

소수성화학물질의 생물축적과 기저독성: 분자크기, 반응속도, 화학적 활성도에 따른 제약

권정환*

아주대학교 환경공학과

Bioaccumulation and Baseline Toxicity of Hydrophobic Chemicals: Molecular Size Cutoff, Kinetic Limitations, and Chemical Activity Cut-off

Jung-Hwan Kwon*

*Department of Environmental Engineering, Ajou University, Wonchun-dong,
Yeongtong-gu, Suwon 443-749, Korea*

ABSTRACT

It has been observed that the linear relationship between the logarithm of bioconcentration factor (log BCF) of highly hydrophobic chemicals and their log K_{ow} breaks when log K_{ow} becomes greater than 6.0. Consequently, super hydrophobic chemicals were not thought to cause baseline toxicity as a single compound. Researchers often call this phenomenon as “hydrophobicity cutoff” meaning that bioconcentration or corresponding baseline toxicity has a certain cutoff at high log K_{ow} value of hydrophobic organic pollutants. The underlying assumption is that the increased molecular size with increasing hydrophobicity prohibits highly hydrophobic compounds from crossing biological membranes. However, there are debates among scientists about mechanisms and at which log K_{ow} this phenomenon occurs. This paper reviews three hypotheses to explain observed “cutoff”: steric effects, kinetic or physiological limitations, and chemical activity cutoff. Although the critical molecular size that makes biological membranes not permeable to hydrophobic organic chemicals is uncertain, size effects in combination with kinetic limitation would explain observed non-linearity between log BCF and log K_{ow} . Chemical activity of hydrophobic chemicals generally decreases with increasing melting point at their aqueous solubility. Thus, there may be a chemical activity cutoff of baseline toxicity if there is a critical chemical activity over which baseline effects can be observed.

Key words : biological membranes, diffusion, melting point, physiological limitations, steric effects

서론

* To whom correspondence should be addressed.
Tel: +82-31-219-1942, Fax: +82-31-215-5145
E-mail: jhkwon@ajou.ac.kr

소수성화학물질은 생체분자를 구성하는 지질(lipids)에 높은 친화도를 갖기 때문에, 체내에서 잘 분해되지 않을 경우, 생물농축(bioconcentration)을

통해서 체내에서 높은 농도를 유지하게 된다. 생물농축과 먹이사슬을 통한 생물증폭(biomagnification) 현상을(D'Adamo *et al.*, 1997; Gobas *et al.*, 1999; Kelly *et al.*, 2007) 합하여 생물축적(bioaccumulation)이라고 부른다. 소수성화학물질의 생물축적은 환경 중에 미량으로 존재하는 물질들이 체내에 높은 농도로 존재하게 됨으로써 여러 가지 독성을 나타낼 수 있으므로, 스톡홀름 협약에서 정한 것처럼 화학물질의 환경위해성을 평가하는 가장 중요한 요소 중의 하나이다(UNEP, 2007).

소수성화학물질들은 세포막을 이루는 지질이중막(lipid bilayer) 혹은 지방질을 많이 함유한 조직(lipid-rich tissues)에 저장된다. 소수성화학물질이 지질이중막에 위치하면, 신호전달, 물질이동, 에너지생성과 같은 생명을 유지하는 데 필수적인 생물막의 기능저해를 가져올 수 있다(Franks and Lieb, 1994). 이런 독성기작(mode of toxic action)은 생태독성에서 가장 기본적인 것으로 기저독성(baseline toxicity)이라 부른다(Escher *et al.*, 2002; Escher and Schwarzenbach, 2002). 기저독성의 정도는 화학물질의 종류와 무관하게, 물질의 내부농도(internal concentration)에 따라 결정되는 것으로 생각되므로(Escher and Hermens, 2002; Escher and Hermens, 2004), 화학물질의 생물축적계수(bioaccumulation factor; BAF)가 클 수록, 기저독성은 낮은 환경농도에서 야기될 수 있다. 또한 화학물질의 노출농도를 내부농도로 표준화하면, 기저독성이 야기되는 농도는 거의 일정한 범위를 가질 것으로 생각되기 때문에, 생물농축의 예측은 기저독성의 예측과 밀접한 관련을 가진다.

소수성화학물질의 생물축적과 기저독성을 결정하는 가장 중요한 화학물질특성은 소수성(hydrophobicity)의 지표로 널리 사용되는 옥탄올-물 분배계수($\log K_{ow}$)와 같은 분배계수이다(Chiou *et al.*, 1982; Verhaar *et al.*, 1992). 지난 수십 년간의 연구를 통해서 연구자들은 $\log K_{ow}$ 로 표현되는 화학물질의 소수성 정도가 1.0과 5.5사이 일 경우, 로그 생물농축계수(logarithm of bioconcentration factor; $\log BCF$)와 $\log K_{ow}$ 는 선형적인 관계를 가짐을 보여왔다(Neely *et al.*, 1974; Mackay, 1982; Davies and Dobbs, 1984). 이런 현상은 생물농축계수의 대안으로 사용되는 로그 리포솜-물 분배계수($\log K_{lipw}$)와 $\log K_{ow}$ 사이에서도 관찰되었다(Gobas *et*

al., 1988; Smejtek *et al.*, 1996; van Wezel *et al.*, 1996; Vaes *et al.*, 1997; Escher *et al.*, 2000). 하지만, $\log K_{ow}$ 가 6.0 이상인 물질에 대해서는 화학물질의 소수성 정도가 증가하면 할수록 $\log BCF$ 는 선형적으로 증가하지 않거나 혹은 오히려 감소하는 듯한 실험결과들이 보고되었으며(Meylan *et al.*, 1999; Dimitrov *et al.*, 2005), $\log K_{lipw}$ 의 경우에도 비슷한 현상이 관찰되었다(Dulfer and Govers, 1995). 이에 연구자들은 이 현상을 소수성제약(hydrophobicity cut-off)이란 표현을 써서 설명해 왔으며(Jonker and van der Heijden, 2007), 미지의 화학물질의 생물농축 혹은 생물축적을 예측하기 위해 고안된 모형에서도 이 개념을 도입하였다(EC, 1996; Dimitrov *et al.*, 2002, 2005) (Fig. 1 참고). 실제 환경시료에서도 화학물질의 소수성 정도가 매우 큰 물질들은 같은 계통의 소수성 정도가 다소 작으며 분자크기가 작은 물질에 비해서 생물농축 혹은 생물축적현상이 적게 일어나고 있음이 관찰되었다(Bruggeman *et al.*, 1984; Muir *et al.*, 1986). 하지만, 이런 제한적인 증거에도 불구하고, 생물농축현상 혹은 기저독성농도가 소수성 정도나 분자크기에 의해 제약을 받는다는 가설은 연구자들 간에 폭넓은 공감대를 얻고 있지는 못하다. 대부분의 연구자들이 어떤 특정 크기 이상의 물질은 소수성이 아무리 크다고 하더라도 생물체 내에 축적되기 어렵다고 믿고 있긴 하지만, 지난 수십 년 간 관측된 것처럼 약 $\log K_{ow}$ 값이 6.0 이상이면, 오히려 소수성이 증가할수록 생물농축성이 감소하거나 혹은 더 이상 증가하지 않는다는 특이점(critical point)의 존재유

