정	PPARγ 활성이 **40~60% 감소**
CBP/p300	GR vs AP-1	이중 리포터 + 면역침전	서로 **30~50% 감소.** CBP를 더 넣어 주면 회복됨

오태식 두 번째 게 재미있네요. CBP를 더 넣으면 회복된다니, 진짜 자리 싸움이었다는 거군요.

강 박사 태식 님, 정확합니다. **자원이 병목이었다는 직접 증거입니다.**

[용어] 억압 (squelching)
어떤 전사인자나 수용체를 과하게 늘리면, 그것이 공유 자원을 **독차지해서** 다른 전사인자의 활성을 떨어뜨리는 현상.
1988년에 효모에서 처음 기술되었고, 이후 핵수용체에서도 확인되었다.

기전 ② 리간드 경쟁

강 박사 3장에서 본 MR과 GR입니다. **코르티솔 하나가 두 자물쇠에 붙는데, 결합력이 10배 다릅니다.**

[표 11-4] 코르티코스테로이드 농도에 따른 점유율 시소

상태	혈중 농도	MR 점유율	GR 점유율	해마에서의 결과
평상시	1~5 nM	**67~90%**	10% 미만	기억 유지 쪽
스트레스	100~1,000 nM	거의 포화	거의 포화	가소성 억제 쪽으로 전환

한소연 그러니까 농도가 시소의 축이 되는 거네요.

강 박사 소연 님, 정확합니다. **축은 리간드 농도이고, 두 팔은 MR 반응과 GR 반응입니다.**

기전 ③ 되먹임을 통한 원격 연동

강 박사 세 번째는 조금 다릅니다. 물리적 자원 다툼이 아니라 **유전자 회로**를 통해 연결되는 겁니다.

강 박사 담즙산 이야기를 예로 들겠습니다.

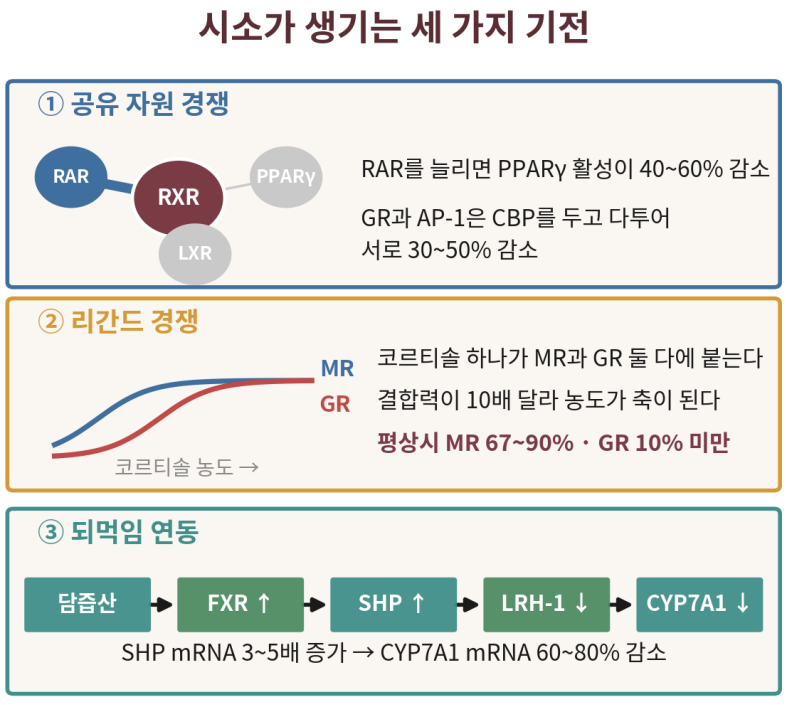
> **담즙산이 간세포의 FXR을 켠다**
> **→ FXR이 SHP라는 단백질을 만들게 한다**
> **→ SHP가 LRH-1과 HNF4α를 눌러 버린다**
> **→ 이들이 켜던 CYP7A1(담즙산을 만드는 효소) 유전자가 꺼진다**
> **→ 담즙산 합성이 줄어든다**

윤재승 실제 숫자가 있습니까?

강 박사 있습니다. 간세포에 담즙산이나 합성 FXR 작용제를 처리했더니 **SHP mRNA가 3~5배 늘고, CYP7A1 mRNA가 60~80% 줄었습니다.**

오태식 이건 자원 다툼이 아니네요.

강 박사 태식 님, 맞습니다. 그래서 이 기전은 **세포 안에 갇히지 않습니다.** 조직 사이, 기관 사이로 퍼질 수 있어요.



[그림 11-1] 시소효과의 세 가지 기전

개념 도해. 정량값은 표 11-3, 11-4 및 11장 참고문헌 종합.

11.3 시소의 임상 실례 — 부작용은 결함이 아니다

강 박사 이제 시소가 이론이 아니라 **실물**이라는 걸 보여 드리겠습니다. 실제 약에서 벌어진 일들입니다.

[표 11-5] 핵수용체 약물의 시소 부작용 — 네 가지 실례

약	표적	의도한 효과	시소로 나타난 부작용	정량 지표
벡사로텐	RXR	피부 T세포 림프종 축소	**중추성 갑상선 기능저하증**	환자 27명 중 13명(48%), TSH 50% 넘게 감소
벡사로텐	RXR	위와 같음	**고중성지방혈증**	환자의 60% 이상, 중성지방 2~5배 상승
T0901317	LXRα/β	콜레스테롤 유출 촉진	**간에서 지방 합성 증가**	생쥐 간 중성지방 2~3배 증가
로시글리타존	PPARγ	인슐린 감수성 개선	**골밀도 감소, 골절 위험 증가**	여성 골절 위험비 1.81 (95% 신뢰구간 1.17~2.80)
덱사메타손	GR	강력한 항염증	**고혈당**	공복 혈당 기저 대비 20~50% 상승

한소연 다 좋은 효과 하나에 나쁜 효과 하나씩이 붙어 있네요.

강 박사 소연 님, 그리고 이게 오늘의 첫 번째 결론입니다.

> **부작용은 약이 서툴러서 생기는 것이 아니다.**
> **그물망이 그렇게 배선되어 있기 때문에 생긴다.**
> **어떤 개입의 효과를 그 표적 하나로만 예측하면, 배선이 전파하는 반대 방향의 변화를 반드시 놓친다.**

윤재승 그런데 제약 회사들이 이 문제를 모르지는 않았을 텐데요.

강 박사 알고 있었습니다. 그래서 **선택적 조절자**라는 걸 개발하려고 했어요. 6장에서 본 SERM 같은 것들이죠. GR에는 SGRM, PPARγ에는 SPPARγM.

오태식 성공했습니까?

강 박사 태식 님, **부분적으로만 성공했습니다.** 왜냐하면 — **하나의 강한 리간드로 시소의 한 팔만 움직이려는 시도는, 배선 자체를 끊지 않는 한 원리적으로 불완전**하기 때문입니다.

11.4 시소의 정량 — 부호와 크기

강 박사 시소를 은유에서 과학으로 옮기려면 재야 합니다. 두 가지를 잽니다.

[표 11-6] 시소를 재는 두 축

축	무엇	어떻게 표현하나
부호	두 지표가 같은 방향인가 반대 방향인가	반대 방향이면 **음(−)**, 같은 방향이면 양(+)
크기	한쪽이 1단위 변할 때 다른 쪽이 얼마나 변하나	숫자로. 예: 0.5

강 박사 예를 들어 RXR 실험에서 **RAR 활성이 1단위 오를 때 PPARγ 활성이 0.5단위 내려가면**, 부호는 음이고 크기는 0.5입니다.

윤재승 사람에서도 이걸 잴 수 있습니까?

강 박사 어렵습니다. 사람에서는 배선을 직접 볼 수 없고, **지표들의 값과 그것들이 함께 움직이는 정도**만 볼 수 있으니까요.

[표 11-7] 시소를 재는 다섯 가지 접근과 그 한계

접근	재는 것	장점	한계
상관 분석	두 지표가 함께 움직이는 정도	비침습적, 큰 집단에 적용 가능	**인과를 알 수 없다.** 교란에 취약
편상관 분석	교란 변수를 통제한 뒤 남는 상관	가짜 상관을 일부 걸러 낸다	측정 안 한 교란은 못 뺀다
멘델 무작위 배정	유전 변이를 도구로 인과 방향 추정	**인과 추정 가능**	약한 도구 변수 편향
용량-반응 실험	여러 농도에서 여러 경로를 동시 측정	곡선 모양까지 알 수 있다	사람에서는 비용과 윤리 문제
수학 모형	매개변수로 시뮬레이션	가상 실험 가능	매개변수가 불확실하면 결과도 불확실

강 박사 그리고 시소에는 중요한 성질이 하나 더 있습니다. **크기가 상수가 아닙니다.**

> **[용어] 포화 결합 곡선과 민감도**
> 리간드 농도가 낮을 때는 조금만 늘려도 점유율이 크게 오른다. 그런데 이미 대부분 점유된 상태에서는 더 넣어도 별로 안 변한다.
> → **결론: 약한 리간드가 작동하는 낮은 점유율 영역에서는, 점유율 자체가 낮으므로 시소의 절대 변위가 작다.**
> **강한 합성 리간드가 작동하는 높은 점유율 영역에서는, 이미 변위가 크게 누적되어 있다.**

한소연 그럼 약한 물질은 시소를 조금만 기울인다는 거네요.

강 박사 소연 님, **그것이 오늘 강의의 핵심 문장입니다.**

11.5 인삼을 이 안경으로 보면

강 박사 이제 인삼을 이 틀에 넣어 보겠습니다.

강 박사 3장에서 본 Du 등의 연구를 다시 봅시다. 생쥐에게 Rg1과 덱사메타손을 각각 주었더니 —

> **항염 효과는 비슷했는데, 혈당 상승과 골밀도 감소는 Rg1 쪽이 뚜렷이 적었다.**

윤재승 시소 관점에서 읽으면 어떻게 됩니까?

강 박사 이렇게 읽힙니다.

> **부호는 같다.** GR을 켜면 혈당이 오르는 방향은 Rg1도 마찬가지다.
> **그런데 크기가 작다.** 결합이 약해서 점유율이 낮으므로, 시소가 조금만 기운다.
> **그래서 원하는 효과도 작고, 원하지 않는 효과도 작다.**

오태식 그럼 좋은 겁니까 나쁜 겁니까?

강 박사 태식 님, **목적에 따라 다릅니다.**

급성 염증을 지금 당장 꺼야 하는 상황이라면 — 인삼은 쓸모없습니다. 스테로이드를 써야 합니다.

그런데 여러 지표가 조금씩 나빠진 상태를 오래 두고 조금씩 되돌리고 싶다면 — 그때는 이야기가 달라질 수 있습니다.

한소연 어머니가 딱 그 상태예요. 검사는 다 정상인데 계속 힘든….

강 박사 소연 님, **2장에서 말씀드린 알로스타시스 부하입니다.** 그리고 저는 그 자리가 인삼 같은 물질이 놓일 수 있는 자리라고 생각합니다.

강 박사 다만 — 여기서 반드시 덧붙여야 합니다. **"생각합니다"입니다. ● 가설입니다.**

11.6 왜 몸은 이렇게 설계되었나 — 트레이드오프

강 박사 잠깐 진화 이야기를 하겠습니다. **왜 몸은 이렇게 얽히게 설계되었을까요?**

> **[용어] 트레이드오프 (trade-off, 得失 관계)**
> **한쪽을 얻으면 다른 쪽을 잃는 관계.** 자원이 유한하기 때문에 생긴다.
> 생물은 **성장, 유지, 방어, 번식**에 자원을 나눠 쓴다. 총량이 정해져 있으므로 한 곳에 많이 쓰면 다른 곳이 줄어든다.

[표 11-8] 몸이 늘 저울질하는 트레이드오프들

저울의 양쪽	지금 유리한 것	나중에 치르는 값
저장 vs 소비	굶주림에 대비해 저장	현대에는 비만·대사질환
번식 vs 유지	자손을 남긴다	몸의 수선이 뒤로 밀린다 (노화)
지금 vs 나중	급한 위기를 넘긴다	미룬 일들이 쌓인다
방어 vs 성장	감염을 막는다	면역은 비싸다. 성장이 느려진다

윤재승 그리고 이 저울질을 중재하는 게 조절계군요.

강 박사 윤 박사님, 정확합니다. **호르몬과 핵수용체는 이 저울질을 집행하는 장치입니다.**

강 박사 그래서 **하나의 신호가 여러 지표를 동시에 움직이는 것이 버그가 아니라 기능**입니다. 코르티솔이 혈당을 올리면서 면역을 누르고 뼈를 미루는 것은, **위기 상황의 예산 재편성을 한 번에 집행하기 위해서**입니다.

오태식 그러니까 얽혀 있는 게 설계 목적이었군요.

강 박사 태식 님, 그리고 그것이 **왜 개입이 그렇게 어려운지**의 궁극적 이유입니다.

11.7 가설을 정식으로 진술한다

강 박사 자, 이제 이 책이 검토해 온 가설을 **정식으로** 쓰겠습니다. 여러분이 이 문단만 가져가셔도 됩니다.

> ### 약한 다중 표적 조절자 가설
>
> **진세노사이드(그리고 그 장내 대사체인 화합물 K 등)는 개별 핵수용체에 대해 낮은 친화도(Kd > 1 μM)를 가진다.**
> **그러나 동시에 셋 이상의 핵수용체에 기능적으로 의미 있는 수준으로 걸친다.**
> **그 결과 네트워크 수준에서 중복성과 시소의 균형점을 미세하게 이동시킨다.**
> **이 미세 이동의 총합이, 하나의 수용체에 대한 강한 작용제가 달성하지 못하는 다계통 항상성 보조 효과를 산출한다.**

한소연 …어렵네요.

강 박사 소연 님, 쉬운 말로 다시 쓰겠습니다.

> **인삼 성분은 어느 자물쇠에도 세게 붙지 않는다. 대신 여러 자물쇠를 동시에 살짝 건드린다.**
> **몸의 조절 장치들은 서로 얽혀 있어서, 여러 곳을 살짝 건드리면 전체 균형점이 조금 옮겨간다.**
> **그 '조금 옮겨감'이, 한 곳을 세게 미는 약이 못 하는 종류의 일을 할 수 있다.**

윤재승 그런데 강 박사님. **이대로 두면 이건 과학적 가설이 아닙니다.** 어떤 결과가 나와도 설명이 되니까요.

강 박사 윤 박사님, 감사합니다. **그래서 다음 절이 있습니다.**

11.8 이 가설이 틀렸다면 무엇이 관찰되어야 하는가

강 박사 과학적 가설이 되려면 **검증 가능한 예측**을 내놓아야 하고, **기각 조건**이 있어야 합니다. 넷을 제시하겠습니다.

[표 11-9] 이 가설이 내놓는 네 가지 검증 가능한 예측

예측	구체적 내용	어떻게 검증하나
① 결합의 폭	진세노사이드(특히 화합물 K)가 **최소 세 종류 이상의 핵수용체**와 측정 가능한 상호작용을 보여야 한다. 그리고 그 농도는 **경구 투여 후 도달 가능한 범위(대략 0.1~10 μM)** 안이어야 한다	SPR, ITC, 열이동 분석
② 곡선의 기울기	용량-반응 곡선이 전통적 작용제의 가파른 S자와 달리 **얕은 기울기**를 보여야 한다. 힐 계수가 1보다 **뚜렷이 작아야** 한다 (nH < 0.5)	리포터 분석의 용량-반응
③ 창발적 패턴	**세 종류 이상의 수용체 표적 유전자가 동시에 변해야** 하고, 그 패턴이 단일 수용체 작용제를 같은 농도로 준 것과 **질적으로 달라야** 한다	전사체 분석
④ 시소 완충	한쪽 리간드를 과잉 투여해 시소를 기울인 뒤 진세노사이드를 함께 주면, **기울기가 부분적으로 복원되어야** 한다	병용 투여 대조 실험

오태식 그럼 이 네 가지가 안 나오면 틀린 겁니까?

강 박사 태식 님, 기각 조건을 명확히 적겠습니다.

> **▲ 이 가설을 기각해야 하는 세 가지 경우**
>
> **① 도달 가능한 농도 범위에서 어떤 핵수용체에도 측정 가능한 결합이 확인되지 않는 경우.**
> → 가설의 전제 자체가 무너진다.
>
> **② 진세노사이드의 모든 관찰 가능한 효과가 단 하나의 핵수용체 선택적 길항제에 의해 완전히 차단되는 경우.**
> → 효과가 다중 표적이 아니라 단일 표적에 의존한다는 뜻이다.
>
> **③ 전사체 분석에서 진세노사이드가 만든 유전자 발현 변화가, 단일 수용체 작용제가 만든 변화와 통계적으로 구별되지 않는 경우.**
> → '창발'이 없다는 뜻이다.

윤재승 (고개를 끄덕이며) 이제 과학적 가설이 됐습니다.

강 박사 윤 박사님, 그리고 이게 이 강의를 시작하며 제가 하고 싶었던 일입니다. **인삼에 대한 오래된 이야기를, 반증 가능한 형태로 다시 쓰는 것.**

강 박사 그리고 마지막으로 못 박아 두겠습니다.

