

4-(Nitrobenzyl)Pyridine에 의한 에폭시드 및 알킬화합물의 변이원성 잠재력에 대한 구조활성 및 광화학효과의 연구

김재현[†] · 엄애선^{*}

동덕여자대학교 자연과학대학 보건관리학과
^{*} 한양대학교 생활과학대학 식품영양학과

Photosensitization Effect and Structure-Activity on Mutagenic Potential by 4-(Nitrobenzyl)Pyridine (4-NBP) Test, of Epoxides, Olefins and Alkylating Agents

Jae Hyoun Kim[†] and Ae Son Om^{*}

Department of Health Science, School of Natural Science, Dongduk Women's University

^{*} Department of Food and Nutrition, School of Human Ecology, Hanyang University

(Received 25 March 2001 ; Accepted 29 May 2001)

ABSTRACT

This paper reviews the results of a series of efforts to develop structure-activity models for slow-reacting chemicals and olefins whose toxicity may be enhanced by the ultraviolet radiation. Photoinduced toxicity of 14 compounds was found to be a different result of competing factors of structure, having carbon-carbon double bonds. To mimic the biological consequences of photooxidative damage in mammalian cells, the photochemical mutagenicity of 14 chemicals was tested in the CAS. Simple olefins were photochemically mutagenic or carcinogenic with irradiation, increasing the alkylating activity from zero level to 0.87(abs/gram) for styrene, 0.25 for 1-butene, 0.11 for 1-hexene, respectively, whereas no photochemical mutagenicity was observed with 1-octene in the absence of the CAS. Oxide compounds, however, showed a decreasing trend of photoalkylating activities in the presence or absence of the CAS. We found that the the structure-activity relationship was not applicable to our data.

Keywords : UV, phototoxicity, mutagenic, NBP, structure-activity, alkylating activity

I. 서 론

단순구조의 올레핀들과 올레핀에 해당되는 에폭시드화합물들은 유기합성의 중간체로 사용되며 그밖에 세제, 훈증제, 살균제, 화장품 및 의약품분야에서 많이 사용되고 있다. 이들의 유해화학물질들은 유전학적 상호반응을 통하여 1,2-epoxide를 생성하고, DNA나 nucleoside와 결합하여 결합물을 생성하며 잠재적으로 안정한 발암성과 변이원성을 나타내게 되어 생물학적 시스템에 위험을 노출한다.¹⁻⁴⁾

일부 지방족 에폭시드화합물들은 변이원성이나 발암성을 나타내는 것으로 알려져 있다. ethylene oxide의 발암성과 변이원성이 밝혀지고,⁵⁻⁷⁾ propylene oxide도 발암성과 변이원성이 있다는 것이 증명되었다.⁸⁻¹¹⁾ Ames박테리아에 의한 변이원성 실험결과에 의하여 aliphatic epoxides들이 변이원성이라는 것이 밝혀진 바 있었으며,¹⁴⁾ 변이원성과 발암성에 대한 실험자료의 근거가 부족하나 styrene¹⁵⁻¹⁷⁾ 과 styrene oxide¹⁸⁻¹⁹⁾의 변이원성과 발암성이 발표되기도 했다. a-chloroacetophenone은 tear gas로 쓰이며 호흡기, 피부를 통하여 몸에 침투하며 자극성이 있는 물질이다. Dieldrin은 살충제 Aldrin의 부산물이며 1950대부터 1974년까지 면화, 과일작물등에 사용하였으며 개미나 모기를 살충하기 위하여 사용

[†]Corresponding author : Department of Health Science, School of Natural Science, Dongduk Women's University.
Tel : 02-940-4000, Fax : 02-940-4182
E-mail : callme@hanmail.net

되었다. 흡입이나 피부접촉으로 침투하며 발암성이 있다.²⁰⁾ Busulfan은 암치료에 사용에 사용되며 이상 골수증식성에 대한 치료제로 많이 사용되었으며 세포독성이 있는 것으로 밝혀지고 동물세포실험에서 발암성이 확인되었다.²¹⁻²²⁾