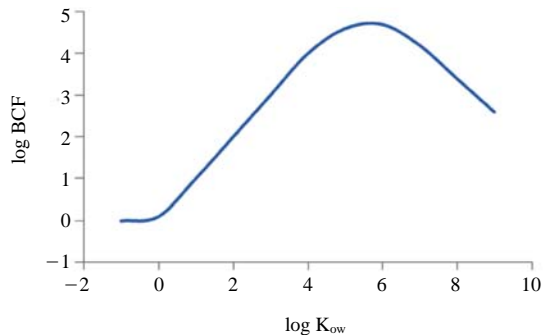


Fig. 1. General relationship between logarithm of bioconcentration factor ($\log BCF$) and $\log K_{ow}$ for not readily-metabolizable chemicals.

무와 그 위치에 관해서는 서로 다른 견해를 가지고 있다.

따라서 본 논문에서는 연구자들 간의 서로 다른 견해는 어떤 이론적 배경과 제약을 가지고 있는가에 대해 살펴보고자 한다. 우선 생물농축 및 생물축적 모형의 열역학적 설명에 대해 기술하고, 분자 크기에 따른 제약(molecular size cut-off), 속도에 따른 제약(kinetic limitations), 그리고 화학적 활성도에 따른 제약(chemical activity cut-off)이라는 세 가지 측면에 대해 살펴보고자 한다.

본 론

1. 생물농축 모형과 분배계수

자연계에서 관찰되는 생물축적(bioaccumulation) 현상은 화학물질의 환경과 생체에 대한 열역학적 친화도의 차이와 체내효소 등에 의한 배출·분해 속도에 의해 생물체 내에서의 농도가 주변환경의 농도보다 높게 나타나는 생물농축(bioconcentration) 현상과 먹이사슬의 상위단계로 갈수록 체내의 오염물질 농도가 증가하는 생물증폭(biomagnification) 과정의 종합적인 결과이다(Gobas and Morrison, 2000). 생물농축을 이론적으로 설명하기 위해서 연구자들은 여러 수치모형을 고안했는데(Barber, 2003), 대부분의 모형에서 가장 중요한 입력인자(input parameter)는 화학물질의 생체조직과 주변 환경 사이의 분배계수이다. 어류의 생물농축의 경우에는 물과 지방조직 사이의 분배계수(K_{lipw})가 이에 해당한다. 생리적인 현상을 고려하지 않은 가장 단순한 확산물질이동(diffusive mass transfer)에 의한 생물농축모형에 의하면, 로그 생물농축계수(log BCF)는 $\log K_{lipw}$ 에 선형적으로 비례하므로(Gobas *et al.*, 1986), 생체조직과 물 사이의 분배계수를 알면 화학물질의 생물농축 정도를 예측할 수 있다. 옥탄올-물 분배계수는 이러한 목적으로 100년 이상 사용되어 온 지표이고(Meyer, 1899), 매우 많은 데이터베이스와 화학구조로부터 이를 예측할 수 있는 모형이 개발되어 왔다(Sangster, 1989; Meylan and Howard, 1995; Chiou *et al.*, 2005). 따라서 많은 연구자들은 이 옥탄올-물 분배계수를 이용하여 생물농축계수 혹은 이의 대안으로 사용

될 수 있는 리포좀-물 분배계수를 예측하고자 하였다(Neely *et al.*, 1974; Mackay, 1982; Davies and Dobbs, 1984; Gobas *et al.*, 1988; Smejtek *et al.*, 1996; van Wezel *et al.*, 1996; Vaes *et al.*, 1997; Escher *et al.*, 2000; Kwon *et al.*, 2006, 2007b). 화학적 분석이 비교적 용이한 $\log K_{ow}$ 값이 1.0에서 5.5 사이의 물질들은 대체로 $\log BCF$ 혹은 $\log K_{lipw}$ 와 $\log K_{ow}$ 사이에 좋은 선형상관관계를 보여왔지만, 화학물질의 $\log K_{ow}$ 값이 증가할수록 이런 선형관계는 더 이상 지속되지 않는 것처럼 보이는 결과들이 보고되었다(Dulfer and Govers, 1995). 이로 인해서 연구자들은 생물농축 현상이 어느 특정 $\log K_{ow}$ 값에서 갑자기 줄어들지는 않더라도 $\log K_{ow}$ 값이 어느 값 이상일 경우(대체로 6.0 정도), 생물농축가능성이 줄어 든다고 믿어왔고, 이런 현상을 반영한 모형을 신규 및 기존화학물질의 환경위해성평가 체계에 도입해 왔다(EC, 1996; Dimitrov *et al.*, 2002; Dimitrov *et al.*, 2005). 이론적으로는 화학물질의 소수성 정도와는 무관하게 화학물질의 크기가 커짐에 따라 생물막에 대한 투과성이 현저히 떨어지기 때문일 것으로 추측한다(Opperhuizen *et al.*, 1985; Dimitrov *et al.*, 2002).

