

## 2. 특집기사

### 미래의 환경영향 및 위해성 평가를 위한 새로운 예측 환경독성 Framework

#### A New Framework of Predictive Ecotoxicology for Future Environmental Impact and Risk Assessment



고 성 철

최 정 혜

이 세 은

김 병 혁

신 성 우

Sung-Cheol Koh

Jung-Hye Choi

Se-Eun Lee

Byung-Hyuk Kim

Sung-Woo Shin

· 한국 해양대학교 토목  
· 환경시스템 공학부

· 한국 해양대학교 토목  
· 환경시스템 공학부

· 한국 해양대학교 토목  
· 환경시스템 공학부

· 한국 해양대학교 토목  
· 환경시스템 공학부

· 한국 해양대학교 토목  
· 환경시스템 공학부

#### 서 론

생태계와 인류의 건강에 대한 오염물질의 영향은 오늘날 긴급하고도 국제적인 이슈로 등장하고 있는데, 이는 환경교란을 일으키는 여러 오염물질이 계속 증가하고 있고 예컨대 생태계의 생물과 인간에게 영향을 줄 수 있는 천연유래 및 인간의 활동에서 기인하는 스트레스 때문이다. 중요한 스트레스 요인으로는 독성화학 오염물질과, 증가된 UV-B, 영양염류의 증가 또는 고갈, 부영양화로 인한 산소의 결핍, 거소교란(habitat disturbance) 및 병원균에서 야기된 병 등이다. 더욱이 이들 환경교란으로 기인한 생태계 생물체에 대한 영향 평가는 생태계 생물체계 전반에서 나타나는 스트레스의 영향에 대한 이해가 필요하다는 사실이 널리 인식되어 지고 있다. 여기서 생

물체계는 분자, 세포 레벨에서 개체와 개체군 레벨, 군집 및 생태계 전반적 레벨까지 총칭한다. 생물체계의 개체군, 군집, 생태계 및 인간건강 레벨에서의 변화는 궁극적인 관심사로 인식되고 있으나, 그들은 너무나 복잡하고 그 변화 원인으로부터 너무나 멀리 떨어져 있으므로 환경스트레스의 결과를 조기에 추적하거나 예측하는 기법으로 사용하기에는 거의 불가능하다. 스트레스는 어떤 환경의 변화를 지칭하는 것으로서 항상성의 유지나 방어과정을 개체의 정상적인 한계를 넘어서는 새로운 보상상태로 이전된 것을 말한다(Bayne et al., 1985). 따라서 개체군은 미래의 환경변화와 멸종에 더욱 취약하게 되는 것이다. 잠재적으로 상관될 수 있는 많은 요소들의 복잡성을 고려한다면, 동물과 식물의 건강에 대한 스트레스의 영향을 평가한다는 것은 어려운 작업이 되겠지만 그 원인의

확인은 물론이고 각 개체의 건강상태에 대한 유해성에 효과적인 결정은 꼭 필요하다. 환경의 효율적 관리를 통하여 독성물질과 영양염류와 거소교란에 대한 규제를 위한 과학적 근거를 마련하려면 이런 원인·결과연구는 필수적이다. 개체의 분자, 세포 및 생리학적 수준에서의 distress 징후는 저하된 생물학적 활동, 나타나는 병리학적 현상 및 건강에 대한 손실에 조기경보적 예측 생물 지표(분자적 세포학적, 생리학적 및 행동학적)가 될 수 있을 것이다(Depledge et al., 1993). 예측 가능한 잠재적 distress 징후를 파악하는 일은 세포 및 생리학적 과정에 기본적 작용 기작을 이해할 때만이 가능할 것이다. 이러한 생물학적 과정은 독성물질의 흡수, 생전환, 분자 수준에서의 피해 및 세포손상, 방어기전의 손상 등이며 궁극적으로 퇴행적인 변화를 초래하여 개체의 생식과 생존

에 중대한 영향을 미치게 된다(Moore, 1990; Moore et al., 1994)(Figure 1). 이러한 접근방법이 충분히 효과를 발휘하기 위해서는 분석과 통합을 동시에 지향하는 통합적인 다단계의 접근방법이 필요하다. 최근에는 이러한 시스템을 구축할 수 있는 방법들이 꾸준히 개발되고 있다. 따라서 본 글에서는 이러한 관점에서 생태독성 및 건강위해성평가를 할 수 있는 새로운 framework에 대해서 간단히 기술하고자 한다.