4-NBP(4-(4-Nitrobenzyl)pyridine)는 알킬화 물질을 검출하는데 화학적인 반응물질로 처음쓰였는데 에폭시드 유도체를 4-NBP와 반응시켜 강한 반응성을 확인하였으며,²³⁻²⁴⁾ 4-NBP와의 반응을 standard 실험관내 실험결과와 비교분석하기도 하였다.²⁵⁾ NBP 반응시험은 산소와 pH를 고려한 수정된 방법으로 발전하였으나²⁶⁾ 가스상태의 산소를 이용하여 정량적으로 실험하기에는 문제가 있었으며 시간이 많이 걸리는 것이 단점이다. 후에, 동물의 MFO 산화효소 모방하기 위하여 산소대신 과산화수소를 사용하여 많은 24개의 화합물을 시험하였다.²⁷⁾ 이 CAS(Chemical Activation System)시스템은 인산완충용액속에서 과산화수소, 아스코르빈산, 제1철이온, 그리고 EDTA를 사용하였으며 실험결과로 반응성 친전자체인 수산화 라디칼에 의하여 반응이 활성화되는 것을 발견하였으며, 에폭시드 및 그의 올레핀들의 반응성이 확인 되었다.²⁸⁾ 이러한 이유로 CAS가 없이 직접적인 방법이나 NBP-CAS는 빠르고 값이 저렴하게 발암성이나 변이원성을 예측하여 생물학적인 실험을 거치지 않고 간접적으로 QSAR(Quantitative Structure Activity Relationship)을 밝히는데 유용하다.

화학물질 구조식으로부터 그 물질의 물리화학적 특성이나 유해성을 예측하는 구조활성관계(QSAR) 모델은 실제 시험자료가 부족한 환경독성분야 연구²⁹⁻³¹⁾, 화학물질 관리 및 기준화학물질의 유해성평가 우선순위 설정³²⁾ 등에 유용하게 쓰이고 있다.²⁹⁾ 환경영향평가에서는 미생물분해성, BCF(생농축지수), 산화등 독성 및 생태독성 등을 예측하기 위하여 QSAR이 사용되고 있다.

최근의 성층권의 오존파괴로 인한 UV의 노출의 중요성과 그에 따른 물질들의 안전성에 관심이 대두되고 있다. 피부암의 발생이 빈번함에 따라서 의약품이나 화장품의 차광용성분의 광독성여부에 관심이 집중되고 있다. 빛에 의한 발암성이나 변이원성이 나타나지 않아도 빛에 의한 발암성이나 변이원성의 효과가 나타나는 다중고리 화합물(PAH)이 대표적으로 많다. 광자에너지는 일정한 파장의 범위에서 DNA분자나 광활성자에 의하여 전자 전달 혹은 에너지 전달에 의하여 흡수되며, 산소는 삼중항 활성화에 대한 제일 적합한 분자이기 때문에 산소에 의하여 매개되는

반응들이 가장 중요하다. 여기된 산소분자(1O_2)의 에너지가 매우 작기 때문에 근자외선/가시광선 근처에서 에너지전달과정이 잘 일어난다. 광활성자의 화학적 역할은 UV조사를 받으면 여기상태에서 삼중항상태를 거쳐 저기상태의 산소(3O_2)를 활성화된산소(1O_2)로 변화시켜 반응을 촉진 시킨다. 광조사에 의한 발암성과 변이원성의 독성가능성이 제기되면서³³⁻³⁵⁾ 약품이나 화장품의 독성시험이 많이 시도되고 있다.³⁶⁻³⁷⁾ 최근에는 다중고리화합물에 대한 광조사와 QSAR의 환경독성의 연계성 연구가 시도되었다.³⁸⁻⁴²⁾

본 연구에서는 반응성이 작은 시료들을 광조사하며, DNA에 대한 알킬화반응의 모델인 CAS를 이용하여 광조사의 반응성효과를 실험하였다. 따라서 알킬화 반응성이 광조사에 의하여 더욱 활성화 될 수 있다는 가설하에 반응성의 척도인 발암성과 변이원성의 상승작용을 알아보고, 아울러 화학적 구조(QSAR), 실험독성치등과의 연관성을 규명함으로써 CAS를 이용한 광조사방법이 실험시료들의 변이원성에 대한 간접적인 추측방법이 될 수 있는지를 모색하고자 한다.

II. 실험방법

1. Direct Alkylation(CAS활성화가 없는 NBP 시험)

0.2 M 농도(pH 4.0)의 sodium acetate-acetic acid 완충용액, 3.0 mL를 10 mL 테스트 실험관에 넣고, 물 3.0 mL, 아세톤에 녹인 5%(w/w)의 4-(4-Nitrobenzyl)pyridine 1.0 mL를 넣은 다음 증류수로 7 mL가 되도록 채웠다. 각 농도의 시료화합물용액 1 mL를 넣고 튜브를 단단히 막고 그리고 나서 광반응기에 15분동안 조사한 후에, 끓는 진탕기속에서 20분간 반응을 시킨 후에 얼음 속에서 급속냉각시켰으며, 0.6 mL의 에틸 아세테이트/아세톤(5:2, v/v)을 넣고 5 N의 수산화 나트륨 1.0 mL를 넣었다. 혼합기위에서 30 초 동안 격렬히 흔든 다음, 분리깔때기속에서 유기층을 분리하여 수산화 나트륨을 넣은 다음 정확히 1.75 분 후에 540 nm의 파장에서 흡광도를 읽었다. 공시료는 시료화합물을 제외한 모든 시료를 넣은 후에 암실에서 같은 방법으로 시행하였으며 공시료의 흡광도를 고려하였다(실험결과는 Table 3에 나타나 있다).

