

Review

## 농산물 내 마이크로시스틴과 노듈라린: 독성, 분석법, 오염 경로, 오염 현황 및 관리 동향

박수빈<sup>1</sup> · 이상유<sup>1</sup> · 박지은<sup>1</sup> · 김재성<sup>2</sup> · 전향숙<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>중앙대학교 생명공학대학 식품공학과, <sup>2</sup>(사)코티티시험연구원

## Microcystins and Nodularin in Agricultural Products: Toxicity, Analytical Methods, Contamination Pathway, Occurrence, and Safety Management

Su Been Park<sup>1</sup>, Sang Yoo Lee<sup>1</sup>, Ji Eun Park<sup>1</sup>, Jae Sung Kim<sup>2</sup>, Hyang Sook Chun<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Food Science and Technology, Chung-Ang University, Anseong, Korea

<sup>2</sup>KOTITI Testing & Research Institute, Gwacheon, Korea

(Received April 2, 2024/Revised April 24, 2024/Accepted April 25, 2024)

**ABSTRACT** - The peptide-type hepatotoxins microcystins (MCs) and nodularin (NOD) are secondary metabolites produced by cyanobacteria. MCs and NOD can bioaccumulate in agricultural products through toxin-contaminated water, soil, and manure and can cause human health risks through the consumption of agricultural products. As interest in the contamination of agricultural products by MCs or NOD has recently emerged, occurrence studies based on various analysis methods for agricultural products have been conducted. However, studies on agricultural products are still insufficient compared to research on drinking water and seafood. In addition, research is primarily conducted on agricultural products grown in areas where green algae occur, but not on marketed products. In the present study, we review the physicochemical properties, toxicity, analysis methods, occurrence studies, and management status of MCs and NOD in agricultural products to build a foundation for systematic monitoring and safety management.

**Key words:** Microcystin, Nodularin, Peptide-type toxin, Cyanobacteria, Agricultural products

시아노톡신(cyanotoxin)은 남조류라고도 불리는 시아노박테리아(cyanobacteria)가 생성하는 2차 대사산물로 독성을 나타내는 물질을 칭한다<sup>1)</sup>. 대표적인 시아노톡신으로 알려진 독소는 마이크로시스틴(microcystins, MCs), 노듈라린(nodularin, NOD), 실린드로스페롭신(cylindrospermopsin), 아나톡신(anatoxin-a), 삭시톡신(saxitoxin) 및 β-메틸아미노-L-알라닌(β-methylamino-L-alanine, BMAA 등)<sup>2)</sup>, 이들은 화학구조의 특성에 따라 고리형 펩타이드 구조를 갖는 MCs과 NOD, 알칼로이드 구조를 갖는 아나톡신, 실린드

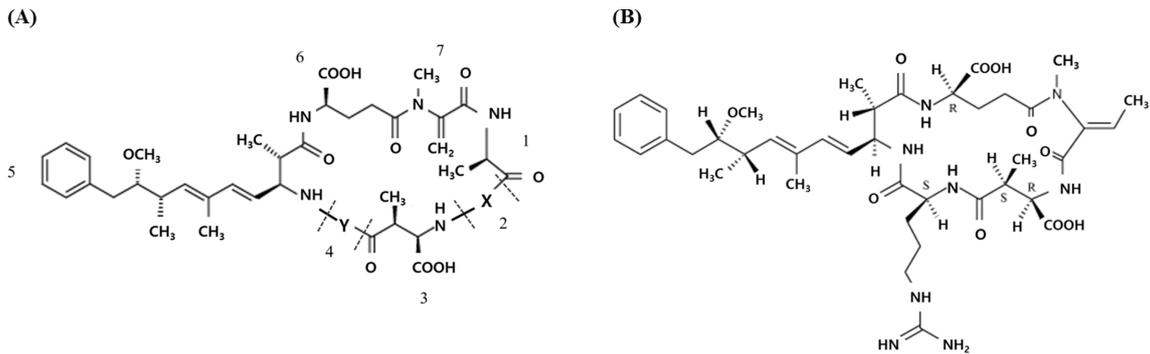
로스페롭신과 삭시톡신, 그리고 아미노산 구조를 기반으로 하는 BMAA로 분류할 수 있다<sup>3)</sup>. 반면 독성에 따라 시아노톡신을 분류하기도 하는데, MCs, NOD, 실린드로스페롭신은 간 독성을, 아나톡신, 삭시톡신, BMAA는 신경 독성을 주로 나타내는 것으로 널리 알려져 있다<sup>3,4)</sup>.

MCs에 대한 관심은 1996년 브라질에서 MCs에 오염된 물로 투석한 52명의 환자들이 죽는 첫 사고 사례가 발생하면서 시작되었다<sup>5,6)</sup>. 현재까지 수행된 연구에 따르면 MCs은 간 독성 지표인 aspartate transaminase (AST)와 alanine aminotransferase (ALT) 수치의 변화를 야기하는 것부터<sup>7,8)</sup> 간암을 유발하는 등<sup>9,10)</sup> 다양한 간 독성을 일으킬 수 있다고 알려져 있으며, 같은 펩타이드형 독소로 알려져 있는 NOD 또한 유사한 독성 기작을 기반으로 한 간 독성을 가진다<sup>11,12)</sup>. 현재까지 확인된 MCs과 NOD의 동족체는 각각 약 300종<sup>13)</sup> 및 10종으로<sup>14)</sup>, 동족체에 따라 그 독성이 다른 것으로 알려져 있다<sup>15,16)</sup>.

\*Correspondence to: Hyang Sook Chun, School of Food Science and Technology, Chung-Ang University, Anseong 17546, Korea  
Tel: +82-31-670-3290 Fax: +82-31-670-4853  
E-mail: hschun@cau.ac.kr

Copyright © The Korean Society of Food Hygiene and Safety. All rights reserved. The Journal of Food Hygiene and Safety is an Open-Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.





**Fig. 2.** (A) Microcystins and (B) nodularin, as accessed and modified from the Enzo-life sciences (Farmingdale, NY, USA). The general structure of microcystins is cyclo-(D-Ala<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>-D-MeAsp<sup>3</sup>-Y<sup>4</sup>-ADDA<sup>5</sup>-D-Glu<sup>6</sup>-Mdh<sup>7</sup>), and the congeners is determined depending on the amino acids binds to X and Y position.

크다는 특징이 있다. 따라서 농산물 내 오염 수준을 파악하고 선제적인 관리를 해야 할 필요성이 있다.

### MCs 및 NOD의 독성 및 상대독성

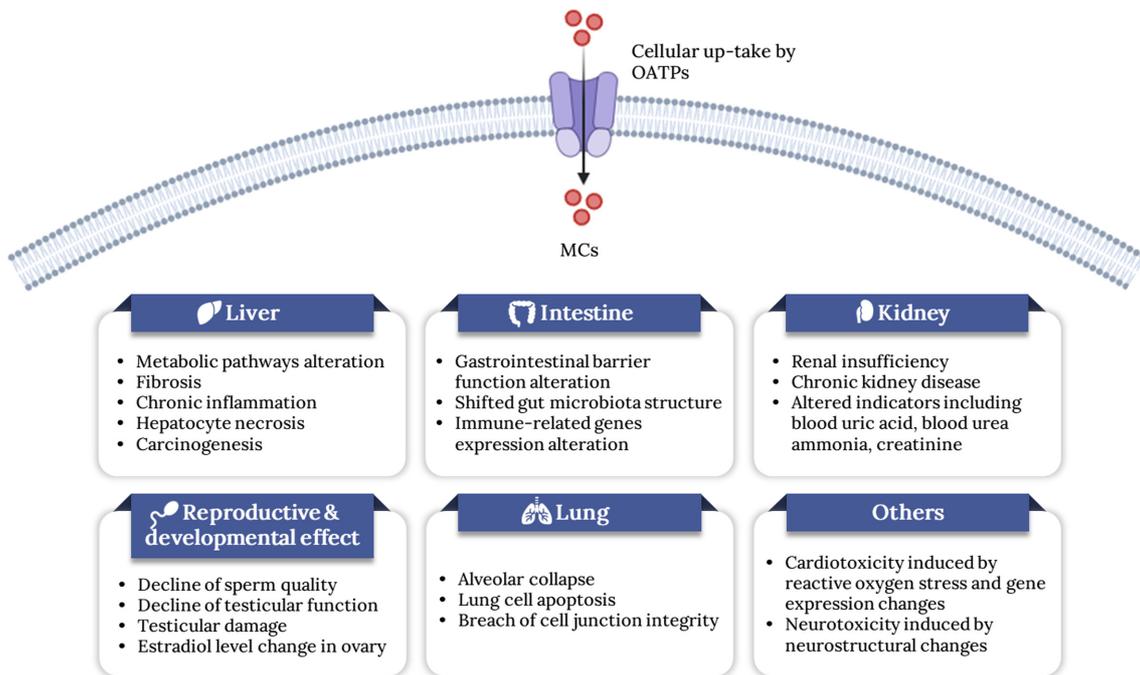
MCs과 NOD는 organic anion transporting polypeptides (OATPs)를 통해 세포 내로 수송되며<sup>39</sup>, 독소의 구조 및 분자량 특성상 세포의 원형질막을 통해 쉽게 확산될 수 없는 것으로 알려져 있다<sup>40</sup>. OATPs는 간 세포, 장 세포, 신장 상피 세포 등 다양한 세포 유형에서 발현되는 특이적 수송 시스템으로<sup>41</sup>, 기관에 따라 MCs 및 NOD의 수송에 관여하는 OATPs의 종류가 다르다<sup>42</sup>. 또한, MCs의 동족체에 따라 OATPs를 통한 수송 정도가 다를 수 있으며<sup>43,44</sup> OATPs를 통해 MCs가 세포 내로 흡수되어 다양한 기관에 독성을 유발한다.

#### MCs의 독성

MCs의 주된 독성 기작은 PP의 저해로<sup>45</sup>, 그 중 특히 PP1과 PP2A를 선택적으로 저해하는 것으로 알려져 있다<sup>46,47</sup>. PP는 세포 증식, 신호 전달, 유전자 발현 등 여러가지를 조절하는 인자로서 특히 그 중 PP2A는 종양 억제제를 포함한 세포 기능을 조절하는 단백질의 인산화를 담당하는 중요한 효소이다<sup>48,49</sup>. 이러한 PP를 MCs가 억제하면 p53 혹은 mitogen-activated protein kinases (MAPKs)와 같은 phosphoprotein의 발현이 증가되어 종양 생성 혹은 apoptosis를 유발하도록 조절하거나 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)을 발생시키는 등 다양한 현상을 세포 내에서 일으킴으로써 독성을 유발하며<sup>49</sup>, 뿐만 아니라 세포 골격의 변형을 일으키기도 한다<sup>47</sup>. 현재까지 알려져 있는 MCs의 대표적인 독성은 간 독성으로, OATPs의 발현이 다른 기관에 비해 간에서 높은 것과 연관 지어 그를 설명하기도 한다<sup>50</sup>. MCs은 간세포의 apoptosis 및 necrosis의 유발과 대사의 불균형 등을 초래하며, 따라서 MCs의 장기적인 노출은 간 효소의 활성 변화 및 간염을 일으키거나

간암 발병률을 증가시키는 원인이 된다<sup>51</sup>. 이 외에도 신부전 발생 및 만성 신장 질환의 발생을 증가와 blood uric acid, blood urea ammonia, creatinine 등의 지표를 변화시키는 등 신장 독성을 일으키며<sup>52</sup> gastrointestinal barrier function에 영향을 미치거나 장내 미생물의 구조를 바꾸는 등 장 독성을 일으키기도 한다<sup>53</sup>. 더불어 장 소화 효소의 분비와 염증성 사이토카인의 분비에 변화를 주어 장 내면역 관련 유전자의 발현에 영향을 주기도 하며<sup>53</sup>, 폐포 붕괴, 폐 세포 apoptosis 및 세포 junction integrity의 변화 등을 유도하는 폐 독성<sup>54</sup>도 함께 보고된다. MCs은 정자 수 및 운동성 감소, 고환의 조직학적 병변 및 위축, 난소의 estradiol 수준의 변화 등 생식 발생 독성도 나타낸다<sup>55-57</sup>. 이 외에도 ROS, 유전자 발현 변화 등으로 인한 심장 독성<sup>58</sup>과 해마 및 뉴런의 손상 등으로 인한 신경 독성<sup>59</sup> 등이 보고되고 있다(Fig. 3).