### 복잡 적응계로서의 환경오염

오염된 생태계는 그 특유의 생물 복잡계의 성질을 가지고 있다. 생물복잡계란 살아있는 생물계와 그들을 둘러싸고 있는 환경간의 복잡한 상호관련성을 의미한다. 생물복잡계란 용어는 과거의 생물

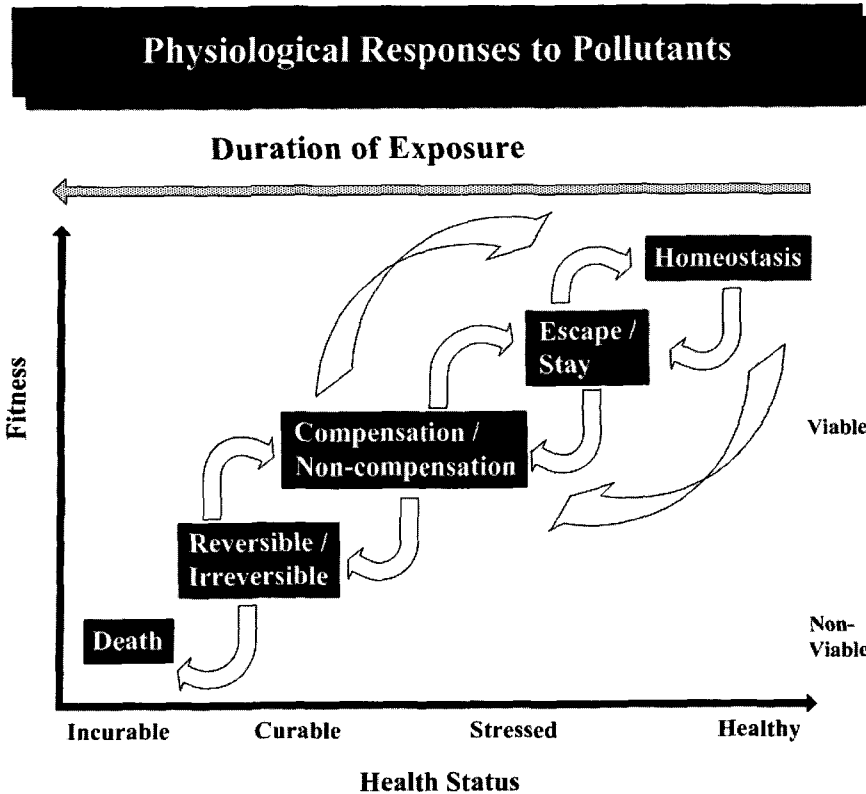


Fig. 1 Conceptual plot of fitness versus health status as related to duration of pollutant exposure (redrawn from Moore, 2002).

다양성을 대신하며 복잡성이 다양성이나 여러 연구에서 수행되었으나, 다양성이나 개별적 여러 연구결과 보다도 훨씬 큰 의미를 지니고 있다 (Dybas, 2001). 이러한 복잡적응계에 있어서의 연구영역은 관련성 있는 분자적, 세포학적 및 병리생리학적 endpoints를 보다 상위수준의 생태학적 결과들과 연관을 시키는 것이다. 환경과학의 두 가지 주요한 목적은 (1) 신속하고 항상성 있으며 (2) 상대적으로 저비용으로 지구생태계의 건강성에 대한 위해성 평가 과정을 확인하는 작업이고, 이러한 과정을 잠재적으로 독성이 있는 오염물질에 노출됨으로서 나타나는 결과를 예측하는데 이용하는 것이다. 최근까지 위해성평가 과정은 인간