2. Indirect Alkylation(CAS활성화가 있는 NBP test)

0.1 M 인산 완충용액(monobasic pH 4.5) 3.0 mL 와 0.15 M 황산철 0.1 mL, 1.0 M 아스코르빈산 0.1

mL를 넣고 EDTA의 농도는 10 mM로 고정시켰으며 아세톤 용매속에 녹아있는 시료 2 mL와 0.5 M의 히드라진을 2.0 mL를 넣은 다음 9.79 M의 과산화 수소를 0.8 M이 되도록 넣었으며, 각 시료농도의 용액 1 mL를 넣고 반응물을 테프론이 입혀진 마개로 막은 다음 상하로 혼합하였다. 그리고 나서 광반응기에 15 분동안 조사한 후에, 반응시료들을 37°C에서 15분간 항온한 다음 다시 꺼내어 1.0 mL의 4-NBP/아세톤 넣고 끓는 물에 20분 동안 반응을 시켰다. 20분 후에 얼음 속에서 냉각한 후에 0.6 mL의 에틸 아세테이트/아세톤을 넣고 마지막으로 5 M 수산화 나트륨 1.0 mL를 넣었다. 위와 같은 방법으로 혼합기위에서 30 초동안 격렬히 흔든 다음 분리칼때기속에서 유기층을 분리하여 흡광도계의 540 nm의 파장에서 흡광도를 측정하였다. 실험결과는 Table 3에 나타나 있다.

3. Photosensitization

실험방법 1과 2의 방법에서 실험원료의 혼합이 이루어진 후에 다음과 같은 방법으로 광반응기에 노출시켰으며 실험방법 1, 2에 기술한 바와같이 15분간 노출시켰다. Merry-go-round 반응기에는 12개의 10 watt용 blacklamp(General Electric. Co.)를 장착하였으며 빛의 파장은 350 nm이며, 준비된 시료용액 시험관들은 같은 빛의 양을 흡수하게 회전운동을 하는 merry-go-round에 위치시켰다. 각각의 농도에 대한 시료는 3개로 하여 같은 조건하에서 악티노메타로 p-nitro-acetophenone (PNAP)/pyridine을 사용하여 빛의 강도를 동시에 측정하였다. 측정에는 불꽃

이온검출기(FID:flame ionization detector)를 장착한 GC(영인과학)를 이용하였다. 광조사의 경우에도 CAS가 있을 때 및 CAS가 없을 때 모두 실험하였으며 Table 3에 나타나 있다.

4. QSAR 자료

이 논문에서는 QSAR에 대한 자료는 ISIS/DRAW (MDL CO.) 프로그램을 사용하여 구조를 그려서 PASS(Prediction of Activity Spectra for Substance, Institute of Biomedical Chemistry Russian Academy of Medical Sciences) 구조특성 자료인 발암성(carcinogen), 변이원성(mutagen), 태아기형성(teratogen) 및 광화학활성자(photosensitizer)를 얻었으며 Pa(활성치)와 Pi(비활성치)로 나타내었다(Table 4). LC₅₀ 및 LD₅₀의 실험자료는 Tomes Plus database(Tomes Plus database, 1997, Micromedex Inc. U. S. A.)에서 인용하였다(Table 1).

III. 결과 및 고찰

1. CAS가 없을 때 UV조사시 알킬화반응도

일반적으로 CAS가 없이 광조사를 했을 때 ethylene oxide, propylene oxide, 1,2-epoxy butane, 1,2-epoxy hexane과 1,2-epoxy octene, styrene oxide의 알킬화 반응도는 대체로 감소하였으나 styrene, 1-butene, 1-Hexene등의 광반응도는 모두 증가하였다. 이중결합이 광조사에 의하여 활성화 되어

