

식품유래 다환성 방향족 탄화수소의 구조적 특징과 대사산물의 반응성

김 현 정
생물공학연구부

1. 머리말

인류역사상 가장 주된 사망원인인 암은 산업이 발달함에 따라 그 발생 경향이 달라지고 있다. 어떤 종류의 암은 선진국에서는 현저히 발병율이 감소하고 있으나 또 다른 종류의 암은 급격히 발생빈도가 증가하고 있다. 폐암, 유방암, 전립선암, 결장암, 직장암등이 그것인데 흡연, 잘못된 식습관 그리고 작업장 또는 환경에서 오는 유해화학물질에 의하여 발암의 위험성이 점차 증가하고 있다. 지난 반세기에 걸쳐 암의 발생원인 구명, 항암제 개발, 유전자 치료법, 화학적 암예방법등 광범위한 분야에 걸쳐 집중적인 연구가 지속되었음에도 불구하고 암은 아직까지도 인류의 생명을 위협하는 가장 큰 원인이 되고 있다. 암의 예방 뿐만 아니라 넓게는 환경위해로부터 우리 자신을 보호하기 위해서는 발암원에 대한 이해가 필요하므로 본고에서는 여러 종류의 발암물질 중 환경오염물질 및 식품의 가열산물에서 널리 발견할 수 있는 다환성 방향족 탄화수소에 대하여 주로 구조적 특징과 대사산물의 반응성을 중심으로 서술하고자 한다.

2. 환경적 요인에 의한 발암물질

암 발생 과정의 분자 생물학적 기전은 아직도 명확하게 정립되어 있지는 않지만 대부분은(60-90%) 흡연, 알코올, 음식 및 공해물질을 포함한 환경적 요인에 의해 발생되는 것으로 알려져 있다. 이러한 환경적 요인에 포함되어 있는 외인성 독성 물질들은 암을 일으킬 경우 발암물질(chemical carcinogen)으로 분류되고 있으며 이에 대한 분류는 1977년에 제안되어 국제기구(IARC)에서도 받아들여지고 있다. 발암물질은 다음의 표 1에서와 같이 분류되고 있다.

한편 음식중에 존재하는 발암성물질은 오염물질, 천연성분 그리고 조리가공 중에 생성된 성분의 3가지로 나눌 수 있다. 식물성 식품의 천연 발암성 물질로는 safrol, estragole, methyleugenol 및 관련 화합물(root beer, 후추), hydrazine류(버섯류), furocoumarine류(psoralen유도체; celery, parsley, parsnip), solanine 및 chaconine(감자), quercetin 및 관련 flavonoid(많은 식품), quinine류 및 전구체(많은 식품), theobromine(코코아 홍차), pyrrolizidine 알칼로이드(많은 식품), vicine 및 convicine(fava bean), allyl isothio-

표 1. 발암물질의 분류

분 류	특 징
DNA 반응성 발암물질 (genotoxic carcinogen)	
Activation-independent carcinogen	DNA와 직접 작용하는 친전자성 물질(electrophile) direct-acting 또는 primary carcinogen이라고도 함 자연계에서는 발견되지 않으며 일반적으로 alkylating agent를 말함
Activation-dependent carcinogen	대사작용에 의한 활성화를 거쳐 DNA와 작용함 procarcinogen 또는 secondary carcinogen이라고도 함 천연물질 또는 합성품에서 발견됨 식품에서 발견되는 대부분의 발암물질이 이에 속함
무기물	DNA에 직접 손상을 주거나 DNA복제에 변화를 주는 무기원소가 이에 속함
후천적 발암물질 (epigenetic carcinogen)	
촉진제 (promotor)	휴면상태에 있는 신생세포를 종양으로 진전되도록 하는 물질, 단독으로는 발암물질이라 할 수 없음 유기염소계 농약, 담즙산, 사카린, tryptophan 대사산물 등이 이에 속함
세포독소 (cytotoxin)	세포의 사멸을 일으키는 물질이나 이에 보상적으로 세포의 비정상적인 증식이 일어나 암으로 발전됨, chelate화제가 이에 속함
호르몬 조절제 (hormone modifier)	내분비기관의 생리를 혼란시켜 종양세포를 증가시키는 것으로 알려지고 있음 estradiol, diethylstilbestrol, amitriazole(제초제) 등이 이에 속함
면역억제제 (immunosuppressor)	기관 이식후 사용하는 면역 억제제 (purine 유사물질)는 virus 유도, 기관이식 또는 metastatic 신생물을 자극하여 leukemia나 lymphoma를 일으키지만 solid tumor는 만들지 않음
고체물질 (solid state)	플라스틱, 석면과 같은 고체는 오랜 잠복기간을 거쳐 sarcoma를 생성시킴
기 타	암의 생성을 촉진하나 DNA와 공유결합을 하는 등의 작용기작이 규명되지 못함 clofibrate(hypolipidemic drug, peroxisome proliferator로 알려짐), phthalate ester(plasticizer), dioxane, 벤젠(유기용매), 할로젠화 탄화수소등이 이에 속함