2. 분자크기에 따른 제약 (molecular size cut-off)

Fig. 2는 생물막(biomembrane)을 통한 물질이동 현상의 개략적인 과정을 보여준다. 생물막은 그 두께가 약 5 nm 정도로 지질 이중막 구조를 기본으로 유동 단백질과 탄화수소 등으로 구성된다(Singer and Nicolson, 1972). 생물막의 단백질들은 여러 기능을 가지는데, 특정화학신호에 대한 수용체 역할을 하는 경우도 있으며, K^+ 나 Na^+ 와 같은 무기이온의 이동통로를 형성하기도 한다(Albert *et al.*, 2002). 소수성유기화학물질은 지질분자에 대한 용해도가 높기 때문에 농도차이에 의한 수동적 확산에 의해서 생물막을 투과하여 높은 농도에서 낮은 농도로 이동한다고 알려져 있다(Opperhuizen *et al.*, 1985). Fig. 2에 나타낸 평행한 소수성 꼬리 부분을 이루는 지질분자들은 대부분 탄소수가 12개에서 24개 사이의 알킬기를 가지고 있다. 그러므로 작은 분자의 경우에는 탄화수소 사슬꼬리 부분의 유동적인 공백을 따라서 쉽게 이동할 수 있으나 분자

Extracellular fluid

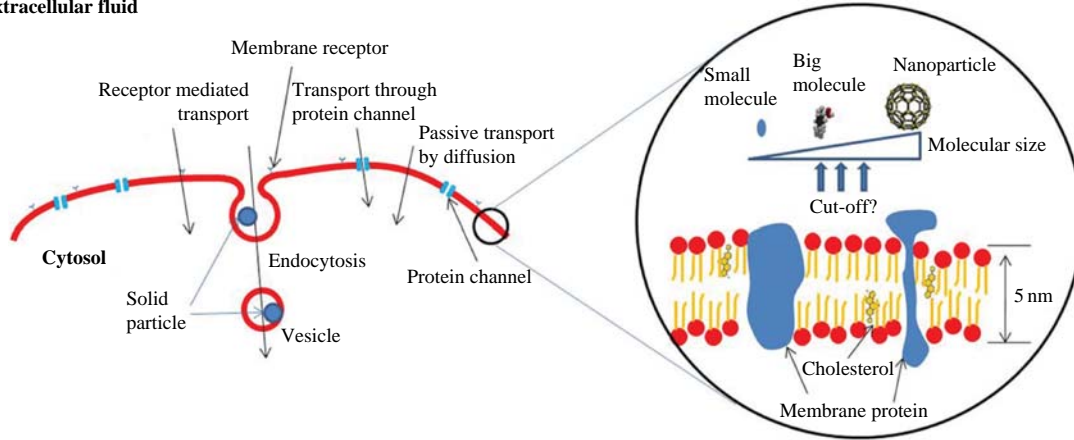


Fig. 2. Transport mechanisms of solutes through cell membranes.

크기가 커지면, 이들 물질이 투과하기 위해서는 이웃하는 지질분자 간의 거리가 확장되어야 할 필요가 있다. 즉 큰 분자일수록 막 투과를 위해서는 더 큰 공백이 필요하고, 이 공백을 만들어내는 데 더 큰 열에너지가 필요하다(Katz and Diamond, 1974; Gobas *et al.*, 1988). Gobas 등은 분자크기가 $230 \text{ cm}^3/\text{mol}$ 이상일 경우, 로그 지질막-물 분배계수($\log K_{lipw}$)는 $\log K_{ow}$ 의 증가에 대해서 더 이상 선형적으로 증가하지 않으며 오히려 감소하는 경향이 있다고 보고하였다(Gobas *et al.*, 1988). 이와 비슷하게 Opperhuizen 등은 최소단면 거리가 0.95 nm 이상인 물질은 지질막을 투과할 수 없다고 가정하여 octachloronaphthalene이나 octachlorodibenzo-*p*-dioxin과 같은 물질의 낮은 투과도와 생물농축계수를 설명하였다(Opperhuizen *et al.*, 1985). 하지만, Muir 등의 후속연구에 의하면 자연상태의 생물체 내에서 octachlorodibenzo-*p*-dioxin과 같은 최소단면 거리가 0.95 nm 이상인 소수성화학물질들이 그와 유사한 작은 분자(2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin)보다는 낮은 생물농축 계수를 가지긴 하지만 조직 내에서 유의미한 농도로 발견되었다(Muir and Yarechewski, 1988; Muir *et al.*, 1986). 따라서 분자크기에 의한 제약은 0.95 nm 이상의 최소단면 거리를 갖는 물질은 투과성이 없다고 보기보다는 분자크기의 증가에 따라 열에너지의 소요량이 증가한다고 보는 편이 옳을 것이다.

생물농축의 대안시험법으로 많이 사용되는 인공

지질막-물 분배계수와 $\log K_{ow}$ 에 관해서는 여러 상반된 결과들이 여러 연구자들에 의해 제시되었다. 전술한 것처럼 $1.0 < \log K_{ow} < 6.0$ 의 범위에서는 거의 모든 연구자들이 선형적인 관계를 보임을 발견하였다. 하지만, Kwon 등은 기존의 소수성환경오염물질보다 평균적으로 분자의 크기가 큰 환경호르몬 물질의 분배계수에 관한 연구를 통해서 지질막의 유동성(fluidity)에 따라서 분자크기의 영향이 다를 수 있음을 제시하였다(Kwon *et al.*, 2006; Kwon *et al.*, 2007b). 이들은 소수성화학물질이 소수성꼬리 부분의 유동성이 큰 palmitoyl-oleoyl phosphatidylcholine (POPC)과 같은 불포화지방산으로 구성된 지질막으로 분배될 때는 dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC)와 같은 포화지방산으로 구성된 지질막으로 분배될 때에 비하여 분자크기에 따른 제약이 더 적으며, 이는 이들 물질들이 지질막에 “용해”되기 위한 공간을 마련하는데 필요한 엔탈피의 요구량이 더 크기 때문이라고 제안하였다(Kwon *et al.*, 2007b).

Jonker와 van der Heijden은 Kwon 등에서 사용한 환경호르몬 물질보다 분자크기가 작고 평면구조를 가지는 다양한 다환방향족탄화수소류(polyaromatic hydrocarbons; PAHs)에 대한 리포좀-물 분배계수와 지령이를 이용한 생물농축계수를 고체상추출법(solid-phase microextraction)을 이용하여 구하였다(Jonker and van der Heijden, 2007). 이들은 $\log K_{ow}$ 가 6.0 이상인 PAHs의 리포좀-물 분배계수와 생물

농축계수는 log K_{ow} 가 7.0 정도까지 선형적으로 증가하였으며, 기존의 비선형성은 화학물질이 충분한 분배평형에 도달하지 못하였거나, 이들 물질의 강한 소수성으로 인해서 실험계에 존재하는 3상 (third phase)으로의 흡착에 의한 실험오차에 의한 것에 기인한다고 주장하였다 (Jonker and van der Heijden, 2007). 이들의 연구에서 사용된 물질 가운데 분자크기와 소수성이 가장 강한 물질은 benzo [ghi]perylene과 indeno[1, 2, 3-cd]pyrene으로 LeBas 분자크기는 대략 $250 \text{ cm}^3/\text{mol}$ 정도이다.

