



생물정보학 기법을 이용한 혼합물질 독성기전 연구

OSHRI

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



연구보고서

생물정보학 기법을 이용한 혼합물질 독성기전 연구

임 경 택

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



요약문

- 연구기간 2021년 01월 ~ 2021년 11월
- 핵심단어 생물정보학, 혼합물질, 독성, 기전
- 연구과제명 생물정보학 기법을 이용한 혼합물질 독성기전 연구

1. 연구배경

본 연구에서는 사회적 이슈가 된 각 공정별 혼합물질의 노출에 대한 혼합유해성, 독성병리 기전 등을 빅 데이터(Big Data)를 비롯한 생물정보학(Bioinformatics) 기법 및 새로운 지식정보 분석을 통해 과학적 설명을 가능하게 하고, 공정별 혼합물질 독성영향의 Key events relationships(KER) 및 독성병리 기전을 설명함으로써 사회이슈에 부응하고 향후 만성·발암성 흡입 독성시험·연구의 변화를 이끌어낼 수 있는 기반이 되고자 하였다. 구체적으로는 반도체 제조, 그라비아 인쇄, 건설업 도장 공정 등 다양한 화학물질 취급 공정에서 발생할 수 있는 혼합물질의 독성 및 특정장기에서의 질환 예측을 위함이다.

2. 주요 연구내용

반도체 제조, 그라비아 인쇄 및 도장 공정(건설업종 중)에서 발생하는 화학물질의 조합화에 따른 지식기반(Knowledge-based) 자료검색(Data mining) 분석으로, 자료 수집 및 Grouping(target organ, common effect/AO, common specific mode of action/AOP), 증거가중치

(Weight of evidence; WoE)에 근거하여 자료를 체계화하고, Google scholar, PubMed, ScienceDirect 등의 문헌검색을 통한 화학물질 상호간 작용기전, 화학물질과 생체반응(단백질, 유전자, 세포소기관 등) 관련 연구결과물을 검색하여 각 공정에서 발생하는 혼합물질 구성 조합화에 따른 유전자 발현 분석(Differential gene expression analysis) 및 Comparative Toxicogenomics Database(CTD) 등을 이용한 화학물질 독성유전체 발현 분석을 수행하고, KEGG DB 등에서 검색한 데이터를 분석, 혼합물질 관련 특정 유전자, 단백질 등에 관련된 특정 pathway 상의 유전자들 및 여러 단백질 간의 상호작용(Protein-Protein Interactions)을 고찰하였다.

반도체 제조업의 경우 주요 독성을 나타내는 여러 가지 화학물질의 조합 중에서 질산(nitric acid), 아세톤(acetone), 에탄올(ethanol) 및 이소프로필알콜(isopropyl alcohol) 이었으며, 추후 기체-액체 경계(air-liquid interface; ALI) 시스템에서 세포를 성장시키면서 화학물질을 노출시키는 in vitro 시험 등을 통해 이를 검증하는 연구가 후속되어야 할 것으로 판단된다. 그라비아 인쇄공정의 경우 주요 독성을 나타내는 여러 가지 화학물질의 혼합 중에서 ethanol과의 혼합물질이 가장 의심되었으며, 추후 시험관 내(in vitro) 및 생체 내(in vivo) 시험 등을 통해 ethanol을 포함한 혼합물질의 cancer와 neurodegeneration을 검증하는 연구가 후속되어야 할 것으로 판단된다. 건설업 중 도장 공정의 경우 주요 독성을 나타내는 여러 가지 화학물질의 혼합 중에서 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등 10가지의 화학물질 혼합물과 더불어 Portland cement 성분물질도 또한 독성을 유발하는 것으로 의심되었으며, 추후 시험관 내(in vitro) 및 생체 내(in vivo) 시험 등을 통해 이들 화학물질을 포함한 혼합물질의 atherosclerosis, neurodegeneration 및 respiratory sensitization을 검증하는 연구가 후속되어야 할 것으로 판단된다.

3. 연구 활용방안

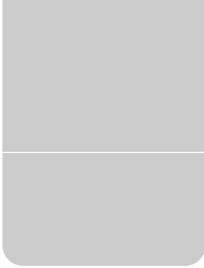
- 새로운 노출평가 모델, 체외 접근 방식, Omics 관련 도구, 칩 상의 장기 및 3차원 세포 배양, in silico 방법, 역학 및 실험 방법을 포함한 모든 경로에 걸쳐 기술 및 방법론의 개발과 더불어 그것들의 공동 사용 모델은 혼합물질의 위험성평가와 우려 혼합물질의 우선순위를 재고할 것이다. 일반적으로, 이러한 모든 증거들의 조합사용은 AOP, 특히 정량적 AOP에 대한 더 나은 이해를 가져오고, 따라서 혼합물질 독성에 대한 더 나은 통찰에 기여하게 될 것이다.
- 혼합물질 유해성 예측을 위한 작용방식(MOA) 분류 및 주요사건(KE)의 우선순위 결정에 본 연구방법이 활용될 수 있을 것이다.
- 흡입독성연구 및 시험의 대상물질 우선순위 결정에 활용할 수 있으며,
- 학회 및 학술지 논문발표에 활용할 예정이다.

4. 연락처

- 연구책임자 : 산업안전보건연구원 시험기획부 부장 임경택
 - ☎ 042) 869. 8541
 - E-mail rim3249@kosha.or.kr

목 차

I. 서론	1
1. 연구배경	3
2. 혼합물질 노출에 관한 연구동향	6
3. 연구목적 및 필요성	8
1) 연구목적	8
2) 관련 선행연구에 대한 내용분석	9
3) 반도체 제조업의 개요	10
4) 그라비아 인쇄공정의 개요	11
5) 건설업 각 공정의 개요	12
6) 화학물질의 상호작용	13
7) 연구목표	16
II. 연구방법	17
1. 연구내용 및 방법	19
2. 각 공정별 화학물질 정리 및 상호작용 기전 파악	21



목 차

3. 전문가 자문회의	21
4. 자료 활용의 승인	22
Ⅲ. 연구결과	23
1. 연구수행을 위한 각 업종 화학물질의 조합화	25
2. 전문가 자문회의(1·2차) 의견반영	26
3. 반도체 제조공정의 화학물질	28
4. 그라비아 인쇄공정의 화학물질	37
5. 건설업 중 도장 공정의 화학물질	42
6. 혼합물질 AOPs에서의 KER 및 기전	55
7. 기전 검증을 위해 필요한 실증실험 제안	59

IV. 고찰	69
1. 혼합물질의 환경 노출	71
2. 혼합물질의 직업적 노출(결정형 실리카의 경우를 중심으로) ..	75
3. 혼합물질 유해성 연구의 미래	77
4. 작업장에서 유해 혼합물질을 제거하고 노동자를 보호하기 위한 조치들 ...	80
5. 혼합물질 독성발현경로 및 작용 방식(Mode of action)	85
6. 생물정보학 프로그래밍의 응용	88
7. 미래 전망	89
8. 연구결과의 공단 연구사업 적용성	91
9. 연구의 제한점	95
V. 결론	97

목 차

참고문헌	101
Abstract	113
부록	115
1. 반도체 제조 화학물질 대표 AOP 및 혼합물질 상호 기전 (AOP 200 관련)	117
2. 그라비아 인쇄공정 화학물질 대표 AOP 및 혼합물질 상호 기전 (AOP 260 관련)	142
3. 건설업 중 도장 공정 화학물질 대표 AOP 및 혼합물질 상호 기전 (AOP 260 관련)	173
4. Portland cement 화학물질 대표 AOP 및 혼합물질 상호 기전 ..	200

표 목차

〈표 I-1〉 건설현장의 작업공정별 유해인자	13
〈표 I-2〉 길항작용의 분류	15
〈표 III-1〉 반도체 공정에서 노출될 수 있는 주요 화학물질들	28
〈표 III-2〉 반도체 공정 노출 주요 화학물질들의 혼합 독성발현경로(AOP) ..	31
〈표 III-3〉 반도체 제조업 혼합물질 노출에 의한 유전자 발현 및 관련 pathway-질병	33
〈표 III-4〉 반도체 제조업 혼합물질 노출로 인해 발생 가능한 독성발현경로들 (AOP-Wiki에서)	33
〈표 III-5〉 “Breast cancer”와 관련된 AOPs(AOP-Wiki에서)	34
〈표 III-6〉 그라비아 인쇄공정에서 노출될 수 있는 주요 화학물질들	37
〈표 III-7〉 그라비아 인쇄공정 혼합물질 노출에 의한 유전자 발현, pathway 및 질병들	38
〈표 III-8〉 AOP-Wiki에서의 neurodegeneration 관련 독성발현경로들	42
〈표 III-9〉 건설업 중 도장 공정에서 노출될 수 있는 주요 화학물질들 (Silica의 AOP 포함)	43
〈표 III-10〉 건설업 중 도장 공정 노출 주요 화학물질들의 혼합 독성발현경로 (AOP)	44
〈표 III-11〉 건설업 중 도장 공정 혼합물질 노출에 의한 유전자 발현 및 관련 pathway-질병	45
〈표 III-12〉 Portland cement 구성성분의 GHS 분류 및 관련 AOP, pathway-질병	46