반면 농산물 섭취로 인해 MCs에 노출되는 주요 경로는 경구 섭취이지만 수행된 *in vitro* 및 *in vivo* 연구에 따르면 기저측(basolateral)으로의 투과가 잘 일어나지 않아 MCs의 장내 흡수는 높지 않은 것으로 나타난다<sup>60</sup>. 특히 기저측으로의 투과량이 초기 처리량에 비해 MC-LR의 경우 0.30–1.35%, MC-RR의 경우 2.5–3.5%으로 Caco-2 장세포에서의 투과도가 낮았으며 따라서 경구 투여를 통한 장 흡수는 비교적 미미할 것으로 생각된다<sup>60,61</sup>. 반면 대사와 깊은 관련이 있는 간은 MCs의 주된 표적 장기로 알려져 있는데, 이는 *in vivo* 연구에서 확인된 MCs의 분포를 통해 확인할 수 있다. Ito 등<sup>62</sup>과 Robinson 등<sup>63</sup>은 mice에 MC-LR을 경구 투여(oral administration, p.o.) 및 정맥 투여(intravenous injection, i.v.)하였을 때 간에서 MC-LR이 검출됨을 확인하였으며, 이 외에도 rats에 i.v.로 MCs을 투여하였을 때 간과 신장에 독소가 축적되는 것을 통해 축적 및 배설의 주 target organ이 간임을 확인한 연구도 있다<sup>64</sup>. 대사과정 중 MCs의 주된 해독과정은 phase II 생체변환에 사용되는 펩타이드인 glutathione (GSH) conjugation을 통



**Fig. 3.** General toxicity of MCs. OATPs, organic anion transporting polypeptides; MCs, microcystins. Created with BioRender.com.

해 일어나며, 가장 일반적인 해독과정 유형이다<sup>65,66</sup>. 생성된 MC-GSH conjugation은 cysteine-glycine 중간체를 통한 효소적 반응으로 cysteine (Cys) conjugation으로 전환되며 이렇게 생성되는 두 conjugation은 모독소인 MCs에 비해 독성이 감소하고<sup>67</sup> 소변, 대변과 담즙 등을 통해 배출된다. 특히 Wang 등<sup>68</sup>)은 선행연구에서 신장에서 detoxification 과정을 거쳐 생성된 MC-LR-GSH 및 MC-LR-Cys가 신장에서 발견된 것을 토대로 신장이 MCs의 detoxification 및 excretion에 중요한 역할을 한다고 밝혔으며, 해당 연구에서는 실험을 수행하는 동안 간보다 신장에서 MC 농도가 더 높았으며 신장을 통해 직접 배설될 수 있음을 또한 밝혔다.

MCs의 급성독성은 주로 동족체 중 MC-LR을 mice 내 p.o., 복강 내 투여 (intraperitoneal administration, i.p.) 및 i.v. 투여하여 확인되었으며 p.o. 투여에 따른 LD<sub>50</sub>은 5-10.9 mg/kg b.w.<sup>69-71</sup>)으로 i.p. 및 i.v. 투여에 따른 LD<sub>50</sub>인 28-127 µg/kg b.w.<sup>67,72</sup>)에 비해 높았다. 반면 MC-LR 외 다른 동족체의 i.p. 투여에 따른 LD<sub>50</sub>은 39-650 µg/kg b.w.<sup>73,74</sup>)가량의 넓은 범위로 분포하였다.

**NOD의 독성**

MCs과 구조적으로 매우 흡사한 NOD는 구조 내 ADDA를 통해 PP1 및 PP2A를 억제하며, 이는 MCs 뿐만 아니라 NOD의 주요 독성 작용 방식으로 알려져 있다<sup>36</sup>. 다만 MCs과 달리 NOD는 PP1 및 PP2A에 공유결합 하지 않는다는 특징이 있는데, 이로 인해 독특한 발암성 특성을 가

질 수 있다<sup>36</sup>. 현재까지 알려진 NOD로 인한 PP 억제 현상은 소포체 스트레스, 염증 발생 유전자 발현의 변화, 산화 스트레스 유발 등을 통해 세포 사멸, 발암성, 염증 등이 발생된다<sup>36</sup>.

NOD는 구조적으로 뿐만 아니라 독성학적으로도 MCs과 밀접한 관련이 있으며<sup>75</sup>, 마찬가지로 간 독성과 연관이 깊다. NOD는 ROS 생성을 유도하여 세포 내 산화 스트레스를 일으키는 방식으로 간 세포 독성에 관여한다는 사실이 여러 문헌을 통해 입증되었다<sup>76</sup>. NOD의 독성동태학 연구는 개별적으로 많이 수행되지 않았으나, MCs과 비슷한 화학적 구조를 가지고 있어 독성학적 및 독성역학적 특성을 공유할 것으로 예상된다<sup>77,78</sup>. 특히 급성독성의 연구결과를 살펴보면, mice 내 i.p. 투여에 따른 LD<sub>50</sub>은 50-70 µg/kg b.w.<sup>79-82</sup>)으로 MC-LR과 비슷한 수준임을 알 수 있다<sup>83</sup>. 다만 MCs과 구조적 및 독성학적 특성이 비슷함에도 불구하고 NOD의 독성 연구는 많이 수행되지 않았으므로 추가적인 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

**MCs 및 NOD의 상대독성**

MC-LR은 가장 흔하고 독성이 있는 MCs 동족체로써<sup>84</sup> 독성 연구가 꾸준히 수행되어 왔으나 그 외 MCs 동족체의 독성 연구는 비교적 적게 수행되었다<sup>15</sup>. MCs의 전체 구조가 상대적으로 친수성인 것에 반해 MCs의 동족체 중에는 MC-LW와 MC-LF와 같이 MC-LR에 비해 비교적 친유성인 화합물도 다수 존재하며, 이러한 이화학적 특성을 고려하였을 때 MC-LR보다 독성이 높은 동족체가 존재할

**Table 1.** *In vivo* toxicity and relative toxicity of MCs congeners

Toxins	Stoner et al., 1989 <sup>73)</sup>				Kondo et al., 1992 <sup>67)</sup>				Stotts et al., 1993 <sup>74)</sup>				Gupta et al., 2003 <sup>85)</sup>			
	Model	Route	LD <sub>50</sub> <sup>1)</sup>	RT	Model	Route	LD <sub>50</sub> <sup>1)</sup>	RT	Model	Route	LD <sub>50</sub> <sup>1)</sup>	RT	Model	Route	LD <sub>50</sub> <sup>1)</sup>	RT
MC-LR			36	1.00			38	1.00			97	1.00			43	1.00
MC-RR			111	0.32			–	–			650	0.15			235.4	0.18
MC-YR	Male or female,		–	–	Male,		91	0.42	Male,		171	0.57	Female,		110.6	0.39
MC-LA	Swiss albino mice	i.p.	39	0.92	ddY mice	i.v.	–	–	Swiss-Webster mice	i.p.	–	–	Swiss albino mice	i.p.	–	–
MC-LY			91	0.40			–	–			–	–			–	–
MC-LF			–	–			–	–			–	–			–	–
NOD			–	–			–	–			–	–			–	–

MC, microcystin; NOD, nodularin; LD, lethal dose; RT, relative toxicity; i.p., intraperitoneal injection; i.v., intravenous injection.

<sup>1)</sup> µg/kg body weight

가능성이 있다<sup>84)</sup>. 반면 NOD의 경우, MC-LR과 독성이 비슷하다고 알려져 있으나<sup>83)</sup> 그 연구의 수가 비교적 적다. 농산물은 다양한 동족체에 동시 오염될 수 있기 때문에 유사한 독성작용 기전을 가진 동족체 혼합물에 대한 위해 평가를 위해 MCs과 NOD간 상대독성을 파악하는 것은 중요하다.

본 연구에서는 우리나라에서 먹는 물의 관리기준으로 규

제하는 MC-LR, MC-RR, MC-YR, MC-LA, MC-LY 및 MC-LF, 그리고 MC-LR과 비슷한 독성을 가지는 NOD, 총 7종에 대해 그 상대독성을 파악하였다. *In vivo*에서 급성 독성이 확인된 MC 동족체는 MC-LR, MC-RR, MC-YR, MC-LA, MC-LY 등이었으며, i.p. 투여 및 i.v. 투여방식으로 얻은 LD<sub>50</sub>을 비교하였을 때 모든 동족체가 MC-LR에 비해 독성이 낮은 것으로 확인되었다<sup>67,73,74,85)</sup>. 그 중 MC-

**Table 2.** *In vitro* toxicity and relative toxicity of MCs congeners

Enzyme	Substrates	MC-LR		MC-RR		MC-YR		MC-LA		MC-LY		MC-LF		NOD		Ref.
		IC <sub>50</sub>	RT	IC <sub>50</sub>	RT	IC <sub>50</sub>	RT	IC <sub>50</sub>	RT	IC <sub>50</sub>	RT	IC <sub>50</sub>	RT	IC <sub>50</sub>	RT	
Mixed PPase	<sup>32</sup> P-Histone H1	1.6	1.00	3.4	0.47	1.4	1.14	–	–	–	–	–	–	0.7	2.29	45)
PP1	Phosphohistone	2.03	1.00	–	–	–	–	2.01	1.01	–	–	–	–	2.37	0.86	86)
PP2A		0.04	1.00	–	–	–	–	0.01	4.00	–	–	–	–	0.03	1.33	
PP1	Phosphorylase-A	1.9	1.00	–	–	–	–	2.3	0.83	–	–	–	–	1.9	1.00	87)
PP2A		0.05	1.00	–	–	–	–	0.05	1.00	–	–	–	–	0.03	1.67	
PP1	Phosvitin	0.8 <sup>1)</sup>	1.00	0.9 <sup>1)</sup>	0.89	1.9 <sup>1)</sup>	0.42	–	–	–	–	–	–	0.7 <sup>1)</sup>	1.14	88)
PP2A	pNPP	0.46	1.00	0.6	0.77	0.84	0.55	0.56	0.82	0.34	1.35	0.57	0.81	–	–	89)
PP1	DiFMUP	0.25	1.00	0.68	0.37	1	0.25	–	–	–	–	–	–	0.16	1.56	90)
PP2A		0.05	1.00	0.1	0.50	0.26	0.19	–	–	–	–	–	–	0.16	0.31	
PP2A	MUP	2.2	1.00	175	0.01	9	0.24	–	–	–	–	–	–	1.8	1.22	91)
PP2A <sub>rec</sub>	pNPP	0.048	1.00	0.072	0.67	0.147	0.33	–	–	–	–	0.096	0.50	0.54	0.09	92)
PP1 <sub>rec</sub>		2.1 <sup>2)</sup>	1.00	14.6 <sup>2)</sup>	0.14	74.2 <sup>2)</sup>	0.03	–	–	188.2 <sup>2)</sup>	0.01	359.3 <sup>2)</sup>	0.01	–	–	
PP2A <sub>rec</sub>	pNPP	7.3 <sup>2)</sup>	1.00	21.3 <sup>2)</sup>	0.34	129.9 <sup>2)</sup>	0.06	–	–	167.5 <sup>2)</sup>	0.04	255 <sup>2)</sup>	0.03	–	–	93)
PP2A <sub>wild</sub>		1.4 <sup>2)</sup>	1.00	7.9 <sup>2)</sup>	0.18	37.7 <sup>2)</sup>	0.04	–	–	83.3 <sup>2)</sup>	0.02	117.8 <sup>2)</sup>	0.01	–	–	
PP1	pNPP	0.3	1.00	1.5	0.20	1.3	0.23	1.9	0.16	0.8	0.38	2	0.15	–	–	94)
PP2A		0.5	1.00	1.6	0.31	n.d.	–	0.7	0.71	n.d.	–	1.4	0.36	–	–	
PP1	MUP	0.8 <sup>2)</sup>	1.00	5.39 <sup>2)</sup>	0.15	3.12 <sup>2)</sup>	0.26	2.05 <sup>2)</sup>	0.39	–	–	–	–	–	–	

MC, microcystin; NOD, nodularin; PP, protein phosphatases; pNPP, p-nitrophenyl phosphate; DiFMUP, 6,8-difluoro-4-methylumbelliferyl phosphate; MUP, methylumbelliferyl phosphate; Ref., Reference. –: no data available, n.d.: not determined. All IC<sub>50</sub> expressed in nM except <sup>1)</sup> and <sup>2)</sup>. <sup>1)</sup> expressed in ng/ml and <sup>2)</sup> expressed in µg/L.

LA의 상대독성이 0.92로 MC-LR과 가장 흡사하였으며, MC-RR의 경우 상대독성이 0.15-0.32로 가장 낮은 것을 확인할 수 있었다(Table 1). 반면 *in vitro* 실험 결과의 경우, 우리나라에서 규제하고 있는 MC 동족체 모두와 NOD에서 PP inhibition의 메커니즘을 통해 산출한 IC<sub>50</sub>을 비교하여 상대독성이 확인되었다<sup>45,86-94</sup>. 문헌에 따라 MC-LR과 상대독성이 상이하게 나타났으나 *in vivo*에서의 연구결과와 마찬가지로 MC-RR의 독성이 가장 낮은 것(0.01-0.89)으로 확인되었다. 그 외 독소들은 MC-LR과 비교하여 MC-YR의 경우 0.03-1.14, MC-LA의 경우 0.16-4.00, MC-LY의 경우 0.01-1.35, MC-LF의 경우 0.01-1.09, NOD의 경우 0.09-2.29 범위의 상대독성을 나타내었다(Table 2).