cyanate(겨자, 고추냉이), gossypol(목화씨), sterculic acid 및 malvalic acid(목화씨 기름), anagryne(루빈 콩), sesquiterpine lactone류(많은 식물), phorbol ester류(Euphorbiaceae과 식물), canavanine(알팔파 나물)등이 있다. 조리식품 중의 발암성 물질로는 polycyclic aromatic hydrocarbon(탄 식품:숯불구이 고기), nitrosamine류(절임식품, 훈연제품), protein pyrolysate(가열식품, 갈변물질)등이 있고 식품중의 발암성 오염물질로는 잔류농약, 중금속, 식품첨가물, 공업약품등이 있다.

3. 다환성 방향족 탄화수소(Polycyclic Aromatic Hydrocarbon)

조리가공 중 생성되는 유해성분중에서 다환성 방

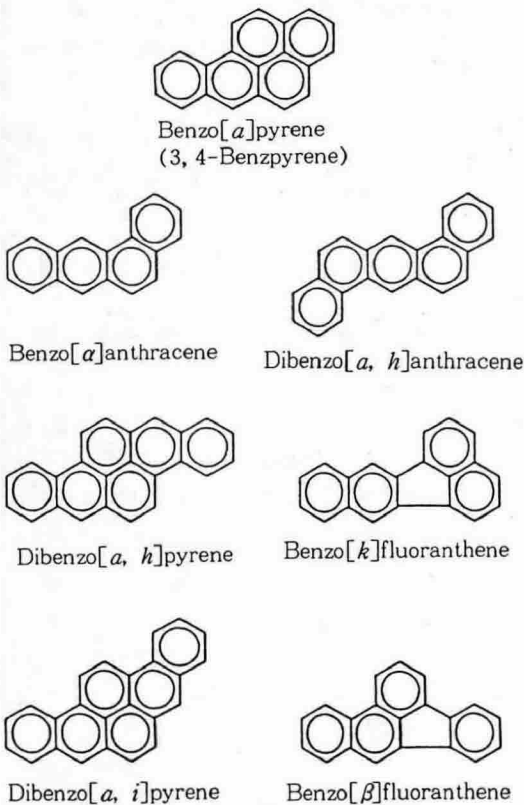


그림 1 열분해산물 PAH들의 화학구조

향족 탄화수소(polycyclic aromatic hydrocarbons; 이하 PAH라고 함)는 산소가 부족한 상태에서 식품이나 유기물을 가열할 때 생기는 tar상 물질의 구성성분이다. PAH의 생성은 300℃ 또는 그 이상의 고온에서 촉진되며 식품의 조리온도는 이러한 온도에 쉽게 접근될 수 있다. 또한 훈연된 식품에서는 나무나 다른 연료를 태울 때 생성된 PAH가 제품에 오염되는 것으로 알려져 있다.