대부분의 연구자들은 소수성화학물질의 생물체 내에서의 이동 및 분배현상이 분자크기에 따른 제약이 있을 것이라는 데에 동의하지만, 그 경계가 어디일 것인지 또는 이 영향이 분자크기와 어떤 함수관계를 가지는가에 대해서는 견해차가 존재한다. 최근에 이슈가 되고 있는 환경호르몬 의심물질이나 나노화학물질과 같은 많은 물질들은 기존의 환경오염물질들과 비교하여 분자크기가 훨씬 크고, 많은 작용기를 가지고 있다. 그러므로 이들의 잠재적 위해성평가를 위해서는 생물농축 및 생체 내 이동현상에 미치는 분자크기에 대한 연구가 지속적으로 수행되어야 할 필요가 있다. 덧붙여 나노물질과 같은 경우에는 생물막을 수동확산에 의해 투

과하는 것이 아니라 endocytosis와 같은 세포신호 전달체계를 따라 이동할 것으로 추측되므로 (Moore, 2006), 이런 과정을 통한 거대분자의 이동 현상에 대한 연구도 필요하다.

3. 속도론에 따른 제약 (kinetic limitations)

리포솜-물 분배계수와 같은 분배계수의 측정은 실험실 조건의 열역학적인 평형상태에서 이루어지지만, 실험실 혹은 현장에서 측정되는 생물농축계수나 생물축적계수는 그렇지 못하다. Fig. 3에는 생물축적에 기여하는 여러 과정들을 나타냈으며, 가장 단순한 모형에서의 생물축적 계수는 모든 과정을 1차반응으로 가정한 후 각 과정의 선형결합의 형태로 표현할 수 있다 (식 1) (Gobas and Morrison, 2000).

$$\frac{dC_B}{dt} = k_1 C_{WD} + k_D C_D - (k_2 + k_E + k_M + k_G) C_B \quad (1)$$

여기서 C_B 는 생물체 내에서의 화학물질의 농도, C_{WD} 는 수용액에 용해된 화학물질의 농도, C_D 는 먹이에서의 화학물질의 농도를 나타내고, k_1 , k_2 는 각

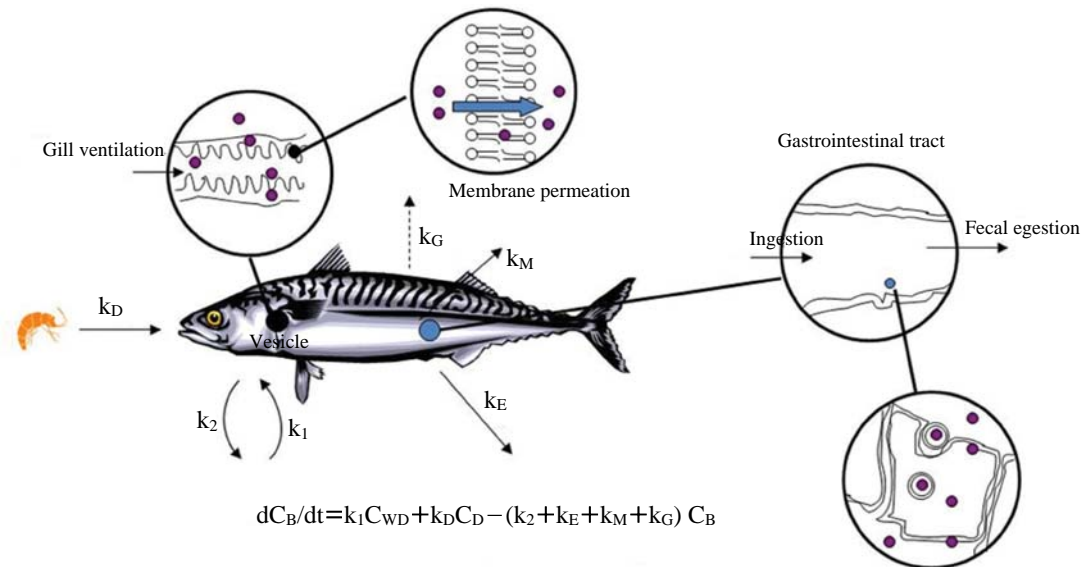


Fig. 3. Kinetic processes involved in bioaccumulation of hydrophobic organic pollutants. (Symbols: C_B =concentration in the body, C_D =concentration in food, k_1 =passive uptake rate constant, k_2 =passive elimination rate constant through respiratory tract, k_D =gut uptake rate constant, k_E =excretion rate constant, k_M =metabolic rate constant, k_G =growth rate)

각 아가미 등을 통한 확산과정에 의한 흡수와 배출계수를 나타내며, k_E 는 배설에 의한 배출계수를, k_M 은 대사작용에 의한 분배계수를, k_G 는 성장에 의한 희석계수를 k_D 는 먹이에 의한 흡수를 나타낸다. 소수성화학물질의 흡수 및 분배를 결정하는 k_1 과 k_2 는 생물체와 생물체 주변의 물에 의해 이루어지는 개념적인 경계층을 통한 확산과정으로 볼 수 있다. 수경계층의 두께는 생물의 크기에 따라 증가하는 것으로 생각되지만, 화학물질과는 거의 무관한 것으로 보여진다(Sijm and van der Linde, 1995; Sijm *et al.*, 1995). 그러므로 화학물질의 소수성이 커질수록 열역학적인 평형에 도달하는 시간은 점점 더 길어지게 된다. 이를테면 $\log K_{ow}$ 로 표현되는 소수성 지수가 1.0단위 만큼 증가할 경우, 평형에 도달하는 시간은 10배 만큼 증가한다. 그러므로, $\log K_{ow}$ 가 6.0이하인 물질들의 경우 상대적으로 큰 값을 가지는 k_1 , k_2 , k_M 에 의해 생물농축계수가 결정되는 데 비해서, $\log K_{ow}$ 가 6.0 이상일 경우에는 생물의 성장에 의한 희석효과를 더 이상 무시할 수 없게 된다. Swackhamer와 Skoglund는 비교적 빨리 성장하는 조류인 *Scenedesmus sp.*를 대상으로 실험실조건에서 여러 폴리염화비페닐 (polychlorinated biphenyls; PCBs)화합물을 대상으로 실험한 결과, 소수성이 높은 congener의 경우 실험실 조건에서는 열역학적 평형에 도달할 수 없으며, 정상상태의 농도는 조류의 성장속도와 관련이 있음을 제안하였다(Swackhamer and Skoglund, 1993). 이와 비슷하게 Nichols 등은 생물체와 물 사이의 열역학적인 분배계수가 K_{ow} 와 같다고 가정하고(즉 열역학적 평형상태에서 $BCF=K_{ow}$), 생리학적 과정을 고려한 모형을 이용하여 먹이사슬 단계에 따른 생물축적현상을 모사하였다(Nichols *et al.*, 2007). 이들의 모형결과에 따르면, $\log BAF$ 값은 $\log K_{ow}$ 값이 5.0이하일 경우 열역학적인 분배계수 값과 거의 일치하지만, 5.0에서 7.5사이에서는 분배계수보다 다소 높은 값을 보이고, 7.5이상에서는 먹이사슬의 하위단계에 위치한 어류의 경우 거의 일정한 값을, 먹이사슬의 상위단계에 위치한 어류에서는 오히려 감소하는 경향을 보였다. 먹이사슬의 하위단계의 어류의 경우에는 어류의 성장에 따른 희석효과로 인해서 $\log K_{ow}$ 값의 증가함에도 $\log BAF$ 값은 거의 일정한 값을 보였으며, 먹이사슬의 상위단계의 어류의 경우에는 생물축적에 가장 큰 영향을 미치는