한편 MCs과 NOD의 독성등가계수(toxic equivalency factor, TEF) 산출 연구는 미미한 수준이다. 현재까지 알려진 TEF는 2002년 Wolf와 Frank가 보고한 값으로, MC-LR에 대해 1.0, MC-LA, MC-YR 및 MC-YM에 대해 1.0, MC-RR에 대해 0.1로 산출하였으며 문헌조사를 통한 LD<sub>50</sub>(i.p. 및 p.o.)을 근거로 하였다고 밝혔다<sup>95</sup>. 반면 EFSA에서 제시하는 TEF는 현재까지 없는데, 그 근거로써 EFSA에서는 p.o.와 i.p.로 평가되는 독성의 차이가 크고 친수성 및 친유성 동족체 간 역학 차이를 고려하였을 때 아직 그 연구의 수가 많지 않아 TEF를 산출하는 것이 어렵기 때문이라고 밝혔다<sup>83</sup>. WHO에서도 장에서의 흡수, first-pass clearance, 흡수 및 분포 등은 투여 경로에 따라 차이가 있을 수 있으므로 i.p. 투여 혹은 *in vitro* 내에서 독성을 비교한 데이터는 적용이 어려울 수 있으며, 따라서 MC-LR의 반복투여 독성에 대한 정보를 MCs 동족체 전체에 확대 적용하는 것은 어려울 수 있다고 보고하였다<sup>50</sup>.

### 농산물 내 MCs 및 NOD의 분석법

농산물 내 MCs과 NOD의 분석은 주로 추출 및 정제의 전처리 과정을 거친 후 다양한 방법으로 수행된다. 2014년 Li 등<sup>25</sup>은 상추, 공심채, 양배추, 당근, 감자, 호박, 오

이와 가지 등 여러 농산물을 대상으로 MC-LR, MC-RR 및 MC-YR을 추출하는데 가장 용이한 용매로써 methanol (MeOH)/water/trifluoroacetic acid (TFA)(80/19.9/0.1)가 적합함을 회수율을 통해 확인하였다. 더불어 정제에는 두 가지 종류의 solid phase extraction (SPE) 카트리지가인 C<sub>18</sub> 및 hydrophilic-lipophilic balance (HLB)를 활용하여 확인하였으며, 오이와 가지는 HLB를 사용하였을 때 회수율이 높았음을 확인한 반면 그 외의 농산물은 C<sub>18</sub>을 사용하는 것이 정제에 적합함을 확인하였다. 반면 2018년 Manubolu 등<sup>96</sup>은 상추에서 MC-LR과 MC-RR을 분석하기 위한 전처리 방법을 최적화하고자 50% MeOH, MeOH/water/TFA (80/19/1) 및 5% acetic acid와 ethylene-diamine-tetraacetic acid (EDTA) 세 가지 종류의 추출 용매와 HLB, C<sub>18</sub> 및 activated-charcoal SPE 세 가지 종류의 정제 카트리지를 비교하였다. 그 결과 50% MeOH과 HLB 정제 카트리지를 사용했을 때 가장 높은 회수율을 보였으며 같은 용매로 추출하여도 C<sub>18</sub> 혹은 activated-charcoal SPE를 사용하면 회수율이 52%-77% 수준으로 감소함을 확인하였다. 마찬가지로 MeOH/water/TFA(80/19/1) 및 5% acetic acid와 EDTA로 추출하면 42%-74% 상당의 낮은 회수율을 얻었다. NOD의 경우 MCs과 달리 농산물 내에서의 분석을 위해 전처리 방법을 확립한 연구는 없었으나 대부분 80% MeOH로 추출 후 C<sub>18</sub> 칼럼을 활용하여 정제하는 등<sup>97,98</sup> MCs의 전처리 방법과 유사하다.

MCs 및 NOD을 분석하기 위해 mouse bioassay (MBA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), protein phosphatase inhibition assay (PPIA), liquid chromatography (LC)-ultraviolet detector (UVD), LC-fluorescence detector (FLD), LC-photodiode array detector (PDA), LC-tandem mass spectrometry (MS/MS) 및 biosensor 등의 다양한 분석법들이 사용되고 있다(Table 3)<sup>99,100</sup>. 이러한 분석법들은 생물학적 방법인 MBA, 생화학적 방법인 ELISA 및 PPIA, 화학적 방법인 LC-UVD, -FLD, -PDA 및 -MS/MS 등이 있다<sup>99</sup>.

**Table 3.** Advantages and limitations of biological, biochemical, and chemical methods for detection of cyanotoxins (modified from Abdallah et al., 2021<sup>100</sup>)

Analytical method		Sensitivity	Expensive	Classification of variants	Quantitation	Trendy
Biological method	Mouse bioassay	Low				
Biochemical method	ELISA	✓	✓		✓	
	PPIA	✓	✓		✓	
Chemical method	LC-UVD, LC-PDA, LC-FLD	✓	✓	✓	✓	
	LC-MS/MS	✓✓	✓✓	✓✓	✓	✓
	Sensors	✓✓			✓	

ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; PPIA, protein phosphatase inhibition assays; LC-UVD, liquid chromatography with ultraviolet detector; LC-PDA, liquid chromatography with photodiode array detector; LC-FLD, liquid chromatography with fluorescence detector; LC-MS/MS, liquid chromatography with tandem mass spectrometry

MBA는 시아노톡신의 독성을 확인하기 위해 사용된 전통적인 방법으로<sup>101)</sup>, 보통 i.p., i.v. 및 p.o. 방식 등으로 mouse 혹은 rat에 투여한다. MBA는 whole-animal system을 사용한다는 특징이 있어 MCs 및 NOD의 실질적인 독성 측정에 유리하다는 장점이 있으나<sup>99)</sup>, 정량의 목적으로 사용하기엔 부적합한 방식이다<sup>102)</sup>. 더불어 연구를 수행하기 위한 높은 비용과 낮은 특이성을 비롯하여 최근에는 동물복지와 관련된 윤리적 문제에 직면하고 있다는 단점이 있다.

반면 ELISA는 농산물 내 MCs과 NOD를 검출하기 위해 현재까지도 자주 사용되는 생화학적 분석법이다<sup>23,24,28,29)</sup>. MCs 구조 중 ADDA에 특이적으로 결합하는 다클론 및 단클론 항체를 활용하여 MCs를 검출하는 ELISA 방법은<sup>83,99)</sup> 분석 속도의 신속함, 독소에 대한 높은 특이성과 분석의 용이성 등의 이유로 screening 방법으로써 강력한 장점을 지닌다<sup>103)</sup>. 다만 anti-ADDA ELISA에 의해 MCs를 검출하면 NOD과의 교차반응으로 인한 위양성 혹은 독성이 훨씬 낮은 GSH 결합체와의 교차반응으로 인해 독성이 과대평가될 수 있다는 단점이 있다<sup>83)</sup>. 또 다른 생화학적 분석법인 PPIA는 MCs 및 NOD이 serine/threonine PP를 억제한다는 특징<sup>2)</sup>을 이용한 분석법으로, ELISA와 마찬가지로 분석의 간편함과 비교적 저렴하다는 장점을 지녀 MCs과 NOD를 screening 하는데 주로 사용된다<sup>99)</sup>. 다만 MCs 및 NOD과 같은 독성 기작을 갖는 okadaic acid<sup>104)</sup> 등이 함께 검출될 수 있으므로 전처리 과정을 수행하지 않으면 MCs 혹은 NOD를 특이적으로 검출하지 못한다는 단점이 있다.

생물학적 및 생화학적 방법을 통해 농산물 내 MCs 및 NOD를 분석하는 것은 식품의 복잡한 매질 간섭으로 인해 어려움을 겪을 수 있어 분석법으로 적용하는 것에 상당한 제한점이 있을 수 있다<sup>105)</sup>. 반면 LC와 다양한 검출기를 결합하여 사용하는 화학적 분석법은 앞선 생물학적 및 생화학적 방법에 비해 비교적 낮은 수준의 농도까지 검출할 수 있으며, 특히 MCs 동족체를 구분하여 분석할 수 있다는 강점이 있다. LC와 결합하여 사용하는 검출기 중 PDA 혹은 UVD가 주로 사용되며 MCs 및 NOD 모두 약 238 nm에서 가장 높은 흡광도를 가진다<sup>106,107)</sup>. FLD가 이용될 경우 2-methyl-3-methoxy-4-phenylbutyric acid (MMPB)를 활용한 복잡한 유도체화 과정이 요구되어<sup>108)</sup> 많이 사용되지 않는 것으로 보인다. UVD 및 PDA 검출기와 함께 주로 사용되는 MS/MS 검출기의 경우 LC와 결합하여 사용 시 더욱 높은 선택성과 민감도를 가져 농산물 내 MCs과 NOD를 검출하는데 유리하다<sup>109)</sup>. 비록 LC-MS/MS를 활용한 분석법의 경우 숙련된 전문가가 필요하고 비용이 비교적 높다는 단점이 있으나<sup>99)</sup>, 여러 MCs의 동족체와 NOD를 함께 동시 분석할 수 있으며 낮은 수준의 농도까지 검출할 수 있으므로 분석의 신뢰성을 확보할 수 있을 것으로 예상된다.

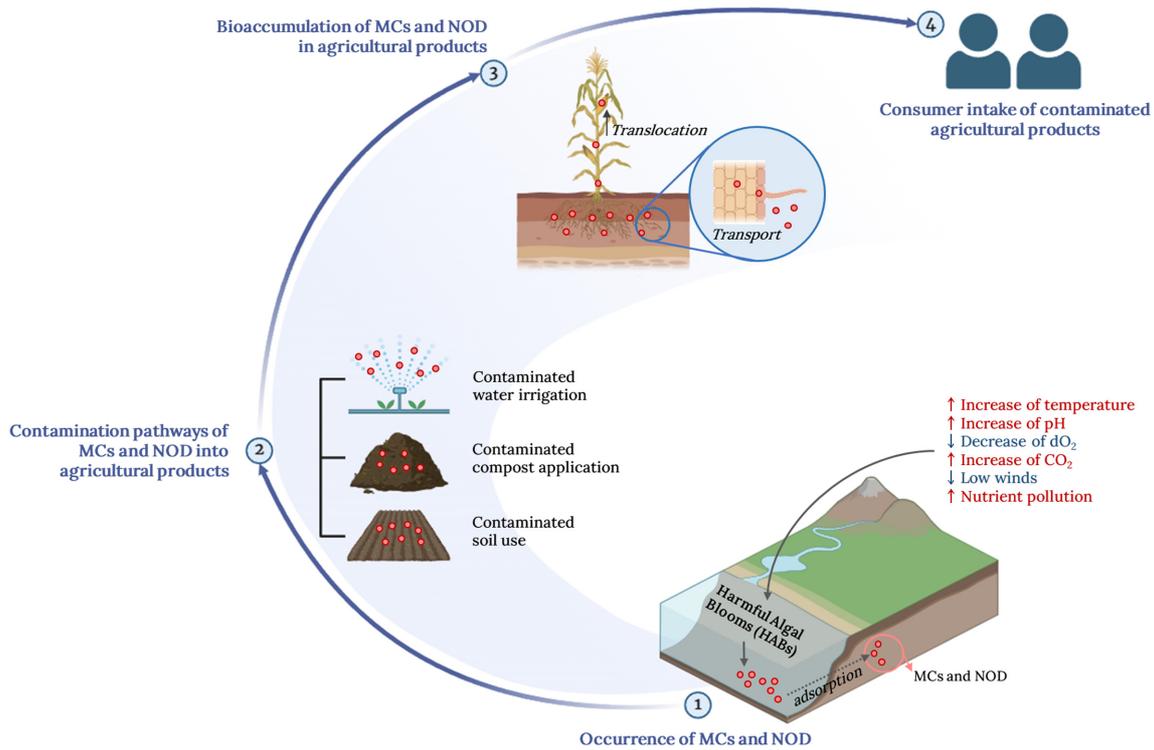
미국 환경보호청(U.S. Environmental Protection Agency, EPA)에서는 담수에서 MCs를 분석할 수 있는 방법으로써 MBA, PPIA, ELISA, LC-PDA와 LC-MS(/MS)를 제시하고 있으며, 특히 LC-MS를 활용한 방법의 경우 표준품이 제공되는 한 MCs를 정확하게 식별할 수 있고 매질의 간섭을 최소화할 수 있는 방법으로 설명하고 있다<sup>110)</sup>. 비록 ELISA 또한 일반적으로 주로 쓰이는 방법이나<sup>14)</sup>, 방법의 특성상 위양성의 위험이 있는 등<sup>111)</sup> 한계가 있으므로 LC-MS/MS를 활용한 농산물 내 MCs 및 NOD 분석법의 사용 및 검토가 향후 필요할 것으로 생각된다.

## 농산물 내 MCs 및 NOD의 오염 경로, 국내외 오염현황 및 관리현황

### MCs 및 NOD의 발생과 농산물 내 오염 경로

MCs과 NOD는 남조류라고도 알려진 시아노박테리아의 특정 종에 의해 생성되는 2차 대사산물로<sup>112)</sup> MCs은 시아노박테리아 중 *Microcystis*, *Aphanizomenon*, *Dolichospermum*, *Planktothrix* 및 *Anabaenopsis* 등의 다양한 속<sup>113,114)</sup>에 의해, NOD는 주로 *Nodularia* 속<sup>115)</sup>에 의해 생성된다. MCs과 NOD의 발생은 최근 수십 년 동안 빈도 및 강도가 증가되고 있는 녹조현상과 밀접한 관련이 있으며<sup>116)</sup>, 녹조현상을 촉진하는 주요 요인으로는 부영양화 및 기온 상승 등이 있다고 보고된다<sup>117,118)</sup>. 이를 뒷받침하듯 2022년 Hou 등<sup>119)</sup>은 40년동안 전세계적으로 녹조현상의 발생 수준이 증가하였으며 그 원인이 기후 변화와 지구 온난화로 인한 플랑크톤 성장 속도의 가속화에 있다고 보고하였다.