> **이 안경은 렌즈이지 증거가 아닙니다.**
> **이 개념 틀은 어디를 보아야 하는지, 무엇을 재야 하는지, 어떤 결과가 나오면 기각해야 하는지를 알려 줄 뿐입니다.**
> **그 자체가 인삼의 효능을 증명하지는 않습니다.**

11.9 '만병통치'의 정체

강 박사 이제 오늘의 마지막입니다. 소연 님이 지난주에 물으셨죠. **"왜 사람들이 인삼을 먹고 좋아진다고 느낄까요?"**

한소연 네.

강 박사 지금까지 배운 것으로 답을 정리해 보겠습니다.

[표 11-10] '만병통치'라는 이름의 다섯 가지 원천

원천	내용	등급
① 배선	인삼 성분이 여러 수용체를 약하게 건드린다면, **여러 지표가 조금씩 함께 움직인다.** 그러면 어느 증상에 대해서도 "조금 나아졌다"는 관찰이 나올 수 있다	🔴 가설 (검증 조건은 표 11-9)
② 성분의 양방향성	한 뿌리 안에 진정 쪽(다이올)과 자극 쪽(트라이올)이 함께 있다. **서로 다른 사람이 서로 다른 이야기를 하게 된다**	🟡 유력
③ 개인차	장내세균 유형에 따라 활성 물질 생성이 크게 다르다. **누군가에게는 효과가 나고 누군가에게는 안 난다**	🟡 유력
④ 위약과 기대	오래 신뢰받은 물질일수록 기대 효과가 크다	🟢 확립 (일반 현상으로서)
⑤ 문화적 관성	새 효능 주장이 근거보다 먼저 붙는다	🟢 확립

오태식 다섯 개 중에 세 개는 인삼 편이 아니네요.

강 박사 태식 님, 정직하게 말씀드리면 **④와 ⑤가 상당 부분을 차지할 겁니다.** 그리고 그걸 인정하는 것이 ①을 진지하게 검토하기 위한 전제입니다.

한소연 그런데 ①이 맞다면… 그건 대단한 거 아니에요?

강 박사 소연 님, **대단합니다.** 왜냐하면 그건 인삼 하나의 이야기가 아니거든요.

강 박사 현대 의약품은 **강한 단일 표적**이라는 전략 위에 서 있습니다. 그 전략은 급성 질환과 명확한 단일 원인 질환에 훌륭하게 작동했습니다.

그런데 대사증후군, 만성 염증, 갱년기, 노화 관련 변화 — 이런 것들은 원인이 하나가 아닙니다. 여러 축이 조금씩 어긋난 상태예요. **거기에 강한 단일 표적 약을 쓰면 한 축은 고쳐지고 다른 축이 틀어집니다.**

윤재승 그래서 대사증후군 약이 그렇게 어려운 거죠.

강 박사 윤 박사님. 그리고 **만약** 여러 축을 약하게 동시에 미는 전략이 그 자리에서 의미가 있다면, 그건 인삼만의 이야기가 아니라 **약을 설계하는 방식에 대한 이야기**가 됩니다.

오태식 만약이 크네요.

강 박사 (웃으며) 태식 님, **아주 큽니다.** 그리고 그 만약을 만약으로 남겨 두는 것이 오늘의 정직함입니다.

두 전략, 두 종류의 결과

	강한 단일 표적	약한 다중 표적
결합 세기	나노몰 (강하다)	마이크로몰 (약하다)
표적 수	하나	셋 이상
점유율	높다 — 거의 포화	낮다
시소 변위	**크다**	**작다**
의도한 효과	크다	작다
시소 부작용	**크다**	**작다**
유리한 상황	급성·단일 원인 질환	여러 축이 조금씩 어긋남
대표 예	덱사메타손 · 로시글리타존	진세노사이드(가설)

효과가 작으면 부작용도 작다 — 이 대칭이 이 책 전체를 관통한다

[그림 11-2] 두 전략 — 하나를 세게 미느냐, 여럿을 약하게 미느냐

개념 도해. 시소 부작용 정량값은 표 11-5 참조.

11.10 오늘의 정리

11장 요약

① 몸의 그물망은 **축중성**을 갖는다. 다르게 생긴 요소들이 같은 결과를 낸다. 그래서 튼튼하고, 그래서 움직이기 어렵다. 🟢 확립

② **시소효과는 비유가 아니라 산술의 귀결**이다. 공유 자원이 유한하면 한쪽이 올라갈 때 다른 쪽이 내려간다. 🟢 확립

③ 시소의 기전은 셋이다. **공유 자원 경쟁, 리간드 경쟁, 되먹임 연동.** 각각 정량 자료가 있다. 🟢 확립

④ 핵수용체 약물의 부작용은 **약의 결함이 아니라 배선의 결과**다. 벡사로텐, LXR 작용제, 로시글리타존, 덱사메타손이 그 예다. 🟢 확립

⑤ 시소의 크기는 **상수가 아니라 점유율의 함수**다. 약한 리간드는 점유율이 낮으므로 **시소를 조금만 기울인다.** 🟢 확립

⑥ 그래서 약한 다중 조절자는 **원하는 효과도 작고 원하지 않는 효과도 작다.** Rg1과 덱사메타손의 비교가 그 예시다. 🟠 예비(동물 수준)

⑦ '약한 다중 표적 조절자' 가설은 **네 가지 검증 가능한 예측과 세 가지 기각 조건**을 갖는다. 아직 검증되지 않았다. 🔴 가설

⑧ '만병통치'라는 이름에는 최소 다섯 가지 원천이 있고, **그중 상당 부분은 위약과 문화적 관성**이다. 그것을 인정하는 것이 나머지를 진지하게 검토하기 위한 전제다.

한소연 오늘은 좀 후련해요. 답이 나온 건 아닌데, 뭘 물어야 하는지는 알겠어요.

강 박사 소연 님, **그게 이 강의가 드릴 수 있는 최선입니다.**

오태식 다음 주가 마지막입니까?

강 박사 마지막입니다. 그리고 다음 주에는 **드디어 실천 이야기**를 하겠습니다. 소연 님 어머니께 뭘 사 드려야 할지, 태식 님이 20년 드신 걸 계속 드셔도 되는지. 약 목록 가져오셨죠?

오태식 가져왔습니다.

11장의 출처

1. 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
2. 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
3. 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
4. Duvic, M., Hymes, K., Heald, P., Breneman, D., Martin, A. G., Myskowski, P., et al. (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
5. 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
6. 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
7. Gill, G., & Ptashne, M. (1988). Negative effect of the transcriptional activator GAL4. Nature, 334(6184), 721-724. https://doi.org/10.1038/334721a0
8. 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
9. 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

10. Irfan, M., Kwak, Y. S., Han, C. K., Hyun, S. H., & Rhee, M. H. (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

11. Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., Herman, W. H., Holman, R. R., Jones, N. P., et al. (2006). Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. New England Journal of Medicine, 355(23), 2427-2443. https://doi.org/10.1056/nejmoa066224

12. Kamei, Y., Xu, L., Heinzel, T., Torchia, J., Kurokawa, R., Gloss, B., et al. (1996). A CBP Integrator Complex Mediates Transcriptional Activation and AP-1 Inhibition by Nuclear Receptors. Cell, 85(3), 403-414. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81118-6

13. 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

14. Kirkwood, T. B. L. (1977). Evolution of ageing. Nature, 270(5635), 301-304. https://doi.org/10.1038/270301a0

15. 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

16. Lu, T. T., Makishima, M., Repa, J. J., Schoonjans, K., Kerr, T. A., Auwerx, J., et al. (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

17. 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

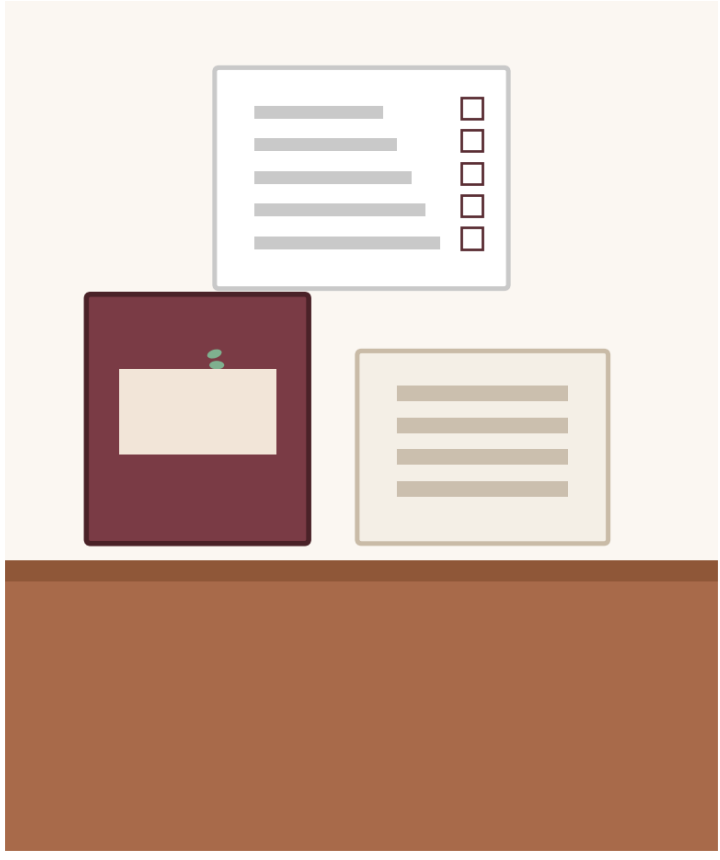
18. Panossian, A. (2017). Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. Annals of the New York Academy of Sciences, 1401(1), 49-64. https://doi.org/10.1111/nyas.13399

19. REUL, J. M. H. M., & KLOET, E. R. D. (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

20. Schultz, J. R., Tu, H., Luk, A., Repa, J. J., Medina, J. C., Li, L., et al. (2000). Role of LXRs in control of lipogenesis. Genes & Development, 14(22), 2831-2838. https://doi.org/10.1101/gad.850400
21. 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
22. Sherman, S. I., Gopal, J., Haugen, B. R., Chiu, A. C., Whaley, K., Nowlakha, P., et al. (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

12장 그래서 어떻게 먹을 것인가



[그림 12-0] 탁자 위의 홍삼 상자, 약 봉투, 그리고 노트

열두째 주. 마지막 시간. 태식이 약 봉투를 꺼내 탁자에 올려놓았다.

오태식 가져왔습니다. 세 개예요.

강 박사 이따 하나씩 보겠습니다. 오늘은 순서를 정해서 가겠습니다. **먼저 무엇이 얼마나 확인됐는지, 그다음에 안전, 그다음에 어떻게 고를 것인지, 마지막으로 어떻게 확인할 것인지.**

한소연 드디어 어머니 이야기 나오는 거죠?

강 박사 소연 님, 나옵니다. 그리고 답은 오늘 강의를 다 들으신 뒤에 **소연 님이 직접 내리시게** 될 겁니다.

이 장에서 다룰 것

① 효능 주장별 근거 등급 채점표 — 열두 항목
② 사람 대상 시험 넷을 **정확히** 읽는 법
③ 갱년기 — 무엇이 확인되었고 무엇이 아닌가
④ 안전 — 무엇이 알려졌나
⑤ **상호작용 점검** — 약 목록과 맞춰 보기
⑥ 먹으면 안 되는 사람
⑦ 고르는 법과 먹는 법 — 용량, 시각, 기간
⑧ 식물성 케톤식과의 병용 — 윤 박사의 관점
⑨ 8주 자기 점검 계획

한 문장으로 — 열한 번의 강의에서 세운 자로 인삼의 효능 주장을 하나씩 채점하고, 실제로 어떻게 판단하고 실천할지를 정리합니다.

왜 이 장이 중요한가 — 1장부터 11장까지는 '왜 그런가'였습니다. 이 장은 '그래서 무엇을 할 것인가'입니다. 그리고 이 책이 드릴 수 있는 가장 확실한 것은 효능이 아니라 **판단하는 방법**입니다.

12.1 효능 주장 채점표

강 박사 1장에서 스무 개가 넘는 효능 주장을 봤죠. 오늘 채점하겠습니다.

강 박사 먼저 큰 그림부터. 2023년에 인삼에 관한 **메타분석 19편을 다시 종합한 연구**가 나왔습니다. 여러 메타분석을 모아서 다시 평가하는 것을 **우산 종설**이라고 부릅니다.

> **[용어] 우산 종설 (umbrella review)**
> 여러 편의 체계적 문헌고찰과 메타분석을 다시 모아 종합하는 연구. **근거의 가장 높은 층위**에 해당한다.
> 개별 연구를 모으면 메타분석, 메타분석을 모으면 우산 종설이다.
>
> **[근거 카드] 인삼에 대한 우산 종설 (Li 등, 2023)**
>
> ① **무엇을 했나** — 여러 데이터베이스에서 1,233편을 검색해 조건에 맞는 **메타분석 19편**을 골라 종합했다.
> ② **어떤 방향에서 이득 신호가 있었나** — 피로와 신체 기능, 성 기능, **갱년기 증상**, 대사 지표, 염증 지표, 불안정 협심증, 호흡기 질환.
> ③ **부작용** — 위장 증상과 **출혈 경향 가능성**이 보고되었다. **중대한 부작용은 보고되지 않았다.**
> ④ **그런데 — 이게 핵심입니다** — 저자들이 방법론적 질을 평가했더니, **19편 중 5편만 '낮음'이었고 14편은 '매우 낮음'이었습니다.**
> ⑤ **저자들의 결론** — "인삼 섭취가 다양한 질환에서 이로운 효과를 갖는 것으로 보인다. **그러나 연구의 방법론적 질이 상당히 개선되어야 하며, 고품질 무작위 대조 시험을 통해 임상적 유효성을 확립하는 것이 시급하다.**"

윤재승 19편 중 14편이 '매우 낮음'이면… 사실 결론을 내리기 어려운 상태네요.

강 박사 윤 박사님, 정확합니다. 그리고 그것이 이 분야의 현주소입니다. **양은 많은데 질이 부족합니다.**

강 박사 이제 항목별로 채점하겠습니다.

[표 12-1] 인삼 효능 주장 채점표

주장	가장 좋은 근거	사다리	등급	주의할 점
피로 개선	메타분석 여러 편 + 개별 RCT	6칸	🟡 **유력**	주관적 지표 위주. 지표에 따라 결과가 갈린다
갱년기 증상 완화	RCT 여러 편 + 메타분석	5~6칸	🟡 **유력**	효과 크기가 크지 않다. 호르몬 수치는 안 변한다
성 기능(발기)	메타분석	5~6칸	🟡 유력	표본이 작은 연구가 많다
식후 혈당 저하	급성 시험 + 12주 교차 시험	5~6칸	🟡 유력	**HbA1c는 안 변했다.** 급성 반응 위주
인슐린 감수성	12주 교차 시험	5칸	🟠 예비~🟡	참가자 19명. 작은 연구다
집중력·작업 기억(급성)	단회 투여 교차 시험 여러 편	5칸	🟠 예비~🟡	정신 부하 조건에서만 뚜렷하다
기분 개선(만성 투여)	8주 시험	5칸	🟠 **예비**	지표별로 결과가 혼재했다
혈중 지질 개선	RCT 여러 편	5칸	🟠 예비	효과 크기가 작고 일관되지 않다
염증 지표 개선	RCT + 메타분석	5칸	🟠 예비	지표에 따라 다르다
면역·감기 빈도	RCT 일부	4~5칸	🟠 예비	화기삼 자료가 많고 고려인삼은 적다
혈압	RCT	5칸	🟠 예비	방향이 일관되지 않다
항암	전임상 다수, 사람은 보조 요법 수준	3~4칸	🔴 **가설**	**치료제가 아니다.** 절대 대체하면 안 된다
치매 예방	전임상 위주	3~4칸	🔴 가설	사람에서 확인된 바 없다

한소연 노란색이 넷, 주황색이 일곱, 빨간색이 둘이네요.

강 박사 소연 님, 그리고 **초록색(확립)이 하나도 없습니다.** 그것이 오늘의 첫 번째 정직한 답입니다.

오태식 하나도요?

강 박사 태식 님, 제 기준으로는 없습니다. **여러 독립 연구팀이 큰 표본에서 반복 확인했고 반대 증거가 거의 없는 항목**이 인삼에는 아직 없습니다.

12.2 사람 대상 시험 넷을 정확히 읽기

강 박사 표는 요약이니까, 실제 시험 넷을 정확히 읽어 보겠습니다. **이걸 어떻게 읽는지가 오늘의 진짜 수업입니다.**

시험 ① 만성 피로 — 90명, 4주

> **[근거 카드] 특발성 만성 피로 환자 대상 시험 (Kim 등, 2013)**
>
> **설계** — 특발성 만성 피로가 있는 90명(남 21, 여 69). 무작위·이중맹검·위약 대조. 인삼 20% 에탄올 추출물 **하루 1g 또는 2g, 4주간.**
> **주요 결과 지표** — 피로 정도를 자기 보고 척도(NRS)와 시각 아날로그 척도(VAS)로 측정.
> **결과** —
> • **총 NRS 점수는 위약과 비교해 통계적으로 유의하지 않았다** ($p > 0.05$).
> • **정신적 피로 NRS는 유의하게 개선**되었다 ($p < 0.01$).
> • VAS는 **2g 투여군에서만** 유의하게 감소했다 ($p < 0.01$).
> • 활성산소와 산화 지표(MDA)가 위약보다 낮아졌다.
> **정직한 요약 — 주요 지표는 못 넘겼고, 세부 지표 일부에서 신호가 나왔다.**
> 🟠 예비~🟤 유력

윤재승 이게 정확한 읽기의 예군요. **"인삼이 피로를 개선했다"는 문장은 절반만 맞습니다.**

강 박사 윤 박사님, 그리고 광고에는 그 절반만 실립니다.