의 건강을 보호하는 쪽으로 시행되어왔다(Figure 2). 생태계에서 오염물질들은 거의 하나의 단일 화학물질로 존재하는 경우는 거의 없으며 보통 복잡한 혼합물로서 존재한다(Figure 2). 그러한 복잡혼합물질들의 흡수기작에 대해서는 거의 알려지지 않았고, 혼합물질의 각 구성성분이 흡수와 생전환과 다른 성분들의 독성에 영향을 미칠지에 대해서도 생태독성학 측면에서는 진지하게 연구된 적이 없다(Howard, 1997; Kanzawa et al., 1997; Kortenkamp and Altenburger, 1998). 따라서 신속하고 항상성 있으며, 간편하고 사용이 용이한 경제적인 검사시스템을 개발할 필요성이 크게 대두되고 있다. 이러한 검사시스템은 생태계

### Environmental Pollution: A Complex Adaptive System

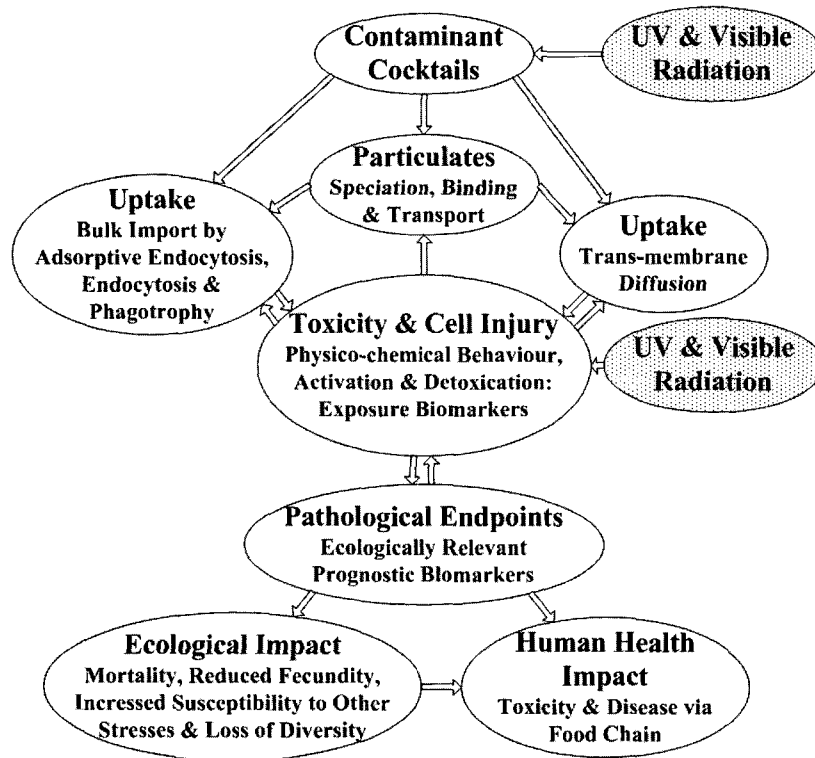


Fig. 2 A conceptual framework showing the interconnectedness of environmental pollutant-related processes and their harmful effects as components of a complex adaptive system (redrawn from Moore, 2002).

의 생물체에 있어서 일어나는 생태학적으로 관련된 endpoints와 연관이 될 수 있는 예측적인 변화를 조기에 진단할 수 있다(Figure 2).