Table 1. Experimental values of LD50 and LC50 obtained from database(Thomes Plus database)

chemical name	LD50(mg/kg)		LD50(ppm,4h)
	oral(경구)	dermal(경피)	inhalation(흡입)
시험동물	rat/mouse	rabbit	rat/mouse
ethylene oxide	72/	-	800/836
propylene oxide	380/440	1500	4000/1740
1,2-epoxy butane	500/	2100	-
1,2-epoxy hexane	-	-	-
1,2-epoxy octane	-	-	-
styrene oxide	2000/1500	890	-
styrene	2650/316	-	12000 mg/m ³ /4h
1-butene	-	-	-
1-hexene	-	-	/4 ppb/2h
1-octene	-	-	-
alpha-chloroacetophenone	50/139	-	/59 mg/m ³
p-chloroacetophenone	/1207	-	/1752 mg/m ³ /15M
busulfan	/110	-	-
dieldrin	38.3/38	250	13 mg/m ³ /

-data not available

oxirane ring을 형성하여 친전자체(electrophile)로 작용하는 것으로 추측된다. a-chloroacetophenone과 p-acetophenone의 활성도도 20%정도 증가하였다. a-chloroacetophenone과 Busulfan의 상승작용은 이미 발암성과 변이원성이 동물실험에서도 나타난 결과와 일치하였다(Table 1). 에폭시드화합물의 반응의 크기는 ethylene oxide>propylene oxide>a-chloroacetophenone>1,2-epoxy butane>Busulfan>1,2-epoxy hexane >1,2-epoxy octane>styrene>styrene oxide>1-butene>1-hexene>Dieldrin>p-chloroacetophenone>1-octene의 순서로 감소하였으나 올레핀을 제외한 나머지 화합물들의 반응도의 순서는, 광조사를 하지 않았을 경우와 일치하지 않았다(Table 2 및 Table 3 참조).

2. CAS에서의 UV조사시 알킬화 반응도

CAS가 없을 때와 마찬가지로 ethylene oxide, propylene oxide, 1,2-epoxy butane의 알킬화 반응도는 약간 증가하였으며 1,2-epoxy hexane, 1,2-epoxy octane 및 styrene oxide들은 큰 변화가 없었으며 CAS활성화에서와 달리 올레핀 중 styrene을 제외하고는 1-Butene, 1-Hexene의 반응도는 감소하였다. a- 및 p-acetophenone들의 활성도는 10% 정도 감소하였다. Busulfan의 반응도는 10%가량 증가하였고 Dieldrin의 반응도는 23% 감소하였다. 알킬화 반응의 크기는 a-chloroacetophenone > Busulfan > ethylene oxide > propylene oxide > 1,2-

epoxy butane > 1,2-epoxy hexane > 1,2-epoxy octane > styrene oxide > p-chloroacetophenone > styrene > Dieldrin > 1-butene > 1-hexene > 1-octene의 순서로 감소하였다(Table 2 및 Table 3 참조).

3. Light intensity의 결정

조사된 빛의 세기는 PNAP화합물을 사용하여 논문에 제시된 actinometry 실험을 수행하여 9.5×10^{-5} Einstein.sec⁻¹.L⁻¹로 계산되었다.⁴⁴⁾

Table 1에는 화합물들의 독성에 관련된 데이터베이스로부터 흡입, 경구, 경피에 대한 인용된 LD₅₀값과 LC₅₀값이 나타나 있다. Table 2에는 실험에 의한 NBP 실험의 인용자료가, Table 3에는 광학적 알킬화 반응도의 실험결과가, Table 4에는 컴퓨터소프트웨어를 이용한 PASS프로그램에 의한 생물학적인 QSAR값(teratogen, carcinogen, mutagen, photosensitizer)이 나타나 있다. Table 4에서 표의 상위의 값인 Pi값은 활성(active)일 때의 값이며, 하위값 Pi는 비활성치(inactive)를 나타낸다.

Table 1의 자료는 다른 문헌들의 실험에 의한 측정치이며²⁸⁾, 모든 화합물들의 알킬화 반응도는 투여량(dose)에 비례하여 증가하였다. 예측한 바와같이 실험에서 에폭시드의 화합물은 직접적인 독성을 나타내었다. CAS없이도 에폭시드 화합물들의 친전자성 활성을 나타내었으며 CAS 존재하에서는 반응도가 감소하였다. 실험결과 직접적 반응도가 대사효소들에 의해서 감소되었음을 보고한 바 있다.⁴³⁾ 알킬화