과정은 오염된 먹이로부터의 흡수이므로, $\log K_{ow}$ 의 증가에 따라 먹이에서의 농도가 증가하지 않으므로, 오히려 감소하는 경향을 보인 것이다.

그러므로 현장에서 소수성화학물질의 생물농축계수가 $\log K_{ow}$ 의 증가에 맞추어서 증가하지 않는 이유는 분자크기의 증가에 따른 지질막의 수축압(lateral pressure)증가뿐 아니라 생리학적인 성장에 따른 희석효과도 함께 작용하는 것으로 볼 수 있을 것이다. 자연에서 관찰되는 생물농축 및 생물축적현상은 분자크기의 영향과 속도론에 의한 제약이 함께 일어난 결과일 것으로 추측된다.

4. 화학적 활성도에 따른 제약 (Chemical activity cut-off)

소수성유기오염물질의 생물축적이나 생태독성을 결정하는 자발적인 물리화학적 과정들은 화학포텐셜(chemical potential)이 감소하는 방향으로 일어난다. 열역학에서는 화학포텐셜과 화학적 활성도(chemical activity) 사이의 관계를 식 2와 같이 정의하므로(Lewis, 1901; Mackay, 1991), 화학적 활성도는 이런 자발적 과정들을 설명하는 데 매우 유용한 값이 된다.

$$\mu = \mu^0 + RT \ln a \quad (2)$$

여기서 μ 는 화학포텐셜을, μ^0 은 기준상태(reference state)에서의 화학포텐셜을, R 은 기체상수(8.314 J/mol·K)를, T 는 온도를, 그리고 a 는 화학적 활성도를 나타낸다. Lewis는 화학적 활성도를 쉽게 이해하기 위해 매질로부터 물질이 벗어나려는 경향인 fugacity (f)란 개념을 도입하였다. 이에 따르면 화학적 활성도는 fugacity를 물질의 증기압(P^0)으로 나눈 값이 된다(Lewis, 1901)(식 3).

$$a = \frac{f}{P^0} \quad (3)$$

생물농축현상을 열역학적인 상평형(phase equilibrium) 현상으로 이해하면(Mackay, 1982; Mackay, 1991), 물에서의 fugacity와 생물체(지질막 등의 매질)에서의 fugacity는 같은 값을 가져야 한다. 수용액에서의 소수성화학물질의 활성도는 자유농도(free concentration, C_{free})에 활성도계수(γ_w)를 곱한 값으로 나타내거나, 혹은 자유농도를 과응축된(sub-cooled) 액체의 용해도(S_L)로 나눈 값으로 근

사할 수 있다(식 4)(Reichenberg and Mayer, 2006).

$$a = \gamma_w C_{\text{free}} = \frac{C_{\text{free}}}{S_L} \quad (4)$$

마찬가지로 생물체에 소수성화합물질이 농축되는 현상도 이들 물질이 생물체를 이루는 지질이중막(lipid bilayer)이나 단백질과 같은 액상 매질에 각각 “용해”되는 현상으로 이해할 수 있다. 소수성화합물질은 거의 대부분 지질막과 같은 지방을 많이 함유하고 있는 조직에 농축되므로, 지질이중막에 녹아드는 과정을 예로 들면, 화학물질의 활성도는 지질이중막에서의 활성도계수(γ_{lipid})에 지질이중막에서의 내부농도(internal concentration, C_{internal})를 곱한 값이다.

$$a = \gamma_{\text{lipid}} C_{\text{internal}} \quad (5)$$

그러므로, 지질에 표준화된 생물농축계수(lipid normalized bioconcentration factor, BCF_{lipid})는 열역학적인 평형조건에서는 수용액에서의 활성도계수를 생물체에서의 활성도 계수로 나눈 값이라고 생각할 수도 있다(식 6).

$$BCF_{\text{lipid}} = \frac{C_{\text{internal}}}{C_{\text{free}}} = \frac{\gamma_w}{\gamma_{\text{lipid}}} \quad (6)$$

화학적 활성도는 그 기준상태를 어떻게 정의하느냐에 따라서 그 표현이 달라질 수 있으나, 통상적으로 소수성 유기화합물질의 경우 순수한 액체 상태 혹은 표준상태에서 고체 상태로 존재하는 물질에 대해서는 과응축된 가상적 액체상태를 기준상태로 정의한다. 따라서 이들의 용액상에서의 활성도는 0에서 1사이의 값을 가지게 된다. 예를 들어 25°C에서 액체로 존재하는 톨루엔과 같은 물질은 그 순수한 액체상태에서의 활성도가 1로 정의되고, 페난트린(phenanthrene)과 같이 상온에서 고체상으로 존재하는 물질의 경우는 가상적인 순수한 과응축된 액체상태에서의 활성도를 1로 정의한다. 하지만, 고체분자가 액체분자로 전이하기 위해서는 격자에너지(lattice energy)를 극복하여야 하므로, 표준상태에서 고체로 존재하는 소수성유기물질의 활성도는 1보다 작은 값을 갖게 되며, 녹는점(melting point)이 증가할수록 순수한 고체결정에서의 활성도는 1보다 훨씬 더 작은 값을 가지게 된다.

Reichenberg와 Mayer는 화학물질의 생물농축에 의해서 나타나는 기저독성은 수용액에서의 자유농

도 혹은 실험자가 넣어준 농도가 아니라 체내에서의 내부농도 혹은 화학적 활성도에 따라 결정됨을 주장하였다(Reichenberg and Mayer, 2006). 이들은 실험적으로 관측된 기저독성(EC50 혹은 LC50를 대상으로)에 해당하는 화학적 활성도는 0.01~0.1 정도의 값으로 추정하였다(Mayer and Reichenberg, 2006; Reichenberg and Mayer, 2006).