이들 PAH는 구조는 비슷하지만 광범위한 생리적 활성을 지니고 있기 때문에 매우 관심이 집중되고 있는 화학적 발암원이다. 이들이 생체내에서 효과를 나타내기 위해서는 반드시 대사적으로 활성화되어야 한다. 이 활성화 과정에는 모든 외인성 독성물질들이 체외에 배출되기 위해 보다 극성인 상태로 되는 hydroxylation단계와, 이의 전단계로 복잡한 산화적 대사과정이 포함되며 이 과정의 부

표 2. 식품 중 benzo[*a*]pyrene의 농도

식품군	식품명	함량(ppb)
훈연어류	뱀장어	1.0
	청어	1.0
	송어	6.6
	대구	4.5
훈연육류	햄	0.7-55.0
	양고기	21-107
	소시지	0.7-2.9
직화구이육류	베이컨	3.6
	햄버거	11.2
	돼지고기	7.9
	닭고기	3.7
	불고기	5.8-8.0
기타식품	갈비	10.5
	시금치	7.4
	콩	3.1
	곡류	0.2-4.1
	다류	3.9-21.3
	커피	0-15.0

산물로서 화학적 발암원이 만들어진다. 모화합물이 대사적으로 활성화된 후 형성된 반응성이 높은 중간산물은 체내 및 시험관내에서 세포독성을 비롯한 탄화수소의 생체내 효과를 나타내게 된다. 즉, PAH가 대사적으로 활성화되기 위해서는 산화적 대사를 거쳐 친전자적 중간산물로 전화되어야 한다. 여러 PAH의 경우 체내에서 대사되어 일종의 epoxide가 형성되는데 이들은 반응성이 높은 대사 산물로서 결국 발암성, 돌연변이성, 세포독성을 나타내는 원인으로 생각되고 있다. 열분해산물로부터 분리된 PAH들의 구조는 그림 1에 나타낸 바와 같다. 이들은 모두 발암성이 있는 것으로 밝혀졌고 그중에서도 benzo[a]pyrene(또는 3,4-benzene)은 발암성이 매우 강하기 때문에 가장 많은 관심을 끌고 있다. 일부식품에서 감지되는 식품중의 benzo[a]pyrene의 농도는 다음의 표 2와 같다.

4. 다환성 방향족 탄화수소(PAH)의 대사적 활성화

PAH로 이루어진 물질은 매우 다양하며, coal tar뿐 아니라 담배연기, 내연기관의 배출가스 및 식품을 비롯한 유기물의 연소과정중에 검출되는 많은 발암물질이 이에 포함된다. PAH들은 화학적으로는 안정하지만 생체내에서 마이크로솜 산화효소에 의해 여러 대사과정을 거쳐 변화된다. 그중 가장 잘 연구된 것이 강력한 발암물질인 benzo[a]pyrene이다. Benzo[a]pyrene의 대사에 있어서 주된 반응은 주로 aromatic ring에서 일어나는 hydroxylation반응 및 hydroxyl기와 glucuronic acid 또는 sulfate기와의 포함반응이다. 이 hydroxylation반응은 주로 epoxide중간체를 통하여 이루어진다. 처음에는 소위 K-region에 형성되는 epoxide가 주목을 끌었다. Benzo[a]pyrene 및 다른 PAH들에 있어서도 이들 epoxide는 모화합물보다 발암작용이 더 강하며 K-region은 PAH 분자중 전자적 활성이 가장 강한부분으로 특별히 관심이 집중되었으나, 다른 발암성 PAH에서는 이부분이

발견되지 않았다. 이에 다른 부위에 형성된 epoxide를 계속 연구한 결과 현재는 dihydrodiol 대사산물의 소위 bay-region에 형성된 epoxide가 중요한 발암물질로 추정된다.

5. 발암성 다환성 방향족 탄화수소 (PAH)의 구조적 특징

여러 PAH의 발암성 대사산물들의 공통점을 조사한 결과 공통적인 구조를 가지고 있음이 밝혀졌다. Phenanthrene의 C4와 C5사이의 입체적으로 숨겨진 부분(bay region)을 시조로 하여 이와 같은 위치에 형성된 PAH의 diol-epoxide가 PAH의 궁극적인 발암물질로 대두되었다(그림 2). 이와 같은 주장은 bay region epoxide가 non bay region epoxide에 비해 발암성이 높았고, benzo[a]anthracene의 유도체중 bay region diol epoxide를 block하도록 치환된 것이 발암성이 가장 낮았다는 실험 결과등에 의해 뒷받침되고 있다. Benzo[a]pyrene 및 다른 발암성의 PAH는 공통적으로 구조가 동일한 평면내에 있는데, 이 평면적인 구조로 인해 DNA분자내로 쉽게 유입되어 핵산과의 반응이 용이해진다. 아울러 또다른 구조적인 특징으로 saturated benzo ring과 bay region 9,10-epoxide group이 benzo[a]pyrene의 발암성에 필요하며 benzo ring에 위치한 hydroxyl group은 불필요한 것으로 보고되었다.