Table 2. Alkylating Activities of Testing compounds with and without CAS²⁸⁾

Compound	Absorbance/gram	Absorbance/gram	
	without CAS	with CAS	
	x	x ± SD	
Ethylene oxide	1.67×10^2	1.67×10	±2.01
Propylene oxide	1.08×10	5.47	±2.28 × 10 ⁻¹
1,2-Epoxy butane	4.99	2.91	±6.54 × 10 ⁻²
1,2-Epoxy hexane	2.08	1.22	±2.16 × 10 ⁻²
1,2-Epoxy octane	1.24	6.91×10^{-1}	±3.12 × 10 ⁻²
Styrene oxide	0.71	3.86×10^{-1}	±2.17 × 10 ⁻²
styrene	0.00	6.54×10^{-4}	±9.50 × 10 ⁻⁶
1-Butene	0.00	5.25×10^{-3}	±1.83 × 10 ⁻⁴
1-Hexene	0.00	2.97×10^{-3}	±1.28 × 10 ⁻⁴
1-octene	0.00	1.43×10^{-3}	±1.94 × 10 ⁻⁵
a-Chloroacetophenone	5.53	1.64×10^2	±4.87 × 10
p-Chloroacetophenone	6.47×10^{-4}	3.08×10^{-3}	±2.80 × 10 ⁻⁴
Busulfan	1.02	3.22×10	±1.86 × 10
Dieldrin	9.66×10^{-3}	3.45×10^{-3}	±9.90 × 10 ⁻⁵

values shown are means(X) ± SD(N=3)

Table 3. Photoalkylating Activities of Testing compounds with and without CAS

Compound	Absorbance/gram without CAS ×	Absorbance/gram with CAS × ± SD
Ethylene oxide	1.36×10^2	$1.52 \times 10 \pm 3.66$
Propylene oxide	0.94×10	$\pm 4.21 \times 10^{-1}$
1,2-Epoxy butane	2.86	$\pm 3.78 \times 10^{-1}$
1,2-Epoxy hexand	1.99	$\pm 5.34 \times 10^{-1}$
1,2-Epoxy octane	1.08	$\pm 8.32 \times 10^{-2}$
Styrene oxide	0.63	$\pm 5.12 \times 10^{-2}$
styrene	0.87	$\pm 4.73 \times 10^{-3}$
1-Butene	0.25	$\pm 4.63 \times 10^{-3}$
1-Hexene	0.11	$\pm 3.62 \times 10^{-3}$
1-octene	0.00	$\pm 6.91 \times 10^{-5}$
a-Chloroacetophenone	7.53	$\pm 1.47 \times 10$
p-Chloroacetophenone	8.45×10^{-4}	$\pm 2.96 \times 10^{-4}$
Busulfan	1.32	$\pm 2.15 \times 10^{-1}$
Dieldrin	9.13×10^{-3}	$\pm 6.92 \times 10^{-5}$

values shown are means(X) ±SD(N=3)

Table 4. QSAR data from PASS program

	teratogen	carcinogen	mutagenic	photosensitizer
Ethylene oxide	$P_a : 0.250$ $D_i : 0.169$	$P_a : 0.259$ $D_i : 0.069$	-	-
propylen oxide	-	0.335 0.047	0.243 0.044	-
1,2-Epoxy butane	-	0.167 0.135	0.132 0.115	0.075 0.050
1,2-Epoxy hexane	-	-	0.222 0.052	0.072 0.058
1,2-Epoxy octane	-	-	0.200 0.062	0.079 0.040
styrene oxide	-	0.174 0.127	0.147 0.100	-
styrene	-	0.477 0.023	0.164 0.087	0.522 0.002
1-butene	-	0.285 0.062	0.195 0.065	0.104 0.016
1-hexene	-	-	-	0.120 0.011
1-octene	-	-	-	0.120 0.011
a-chloroacetophenone	0.489 0.047	0.437 0.030	0.345 0.023	-
p-chloroacetophenone	0.374 0.083	0.176 0.124	-	-
Busulfan	0.558 0.031	0.490 0.022	0.198 0.063	-
Dieldrin	0.885 0.006	0.850 0.005	0.500 0.012	-

- data not available

반응의 속도는 친전자체의 분자구조와 관련이 있다고 알려졌다: (1) 에폭시드의 변이원성은 분자길이가 클수록 감소한다. (2) 변이원성 활동도는 전자를 끌러들이는 치환기에 의하여 증가한다. (3) 극성 에폭시드는 변이원성이 크다. 이러한 사실이 농도, 분배상 수와의 관계로 이미 잘 설명이 되었다.

Table 1에서 보는 바와 같이, a-chloroacetophenone, Busulfan 및 Dieldrin의 LC₅₀(inhalation)의 상대적 독성값이 큰 것으로 간주되며 것으로 나타나 있으며 나머지 화합물들의 독성치는 상대적으로 10² 배까지 작은 것을 알 수 있다.

Table 2에서는 CAS에서는 a-chloroacetophenone의 반응도가 가장 크며 ethylene oxide와 Busulfan의 반응도가 비슷하며, 에폭시드의 순서로 작아지고 있으며 Table 3에는 CAS가 없을 때는 ethylene oxide의 크기가 가장 크며, CAS가 없을 때는 a-chloroacetophenone 및 Busulfan의 크기가 가장 두드러지고 있다.