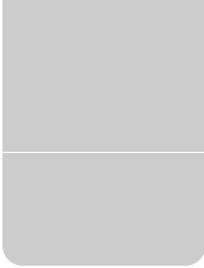


표 목차

〈표 III-13〉 AOP 237_“Secretion of inflammatory cytokines after cellular sensing of the stressor leading to plaque progression”	47
〈표 III-14〉 Key events relationship 정리	51
〈표 IV-1〉 주요 생화학 경로 데이터베이스 목록들	78
〈표 IV-2〉 여러 단백질 간의 상호작용(PPI) 소프트웨어 및 웹사이트 목록들	86
〈표 IV-3〉 중장기 연구·시험 실행 제안	93

그림목차

[그림 I-1] 그라비아 인쇄의 원리(크기 12pt)	12
[그림 I-2] 화학물질의 상호작용 기전(크기 12pt)	14
[그림 II-1] Elsevier Pathway Studio 자료활용의 승인 e-mail	22
[그림 III-1] 각 업종 노출 공정별 화학물질 유해성 등의 조합화	25
[그림 III-2] AOP-Wiki에서의 독성발현경로 모식도	32
[그림 III-3] 반도체 제조업 혼합물질로 인해 발생 가능한 질병 (breast cancer) pathways	36
[그림 III-4] 그라비아 인쇄공정 노출 주요 화학물질들의 혼합 독성발현경로 (AOP)	38
[그림 III-5] AOP-Wiki에서의 독성발현경로 모식도	39
[그림 III-6] AOP-Wiki에서의 liver cancer 관련 독성발현경로들	40
[그림 III-7] 그라비아 인쇄공정 혼합물질로 인해 발생 가능한 질병 (Neurodegeneration) pathways	41
[그림 III-8] Neurodegeneration을 일으키는 독성발현경로(AOP 260)	48
[그림 III-9] Respiratory sensitization의 AOP_39 모식도 및 기전 설명도	49
[그림 III-10] Respiratory hypersensitivity의 AOP_39	50
[그림 III-11] 반도체 제조업에서 노출되는 혼합물질에 의한 단백질 간 상호작용 및 공통 pathways	52
[그림 III-12] 그라비아 인쇄공정에서 노출되는 혼합물질에 의한 단백질 간 상호작용 및 공통 pathways	53

그림목차

[그림 Ⅲ-13] 건설업 중 도장 공정에서 노출되는 혼합물질에 의한 단백질 간 상호작용 및 공통 pathways	54
[그림 Ⅲ-14] 혼합물질 AOPs에서 Neurodegeneration 관련 KER 및 기전 ..	55
[그림 Ⅲ-15] 혼합물질 AOPs에서 Respiratory hypersensitivity(예로서, asthma) 관련 KER 및 기전	56
[그림 Ⅲ-16] 반도체 제조업(라인별) 혼합물질 노출로 인한 독성발현 기전 모식도	57
[그림 Ⅲ-17] 그라비아 인쇄공정 혼합물질 노출로 인한 독성발현 기전 모식도	58
[그림 Ⅲ-18] 건설업 중 도장 공정과 시멘트 혼합물질 노출로 인한 독성발현 기전 모식도	59
[그림 Ⅳ-1] 연구결과물의 흡입독성연구센터 사업화 제안	92

I. 서론



I. 서론

1. 연구배경

개인위생 용품, 식품 및 수질 오염 물질, 대기 오염, 직업적 노출, 살충제, 의약품 등 환경의 다양한 원인으로부터 우리 삶 전반에 걸쳐 수많은 화학물질에 노출되기 때문에 혼합물질에 대한 노출은 이미 일상적인 현실이 되었다. 그리고 다른 많은 화학물질의 외부 노출은 유전학 및 후성 유전적 변화를 반영하는 심리적, 질병 또는 영양적 요인과 같은 비화학적 환경 요인의 영향을 많이 받는다. 단일 화학물질과는 달리 혼합물질의 노출 연구 및 위해도 평가와 관련된 많은 연구자들의 노력이 활발히 추진되고 있으며, 이러한 노력을 통해 독성 혼합물질의 주요 문제에 대해 상당한 진전이 이루어 졌거나 진행 중에 있다(Rider and Simmons, 2018).

화학물질 노출이 인간의 질병 위험에 어떻게 기여하는지, 그리고 이러한 화학물질을 식별할 수 있는 분석이 가능해졌으며, 특정 화학물질에 대한 상업적 표준물질이 존재하지 않는 경우 해당 화학물질에 대한 데이터가 거의 또는 전혀 존재하지 않을 수 있지만 이러한 노출을 연구하는 데 필요한 혼합물질 노출의 과학을 계속 발전시키기 위해 노출 중심 연구를 계획하거나 검토할 때 중요한 고려 사항으로, 샘플링의 공간적 방향, 샘플링의 시간성, 측정된 화학물질의 생체 이용률, 적절한 화학물질의 측정, 화학적 변형 가능성 및 혼합물질의 영향이 포함된다. 화학물질을 사용하여 수행된 대부분의 독성 연구에서 혼합물질의 독성이 최우선 순위로 남아 있지만 확실한 것은 거의 알려져 있지 않은 실정이다(McManus and Haddad, 2018).

전체 혼합물질을 단일 화합물로 평가하거나 화합물 특정 접근법을 적용하는 것을 포함하는 많은 접근법이 조사되었으며, 복잡한 노출로 이어지는 여러 경로의 식별은 흡입, 구강 및 피부의 세 가지 주요 노출 경로를 통해 통합되

었다. 다양한 노출 기전에 대한 정확한 추정이 필요하기 때문에 노출을 포착하기 위해 다양한 규모(지역 또는 미시 환경)에서 모델링하는 것이 중요하므로, 관찰된 데이터에서 다양한 경로의 통합된 노출을 반영하여 노출과 모니터링 데이터 사이의 링크 역할을 하는 통합 모델링 도구의 필요성이 강조되고 있으며, 개별 데이터에서 인구노출 추정치를 얻기 위한 개인 센서의 개발도 매우 중요하다. 실내 공기오염 물질과 여러 살충제 노출에 대한 사례 연구의 중요성이 강조되었다(Sarigiannis et al., 2014).

중독의 정의에서, 혼합물질에 대한 유기체의 반응이 부가적인지 여부에 대한 평가는 혼합물질의 각 성분에 대한 용량-반응 관계에 따라 달라지며 효율적이고 유효한 추론을 달성하기 위한 주의가 필요하다(Hertzberg et al., 2013). 약리학, 독성학 및 역학을 포함한 다양한 분야의 연구는 개별 독성 또는 용량-반응 관계와 같은 약리학적 효과에 대한 지식을 기반으로 간단한 공식을 사용하여 혼합물질의 시너지 효과를 모델링하려고 시도하였으며, 이들을 총칭하여 "추가 모델"이라고 칭하였고, 이 모델은 선량 추가, 독립 작용, 결합된 추가 및 효과의 합을 포함하는 가산성의 개념을 기반으로 한다. 첨가제 기반 예측은 종종 관찰된 혼합물질 데이터 및 더 복잡한 혼합물질의 독성과 비교하여 화학물질 간의 상호작용을 평가하고 작용 기전을 탐색하는 데 사용할 수 있다. 이러한 예측은 혼합물질의 건강 영향을 조사하기 위해 독성학자와 협력하는 데 도움이 될 것이며, 이러한 예측은 혼합물질의 건강 영향을 조사하는 데 사용되는 공통성과 시기 차이 및 방법에 기인한다(Neale and Escher, 2020).

PBPK(Physiologically based pharmacokinetics) 모델링은 위해도 평가에서 점점 더 많이 사용되는 도구이며, 화학적 및 생리학적 정보/데이터를 사용할 수 있기 때문에 혼합물질, 특히 독성학적으로 상호작용하는 화학물질을 포함하는 혼합물질에의 노출에서 점점 더 많이 사용된다. 독성학적 상호작용과 수학적 표현의 알려진 기전을 혼합하고 미래의 방향을 제시하기 위해 기존의 모델링 접근법을 제공하는 것이 가능하다(Desalegn et al., 2019). 지난

수십 년 동안 상당한 진전이 있었고 정량적 통계에 적합한 데이터를 생성하기 위한 실험이 이루어졌으며, 디자인을 개발하려면 추가 개선이 필요하다.

전체 혼합물질 위해도 평가 접근법을 사용하여 환경에 잠재적으로 위험한 혼합물질에 대한 평가 패러다임에서 총 혼합물질은 평가되는 노출에 포함된 화학물질의 혼합을 의미한다. 수백 가지 구성 화학물질의 복잡한 환경 혼합물질에 대한 위해도 평가 목적으로 정의된 화합물 등급은 매우 다양하며, 전체 혼합물질 접근법이 성분별 접근법보다 선호되고, 환경 혼합물질에 대한 대체 독성 데이터를 사용하는 것은 건강 영향에 대한 연구가 부족하고 환경에서 발생하는 전체 혼합물질의 가변성으로 인해 불리할 수 있다(Heys et al., 2016). 충분히 유사한 혼합물질을 평가하기 위해 생물통계 도구를 사용하여 얻은 정보는 잠재적인 접근법에 포함될 수 있으며, 추가 평가를 통해 규제 위해도 평가에 유용할 때가 되었으며 전체 혼합물질 위해도 평가 연구의 향후 방향을 논의할 때이다.