MCs과 NOD를 비롯한 시아노톡신은 내독소(endotoxin) 중 하나로 담수 및 해수 등 다양한 환경에 존재하는 시아노박테리아가 사멸하며 물로 직접 방출되는 독소이나<sup>117,120)</sup>, 그에 오염된 물의 농경수로의 직접적 사용 및 토양으로의 이행 등으로 인해 농산물이 독소에 노출될 가능성이 있다<sup>21)</sup>. MCs과 NOD에 노출된 농산물은 일부 기관의 길이가 짧아지거나 무게가 감소하는 등의 형태학적 변화를 비롯하여 항산화 관련 효소 발현 수준의 변화 등 다양한 변화를 겪는다. 2004년 Chen 등<sup>121)</sup>은 MCs에 오염된 물로 발아시킨 유채(*Brassica napus* L.) 및 쌀(*Oryza sativa* L.)의 뿌리와 seedling의 길이 및 무게를 측정하였으며 MCs의 농도가 높을수록 뿌리와 seedling의 길이가 짧아지고 그 무게가 감소함을 확인하였다. 반면 2006년 Pflugmacher 등<sup>122)</sup>은 MC-LR, MC-LW 등의 시아노톡신이 알팔파에 미치는 영향을 연구하여 앞선 선행연구와 마찬가지로 독소의 영향으로 뿌리가 짧아짐을 확인하였으며, 더불어 항산화 관련 효소인 superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), peroxidase (POD), glutathione S-transferase (GST) 및 glutathione reductase (GR)의 발현 수준이 시아노톡신에 의해 증가함으로써 식물 내 산화스트레스를 유발함을 확인하였다. 이 외에도 옥



**Fig. 4.** Schematic diagram of pathway of MCs and NOD bioaccumulation in agricultural products. MCs, microcystins; NOD, nodularin. Created with BioRender.com.

수수(*Zea mays*)<sup>123,124</sup>, 밀(*Triticum aestivum*)<sup>125</sup>과 상추(*Lactuca sativa*)<sup>126</sup> 등 다양한 농산물에서 발아 속도의 저하, 뿌리 길이 감소 및 성장 속도 저하 등 형태학적 변화가 야기됨이 보고되었다.

MCs과 NOD에 노출된 농산물은 여러 연구에서 보고된 형태학적 변화뿐만 아니라 독소를 체내에 저장하는 생체 내 축적(bioaccumulation) 과정을 거쳐 식품 안전을 해치거나 인체에 위해를 야기하는 등 상당한 문제를 야기할 것으로 예상된다<sup>127</sup>. 농산물 내 독소의 축적과 먹이사슬에 따른 MCs의 인체 내 유입은 1) 지표수, 지하수 및 토양으로의 MCs 오염, 2) 관개수, 시아노박테리아 오염 비료 및 퇴비 사용으로 인한 MCs의 농산물 내 오염, 3) 오염 농산물의 섭취, 4) 인체 내 위해 발생의 단계로 일어나며 (Fig. 4)<sup>22,127</sup>, MCs과 이화학적 특성 등이 유사한 NOD 또한 같은 단계로 인체 내로 유입이 될 것으로 예상된다. 특히 관개수의 사용으로 인한 MCs의 농산물 내 오염을 확인하고자 수행한 연구에서는 실험에 사용한 오염수 내 MC-LR의 농도와 상추 및 루콜라 내 오염된 MC-LR의 농도의 관계를 살펴본 결과 시간 및 농도에 비례하여 생체 내 축적 수준이 높아져 실제로 MCs가 농산물 내에 축적될 수 있음을 확인하였다<sup>128</sup>. 더불어 엽채류의 생체 내 축적 과정에 영향을 미치는 요인이 무엇인지 검토한 연구에 따르면 MC-LR 오염수, 오염 토양 및 오염 퇴비의 사용은 모두 농산물 내 오염을 야기할 수 있으며, 특히 오염 퇴

비를 사용하였을 때 농산물의 뿌리 내 축적 수준이 가장 높았다고 확인되었다<sup>21</sup>. 이와 같은 결과를 통해 오염 퇴비를 사용함으로써 토양 내 MCs이 뿌리를 통해 흡수되어 싹이나 열매로 축적될 수 있음이 시사된다<sup>21,129</sup>. 이 외에도 여러 연구에서 다양한 경로를 통해 MCs이 농산물에 축적될 수 있음을 확인하였다<sup>130-132</sup>. 이처럼 오염된 농산물이 소비자에게 유통 및 섭취될 수 있으므로 오염현황을 파악하고 관리하는 것이 중요하다.

### 농산물 내 국내외 MCs 및 NOD 오염현황

국내외 MCs 및 NOD의 농산물 내 오염현황 연구를 살펴본 결과, MCs의 오염은 일부 보고되어 있으나 NOD의 오염 사례는 아직까지 없으며 MCs의 오염은 곡류, 채소류 및 과일류를 비롯한 다양한 농산물에서 확인되었다.

식품의약품안전처(2023)는 보도자료를 통해 LC-MS/MS를 이용하여 분석한 마트 등에서 유통 및 판매중인 쌀(70건, 2021년 및 2022년 재배 및 수확), 무(30건, 2022년 재배 및 수확) 및 배추(30건, 2022년 재배 및 수확) 등 총 130건의 샘플에서 MCs 6종(MC-LR, MC-YR, MC-RR, MC-LA, MC-LY, MC-LF)에 대해 모두 불검출이라고 밝힌 바가 있다<sup>133</sup>. 이와 달리, 국내 환경운동연합(2023)은 ELISA 방법으로 농산물 내 오염도 조사 연구를 수행하여 낙동강 및 영산강에서 수거한 현장시료(field sample)인 쌀에서 MCs가 검출(7개, 0.51-1.92 µg/kg)되었으며, LC-MS/

**Table 4.** Occurrence of MCs in various agricultural products

Country	Sample collection	MC congener	Agricultural product	Contamination levels ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		% Positive sample	Analytical method	Reference
				Average $\pm$ SD	Range			
Saudi arabia	Field	$\Sigma$ MCs	Radish	–	–	–	ELISA	23)
			Arugula					
			Lettuce					
			Dill					
			Parsley					
Cabbage								
China	Field and Market	$\Sigma$ MCs	Water chestnut	–	1.12–7.08	25.0	ELISA	137)
		MC-LR			0.46–1.02	20.8	LC-MS	
		MC-RR			1.68–4.44	20.8		
China	Field	MC-LR	Rice	1.20 $\pm$ 0.89	0.04–3.19(dw)	47.7	ELISA	24)
China	Field	MC-LR	Lettuce	–	ND	0.0	LC-MS/MS	25)
			Water spinach	–	23.7(dw)/2.0(fw)	33.3		
			Cabbage	–	ND	0.0		
		Choi sum	–	ND	0.0			
		MC-RR	Lettuce	973.7 $\pm$ 849.4	46.1–2352.2(dw)/ 2.1–108.2(fw)	100.0		
			Water spinach	298.8 $\pm$ 330.6	36.4–765.2(dw)/ 3.1–65.8	100.0		
			Cabbage	138.6 $\pm$ 54.4	53.1–394.1(dw)/ 2.7–20.1(fw)	83.3		
		MC-YR	Choi sum	196.4 $\pm$ 189.0	86.2–553.3(dw)/ 6.3–40.4(fw)	80.0		
			Lettuce	–	22.8(dw)/1.0(fw)	12.5		
			Water spinach	–	ND	0.0		
		$\Sigma$ MCs	Cabbage	–	ND	0.0		
			Choi sum	–	ND	0.0		
			Lettuce	–	ND–2352.2(dw)/ ND–108.2(fw)	100.0		
			Water spinach	–	ND–788.9(dw)/ ND–67.8(fw)	100.0		
			Cabbage	–	ND–394.1(dw)/ ND–20.1(fw)	91.6		
Choi sum	–		ND–553.3(dw)/ ND–40.4(fw)	80.0				
Guatemala	Field	MC-RR	Tomato	1.16 $\pm$ 0.67(dw)	–	9.4	LC-MS/MS	26)
		MC-LR	–	7.41 $\pm$ 4.28(dw) <sup>1)</sup>	–			
		MC-RR	Paprika	8.10 $\pm$ 4.67(dw) <sup>1)</sup>	–	100		
		MC-LR	–	0.70(dw) <sup>2)</sup>	–			
		MC-LR	–	1.03 $\pm$ 0.75(dw) <sup>3)</sup>	–			
Nigeria	Market	$\Sigma$ MCs	Amaranthus hybridus	–	820 $\pm$ 250– 4790 $\pm$ 2610 <sup>4)</sup>	–	ELISA	138)
			Brassica oleracea	–	620 $\pm$ 80– 2110 $\pm$ 106 <sup>4)</sup>	–		
			Lactuca sativa	–	170 $\pm$ 170– 4410 $\pm$ 1100 <sup>4)</sup>	–		
Sri Lanka	Field	MC-LR	Rice ( <i>O.sativa</i> , BG358)	20.97 $\pm$ 0.31	–	–	HPLC-PDA	27)
			Rice ( <i>O.sativa</i> , Suwandel)	18.19 $\pm$ 0.16	–	–		
			Water spinach	132.86 $\pm$ 0.26	–	–		
Nigeria	Field	$\Sigma$ MCs	Spinach	–	0.217–0.306 <sup>5)</sup>	–	ELISA	28)
			Lettuce	–	0.085–0.462 <sup>5)</sup>	–		
			Carrot	–	0.050–0.116 <sup>5)</sup>	–		
			Cabbage	–	0.014–0.031 <sup>5)</sup>	–		
			Tomatoes	–	0.233 <sup>5)</sup>	–		
			Bitter leaf	–	0.050–0.460 <sup>5)</sup>	–		
Morocco	Field	$\Sigma$ MCs	Pomegranate	26.49 $\pm$ 8.31(fw)	–	100	ELISA	29)
			Apricot	1.25 $\pm$ 0.24(fw)/ 7.20 $\pm$ 0.85(dw)	–	100		
			Plum	2.04 $\pm$ 0.45(fw)/ 7.17 $\pm$ 0.39(dw)	–	100		
			Grape	0.44 $\pm$ 0.03(fw)/ 0.10 $\pm$ 0.02(dw)	–	100		
			Olive	5.32 $\pm$ 0.18(fw)	–	100		

MC, microcystin; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; LC-MS/MS, liquid chromatography with tandem mass spectrometry; HPLC-PDA, high performance liquid chromatography with photodiode array detector; fw, fresh weight; dw, dry weight. <sup>1)</sup> Seeds samples, <sup>2)</sup> fruit and seeds sample, <sup>3)</sup> fruit samples, <sup>4)</sup> Range of mean $\pm$ standard deviation obtained from different market places, <sup>5)</sup> Range of results obtained from upstream and downstream. –: not described in detail, ND: not detected

MS를 이용하여 분석 시 3개의 시료에서 MC-RR이 검출 (1.19-1.69  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )되었음을 밝혔다<sup>134</sup>). 더불어 2021년에 수거된 쌀 2건, 무 1건 및 배추 1건의 시료에서도 각각 3.18, 2.53, 1.85 및 1.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 MCs가 검출되었으며<sup>135</sup>), 2022년에 수거된 옥수수, 고추 및 상추에서도 각각 5.8, 1.12, 1.19  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 MCs가 검출된 사례가 있다<sup>134,136</sup>).

국외의 경우 농산물 내 MCs의 오염도 조사 연구를 보다 다양한 식품에서 수행하였다(Table 4). Mohamed 등<sup>23</sup>)은 농산물 관개에 사용되는 우물의 지하수 내 MCs의 오염수준과 그를 이용하여 관개한 농산물 내 MCs의 오염수준을 비교하는 연구를 수행하였다. 연구 결과, 오염도 조사가 수행된 시금치, 루콜라, 상추, 달, 파슬리 및 양배추 등 모든 농산물 내에서 MCs가 검출되었으며 지하수의 오염수준이 증가함에 따라 농산물 내 오염 수준 또한 증가함을 확인하였다. 따라서 본 연구에서는 지하수의 오염도와 농산물 내 축적은 양의 상관성( $r=0.92$ )이 있다고 판단하였으며 더불어 MCs를 생성하는 박테리아가 없는 곳에서도 MCs가 검출되었기에 다른 수자원으로부터 독소가 침출 될 가능성이 있음을 시사하였다.

같은 해 Xiao 등<sup>137</sup>)은 녹조가 주로 발생하는 Tai 호수에서 수집 및 시장에서 구매한 남방개(chestnut) 내 MCs의 오염 수준을 확인하였다. 18개의 현장시료 및 6개의 유통 시료를 분석하여 현장시료 중 총 6개의 양성시료를, 시장에서 구매한 유통시료에서는 양성시료가 없음을 확인하였다. 특히 본 연구에서는 ELISA 및 LC-MS 분석법을 사용하여 오염도를 조사하였으며 ELISA로 분석한 시료 중 하나가 위양성으로 확인되어, 해당 연구진은 ELISA 분석법 사용 시 보다 확실한 확인 및 정량을 위해 HPLC나 LC-MS와 같은 분석법이 함께 사용되어야 한다고 보고하였다.