### 생태독성학의 미래발전 동향

오늘날의 많은 작용기작에 관한 연구는 그들이 개체수준, 세포수준, 또는 분자적 수준 이든, 기술적(descriptive)이었다(Bannasch et al., 1989; Maddox, 1998; Moore et al., 1994; Slater, 1979; Stegeman and Lech, 1991; Winston et al., 1996). 지난 20년 동안 독성학의 많은 발전들은 독성 중금속과 난분해성물질에 노출되었을 때 나타나는 특이한 단백질의 동정과 특성화에 관한 것이었다(Soni and Mehendale, 1998; Viarengo, 1989). 단백질체학(proteomics)은 발병상태(예: 오염으로 야기된 환경병리학)를 포함하여 유전자와 단백질 및 세포의 기능간의 관계를 연구하는 분야이다(Link et al., 1997). 폐류, 어류 또는 사람과 같은 복잡한 개체에서는 약 3만~6만개의 유전자가 선택적으로 각 세포에서 발현이 되어, 특이한 단백질군을 생산하게 되어 간세포, 피부세포 또는 뇌세포 등의 역할을 수행하게 되는 것이다. 그러나 각 개체에 있어서 일련의 유전자수는 변하지 않고 고정되어 있는 반면에 한 개체에 있어서 생의 전반에 걸쳐 한 시점이나 혹은 다른 시점에 있어서 생성되는 단백질의 집합들은 고정되어 있지 않고 나이와 발생, 세포와 조직형태, 환경변화에 따라서 변화가 가능하다. 단백질체학은 그 단백질들이 어떻게 조절이 되는지 이해하기 위해서 수천 개의 유전자로부터 발현된 단백질을 측정하는데 목적이 있다. 이러한 조절이 어떻게 환경적 적응에 의해서 변화가 되고, 오염물로 야기된 교란과 병의 진행과정에서 어떻게 교란되는지 연구하기 위해서 단백질을 측정한다. 결과적으로 한 개체의 단백질체의 복잡성을 분석하는 일은 유전체학에서 그 어떤 일보다 더 어려운 도전이 될 것이다(Link et al., 1997). 또한 최근에는 독성유전체학(toxicogenomics)분야가 발전되고 있는데 이 분야는 독성물질에 노출

된 생물학적 시료에 있어서 전반적인 유전자 발현 변화를 측정한다. 이러한 신기술은 독성물질의 작용기작에 대한 연구를 상당히 촉진할 수 있는바 의약품 개발의 초기에 있어서 건강에 악영향을 미칠 수 있는 잠재성을 가진 화학물질의 추적하는데 상당한 도움을 줄 수가 있다(Orphanides, 2003). 최근에 활발히 개발되고 있는 DNA microarray 기법은 대규모 독성유전체학 연구에 주요한 수단이 되고 있다(Norman and Galvez, 2002). 독성유전체학의 최근 패러다임은 유전 전사패턴에 기초하여서 화합물의 독성을 분류하는 것으로, 이는 기존의 전사양상과 독성 endpoints에 대해서 잘 알려진 화합물을 기준으로 알려지지 않은 독성을 가진 화합물의 전사반응을 비교함으로써 가능하다.

### 생태독성학의 생물복잡계 이해를 위한 모델링

생태독성학의 복잡성을 규명하기 위해서는 과정을 기반으로 하는 시뮬레이션 모델 개발이 시급히 요구된다(Chicurel, 1999; Moore and Willows, 1998). 예를 들면, 화학공학, 물리학 및 유행(전염)병학에서는 정량 수치적 모델을 설정함으로써 만이 복잡한 시스템을 정확하게 이해할 수 있다(Chicurel, 1999; Koo, 1999; Maddox, 1998). 세포 구성성분을 확인하기 위한 분자 세포 생물학에 의한 주목할만한 발견의 노력에도 불구하고 분자적 데이터의 의미를 평가할 수 있는 모델이 아직까지 개발되지 못하고 있다. 여기서, 가장 시급히 요구되는 것 중의 하나는 화학적 오염물질을 포함한 외부의 영향에 의한 세포와 조직의 반응의 복잡성을 이해하는 것이다. 독성학자들은 이러한 관점에서 여전히 연구의 어려움을 갖고 있으며, 어떻게 세포 반응의 특이성이 외부 시그널이나 잠재적으로 세포가 받아들이는 해로운 교란의 특이성과 일치하는지를 나타내는 과정에 대한 실질적인 모델이 설정될 때까지는 여전히 어려울 것이다. 여기서 가장 어려운 점은 지난 30년간 세포 분야의 동정에 가장 적합하게 사용되었던 기술