혼합물질의 잠재적 위험을 평가하는 것은 인간 건강과 환경 모두에 중요한 과제로 남아 있지만, *in silico* 시스템 모델 및 고처리량 스크리닝 분석, 독성 발현경로 프레임워크 등을 포함한 새롭고 진화하는 예측 독성학 도구 및 개념이 이 문제를 해결할 수 있다. 지난 10여 년 동안 자원 집약적인 생체 내 독성시험의 경험적 데이터가 없는 상황에서 화학적 위험을 예측하는 데 초점을 맞춘 접근 방식의 주목할 만한 발전이 있었다. *In silico* 모델, *in vitro* 고처리량 독성 분석, 경로별 분자 및 생화학적 종점을 사용한 단기 *in vivo* 테스트는 이러한 예측 접근방식을 지원하는 기계론적 데이터를 제공하며, 독성발현경로(AOP) 프레임워크는 결과적인 기계적 지식을 위험성평가(예 : 생존, 성장 및 번식의 변화)에 필요한 전체 유기체의 반응 유형으로 변환하기 위한 개념적 기반을 제공한다. 현재까지 이러한 예측 도구와 개념은 단일 화학물질의 전향적 평가에만 주로 적용되었으나, 다양한 접근법을 통해 전향적 및 진단적 평가 모두에서 혼합물질의 영향을 평가하는 데 유용하게 되었다(Ankley, G., 2017.).

2. 혼합물질 노출에 관한 연구동향

인간은 단일 화학물질이 아닌 매일 여러 혼합물질들에 노출되지만 기존 독성 자료의 대부분은 단일 화학물질 노출에서 비롯된 것들이다. 유기체에 대한 독성을 결정할 때 경로, 농도, 기간 및 노출시기와 같은 여러 요인을 고려해야 한다. 적절한 모델 시스템(시험관 내, 생체 내, *in silico* 및 수학적)에 대한 필요성은 혼합물질의 독성을 더 잘 이해하는 데 가장 중요하다. 현재 연구자들은 혼합물질 독성연구에서 정확성, 재현성 및 적절성의 적절한 균형을 찾는 데 어려움을 겪고 있으며 각 모델 시스템의 단점이 있다. 첨가성, 상승작용, 강화 또는 길항작용과 관련하여 단일물질 독성과 혼합물질 독성을 비교할 때 용량/농도 관련성은 주요 고려 사항으로 독성평가에서 더 나은 정확성을 위한 하위임계값이어야 한다. 이전 연구들은 최근의 발전으로 혼합물질 독성 연구에서 상당한 진전이 있었다.

새로운 기술들은 예측독성 시험을 위해 *in vivo* 연구에서 얻은 자료에 대한 통찰력을 추가했으며, 여기에는 오믹스(Omics) 관련 도구, organs-on-a-chip 및 3D 세포 배양, *in silico* 방법과 같은 새로운 시험 모델들이 있다. 이러한 모든 현대적 방법론을 종합하면 부작용(예 : AOP)과 관련된 여러 독성경로에 대한 이해가 커져 연구자가 혼합물질에 대한 노출과 관련된 위험을 더 잘 예측할 수 있다. 기술과 지식이 발전함에 따라 혼합물질 노출과 관련된 결과에 대한 별도의 증거 흐름을 활용하고 통합하는 능력이 향상되었으며, 현재 많은 국내외 기구들에서 응용하고 있으므로 혼합물질 독성에 대한 연구가 가장 중요하게 대두되고 있다(Antonio F. Hernandez et al., 2019).

화학적 노출 패턴과 비화학적 노출 패턴을 분리하고 인체 건강에 미치는 영향을 정량화하는 방법에 대한 필요성이 증가하고 있으며, 대기오염 물질의 영향에 대한 심리사회적 스트레스를 포함하는 노출평가에 대한 관심도 증가하고 있다(Payne-Sturges et al., 2018). 혼합물질은 건강에 해로운 결과를 초래할 수 있는 비화학적 스트레스 요인의 조합으로 인해 더욱 복잡해지며,

기존의 위해도 평가 방법은 포괄적인 데이터 소스와 정량적 방법을 사용하지만 비화학적 스트레스 요인을 설명하거나 포함하는 능력은 제한적이며, 커뮤니티 기반 누적영향 평가를 위한 몇 가지 접근 방식이 개발되었고, 그 중 하나는 California Community Environmental Health의 CalEnviroScreen 이다(Rider and Simmons, 2018).

지난 10여 년 동안 화학물질 혼합물질의 안전성 평가에서 큰 진전이 이루어졌으며, 혼합물질 독성에 대한 미래의 과제에는 잘 설계된 맞춤형 기계 및 경험적 설계와 더불어 시행착오 접근 방식을 대체하여 혼합물질 구성 요소의 시너지 및 상호작용을 시험할 가능성이 높아졌다. 이런 지식은 혼합물질의 복합노출로 인한 안전성을 평가하는 데 성공적으로 사용되었으며 혼합물질 독성의 과학적 기초를 통합하기 위해 혼합물질의 저용량 외삽 및 위해도 평가 공식의 기초가 되는 생물학적/수학적 개념을 재검토하기 위한 연구가 진행 중이다. 혼합물질 연구에 적용되는 새로운 컴퓨터 프로그램, 기능성 유전체학 및 단백질체학의 적용, 세포 내 생리적 과정의 생체 내 이미징을 위한 광화학 센서가 눈에 띄게 발전되었으며, 복잡한 시료 분석을 위한 광학 센서에 의해 배열의 적용은 조합 독성학자에게 필수적이다(Feron and Groten, 2002). 광화학 센서는 새로운 컴퓨터 프로그램의 개발과 이러한 독성을 예측하는 조합 규칙의 개발을 포함하여 혼합물질이 인체 건강에 미치는 부정적인 영향에 대한 새로운 개발과 최근 연구임을 강조하고, 또 다른 새로운 활동은 혼합물질 연구에 유전자 발현 기술을 적용하고 복잡한 혼합물질에 대한 안전성 평가 도구로 패턴인식을 적용하는 것이다. 공기 중 혼합물질의 동시 섭취에는 공기 중 미립자 및 기체 오염물질의 잠재적 상호작용 및 흡입이 포함되며, 직업적 노출에 대처하는 방법을 배우는 것도 중요하다(Feron et al., 2002).

조합 독성학의 주요 목표는 이러한 지식을 기반으로 혼합물질의 효과를 예측하기 위해 가능한 한 많은 화학물질 조합을 사용하여 생체 내 혼합물질과 관련된 독성의 기본 개념을 윤리적, 경제적 또는 실용적인 관점에서 시험하는 것으로, 개별 화학물질의 작용기전과 수용체에 대한 자세한 정보는 부분적으

로만 제공되며 추가 연구가 필요하다. 또한, 혼합물질의 시너지 또는 상호작용을 평가하기 위한 전략과 방법이 논의되고 있다(Cassee et al., 2008). 두 가지 독성물질의 노출 순서가 바뀌었을 때 동일한 용량이 유지되었음에도 뚜렷하게 다른 독성이 발견되었으며, 또한 노출과 서로 다른 표적에 작용하는 화학물질이 며칠 간격으로 분리되었을 때 이월 독성이 발생하여 노출 순서와 용량에 차이가 발생하여 독성을 유발한다는 증거로 제공될 수 있다(Ashauer et al., 2017).

3. 연구목적 및 필요성

산업보건 분야의 사회적 이슈인 반도체산업 등 많은 작업공정에서의 화학물질이 혼합물질 또는 반응 부산물 등이 섞인 형태로 노출되며, 이런 이슈의 해결을 위해서는 혼합물질 노출에 효율적인 유해성평가(만성·발암성흡입독성)와 더불어 화학물질 독성연구의 현장 적용성을 강화하는 것이 중요함에도 현실적인 평가기법에서 어려움을 겪고 있는 실정이다. 혼합물질 AOP에서 부족한 정보에 대한 data gap-filling을 토대로 한 공정별 혼합물질 key events relationships(KER) 및 독성병리 기전 설명을 위해 최근에는 다양한 시각화 프로그램 활용 및 R, Python 등의 프로그래밍 언어 적용가능성을 고찰해 보고 이를 응용할 수 있는 방안을 마련하는 것도 필요할 것이다.

1) 연구목적

본 연구에서는 사회적 이슈가 된 각 공정별 혼합물질의 노출에 대한 혼합 유해성, 독성병리 기전 등을 빅 데이터(Big Data)를 비롯한 생물정보학(Bioinformatics) 기법 및 새로운 지식정보 분석을 통해 과학적 설명을 가능하게 하고, 공정별 혼합물질 독성영향의 key events relationships(KER) 및 독성병리 기전을 설명함으로써 사회이슈에 부응하고 향후 만성·발암성 흡입

독성시험·연구의 변화를 이끌어낼 수 있는 기반이 되고자 하였다. 구체적으로는 반도체 제조, 그라비아 인쇄, 건설업의 도장 공정 등 다양한 화학물질 취급 공정에서 발생할 수 있는 혼합물질의 독성 및 특정장기에서의 질환 예측을 하기 위함이다.