자연계에 존재하는 많은 종류의 소수성유기오염 물질은 상온보다 높은 녹는점을 가진다. 그러므로, 이들의 최대 화학적 활성도는 1보다 작으며, 생물농축현상이 순수한 결정이 존재하는 환경 하에서 평형상태에 도달하더라도 생물의 체내에서의 활성도는 순수결정에서의 활성도의 값을 넘을 수 없다. 또한 녹는점이 높은 물질일수록 격자에너지가 크기 때문에, 최대 화학적 활성도 값은 Reichenberg와 Mayer에 의해 제기된 기저독성을 야기하기 위한 최소값인 0.01보다 작을 수도 있다. 이런 이유로 Mayer와 Reichenberg는 녹는점이 200°C이상인 물질에 대해서는 기저독성을 발견하지 못할 가능성이 높다고 판단하였다(Mayer and Reichenberg, 2006). 일반적으로 소수성화합물질의 소수성정도가 증가할수록 분자의 크기가 커지고, 그에 따라 녹는점도 함께 증가한다. 그러므로 앞 장에서 살펴본 바와 같이 화학물질의 소수성이 증가함에도 불구하고, 기저독성농도가 이에 따라서 함께 증가하지 않는 이유에는 앞 장에서 살펴본 것처럼, 분자크기에 의한 제약 및 속도론적인 제약 뿐 아니라, 화학물질의 활성도에 따른 제약도 함께 기여할 수 있음을 알 수 있다.

지난 10여 년 간의 연구를 통해서 연구자들은 화학물질의 생태독성을 평가함에 있어 시험계에 넣어준 명목농도(nominal concentration)를 사용하는 것보다는 내부농도를 사용하는 것이 과학적으로 훨씬 타당하다고 생각하기 시작했으며(Heringa *et al.*, 2002; Escher and Hermens, 2004; Heringa *et al.*, 2004; Bopp *et al.*, 2006; Kwon *et al.*, 2007a; Ter Laak *et al.*, 2007), 내부농도는 화학적활성도와 밀접한 관계가 있다(식 5). 즉 생물조직에서의 활성도 계수가 물질에 따라 크게 변하지 않는다면, 두 개념은 혼용하여 사용될 수 있을 것이다. 예를 들어 메탄올과 같은 유기용매에서 소수성유기오염물질의 활성도 계수는 1~10 정도의 값을 가지는 것으로 생각된다(Reichenberg *et al.*, 2008). 하지만, 생물

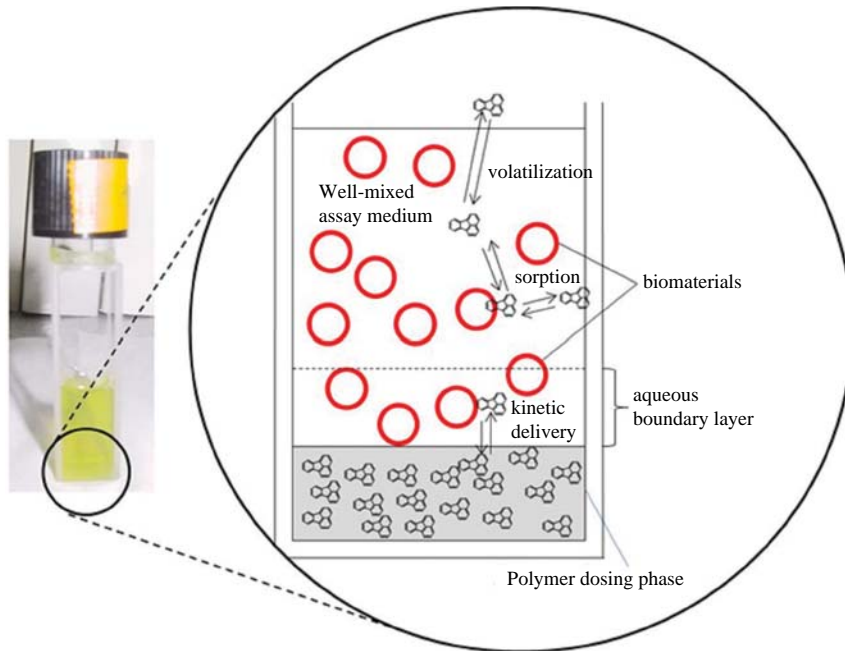


Fig. 4. Schematic diagram of a passive dosing system. Hydrophobic organic chemicals are kinetically delivered to the assay medium from the polymer phase.

막과 같은 공간적인 제약이 있는 용매를 생각한다면, 분자의 크기에 따라 활성도계수가 더 큰 쪽으로 변하게 될 여지가 있다. 내부농도와 화학적 활성도 중 어떤 변수가 생태독성학적 관점에서 더 바람직한 용량표기법(dose-metric)이 될 것인가에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

생태독성시험에서 화학물질의 활성도를 일정하게 유지시키는 방법으로 소수성화학물질을 이들에 대한 용해도가 큰 고분자와 같은 물질에 용해시킨 다음, 이 고분자 상을 통해 시험계를 화학물질에 노출시키는 수동용량법(passive dosing method)이 고안되고 있다(Brown *et al.*, 2001; Kwon *et al.*, 2008). Fig. 4에 나타낸 것처럼 대상 소수성화학물질의 대부분이 안정한 고분자 상에 녹아서 존재하게 되면, 고분자상에서 화학물질의 화학적 활성도는 시험기간 동안 일정하게 유지되고, 시험계(test system)에서의 화학적 활성도는 실험조건에 따라 증가하다가 일정 시간이 지나면 고분자상에서의 화학적 활성도와 같은 값을 가지게 될 것이다. 이런 장치를 도입하면, 실험실 조건에서 수행되는 많은 생태독성 시험을 열역학적으로 타당하고, 환경 중에서의

노출조건을 반영하는 방향으로 개선할 수 있을 것이다.