시험 ② 2형 당뇨 — 19명, 12주

> **[근거 카드] 잘 조절되는 2형 당뇨 환자 대상 시험 (Vuksan 등, 2008)**
>
> **설계** — 잘 조절되고 있는 2형 당뇨 환자 **19명**(평균 64세, HbA1c 6.5%). 이중맹검·무작위·교차. 고려홍삼 **매 끼니 2g씩 하루 6g을 식전 40분에**, 12주간. 기존 치료에 **추가로.**
>
> **결과** —
>
> **· 주요 지표인 HbA1c는 변하지 않았다.**
>
> · 경구 당부하 검사 혈당 지표가 **8~11% 감소.**
>
> · 공복 및 당부하 후 인슐린이 **33~38% 감소.**
>
> · 인슐린 감수성 지수가 **33% 증가** ($p < 0.05$).
>
> · 간·신장 기능, 지혈, 혈압 안전성 지표는 변화 없었다.
>
> **저자들의 결론** — "HbA1c로 평가한 임상적 유효성은 입증되지 않았으나, 12주 보충이 좋은 혈당 조절을 유지하면서 혈당과 인슐린 조절을 **안전하게** 개선했다."
>
> **정직한 요약 — 주요 지표 실패, 이차 지표 개선. 표본 19명.** 🟠 예비

한소연 19명이면 너무 적은 거 아니에요?

강 박사 소연 님, 적습니다. 다만 **교차 설계**라 각 참가자가 자기 자신의 대조군이 되어서, 같은 인원이라도 통계적 힘은 좀 낫습니다. 그래도 19명은 19명이에요.

시험 ③ 폐경 여성 — 72명, 12주

> **[근거 카드] 폐경 후 여성 대상 홍삼 시험 (Kim 등, 2012)**
> **설계** — 45~60세 폐경 후 여성 **72명.** 무작위·위약대조·이중맹검. **홍삼 하루 3g(진세노사이드 60mg 포함), 12주간.**
> **결과** —
> • **쿠퍼만 지수**(갱년기 증상 종합 점수)가 유의하게 개선 (p = 0.032).
> • **폐경 평가 척도**도 유의하게 개선 (p = 0.035).
> • 총콜레스테롤 감소 (p = 0.009), LDL 콜레스테롤 감소 (p = 0.015).
> • 경동맥 내중막 두께 감소 (p = 0.049).
> • **혈중 에스트라디올은 변하지 않았다.**
> **정직한 요약** — 증상은 개선됐고, **호르몬 수치는 안 변했다.** 🟡 유력

한소연 마지막 줄이 중요한 거죠?

강 박사 소연 님, **아주 중요합니다.** 두 가지를 말해 줍니다.

첫째, 좋은 소식입니다. 에스트로겐이 올라가지 않았다는 건 **호르몬 요법과 같은 종류의 위험이 아닐 가능성**을 시사합니다.

둘째, 그런데 기전이 불분명해집니다. 6장에서 본 '에스트로겐 유사 활성'으로 설명하려면 뭔가 에스트로겐 쪽 신호가 있어야 하는데, **혈중 호르몬은 안 변했으니까요.**

윤재승 그럼 다른 경로일 수 있겠네요. 혈관이나 자율신경 쪽.

강 박사 윤 박사님, 그 가능성이 열려 있습니다. 그리고 그것이 **왜 인삼의 기전을 하나로 특정하기 어려운지**를 보여 주는 사례이기도 하고요.

시험 ④ 고스트레스 성인 — 63명, 6주

강 박사 3장에서 본 시험입니다. 다시 정리하면 — **아드레날린이 유의하게 감소했고, 지속수행검사에서 군간 차이가 있었으며, 우울·스트레스 척도 자체에서는 뚜렷한 차이가 없었습니다.** 🟠 예비

오태식 네 개 다 뭔가 애매하네요.

강 박사 태식 님, **그게 정확한 인상입니다.** 그리고 11장에서 본 이유가 여기 다시 나옵니다. **약하게 여럿을 미는 물질은 한 지표로 재면 잘 안 보입니다.**

12.3 갱년기 — 소연 님의 물음에 답하다

강 박사 소연 님. 이제 답을 드리겠습니다. 다만 "예/아니오"가 아니라 **조건**으로 드리겠습니다.

어머니께 홍삼을 드려도 되는가 — 판단의 순서

1단계. 드시는 약을 먼저 확인한다.
와파린, 항혈소판제, 당뇨약, 혈압약, 면역억제제, 호르몬 요법, MAO 억제제 계열 우울증 약 — 하나라도 있으면 **먼저 담당 의료진과 상의.**

2단계. 해당되는 금기가 있는지 확인한다.
호르몬 의존성 암(유방암·자궁내막암 등)의 치료 중이거나 병력이 있으면 **반드시 상의.** 급성 감염으로 열이 나는 중이면 회복 후로.

3단계. 기대치를 정확히 맞춘다.
근거가 있는 것은 **갱년기 증상 점수의 완만한 개선**이다. 🟡 유력
근거가 없는 것은 **호르몬 수치 회복, 골다공증 치료, 노화 지연**이다. 🔴

4단계. 기간과 확인 방법을 미리 정한다.
임상시험 대부분이 **8~12주**다. 그러니 최소 8주는 보고, **8주 뒤에 아무 변화가 없으면 그만두는 것**이 합리적이다.

5단계. 무엇을 보고 판단할지 미리 적어 둔다.
나중에 기억으로 판단하면 좋아진 것처럼 느끼기 쉽다. **시작 전에 적어야 한다.** 9절에서 방법을 드리겠다.

한소연 …이렇게 정리해 주시니까 오히려 마음이 편하네요.

강 박사 소연 님, 그게 제가 드리고 싶은 겁니다. **"좋다더라"보다 "이만큼은 기대할 수 있고 이건 아니다"가 훨씬 편합니다.**

12.4 안전 — 무엇이 알려졌나

강 박사 이제 안전입니다. 여기는 좀 더 단단한 자료가 있습니다.

[표 12-2] 인삼의 흔한 이상반응

증상	빈도	대처
불면, 잠들기 어려움	비교적 흔함	**아침에 드시고 오후 늦게 피한다**
두통, 어지러움	가끔	용량을 줄이거나 중단
위장 불편, 설사	가끔	식후 복용으로 바꿔 본다
가슴 두근거림	가끔	중단하고 상의
혈압 변화	드묾, 방향 일정하지 않음	혈압약 복용 중이면 측정
유방 압통, 부정 출혈	드묾	**즉시 중단하고 상의**
알레르기 반응	드묾	즉시 중단

강 박사 우산 종설에서도 **위장 증상과 출혈 경향 가능성**이 보고되었고, **중대한 부작용은 보고되지 않았습니다.** 이건 비교적 안심할 만한 자료입니다.

윤재승 그런데 "중대한 부작용이 보고되지 않았다"는 건 조심해서 읽어야 합니다. **연구에 참여한 사람들은 대개 건강한 사람이거나 잘 관리되는 환자들이니까요.**

강 박사 윤 박사님, 정확한 지적입니다. **연구 참가자와 실제 소비자는 다릅니다.**

12.5 상호작용 — 태식 님의 약 목록

강 박사 자, 태식 님. 세 개 말씀해 주세요.

오태식 혈압약은 암로디핀이고요, 콜레스테롤약은 아토르바스타틴, 위장약은 판토프라졸입니다.

강 박사 (칠판에 적으며) 하나씩 보겠습니다.

[표 12-3] 태식 님의 약과 인삼 — 점검

약	종류	인삼과의 고려 사항	조치
암로디핀	칼슘통로차단제 (혈압)	CYP3A4로 대사된다. 인삼의 CYP3A4 억제는 **마이크로몰 농도**에서 관찰되는데 사람 혈중은 나노몰 → **전신 상호작용 가능성은 낮다.** 다만 인삼 자체가 혈압에 영향을 줄 수 있다는 보고가 있다	**혈압을 4주간 주 2회 측정해 기록**
아토르바스타틴	스타틴 (콜레스테롤)	역시 CYP3A4 대사. 같은 이유로 전신 상호작용 가능성 낮음	특별한 조치 불필요. 근육통이 새로 생기면 상의
판토프라졸	위산 분비 억제제	**간접적 고려 사항이 있다.** 위산이 줄면 장내세균 조성이 바뀔 수 있고, 그러면 9장에서 본 **화합물 K 생성이 달라질 수 있다**	● 가설 수준. 조치는 불필요하나 알아 둘 것

오태식 세 번째가 재미있네요. 위장약이 인삼 흡수에 영향을 줄 수 있다?

강 박사 태식 님, **논리적으로 가능하고 실제로 확인되지는 않았습니다.** ● 가설입니다. 다만 이 강의를 다 들으신 분이라면 그 연결이 보이실 거라 생각했습니다.

강 박사 그럼 태식 님 결론은 — **세 약 모두 인삼 금기는 아닙니다.** 다만 **혈압을 기록하시고, 8주 뒤에 다시 보시죠.**

강 박사 그럼 진짜 주의해야 하는 약은 뭘까요?

[표 12-4] 인삼과 반드시 상의가 필요한 약

약	왜	근거 등급
와파린 (항응고제)	**화기삼이 와파린의 항응고 효과를 감소시켰다.** 건강인 20명 대상 무작위 이중맹검 시험에서 2주 복용 후 **최고 INR이 0.19 감소**(95% 신뢰구간 −0.36 ~ −0.07, p = 0.0012). 혈중 와파린 농도도 함께 감소했다	🟡 **유력** (사람 RCT)
항혈소판제 (아스피린, 클로피도그렐)	인삼에 **혈소판 응집 억제** 방향의 작용이 보고되어 있다. 겹치면 출혈 위험	🟠 예비
당뇨약 (인슐린, 설폰요소제)	인삼이 식후 혈당을 낮추는 방향이면 **저혈당 위험이 겹칠 수 있다**	🟡 유력(방향) / 🟠 (실제 사고 빈도)
면역억제제 (이식 후)	인삼에 면역 자극 방향의 보고가 있어 **원리적으로 상충**	🔴 가설이나 위험이 크므로 회피
MAO 억제제 (일부 우울증약)	페넬진과의 상호작용 사례 보고가 있다	🟠 예비
각성 물질 (카페인, 일부 감기약)	흥분·불면이 겹칠 수 있다	🟠 예비

한소연 와파린이 제일 확실하네요.

강 박사 소연 님, **이건 사람을 대상으로 한 무작위 이중맹검 시험**입니다. 인삼 안전성 자료 중 가장 단단한 것 중 하나예요. 그리고 방향이 **"효과를 약하게 만든다"**라서, 자칫하면 **혈전이 생길 수 있는 쪽**입니다.

윤재승 그런데 그 연구는 화기삼이었죠. 고려인삼도 같습니까?

강 박사 윤 박사님, **직접 확인된 바가 부족합니다.** 그래서 안전 쪽으로 판단해서 **인삼속 전체에 대해 주의**하는 것이 표준적 권고입니다.

12.6 먹으면 안 되는 사람

▲ 인삼을 피하거나 반드시 먼저 상의해야 하는 경우

피하는 것이 좋은 경우

- **임신 중, 수유 중** — 안전성 자료가 부족하다
- **만 18세 미만** — 자료가 거의 없다
- **수술 예정 (최소 1주 전부터)** — 출혈 위험과 혈당 변동 때문
- **급성 감염으로 열이 나는 중** — 회복 후로 미룬다

반드시 담당 의료진과 먼저 상의해야 하는 경우

- **와파린, 항혈소판제, 당뇨약, 면역억제제 복용 중**
- **호르몬 의존성 암**(유방암, 자궁내막암, 전립선암 등)의 치료 중이거나 병력이 있는 경우
- **조절되지 않는 고혈압**
- **불면증이 심한 경우**
- **자가면역질환이 있는 경우**
- **출혈성 질환이 있는 경우**

오태식 수술 전에 끊어야 하는 건 몰랐습니다.

강 박사 태식 님, **많은 분들이 모르십니다.** 그리고 수술 전 문진에서 "약 드시는 거 있으세요?"라고 물으면 **홍삼은 약이 아니라고 생각해서 말씀 안 하시는 경우**가 많습니다. **꼭 말씀하십시오.**

12.7 고르는 법과 먹는 법

한소연 그럼 어떤 걸 사야 해요?

강 박사 소연 님, 완벽한 답은 없습니다. 다만 **라벨에서 확인할 수 있는 것**을 알려 드리겠습니다.

[표 12-5] 라벨에서 확인할 것 다섯 가지

확인할 것	왜	없으면
① 진세노사이드 함량 표시	총량(mg)이나 지표 성분 (Rg1+Rb1+Rg3 합계) 표시가 있는가	표시 없는 제품은 **비교 자체가 불가능하다**
② 원료의 종류	고려인삼인가, 화기삼인가, 혼합인가	7장에서 봤듯 **종에 따라 성분 지형이 다르다**
③ 가공 형태	백삼·홍삼·흑삼·발효 중 무엇인가	8장에서 봤듯 **성분 목록이 다르다**
④ 1일 섭취량과 그 안의 함량	'고함량'이라는 문구가 아니라 **숫자**	숫자 없이 '고함량'은 정보가 아니다
⑤ 다른 성분이 섞여 있는가	복합 제품이면 **다른 성분 때문에 상호작용이 늘어난다**	약을 드시는 분은 단일 제품이 안전하다

윤재승 실제로 제품 간 함량 차이가 큽니까?

강 박사 큽니다. 시판 인삼 제품 25종을 분석한 연구에서 **제품 간 성분 함량 편차가 상당했다**고 보고되었습니다.

오태식 그럼 얼마나 먹어야 합니까?

[표 12-6] 임상시험에서 쓰인 용량 (참고용)

목적	시험에서 쓴 용량	기간
갱년기 증상	홍삼 **하루 3g** (진세노사이드 60mg)	12주
혈당·인슐린 조절	홍삼 **하루 6g** (매 끼니 2g, 식전 40분)	12주
만성 피로	추출물 **하루 1~2g**	4주
급성 인지 수행	표준화 추출물 G115 **200~400mg 단회**	단회
고스트레스 성인	홍삼 (제품 기준 용량)	6주

▲ 이 표는 처방이 아닙니다.
시험에서 쓰인 용량을 정리한 것일 뿐이며, 각 시험은 **특정 제품, 특정 규격**에 대한 것입니다.
시판 제품은 규격이 달라서 그램 수만 맞춘다고 같은 것이 되지 않습니다.

강 박사 먹는 시각에 대해서도 정리하겠습니다.

[표 12-7] 언제 먹을 것인가

상황	권장	근거
기본	**아침 또는 낮**	불면 보고가 흔하다
잠이 예민한 분	**오후 3시 이후 피한다**	같은 이유
식후 속이 불편한 경우	식사 직후로 옮긴다	위장 증상 완화
혈당 목적이었던 시험	식전 40분	Vuksan 등의 시험 설계
화합물 K 관점	**일정한 시각에 매일**	최고 농도 도달이 6~9시간으로 늦고 반감기가 18~24시간이라, 규칙적으로 먹을 때 농도가 안정된다 ● 유력

한소연 마지막 줄이 9장에서 배운 거네요.

강 박사 소연 님, 그리고 이게 이 강의가 실천에 주는 몇 안 되는 구체적 조언입니다. **인삼은 생각날 때 한 번씩 먹는 것보다, 정한 시각에 꾸준히 먹는 편이 약동학적으로 이치에 맞습니다.**

12.8 식물성 케톤식과의 병용 — 윤 박사의 관점

강 박사 마지막 주제입니다. 윤 박사님, 이 강의를 들으시면서 계속 생각하신 게 있으시죠.

윤재승 있습니다. 제 분야에서 보면 인삼 이야기가 낯설지 않았어요. **저도 '여러 축을 동시에 약하게 미는 개입'을 연구하고 있거든요.**

한소연 식물성 케톤식이 그런 건가요?

윤재승 소연 님, 설명드리겠습니다.

> **[용어] 식물성 케톤식 (plant-based ketogenic diet)**
> 탄수화물을 크게 줄이고 지방 비중을 높이되, **지방과 단백질의 공급원을 식물성으로 구성**하는 식사법. 견과류, 씨앗, 아보카도, 올리브유, 코코넛, 두부·템페 같은 콩 제품, 잎채소가 중심이 된다.
> 몸이 포도당 대신 **케톤체**를 주 연료로 쓰는 상태로 옮겨 간다.