2) 관련 선행연구에 대한 내용분석

산업안전보건연구원에서 수행되었던 유사·중복 선행연구 현황으로는, 2015년 “혼합 화학물질 노출 노동자의 건강장해 예방을 위한 혼합물질 구성성분의 물리화학적 특성과 구성 물질에 의한 건강영향 예측 -선박용 페인트 제조업 노동자중심(연구책임자 김기웅)”으로, 혼합물질은 구성 단일물질들의 평가와 함께 단일물질들의 상호작용 및 그 대사 등의 고려 변수들이 많으므로 그 독성의 예측에 대한 연구가 필요하지만 아직까지는 그런 연구들이 부족하다고 하였다. 선박용 페인트 제조업에서 사용하는 화학물질들이 혼합물로 노출될 때 단일물질 대 혼합물질의 독성을 비교예측하고 각 화학물질의 대사 상호작용을 알아보려고 한 연구로서, 싸이클로헥사논, 메틸에틸케톤, 스티렌, 톨루엔과 크실렌 등을 선정, 알려진 혼합물질 성분 비율들을 근거로 만든 각 실험군의 물리·화학적 특성과 반수영향농도(EC₅₀) 등을 예측, 노동자를 대상으로 노출농도와 노출물질 대사산물의 배설량을 측정하여 대사 상호작용을 고찰하였으며, 공기 중 노출 농도와 생물학적 모니터링, 실험군별 물리·화학적 특성 비교, 세포생존율 및 EC₅₀, QSPR 회귀 모델, 혼합 화학물질의 대사 상호작용 등에 대해 연구하였다. 또한, 2014년에 “구조-활성 상관관계(QSAR) 방법을 이용한 혼합물질의 유해성 예측 평가 연구(II) - 그라비아 인쇄공정에서 취급하는 혼합물질 중심(연구책임자 김기웅)”이 있으며, 그라비아 인쇄공정에서는 주성분으로 에틸 아세테이트, 이소프로필 알콜, 메틸 에틸 케톤, 톨루엔과 크실렌 등을 취급하고 있음에도, 혼합물질로 인한 노동자의 건강장해에 대한 연구는 아직 수행되지 않았다고 하였다. 그라비아 인쇄공정에서 취급하는 화학물질의 상태(단일물질 및 혼합물질)와 관련하여 변하는 특성과 EC₅₀ 결과

를 바탕으로 QSAR 분석하여 혼합물질의 독성을 예측하고자, 에틸아세테이트, 이소프로필 알콜, 메틸에틸케톤, 톨루엔과 크실렌의 혼합비율을 달리하면서 물리화학적 특성 및 EC₅₀ 등의 변화를 측정함으로써 독성을 예측하였다. 주요내용으로는, 공기 중 화학물질의 노출 농도, 실험군별 물리화학적 특성 비교, 세포생존율 및 EC₅₀, QSAR 회귀 모델을 적용한 연구였다.

김기웅 등(2014)의 그라비아 인쇄공정 혼합물질의 유해성 예측 연구에서는 혼합물질의 생존율과 EC₅₀이 톨루엔과 크실렌의 영향으로 그 혼합비율에 따라 차이를 나타낸 것으로 보고하였으며, 혼합물질 노출로 인한 대사작용(metabolism) 연구로서 독성 유발 기전을 밝히는 연구가 부족함을 지적하였다(김기웅 등 2014). 특히 고농도의 노출에서 각 혼합물질들의 대사작용으로 인해 톨루엔과 크실렌 모두 대사가 억제되며(Tardif 등, 1991), 일련의 대사작용을 거치면서 각 구성성분들 간의 약물역동학적 상호작용이 혼합물질의 독성발현을 결정한다고 하였다. 톨루엔과 크실렌이 혼합되어 세포괴사가 일어나 생존율이 낮아졌다고 하였고, 메틸에틸케톤 및 톨루엔, 크실렌이 혼합되면서 EC₅₀이 약 4배 정도 감소한 것으로 보고하였다(김기웅 등 2014). 혼합물질의 상호 영향으로 단일 성분물질 고유의 물리화학적 특성이 변하여 길항작용(또는 상보작용)하여 일어난 결과라고 해석하였고, 크실렌의 methyl기에 의한 독성영향도 언급하였다. 이 연구에서는 노출된 혼합물질의 metabolism을 반영한 독성연구가 필요하다고 하였다.

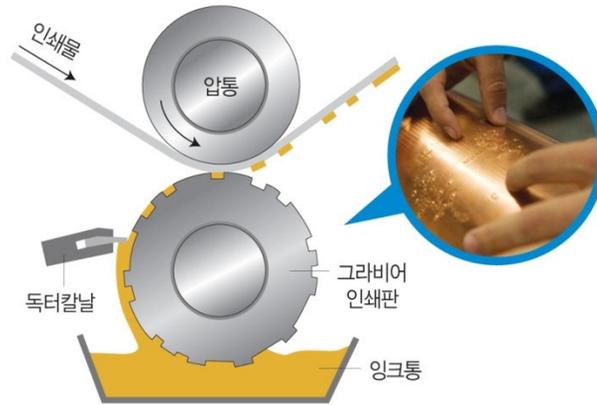
3) 반도체 제조업의 개요

본 저자의 2020년 연구보고서(임경택 등, 2020)에 언급한 바와 같이 반도체산업은 첨단산업의 결정체라 할 수 있는 반도체를 제조하는 데 상대적으로 많은 양의 연료와 화학물질, 에너지 등이 투입되며(Williams et al., 2002; 윤충식 등, 2020), 반도체산업 화학물질이 사회적으로 큰 이슈가 되었음에도 매년 반도체 기술이 발달함에 따라 사용되는 화학물질의 세부 특성이 달라질 수 있고, 기본적인 화학물질은 변하지 않지만 세부 특성에 영향을 주는 화학

물질, 예를 들어 포토공정에 사용되는 미량 성분은 변할 수 있고, 대부분 영업비밀 물질로 지정되어 있어 알기 어려우며, 화학물질이 단일 성분으로 사용되기도 하지만 많은 제품은 혼합물질의 형태로 사용되기 때문인 것으로 보고되었다. 또한 영업비밀 물질이 많이 포함되어 있는데, 반도체 공정 특성상 많은 영업비밀 물질을 포함하게 된다. 반도체마다 사용하는 화학제품명과 그 성분도 다를뿐더러, 관련 산업의 기술보호 특성으로 인해 화학물질에 관한 정보가 잘 공개되지 않는 특성이 있다. 반도체의 생산량, 기술의 발전에 따라 화학제품의 종류와 양이 수시로 변하며, 고온이나 고에너지를 사용하게 되는데 이럴 경우 반응 부산물이 생성될 수 있다(윤충식 등, 2020). 반도체 공정 특성상 많은 영업비밀 물질을 포함하게 되는데, 이런 정보는 파악하기 어렵고, 또한 반도체의 생산량, 화학제품의 종류와 양이 수시로 변하며, 고온이나 고에너지를 사용하게 되는데 이럴 경우 반응 부산물이 생성될 수 있다(임경택 등, 2020).

4) 그라비아 인쇄공정의 개요

그라비아 인쇄는 종이가 아닌 비닐 등의 피인쇄체에 인쇄하는 특수인쇄로서, 동판을 이용하는 옴셋 인쇄 방식으로 비닐계 롤지를 사용한 고속인쇄가 특징이다. 그라비아 제판에 옴셋 인쇄처럼 일단 고무 블랭킷에 잉크를 전이하여 간접적으로 피인쇄체에 인쇄하는 방식으로, 실린더의 기본 형상은 옴셋과 유사하지만 음각을 이용한다. 그라비아 인쇄의 동판은 장기간 사용할 수 있지만 높은 가격으로 인해 주로 비닐 포장재 등의 인쇄에 이용된다. 옴셋 인쇄보다 정교하지는 않다(그림 I-1).



[그라비아 인쇄의 원리]

[그림 I -1] 그라비아 인쇄의 원리(크기 12pt)¹⁾

위 그림 I -1과 관련된 그라비아 인쇄작업에 대한 동영상은 <https://www.youtube.com/watch?v=A64HJetHLaQ> 및 <https://www.youtube.com/watch?v=Z2qHgzZv9xl> 에서 찾아볼 수 있었다.

5) 건설업 각 공정의 개요

건설업의 화학적 인자로는 유기용제, 시멘트, 유연(有鉛) 페인트, 산화규소 및 콘크리트 분진, 산화철 및 석면 분진, 용접흄, 아스팔트 흄, 디젤분진 등에 노출될 수 있다. 특히 밀폐공간 질식재해의 위험성이 상존하고 있다(표 I -1).

건설업에서 발생하는 업무상질병자가 매년 급격하게 증가하고 있으며, 건설형태가 고층화, 리모델링 공사 등이 증가되는 등 매우 다양해졌으며, 시기적, 계절적 요인에 따른 노동자 이동성이 강한 것이 특징이다.