Table 4는 PASS에 의한 독성자료 값을 나타내고 있다. Teratogenicity의 알킬화 반응의 크기는 Dieldrin>Busulfan>a-Chloroacetophenone>p-Chloroacetophenone>Ethylene oxide의 순서로 나타났으며, carcinogenicity는 Dieldrin>Busulfan >a-Chloroacetophenone의 순서로 에폭시드와 올레핀들은 상대적으로 수치가 낮았다. Mutagenicity도 역시 Dieldrin의 수치가 가장 높았으며 다음은 a-chloroacetophenone이며 다른 화합물들의 값들은 비슷하였다. 광학적 활성도의 순서는 대부분 이중결합의 수가 많은 스티렌이 가장 큰 값을 가지며, 1-hexene과 1-octene이 에폭시드화합물보다 광학적 활성도값이 크게 나타난다. 이러한 사실은 styrene이 변이원성 물질이나 발암성 물질으로서의 잠재성을 보여주며, 또한 1-hexene이나 1-octene도 styrene에 비하여 작지만 활성화의 가능성을 보여주고 있다.

그러나 반응성이 작다고 알려진 시험시료의 광조사에 의한 결과(CAS 및 CAS 없을 때)와 문헌자료를 결과를 비교할 때 광반응의 효과가 크지 않은 특징이 있으며 에폭시드 및 올레핀 화합물들은 30%이내의 증가율을 보이고 있다.

IV. 결 론

본연구에서는 광학적인 NBP실험으로 반응성이 다양한 화합물에 광조사를 하여 그들의 광활성 효과와 QSAR의 상관관계, 및 인용한 독성자료와의 상관관

계를 비교한 결과, 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 인용된 데이터(Table 2)에 대한 반응성이 적은 물질도 광조사에 의하여 반응성이 다소 나타났으며 이중결합의 올레핀화합물에서 반응성이 약간 증가하는 것이 관찰되었다.

2. CAS존재하에서는 CAS대사(activation)에 의하여 광조사에 관계없이 대부분 알킬화반응도가 줄어드는 것이 관찰되었으며, 일반적으로, CAS가 없을 때는 대부분의 화합물의 알킬화 반응도가 감소하여 CAS에 의하여 비활성화 되었으며, 광조사를 했을 경우에도 광조사가 없을 때보다 크게 증가하지 않았다.

3. PASS 자료에 의한 QSAR는 직접적으로 비교분석하기가 어려우나 일반적인 경향을 비교하기 위하여 참고가 되었으며, 특이하게도 광학적활성자(photosensitizer)의 값이 가장 큰 styrene의 광학적 알킬화 반응도가 증가하여 광발암성과 광변이원성의 가능성을 보여주었다. CAS 존재하에서 광학적 알킬화 반응도의 변화가 없는 chloroacetophenone들과 busulfan의 QSAR데이터는 일치하는 유사한 경향을 보여주고 있다.

4. LD₅₀ LC₅₀에 대한 독성자료의 부족과 광화학적 활성도가 매우 작아 상대적 비교가 어려웠으며 부분적으로 비교한 결과 상관성을 추론 할 수 없었다.

참 고 문 헌

- 1) Ames, B.N., McCann, J. and E. Yamasaki : Dietary carcinogens and anticarcinogens. *Mutat. Res.*, **31**, 347-354, 1975.
- 2) Ehrenberg, L. and S. Hussain : Genetic toxicology of some important epoxides. *Mutat. Res.*, **86** : 1-113, 1981.
- 3) Turchi, G., Bauer, C., Bronzetti, G., Citti, L., Fassina, G.G., Gervassi, P.G., Lippi, A, Nieri, R. and A. Abbondandolo : Mutagenicity of 3 structurally related epoxides with defined stereochemical configuration, in *Saccharomyces Cerevisiae* and in V79 Chinese hamster cells. *Mut. Res.* **117**, 213-224, 1983.
- 4) Solomon, J.J. : Cyclic adducts and intermediates induced by simple epoxides. *IARC Sci. Publ.*, **150**, 123-135, 1999.
- 5) ICPEMC : Report of ICPEMC task group on the differentiation between genotoxic and non-genotoxic carcinogens. *Muta. Res.*, **133**, 1-49,