국내 검출 이력이 있는 쌀은 국외에서도 검출된 바가 있다. Chen 등<sup>24</sup>)은 주로 녹조가 발생하는 시기에 맞추어 Taihu 호수에서 쌀을 수거하여 ELISA 방법으로 오염도를 조사하였다. 조사 결과 44개의 시료 중 21개의 시료에서 MCs가 검출(0.04-3.19  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )되었으며 먹는 물 기준인 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  이하로 검출된 시료는 총 10개였다. 본 연구에서는 MC-LR을 ELISA로 분석하였다고 명시하였으나, ELISA 분석법 특성상 MC-LR을 포함한 다른 동족체가 검출되는 등 일부 오염도가 과대평가되었을 가능성이 있으므로 다른 분석법을 통해 오염 수준을 상세하게 파악할 필요성이 있다.

Li 등<sup>25</sup>)은 최적화된 LC-MS/MS 분석법을 활용하여 Dianchi 호수로부터 관개한 농산물인 상추 8건, 공심채(water spinach) 3건, 양배추 12건 및 채심(choi sum) 5건에 대해 오염도를 조사하였다. 검출빈도가 가장 높은 MC 동족체는 MC-RR이었으며, 특히 상추와 공심채의 경우 모든 시료에서 검출됨을 확인하였다. 반면 MC-LR의 경우 상추에서는 발견되지 않았고 1개의 공심채 시료에서만 검출되었으며, MC-YR은 반대로 1개의 상추 시료에서 검출

되었을 뿐 공심채 시료에서는 발견되지 않았다. 다만 모든 농산물에서 MCs가 80-100%의 높은 검출빈도로 확인되었는데, 따라서 보다 체계적인 오염도 조사를 수행함으로써 MCs의 오염 수준을 자세히 확인할 필요가 있음을 암시한다.

반면 같은 해 Romero-Oliva 등<sup>26</sup>)은 MCs에 오염된 Amatitlan 호수에서 재배된 토마토(*Solanum lycopersicum*) 53개 및 파프리카(*Capsicum annuum*) 7개를 대상으로 LC-MS/MS 분석법을 활용하여 MCs의 오염수준을 확인하였다. 해당 연구에서는 농산물을 부위별로 나누어(roots, stems, leaves, flowers and fruits into seeds and succulent part) 오염도를 조사하였는데, 그 중 5개의 토마토 샘플(3개의 fruit and seeds 샘플과 2개의 seeds 샘플) 및 7개의 파프리카 샘플(1개의 fruit and seeds 샘플, 3개의 seeds 샘플 및 3개의 fruits 샘플)이 오염되었음을 확인하였다. 이는 부위별로 MCs가 오염될 가능성이 상이함을 시사하며 따라서 관련된 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Chia 등<sup>138</sup>)은 소비자에게 건강상 위해를 직접적으로 끼칠 수 있는 유통 채소류를 대상으로 MCs의 오염 수준을 확인하고자 주로 소비되는 시금치(*Amaranthus hybridus*), 양배추(*Brassica oleracea*) 및 상추(*L. sativa*)를 시장에서 구매하여 연구하였다. 구매한 샘플 중 53%에서는 1.00  $\mu\text{g}/\text{g}$ 보다 높은 수준으로 MCs에 오염되어 있었으며, 특히 잎 부분에서 오염 수준이 높았음을 확인하였다. 이와 같은 현상이 발견된 이유로 본 연구에서는 1980년 Constable 및 Rawson의 연구를 인용하여 태양 복사에 직접 노출되지 않는 다른 기관에 비해 잎 표면에서 발생하는 증발 속도가 높아 식물에 생체 축적되는 MCs의 농도가 크게 달라지는 것과 관련이 있을 수 있다고 하였다.

같은 해 쌀(*O. sativa* L.) 및 공심채(*Ipomoea aquatica*)에서 MCs의 오염도를 확인한 연구<sup>27</sup>)에서는 MCs에 오염된 물로 관개한 샘플을 대상으로 하여 오염도를 조사하였다. 본 연구에서는 laboratory study 및 현장연구를 모두 수행하였는데, 공심채의 경우 실험실에서 재배한 시료에서는 가장 낮은 축적량( $350.82 \pm 2.86 \mu\text{g}/\text{kg}$ )을 보인 반면 현장연구에서는 반대로 가장 높은 오염도( $132.86 \pm 0.26 \mu\text{g}/\text{kg}$ )를 나타내었다.

Abdullahi 등<sup>28</sup>)은 2022년 부영양화의 가능성이 높은 Kwaru stream에서 채취한 시금치(*A. hybridus*), 상추(*L. sativa*), 당근(*Daucus carota*), 양배추(*B. oleracea*), 토마토 및 bitter leaf (*Vernonia amygdalina*) 등에서의 MCs 오염도를 조사하였다. 본 연구에서는 3월과 4월 샘플을 채취하여 MCs의 오염도를 비교하였으며 3월에 수집된 샘플에서 더 높은 오염도를 보였다. 또한 연구 지역의 상류 및 하류에서의 오염도를 비교하였을 때, 상류에서 가장 높은 오염도를 보인 샘플은 bitter leaf( $0.460 \mu\text{g}/\text{kg}$ )였으며 하류에서는 상추의 MCs 오염도( $0.462 \mu\text{g}/\text{kg}$ )가 가장 높았다.

이는 농산물의 수확시기 및 위치에 따라 오염 수준이 다를 수 있음을 시사하며, 따라서 두 요인을 모두 고려한 체계적인 농산물 내 오염도 조사가 필요하다.

Redouane 등<sup>29)</sup>은 앞선 연구와 달리 과일을 대상으로 MCs의 오염도를 조사하였다. 연구 대상으로 한 과일은 석류(*Punica granatum* L.), 살구(*Prunus armeniaca* L.), 자두(*Prunus domestica* L.), 포도(*Vitis vinifera* L.) 및 올리브(*Olea europaea* L.)로 MCs 오염된 물로 관개한 과수원에서 샘플을 수확하여 사용하였다. 오염도 조사 결과 모든 과수의 식용 가능한 부분에서 MCs가 검출되었으며 특히 석류와 올리브에서 그 수준이 높음을 확인하였다. 본 연구는 앞서 주로 연구되었던 곡류 및 채소류를 벗어나 과일류에서의 MCs의 오염도를 분석함으로써 식용하는 과일 내에도 MCs가 오염될 가능성이 있으며 따라서 추가적인 모니터링이 필요함을 시사하였다.

전술한 바와 같이 농산물 내 MCs 오염도를 조사한 연구와 비교하여 NOD의 오염도를 조사한 연구는 매우 적다. 벨기에에서 수행된 연구에 따르면 딸기, 무, 상추, 감자, 양파, 당근, 토마토, 방울토마토 및 치커리를 대상으로 NOD의 오염도를 조사하였을 때 모든 농산물에서 검출되지 않았다<sup>98)</sup>.

이처럼 농산물 내 MCs와 NOD의 오염도 조사 연구는 대부분 녹조 발생 지역 혹은 위험지역에서 농산물을 직접 수거하여 오염도를 조사하는 방식인 현장연구로 수행되었으며, 소비자가 직접 구매하여 소비하는 유통시료를 수거하여 연구를 수행한 사례는 비교적 적다. 따라서 보다 체계적으로 시료를 수거하여 MCs와 NOD의 오염도를 조사함으로써 대표성 있는 모니터링을 수행해야 할 필요성이 있다.

### 국내외 MCs 및 NOD 관리현황

WHO<sup>50)</sup>에서는 1999년 Fawell 등<sup>70)</sup>이 연구한 결과에 따라 no observed adverse effect level (NOAEL)을 40 µg/kg/

day로 설정하여 lifetime drinking water에 대해 1 µg/L, short-term drinking water에 대해 12 µg/L를 MC-LR의 provisional guideline values로 설정하고 있다. EPA<sup>139)</sup>에서는 1999년 Heinze 등<sup>140)</sup>이 연구한 결과에 따라 lowest observed adverse effect level (LOAEL)을 50 µg/kg/day로 인용함으로써 ten-day health advisory를 영유아(bottle-fed infants and young children) 이하의 경우 0.3 µg/mL, school-age children부터 성인까지의 경우 1.6 µg/mL로 설정하고 있다. 반면 우리나라의 경우 먹는 물에서 MC-LR, MC-RR, MC-YR, MC-LA, MC-LY 및 MC-LF 6종의 총합이 1 µg/L 이하가 되도록 관리하고 있다<sup>141)</sup>. 이 외에도 여러 국가에서 MCs와 NOD의 안전 관리를 먹는 물에서 그 기준치를 설정하여 관리하고 있으며<sup>142-150)</sup>(Table 5), 국가별로 관리기준은 상이하나 대부분 1-1.5 µg/L 사이의 기준치로 관리 중에 있다.

반면 전세계적으로 농산물에 대해 관리하는 국가는 현재까지 없다. 다만 농산물 내 MCs와 NOD의 오염이 보고되고 있으며 그 위험이 증가되는 추세이므로 체계적인 모니터링 및 위해평가 수행 등으로 MCs와 NOD의 안전 관리를 위한 방안 마련이 필요할 것으로 생각된다.

## Conclusion and Suggestions

MCs와 NOD의 농산물 내 오염에 대한 관심이 대두됨에 따라 국내외에서 여러 농산물 내 펩타이드형 독소의 오염 현황을 살피는 등 다양한 연구가 수행되고 있다. 다만 먹는 물이나 수산물에서의 MCs 및 NOD 오염 현황 연구에 비해 농산물에서의 연구가 적은 편이며, 특히 유통 농산물에 대한 체계적인 오염도 조사 연구는 많이 수행되지 않았다. 또한 현재까지 NOD에 대해 수행한 연구에 비해 MCs을 다룬 연구가 대부분이며, MCs 중에서도

**Table 5.** Guidelines for MCs and NOD in drinking water

Country	MC (µg/L)		NOD (µg/L)	Reference
	Total MCs	MC-LR		
Australia	1.3 <sup>1)</sup>	–	(Expressed as MC-LR toxicity equivalents)	142)
Brazil	1 <sup>2)</sup>	–	–	143)
Canada	1.5 <sup>2)</sup>	–	–	144)
China	–	1	–	145)
France	1 <sup>2)</sup>	–	–	146)
Korea	1 <sup>3)</sup>	–	–	141)
New Zealand	1 <sup>1)</sup>	–	(Expressed as MC-LR toxicity equivalents)	147)
Singapore	–	1	–	148)
Spain	1 <sup>2)</sup>	–	–	149)
Turkey	1 <sup>2)</sup>	–	–	150)

MC, microcystin; NOD, nodularin. <sup>1)</sup> Sum as MC-LR toxicity equivalents, <sup>2)</sup> Sum of MCs, <sup>3)</sup> Sum of MC-LR, -RR, -YR, -LA, -LY, -LF

MC-LR 혹은 MC-RR 외의 동족체에 대한 연구는 일부이기에 관련 연구가 추가적으로 수행되어야 할 것으로 생각된다. 아직까지 국내외에서 농산물에 대해 MCs과 NOD를 관리하는 국가는 없으나, 선제적인 안전관리를 위해서는 보다 체계적인 모니터링을 수행할 필요가 있을 것으로 사료된다. 본 연구에서 수행한 문헌조사는 이화학적 특성, 독성, 분석법, 오염사례 및 관리현황 등 다양한 분야에 걸쳐 수행되었으므로 안전관리의 기반을 마련하는 것에 활용 및 기여될 것으로 기대된다.

### Acknowledgments

본 연구는 2024년도 식품의약품안전처의 연구개발비(24192MFDS303, 21153MFDS605)로 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

### 국문 요약

펩타이드형 독소인 마이크로시스틴(microcystins, MCs)과 노듈라린(nodularin, NOD)은 남조류라고도 알려진 시아노박테리아에 의해 생성되는 2차 대사산물로, 독소에 오염된 물, 토양 및 비료를 사용함으로써 농산물 내에 축적되고 이를 사람이 섭취함으로써 건강상 위해가 발생할 수 있다. 최근 MCs과 NOD의 농산물 내 오염에 대한 관심이 대두되며 국내외에서 여러 분석법을 기반으로 농산물 내 오염 수준을 조사하고 있다. 하지만 아직까지 수행된 연구가 많지 않으며, 특히 펩타이드형 독소 중 MCs의 분석 연구에 치중되어 있거나 오염 취약 지역에서 재배한 농산물이 주로 오염도 조사에 사용되는 등 연구에 한계가 있으므로 MCs과 NOD의 관리를 위해서는 보다 많은 체계적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서는 체계적인 모니터링 및 안전관리의 기반을 마련하기 위해 MCs 및 NOD의 이화학적 특성, 독성, 분석법, 오염사례 및 관리현황에 대해 기술하였다.

### Conflict of interests

The authors declare no potential conflict of interest.