1) 출처 : 한솔제지 홈페이지 <https://www.hansolpaper.biz/41>

〈표 I-1〉 건설현장의 작업공정별 유해인자²⁾

작업공정	유해인자
기초파일공사	Diesel Exhaust, 전신진동, 소음, 분진
굴착 작업	Diesel Exhaust, 분진, 세균, 바이러스
발파작업	Diesel Exhaust, 전신진동, 소음, 분진, 암석비산분진
흙막이 공사	Diesel Exhaust, 소음, 분진, 용접 흠
거푸집 작업	소음, 나무 분진, 콘크리트 분진, 박리제
철근 작업	Diesel Exhaust, 소음, 용접 흠 및 근골격계질환
콘크리트 작업	Diesel Exhaust, 소음/진동, 6가크롬(피부), 염화비닐 계통의 휘발성 유기화합물
철골작업	Diesel Exhaust, 용접 흠, 근골격계질환
조적 공사	산화규소 등 모래분진, 몰탈 접촉으로 피부질환
미장공사	산화규소 모래분진, 시멘트(6가 크롬), 실리카, 몰탈 접촉에 의한 피부질환
건축 공사	콘크리트 먼지, 산화규소, 국소진동
방수공사(지하작업 포함)	산소결핍, 콘크리트 먼지, 실리카, 방수액, 프라이머, 근골격계질환 등
석축 및 타일공사	석분진, 산화규소, 용접 흠, 코킹재의 유기용제 성분
도장 공정	납 등 금속분진, 유기용제 증기, 페인트 함유 유기용제 및 금속분진, 폴리우레탄수지, 연마수지
창호 및 유리공사	분진, 용접흠, 아세트산 등의 유기용제
내장공사	분진, 산화규소
지붕공사	나무 분진 및 금속분진, 용접 흠, 자외선, 코킹재 성분(유기용제)
건축물 철거공사	백석면, 갈석면, 청석면 등의 분진 및 근골격계질환
교각 등 수상공사	용접 흠, 금속분진, 콘크리트분진, 이상기압 등
터널공사	결정형 유리규산 분진, 소음, 일산화탄소, 질소산화물, 암모니아 등 유해가스, 오일미스트 등

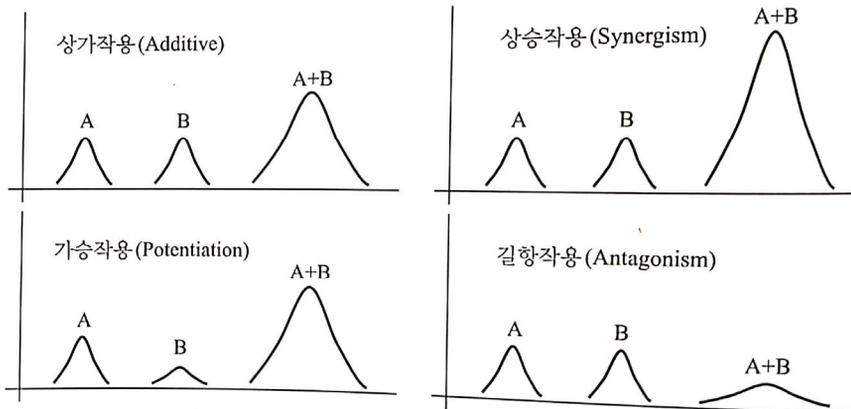
6) 화학물질의 상호작용

1) 상호작용 기전

일반적으로 화학물질의 상호작용은 협동작용(incorporation)과 길항작용(antagonism)으로 나누어진다. 협동작용은 두 가지 독성물질에 동시 노출될 경우 전체 독성이 개별적으로 노출된 독성을 합한 것보다 큰 경우를 말한다.

2) ※ 출처 : 안전보건공단, 건설현장 보건관리 실무가이드 [www.kosha.or.kr]
안전보건공단 대전지역본부(유명순) 발표자료, 건설업 노동자의 보건관리. http://jungangsh.com/manager/files/1459405485/1459405485_1.pdf

길항작용은 두 가지 독성물질에 동시 노출될 경우 한 물질이 다른 물질의 독성작용을 방해함으로써 전체 독성이 개별 독성물질들을 합한 것보다 작아지는 현상을 말한다(그림 I-2).



[그림 I-2] 화학물질의 상호작용 기전(크기 12pt)³⁾

(1) 협동작용

① 상가작용(Additive effect)

두 물질에 동시에 노출될 경우 전체 독성이 개별적인 독성을 합한 것과 비슷하게 되는 현상을 의미한다. 예를 들어, A 물질의 독성이 1, B 물질의 독성이 2라고 가정하면 상가작용 결과의 전체 독성은 $1+2=3$ 이 되는 경우이다.

② 상승작용(Synergistic effect)

두 물질에 동시에 노출될 경우, 적어도 개별적으로 노출될 경우에 나타나는 독성을 합한 것보다 커지는 현상을 의미한다. 예를 들어, A 물질의 독성이 1, B 물질의 독성이 2라고 가정하면 상가작용 결과의 전체 독성은 3보다 큰 경우이다.

③ 가승작용(Potentiation)

3) 출처 : 지경희. 2020 환경 독성학과 생태 위해성 평가. 도서출판 동화기술

단독으로 노출될 경우에는 독성이 전혀 없거나 혹은 거의 없는 물질(A 물질)이 다른 독성물질(B 물질)과 함께 노출되면 독성물질(B 물질)의 독성이 현저히 증가되는 현상을 의미한다. 예를 들어, A 물질의 독성이 0, B 물질의 독성이 2라고 가정하면 가승작용 결과의 전체 독성은 10이 되는 경우이다.

(2) 길항작용(Antagonism)

길항작용(antagonism)은 두 가지 독성물질에 동시 노출될 경우 전체 독성이 개별 독성물질을 합한 것보다 작아지는 현상으로, 화학적, 생리적, 배분적, 수용체 길항작용으로 분류된다(표 I-2).

〈표 I-2〉 길항작용의 분류⁴⁾

분류	의미
화학적 길항작용 (chemical antagonism)	불활성화(inactivation) 과정이라고도 부르며, 두 물질에 동시 노출될 경우 상호반응하여 독성이 감소되는 현상을 말한다.
생리적 길항작용 (functional antagonism)	기능적 길항작용이라고도 부르며, 두 물질이 생체에서 서로 반대되는 생리기능을 갖기 때문에 동시에 노출되면 독성이 상쇄 또는 감소되는 경우이다.
배분적 길항작용 (dispositional antagonism)	독성물질의 생체 내 흡수, 분포, 생체 내 변환, 배설 과정을 변화시켜 독성이 감소되는 경우이다.
수용체 길항작용 (receptor antagonism)	차단제(blocker)에 의한 길항작용이라고도 부르며, 두 종류의 독성물질이 생체 내 같은 수용체에 결합하는데 동시에 노출될 경우 서로 경쟁하여 독성이 감소되는 현상을 말한다.

2) 혼합물질의 독성⁵⁾

일반적으로 혼합물질에 대한 유해성은 ‘전체 혼합물질에 대한 접근(whole mixture approach)’과 ‘구성 물질에 대한 접근(component-based approach)’으로 나눌 수 있는데, 전체 혼합물질에 대한 접근법은 혼합물질을 하나의 개별 물질처럼 직접적인 독성 영향을 측정하는 방법으로서, effect-directed analysis(EDA),

4) 출처 : 지경희. 2020 환경 독성학과 생태 위해성 평가. 도서출판 동화기술

5) 출처 : 지경희. 2020 환경 독성학과 생태 위해성 평가. 도서출판 동화기술

toxicity identification and evaluation(TIE), whole effluent toxicity(WET) 시험 등이 이에 속한다.

구성 물질에 대한 접근은 크게 농도부가(concentration addition; CA) 방법과 독립기전(independent action; IA) 방법으로 나눌 수 있으며, 두 물질의 작용기전이 비슷할 경우 농도부가(CA) 방법으로 예측한 결과와 비슷하고, 작용기전이 서로 다를 경우에는 독립기전(IA) 방법이 알맞다. 아직까지는 혼합물질의 상호작용에 대한 지식과 정보가 부족하여 농도부가(CA) 방법이 가장 보수적인 방법으로 활용되고 있으며, REACH에서도 농도부가(CA) 방법을 기본 값으로 사용할 것을 권장하고 있다.

7) 연구목표

본 연구에서 추진하고자 하는 내용은 혼합물질의 효율적인 유해성 예측을 목표로 하는 것은 같으나, 기존 연구와의 차이점으로는 위의 선행연구들은 고전적인 시험법(*in vitro*) 및 통계·확률적 예측·분석법을 사용하였지만, 본 연구에서는 혼합물질의 반응체(reactome)⁶⁾와 유전자 네트워크, pathway 분석 등 생물정보학적 기법(지식기반 문헌조사 및 AOP gap-filling 등)을 이용한 독성병리 기전의 예측연구를 시도하고자 하였다는 것이 큰 차이점이다.

6) 반응체(reactome)란 모든 생물학적 경로의 집합체로 cell cycle, metabolism, signaling, transport, cell motility 등의 정보들의 집합을 의미한다.