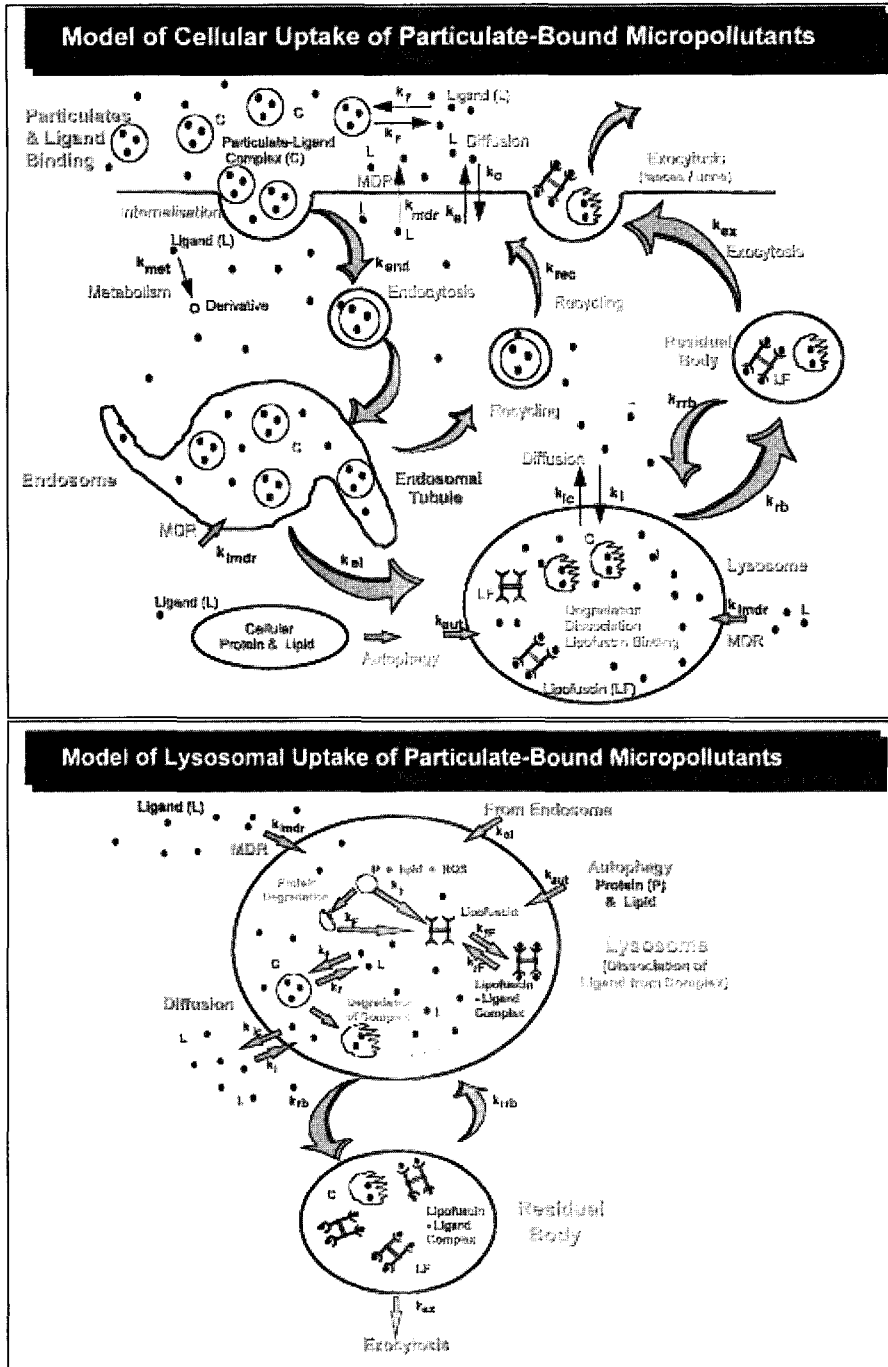


Fig. 3 Diagrammatic representation of mathematical process-based model for hypothesised cellular and lysosomal uptake, fate and effects of micropollutant xenobiotics (L, micropollutant ligand; c, ligand particulate complex; LF, lipofuscin; P, protein; MDR, multidrug resistance transporter system; ROS, reactive oxygen species). Taken from Moore (2002).