윤재승 그런데 오늘 이 강의를 들으면서 흥미로운 걸 발견했습니다. **케톤식이 작동하는 지점 중 하나가 이 책이 다룬 바로 그 핵수용체입니다.**

> **[표 12-8] 식이가 핵수용체를 건드리는 확립된 경로**

식이 상태	무엇이 늘어나나	어느 핵수용체	결과
공복·저탄수화물	지방산	**PPARα**	케톤 생성 유전자를 켠다
식이섬유 섭취	단쇄지방산(장내세균 산물)	여러 수용체와 신호계	염증 조절, 장 건강
햇빛·식품	활성 비타민 D	**VDR**	칼슘·면역 조절
채소·과일	카로티노이드 → 레티노산	**RAR, RXR**	분화 조절
담즙산 순환	담즙산	**FXR**	지질·당 대사

윤재승 보세요. **음식은 이미 핵수용체를 건드리고 있습니다. 그것도 확립된 수준으로요.** 🟢

강 박사 윤 박사님, 그 표가 이 책의 마지막 반전이네요.

윤재승 그래서 제 결론은 이렇습니다.

> **인삼이 핵수용체를 건드릴 수 있는지는 아직 🔴 가설이지만,**
> **무엇을 어떻게 먹느냐가 핵수용체를 건드린다는 것은 🟢 확립된 사실이다.**
> **그러니까 순서를 지켜야 한다. 식탁을 먼저 정리하고, 그다음이 보충이다.**

오태식 그러니까 인삼 먹기 전에 밥부터 잘 먹으라는 겁니까?

윤재승 태식 님, 정확합니다. 그리고 이건 상식처럼 들리는데 **분자 수준의 근거가 있는 상식**입니다.

한소연 그럼 둘을 같이 하면 어떻게 되나요?

윤재승 소연 님, **정직하게 말씀드리면 모릅니다.** 인삼과 케톤식을 병용한 사람 대상 연구를 저는 알지 못합니다. 🔴

강 박사 다만 **주의할 점 하나**는 말씀드릴 수 있습니다.

> ▲ **병용 시 주의**
> 저탄수화물 식사는 **혈당을 낮추는 방향**입니다. 인삼도 **혈당을 낮추는 방향의 보고**가 있습니다.
> **당뇨약을 드시는 분이 둘을 동시에 시작하면 저혈당 위험이 겹칩니다.**
> 하나씩, 그리고 반드시 혈당을 재면서 하십시오.

윤재승 그리고 하나 더. **저탄수화물 식사는 장내세균 조성을 바꿉니다.** 그러면 9장에서 본 화합물 K 생성 능력도 바뀔 수 있어요. 어느 방향인지는 모릅니다.

강 박사 윤 박사님, 그 지적이 오늘 마지막 🔴 가설이네요.

12.9 8주 자기 점검 계획

강 박사 마지막으로, **어떻게 확인할 것인가**를 드리겠습니다. 이게 이 강의의 진짜 선물이라고 생각합니다.

강 박사 문제가 하나 있습니다. **사람은 자기 몸의 변화를 정확히 기억하지 못합니다.** 그리고 돈을 들여 산 것일수록 좋아졌다고 느끼기 쉽습니다.

한소연 아….

강 박사 그래서 **시작하기 전에 적어야 합니다.**

8주 자기 점검 계획

[0주] 시작 전에 적을 것
☐ **가장 불편한 증상 세 가지**를 적는다. 구체적으로.
(예: "밤에 두세 번 깬다", "오후 3시쯤 확 지친다", "얼굴이 갑자기 달아오르는 게 하루 4~5번")
☐ 각각을 **0~10점**으로 매긴다. (0 = 전혀 없음, 10 = 최악)
☐ **객관적으로 셀 수 있는 것 하나**를 정한다.
(예: 하루 홍조 횟수, 밤에 깬 횟수, 오후에 눕는 횟수)
☐ 드시는 **약과 영양제 전체 목록**을 적는다.
☐ 혈압약을 드신다면 **혈압을 주 2회 같은 시각에** 재기 시작한다.

[매주] 적을 것
☐ 세 가지 증상 점수 (0~10)
☐ 셀 수 있는 것의 횟수
☐ 새로 생긴 불편 (불면, 두통, 위장, 두근거림, 출혈 등)

[4주] 중간 점검
☐ 새로 생긴 불편이 있으면 **즉시 중단하고 상의.**
☐ 아무 변화가 없어도 **4주에는 판단하지 않는다.** 시험들이 8~12주였다.

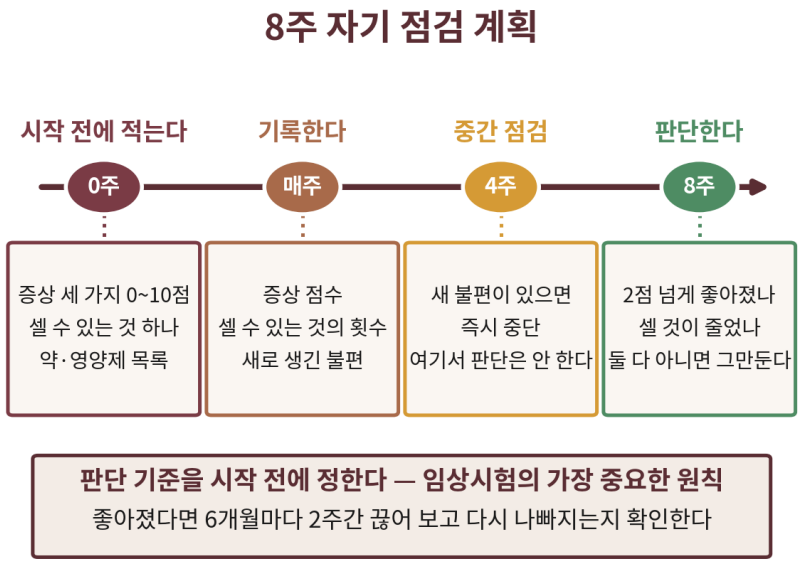
[8주] 판단
☐ 0주와 8주의 점수를 비교한다.
☐ **세 증상 중 하나 이상이 2점 넘게 좋아졌는가?**
☐ **셀 수 있는 것이 실제로 줄었는가?**
☐ 둘 다 아니라면 — **그만두는 것이 합리적이다.**
☐ 좋아졌다면 — 계속하되, **6개월마다 한 번씩 2주간 끊어 보고** 다시 나빠지는지 확인한다.

오태식 마지막 줄이 무섭네요. 끊어 보라니.

강 박사 태식 님, **그게 자기 몸으로 하는 대조 실험입니다.** 끊었는데 아무 변화가 없으면, 그건 답이에요.

윤재승 그리고 이 계획의 가장 큰 장점은, **판단 기준을 시작 전에 정한다**는 겁니다. 임상시험에서 가장 중요한 원칙이 그거예요.

강 박사 윤 박사님, 감사합니다. **미리 정한 기준으로 나중에 판단하기.** 그게 이 강의 열두 번의 요약일지도 모르겠습니다.



[그림 12-1] 8주 자기 점검 계획의 흐름

본문 9절의 계획을 도식화. 관찰 기간은 인삼 임상시험의 통상 기간(8~12주)에 맞춤.

12.10 열두 번의 저녁이 남긴 것

강 박사 자, 마지막입니다.

강 박사 첫 시간에 제가 인삼 뿌리를 들고 물었죠. **왜 하나의 뿌리에 이렇게 많은 효능이 붙는가.**

강 박사 열두 번의 답을 한 장으로 정리하겠습니다.

열두 번의 저녁이 남긴 것

① **몸은 그물망이다.** 다섯 조절계가 다대다로 얽혀 있어서, 한 곳을 건드리면 여러 곳이 움직인다. 🟢

② **그 그물망의 스위치 중 하나가 핵수용체 48종이다.** 이들은 유전자를 직접 켜고 끈다. 🟢

③ **진세노사이드는 사람의 스테로이드 호르몬과 골격을 공유한다.** 같은 출발 물질에서 갈라져 나왔다. 🟢

④ **그러나 크기가 2~4배 크고 당이 붙어 있어서, 자물쇠에 딱 맞물리지 않는다.** 🟢

⑤ **먹은 것과 몸에 도달하는 것이 다르다.** 장내세균이 당을 떼어 낸 화합물 K가 진짜 열쇠일 가능성이 높다. 🟢

⑥ **그 변환 능력은 사람마다 다르다.** 인구의 약 30%는 거의 만들지 못한다. 🟡

⑦ **결합 증거를 채점하면, 가장 단단한 것은 Rg1–GR 하나다.** 나머지는 대부분 간접 증거이고, 공결정 구조는 아직 한 건도 없다. 🟡 / 🟠

⑧ **세포 실험 농도와 사람 도달 농도 사이에 20~3,000배의 간극이 있다.** 🟢

⑨ **'약하게 여럿'이라는 성질은 시소를 조금만 기울인다.** 그래서 효과도 작고 부작용도 작다. 🟢(원리) / 🔴(인삼에서의 검증)

⑩ **사람 대상 근거를 채점하면, '확립' 등급인 항목이 하나도 없다.** 가장 나은 것이 '유력' 넷이다. 🟢(채점 결과 자체)

⑪ **안전 자료는 비교적 안심할 만하나, 와파린 상호작용은 사람 시험에서 확인되었다.** 🟡

⑫ **그리고 무엇을 먹느냐가 핵수용체를 건드린다는 것은, 인삼과 무관하게 이미 확립된 사실이다.** 🟢

한소연 마지막 줄이 제일 마음에 들어요.

강 박사 소연 님, 저도 그렇습니다. **인삼을 열두 번 공부했는데, 가장 확실한 결론이 "밥부터"라는 게 좀 웃기지만** — 그게 정직한 결론입니다.

오태식 박사님. 저는 결국 계속 먹어도 되는 겁니까?

강 박사 태식 님, 이제 태식 님이 답하실 수 있습니다. 한번 해 보시죠.

오태식 (잠시 생각하다가) 음… 제 약 셋은 금기가 아니고요. 수술 예정도 없고. 기대할 수 있는 건 피로랑… 대사 지표 조금? 그리고 8주 재 보고 아무 변화 없으면 그만두면 되고. 그거 아닙니까?

강 박사 (웃으며) **태식 님, 그게 이 강의의 목표였습니다.**

윤재승 저도 하나 말씀드리고 싶습니다. 저는 이 강의에 회의적으로 왔습니다. 그런데 열두 번 동안 강 박사님이 한 번도 근거보다 크게 말씀하시지 않았어요. **그게 이 분야에서 드문 일입니다.**

강 박사 윤 박사님, 그 말씀이 오늘 제일 감사합니다. 그리고 사실 — **윤 박사님이 매번 물어봐 주셔서 그럴 수 있었습니다.**

강 박사 마지막으로 여러분께 이 강의에서 딱 하나만 가져가시라면, 이것을 드리겠습니다.

> **어떤 물질이 몸에 좋다는 이야기를 들으면, 세 가지를 물으십시오.**
>
> ① **"그거 사다리 몇 칸입니까?"** — 시험관입니까, 쥐입니까, 사람입니까.
> ② **"그 농도가 사람 몸에서 나옵니까?"** — 실험 농도와 도달 농도의 간극이 얼마입니까.
> ③ **"얼마나 좋아지는데요?"** — '좋아졌다'가 아니라 숫자로.
>
> **이 세 가지를 묻는 습관이, 열두 번의 저녁이 드릴 수 있는 전부입니다.**

한소연 박사님, 저 어머니께 사 드릴 것 같아요. 8주 계획표 들고요.

강 박사 소연 님. **그게 정확히 제가 바란 결정입니다.** 사시든 안 사시든, **아시고 결정하시는 것**이요.

12장의 출처

1. Baek, J. H., Heo, J. Y., Fava, M., Mischoulon, D., Choi, K. W., Na, E. J., et al. (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

2. 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. The American Journal of Clinical Nutrition, 73(6), 1101-1106. https://doi.org/10.1093/ajcn/73.6.1101
3. Kim, H. G., Cho, J. H., Yoo, S. R., Lee, J. S., Han, J. M., Lee, N. H., et al. (2013). Antifatigue Effects of Panax ginseng C.A. Meyer: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. PLoS ONE, 8(4), e61271. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061271
4. Kim, S. Y., Seo, S. K., Choi, Y. M., Jeon, Y. E., Lim, K. J., Cho, S., et al. (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
5. Li, Z., Wang, Y., Xu, Q., Ma, J., Li, X., Tian, Y., et al. (2023). Ginseng and health outcomes: an umbrella review. Frontiers in Pharmacology, 14. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1069268
6. Oh, M. R., Park, S. H., Kim, S. Y., Back, H. I., Kim, M. G., Jeon, J. Y., et al. (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(1). https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-237
7. Rhee, M. Y., Kim, Y. S., Bae, J. H., Nah, D. Y., Kim, Y. K., Lee, M. M., et al. (2011). Effect of Korean Red Ginseng on Arterial Stiffness in Subjects with Hypertension. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 17(1), 45-49. https://doi.org/10.1089/acm.2010.0065
8. Sotaniemi, E. A., Haapakoski, E., & Rautio, A. (1995). Ginseng Therapy in Non-Insulin-Dependent Diabetic Patients: Effects on psychophysical performance, glucose homeostasis, serum lipids, serum aminoterminalpropeptide concentration, and body weight. Diabetes Care, 18(10), 1373-1375. https://doi.org/10.2337/diacare.18.10.1373
9. 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 Gynecology & Obstetrics, 67(3), 169-174. https://doi.org/10.1016/s0020-7292(99)00168-x

10. Vuksan, V., Sung, M. K., Sievenpiper, J. L., Stavro, P. M., Jenkins, A. L., Di Buono, M., et al. (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
11. Yuan, C. S., Wei, G., Dey, L., Karrison, T., Nahlik, L., Maleckar, S., et al. (2004). Brief Communication: American Ginseng Reduces Warfarin's Effect in Healthy Patients. Annals of Internal Medicine, 141(1), 23-27. https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-1-200407060-00011

부록

찾아보고 점검하는 자리

부록 A 용어 사전

본문에서 **[용어]** 상자로 설명한 74개 용어를 주제별로 모았습니다. 오른쪽 끝의 숫자는 그 용어가 처음 나온 장입니다.

읽다가 막히는 말이 나오면 여기부터 보십시오. 그리고 여기에도 없는 말이 나온다면 그건 저자의 잘못입니다.

A-1 몸의 조절 — 그물망의 언어

[표 A-1] 몸의 조절에 관한 용어

용어	뜻	장
항상성 (homeostasis)	바깥 환경이 변해도 몸속 상태를 일정하게 유지하는 성질. '같은'이 아니라 '비슷한(homeo)'인 이유는 값이 좁은 폭 안에서 늘 흔들리기 때문	2
알로스타시스 (allostasis)	상황에 맞춰 **설정점 자체를 옮기며** 안정을 유지하는 방식. 발열 때 체온 목표가 39℃로 올라가는 것	2
알로스타시스 부하 (allostatic load)	설정점을 계속 옮기느라 쌓이는 누적 비용. **개별 지표는 정상인데 여러 지표가 조금씩 치우친 상태**	2
음성 되먹임 (negative feedback)	결과물이 출발점으로 돌아가 그 출발점을 끄는 조절. 몸의 호르몬 축 대부분이 이 방식	3
중복성 (redundancy)	여러 요소가 같은 기능을 나눠 맡아, 하나가 빠져도 나머지가 메우는 성질	2
축중성 (degeneracy)	**구조가 다른 요소들이 같은 결과를 내는** 성질. 생물의 그물망은 대부분 이쪽	11
시소효과 (seesaw effect)	한 경로가 올라가면 자원·리간드·되먹임을 공유하는 다른 경로가 내려가는 현상. **비유가 아니라 유한 자원의 산술적 귀결**	11
억압 (squelching)	과잉 발현된 전사인자가 공유 자원을 독차지해 다른 전사인자의 활성을 떨어뜨리는 현상	11
트레이드오프 (trade-off)	한쪽을 얻으면 다른 쪽을 잃는 관계. 자원이 유한하기 때문에 생긴다	11
근접 원인 / 궁극 원인	"어떻게 그렇게 되는가"(기계적 과정) / "왜 그렇게 되었는가"(진화적 이유). 둘 다 맞는 답이다	2
스트레스	몸의 균형을 위협하는 자극에 대한 **비특이적 대응 반응.** 감염·부상·추위·굶주림도 포함한다	3
자율신경계	의식하지 않아도 작동하는 신경. **교감**(싸움·도망)과 **부교감**(휴식·소화, 주로 미주신경)	3
심박변이도 (HRV)	심장 박동 간격이 얼마나 들쭉날쭉한가. **적당히 들쭉날쭉한 것이 건강한 상태**다	3