### ORCID

Su Been Park <https://orcid.org/0000-0002-9661-7886>  
Sang Yoo Lee <https://orcid.org/0000-0002-3550-209X>  
Ji Eun Park <https://orcid.org/0000-0002-0016-1483>  
Jae Sung Kim <https://orcid.org/0009-0006-0367-2816>  
Hyang Sook Chun <https://orcid.org/0000-0003-2522-4847>

### References

1. Haque, F., Banayan, S., Yee, J., Chiang, Y.W., Extraction and applications of cyanotoxins and other cyanobacterial secondary metabolites. *Chemosphere*, **183**, 164-175 (2017).
2. Rastogi, R.P., Sinha, R.P., Incharoensakdi, A., The cyanotoxin-microcystins: current overview. *Rev. Environ. Sci. Biotechnol.*, **13**, 215-249 (2014).
3. Sivonen, K., Jones, G., 1999. Toxic cyanobacteria in water: a guide to their public health consequences, monitoring and management, 1st ed, CRC Press, London, England, pp. 290-307.
4. Svircev, Z., Lalic, D., Bojadzija Savic, G., Tokodi, N., Drobnac Backovic, D., Chen, L., Meriluoto, J., Codd, G.A., Global geographical and historical overview of cyanotoxin distribution and cyanobacterial poisonings. *Arch. Toxicol.*, **93**, 2429-2481 (2019).
5. Yuan, M., Carmichael, W.W., Hilborn, E.D., Microcystin analysis in human sera and liver from human fatalities in Caruaru, Brazil 1996. *Toxicon*, **48**, 627-640 (2006).
6. Arman, T., Clarke, J.D., Microcystin toxicokinetics, molecular toxicology, and pathophysiology in preclinical rodent models and humans. *Toxins*, **13**, 537 (2021).
7. Solter, P., Liu, Z., Guzman, R., Decreased hepatic ALT synthesis is an outcome of subchronic microcystin-LR toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **164**, 216-220 (2000).
8. Mrdjen, I., Morse, M.A., Ruch, R.J., Knobloch, T.J., Choudhary, S., Weghorst, C.M., Lee, J., Impact of microcystin-LR on liver function varies by dose and sex in mice. *Toxins*, **10**, 435 (2018).
9. Nishiwaki-Matsushima, R., Ohta, T., Nishiwaki, S., Sukanuma, M., Kohyama, K., Ishikawa, T., Carmichael, W.W., Fujiki, H., Liver tumor promotion by the cyanobacterial cyclic peptide toxin microcystin-LR. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **118**, 420-424 (1992).
10. Gademann, K., Portmann, C., Secondary metabolites from cyanobacteria: complex structures and powerful bioactivities. *Curr. Org. Chem.*, **12**, 326-341 (2008).
11. Towner, R.A., Sturgeon, S.A., Khan, N., Hou, H., Swartz, H.M., In vivo assessment of nodularin-induced hepatotoxicity in the rat using magnetic resonance techniques (MRI, MRS and EPR oximetry). *Chem. Biol. Interact.*, **139**, 231-250 (2002).
12. Ufelmann, H., Schrenk, D., Nodularin-triggered apoptosis and hyperphosphorylation of signaling proteins in cultured rat hepatocytes. *Toxicol. In Vitro.*, **29**, 16-26 (2015).
13. Stroski, K.M., Roelke, D.L., Kielely, C.M., Park, R., Campbell, K.L., Klobusnik, N.H., Walker, J.R., Cagle, S.E., Labonte, J.M., Brooks, B.W., What, how, when, and where: Spatiotemporal water quality hazards of cyanotoxins in subtropical eutrophic reservoirs. *Environ. Sci. Technol.*, **58**, 1473-1483 (2024).
14. Luckas, B., Krüger, T., Röder, K., 2017. Phycotoxins and food safety. Chemical contaminants and residues in food, 2nd ed. In: Schrenk, D., Cartus, A. (Eds.). Elsevier Science,

- New York, NY, USA, pp. 337-378.
15. Díez-Quijada, L., Prieto, A.I., Guzmán-Guillén, R., Jos, A., Cameán, A.M., Occurrence and toxicity of microcystin congeners other than MC-LR and MC-RR: a review. *Food Chem. Toxicol.*, **125**, 106-132 (2019).
  16. Chaffin, J.D., Westrick, J.A., Reitz, L.A., Bridgeman, T.B., Microcystin congeners in Lake Erie follow the seasonal pattern of nitrogen availability. *Harmful Algae*, **127**, 102466 (2023).
  17. Falconer, I.R., Is there a human health hazard from microcystins in the drinking water supply? *Acta hydrochim. Hydrobiol.*, **33**, 64-71 (2005).
  18. Jia, J., Luo, W., Lu, Y., Giesy, J.P., Bioaccumulation of microcystins (MCs) in four fish species from Lake Taihu, China: assessment of risks to humans. *Sci. Total Environ.*, **487**, 224-232 (2014).
  19. Larson, D., Ahlgren, G., Willén, E., Bioaccumulation of microcystins in the food web: a field study of four Swedish lakes. *Inland Waters*, **4**, 91-104 (2014).
  20. Espana Amortegui, J.C., Pekar, H., Retrato, M.D.C., Persson, M., Karlson, B., Bergquist, J., Zuberovic-Muratovic, A., LC-MS/MS Analysis of cyanotoxins in Bivalve Mollusk-method development, validation and first evidence of occurrence of nodularin in mussels (*Mytilus edulis*) and oysters (*Magallana gigas*) from the west coast of Sweden. *Toxins*, **15**, 329 (2023).
  21. Xiang, L., Li, Y.W., Wang, Z.R., Liu, B.L., Zhao, H.M., Li, H., Cai, Q.Y., Mo, C.H., Li, Q.X., Bioaccumulation and phytotoxicity and human health risk from microcystin-LR under various treatments: a pot study. *Toxins*, **12**, 523 (2020).
  22. Melaram, R., Newton, A.R., Chafin, J., Microcystin contamination and toxicity: implications for agriculture and public health. *Toxins*, **14**, 350, (2022).
  23. Mohamed, Z.A., Al Shehri, A.M., Microcystins in ground-water wells and their accumulation in vegetable plants irrigated with contaminated waters in Saudi Arabia. *J. Hazard. Mater.*, **172**, 310-315 (2009).
  24. Chen, J., Han, F.X., Wang, F., Zhang, H., Shi, Z., Accumulation and phytotoxicity of microcystin-LR in rice (*Oryza sativa*). *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **76**, 193-199 (2012).
  25. Li, Y.W., Zhan, X.J., Xiang, L., Deng, Z.S., Huang, B.H., Wen, H.F., Sun, T.F., Cai, Q.Y., Li, H., Mo, C.H., Analysis of trace microcystins in vegetables using solid-phase extraction followed by high performance liquid chromatography triple-quadrupole mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.*, **62**, 11831-11839 (2014).
  26. Romero-Oliva, C.S., Contardo-Jara, V., Block, T., Pflugmacher, S., Accumulation of microcystin congeners in different aquatic plants and crops-a case study from lake Amatitlan, Guatemala. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **102**, 121-128 (2014).
  27. Wijewickrama, M.M., Manage, P.M., Accumulation of Microcystin-LR in grains of two rice varieties (*Oryza sativa* L.) and a leafy vegetable, *Ipomoea aquatica*. *Toxins*, **11**, 432 (2019).
  28. Abdullahi, H., Tanimu, Y., Akinyemi, S.A., do Carmo Bitencourt-Oliveira, M., Chia, M.A., Assessment of microcystins in surface water and irrigated vegetables in Kwaru stream, Hayin Danmani, Kaduna-Nigeria. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, **29**, 78303-78313 (2022).
  29. Redouane, E.M., Tazart, Z., Lahrouni, M., Mugani, R., Elgadi, S., Zine, H., Zerrifi, S.E.A., Haida, M., Martins, J.C., Campos, A., Oufdou, K., Vasconcelos, V., Oudra, B., Health risk assessment of lake water contaminated with microcystins for fruit crop irrigation and farm animal drinking. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, **30**, 80234-80244 (2023).
  30. Carmichael, W.W., Beasley, V., Bunner, D.L., Eloff, J.N., Falconer, I., Gorham, P., Harada, K., Krishnamurthy, T., Yu, M.J., Moore, R.E., Rinehart, K., Runnegar, M., Skullberg, O.M., Watanabe, M., Naming of cyclic heptapeptide toxins of cyanobacteria (blue-green algae). *Toxicon*, **26**, 971-973 (1988).
  31. Bouaicha, N., Miles, C.O., Beach, D.G., Labidi, Z., Djabri, A., Benayache, N.Y., Nguyen-Quang, T., Structural diversity, characterization and toxicology of microcystins. *Toxins*, **11**, 714 (2019).
  32. Lawton, L.A., Robertson, P.K., Physico-chemical treatment methods for the removal of microcystins (cyanobacterial hepatotoxins) from potable waters. *Chem. Soc., Rev.*, **28**, 217-224 (1999).
  33. Wang, X., Utsumi, M., Yang, Y., Shimizu, K., Li, D., Zhang, Z., Sugiura, N., Removal of microcystins (-LR, -YR, -RR) by highly efficient photocatalyst Ag/Ag<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> under simulated solar light condition. *Chem. Eng. J.*, **230**, 172-179 (2013).
  34. Beattie, K.A., Kaya, K., Codd, G.A., The cyanobacterium *Nodularia* PCC 7804, of freshwater origin, produces [L-Har2] nodularin. *Phytochemistry*, **54**, 57-61 (2000).
  35. Stern, A., Rotter, A., Novak, M., Filipic, M., Zegura, B., Genotoxic effects of the cyanobacterial pentapeptide nodularin in HepG2 cells. *Food Chem. Toxicol.*, **124**, 349-358 (2019).
  36. Chen, G., Wang, L., Wang, M., Hu, T., Comprehensive insights into the occurrence and toxicological issues of nodularins. *Mar. Pollut. Bull.*, **162**, 111884 (2021).
  37. Rinehart, K.L., Namikoshi, M., Choi, B.W., Structure and biosynthesis of toxins from blue-green algae (cyanobacteria). *J. Appl. Phycol.*, **6**, 159-176 (1994).
  38. Miao, H.F., Qin, F., Tao, G.J., Tao, W.Y., Ruan, W.Q., Detoxification and degradation of microcystin-LR and -RR by ozonation. *Chemosphere*, **79**, 355-361 (2010).
  39. Fischer, W.J., Altheimer, S., Cattori, V., Meier, P.J., Dietrich, D.R., Hagenbuch, B., Organic anion transporting polypeptides expressed in liver and brain mediate uptake of microcystin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **203**, 257-263 (2005).
  40. Campos, A., Vasconcelos, V., Molecular mechanisms of microcystin toxicity in animal cells. *Int. J. Mol. Sci.*, **11**, 268-287 (2010).
  41. Feurstein, D., Holst, K., Fischer, A., Dietrich, D.R., Oatp-associated uptake and toxicity of microcystins in primary