II. 연구방법



II. 연구방법

1. 연구내용 및 방법

(1) 연구내용 및 범위로, 각 공정에서 발생하는 화학물질 조사하여, 공정별, 화학물질별 독성기전 예측을 위한 혼합물질을 구성 조합하여, 반도체 제조(각 라인별), 그라비아 인쇄, 건설업 도장 공정 등 다양한 화학물질 취급 공정에서 발생할 수 있는 혼합물질의 독성 및 특정 장기에서의 질환을 예측하고자 하였다. 즉 혼합물질 노출에 있어 다양한 생물정보학적 기법을 활용한 혼합물질 독성병리기전을 비교분석 및 재해석하고자 한 것이다.

(2) 각 공정에서 발생하는 화학물질의 혼합구성 조합, 지식기반(Knowledge-based) 자료검색(Data mining) 분석으로, 자료 수집 및 grouping(Target organ, common effect/AO, common specific mode of action/AOP), 증거가중치(Weight of evidence; WoE)에 근거한 자료의 체계화 및 Google scholar, PubMed, ScienceDirect 등의 문헌검색을 이용한 화학물질 상호간 작용기전, 화학물질과 생체반응(단백질, 유전자, 세포소기관 등) 관련 연구결과물을 검색함으로써, 각 공정에서 발생하는 혼합물질 구성 조합화와 노출에 따른 유전자 발현분석(Differential gene expression analysis) 및 Comparative Toxicogenomics Database 등을 이용한 화학물질 독성유전체 발현분석을 수행하고, KEGG DB 등에서 검색한 데이터를 분석하여, 혼합물질 관련 특정 유전자, 단백질 등에 관련된 특정 pathway상의 유전자들 및 단백질 간의 상호작용(Protein-Protein Interactions)을 고찰하였다.

1) 세부적인 방법으로, Excel 프로그램을 이용하여 정리한 내용은 혼합물

질 조합화, 각 공정의 화학물질명, CAS 번호, SMILES 기호를 기입하였고, 각 화학물질에 대한 AOP 관련 정보들로 MIE, KE, AO를 검색하여 기입하였다. 이 AOP 정보들은 AOP-Wiki, AOP KB 및 stressor AOP(sAOP) 등에서 검색되는 정보들을 기입하였다.

2) 각 화학물질의 LD₅₀, LC₅₀ 등의 독성 정보를 ChemIDplus advanced에서 검색하여 기입하였고, ACE functional group finder를 이용, 각 화학물질의 작용기를 검색하였고, online chemical database에서 각 구조경고(structural alerts)에 해당하는 종말점(endpoint), 즉 독성영향에 대한 예측 결과를 입력하였다.

3) 각 화학물질의 독성 예측을 위해, Lazar, Pro-Tox II, Vega-Hub 및 OncoLogic 9.0 프로그램을 이용하여 세부적인 독성예측 결과들을 입력하였다.

4) 각 화학물질에 해당하는 기전들을 검색하기 위해 KEGG pathway/mapper와 Wiki pathway 사이트를 검색하여 결과들을 입력, 각 화학물질로 인한 표적장기, 증상, 질병 등을 검색하였고,

5) GHS 분류기준에 따른 각 화학물질의 유해성 위험성 분류정보를 기입하였다.

6) PubChem 사이트에서 각 화학물질의 Mode of action 또는 Mechanism of action을 검색하여 기입하였다.

7) Elsevier Pathway Studio 사이트를 이용, 각 화학물질들이 해당 증상 또는 질병과의 관계에서 어떻게 상호작용하는 지에 대한 검색결과를 그림으로 다운받아 저장하여 활용하였다.

8) 각 화학물질과 관련된 참고문헌을 CTD 사이트에서 검색하여 입력 및 각 링크를 저장하였다.

이를 통해, 혼합물질 AOP에서 부족한 정보에 대한 data gap-filling을 토대로 한 공정별 혼합물질 key events relationships(KER) 및 독성병리 기전을 설명할 수 있고, 다양한 시각화 프로그램 활용 및 R, Python 등의 프로그래밍 언어 적용가능성 등을 고찰하고자 하였다. 여기에서 시각화 프로그램은

한 업체의 프로그램만을 사용하여 해석하지 않고, 전산독성 기법을 활용한 혼합물질 독성병리기전을 비교분석하고 재해석할 수 있도록 하였다.

2. 각 공정별 화학물질 정리 및 상호작용 기전 파악

(1) 반도체 제조공정

반도체 제조공정의 현장 활용성 강화를 위하여, 웨이퍼 가공라인 및 칩 조립 라인으로 구분하여 결과가 정리되도록 하였으며, 화학물질간의 상호작용 및 기전 파악을 위해 위에서 설명한 방법으로 연구결과를 도출하였다. 또한 산업 현장 활용성 강화를 위하여, 각 라인별로 구분하여 결과가 정리되도록 하였다.

(2) 그라비아 인쇄공정

그라비아 인쇄공정의 혼합물질들을 정리하여, 각 화학물질간의 상호작용 및 기전 파악을 위해 위에서 설명한 방법들을 중심으로 연구결과를 도출하였다.

(3) 건설업종의 대표 공정으로서 도장 공정

산업현장 활용성 강화를 위하여, 건설업의 도장 공정을 중심으로 각 결과가 정리되도록 하였으며, 도장 공정의 혼합물질들을 정리하여 각 화학물질간의 상호작용 및 기전 파악을 위해 위에서 설명한 방법들을 중심으로 연구결과를 도출하였다.

3. 전문가 자문회의

(1) 1차 자문회의

6월 11일(금) 1차 자문회의를 개최, 자문위원의 의견을 반영하여 보완하였다.

(2) 2차 자문회의

11월 4일(목) 2차 자문회의를 개최, 자문위원의 의견을 반영하여 보완하였다.

4. 자료 활용의 승인

Elsevier Pathway Studio 프로그램의 사용 및 게재에 대한 해당 업체 (Elsevier사)의 사용권한 승인을 받았다(그림 II-1).

Re: Using permission required [210625-008782]

보낸사람 "PB Elsevier Customer Care (ELS)" <pharmabiotech@elsevier.com> 2021-06-25 19:25 (GMT +0900)
받는사람 rim3249@kosha.or.kr

Dear Kyung-Taek Rim,

Thank you for reaching Elsevier Life Sciences. I understand you need assistance using the content of Pathway Studio.

In line with the request to use the content of the Pathway Studio website, I was able to checked with our 2nd Line of Support Team.

The permission to use the content is granted. Kindly make sure to include the details below on the lower part of the images you were about to use as a part of copy rights policy.

Elsevier Pathway Studio® <URL: <https://mammalcedfx.pathwaystudio.com>> [accessed Month.Day.2021]

I hope this would help in any possible way.

Your patience and understanding is highly appreciated.

Should you require assistance about another concern, please feel free to send an email to pharmabiotech@elsevier.com.

Gera Villarosa
Customer Support Representative
ELSEVIER | Clinical Solutions and Life Sciences Customer Service

Visit [Elsevier Support Center](#)

From: Kyung-Taek Rim
Date: Friday, June 25, 2021 06:56 AM GMT

Hello.

This is Kyung-Taek Rim, Ph.D. from OSHRI, KOSHA.

I have being performed the study with pathway studio in my field.

I want to get a Permission in my work report publish your elsevier pathway studio results (figures) with (pathway studio Mammalplus) freeware format (using view sample pathways for download the figures).

<https://mammalcedfx.pathwaystudio.com/app/search>

I subject to the condition that the original source is acknowledged by citing the Elsevier Pathway studio.

<https://mail.kosha.or.kr/mail/print/view.do?folder=TOTAL&ukey=60d5afc33fc15fed...> 2021-06-29

[그림 II-1] Elsevier Pathway Studio 자료활용의 승인 e-mail

Ⅲ. 연구결과



Ⅲ. 연구결과

1. 연구수행을 위한 각 업종 화학물질의 조합화

(1) 연구수행을 위해, 반도체 제조업의 주요 라인별, 그라비아 인쇄공정, 건설업 중 도장 공정에서 노출될 수 있는 각 화학물질들의 조합을 만들어 혼합물질 노출로서의 각 화학물질의 조합을 이루도록 하였다(그림 Ⅲ-1). 다만 이때 각 혼합물질의 구성비는 1/n, 즉 각 성분의 상대적 구성비가 같다는 전제 하에 연구를 진행하였다.



[그림 Ⅲ-1] 각 업종 노출 공정별 화학물질 유해성 등의 조합화

2. 전문가 자문회의(1·2차) 의견반영

관련 분야 전문가의 자문을 통해 연구과제의 품질향상 및 연구방향의 확인 제시에 활용하였으며, '21. 6월에 개최한 1차 자문회의에서의 전문가 자문의 견은 아래와 같았다.