- 1984.
- 6) Nilsson R., Molholt, B. and E.V. Sargent : Quantitative assessment of a human carcinogenic potency for propylene oxide. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **14**(3), 229-244, 1991.
 - 7) Walker, V.E., WU K.Y., Upton, P.B., Ranasinghe, A., Schelle,r N., Cho, M.H., Vergnes, J.S. Skopek, T.R. and J.A. Swenberg : Biomarkers of exposure and effect as indicators of potential carcinogenic risk arising from in vivo metabolism of ethylene to ethylene oxide. *Carcinogenesis*, **21**(9), 1661-1669, 2000.
 - 8) Bootman J, Lodge DC, and H.E Whalley : Mutagenic activity of propylene oxide in bacterial and mammalian systems. *Mutat Res.*, **67** : 101-112, 1979.
 - 9) Voogd, C.E., Van der Stell, J.J. and J.J.J.A.A. Jacobs : The mutagenic action of aliphatic epoxides. *Mut. Res.*, **89**, 269-282, 1981.
 - 10) Rios-Blanco, M.N., Plna, K., Faller, T., Kessler, W., Hakansson K, Kreuzer PE, Ranasinghe A, Filser JG, Segerback D, Swenberg JA. Propylene oxide : mutagenesis, carcinogenesis and molecular dose. *Mutat Res.* 1997 Oct 31;380(1-2) : 179-97. Review.
 - 11) Nilsson, R., Molholt, B., Sargent, E.V. : Quantitative assessment of a human carcinogenic potency for propylene oxide. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **14**(3), 229-44,1991.
 - 12) Fishbein, L. : Potential carcinogenic and mutagenic industrial chemicals. I. Alkylating agents. *J. Toxicol. Environ. Health*, **6**(5-6), 1133-77, 1980.
 - 13) Hemminki, K. and A. Hesso : Reaction products of styrene oxide with guanosine in aqueous media. *Carcinogenesis*, **5**(5), 601-607, 1984.
 - 14) Einisto, P., Hooberman, B.H., and J.E. Sinsheimer : Base-pair mutations caused by six aliphatic epoxides in Salmonella typhimurium TA100, TA104, TA4001, and TA4006. *Environ. Mol. Mutagen.*, **21**(3) : 253-7, 1993.
 - 15) Sugiura, K. and M. Goto : Mutagenesis of styrene oxide derivatives on bacterial test systems : relationship between mutagenic potencies and chemical activity. *Chem. Biol. Interact.* **35**, 71-91, 1981.
 - 16) Bardodej Z. : Styrene, its metabolism and the evaluation of hazards in industry. *Scand. J. Work Environ. Health. Suppl* **2**, 95-103, 1978.
 - 17) Roberfroid, M., Poncelet, F., Lambotte-Vandepaer, M., Duverger-Van Bogaert, M., de Meester, C. and M. Mercier : Acute biotoxic effect of styrene on rat liver. Correlation with enzyme-mediated mutagenicity of benzpyrene and acrylonitrile. *Scand. J. Work Environ. Health*, **2**, 163-8, 1978.
 - 18) Khudoley VV, Mizgireuv I, Pliss GB. The study of mutagenic activity of carcinogens and other chemical agents with Salmonella typhimurium assays : testing of 126 compounds. *Arch Geschwulstforsch.* 1987;57(6) : 453-62.
 - 19) Kaur S, Hollander D, Haas R, Burlingame AL. Characterization of structural xenobiotic modifications in proteins by high sensitivity tandem mass spectrometry. Human hemoglobin treated in vitro with styrene 7,8-oxide. *J Biol Chem.* 1989 Oct 15;264(29) : 16981-4.
 - 20) Battershill JM, Fielder RJ. Mouse-specific carcinogens : an assessment of hazard and significance for validation of short-term carcinogenicity bioassays in transgenic mice. *Hum Exp Toxicol.* 1998 Apr;17(4) : 193-205, 1998.
 - 21) Bishop J.B. and J.S. Wassom : Toxicological Review of Busulfan(Myleran). *Mut. Res.* **168**, 15-45, 1986.
 - 22) Strobel, R., Greb, W. and G. Rohrborn : Studies on the detection of chemical carcinogens using a mammalian cell transformation assay. A correlated study of BHK cell transformation and bacterial mutagenicity. *Arch. Toxicol. Suppl.*, **4**, 84-7, 1980.
 - 23) Eugene, S., Bender, D.F., Hauser, T.R., Wilson, J.R. and J.E. Meeker : Five new methods for the spectrometric determination of alkylating agents including some extremely sensitive autocatalytic methods. *Anal. Chem.* **35**(10), 1479-1486, 1963.
 - 24) Agarwal, S.C., Van Duuren B.L. and T.J. Kneip : Detection of epoxides with 4-(4-nitrobenzyl) pyridine. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **23**, 825-829, 1970.