- murine whole brain cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **234**, 247-255 (2009).
42. Ge, K., Du, X., Liu, H., Meng, R., Wu, C., Zhang, Z., Liang, X., Yang, J., Zhang, H., The cytotoxicity of microcystin-LR: ultrastructural and functional damage of cells. *Arch. Toxicol.*, **98**, 663-687 (2024).
  43. Niedermeyer, T.H.J., Daily, A., Swiatecka-Hagenbruch, M., Moscow, J.A., Selectivity and potency of microcystin congeners against OATP1B1 and OATP1B3 expressing cancer cells. *PLoS One*, **9**, e91476 (2014).
  44. Maric, P., Ahel, M., Marakovic, N., Loncar, J., Mihaljevic, I., Smital, T., Selective interaction of microcystin congeners with zebrafish (*Danio rerio*) Oatp1d1 transporter. *Chemosphere*, **283**, 131155 (2021).
  45. Yoshizawa, S., Matsushima, R., Watanabe, M.F., Harada, K.I., Ichihara, A., Carmichael, W.W., Fujiki, H., Inhibition of protein phosphatases by microcystin and nodularin associated with hepatotoxicity. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **116**, 609-614 (1990).
  46. Gullledge, B.M., Aggen, J.B., Huang, H.B., Nairn, A.C., Chamberlin, A.R., The microcystins and nodularins: cyclic polypeptide inhibitors of PP1 and PP2A. *Curr. Med. Chem.*, **9**, 1991-2003 (2002).
  47. Zhou, M., Tu, W.W., Xu, J., Mechanisms of microcystin-LR-induced cytoskeletal disruption in animal cells. *Toxicon*, **101**, 92-100 (2015).
  48. Janssens, V., Goris, J., Protein phosphatase 2A: a highly regulated family of serine/threonine phosphatases implicated in cell growth and signaling. *Biochem. J.*, **353**, 417-439 (2001).
  49. McLellan, N.L., Manderville, R.A., Toxic mechanisms of microcystins in mammals. *Toxicol. Res.*, **6**, 391-405 (2017).
  50. World Health Organization (WHO), 2020. Cyanobacterial toxins: Microcystins. background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality and guidelines for safe recreational water environments, WHO, Geneva, Switzerland, pp. 5.
  51. Shi, L., Du, X., Liu, H., Chen, X., Ma, Y., Wang, R., Tian, Z., Zhang, S., Guo, H., Zhang, H., Update on the adverse effects of microcystins on the liver. *Environ. Res.*, **195**, 110890 (2021).
  52. Xu, S., Yi, X., Liu, W., Zhang, C., Massey, I.Y., Yang, F., Tian, L., A review of nephrotoxicity of microcystins. *Toxins*, **12**, 693 (2020).
  53. Wu, J.X., Huang, H., Yang, L., Zhang, X.F., Zhang, S.S., Liu, H.H., Wang, Y.Q., Yuan, L., Cheng, X.M., Zhuang, D.G., Zhang, H.Z., Gastrointestinal toxicity induced by microcystins. *World J. Clin. Cases*, **6**, 344-354 (2018).
  54. Wang, C., Gu, S., Yin, X., Yuan, M., Xiang, Z., Li, Z., Cao, H., Meng, X., Hu, K., Han, X., The toxic effects of microcystin-LR on mouse lungs and alveolar type II epithelial cells. *Toxicon*, **115**, 81-88 (2016).
  55. Chen, Y., Xu, J., Li, Y., Han, X., Decline of sperm quality and testicular function in male mice during chronic low-dose exposure to microcystin-LR. *Reprod. Toxicol.*, **31**, 551-557 (2011).
  56. Zhang, S., Du, X., Liu, H., Losiewicz, M.D., Chen, X., Ma, Y., Wang, R., Tian, Z., Shi, L., Guo, H., Zhang, H., The latest advances in the reproductive toxicity of microcystin-LR. *Environ. Res.*, **192**, 110254 (2021).
  57. Zhang, Z., Du, X., Zhang, S., Liu, H., Fu, Y., Wang, F., Zhang, H., Adverse effects of microcystins on sperm: A systematic review. *Toxicology*, **490**, 153507 (2023).
  58. Cao, L., Massey, I.Y., Feng, H., Yang, F., A review of cardiovascular toxicity of microcystins. *Toxins*, **11**, 507 (2019).
  59. Hu, Y., Chen, J., Fan, H., Xie, P., He, J., A review of neurotoxicity of microcystins. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, **23**, 7211-7219 (2016).
  60. Henri, J., Huguet, A., Delmas, J.M., Besson, A., Sanders, P., Fessard, V., Low in vitro permeability of the cyanotoxin microcystin-LR across a Caco-2 monolayer: with identification of the limiting factors using modelling. *Toxicon*, **91**, 5-14 (2014).
  61. Henri, J., Lancelleur, R., Delmas, J.M., Fessard, V., Huguet, A., Permeability of the cyanotoxin microcystin-RR across a Caco-2 cells monolayer. *Toxins*, **13**, 178 (2021).
  62. Ito, E., Kondo, F., Harada, K.I., First report on the distribution of orally administered microcystin-LR in mouse tissue using an immunostaining method. *Toxicon*, **38**, 37-48 (2000).
  63. Robinson, N.A., Pace, J.G., Matson, C.F., Miura, G.A., Lawrence, W.B., Tissue distribution, excretion and hepatic biotransformation of microcystin-LR in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **256**, 176-182 (1991).
  64. Falconer, I.R., Buckley, T., Runnegar, M.T., Biological half-life, organ distribution and excretion of 125I-labelled toxic peptide from the blue-green alga *Microcystis aeruginosa*. *Aust. J. Biol. Sci.*, **39**, 17-21 (1986).
  65. Schmidt, J.R., Wilhelm, S.W., Boyer, G.L., The fate of microcystins in the environment and challenges for monitoring. *Toxins*, **6**, 3354-3387 (2014).
  66. Pflugmacher, S., Wiegand, C., Oberemm, A., Beattie, K.A., Krause, E., Codd, G.A., Steinberg, C.E., Identification of an enzymatically formed glutathione conjugate of the cyanobacterial hepatotoxin microcystin-LR: the first step of detoxication. *Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj.*, **1425**, 527-533 (1998).
  67. Kondo, F., Ikai, Y., Oka, H., Okumura, M., Ishikawa, N., Harada, K., Matsuura, H., Suzuki, M., Formation, characterization, and toxicity of the glutathione and cysteine conjugates of toxic heptapeptide microcystins. *Chem. Res. Toxicol.*, **5**, 591-596 (1992).
  68. Wang, Q., Xie, P., Chen, J., Liang, G., Distribution of microcystins in various organs (heart, liver, intestine, gonad, brain, kidney and lung) of Wistar rat via intravenous injection. *Toxicon*, **52**, 721-727 (2008).
  69. Yoshida, T., Makita, Y., Nagata, S., Tsutsumi, T., Yoshida, F., Sekijima, M., Tamura, S., Ueno, Y., Acute oral toxicity of microcystin-LR, a cyanobacterial hepatotoxin, in mice. *Nat. Toxins*, **5**, 91-95 (1997).
  70. Fawell, J.K., Mitchell, R.E., Everett, D.J., Hill, R.E., The toxicity of cyanobacterial toxins in the mouse: I microcystin-

- LR. *Hum. Exp. Toxicol.*, **18**, 162-167 (1999).
71. Rao, P.V., Gupta, N., Jayaraj, R., Bhaskar, A.S., Jatav, P.C., Age-dependent effects on biochemical variables and toxicity induced by cyclic peptide toxin microcystin-LR in mice. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.*, **140**, 11-19 (2005).
  72. Chernoff, N., Hunter III, E.S., Hall, L.L., Rosen, M.B., Brownie, C.F., Malarkey, D., Marr, M., Herkovits, J., Lack of teratogenicity of microcystin-LR in the mouse and toad. *J. Appl. Toxicol.*, **22**, 13-17 (2002).
  73. Stoner, R.D., Adams, W.H., Slatkin, D.N., Siegelman, H.W., The effects of single L-amino acid substitutions on the lethal potencies of the microcystins. *Toxicol.*, **27**, 825-828 (1989).
  74. Stotts, R.R., Namikoshi, M., Haschek, W.M., Rinehart, K.L., Carmichael, W.W., Dahlem, A.M., Beasley, V.R., Structural modifications imparting reduced toxicity in microcystins from *Microcystis* spp. *Toxicol.*, **31**, 783-789 (1993).
  75. Svircev, Z., Lujic, J., Marinovic, Z., Drobac, D., Tokodi, N., Stojiljkovic, B., Meriluoto, J., Toxicopathology induced by microcystins and nodularin: a histopathological review. *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.*, **33**, 125-167 (2015).
  76. Vankova, D.G., Pasheva, M.G., Kiselova-Kaneva, Y.D., Ivanov, D.L., Ivanova, D.G., 2019. Mechanisms of cyanotoxin toxicity—carcinogenicity, anticancer potential, and clinical toxicology. Medical Toxicology, In: Pinar, E., Tomohisa, O (Ed), IntechOpen, Rijeka, Croatia, pp. 153-164.
  77. Faltermann, S., Grundler, V., Gademann, K., Pernthaler, J., Fent, K., Comparative effects of nodularin and microcystin-LR in zebrafish: 2. Uptake and molecular effects in eleuthero-embryos and adult liver with focus on endoplasmic reticulum stress. *Aquat. Toxicol.*, **171**, 77-87 (2016).
  78. Buratti, F.M., Manganelli, M., Vichi, S., Stefanelli, M., Scardala, S., Testai, E., Funari, E., Cyanotoxins: producing organisms, occurrence, toxicity, mechanism of action and human health toxicological risk evaluation. *Arch. Toxicol.*, **91**, 1049-1130 (2017).
  79. Runnegar, M.T., Jackson, A.R., Falconer, I.R., Toxicity of the cyanobacterium *Nodularia spumigena* Mertens. *Toxicol.*, **26**, 143-151 (1988).
  80. Namikoshi, M., Choi, B.W., Sun, F., Rinehart, K.L., Evans, W.R., Carmichael, W.W., Chemical characterization and toxicity of dihydro derivatives of nodularin and microcystin-LR, potent cyanobacterial cyclic peptide hepatotoxins. *Chem. Res. Toxicol.*, **6**, 151-158 (1993).
  81. Eriksson, J.E., Meriluoto, J.A.O., Kujari, H.P., Österlund, K., Fagerlund, K., Hällbom, L., Preliminary characterization of a toxin isolated from the cyanobacterium *Nodularia spumigena*. *Toxicol.*, **26**, 161-166 (1988).
  82. Sivonen, K., Kononen, K., Carmichael, W.W., Dahlem, A.M., Rinehart, K.L., Kiviranta, J., Niemela, S.I., Occurrence of the hepatotoxic cyanobacterium *Nodularia spumigena* in the Baltic Sea and structure of the toxin. *Appl. Environ. Microbiol.*, **55**, 1990-1995 (1989).
  83. Testai, E., Buratti, F.M., Funari, E., Manganelli, M., Vichi, S., Arnich, N., Biré, R., Fessard, V., Sialehaamo, A., Review and analysis of occurrence, exposure and toxicity of cyanobacteria toxins in food. *EFSA Support. Publ.*, **13**, 1-309 (2016).
  84. Bavithra, G., Azevedo, J., Oliveira, F., Morais, J., Pinto, E., Ferreira, I.M.P.L.V.O., Vasconcelos, V., Campos, A., Almeida, C.M.R., Assessment of constructed Wetlands' potential for the removal of cyanobacteria and microcystins (MC-LR). *Water*, **12**, 10 (2019).
  85. Gupta, N., Pant, S.C., Vijayaraghavan, R., Rao, P.V., Comparative toxicity evaluation of cyanobacterial cyclic peptide toxin microcystin variants (LR, RR, YR) in mice. *Toxicology*, **188**, 285-296 (2003).
  86. Honkanan, R.E., Codispoti, B.A., Tse, K., Boynton, A.L., Characterization of natural toxins with inhibitory activity against serine/threonine protein phosphatases. *Toxicol.*, **32**, 339-350 (1994).
  87. Heresztyn, T., Nicholson, B.C., A colorimetric protein phosphatase inhibition assay for the determination of cyanobacterial peptide hepatotoxins based on the dephosphorylation of phosphotyrosine by recombinant protein phosphatase 1. *Environ. Toxicol.*, **16**, 242-252 (2001).
  88. Robillot, C., Hennion, M.C., Issues arising when interpreting the results of the protein phosphatase 2A inhibition assay for the monitoring of microcystins. *Anal. Chim. Acta*, **512**, 339-346 (2004).
  89. Blom, J.F., Juttner, F., High crustacean toxicity of microcystin congeners does not correlate with high protein phosphatase inhibitory activity. *Toxicol.*, **46**, 465-470 (2005).
  90. Mountfort, D.O., Holland, P., Sprosen, J., Method for detecting classes of microcystins by combination of protein phosphatase inhibition assay and ELISA: comparison with LC-MS. *Toxicol.*, **45**, 199-206 (2005).
  91. Ikehara, T., Imamura, S., Oshiro, N., Ikehara, S., Shinjo, F., Yasumoto, T., A protein phosphatase 2A (PP2A) inhibition assay using a recombinant enzyme for rapid detection of microcystins. *Toxicol.*, **51**, 1368-1373 (2008).
  92. Garibo, D., Flores, C., Ceto, X., Prieto-Simon, B., Del Valle, M., Caixach, J., Diogene, J., Campas, M., Inhibition equivalency factors for microcystin variants in recombinant and wild-type protein phosphatase 1 and 2A assays. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, **21**, 10652-10660 (2014).
  93. Altaner, S., Jaeger, S., Fotler, R., Zemskov, I., Wittmann, V., Schreiber, F., Dietrich, D.R., Machine learning prediction of cyanobacterial toxin (microcystin) toxicodynamics in humans. *ALTEX*, **37**, 24-36 (2020).
  94. Lee, J.H., Shin, Y., Cho, Y.C., Estimating toxic equivalent factors for microcystin congeners using protein phosphatase inhibition assay. *J. Microbiol.*, **59**, 61-68 (2023).
  95. Wolf, H.U., Frank, C., Toxicity assessment of cyanobacterial toxin mixtures. *Environ. Toxicol.*, **17**, 395-399 (2002).
  96. Manubolu, M., Lee, J., Riedl, K.M., Kua, Z.X., Collart, L.P., Ludsin, S.A., Optimization of extraction methods for quantification of microcystin-LR and microcystin-RR in fish, vegetable, and soil matrices using UPLC-MS/MS. *Harmful*