(1) 자문위원 의견(a)

- AOP나 생물정보학 기술을 이용하여 각 공정 화학물질의 핵심이 되는 KE를 조사하고 데이터베이스화 하는 작업이 필요해 보임
- 기획이 잘 구성되어 있음
- 혼합물질 예측을 위해서는 실험적 검증이 반드시 필요함
 - AOP 만으로는 혼합물질 예측을 하기 어려움
 - 혼합물질 예측을 위한 작용방식(MOA; AO) 분류 및 KE의 우선순위 결정에 본 연구방법이 활용될 수 있을 것 같음
- 동일 기전인지 아닌지에 따라서 상호작용이 다르기 때문에, AOP 등으로 기전을 분류하는 것은 의미가 있어 보임

(2) 자문위원 의견(b)

- 생물정보학 기법을 이용한 혼합물질 독성기전 연구는 단일 물질의 독성기전 연구보다는 매우 복잡한 기전이 적용되므로 단기과제로는 적합하지 않아 단계별 장기과제로 기획하는 것을 추천함
- 노출 방법, 노출기간, 노출 경로 등을 포함한 다양한 파라미터에 대한 설정을 고려해야함. 단순 기전에 대한 유전자 발현 보다는 실험적인 데이터가 수행되어야 연구의 신뢰도를 높일 수 있다고 판단됨

‘21. 11월에 개최한 2차 자문회의에서의 전문가 자문의견은 아래와 같았다.

(1) 자문위원 의견(a)

- 생물정보학 기법을 이용한 혼합물질에 대한 독성기전 연구는 고품질의 대단위 데이터를 확보하는 문제해결이 앞으로의 후속연구를 위해 반드시 필요함
- 연구기획부터 결과까지 매우 정리가 잘 되었다고 판단됨
- 본 연구에서는 관련된 주요 화합물을 찾았으며, 추가적인 실증연구를 위해서는 우선 연구비 확보가 반드시 필요하다고 사료됨
- 다양한 작업장 환경에서의 복합 혼합물질에 대한 연구는 지속되어야 한다고 판단됨

(2) 자문위원 의견(b)

- 연구계획에 따라 연구 동향 및 target 독성정보가 잘 조사된 것으로 보임
- 반도체 공정 등의 부작용으로 breast cancer, neurodegeneration 등이 보고되어 있고 실험적 검증이 필요하나, 실험모델의 대변성이 충분히 고려될 필요가 있음
- 국가에서 진행되고 있는 빅데이터 인프라 사업과 연계하여 작업자 부작용에 대한 데이터베이스를 구축하고 고품질의 데이터 축적이 가장 시급해 보임
- 부작용 중에서 실험적 검증이 가능한 부작용에 대한 실험적 검증을 병행하는 것이 적절해 보임
- 검증연구를 위한 연구비 확충, 투자 확대가 필요해 보임, 장기적으로 산업안전에 대한 대체독성 평가 및 독성예측을 수행할 수 있는 중장기 연구과제가 필요해 보임.

3. 반도체 제조공정의 화학물질

(1) 반도체 제조공정에서 노동자에 노출될 수 있는 주요 화학물질들을 아래 표 III-1에서 각 라인별로 구분하여 나타냈으며, 여러 유해성들 중에 가장 중요한 독성지표인 발암성, 생식세포 변이원성, 생식독성(CMR) 물질들을 중심으로 살펴보고, 이 주요 유해성의 화학물질 상호간 관계성에 대해 알아보았다.

〈표 III-1〉 반도체 공정에서 노출될 수 있는 주요 화학물질들⁷⁾

웨이퍼 가공라인	칩 조립라인
Acetylene	Acetaldehyde
Acetic acid	Acetone
Acetone	Antimony trioxide
Aliphatic hydrocarbon	Benzene
2-(2-Aminoethoxy)-ethanol	2-Butoxyethanol(EGBE)
Ammonia	n-Butyl acetate
Ammonium fluoride	Carbon Black
Aromatic complex	Cellulose
Aromatic sulfur compounds	Copper(Cu)
Arsine	Cresol
Arsenic	Crystalline silica(Quartz)
Benzene	Crystalline silica(Cristobalite)
Boron tribromide	Cyclohexanone
Boron trichloride	N,N-Dimethyl formamide(DMF)
Boron trifluoride	EMC(epoxy molding compound)
n-Butyl acetate	Epoxy resin
Carbon monoxide	Ethanol
Carbon tetrafluoride	Ethanolamine
Carbonyl sulfide	2-(2-Ethoxyethoxy) ethanol(DEGEE,
Catechol	Carbitol)
Cellulose	2-(2-Ethoxyethoxy) ethyl acetate(DEGEEA,
Cerium oxide	Carbitol acetate)
Chlorine	Ethyl acetate
Chlorine trifluoride	Ethyl benzene
Cresol	Ethylene oxide
Cyclized polyisoprene	Formaldehyde
Cyclohexanone	Glycerol

7) 출처 : 한국산업안전보건공단 미래전문기술원, 2020. 12. 반도체·디스플레이산업 근로자를 위한 안전보건모델(공정별 유해·위험)

웨이퍼 가공라인	칩 조립라인
<p>Diborane Dibutyl ether 1,2-Dichloroethylene Dichloromethane Dichlorosilane Difluoromethane N,N-Dimethylacetamide(DMAc) Ethanol Ethanolamine 2-Ethoxyethanol Ethyl benzene Ethyl lactate Ethyl-3-ethoxy propionate Ethylene Ethylene glycol Fluorine gamma-Butyrolactone Heavy aromatic solvent 2-Heptanone(Methyl-n-amylketone) Hexafluoro-1,3-butadiene Hexafluoroethane HMDS Hydrogen Hydrogen bromide Hydrogen chloride Hydrogen fluoride Hydrogen peroxide Hydrogen amine Isopropyl alcohol(IPA) Methane 1-Methoxy-2-propanol(PGME) 1-Methoxy-2-propyl acetate(PGMEA) 2-Methoxy-1-propanol(β-PGME) 2-Methoxy-1-propyl acetate(β-PGMEA) Methyl-2-hydroxy isobutyrate Methyl-3-methoxy propionate(MMP) 1-Methyl-2-pyrrolidinone(NMP) or N-Methyl-2-pyrrolidone Nitric acid Nitric oxide(Nitrogen monoxide) Nitrogen trifluoride Nitrous oxide</p>	<p>n-Hexane Heptane Hydrogen peroxide Isopropyl alcohol(IPA) Melamine resin Methanesulfonic acid Methanol Methyl isobutyl ketone(MIBK) 1-Methyl-2-pyrrolidinone or N-Methyl-2-pyrrolidone 1-Methoxy-2-propyl acetate(PGMEA) Mold cleaner Nitric acid Phenol Phenolic resin Piperazine Polyethylene glycol Polyethylene-polypropylene glycol Potassium hydroxide Solvent naphtha Sulfuric acid Tetrachloroethylene Tetrahydrofuran Tetramethyl ammonium hydroxide(TMAH) Tin(II) methanesulfonate Tin (Sn) Toluene Trichloroethylene Xylene</p>

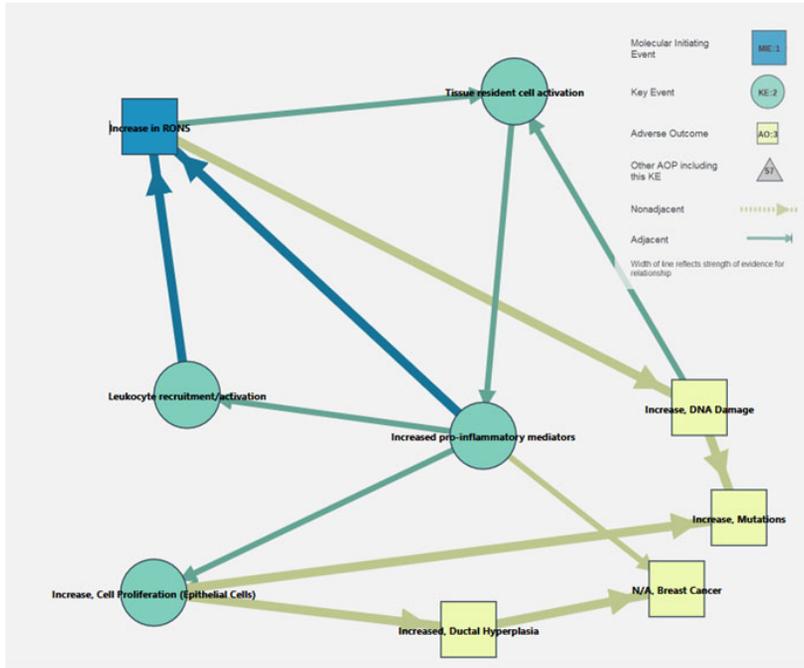
웨이퍼 가공라인	칩 조립라인
Novolak resin Octafluoro cyclobutane Octafluoro cyclopentene Octafluoro propane Ozone Phosphine Phosphoric acid Phosphorus oxychloride Polyethylene glycol Polyhydroxy styrene derivatives Polymethacrylate Polysilazane Potassium hydroxide Propylene Propylene glycol dimethylether Silane Silica amorphous Silicon tetrachloride Sulfur hexafluoride Sulfuric acid Tetraethyl orthosilicate(TEOS) Tetrakis(dimethylamino) titanium(TDMAT) Tetramethyl ammonium hydroxide(TMAH) Titanium tetrachloride(Tetrachloro titanium) Triethyl borate Trifluoro methane Trimethyl borate Trimethyl phosphate Tungsten hexafluoride Xylene	

위의 주요 노출가능 물질들이 혼합물질의 형태로 동시에 노출되었을 경우 일어날 수 있는 주요 독성발현경로들(AOPs)을 아래 표 및 그림으로 나타냈으며, '20년도 연구과제 결과에서 알 수 있었던 것처럼 breast cancer를 발현하는 경로들이 주를 이루고 있었다. 아래의 표 III-2와 그림 III-2에서는 AOP-Wiki에서 제공하는 독성발현경로 모식도를 나타냈으며, 또한 이 결과와 관련하여 반도체 제조업에서는 전리방사선 등의 물리적 인자가 미치는 영향도 크게 작용하였을 것으로 판단된다.