이 생명과정과 그들의 내분비계 교란물질과 금속에 의한 교란에 관련된 분자, 거대분자 그리고 초분자 복합체의 작용에 대한 정량적인 정보 수집에 있어서 효과적이지 못하다는 것이다(Maddox, 1998). 게다가 수리적 모델을 개발하고 사용하는 데 대한 내재적인 저항감도 존재하는데 이는 세포에 있어서 모든 과정과 그들 간의 상호작용에 대해서 여전히 많은 연구가 진행 되어야 할 것이기 때문이다(Maddox, 1998). 그러나 최근의 가상컴퓨터 심장 모델을 개발한 Noble의 최근의 연구와 Duchting의 수학적 암 모델 연구 등을 통해서 의학이나 독성학의 유사연구 분야에 있어서 새로운 지평을 열었다(Duchting et al., 1996; Noble et al., 1999). 환경독성학에 있어서 위에서 언급된 형태의 모델은 아직 매우 제한적으로 사용되어지고 있다. 오염물질의 세포내에서의 거동에 대한 모델 과정은 특히 어떤 문제를 정의하고 이러한 고도로 복잡한 상황에의 있어서 가설을 개발하는데 매우 중요하다. 최근 endocytosis, 리소좀의 분화, 독성 및 병리작용에 있어서 각 단계의 세부

과정을 정의할 수 있는 하나의 예비적인 수학적 모델이 개발되었다(Figure 3)(Moore and Willows, 1998).

### 환경영향 및 위해성 평가를 위한 환경독성학의 예측 기법

생태독성학 또는 환경독성학에 있어서 중요한 또 하나의 연구분야는 산업활동에 있어서 발생하는 새로운 생성물이나 원하지 않는 부산물의 잠재적 영향을 평가하는 것이다(Moore et al., 1997). 이러한 분야는 생명공학 기술은 물론 화학이나 제약산업에 있어서의 발전분야를 포함하고, 그리고 새로 도래될 분자나노기술산업도 포함한다(Gross, 1999; Joachim et al., 2000; Perrin, 1997). 여기서 근본적인 문제는 어떻게 환경적, 생태학적 영향 및 위해성 평가를 위한 효율적인 방법론을 개발하는가 하는 것이다. 생물지표와 생물영향평가지수를 사용할 경우 오염 화학물질의 노출에 대한 증거와 지표생물의 건강성에 대한 손

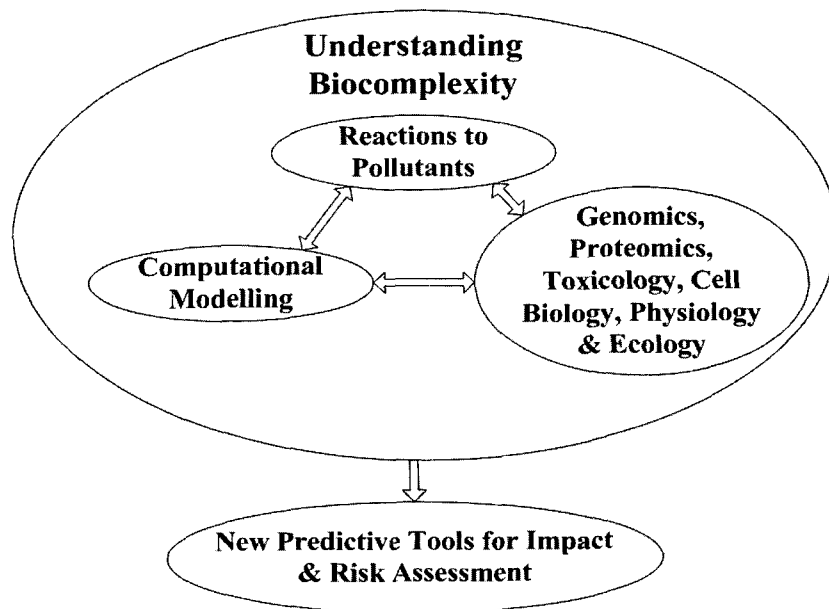


Fig. 4 Conceptual framework for developing new predictive ecotoxicological tools to address future needs for environmental impact and risk assessment (redrawn from Moore, 2002).