- Algae*, **76**, 47-57 (2018).
97. Van Camp, C., Van Hassel, W.H.R., Abdallah, M.F., Masquelier, J., Simultaneous detection and quantification of aflatoxin M1, eight microcystin congeners and nodularin in dairy milk by LC-MS/MS. *Chemosensors*, **11**, 511 (2023).
  98. Van Hassel, W.H.R., Masquelier, J., Andjelkovic, M., Rajkovic, A., Towards a better quantification of cyanotoxins in fruits and vegetables: validation and application of an UHPLC-MS/MS-based method on Belgian products. *Separations*, **9**, 319 (2022).
  99. Massey, I.Y., Wu, P., Wei, J., Luo, J., Ding, P., Wei, H., Yang, F., A mini review on detection methods of microcystins. *Toxins*, **12**, 641 (2020).
  100. Abdallah, M.F., Van Hassel, W.H.R., Andjelkovic, M., Wilmotte, A., Rajkovic, A., Cyanotoxins and food contamination in developing countries: review of their types, toxicity, analysis, occurrence and mitigation strategies. *Toxins*, **13**, 786 (2021).
  101. Ahari, H., Nowruzzi, B., Anvar, A.A., Porzani, S.J., The toxicity testing of cyanobacterial toxins in vivo and in vitro by mouse bioassay: a review. *Mini Rev. Med. Chem.*, **22**, 1131-1151 (2022).
  102. Nicholson, B.C., Burch, M.D., 2001. Evaluation of analytical methods for detection and quantification of cyanotoxins in relation to Australian drinking water guidelines. National Health and Medical Research Council of Australia, Canberra, Australia, pp. 57.
  103. Hawkins, P.R., Novic, S., Cox, P., Neilan, B.A., Burns, B.P., Shaw, G., Wickramasinghe, W., Peerapornpisal, Y., Ruangyuttikarn, W., Itayama, T., Saitou, T., Mizuochi, M., Inamori, Y., A review of analytical methods for assessing the public health risk from microcystin in the aquatic environment. *J. Water Supply Res. Technol.*, **54**, 509-518 (2005).
  104. Fernandez, J.J., Candenias, M.L., Souto, M.L., Trujillo, M.M., Norte, M., Okadaic acid, useful tool for studying cellular processes. *Curr. Med. Chem.*, **9**, 229-262 (2002).
  105. Kohoutek, J., Adamovsky, O., Oravec, M., Simek, Z., Palikova, M., Kopp, R., Blaha, L., LC-MS analyses of microcystins in fish tissues overestimate toxin levels-critical comparison with LC-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.*, **398**, 1231-1237 (2010).
  106. Davies, W.R., Lam, P.K.S., Jack, R., Lam, M.H.W., Wu, R., Nugegoda, D., Optimising SPME-HPLC to determine the cyanotoxin nodularin in water: a preliminary investigation. *Australas. J. Ecotoxicol.*, **15**, 39-44 (2009).
  107. Lawton, L.A., Edwards, C., Codd, G.A., Extraction and high-performance liquid chromatographic method for the determination of microcystins in raw and treated waters. *Analyst*, **119**, 1525-1530 (1994).
  108. Wang, C., Tian, C., Tian, Y., Feng, B., We, S., Li, Y., Wu, X., Xiao, B., A sensitive method for the determination of total microcystins in water and sediment samples by liquid chromatography with fluorescence detection. *Anal. Methods*, **7**, 759-765 (2015).
  109. Kim, I.S., Nguyen, G.H., Kim, S.J., Jang, A., Qualitative analysis of the most toxic and abundant microcystin variants (LR, RR, and YR) by using LCMS-IT-TOF. *J. Indus. Eng. Chem.*, **29**, 375-381 (2015).
  110. United States Environmental Protection Agency (EPA), (2024, March 20). Detection methods for cyanotoxins. Retrieved from <https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/detection-methods-cyanotoxins>
  111. Guo, Y.C., Lee, A.K., Yates, R.S., Liang, S., Rochelle, P.A., Analysis of microcystins in drinking water by ELISA and LC/MS/MS. *J. Am. Wat. Works Assoc.*, **109**, 13-25 (2017).
  112. Pearson, L., Mihali, T., Moffitt, M., Kellmann, R., Neilan, B., On the chemistry, toxicology and genetics of the cyanobacterial toxins, microcystin, nodularin, saxitoxin and cylindrospermopsin. *Mar. Drugs*, **8**, 1650-1680 (2010).
  113. Zhou, C., Chen, H., Zhao, H., Wang, Q., Microcystin biosynthesis and toxic effects. *Algal Res.*, **55**, 102277 (2021).
  114. Lyon-Colbert, A., Su, S., Cude, C., A systematic literature review for evidence of *Aphanizomenon flos-aquae* toxigenicity in recreational waters and toxicity of dietary supplements: 2000-2017. *Toxins*, **10**, 254 (2018).
  115. Gehringer, M.M., Adler, L., Roberts, A.A., Moffitt, M.C., Mihali, T.K., Mills, T.J., Fieker, C., Neilan, B.A., Nodularin, a cyanobacterial toxin, is synthesized in planta by symbiotic *Nostoc* sp. *ISME J.*, **6**, 1834-1847 (2012).
  116. Davis, T.W., Berry, D.L., Boyer, G.L., Gobler, C.J., The effects of temperature and nutrients on the growth and dynamics of toxic and non-toxic strains of *Microcystis* during cyanobacteria blooms. *Harmful Algae*, **8**, 715-725 (2009).
  117. Paerl, H.W., Nuisance phytoplankton blooms in coastal, estuarine, and inland waters 1. *Limnol. Oceanogr.*, **33**, 823-843 (2003).
  118. Hudnell, H.K., 2008. Cyanobacterial harmful algal blooms: state of the science and research needs, In: Hundell, H. K (Ed), Springer, New York, NY, USA, pp. 619.
  119. Hou, X., Feng, L., Dai, Y., Hu, C., Gibson, L., Tang, J., Lee, Z., Wang, Y., Cai, X., Liu, J., Zheng, Y., Zheng, C., Global mapping reveals increase in lacustrine algal blooms over the past decade. *Nat. Geosci.*, **15**, 130-134, (2022).
  120. Kulabhusan, P.K., Campbell, K., Recent trends in the detection of freshwater cyanotoxins with a critical note on their occurrence in Asia. *Trends Environ. Anal. Chem.*, **32**, e00150 (2021).
  121. Chen, J., Song, L., Dai, J., Gan, N., Liu, Z., Effects of microcystins on the growth and the activity of superoxide dismutase and peroxidase of rape (*Brassica napus* L.) and rice (*Oryza sativa* L.). *Toxicon*, **43**, 393-400 (2004).
  122. Pflugmacher, S., Jung, K., Lundvall, L., Neumann, S., Peuthert, A., Effects of cyanobacterial toxins and cyanobacterial cell-free crude extract on germination of alfalfa (*Medicago sativa*) and induction of oxidative stress. *Environ. Toxicol. Chem.*, **25**, 2381-2387 (2006).
  123. Pflugmacher, S., Reduction in germination rate and elevation of peroxidase activity in *Zea mays* seedlings due to

- exposure to different microcystin analogues and toxic cell free cyanobacterial crude extract. *J. Appl. Bot. Food Qual.*, **81**, 45-48 (2007).
124. Saqrane, S., Ghazali, I.E., Oudra, B., Bouarab, L., Vasconcelos, V., Effects of cyanobacteria producing microcystins on seed germination and seedling growth of several agricultural plants. *J. Environ. Sci. Health B*, **43**, 443-451 (2008).
  125. Pflugmacher, S., Hofmann, J., Hübner, B., Effects on growth and physiological parameters in wheat (*Triticum aestivum* L.) grown in soil and irrigated with cyanobacterial toxin contaminated water. *Environ. Toxicol. Chem.*, **26**, 2710-2716 (2007).
  126. Pereira, S., Saker, M.L., Vale, M., Vasconcelos, V.M., Comparison of sensitivity of grasses (*Lolium perenne* L. and *Festuca rubra* L.) and lettuce (*Lactuca sativa* L.) exposed to water contaminated with microcystins. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **83**, 81-84 (2009).
  127. Campos, A., Redouane, E.M., Freitas, M., Amaral, S., Azevedo, T., Loss, L., Mathe, C., Mohamed, Z.A., Oudra, B., Vasconcelos, V., Impacts of microcystins on morphological and physiological parameters of agricultural plants: a review. *Plants*, **10**, 639 (2021).
  128. Cordeiro-Araujo, M.K., Chia, M.A., Arruda-Neto, J.D.T., Tornisielo, V.L., Vilca, F.Z., Bittencourt-Oliveira, M.D.C., Microcystin-LR bioaccumulation and depuration kinetics in lettuce and arugula: human health risk assessment. *Sci. Total Environ.*, **566-567**, 1379-1386 (2016).
  129. Xiang, L., Li, Y.W., Liu, B.L., Zhao, H.M., Li, H., Cai, Q.Y., Mo, C.H., Wong, M.H., Li, Q.X., High ecological and human health risks from microcystins in vegetable fields in southern China. *Environ. Int.*, **133**, 105142 (2019).
  130. Cao, Q., Steinman, A.D., Wan, X., Xie, L., Bioaccumulation of microcystin congeners in soil-plant system and human health risk assessment: a field study from Lake Taihu region of China. *Environ. Pollut.*, **240**, 44-50 (2018).
  131. Corbel, S., Mougin, C., Nelieu, S., Delarue, G., Bouaicha, N., Evaluation of the transfer and the accumulation of microcystins in tomato (*Solanum lycopersicum* cultivar MicroTom) tissues using a cyanobacterial extract containing microcystins and the radiolabeled microcystin-LR ((14)C-MC-LR). *Sci. Total Environ.*, **541**, 1052-1058 (2016).
  132. Levizou, E., Papadimitriou, T., Papavasileiou, E., Papadimitriou, N., Kormas, K.A., Root vegetables bioaccumulate microcystins-LR in a developmental stage-dependent manner under realistic exposure scenario: the case of carrot and radish. *Agric. Water Manag.*, **240**, 106274 (2020).
  133. Ministry of Food and Drug Safety (MFDS), (2023, January 19). All 130 samples of rice, radish, and cabbage tested negative for microcystins (press release). Retrieved from <https://impfood.mfds.go.kr/CFBBB02F02/getCntntsDetail?cntntsSn=503331>
  134. Korean Federation for Environmental Movement (KFEM), (2024, March 20). Microcystin, a carcinogen, detected again in rice... An urgent investigation and management plan must be established, Retrieved from <https://kfem.or.kr/waterandriver/?idx=17911766&bmode=view>
  135. Korean Federation for Environmental Movement (KFEM), (2024, March 20) World Water Day Press Conference – ‘Carcinogens and reproductive toxicity’ green algae toxicity detected in Nakdong River rice, Retrieved from <https://kfem.or.kr/waterandriver/?idx=17911708&bmode=view>
  136. Daegu MBC, (2024, March 20). [After listening to it] A poisonous river, Nakdong River | Big Bunker, Retrieved from <https://dgmbc.com/article/5Gq2txhuDzPesADD>
  137. Xiao, F.G., Zhao, X.L., Tang, J., Gu, X.H., Zhang, J.P., Niu, W.M., Necessity of screening water chestnuts for microcystins after cyanobacterial blooms break out. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **57**, 256-263 (2009).
  138. Chia, M.A., Auta, Z.Z., Esson, A.E., Yisa, A.G., Abolude, D.S., Assessment of microcystin contamination of *Amaranthus hybridus*, *Brassica oleracea*, and *Lactuca sativa* sold in markets: a case study of Zaria, Nigeria. *Environ. Monit. Assess.*, **191**, 569 (2019).
  139. United States Environmental Protection Agency (EPA), 2015. Drinking water health advisory for the cyanobacterial microcystin toxins. (EPA 820-R-15-100), Washington D.C., USA.
  140. Heinze, R., Toxicity of the cyanobacterial toxin microcystin-LR to rats after 28 days intake with the drinking water. *Environ. Toxicol.*, **14**, 57-60 (1999).
  141. Ministry of Environment, (2023, July 2). Expansion of water quality monitoring items for cyanotoxins and shellfish toxins in drinking water (press release). Retrieved from <http://27.101.216.208/home/web/board/read.do?pagerOffset=0&maxPageItems=10&maxIndexPages=10&searchKey=title&searchValue=%EB%A8%B9%EB%8A%94%EB%AC%BC+%EC%A1%B0%EB%A5%98%EB%8F%85%EC%86%8C+%EB%B0%8F+%EA%B9%94%EB%94%B0%EA%B5%AC+%EA%B4%80%EB%A0%A8+%EC%88%98%EC%A7%88%EA%B0%90%EC%8B%9C%ED%95%AD%EB%AA%A9+%ED%99%95%EB%8C%80&menuId=10525&orgCd=&boardId=1610760&boardMasterId=1&boardCategoryId=&decorator=>
  142. National Health and Medical Research Council (NHMRC), 2011. Australian drinking water guidelines paper 6 national water quality management strategy, National Health and Medical Research Council (NRMCC), National Resource Management Ministerial Council, Commonwealth of Australia, Canberra, Australia.
  143. Ministry of Health, 2017. Consolidation of standards on the actions and health services of the unified health system, Brasilia, Brazil.
  144. Government of Canada, (2024, March 20). Guidelines for Canadian drinking water quality: guideline technical document – cyanobacterial toxins. Retrieved from [https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-guideline-technical-document-cyanobacterial-toxins-document.html#1\\_0\\_Guideline](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-guideline-technical-document-cyanobacterial-toxins-document.html#1_0_Guideline)
  145. Ministry of Health of China, Standardization Administra-

- tion of China, 2022. National standard of the people's republic of China—standards for drinking water quality (GB 5749–2022), Beijing, China.
146. French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES), 2020. Anses opinion on the update of the risk assessment on the presence of cyanobacteria and their toxins in drinking water, recreational water and water intended for professional and recreational fishing activities. Paris, France.
  147. New Zealand Legislation, 2022. Water services (drinking water standards for New Zealand) regulations 2022, Wellington, New Zealand.
  148. Lim, M.H., Tay, H.S.M., Devotta, D.A., Mowe, M.A., Mitrovic, S.M., Risk management of cyanotoxins in Singapore. *J. Water Resour. Prot.*, **12**, 512-525 (2020).
  149. Ministry of Health and Consumption, 2003. Health criteria for the quality of water for human consumption. Madrid, Spain.
  150. Republic of Turkey Ministry of Agriculture and Forestry, 2019. Regulation on quality and purification of drinking water supply water. Official gazette number: 30823, Ankara, Turkey.