A-2 호르몬과 전령

[표 A-2] 호르몬에 관한 용어

용어	뜻	장
호르몬 (hormone)	어떤 기관에서 만들어져 혈액을 타고 이동한 뒤 멀리 있는 기관에서 작용하는 화학 전령. **수용체가 있는 세포만 반응한다**	4
세포막	세포를 감싸는 **기름막**(지질 이중층). 두께 약 5나노미터. 기름에 녹는 물질만 그냥 통과한다	4
스테로이드 호르몬	콜레스테롤에서 만들어지며 **고리 네 개(6-6-6-5)** 골격을 공유하는 호르몬 무리. 코르티솔, 에스트로겐, 테스토스테론, 알도스테론, 비타민 D	1
유리 호르몬 가설	**운반 단백질에 실린 호르몬은 일을 하지 않는다.** 배에서 내려 혼자 떠다니는 것만 작용한다	4
11β-HSD2	콩팥·대장 등에 있는 효소. **코르티솔을 비활성 코르티손으로 바꿔** MR에 못 닿게 한다. 선택성을 조직이 정하는 사례	4
인슐린	이자 베타세포가 내는 아미노산 51개짜리 단백질 호르몬. 정확히는 **'저장하라'는 신호**다	4
신호전달 연쇄 (cascade)	세포 표면에서 받은 신호가 안쪽 단백질들을 차례로 거치며 **증폭되는** 과정	4
렙틴 (leptin)	**지방세포가 만드는 호르몬.** 뇌에 지방량을 보고한다. 지방이 내분비 기관임을 처음 보여 준 물질	4
HPA 축	시상하부(H) → 뇌하수체(P) → 부신(A)으로 이어지는 스트레스 호르몬 경로. CRH → ACTH → 코르티솔	3
시상하부	뇌 깊은 곳의 **약 4그램**짜리 지휘소. 체온·배고픔·목마름·잠·생식·스트레스·몸의 시계를 조절	3
덱사메타손 억제 검사	저녁에 인공 스테로이드를 주고 다음 날 아침 코르티솔을 재서 **되먹임 브레이크가 작동하는지** 보는 검사	3
비타민 D는 왜 호르몬인가	피부에서 **만들어지고**, 혈액으로 이동해, VDR이라는 핵수용체에 붙는다. 정의상 호르몬이다	4

A-3 핵수용체 — 자물쇠의 언어

[표 A-3] 핵수용체에 관한 용어

용어	뜻	장
핵수용체 (nuclear receptor)	세포 핵 안에서 **DNA에 직접 붙어 유전자를 켜고 끄는** 단백질. 사람에게 **48종**	1
리간드 (ligand)	수용체에 붙는 물질의 통칭. **자기 리간드**(몸이 만든 것)와 **외래 리간드**(밖에서 온 것)로 나뉜다	3
계통명 (NR3C1 등)	NR = 핵수용체, 첫 숫자 = 아과, 문자 = 그룹, 끝 숫자 = 순서. **번호가 가까우면 친척**이다	5
DBD / LBD	DNA 결합 도메인(C구역) / 리간드 결합 도메인(E구역). DBD는 거의 안 변했고 LBD는 많이 갈라졌다	5
아연 손가락	아연 하나를 중심으로 접혀 **손가락처럼 튀어나온** DNA 결합 구조. 핵수용체 DBD에 두 개	5
알파나선 / H12	나선 계단처럼 꼬인 단백질 구조. LBD에는 12개가 있고, **마지막 H12가 스위치**다	5
보조활성인자 / 보조억제인자	수용체가 유전자를 켜거나 끄기 위해 불러 모으는 단백질. SRC 계열·CBP/p300 / NCoR·SMRT	5
히스톤 / 크로마틴	DNA를 감아 놓는 공 모양 단백질 / 그렇게 감긴 상태 전체. **꽉 감기면 못 읽고 느슨해지면 읽는다**	5
RXR	최소 11종의 다른 핵수용체에게 **필수 파트너**가 되는 수용체. 그래서 허브이자 **병목**	5
샤페론 복합체	리간드를 기다리는 동안 I형 수용체를 감싸고 있는 단백질 무리. 대표는 HSP90	5
고아 수용체	유전자는 핵수용체가 분명한데 **무엇이 붙는지 몰랐던** 수용체. 나중에 밝혀지면 '입양'되었다고 한다	5
옹스트롬 세제곱 (Å³)	아주 작은 부피 단위. 참고로 **에스트라디올 한 분자가 약 245 Å³**	6
SERM	같은 수용체(ER)에 붙는데 **조직마다 다르게 작동하는** 물질. 타목시펜, 랄록시펜	6
PXR / CAR	**낯선 물질을 감지하는 센서.** 켜지면 해독 효소와 배출 펌프를 대량으로 만든다. 약물 상호작용의 주범	6
부분 작용제	H12를 어정쩡한 중간 자세로 만드는 리간드. **'약한 효과'가 아니라 '다른 효과'**를 낼 수 있다	5
리간드 비의존적 활성화	리간드가 안 붙었는데 **다른 신호 경로가 수용체를 인산화해서** 켜지는 현상	10

A-4 인삼의 화학

[표 A-4] 인삼 화학에 관한 용어

용어	뜻	장
Panax	인삼속의 학명. 그리스어 **'모든(pan) + 치료(akos)'**, 곧 '만병통치'라는 뜻	7
진세노사이드	인삼의 대표 성분 무리. **150종 이상.** 하나의 물질이 아니라 집합이다	1
다마란 골격	진세노사이드의 뼈대. 고리 배열(6-6-6-5)이 **스테로이드와 같다.** 다른 것은 긴 곁가지와 붙은 당	1
이차대사산물	식물이 살아가는 데 직접 필요하지는 않은 물질. 대개 **방어용**이다. 카페인, 캡사이신, 진세노사이드	7
배당체 / 아글리콘	당이 붙어 있는 형태 / 당을 떼어 낸 알맹이. **당이 많을수록 물에 잘 녹고 흡수가 어렵다**	4
PPD / PPT 계열	다마란 골격의 **C-6 자리에 수산기가 없으면 PPD, 있으면 PPT.** 이 하나가 두 계열을 가른다	7
유전체 / 전장유전체 중복	DNA 전체 / 유전체가 통째로 복사되는 사건. 인삼은 이질사배체이고, 그 결과 **효소 유전자가 여러 벌**이 되었다	7
박층 크로마토그래피 (TLC)	판 위에서 성분을 갈라내는 분리법. **Rb1, Rg1 같은 이름은 이 판 위의 위치일 뿐 아무 뜻도 없다**	7
Rg3	찌기로 생기는 성분(785 Da, 당 2개). 홍삼의 대표 지표 성분	8
화합물 K (CK, IH-901)	장내세균이 만드는 최종 대사체(622.9 Da, 당 1개). **인삼에는 거의 없다. 우리 장이 만든다**	9
입체이성질체	원자 종류와 개수가 같은데 **3차원 배열이 다른** 두 분자. 오른손과 왼손. 20(S)-Rg3와 20(R)-Rg3	8
마이야르 반응	당과 아미노산이 열을 받아 갈색 물질과 향을 만드는 반응. **홍삼의 붉은색이 이것**	8
구증구포	아홉 번 찌고 아홉 번 말리는 전통 가공법. 흑삼이 이렇게 만들어진다	8
표준화 추출물	특정 성분 함량을 정해진 범위에 맞춘 추출물. **연구끼리 비교하려면 반드시 필요하다**	8
적응소 (adaptogen)	스트레스 때는 저항력을 높이고 과활성 때는 진정시킨다는 개념. **아직 분자 수준의 엄밀한 정의가 없다**	7

A-5 흡수와 대사

[표 A-5] 흡수·대사에 관한 용어

용어	뜻	장
생체이용률 (F)	먹은 양 중 **변하지 않은 형태로 전신 혈액에 도달하는 비율.** 정맥주사는 정의상 100%	9
도달 가능성 (이 책의 용어)	표적 자물쇠까지, **자물쇠를 켤 만한 농도로** 실제로 도달하는가를 묻는 개념	9
리핀스키의 5의 법칙	먹는 약이 되기 쉬운 조건 넷. **둘 이상 어기면 경구 흡수가 나쁠 가능성이 높다.** Rb1은 셋을 어긴다	9
장내미생물총	대장에 사는 미생물 전체. **약 100조 마리.** 사람마다 다르다	9
β-글루코시데이스	당과 다른 분자를 잇는 결합을 끊는 효소. **진세노사이드의 당을 떼는 것은 대부분 장내세균이 만든 것**	9
전구약물 (prodrug)	그 자체로는 활성이 약한데 몸에서 변환된 뒤 진짜 활성을 내는 물질. 코데인→모르핀	9
초회 통과 효과	장에서 흡수된 물질이 **전신으로 가기 전에 먼저 간을 거치며** 상당량이 분해되는 현상	9
Cmax / Tmax / 반감기	최고 혈중 농도 / 최고에 도달하는 시각 / 농도가 절반이 되는 시간	9
나노몰 / 마이크로몰	1 μM = 1,000 nM. **호르몬은 나노몰에서 작동하고, 인삼 성분의 세포 실험은 대개 마이크로몰이다**	2

A-6 연구 방법과 근거

[표 A-6] 연구 방법에 관한 용어

용어	뜻	장
펍메드 (PubMed)	미국 국립의학도서관의 무료 의학 논문 검색 데이터베이스	1
친화도 / 해리상수 (Kd)	붙어 있는 세기 / 절반이 붙게 되는 농도. **숫자가 작을수록 강하게 붙는다**	10
유도 맞춤 (induced fit)	리간드가 다가오면 **단백질이 모양을 바꿔 맞춰 주는** 현상. 자물쇠는 딱딱하지 않다	10
X선 결정학	단백질을 결정으로 만들어 X선을 쬐어 원자 위치를 계산하는 방법. **2.0 Å이면 원자 하나하나가 구별된다**	5
분자 도킹	컴퓨터로 리간드가 어떤 자세로 들어갈지 계산하는 방법. **예측이지 측정이 아니다**	10
SPR / ITC	표면 플라스몬 공명 / 등온 적정 열량측정. **직접 결합을 재는 두 방법**	10
리포터 유전자 분석	유전자가 켜졌는지를 발광량으로 재는 방법. **결합 자체를 재지 않는다**	10
우산 종설	여러 메타분석을 다시 모아 종합하는 연구. **근거의 가장 높은 층위**	12
증거 사다리 (이 책의 틀)	1칸 계산 → 2칸 결합 → 3칸 세포 활성 → 4칸 동물 → 5칸 사람 소규모 → 6칸 사람 대규모·반복	1
근거 4등급 (이 책의 틀)	🟢 확립 / 🟡 유력 / 🟠 예비 / 🔴 가설	1
식물성 케톤식	탄수화물을 크게 줄이고 지방 비중을 높이되 **공급원을 식물성으로** 구성하는 식사법	12

A-7 이 책에서 쓴 약어 한눈에

[표 A-7] 약어 목록

약어	풀네임	우리말
GR	glucocorticoid receptor	당질코르티코이드 수용체
MR	mineralocorticoid receptor	광물코르티코이드 수용체
ERα/β	estrogen receptor	에스트로겐 수용체
AR	androgen receptor	안드로겐 수용체
PR	progesterone receptor	프로게스테론 수용체
PPARα/γ/δ	peroxisome proliferator-activated receptor	퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체
LXR	liver X receptor	간 X 수용체
FXR	farnesoid X receptor	파르네소이드 X 수용체
VDR	vitamin D receptor	비타민 D 수용체
RAR / RXR	retinoic acid receptor / retinoid X receptor	레티노산 수용체 / 레티노이드 X 수용체
PXR	pregnane X receptor	프레그난 X 수용체
CAR	constitutive androstane receptor	구성적 안드로스탄 수용체
TR	thyroid hormone receptor	갑상선호르몬 수용체
LBD / DBD	ligand-binding domain / DNA-binding domain	리간드 결합 도메인 / DNA 결합 도메인
HPA	hypothalamic–pituitary–adrenal	시상하부-뇌하수체-부신
CRH / ACTH	corticotropin-releasing hormone / adrenocorticotropic hormone	부신겉질자극호르몬 방출호르몬 / 부신겉질자극호르몬
HRV	heart rate variability	심박변이도
PPD / PPT	protopanaxadiol / protopanaxatriol	프로토파낙사다이올 / 프로토파낙사트라이올
CK	compound K	화합물 K
CYP	cytochrome P450	사이토크롬 P450 (약물 대사 효소)
SPR / ITC	surface plasmon resonance / isothermal titration calorimetry	표면 플라스몬 공명 / 등온 적정 열량측정
SERM	selective estrogen receptor modulator	선택적 에스트로겐 수용체 조절제
RCT	randomized controlled trial	무작위 대조 시험
TLC / HPLC	thin-layer / high-performance liquid chromatography	박층 / 고성능 액체 크로마토그래피

부록 B 채점표와 읽는 법

이 부록은 두 가지를 담았습니다. ① **본문의 채점 결과를 한자리에 모은 표**와 ② **새로운 주장을 만났을 때 직접 채점하는 방법**입니다.

두 번째가 이 책이 남기고 싶은 것입니다. 인삼에 관한 연구는 계속 나올 테고, 이 책의 표는 언젠가 낡습니다. **채점하는 법은 낡지 않습니다.**

B-1 이 책의 두 가지 자

[표 B-1] 증거 사다리 여섯 칸 (1장)

칸	무엇을 보였나	아직 못 보인 것	이 칸에서 쓸 수 있는 말
1칸 계산	컴퓨터로 붙을 것 같다고 계산했다	실제로 붙는지	"가능성이 제시되었다"
2칸 결합	정제한 단백질에 실제로 붙었다	붙어서 무슨 일이 나는지	"결합이 확인되었다"
3칸 활성	세포에서 그 단백질이 켜졌다	사람 몸에서 그 농도가 나오는지	"세포 수준에서 활성이 관찰되었다"
4칸 동물	동물에서 지표가 변했다	사람에서도 같은지	"동물 모델에서 효과가 보고되었다"
5칸 사람(소)	사람 수십 명에서 지표가 변했다	우연인지, 재현되는지	"소규모 시험에서 신호가 관찰되었다"
6칸 사람(대)	여러 팀이 수백~수천 명에서 반복 확인했다	—	**"확인되었다"**

[표 B-2] 근거 4등급 (1장)

등급	조건	이 등급에서 하면 안 되는 말
🟢**확립**	여러 독립 팀, 큰 표본, 반대 증거 거의 없음	(없음. 이 등급에서는 "확립되었다"고 말해도 된다)
🟡**유력**	방향은 일치, 크기·조건은 미정	"입증되었다", "확실하다"
🟠**예비**	소규모 한두 편, 또는 동물·세포만	"효과가 있다", "치료한다"
🔴**가설**	구조 유사성, 계산, 이론적 추론	**어떤 효능 주장도 하면 안 된다**

B-2 본문 채점 결과 한자리에

B-2-1 결합 증거 (10장)

[표 B-3] 진세노사이드–핵수용체 결합 증거 요약

조합	직접 결합 자료	사다리	등급
Rg1 – **GR**	**있음** (방사성 리간드 경쟁 결합)	2+3칸	🟡 유력
Rg1 – GR (동물)	없음 (길항제로 경유 확인)	4칸	🟠 예비
Rg1 – ERα/β	없음 (리포터만)	3칸	🟠 예비
Rb1 – ERα/β	**없음** (저자가 '리간드 결합과 무관'이라 명시)	3칸	🔴
Rh1 – ERα	없음	3칸	🟠 예비
Rb1 – PPARγ	없음 (발현 변화만)	3칸	🔴
Rg3 – PPARγ	없음	3칸	🟠 예비
PPT – PPARγ (길항)	부분적	3~4칸	🟠 예비
Rg3 강화 추출물 – RXRα/PPARγ	없음	3~4칸	🟠 예비
Rg3·홍삼 – AR	없음	4칸	🟠 예비
Rg1 – MR	없음	3칸	🔴
모든 조합 – 공결정 구조	**보고 없음**	—	✕

B-2-2 효능 주장 (12장)

[표 B-4] 효능 주장 채점 요약 — 등급순

등급	항목
🟢**확립**	**해당 없음**
🟡**유력**	피로 개선, 갱년기 증상 완화, 성 기능, 식후 혈당 저하
🟠**예비**	인슐린 감수성, 급성 인지 수행, 만성 기분 개선, 혈중 지질, 염증 지표, 면역·감기, 혈압
🔴**가설**	항암, 치매 예방

B-2-3 안전 (12장)

[표 B-5] 안전 관련 채점 요약

항목	내용	등급
중대한 부작용	우산 종설에서 보고되지 않음	🟡 유력 (다만 연구 참가자는 건강한 편)
위장 증상	보고됨	🟡 유력
불면	보고됨. 흔함	🟡 유력
와파린 상호작용	사람 대상 무작위 이중맹검 시험에서 확인. **항응고 효과 감소 방향**	🟡**유력**
출혈 경향	우산 종설에서 가능성 언급	🟠 예비
임신·수유 안전성	**자료 부족**	판단 불가 → 피한다

B-3 새로운 주장을 만났을 때 — 8단계 채점법

어떤 광고나 기사나 논문 요약을 만났을 때, 이 순서대로 물어보십시오.

1단계. 무엇을 대상으로 했는가

☐ 시험관(세포)입니까? → **3칸 이하**
☐ 동물입니까? → **4칸**
☐ 사람입니까? → 몇 명입니까?

참고: 사람 대상 연구에서 참가자가 **30명 미만**이면 결과를 크게 해석하지 않는 것이 안전합니다.