실을 평가하는데 매우 유용하다(Figure 2) (Depledge et al., 1993). 그러나 이러한 영향 및 위해평가 기법이 효과적이 되기 위해서는 생태학적으로 의미가 있는 과정에 관련된 데이터를 공급할 수 있어야만 한다(Figure 4)(Depledge et al., 1993 Moore et al., 1994).

### 결 론

향후 10년 동안 환경독성학자들이 도전할 만한 주요한 4개의 연구 분야는 다음과 같다. (1) 분자 및 세포수준에서의 오염물질과의 상호작용에 대한 기작(생물물리학을 포함하는)에 대한 이해; (2) 복잡한 상호작용적인 세포 및 생리학적 과정에 대한 예측모델의 개발; (3) 관련성 있는 분자적, 세포학적 그리고 병리생리학적 endpoints를 보다 높은 수준의 생태학적 결과와 연계시키는 연구; (4) 산업적 수준에서의 화학적 공정, 생명공학 및 분자나노기술에 있어서 발생한 새로운 물질에 대한 유해영향성의 정밀평가. 이 모든 도전적인 연구 분야들은 자체적으로 매우 복잡하고 본질적으로 상호연관이 되어있다. 이러한 이유로 나타나는 문제점과 그들의 가능한 해결과정 파악은 각 경우에 있어서 초기에 근본적인 문제를 파악한 후, 전체적 관점에서 다루어져야만 가능할 것이다.

### 사 사

본 총설은 M. N. Moore (2002)의 "Biocomplexity: the post-genome challenge in ecotoxicology (Aquatic Toxicology 59: 1~15)"을 참고하여 편저하였음을 밝힙니다.

### 참고문헌

[1] Bannasch, P., H. Enzmann, F. Klimek, E. Weber and H. Zerban. (1989) Significance of sequential cellular changes inside and outside foci of

altered hepatocytes during hepatocarcinogenesis. *Toxicol. Pathol.* 4: 617~628.

[2] Bayne, B. L., D. W. Brown, K. Burns, D. R. Dixon, A. Ivanovici, D. R. Livingstone, D. M. Lowe, M. N. Moore, A. R. D. Stebbing, J. Widdows. (1985) *The Effects of Stress and Pollution on Marine Animals*, Praeger, New York, 384p.

[3] Chicurel, M. (1999) The bigger picture. *New Scientist*. 164: 38~42.

[4] Duchting, W., W. Ulmer and T. Ginsberg. (1996) Cancer: a challenge for control theory and computer modelling. *Eur. J. Cancer Part A*. 32(8): 1283~1292.

[5] Depledge, M. H., J. J. Amaral-Mendes, B. Daniel, R. S. Halbrook, P. Kloepper-Sams, M. N. Moore and D. P. Peakall. (1993) The conceptual basis of the biomarker approach. In: D. G. Peakall and L. R. Shugart, Editors, *Biomarkers? Research and Application in the Assessment of Environmental Health*, Springer, Berlin, 15~29p.

[6] Dybas, C. L. (2001) From biodiversity to biocomplexity: a multidisciplinary step towards understanding our environment. *Bioscience*. 51: 426~430.

[7] Howard C. V. (1997) Synergistic effects of chemical mixtures: can we rely on traditional toxicology? *Ecologist* 27: 192~195.

[8] Gross, M. (1999) *Travels to the Nanoworld: Miniature Machinery in Nature and Technology*, Plenum Trade, New York, 254p.

[9] Joachim, C., J. K. Gimzewski and A.