결론 및 전망

자연계에서 관찰되는 소수성물질의 $\log K_{ow}$ 값에 비하여 낮은 정도로 일어나는 생물농축 및 기저독성현상은 앞서 기술한 것처럼 분자크기, 속도론에 따른 제약, 화학적 활성도에 따른 제약에 의한 복합적인 결과인 것으로 사료된다. 분자의 크기가 증가할수록, 생물막 내부로 들어가기 위해 더 큰 공간이 필요하여 더 큰 자유에너지를 요구하므로, 생물체로의 분배계수는 옥탄올과 같은 유기용매로의 분배계수와 더 이상 비례하지 않는 지점이 있을 것이다. 그 지점을 어떻게 정의할 수 있는지에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다. 실험실 조건이 아닌 환경 조건에서는 생물의 성장과 같은 생리적인 과정을 고려하여야 만이 현장에서 측정되는 생물축적이나 기저독성과 같은 현상을 보다 효과적으로 설명할 수 있을 것이다. 기저독성이나 다른

생태독성의 경우, 소수성 화학물질의 자유농도 혹은 화학적 활성도가 기존에 사용된 명목농도(nominal concentration)에 비하여 훨씬 더 현실의 조건을 잘 반영하는 인자이므로, 앞으로는 실험실 혹은 현장에서 자유농도 혹은 활성도를 측정, 조절할 수 있는 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

- Albert B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K and Walter P. *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition. New York, NY, USA: Garland Science. 2002.
- Barber MC. A review and comparison of models for predicting dynamic chemical bioconcentration in fish, *Environ Toxicol Chem* 2003; 22(9): 1963-1992.
- Bopp SK, Bols NC and Schirmer K. Development of a solvent-free, solid-phase in vitro bioassay using vertebrate cells, *Environ Toxicol Chem* 2006; 25(5): 1390-1398.
- Brown RS, Akhtar P, Akerman J, Hampel L, Kozin IS, Villerius LA and Klamer HJC. Partition controlled delivery of hydrophobic substances in toxicity tests using poly(dimethylsiloxane) (PDMS) films, *Environ Sci Technol* 2001; 35(20): 4097-4102.
- Bruggeman WA, Opperhuizen A, Wijnbenga A and Hutzinger O. Bioaccumulation of super-lipophilic chemicals in fish, *Toxicol Environ Chem* 1984; 7(3):173-189.
- Chiou CT, Schmedding DW and Manes M. Partitioning of Organic-Compounds in Octanol-Water Systems, *Environ Sci Technol* 1982; 16(1): 4-10.
- Chiou CT, Schmedding DW and Manes M. Improved prediction of octanol-water partition coefficients from liquid-solute water solubilities and molar volumes, *Environ Sci Technol* 2005; 39(22): 8840-8846.
- D'Adamo R, Pelosi S, Trotta P and Sansone G. Bioaccumulation and biomagnification of polycyclic aromatic hydrocarbons in aquatic organisms, *Mar Chem* 1997; 56(1-2): 45-49.
- Davies RP and Dobbs AJ. The prediction of bioconcentration in fish, *Wat Res* 1984; 18(10): 1253-1262.
- Dimitrov S, Dimitrova N, Parkerton T, Comber M, Bonnell M and Mekenyan O. Base-line model for identifying the bioaccumulation potential of chemicals, *SAR QSAR Environ Res* 2005; 16(6): 531-554.
- Dimitrov SD, Dimitrova NC, Walker JD, Veith GD and Mekenyan OG. Predicting bioconcentration factors of highly hydrophobic chemicals. Effects of molecular size, *Pure Appl Chem* 2002; 74(10):1823-1830.
- Dulfer WJ and Govers HAJ. Membrane water partitioning of polychlorinated-biphenyls in small unilamellar vesicles of 4 saturated phosphatidylcholines, *Environ Sci Technol* 1995; 29(10): 2548-2554.
- EC. 1996. Technical Guidance Document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and Commission Regulation (EC) 1488/94 on risk assessment for existing substances. PART III, ISBN 92-827-8011-2. Luxembourg.
- Escher BI, Eggen RIL, Schreiber U, Schreiber Z, Vye E, Wisner B and Schwarzenbach RP. Baseline toxicity (narcosis) of organic chemicals determined by in vitro membrane potential measurements in energy-transducing membranes, *Environ Sci Technol* 2002; 36(9): 1971-1979.
- Escher BI and Hermens JLM. Modes of action in ecotoxicology: Their role in body burdens, species sensitivity, QSARs, and mixture effects, *Environ Sci Technol* 2002; 36(20): 4201-4217.
- Escher BI and Hermens JLM. Internal exposure: Linking bioavailability to effects, *Environ Sci Technol* 2004; 38(23): 455A-462A.
- Escher BI and Schwarzenbach RP. Mechanistic studies on baseline toxicity and uncoupling of organic compounds as a basis for modeling effective membrane concentrations in aquatic organisms, *Aquat Sci* 2002; 64(1): 20-35.
- Escher BI, Schwarzenbach RP and Westall JC. Evaluation of liposome-water partitioning of organic acids and bases. I. Development of a sorption model, *Environ Sci Technol* 2000; 34(18): 3954-3961.
- Franks NP and Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general-anesthesia, *Nature* 1994; 367(6464): 607-614.
- Gobas FAPC, Lahittete JM, Garofalo G, Wan YS and Mackay D. A novel method for measuring membrane-water partition coefficients of hydrophobic organic chemicals-comparison with 1-octanol-water partitioning, *J Pharm Sci* 1988; 77(3): 265-272.
- Gobas FAPC and Morrison HA. Bioconcentration and biomagnification in the aquatic environment. In: Boethling RS, Mackay D, editors. *Handbook of Property Estimation Methods for Chemicals*. Boca Raton, FL: CRC Press. 2000: p. 189-231.
- Gobas FAPC, Opperhuizen A and Hutzinger O. Bioconcentration of hydrophobic chemicals in fish-relationship with membrane permeation, *Environ Toxicol Chem* 1986; 5(7): 637-646.
- Gobas FAPC, Wilcockson JB, Russell RW, and Haffner