- 25) Nelis, H.J.C.F., Airy, S.C. and J.E. Shinsheimer : Comparison of the alkylation of nicotinamide and 4-(4-Nitrobenzyl)pyridine for the determination of aliphatic epoxides. *Anal. Chem.*, **54**, 213-216, 1982.
- 26) Archer, M.C., and V.W.S. Eng : Quantitative determination of carcinogens and mutagens as alkylation agents following chemical activation. *Chem. Biol. Interact.* **33**, 207-214, 1981.
- 27) Thomas, J.J., Kim, J.H. and D.M. Mauro : 4-(4-Nitrobenzyl)pyridine tests for alkylating agents following chemical oxidation activation. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **22** : 219-227, 1992.
- 28) Kim, J.H. and J.J. Thomas : Use of 4-(Nitrobenzyl)pyridine(4-NBP) to test mutagenic potential of slow-reacting epoxides, their corresponding olefins, and other alkylating agents. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **49**, 879-885, 1992.
- 29) Blaha, L, Damborsky, J. and M. Nemecek : QSAR for acute toxicity of saturated and unsaturated halogenated aliphatic compounds. *Chemosphere*, **36**(6) : 1345-1365, 1998.
- 30) Bradbury, S.P. : Predicting modes of toxic action from chemical structure : an overview. *SAR QSAR Environ. Res.*, **2**(1/2), 89-104, 1994.
- 31) Sabjic, A. : Chemical topology and ecotoxicology. *Sci. Total Environ.*, **110**, 197-220, 1991.
- 32) Verhaar, H.J., van Leeuwen, C.J. Bol, J. and J.L. Hermens : Application of QSARs in risk management of existing chemicals. *SAR QSAR Environ. Res.*, **2**(1/2), 39-58, 1994.
- 33) Averbeck, D. : Carcinogenesis induced by UV and Ionizing Radiation. *Annals de Physique*, **22**, Suppl. C1, 157-168, 1997.
- 34) De Flora, S., Camoirano, A., Izzotti A., D'Agostini F. and C. Bannicelli : Photoactivation of Mutagens. *Carcinogenesis*, **10**(6), 1089-1097, 1989.
- 35) Jacobs, A., Avalos, J., Brown, P. and J. Wilkin : Does Photosensitivity Predict Photocarcinogenicity? *Internat. J. Toxicol.* **18**(4), 191-198, 1999.
- 36) Henderson L, Fedyk J. and C. Bourner : Photomutagenicity assays in bacteria : factors affecting assay design and assessment of photomutagenic potential of para-aminobenzoic acid. *Mutagenesis*, **9**(5), 459-465, 1994.
- 37) Dean S.W., Lane M., Dunmore R.H., Ruddock S.P., Martin C.N. Kirkland D.J. and N. Loprieno : Development of assays for the detection of photomutagenicity of chemicals during exposure to UV light--I. Assay development. *Mutagenesis*, **6**(5), 335-341, 1991.
- 38) Mekenyan, O.G., Ankley, G.T., Veith, G.D. and D.J. Call : QSAR for Photoinduced Toxicity : I. Acute Lethality of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons to *Daphnia magna*, *Chemosphere*, **28**, 567-582, 1994.
- 39) Mekenyan, O.G., Ankley, G.T., Veith, G.D. and D.J. Call : QSARs For Photoinduced Toxicity of Aromatic Compounds. *SAR and QSAR in Environ. Research* **4**, 139-145, 1995.
- 40) Mekenyan, O.G., Ankley, G.T., Veith, G.D., Call, D.J.(). Photo-Induced Toxicity of PAHs : QSAR Models and Environmental Significance, *Ecotoxicological Issues*, 263-271.
- 41) Veith, G.D., Mekenyan, O.G., Ankley, G.T., D.J. Call. : A QSAR Analysis of Substituent Effects on the Photo-Induced Acute Toxicity of PAHs. *Chemosphere*, **30**, 2129-2142, 1995.
- 42) Mallakin, A., McConkey, B. J., Maio, G., McKibben, B, Sneikus, V., Dixon, D. G. and Greenberg, B. M. (1999) Impacts of Structural Photomodification on the Toxicity of Environmental Contaminants : Anthracene Photooxidation Products. *Ecotox. Environ. Safety*. **43** : 204-212.
- 43) Hardin, B.D., Schuler, R.L., McGinnis, P.M., Niemeier, R.W. and R.J. Smith : Evaluation of propylene oxide for mutagenic activity in 3 *in vitro* test systems. *Mutat. Res.*, **117**, 337-344, 1983.
- 44) Dulin, D. and T. Mill : Development and evaluation of sunlight actinometers. *Environ. Sci. Technol.*, **6**, 815-819, 1982.