2단계. 대조군이 있었는가

☐ 위약(가짜 약) 대조군이 있었습니까?
☐ 무작위로 배정했습니까?
☐ 참가자와 평가자 모두 어느 쪽인지 몰랐습니까(이중맹검)?

셋 다 아니라면 그 결과는 **기대 효과와 구별되지 않습니다.**

3단계. 주요 지표는 무엇이었고 그것이 나왔는가

☐ 연구를 시작할 때 정한 **주요 지표**가 무엇이었습니까?
☐ **그 지표가 유의하게 좋아졌습니까?**

▲ **가장 흔한 함정**: 주요 지표는 실패하고 세부 지표 하나가 나왔는데, 그 하나만 광고에 실리는 경우입니다.
본문에서 본 세 시험이 전부 이 구조였습니다. (만성 피로 시험 — 총 점수 실패, 정신 피로 점수 성공 / 당뇨 시험 — HbA1c 실패, 인슐린 지표 성공)

4단계. 얼마나 좋아졌는가

☐ "유의하게 개선"이 아니라 **숫자**로 얼마입니까?
☐ 그 크기가 **일상에서 느낄 만한 크기**입니까?

통계적 유의성과 임상적 의미는 다릅니다. 사람이 많으면 아주 작은 차이도 통계적으로 유의해집니다.

5단계. 무엇을 얼마나 먹였는가

☐ **어떤 인삼**입니까? (백삼/홍삼/흑삼/발효삼, 고려인삼/화기삼/삼칠)
☐ **하루 얼마**입니까? 그램 수와 진세노사이드 함량 둘 다.
☐ **얼마 동안** 먹였습니까?

이 셋이 안 적혀 있으면 그 결과는 내가 사려는 제품에 적용할 수 없습니다.

6단계. 농도의 간극을 확인한다 (세포 실험이라면)

☐ 실험에서 쓴 농도가 **마이크로몰(μM)**입니까?
☐ 사람이 먹었을 때 도달하는 농도는 **나노몰(nM)**입니다.
☐ 그 사이가 **몇 배**입니까?

본문 표 9-9에서 봤듯 **20배에서 3,000배**입니다.

7단계. '붙는다'인가 '켠다'인가

☐ 논문이 실제로 잰 것이 **결합**입니까, **전사 활성**입니까?
☐ **도킹(계산)만** 했다면 그건 **1칸**입니다.

"binds to"라는 표현이 도킹만을 근거로 쓰인 경우가 적지 않습니다.

8단계. 누가 돈을 냈는가

☐ 연구 자금을 제공한 곳이 어디입니까?
☐ 저자에게 이해관계 충돌 선언이 있습니까?

자금 출처가 결과를 무효로 만들지는 않습니다. 다만 알고 읽는 것과 모르고 읽는 것은 다릅니다.

B-4 광고 문구 번역기

흔한 광고 표현을 정확한 문장으로 바꾸면 이렇게 됩니다.

[표 B-6] 광고 문구와 그 정확한 뜻

광고 문구	정확히 옮기면
"OO에 좋은 것으로 알려진"	**누가 알려졌는지 밝히지 않겠다는 뜻.** 근거 없음과 구별되지 않는다
"연구를 통해 입증된"	**어떤 연구인지 확인해야 한다.** 세포 실험도 '연구'다
"임상시험 완료"	시험을 **했다**는 뜻이지 **성공했다**는 뜻이 아니다
"고함량"	**숫자가 없으면 정보가 아니다.** 무엇이 얼마나 많은가
"6년근"	재배 연수는 성분 비율에 **약간** 영향을 준다. 효능의 보증이 아니다
"면역력 증진"	우리나라 기능성 표시 문구다. **"도움을 줄 수 있음"**이라는 조건부 표현이 원문에 붙어 있다
"천연이라 안전"	**성립하지 않는다.** 세인트존스워트 사건(6장), 와파린 상호작용(12장) 참조
"부작용이 없는"	부작용이 **보고되지 않았다**는 것과 **없다**는 것은 다르다
"체질에 맞으면"	반증할 수 없는 표현이다. 효과가 없어도 "체질이 안 맞았다"로 설명된다
"OO 성분 함유"	**함유량과 도달 농도를 확인해야 한다.** 들어 있다고 몸에 도달하는 것이 아니다

B-5 이 책이 쓴 논문 검색식

본문 표 1-2의 논문 건수는 다음 검색식으로 얻었습니다. 직접 확인해 보실 수 있습니다.

[표 B-7] PubMed 검색식 (2026년 9월 기준)

항목	검색식	결과
인삼 전체	`"Panax"[MeSH Terms] OR ginseng[Title/Abstract] OR panax[Title/Abstract]`	15,220
진세노사이드	`ginsenoside*[Title/Abstract]`	9,059
홍삼	`"red ginseng"[Title/Abstract]`	1,469
화합물 K	`"compound K"[Title/Abstract] AND (ginsen*[TIAB] OR panax[TIAB])`	611
인삼 + 핵수용체	`(ginsen*[TIAB] OR panax[TIAB]) AND ("nuclear receptor*"[TIAB] OR "glucocorticoid receptor"[TIAB] OR "estrogen receptor"[TIAB] OR PPAR*[TIAB])`	436
인삼 + 무작위대조 시험	`(ginsen*[TIAB] OR panax[TIAB]) AND randomized controlled trial[Publication Type]`	309
인삼 + 체계적 문헌고찰·메타분석	`(ginsen*[TIAB] OR panax[TIAB]) AND (systematic review[PT] OR meta-analysis[PT])`	230
인삼 + 장내세균	`(ginsen*[TIAB] OR panax[TIAB]) AND (microbiota[TIAB] OR "gut bacteria"[TIAB] OR "intestinal bacteria"[TIAB])`	600
인삼 + 폐경	`(ginsen*[TIAB] OR panax[TIAB]) AND (menopaus*[TIAB] OR climacteric[TIAB])`	86

※ TIAB는 Title/Abstract, PT는 Publication Type의 약자입니다. 검색 시점에 따라 숫자는 조금씩 늘어납니다.

B-6 이 분야가 앞으로 해야 할 다섯 가지 실험

10장에서 정리한 것을 다시 옮깁니다. **이 다섯이 이루어지면 이 책의 표들이 크게 바뀔 것입니다.**

[표 B-8] 필요한 실험 다섯 가지

해야 할 일	왜 필요한가	어느 등급을 바꾸나
① 화합물 K로 실험하기	사람 몸에 실제로 도달하는 물질이 그것이다	3칸 실험 전체의 의미
② SPR·ITC로 직접 결합 재기	리포터로는 결합을 알 수 없다	🔴 → 🟡 가능
③ 공결정 구조 시도하기	그림 한 장이 논쟁의 절반을 끝낸다	🟡 → 🟢 가능
④ 도달 가능한 농도에서 실험하기	마이크로몰 실험은 사람의 현실과 다르다	사다리 3칸의 신뢰도
⑤ 임상시험 참가자를 장내세균 유형으로 나누기	3분의 1이 활성 물질을 못 만드는 채로 평균을 내면 효과가 묻힌다	🟠 → 🟡 가능

부록 C 안전 점검표와 라벨 읽는 법

이 부록은 **오려서 쓰시라고** 만들었습니다. 인삼 제품을 사기 전, 그리고 드시는 동안 쓰는 실용 도구입니다.

> ▲ **이 부록은 의학적 조언이 아닙니다.**
> 여기 있는 어떤 표도 담당 의료진의 판단을 대체하지 않습니다.
> 이 부록의 목적은 **의료진에게 무엇을 물어야 하는지를 알려 드리는 것**입니다.

C-1 시작하기 전 — 3분 점검표

하나라도 해당되면 멈추고 상의하십시오.

① 지금 이 상태입니까? — 해당되면 피합니다

☐ **임신 중이거나 임신을 계획 중이다**
☐ **수유 중이다**
☐ **만 18세 미만이다**
☐ **1주일 안에 수술이나 시술 예정이다** (내시경 조직검사 포함)
☐ **지금 열이 나는 급성 감염 상태다**

② 이 약을 드시고 있습니까? — 해당되면 반드시 상의

☐ **와파린**(쿠마딘) 또는 다른 항응고제
☐ **아스피린, 클로피도그렐** 등 항혈소판제
☐ **인슐린 또는 먹는 당뇨약**
☐ **면역억제제** (장기 이식 후, 자가면역질환 치료)
☐ **MAO 억제제** 계열 우울증 약
☐ **호르몬 요법**(에스트로겐, 프로게스틴) 또는 **타목시펜·아로마타제 억제제**
☐ **항암 치료 중**
☐ 그 밖에 **혈중 농도를 정기적으로 재야 하는 약** (디곡신, 항경련제, 면역억제제 등)

③ 이 병력이 있습니까? — 해당되면 반드시 상의

☐ **호르몬 의존성 암** (유방암, 자궁내막암, 난소암, 전립선암)
☐ **자가면역질환** (류마티스 관절염, 루푸스, 다발성 경화증 등)
☐ **출혈성 질환**이나 잦은 코피·멍
☐ **조절되지 않는 고혈압**
☐ **심한 불면증**
☐ **조증·양극성 장애**

④ 이 항목은 어떻습니까?

☐ 지금 드시는 **영양제와 건강기능식품을 전부** 적을 수 있습니까?
(인삼 성분이 여러 제품에 중복으로 들어 있는 경우가 흔합니다)

C-2 약물 상호작용 표

[표 C-1] 인삼과 함께 쓸 때 주의해야 할 약

약 종류	대표 약	우려되는 방향	근거 등급	조치
항응고제	와파린	**항응고 효과가 약해진다.** 사람 대상 RCT에서 최고 INR 0.19 감소 확인	🟡 **유력**	**함께 쓰지 않는 것이 원칙.** 꼭 필요하면 INR을 자주 측정
항혈소판제	아스피린, 클로피도그렐	출혈 위험이 겹칠 수 있다	🟠 예비	상의 후, 멍·코피 관찰
당뇨약	인슐린, 설폰요소제	**저혈당 위험이 겹친다**	🟡 유력(방향)	혈당 자주 측정. 시작 2주간은 특히
혈압약	각종	방향이 일정하지 않다	🟠 예비	혈압을 주 2회 기록
면역억제제	사이클로스포린, 타크로리무스	원리적으로 상충	🔴 가설이나 위험 큼	**피한다**
MAO 억제제	페넬진 등	두통·불면·조증 사례 보고	🟠 예비	**피한다**
각성 물질	카페인, 일부 감기약	불면·두근거림이 겹친다	🟠 예비	오후 섭취 피하기
호르몬 요법·SERM	에스트로겐, 타목시펜	이론적 간섭 가능성	🔴 가설	**상의 필수**
이뇨제	푸로세미드 등	사례 보고 있음	🟠 예비	상의

왜 대부분이 🟠와 🔴인가

인삼과 약의 상호작용을 사람에게서 제대로 시험한 연구가 **매우 적기 때문**입니다.

"근거가 약하다"는 "안전하다"가 아닙니다. 확인이 안 되었다는 뜻입니다. 반대로 와파린 하나만 🟡인 이유는, 그것만 제대로 시험되었기 때문입니다.

C-3 라벨 읽는 법

제품 뒷면에서 이 다섯 가지를 찾으십시오.

[표 C-2] 라벨 확인표

확인 항목	좋은 표시의 예	나쁜 표시의 예	왜
① 원료	"홍삼농축액(국산 6년근 인삼)"	"인삼 추출물"	종과 가공 형태를 알아야 성분 지형을 안다 (7·8장)
② 지표 성분 함량	"1일 섭취량당 진세노사이드 Rg1+Rb1+Rg3 **6.0mg**"	"진세노사이드 다량 함유"	**숫자가 없으면 비교가 불가능하다**
③ 1일 섭취량	"1일 1회, 1회 10mL"	"적당량"	시험 용량과 맞춰 볼 수 있어야 한다
④ 기능성 내용	"면역력 증진에 도움을 줄 수 있음"	"면역력을 높여 줍니다"	**'도움을 줄 수 있음'이 법적 원문이다**
⑤ 다른 성분	단일 원료	여러 원료 복합	복합 제품은 상호작용 변수가 늘어난다

우리나라 표시 기준으로 인정된 인삼·홍삼의 기능성 내용은 다음과 같습니다.

[표 C-3] 인정된 기능성 표시와 그에 대응하는 이 책의 등급

표시 문구	이 책의 채점	비고
면역력 증진에 도움을 줄 수 있음	🟠 예비	화기삼 자료가 상대적으로 많다
피로 개선에 도움을 줄 수 있음	🟡 유력	주관적 지표 위주. 지표별로 갈린다
혈소판 응집 억제를 통한 혈액 흐름에 도움을 줄 수 있음	🟠 예비	**항혈전제와 겹칠 수 있다는 뜻이기도 하다**
기억력 개선에 도움을 줄 수 있음	🟠 예비	급성 인지 수행과 만성 기억은 다른 이야기
항산화에 도움을 줄 수 있음	🟠 예비	산화 지표 변화 위주
갱년기 여성의 건강에 도움을 줄 수 있음	🟡 유력	증상 점수 개선. 호르몬 수치는 안 변한다

※ '도움을 줄 수 있음'은 '치료한다'와 완전히 다른 표현입니다. 이 조건부 표현이 법적으로 요구되는 이유가 바로 근거의 등급 때문입니다.

C-4 8주 점검 기록지

복사해서 쓰십시오. 시작 전에 반드시 채워야 합니다.

0주 — 시작 전에 적기

가장 불편한 증상 세 가지 (구체적으로)
① _____ **지금 점수:** ___ / 10
② _____ 지금 점수: ___ / 10
③ _____ 지금 점수: ___ / 10

셀 수 있는 것 하나 (예: 하루 홍조 횟수, 밤에 깬 횟수)
항목: ___ **현재:** ___회

드시는 약 전부

드시는 영양제·건강기능식품 전부

먹기로 한 제품과 용량
제품명: _____ **1일 섭취량:** __
지표 성분 함량: __**mg 먹는 시각:** _____시

혈압약을 드신다면 시작 혈압: __ / _____

[표 C-4] 주간 기록지

주	증상①	증상②	증상③	셀 수 있는 것	새로 생긴 불편
1주					
2주					
3주					
4주					**중간 점검**
5주					
6주					
7주					
8주					**판단**

4주 — 중간 점검

☐ 새로 생긴 불편이 있는가? → **있으면 즉시 중단하고 상의**
☐ 아무 변화가 없어도 **여기서 판단하지 않는다** (시험 기간은 8~12주였다)

8주 — 판단

☐ 세 증상 중 **하나 이상이 2점 넘게 좋아졌는가?** ☐ 예 ☐ 아니오
☐ **셀 수 있는 것이 실제로 줄었는가?** ☐ 예 ☐ 아니오
☐ 둘 다 '아니오'라면 → **그만두는 것이 합리적이다**
☐ '예'가 있다면 → 계속하되 **6개월마다 2주간 끊어 보고** 다시 나빠지는지 확인한다

C-5 즉시 중단하고 병원에 가야 하는 신호

▲ 다음 중 하나라도 나타나면 즉시 중단하고 진료를 받으십시오

☐ **멍이 쉽게 들거나, 코피가 잦거나, 잇몸에서 피가 난다**
☐ **폐경 후인데 질 출혈이 있다**
☐ **유방에 통증이나 멍울이 새로 생겼다**
☐ **가슴이 심하게 두근거리거나 맥이 불규칙하다**
☐ **심한 두통이 계속된다**
☐ **혈압이 평소보다 크게 높거나 낮다**
☐ **당뇨약을 드시는데 저혈당 증상(식은땀, 손떨림, 어지러움)이 잦아졌다**
☐ **두드러기, 얼굴 부종, 숨쉬기 어려움** (알레르기 반응)
☐ **잠을 거의 못 잔다**

C-6 의료진에게 물어볼 질문 목록

진료실에서 시간이 짧습니다. 미리 적어 가십시오.