6. 다환성 방향족 탄화수소(PAH) 대사산물의 반응성

여러 PAH는 promutagenic, procarcinogenic prototype물질로서 독성을 나타내기 위해서는 대사적으로 활성화되어야 한다. 이 발암물질은 DNA와 결합하여 DNA adduct를 생성한다. 7,8-dihydrodiol대사산물은 마이크로솜 효소에 의하여 활성화되면, benzo[a]pyrene이나 다른 benzo[a]pyrene대사산물보다도 더 광범위하게 DNA와 결

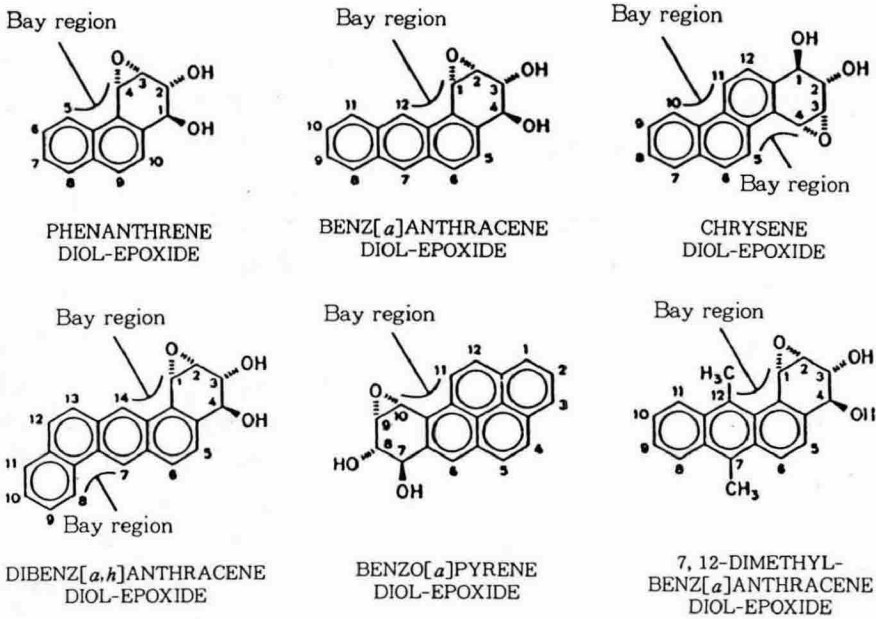


Chart 23. Structures of bay-region diol-epoxides of several polycyclic aromatic hydrocarbons.

그림 2 여러 다환성 방향족 탄화수소의 bay-region diol-epoxide의 구조

합한다. 이 결합체는 benzo[*a*]pyrene에 노출된 배양세포에서 생성된 물질과 유사하다. 또한 합성한 benzo[*a*]pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide를 시험하더라도 세균뿐만 아니라 포유동물에서도 변이 발생작용이 강하게 나타난다. 생체내에서 benzo[*a*]pyrene에 의해 형성되거나 배양세포에서 얻어진 DNA adduct를 연구한 결과에 의하면, K-region의 4,5-epoxide체가 강력한 변이원성을 지니기는 하나, DNA와 공유결합을 하는 것은 7,8-diol-9,10-epoxide체임을 알 수 있다. Benzo[*a*]pyrene의 7,8-epoxide 및 7,8-dihydrodiol은 발암작용이 있지만, 4,5- 와 9,10-epoxide는 그렇지 않다. 이와 같은 결과로부터 epoxide hydratase에 의해 7,8-epoxide가 dihydrodiol로 대사되고, 이것은 mixed-function oxidase에 의해 더욱 산화되어 diol-epoxide로 되는 것이 최종 발암물질 생성의 필수 과정임을 알 수 있다. Benzo[*a*]

pyrene의 최종 대사산물로 알려진 benzo[*a*]pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide(BPDE)는 cellular macromolecule에 강하게 binding하여 carcinogenic transformation되도록 한다.

