

독성학에서 분자기법 접근의 전망

Molecular approaches in toxicology : Change in perspective

출처 : JOEM 1995;37(1):14-18

저자 : Vainio H.

연세의대 예방의학교실

안 연 순

독성위험은 모두 같은 형태의 병리적 기전으로 일어나는 것은 아니다. 독성효과는 질병의 원인, 기전 및 그 영향력의 가역성에 의하여 2가지 분류로 나뉘어지는데 전통적인 결정론적 독성(traditional deterministic toxicity)과 확률론적 독성(stochastic toxicity)이다. 결정론적 독성은 인체의 보상기전을 깨뜨리고 독성역치를 넘어 병적효과를 나타내지만 이러한 효과는 질병의 말기과정까지는 가역적이다. 확률론적 독성효과는 독성에 대한 뚜렷한 역치가 없으며 저용량에 폭로가 지속되면 폭로정도와 관계가 없을 수도 있는 심각한 독성효과를 일으킬 수 있다. 더욱이 확률론적 독성의 효과는 저용량이 질병의 조기에 작용할 때 비가역적이거나 결정론적 독성 효과에 비하여 가역성이 적다. 대부분의 분자성 영향(molecular effects)은 확률론적이어서 소수 또는 하나의 DNA 정보코드의 비가역적 변화로 인해 돌연변이원성 발암성, 기형원성을 일으킨다. 인체는 개인의 대사율의 차이, DNA 복구과정 및 기타요인에 의해 외인성 폭로에 대하여 개인간 반응의 차이가 크다. 활성 및 비활성 효소계사이의 균형은 표적부위에 작용하는 반응

성 대사물질의 전달속도를 조절한다. 여기서 최근 흥미로운 사실은 발암성 물질의 DNA adduct와 다단계 발암과정의 각기 다른 수준에 작용하는 화학물질의 수용기 점유율(receptor occupancy)과의 상호작용에 대한 것이다. 여기서 DNA adduct 농도 또는 occupied receptor를 생물학적 효과 용량(biologically effective dose)이라고 부른다. 이 용량은 유전자 표현의 변화를 일으킬 수 있고, 발암기전과는 관계가 있을 수도 있고, 없을 수도 있다. protooncogenes활성과 같은 변화 및 세포증식의 경로변화는 발암성 또는 기형원성과 직접적으로 관계가 있을 수도 있다.

1. 개인의 대사적 특성 (Individual metabolic characteristics)

대사성 표현형은 독성물질의 대사율과 경로에 영향을 주기 때문에 개인의 발암위험에 중요한 결정 인자가 될 수 있다. 많은 발암성물질은 그 자체로 독성이 있기보다는 cytochromes P-450에 의한 산화과정후에야 생물학적으로 활성이 일어난다.

cytochromes P-450은 많은 내인성 및 외인성 화합물을 대사시키는 polymorphic enzyme이며 특정 cytochromes는 화합물의 물리화학적 독성에 따라 해독에 관계하고 대사를 강화시키기도 한다. 모든 사람들이 개인의 특성에 따라 고유한 cytochromes P-450 isozyme을 가지므로 독성물질의 활성화 및 비활성은 사람들마다 매우 다르다. 현재까지는 화학적 화합물의 활성화에 대한 cytochromes P-450 isozymes의 역할에 대하여 알려지지 않은 상태이고 개인의 P-450 profile이 확인되지 않아서 화학물질의 폭로에 대하여 대사물질을 활성화시키는 개인의 능력을 알 수는 없지만 가까운 장래에 cytochromes P-450에 대한 DNA, RNA coding을 분석하여 개인의 대사경로를 진단하고 예측하며 glutathione S-transferase, N-acetyltransferase와 같은 포함효소의 유전적으로 결정되어 있는 이형성(polymorphism)을 미리 예측할 수 있을 것이다.

2. 고분자성 Adducts (Macromolecular adducts)

위험평가(Risk assessment)에서 새로운 형태의 용량을 정량하는 방법은 생체에서 고분자 화학물질의 대사산물을 분석하는 것에 근간을 두고 있다. 발암물질-DNA adducts는 화학적 발암성을 유발시키는 필요조건이지 충분조건은 아닌데 이것은 종양이 항상 adducts를 포함하는 조직으로 구성되는 것은 아니기 때문이다. 가끔 발암물질-단백질 adducts가 DNA adducts의 대체물질로 이용되어 만족할만한 결과를 주는 경우가 있다.