물어볼 것

① **"제가 지금 먹는 약 중에 홍삼과 같이 먹으면 안 되는 게 있습니까?"**
② **"제 병력 중에 홍삼을 피해야 할 이유가 있습니까?"**
③ (해당 시) **"수술 전에 언제부터 끊어야 합니까?"**
④ (당뇨약 복용 시) **"혈당을 얼마나 자주 재야 합니까?"**
⑤ (와파린 복용 시) **"INR을 얼마나 자주 봐야 합니까?"**
⑥ **"8주 뒤에 무엇을 보고 계속할지 말지 판단하면 됩니까?"**

함께 가져갈 것

☐ 먹는 약과 영양제 **전체 목록** (사진으로 찍어 가도 좋다)
☐ 사려는 제품의 **뒷면 라벨 사진**
☐ 이 부록의 **C-1 점검표에서 표시한 항목**

C-7 마지막 한 장 — 이 책의 요약 카드

인삼에 대해 지금 말할 수 있는 것

🟢 **확립된 것**

- 진세노사이드는 사람의 스테로이드 호르몬과 **골격을 공유**한다
- 인삼에서 가장 많은 성분(Rb1)은 **거의 흡수되지 않는다**(1~5%)
- 장내세균이 당을 떼어 **화합물 K**를 만들고, 그것이 훨씬 잘 흡수된다
- **먹은 것과 몸에 도달하는 것이 다른 물질**이다
- 세포 실험 농도와 사람 도달 농도 사이에 **20~3,000배의 간극**이 있다
- 진세노사이드가 핵수용체에 붙어 있는 **공결정 구조는 아직 없다**

🟡 **유력한 것**

- **Rg1이 GR에 붙어서 GR을 켠다** (세포 수준, 코르티솔보다 약 1,000배 약하게)
- 인구의 **약 30%는 화합물 K를 거의 만들지 못한다**
- 사람에서 **피로, 갱년기 증상, 성 기능, 식후 혈당**에 완만한 이득 신호가 있다
- **화기삼이 와파린의 항응고 효과를 약화시킨다**

🟠 **예비 단계**

- 인슐린 감수성, 인지 수행, 기분, 지질, 염증 지표, 면역, 혈압
- 동물에서 관찰된 '효과는 유지, 부작용은 감소' 프로필

🔴 **아직 가설**

- **약한 다중 표적 조절자 가설** (검증 조건은 11장 표 11-9)
- 항암, 치매 예방
- 진세노사이드가 GR 외의 핵수용체에 **직접 결합**한다는 주장

그리고 이 책이 남기는 세 가지 질문

① **"그거 사다리 몇 칸입니까?"**
② **"그 농도가 사람 몸에서 나옵니까?"**
③ **"얼마나 좋아지는데요?"**

부록 D 이 책이 기댄 연구 25편

이 책은 200편이 넘는 논문을 인용했습니다. 그중 **이 책의 논지를 실제로 떠받치는 25편**을 골라, 각각 무엇을 했고 무엇을 보였는지를 한 편씩 정리했습니다.

읽는 법은 이렇습니다. ① **무엇을 했나** → ② **무엇을 보았나** → ③ **사다리 몇 칸인가** → ④ **무엇을 말할 수 없는가.** 네 번째 칸이 가장 중요합니다.

각 항목 끝의 서지는 본문 각 장의 출처에 실린 것과 같습니다.

D-1 무대를 세운 연구 (1~4장)

① 캐넌 (1929) — '항상성'이라는 말이 만들어지다

무엇 — 몸이 바깥 환경 변화에도 안쪽 상태를 좁은 범위로 유지하는 성질을 정리하고 **homeostasis**라는 이름을 붙였다.
왜 이 책에 중요한가 — 인삼이 작용할 '무대'의 기본 개념이다.
한계 — 이 모형은 **설정점이 고정되어 있다고 본다.** 발열과 앞먹임 반응을 설명하지 못한다.
● 확립 (교과서적 개념)

② 매큐언 (1998) — 알로스타시스와 그 부하

무엇 — 몸이 설정점 자체를 옮겨 가며 적응한다는 **알로스타시스** 개념을 제시하고, 그 적응에 드는 누적 비용을 **알로스타시스 부하**로 정의했다.
왜 중요한가 — "검사는 다 정상인데 계속 힘든" 상태를 설명하는 틀이다. 이 책이 인삼 같은 물질을 놓는 자리이기도 하다.
한계 — 부하를 재는 표준 지표 묶음이 아직 합의되지 않았다.
● 유력 (틀로서는 널리 쓰이나 측정은 논쟁 중)

③ 셀리에 (1936) — 무엇을 해도 반응이 같았다

무엇 — 추위, 독물, 부상 등 전혀 다른 자극을 준 쥐들에게서 **부신 비대·면역 조직 위축·위궤양**이라는 같은 세 변화를 관찰했다.
왜 중요한가 — 스트레스 반응에 **자극과 무관한 공통 뼈대**가 있음을 처음 보였다.
한계 — '완전히 비특이적'이라는 원래 주장은 이후 수정되었다. 지금은 "공통 뼈대는 있고 세부는 자극마다 다르다"로 본다.
● 확립 (수정된 형태로)

④ 뢸과 데 클로에 (1985) — MR과 GR의 점유율을 갈라 재다

무엇 — 부신을 제거한 쥐에 방사성 코르티코스테론을 주고, GR 선택적 리간드를 이용해 **MR과 GR의 점유를 분리 측정**했다.
결과 — MR의 Kd 약 0.5 nM, GR의 Kd 약 5 nM. 평상시 농도(1~5 nM)에서 MR은 67~90% 점유되고 GR은 10% 미만이다.
왜 중요한가 — 하나의 호르몬이 두 개의 눈금으로 읽히는 구조를 정량으로 보였다. 이 책의 '시소'가 여기서 출발한다.
● 확립

⑤ 트레이시 (2002) — 신경이 염증을 끈다

무엇 — 미주신경을 자극하면 염증 물질(TNF-α) 분비가 줄어드는 회로를 정리하고 **'염증 반사'**라는 이름을 붙였다.
왜 중요한가 — 신경계와 면역계가 **실제로 배선되어 있다**는 가장 선명한 증거다.
● 확립

D-2 자물쇠를 해부한 연구 (5~6장)

⑥ 홀렌버그 등 (1985) — 당질코르티코이드 수용체를 처음 읽다

무엇 — 사람 GR 유전자의 염기서열을 처음으로 결정하고 기능을 확인했다.
왜 중요한가 — 이 연구를 시작으로 갑상선호르몬 수용체, 비타민 D 수용체 등이 차례로 밝혀지며 **'핵수용체 초가족'**이라는 개념이 성립했다.
● 확립

⑦ 브조조프스키 등 (1997) — H12가 움직이는 것을 보다

무엇 — 에스트로겐 수용체 리간드 결합 도메인의 X선 결정 구조를 작용제·길항제 각각과 함께 풀었다.
결과 — **에스트라디올이 붙으면 H12가 주머니를 덮고, 랄록시펜이 붙으면 H12가 밀려난다.** 같은 자리에 붙어도 결과가 정반대일 수 있음을 원자 수준에서 보였다.
왜 중요한가 — 이 책의 '부분 작용제' 개념의 구조적 근거다.
● 확립

⑧ 시아우 등 (1998) — 타목시펜은 왜 조직마다 다른가

무엇 — ERα와 타목시펜 복합체의 결정 구조를 풀었다.
결과 — 타목시펜의 곁가지가 H12를 활성 위치에서 **밀어내되 완전히 이탈시키지는 않아** 중간 구조를 만든다.
왜 중요한가 — **어정쩡한 자세가 조직에 따라 다른 결과를 낸다**는 원리. 진세노사이드가 놓일 것으로 예상되는 자리가 바로 여기다.
● 확립

⑨ 왓킨스 등 (2001) — PXR의 주머니는 왜 그렇게 넓은가

무엇 — 사람 PXR의 리간드 결합 도메인 결정 구조를 풀었다.
결과 — 주머니 부피가 **1,150~1,540 Å³**로 매우 크고 유연해, 화학적으로 전혀 다른 분자들이 같은 자리에 들어간다.
왜 중요한가 — **낯선 물질이 들어갈 수 있는 자물쇠가 실재한다**는 구조적 증명. 진세노사이드의 유력한 후보 표적이다.
● 확립 (구조) / ● 가설 (진세노사이드 결합)

⑩ 셔먼 등 (1999) — 시소 부작용의 교과서적 사례

무엇 — RXR 선택적 작용제 벡사로텐을 투여한 환자 27명의 갑상선 기능을 전향적으로 추적했다.
결과 — **13명(48%)에게서 중추성 갑상선기능저하증**이 발생했고 TSH가 기저치 대비 50% 넘게 감소했다.
왜 중요한가 — 부작용이 **약의 결함이 아니라 공유 자원(RXR) 경쟁의 결과**임을 사람에게서 보였다.
● 확립

⑪ 카메이 등 (1996) — 보조인자를 두고 다투다

무엇 — GR 의존적 리포터와 AP-1 의존적 리포터를 같은 세포에서 동시에 재고, CBP에 대한 면역침전을 병행했다.
결과 — 한쪽이 CBP를 가져가면 다른 쪽 전사 활성이 **30~50% 감소**했고, **CBP를 더 넣어 주면 회복**되었다.
왜 중요한가 — 자원 경쟁이 시소의 원인임을 **직접 증명**했다.
● 확립

D-3 열쇠를 규정한 연구 (7~9장)

⑫ 시바타 등 (1963, 1966) — 진세노사이드를 처음 갈라내다

무엇 — 박층 크로마토그래피로 인삼 사포닌을 분리하고 **Rb, Rc, Rd, Re, Rf, Rg**라는 이름을 붙였다. 이어서 아글리콘인 프로토파낙사다이올을 규명했다.
왜 중요한가 — 지금 우리가 쓰는 성분 이름이 여기서 나왔다.
꼭 알아야 할 것 — 그 이름들은 판 위의 이동 거리 순서일 뿐, 화학적 성질이나 중요성을 담고 있지 않다.
● 확립

⑬ 니콜 등 (2003) — 방어물질이 병원균을 키웠다

무엇 — 정제한 진세노사이드를 미국삼의 토양 병원균에 처리했다.
결과 — 일부 병원균의 성장이 **오히려 촉진**되었고, 그 방향은 **농도에 따라 달라졌다.**
왜 중요한가 — 진세노사이드가 **식물에서도 강한 단일 표적 물질이 아니었다.** 이 책 논지의 식물 쪽 근거다.
● 확립 (식물병리 실험으로서)

⑭ 김 등 (2018) · 쉬 등 (2017) — 인삼 유전체를 읽다

무엇 — 고려인삼과 삼칠삼의 유전체를 해독했다.
결과 — 유전체가 **전장유전체중복**을 거쳤고, 진세노사이드 생합성 효소 가족(OSC·CYP·UGT)이 **대규모로 중복·분화**해 있었다.
왜 중요한가 — 왜 150종이나 되는가에 대한 답. 자물쇠 쪽(핵수용체 48종)과 열쇠 쪽(진세노사이드 150종)이 **같은 원리로 늘어났다.**
● 확립

⑮ 아카오 등 (1998) — 장내세균이 없으면 화합물 K도 없다

무엇 — 쥐에게 Rb1을 먹인 뒤 혈장에 무엇이 나타나는지 조사하고, 장내세균의 가수분해가 필요한지를 확인했다.
결과 — 화합물 K는 장내세균의 가수분해가 있어야만 혈장에 나타났다.
왜 중요한가 — 인삼의 활성화 공장이 **우리 세포가 아니라 대장의 세균**임을 보였다.
● 확립

⑯ 하세가와 (2004) — '대사 활성화' 가설

무엇 — 진세노사이드의 경구 효능이 원형이 아니라 **장내세균이 만든 대사체**에 의한 것이라는 관점을 정리했다.
왜 중요한가 — 세포 실험을 **무엇으로 해야 하는가**에 대한 실천적 지침(Rb1이 아니라 화합물 K로)을 준다.
● 유력 (관점으로 널리 받아들여지나 완전한 전구약물은 아니다)

⑰ 타와브 등 (2003) — 사람에게서 실제로 무엇이 나오는가

무엇 — 사람에게 인삼 추출물을 먹인 뒤 혈장을 시간대별로 분석했다.
결과 — 원형 Rb1은 거의 검출되지 않았고, 화합물 K가 뒤늦게 나타났다.
왜 중요한가 — 동물이 아니라 **사람에게서** 먹은 것과 도달한 것이 다름을 보였다.
● 확립

⑱ 김 등 (2013) — 사람마다 다른 공장

무엇 — 건강한 사람들의 분변 시료로 Rb1을 화합물 K로 바꾸는 능력을 측정하고, 그 능력에 따라 장내세균 구성을 비교했다.
결과 — 사람들이 **고전환형·중간전환형·저전환형**으로 나뉘었고, 우세한 세균 속이 달랐다.
왜 중요한가 — **"인삼이 누구에게 잘 듣는가"**라는 오래된 물음에 대한 가장 구체적인 답의 조각이다.
● 유력

⑲ 리핀스키 등 (1997/2001) — 왜 안 흡수되는가

무엇 — 경구 흡수가 잘 되는 분자의 조건 네 가지를 정리했다.
왜 중요한가 — Rb1이 **네 조건 중 셋을 어긴다**는 사실이, 생체이용률 1~5%라는 관찰의 화학적 설명이 된다.
● 확립 (경험 규칙으로서)

D-4 결합을 물은 연구 (10장)

⑳ 이 등 (1997) — 이 책에서 가장 단단한 결합 증거

무엇 — GR을 가진 세포에서 **방사성 덱사메타손 경쟁 결합**과 GRE 리포터 전사 활성을 함께 측정했다.
결과 — 진세노사이드 **Rg1이 덱사메타손을 밀어냈고**, GR 매개 전사를 유도했다.
왜 중요한가 — **진세노사이드-핵수용체 조합 중 직접 결합 자료가 있는 유일한 사례**다.
말할 수 없는 것 — 사람에게서 그 농도가 나오는지, 사람에게서 같은 일이 일어나는지.
🟡 유력 (세포 수준)

㉑ 두 등 (2011) — 효과는 유지, 부작용은 감소

무엇 — 생쥐에게 Rg1과 덱사메타손을 각각 주고 항염 효과와 대사 부작용을 비교했다. GR 길항제 RU486으로 경유 여부를 확인했다.
결과 — Rg1의 항염 효과는 **GR 의존적**이었고, **혈당 상승과 골밀도 감소는 뚜렷이 적었다.**
왜 중요한가 — **약한 결합이 '효과 없음'이 아니라 '다른 프로필'을 만든다**는 가장 구체적인 관찰이다.
말할 수 없는 것 — 생쥐다. 사람에서 확인된 바 없다.
🟠 예비

㉒ 조 등 (2004) — 켜지긴 하는데 붙지는 않았다

무엇 — Rb1이 에스트로겐 수용체 α와 β를 활성화하는지, 그리고 그것이 리간드 결합에 의한 것인지를 조사했다.
결과 — 활성화했다. 그런데 리간드 결합과 무관하게 활성화했다.
왜 중요한가 — 이 책에서 가장 중요한 구별을 실증한다. **"수용체가 켜졌다"는 "그 물질이 붙었다"의 증거가 되지 못한다.**
🟡 활성은 유력 / 🔴 직접 결합은 미확인

㉓ 워런 등 (2006) — 도킹 점수는 실험값과 잘 안 맞는다

무엇 — 주요 분자 도킹 프로그램들의 채점 함수를 여러 단백질-리간드 쌍에 걸쳐 체계적으로 비교했다.
결과 — 어떤 단일 함수도 실험적 결합 에너지와 높은 상관을 달성하지 못했

다.
왜 중요한가 — 인삼 논문에서 "결합한다"가 **도킹만을 근거로** 쓰인 경우를 걸러 내는 기준이 된다.
● 확립

D-5 사람에게 물은 연구 (12장)

㉔ 김 등 (2012) — 폐경 후 여성 72명, 12주

무엇 — 45~60세 폐경 후 여성 72명에게 홍삼 하루 3g(진세노사이드 60mg)을 12주간 투여한 무작위·위약대조·이중맹검 시험.
결과 — 쿠퍼만 지수($p = 0.032$)와 폐경 평가 척도($p = 0.035$)가 개선. 총콜레스테롤($p = 0.009$)과 LDL 콜레스테롤($p = 0.015$) 감소. 경동맥 내중막 두께 감소($p = 0.049$). **혈중 에스트라디올은 변하지 않았다.**
왜 중요한가 — 증상은 개선되었는데 **호르몬 수치는 안 변했다.** 좋은 소식이자, 기전을 다시 물어야 하는 결과다.
● 유력

㉕ 위안 등 (2004) — 화기삼이 와파린 효과를 약하게 만든다

무엇 — 건강한 20명을 대상으로 한 무작위·이중맹검·위약대조 시험. 1주차와 4주차에 와파린을 투여하고, 2주차부터 화기삼 또는 위약을 투여했다.
결과 — 화기삼 2주 복용 후 **최고 INR이 유의하게 감소**(차이 −0.19, 95% 신뢰구간 −0.36 ~ −0.07, $p = 0.0012$). 혈중 와파린 농도와 곡선하 면적도 함께 감소했다.
왜 중요한가 — **인삼 안전성 자료 중 가장 단단한 것 중 하나**다. 그리고 방향이 "효과를 약하게 만든다"라서, 자칫 혈전 위험 쪽이다.
한계 — 참가자가 젊고 건강한 자원자였고, 치료 용량의 와파린을 쓰는 환자가 아니었다.
● 유력

D-6 그리고 종합 — 우산 종설

리 등 (2023) — 메타분석 19편을 다시 모으다

무엇 — 여러 데이터베이스에서 1,233편을 검색해 조건에 맞는 **메타분석 19편**을 골라 종합했다. 방법론적 질(AMSTAR-2)과 근거의 질(GRADE)을 함께 평가했다.

결과 — **피로와 신체 기능, 성 기능, 갱년기 증상, 대사 지표, 염증 지표, 불안정 협심증, 호흡기 질환**에서 이득 신호가 있었다. 부작용은 위장 증상과 출혈 경향 가능성이며 **중대한 부작용은 보고되지 않았다.**

그런데 — 방법론적 질이 **19편 중 5편만 '낮음'이고 14편은 '매우 낮음'**이었다.