- Aviram. (2000) Electronics using hybrid-molecular and mono-molecular devices. *Nature* 408: 541~548.
- [10] Kanzawa, K. F., K. Nishio, K. Fukuoka, M. Fukuda, T. Kunimoto and N. Saijo. (1997) Evaluation of synergism by a novel three-dimensional model for the combined action of cisplatin and etoposide on the growth of a human small-cell lung-cancer cell line, SBC-3. *Int. J. Cancer*. 71: 311~319.
- [11] Koo, M. (1999) E-R and D in a virtual lab. *Helix* 4: 18~20.
- [12] Kortenkamp, A. and R. Altenburger. (1998) Synergisms with mixtures of xenoestrogens: a reevaluation using the method of isoboles. *Sci. Total Environ.* 221: 59~73.
- [13] Link, A. J., K. Robison and G. M. Church. (1997) Comparing the predicted and observed properties of proteins encoded in the genome of *Escheria coli*. *Electrophoresis* 18: 1259~1313.
- [14] Maddox, J. (1998) *What Remains to be Discovered*, The Free Press, New York. 434p.
- [15] Moore, M. N. (2002) Biocomplexity: the post-genome challenge in ecotoxicology. *Aquatic Toxicology* 59: 1~15
- [16] Moore, M. N. and R. I. Willows. (1998) A model for cellular uptake and intracellular behaviour of particulate-bound micropollutants. *Mar. Environ. Res.* 46: 509~514.
- [17] Moore, M. N., D. M. Lowe, C. Soverchia, S. D. Haigh and S. G. Hales. (1997) Uptake of a non-calorific, edible sucrose polyester oil and olive oil by marine mussels and their influence on uptake and effects of anthracene. *Aquat. Toxicol.* 39: 307~320.
- [18] Moore, M. N., A. Kohler, D. M. Lowe and M. G. Simpson. (1994) An integrated approach to cellular biomarkers in fish. In: M. C. Fossi and C. Leonzio, Editors, *Non-Destructive Biomarkers in Vertebrates*, Lewis/CRC, Boca Raton, FL. 171~197p.
- [19] Neumann, N. F. and F. Galv. (2002) DNA microarrays and toxicogenomics: applications for ecotoxicology? *Biotechnology Advances.* 20(5-6): 391~419
- [20] Noble, D., J. Levin and W. Scott. (1999) Biological simulations in drug discovery. *Drug Discov. Today.* 4(1): 10~16.
- [21] Orphanides, G. (2003) Toxicogenomics: challenges and opportunities. *Toxicology Letters*, 140-141: 145~148
- [22] Perrin, R. M. (1997) Crop protection: taking stock for the new millennium. *Crop Protect.* 16: 449~456.
- [23] Slater, T. F. (1979) Biochemical studies on liver injury. In: T. F. Slater, Editor, *Biochemical Mechanisms of Liver Injury*, Academic Press, London, 1~44p.
- [24] Soni, M. G. and H. M. Mehendale. (1998) Role of tissue repair in toxicologic interactions among hepatotoxic organics. *Environ. Health Perspect.* 106: 1307~1317.
- [25] Stegeman, J. J. and J. J. Lech. (1991) Cytochrome P-450 mono-oxygenase



- systems in aquatic species: carcinogen metabolism and biomarkers for carcinogen and pollutant exposure. Environ. Health. Perspect. 90: 93~100.
- [26] via CrossRef, M. N. Moore. (1990) Lysosomal cytochemistry in marine environmental monitoring. Histochem. J. 22:187~191.
- [27] Viarengo, A. (1989) Heavy metals in marine invertebrates: mechanisms of regulation and toxicity at the cellular level. Rev. Aquat. Sci. 1: 295-317.
- [28] Winston, G. W., M. N. Moore, M. A. Kirchin and C. Soverchia. (1996) Production of reactive oxygen species (ROS) by hemocytes from the marine mussel, *Mytilus edulis*. Comp. Biochem. Physiol. 113C: 221~229.