3. DNA adducts

DNA adducts를 측정하는 장점은 생물학적 효과 용량(biologically effective dose)을 측정할 수 있으며 약리역동학적 지표의 개인간 차이를 고려할 수 있기 때문이다. DNA adducts를 측정하는 방법 중 단클론성 항체(monoclonal antibody)를 이용한 방법은 다른 방법에 비하여 특이도가 가장 뛰어나고, ³²P-postlabeling에 의한 방법은 민감도는 매

우 좋지만 특이도가 적다. 일반적으로 면역분석법(immunoassay)이 O⁶-methyl-guanine과 같은 알킬화 adducts에 대하여 특이도와 민감도가 높으나 측정에 이용되는 항체의 특이도가 결핍되면 구조적으로 밀접한 관련이 있는 화학물질에 대하여 교차 반응을 일으키는 단점이 있다. Lymphocytes는 사람에서 DNA adducts를 함유하는, 쉽게 접근이 가능한 세포로 DNA adducts를 정량하기 위하여 표적조직을 얻는 것이 용이하지 않으므로 표적조직의 대체세포로 이용된다. DNA adducts의 중요성은 adducts의 불안정성, 정상적인 세포교체에 의한 희석, DNA 복구과정에 의해 자연적으로 DNA adducts가 제거된다는 연구결과에 의하여 강조되어 왔다. 즉 많은 경우에서 효소성 DNA adducts의 제거는 발암작용을 상쇄시키는 결정적인 보호기전이며 향후에도 이 부분의 기전을 밝히는 연구가 더 많이 이루어질 것이다.

4. 단백질 Adducts (Protein adducts)

DNA adducts의 대체물질로 이용되기 시작한 protein adducts의 장점은 접근이 쉽고, 생물학적 반감기가 길며, 용량의존성 공유결합을 하고 섭취, 흡수, 대사에 대한 개인간 변이와 무관한 것 등으로 대표적인 예가 hemoglobin 이다. 그러나 protein adducts의 복구기전은 밝혀지지 않고 있고 향후 연구되어야 할 부분이다.

5. 수용기 상호작용 (Receptor interaction)

많은 발암물질이 DNA와 직접적으로 반응하지 못하며 이런 경우의 발암기전중의 하나가 receptor와의 상호작용에 의한 것이다. 비유전성 발암물질의 작용은 세포독성 및 receptor 매개성 세포증식에 의하여 일어날 수 있는데 전자는 고용량에 의한 기전인 반면 후자는 고용량 및 저용량 모두에서 일어날 수 있으므로 향후 Receptor와의 상호작용에 의한 발암기전을 밝히고 발전시키는 연구가 계속되

어야 하겠다.

6. 질병의 표지로서의 종양유전자 및 기타 성장인자(Oncogene products and other growth factors as biomarkers of disease)

종양유전자는 세포수준에서 작용하여 세포분열, 성장, 분화와 같은 과정을 조절한다. 그러므로 몇몇 종양유전자는 현재의 암발생의 존재뿐만 아니라 장래에 암이 발생할 위험까지도 반영할 수 있으며 이 부분에 대한 전향적 연구가 이루어져야 한다.

7. 독성학분야에서 Transgenic animals (Transgenic animals in toxicology)

Transgenic animals는 분자유전기법을 이용하여 genome에 기능성 유전자를 추가하고 질병과정에 관계할 것으로 여겨지는 특이 유전자를 변경하거나 생체내에서의 영향을 평가하기 위하여 표지유전자를 첨가하는 것이다. 이러한 기법을 이용하여 생체에서 발암물질과 돌연변이원성 물질을 확인하는 민감도를 증가시키고 화학적 독성을 나타내는 predisposing factor로써 특별한 유전적 변경을 일으

키는 역할에 관하여 더 잘 설명할 수 있게 해준다. 향후 Transgenic animals는 발암물질 및 돌연변이원성 물질의 생체와 실험실 결과에서 오는 유전자 표현의 차이에 관한 문제에 대하여 해결할 수 있는 분야로 발전할 것이다.

8. 독성학 분야에서 모델링의 이용 (Use of modeling in Toxicology)

생리학적인 근거를 갖는 약력학적 모형(Physiologically based pharmacokinetic models, PBPK)은 최근에 많이 논의되고 있으며 독성학에서 이것을 이용하는 우선적인 목적은 인체의 표적기관에서 생물학적으로 활성화된 화학물질의 농도를 예측하기 위한 것으로 다양한 폭로조건하에서 조직용량과 나쁜 반응과의 관계를 평가할 수 있게 해준다. 또 사람과 실험동물에서 환경에서의 화학물질 폭로수준과 조직에서의 독성대사물 질량의 비선형관계도 예측이 가능하게 해준다. 이러한 모델은 향후 kinetics를 밝히는데에만 제한되지 않고 독특한 독성학적 효과를 일으키는 생화학 및 세포학적 반응에 대한 조직용량을 설명하는데에도 이용될 것이다. ♣

의지가 있는 사람은 방법을 찾아내고
의지가 없는 사람은 구실을 찾아낸다.