저자들의 결론 — **"고품질 무작위 대조 시험을 통해 임상적 유효성을 확립하는 것이 시급하다."**

● 방향은 유력 / 근거의 질은 낮음

D-7 이 25편을 한 장으로

[표 D-1] 25편이 말하는 것과 말하지 못하는 것

무엇이 확립되었나	무엇이 아직 아닌가
몸은 다대다로 배선된 그물망이다	인삼이 그 그물망을 의미 있게 움직이는가
하나의 호르몬이 두 자물쇠로 읽힌다 (MR·GR)	진세노사이드가 그 두 자물쇠 균형을 바꾸는가
H12의 자세가 결과를 정한다	진세노사이드가 H12를 어떤 자세로 만드는가
넓은 주머니를 가진 자물쇠가 실재한다 (PXR)	진세노사이드가 실제로 거기 들어가는가
공유 자원 경쟁이 시소를 만든다	약한 다중 조절이 시소를 완충하는가
Rb1은 거의 흡수되지 않는다	— (확립)
장내세균이 화합물 K를 만든다	그 양이 사람마다 얼마나 다른지의 정확한 분포
Rg1이 GR에 결합해 GR을 켠다(세포)	사람에게서도 그런가
켜졌다고 붙은 것이 아니다(Rb1–ER)	— (확립)
도킹은 측정이 아니다	— (확립)
홍삼이 갱년기 증상 점수를 개선한다	그 기전이 무엇인가 (에스트라디올은 안 변했다)
화기삼이 와파린 효과를 약화시킨다	고려인삼도 같은지

이 표의 오른쪽 열이 이 분야의 연구 과제 목록입니다. 그리고 오른쪽 열이 왼쪽으로 옮겨 가는 만큼, 이 책의 등급표도 바뀔 것입니다.

부록 E 표와 그림 찾아보기

본문과 부록에 실린 표와 그림을 번호순으로 모았습니다. 찾으시는 내용이 어느 장에 있는지 여기서 확인하십시오.

E-1 표 찾아보기

[표 E-1] 이 책의 표 121개

번호	제목	위치
표 1-1	인삼에 대해 사람 대상 연구가 보고된 효능 주장 (계통별 분류)	1장
표 1-2	인삼 관련 논문 실측 건수 (PubMed, 2026년 9월 검색)	1장
표 1-3	인삼 논문 수의 10년 단위 추이 (PubMed 실측)	1장
표 1-4	'왜 인삼은 온갖 것에 좋다고 하는가' — 네 가지 설명 후보	1장
표 1-5	이 책의 근거 4등급	1장
표 1-6	증거 사다리 여섯 칸	1장
표 1-7	두 종류의 수용체 — 막수용체와 핵수용체	1장
표 1-8	열두 번의 강의 지도	1장
표 2-1	몸이 좁은 범위 안에 지키는 대표적인 값들	2장
표 2-2	혈당 하나를 움직이는 신호들	2장
표 2-3	다섯 조절계	2장
표 2-4	다섯 조절계가 얽히는 세 가지 방식	2장
표 2-5	여러 계통이 함께 쓰는 신호 분자들	2장
표 2-6	영양소가 몸에 참여하는 네 가지 방식	2장
표 3-1	시상하부의 주요 담당 업무	3장
표 3-2	HPA 축의 3단계와 걸리는 시간	3장
표 3-3	두 갈래 스트레스 반응의 비교	3장
표 3-4	코르티솔의 주요 작용	3장
표 3-5	코르티솔 — 급성일 때와 만성일 때	3장
표 3-6	MR과 GR — 결합력의 차이가 만드는 것	3장
표 3-7	코르티솔의 하루 리듬 (건강한 성인 기준)	3장
표 4-1	호르몬을 가르는 하나의 기준 — 무엇에 녹는가	4장
표 4-2	같은 일을 두 방식으로 — 혈당을 올린다면	4장
표 4-3	지용성 전령 여섯과 그 자물쇠	4장
표 4-4	음식에서 온 물질이 사람의 핵수용체에 붙는 확립된 사례	4장
표 4-5	주요 운반 단백질	4장
표 4-6	장이 만드는 대표적 호르몬	4장
표 4-7	호르몬 측정의 다섯 가지 함정	4장
표 4-8	진세노사이드의 크기·지용성과 스테로이드 호르몬의 비교	4장

번호	제목	위치
표 5-1	종별 핵수용체 개수	5장
표 5-2	핵수용체 이름 붙이는 두 가지 방식	5장
표 5-3	핵수용체의 다섯 구역	5장
표 5-4	H12의 자세와 그 결과 — 다섯 등급	5장
표 5-5	짝짓기의 세 가지 문법	5장
표 5-6	핵수용체 세 부류	5장
표 5-7	고아 입양의 주요 사례	5장
표 5-8	이 책의 주연 여섯	5장
표 6-1	주요 핵수용체의 리간드 주머니 부피	6장
표 6-2	스테로이드 수용체 다섯 형제	6장
표 6-3	형제들 사이의 리간드 넘어감 — 실제 사례	6장
표 6-4	ERα와 ERβ — 둘의 분업	6장
표 6-5	두 가지 SERM의 조직별 얼굴	6장
표 6-6	대사 센서 핵수용체들	6장
표 6-7	진세노사이드와 PPARγ — 보고된 것들	6장
표 6-8	진세노사이드는 어느 자물쇠에 들어갈 가능성이 높은가 — 구조 기반 예측	6장
표 7-1	인삼속(Panax)의 주요 종	7장
표 7-2	인삼이라는 식물의 생태적 특징	7장
표 7-3	진세노사이드 생합성 효소와 그 중복	7장
표 7-4	갈라지는 지점	7장
표 7-5	스테로이드와 다마란의 차이 두 가지	7장
표 7-6	두 계열의 대표 성분들	7장
표 7-7	Rb1과 Rg1 — 한 뿌리 안의 두 방향	7장
표 7-8	분석 기술의 발전과 확인된 성분 수	7장
표 7-9	종·가공별 Rb1과 Rg1의 비율 (건조 중량 기준)	7장
표 8-1	인삼의 가공 형태별 이름	8장
표 8-2	찌기에서 일어나는 세 가지 반응	8장
표 8-3	찌기 전후 주요 진세노사이드 함량 변화 (mg/g, 대표값)	8장
표 8-4	찌기가 만드는 새 성분들	8장

번호	제목	위치
표 8-5	20(S)-Rg3와 20(R)-Rg3	8장
표 8-6	백삼·홍삼·흑삼의 성분 지형 비교	8장
표 8-7	발효에 쓰이는 대표 미생물과 그 결과	8장
표 8-8	찌기와 발효 — 두 가공법의 비교	8장
표 8-9	가공 형태별 두 비율과 추정 표적	8장
표 8-10	가공 형태별 약동학 비교 (사람 및 동물 자료 대표값)	8장
표 8-11	인삼 제품의 성분이 달라지는 이유 여덟 가지	8장
표 9-1	진세노사이드는 리핀스키 규칙을 몇 개나 어기는가	9장
표 9-2	진세노사이드의 당을 떼는 주요 세균	9장
표 9-3	Rb1 → 화합물 K, 네 칸의 사다리	9장
표 9-4	사람이 인삼을 먹은 뒤 혈액에서 나오는 것 (대표값)	9장
표 9-5	화합물 K 생성 능력에 따른 세 유형	9장
표 9-6	집단별 화합물 K 생성자 비율 (문헌 종합)	9장
표 9-7	화합물 K 전환이 잘 안 되는 경우의 우회로	9장
표 9-8	진세노사이드의 약물 대사 효소 억제 보고	9장
표 9-9	시험관 유효 농도와 사람 도달 가능 농도의 간극	9장
표 9-10	간극이 있어도 세포 실험이 무의미하지 않은 세 가지 이유	9장
표 10-1	결합 세기의 눈금	10장
표 10-2	결합을 보는 세 부류의 방법	10장
표 10-3	주요 측정법 비교	10장
표 10-4	진세노사이드를 도킹하기 어려운 세 가지 이유	10장
표 10-5	진세노사이드–핵수용체 결합 증거 채점표	10장
표 10-6	채점표에서 읽히는 세 가지	10장
표 10-7	채점을 통과하고 남은 것들	10장
표 10-8	이 분야가 해야 할 실험 다섯 가지	10장
표 11-1	축중성의 두 얼굴	11장
표 11-2	핵수용체 가족에 새겨진 축중성	11장
표 11-3	공유 자원 경쟁의 정량적 사례	11장
표 11-4	코르티코스테로이드 농도에 따른 점유율 시소	11장

번호	제목	위치
표 11-5	핵수용체 약물의 시소 부작용 — 네 가지 실례	11장
표 11-6	시소를 재는 두 축	11장
표 11-7	시소를 재는 다섯 가지 접근과 그 한계	11장
표 11-8	몸이 늘 저울질하는 트레이드오프들	11장
표 11-9	이 가설이 내놓는 네 가지 검증 가능한 예측	11장
표 11-10	'만병통치'라는 이름의 다섯 가지 원천	11장
표 12-1	인삼 효능 주장 채점표	12장
표 12-2	인삼의 흔한 이상반응	12장
표 12-3	태식 님의 약과 인삼 — 점검	12장
표 12-4	인삼과 반드시 상의가 필요한 약	12장
표 12-5	라벨에서 확인할 것 다섯 가지	12장
표 12-6	임상시험에서 쓰인 용량 (참고용)	12장
표 12-7	언제 먹을 것인가	12장
표 12-8	식이가 핵수용체를 건드리는 확립된 경로	12장
표 A-1	몸의 조절에 관한 용어	부록 A
표 A-2	호르몬에 관한 용어	부록 A
표 A-3	핵수용체에 관한 용어	부록 A
표 A-4	인삼 화학에 관한 용어	부록 A
표 A-5	흡수·대사에 관한 용어	부록 A
표 A-6	연구 방법에 관한 용어	부록 A
표 A-7	약어 목록	부록 A
표 B-1	증거 사다리 여섯 칸 (1장)	부록 B
표 B-2	근거 4등급 (1장)	부록 B

번호	제목	위치
표 B-3	진세노사이드–핵수용체 결합 증거 요약	부록 B
표 B-4	효능 주장 채점 요약 — 등급순	부록 B
표 B-5	안전 관련 채점 요약	부록 B
표 B-6	광고 문구와 그 정확한 뜻	부록 B
표 B-7	PubMed 검색식 (2026년 9월 기준)	부록 B
표 B-8	필요한 실험 다섯 가지	부록 B
표 C-1	인삼과 함께 쓸 때 주의해야 할 약	부록 C
표 C-2	라벨 확인표	부록 C
표 C-3	인정된 기능성 표시와 그에 대응하는 이 책의 등급	부록 C
표 C-4	주간 기록지	부록 C
표 D-1	25편이 말하는 것과 말하지 못하는 것	부록 D

E-2 그림 찾아보기

[표 E-2] 이 책의 그림 50개

번호	제목	위치
그림 1-0	저녁 강의실, 탁자 위에 놓인 인삼 한 뿌리	1장
그림 1-1	인삼 연구의 규모와 구성 — 1만 5천 편 중 사람 임상시험은 2%	1장
그림 1-2	강한 단일 표적 약과 약한 다중 표적 물질 — 두 가지 작용 방식의 대비	1장
그림 1-3	근거 4등급 — 확립·유력·예비·가설	1장
그림 1-4	증거 사다리 — 계산에서 사람까지 여섯 칸	1장
그림 1-5	열쇠와 자물쇠 — 스테로이드 골격과 다마란 골격의 대비	1장
그림 1-6	핵수용체의 작동 — 열쇠가 꽂히면 유전자 페이지가 넘어간다	1장
그림 1-7	열두 번의 강의 지도 — 무대·자물쇠·열쇠·결합·결과	1장
그림 2-0	다섯 갈래 실이 얽힌 그물, 한 매듭을 당기면 전체가 움직인다	2장
그림 2-1	온도조절기 모형과 그물망 모형 — 무엇이 다른가	2장
그림 2-2	다섯 조절계의 다대다 배선	2장
그림 2-3	항상성과 알로스타시스 — 값을 지키는가, 목표를 옮기는가	2장
그림 2-4	중복성 — 여럿이 겹쳐 있으면 튼튼해지고, 대신 움직이기 어려워진다	2장
그림 3-0	뇌 깊은 곳의 작은 지휘소에서 몸 전체로 뻗어 나가는 선	3장
그림 3-1	시상하부의 위치와 담당 업무	3장
그림 3-2	HPA 축 — 뇌에서 부신까지 세 단계	3장
그림 3-3	MR과 GR의 점유율 곡선 — 하나의 호르몬, 두 개의 눈금	3장
그림 3-4	신경과 면역의 왕복 회로 — 미주신경 염증 반사	3장
그림 3-5	코르티솔과 Rg1 — 같은 자물쇠, 천 배 다른 농도	3장
그림 4-0	혈관을 따라 흘러가는 전령들, 어떤 것은 문 앞에서 멈추고 어떤 것은 안으로 들어간다	4장
그림 4-1	두 세계의 전령 — 문 앞에서 멈추는 것과 안으로 들어가는 것	4장
그림 4-2	인슐린과 코르티솔 — 두 가지 신호 전달 방식	4장
그림 4-3	당이 떨어질수록 기름 쪽으로 — 진세노사이드의 물리화학적 변신	4장
그림 5-0	세포 핵 속에서 DNA를 붙잡고 있는 단백질	5장
그림 5-1	핵수용체의 다섯 구역 설계도	5장
그림 5-2	H12의 다섯 자세 — 켜짐과 꺼짐 사이의 연속 스펙트럼	5장
그림 5-3	RXR 허브 — 한 파트너가 많이 가져가면 나머지가 모자란다	5장
그림 5-4	핵수용체 48종의 지도와 이 책의 주연 여섯	5장
그림 6-0	나란히 놓인 두 개의 자물쇠 — 하나는 구멍이 좁고 하나는 넓다	6장

번호	제목	위치
그림 6-1	주머니의 기하학 — 좁고 깊은 것과 넓고 얕은 것	6장
그림 6-2	자물쇠 부피와 열쇠 크기 — 진세노사이드는 어디에 들어가는가	6장
그림 7-0	그늘진 숲 아래, 흙 속으로 뻗은 인삼 뿌리	7장
그림 7-1	두 개의 도서관 — 자물쇠 48종과 열쇠 150종	7장
그림 7-2	같은 출발, 다른 도착 — 콜레스테롤과 다마렌다이올	7장
그림 7-3	한 뿌리 안의 시소 — 다이올 계열과 트라이올 계열	7장
그림 8-0	김이 오르는 찜통과 그 안의 인삼, 붉게 변해 가는 뿌리	8장
그림 8-1	찌기가 바꾸는 성분 지도 — 무엇이 줄고 무엇이 생기는가	8장
그림 8-2	가공에 따른 혈중 농도 곡선 — 미리 만든 화합물 K와 몸이 만든 화합물 K	8장
그림 9-0	입에서 출발해 위·소장·대장을 거쳐 혈관으로 들어가는 길, 그리고 그 길목의 관문들	9장
그림 9-1	Rb1에서 화합물 K까지 — 당이 하나씩 떨어지는 사다리	9장
그림 9-2	혈중 농도 곡선 — 원형 성분과 화합물 K의 시간차	9장
그림 9-3	세 가지 대사형 — 같은 인삼, 다른 혈중 곡선	9장
그림 10-0	자물쇠 구멍 앞에 놓인 열쇠, 그리고 그것을 재는 여러 가지 계기	10장
그림 10-1	증거의 위계 사다리 — 직접 측정에서 계산까지	10장
그림 10-2	진세노사이드 결합 증거 채점표를 한눈에	10장
그림 11-0	여러 개의 시소가 하나의 축으로 연결되어 있는 장치	11장
그림 11-1	시소효과의 세 가지 기전	11장
그림 11-2	두 전략 — 하나를 세게 미느냐, 여럿을 약하게 미느냐	11장
그림 12-0	탁자 위의 홍삼 상자, 약 봉투, 그리고 노트	12장
그림 12-1	8주 자기 점검 계획의 흐름	12장

E-3 이 책의 그림은 어떻게 만들었나

이 책의 그림 50점은 모두 파이썬(matplotlib)으로 그렸습니다. 각 그림 아래의 캡션에 그 그림을 만든 코드 파일 이름이 적혀 있습니다.

[표 E-3] 그림 코드 파일

파일	담당
`figs/figlib.py`	공통 색·글자 크기·도형 헬퍼
`figs/fig_open.py`	장 여는 삽화 12점
`figs/fig_data.py`	그래프 9점
`figs/fig_diagram.py`	개념 도해 27점
`figs/fig_chem.py`	구조식 2점

그림 안 글자는 **인쇄 크기로 축소되는 것을 계산해서** 정했습니다. 그림은 폭 7.5인치로 그려 118mm로 축소 인쇄되므로 축소율이 0.62입니다. 따라서 코드에서 18pt로 지정한 제목은 인쇄되면 11.2pt가 되고, 13.5pt로 지정한 눈금은 8.4pt가 됩니다. **10pt 미만으로 지정하면 인쇄에서 6pt가 되어 읽을 수 없습니다.**