Benzo[*a*]pyrene을 포함한 PAH는 활성화에 필요한 마이크로솜 효소만 공급된다면, 시험관내에서도 핵산과 공유결합을 한다. 정제된 효소에 의한 benzo[*a*]pyrene의 대사연구를 통하면 CYP450 dependent monooxygenase에 의하여 benzo[*a*]pyrene은 phenol류 및 quinone류로 대사되며, epoxide hydrolase에 의해 oxide가 dihydrodiol로 대사된다. 이 중 quinone은 친전자적이며 세포의 거대분자와 반응한다. 한편 hydro-quinones 및 quinones의 전자가 2개 환원된 대사산물은 비교적 안정하며 포함반응에 의해 즉시 배출되는 등 다양한 경로를 통해 대사된다.

7. 맺음말

다환성 방향족 탄화수소는 배기가스, 담배연기, 식품의 가열 분해물등에 널리 존재하며 우리 생활에서 밀접하게 접할 수 있는 물질이다. 위에서 소개한 바와 같이 대사적으로 활성화될 경우 DNA와 단백질 등 생체의 거대분자와 반응하여 정상적인 정보전달을 차단하여 궁극적으로는 발암원으로써 작용한다. 최근 환경과 건강에 대한 관심이 급격히 고조되고 있으며 이들 오염 물질 나아가 발암물질로부터 인류를 보호하는 것이 당면 과제이다. 1970년대 중반, 미국 국립 암연구소에 의해 대두된 화학적 암예방(Cancer chemoprevention)이란 용어는 기존의 항암제를 이용한 암세포의 치료(Chemotherapy)와는 전혀 다른 개념의 새로운 암 조절전략 연구로서 일차적으로 정상인을 대상으로 하기 때문에 당연히 독성이 없는 안전한 화학 물질을 염가에 공급할 수 있어야 한다. 식품은 이러한 점을 고려할 때 인류가 오랫동안 경험적으로 안전성을 확인하였기 때문에 가장 적합한 대상이라고 할 수 있다. 이에 암연구자, 식품관련 연구자등 많은 연구자들이 식품을 이용한 화학적 암예방 대해 관심을 갖고 다양한 연구가 진행되고 있다. 이는 식품의 여러 가지 특성을 고려할 때 당연히 귀결지어지는 연구분야라고 생각된다. 아울러 이들 환경 및 식품기원의 오염 독성물질 또는 발암물질의 위해성을 정확히 파악하고 식품성분의 광범위한 생리적 조절활성에 대한 체계적이고 다각적인 연구가 계속되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- Food Toxicology, a perspective on the relative risks, Steven L. Taylor and Richard A. Scanlan edi., Marcel Dekker, Inc., 1989
- Introduction of Microsomal Enzymes by Foreign Chemicals and Carcinogenesis by Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: G. H. A. Clowes Memorial Lecture., Allan H. Conney, Cancer Research, 42, 4875-4917, 1982
- Pius Joseph and Anil K. Jaiswal:NAD(P)H:quinone oxidoreductase, DT diaphorase) specifically prevents the formation of benzo[a]pyrenequinone-DNA adducts generated by cytochrome P4501A1 and P450 reductase, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 8413-8417, August, 1994
- Shen K. Yang and B. D. Silverman edi.: Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Carcinogenesis(Vol II), CRC press, Inc., 1988
- What causes Cancer?, Dimitrios Trichopoulos, Frederick P. Li and David J. Hunter, Scientific American, Sep, 80-87, 1996
- 고석태외:독물학, 정문사, 1993
- 식품을 이용한 화학적 암예방, 서 영준, 식품과학과 산업, 30(1), 59-63, 1997
- 이서래:식품의 안전성 연구, 이화여자대학교출판부, 1993