- GD. Mechanism of biomagnification in fish under laboratory and field conditions, *Environ Sci Technol* 1999; 33(1): 133-141.
- Heringa MB, Pastor D, Algra J, Vaes WHJ and Hermens JLM. Negligible depletion solid-phase microextraction with radiolabeled analytes to study free concentrations and protein binding: an example with [³H]estradiol, *Anal Chem* 2002; 74(23): 5993-5997.
- Heringa MB, Schreurs RHMM, Busser F, Van Der Saag PT, Van Der Burg B, and Hermens JLM. Toward more useful in vitro toxicity data with measured free concentrations, *Environ Sci Technol* 2004; 38(23): 6263-6270.
- Jonker MTO and van der Heijden SA. Bioconcentration factor hydrophobicity cutoff: An artificial phenomenon reconstructed, *Environ Sci Technol* 2007; 41(21): 7363-7369.
- Katz Y and Diamond JM. Thermodynamic constants for nonelectrolyte partition between dimyristoyl lecithin and water, *J Mem Biol* 1974; 17(2): 101-120.
- Kelly BC, Ikonomidou MG, Blair JD, Morin AE and Gobas FAPC. Food-web specific biomagnification of persistent organic pollutants, *Science* 2007; 317(5835): 236-239.
- Kwon J-H, Katz LE, and Liljestrand HM. Modeling binding equilibrium in a competitive estrogen receptor binding assay, *Chemosphere* 2007a; 69: 1025-1031.
- Kwon J-H, Liljestrand HM, Katz LE and Yamamoto H. Partitioning thermodynamics of selected endocrine disruptors between water and synthetic membrane vesicles: Effects of membrane compositions, *Environ Sci Technol* 2007b; 41(11): 4011-4018.
- Kwon J-H, Liljestrand HM and Katz LE. Partitioning of moderately hydrophobic endocrine disruptors between water and synthetic membrane vesicles, *Environ Toxicol Chem* 2006; 25(8): 1984-1992.
- Kwon J-H, Wuethrich T and Escher BI. Baseline toxicity of hydrophobic compounds: Development of a kinetically controlled dosing system and determination of membrane perturbation; Presented at SETAC EU 18th Annual Meeting 2008; Warsaw, Poland.
- Lewis GN. The law of physico-chemical change, *Proc Am Acad Arts Sci* 1901; 37: 49-69.
- Mackay D. Correlation of bioconcentration factors, *Environ Sci Technol* 1982; 16(5): 274-278.
- Mackay D. Multimedia Environmental Models-The Fugacity Approach. Chelsea, MI: Lewis Publishers, Inc. 1991.
- Mayer P and Reichenberg F. Can highly hydrophobic organic substances cause aquatic baseline toxicity and can they contribute to mixture toxicity?, *Environ Toxicol Chem* 2006; 25(10): 2639-2644.
- Meyer H. Welcher eigenschaft der anaesthetica bedingt ihre narkotische wirkung?, *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1899; 42: 109-118.
- Meylan WM and Howard PH. Atom fragment contribution method for estimating octanol-water partition-coefficients, *J Pharm Sci* 1995; 84(1): 83-92.
- Meylan WM, Howard PH, Boethling RS, Aronson D, Printup H and Gouchie S. Improved method for estimating bioconcentration/bioaccumulation factor from octanol/water partition coefficient, *Environ Toxicol Chem* 1999; 18(4): 664-672.
- Moore MN. Do nanoparticles present ecotoxicological risks for the health of aquatic environment?, *Environ Int* 2006; 32(8): 967-976.
- Muir DCG and Yarechewski AL. Dietary accumulation of four chlorinated dioxin congeners by rainbow trout and fathead minnows, *Environ Toxicol Chem* 1988; 7(3): 227-236.
- Muir DCG, Yarechewski AL, Knoll A and Webster GRB. Bioconcentration and disposition of 1,3,6,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and octachlorodibenzo-*p*-dioxin by rainbow trout and fathead minnows, *Environ Toxicol Chem* 1986; 5(3): 261-272.
- Neely WB, Branson DR and Blau GE. Partition coefficients to measure bioconcentration potential of organic chemicals in fish, *Environ Sci Technol* 1974; 8(13): 1113-1115.
- Nichols JW, Fitzsimmons PN and Burkhard LP. In vitro-in vivo extrapolation of quantitative hepatic biotransformation data for fish. II. Modeled effects on chemical bioaccumulation, *Environ Toxicol Chem* 2007; 26(6): 1304-1319.
- Opperhuizen A, van der Velde EW, Gobas FAPC, Liem DAK and van der Steen JMD. Relationship between bioconcentration in fish and steric factors of hydrophobic chemicals, *Chemosphere* 1985; 14(11/12): 1871-1896.
- Reichenberg F and Mayer P. Two complementary sides of bioavailability: Accessibility and chemical activity of organic contaminants in sediments and soils, *Environ Toxicol Chem* 2006; 25(5): 1239-1245.
- Reichenberg F, Smedes F, Jonsson JA and Mayer P. Determining the chemical activity of hydrophobic organic compounds in soil using polymer coated vials, *Chemistry Central Journal* 2008; (In Press).
- Sangster J. Octanol-water partition coefficients of simple organic compounds, *J Phys Chem Ref Data* 1989; 18(3): 1111-1229.
- Sijm DTHM and van der Linde A. Size-dependent biocon-

- centration kinetics of hydrophobic organic-chemicals in fish based on diffusive mass-transfer and allometric relationships, *Environ Sci Technol* 1995; 29(11):2769-2777.
- Sijm DTHM, Verberne ME, Dejonge WJ, Pärt P and Opperhuizen A. Allometry in the uptake of hydrophobic chemicals determined in-vivo and in isolated-perfused gills, *Toxicol Appl Pharm* 1995; 131(1): 130-135.
- Singer SJ and Nicolson GL. Fluid mosaic model of structure of cell-membranes, *Science* 1972; 175(4023): 720-731.
- Smejtek P, Blochel A and Wang SR. Hydrophobicity and sorption of chlorophenolates to lipid membranes, *Chemosphere* 1996; 33(1): 177-201.
- Swackhamer DL and Skoglund RS. Bioaccumulation of PCBs by algae: Kinetics versus equilibrium, *Environ Toxicol Chem* 1993; 12(5): 831-838.
- Ter Laak TL, Mayer P, Klamer HJC and Hermens JLM. Effects of dilution on the exposure in sediment toxicity tests buffering of freely dissolved concentrations and changes in mixture composition, *Environ Toxicol Chem* 2007; 26(10): 2187-2191.
- UNEP. 2007. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs).
- Vaes WHJ, Ramos EU, Hamwijk C, vanHolsteijn I, Blaauboer BJ, Seinen W, Verhaar HJM, and Hermens JLM. Solid phase microextraction as a tool to determine membrane/water partition coefficients and bioavailable concentrations in in vitro systems, *Chem Res Toxicol* 1997; 10(10): 1067-1072.
- van Wezel AP, Cornelissen G, van Miltenburg JK and Opperhuizen A. Membrane burdens of chlorinated benzenes lower the main phase transition temperature in dipalmitoyl-phosphatidylcholine vesicles: Implications for toxicity by narcotic chemicals, *Environ Toxicol Chem* 1996; 15(2): 203-212.
- Verhaar HJM, van Leeuwen CJ and Hermens JLM. Classifying environmental pollutants. 1. Structure-activity relationships for prediction of aquatic toxicity, *Chemosphere* 1992; 25(4): 471-491.