〈표 III-2〉 반도체 공정 노출 주요 화학물질들의 혼합 독성발현경로(AOP)

M I X E D C H E M I C A L S	AOPs	MIE	KE	AO
	200	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells) 1183 177 1088 Increased, Oxidative Stress 1187 1188 1189 1190 1191 1192 1194 1195 1196 1197 1198 1213 1239 1240 1241 1242	1193 N/A, Breast Cancer
	293	1194 Increase, DNA damage	1492 Tissue resident cell activation 1493 Increased Pro-inflammatory mediators 1632 Increase in reactive oxygen and nitrogen species (RONS) 1494 Leukocyte recruitment/activation 1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	185 Increase, Mutations 1192 Increased, Ductal Hyperplasia 1193 N/A, Breast Cancer
294	1632 Increase in reactive oxygen and nitrogen species (RONS)	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells) 1492 Tissue resident cell activation 1493 Increased Pro-inflammatory mediators 1494 Leukocyte recruitment/activation	1194 Increase, DNA damage 185 Increase, Mutations 1192 Increased, Ductal Hyperplasia 1193 N/A, Breast Cancer	

AOPs	MIEs	KEs	AOs
199 ER mediated breast cancer AOP			
200 Estrogen receptor activation leading to breast cancer	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells) 1183 Decreased, Apoptosis (Epithelial Cells) 177 N/A, Mitochondrial dysfunction 1 1088 Increased, Oxidative Stress 1187 Increased, ER binding to DNA (classical pathway) 1188 Increased, ER binding to T.F. to DNA (non-classical pathway) 1189 Increased, Proliferation (Endothelial cells) 1190 Increased, Migration (Endothelial Cells) 1191 Increased, Non-genomic signaling 1192 Increased, Ductal Hyperplasia 1194 Increase, DNA Damage 1195 modulation, Extracellular Matrix Composition 1196 Increased, Invasion 1197 Activation, Fibroblasts 1198 Activation, Macrophages 1213 Increased, Angiogenesis 1239 Altered, Gene Expression 1240 Altered, Protein Production 1241 Increased, Motility 1242 Increased, Second Messenger Production	22 N/A, Breast Cancer
293 Increased DNA damage leading to increased risk of breast cancer	1194 Increase, DNA Damage	1492 Tissue resident cell activation 1493 Increased pro-inflammatory mediators 1632 Increase in RONS 1494 Leukocyte recruitment/activation 1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	185 Increase, Mutations 1192 Increased, Ductal Hyperplasia 1193 N/A, Breast Cancer
294 Increased reactive oxygen and nitrogen species (RONS) leading to increased risk of breast cancer	1632 Increase in RONS	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells) 1492 Tissue resident cell activation 1493 Increased pro-inflammatory mediators 1494 Leukocyte recruitment/activation	1194 Increase, DNA Damage 185 Increase, Mutations 1192 Increased, Ductal Hyperplasia 1193 N/A, Breast Cancer



[그림 III-2] AOP-Wiki에서의 독성발현경로 모식도⁸⁾

아래의 표 III-3에서는 반도체 제조업 혼합물질 노출에 의한 유전자 발현 및 관련 pathway-질병에 대해 정리하여 나타냈다.

8) 출처 : <https://aopwiki.org/aops/>

〈표 III-3〉 반도체 제조업 혼합물질 노출에 의한 유전자 발현 및 관련 pathway-질병

Genes	Pathway ID	Disease
BAX BCL2 CASP3 CAT CXCL8 CYP2E1 HMOX1	hsa05200 Pathways in cancer - Homo sapiens (human) (10) [Cancer network viewer]	Prostatic and breast neoplasm, carcinoma, Hepatocellular, Colorectal Neoplasms, Lung Neoplasms
IL1B IL6 MAPK1 MAPK3 NFE2L2	hsa05022 Pathways of neurodegeneration - multiple diseases - Homo sapiens (human) (10) hsa05132 <i>Salmonella</i> infection - Homo sapiens (human) (9) hsa05163 Human cytomegalovirus infection - Homo sapiens (human) (9)	- Liver cirrhosis, Experimental, Reperfusion injury, Breast neoplasms, Cholestasis, Extrahepatic, Inflammation -
PTGS2 TNF	hsa04933 AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications - Homo sapiens (human) (9)	Prostatic and breast neoplasm, Liver cirrhosis, experimental, Hypertension, Stomach Neoplasms, Reperfusion Injury, Diabetes Mellitus, Experimental

위와 관련하여, “breast cancer”와 관련된 AOPs 은 아래 표 III-4와 III-5에 나타냈다.

〈표 III-4〉 반도체 제조업 혼합물질 노출로 인해 발생 가능한 독성발현경로들(AOP-Wiki에서)

AOP	Title	Short name	Key Event Title	link
200	Estrogen receptor activation leading to breast cancer	ER activation to breast cancer	N/A, Breast Cancer	https://aopwiki.org/aops/200
293	Increased DNA damage leading to increased risk of breast cancer	Increased DNA damage leading to breast cancer	N/A, Breast Cancer	https://aopwiki.org/aops/293
294	Increased reactive oxygen and nitrogen species (RONS) leading to increased risk of breast cancer	RONS leading to breast cancer	N/A, Breast Cancer	https://aopwiki.org/aops/294

〈표 III-5〉 “Breast cancer”와 관련된 AOPs(AOP-Wiki에서)

AOPs	MIE	KE	AO
200	1181 Activation, Estrogen receptor	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells) 1183 177 1088 1187 1188 1189 1190 1191 1192 1194 1195 1196 1197 1198 1213 1239 1240 1241 1242	1193 N/A, Breast Cancer
293	1194 Increase, DNA damage	1492 1493 1632 1494 1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells)	185 Increase, Mutations 1192 Increased, Ductal Hyperplasia 1193 N/A, Breast Cancer
294	1632 Increase in reactive oxygen and nitrogen species (RONS)	1182 Increase, Cell Proliferation (Epithelial Cells) 1492 1493 1494	1194 Increase, DNA damage 185 Increase, Mutations 1192 Increased, Ductal Hyperplasia 1193 N/A, Breast Cancer

아래의 그림 III-3에서는 KEGG 사이트에서 제공하는 기전 경로 (mechanism pathway)를 나타낸 것으로, breast cancer의 주요 기전인 cell proliferation(epithelial cells)을 가장 대표적으로 나타내고 있다.

호르몬 수용체(에스트로젠 및 프로게스테론 subtypes)와 human epidermal growth factor receptor-2(HER2)가 존재하는 지에 따라 유방암의 분자 하위 유형에는 다음이 포함된다.

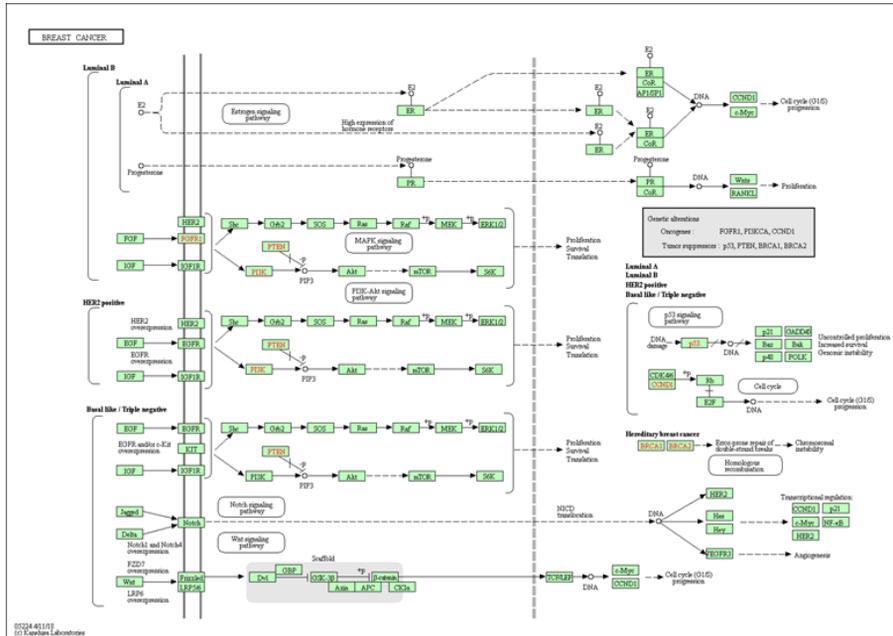
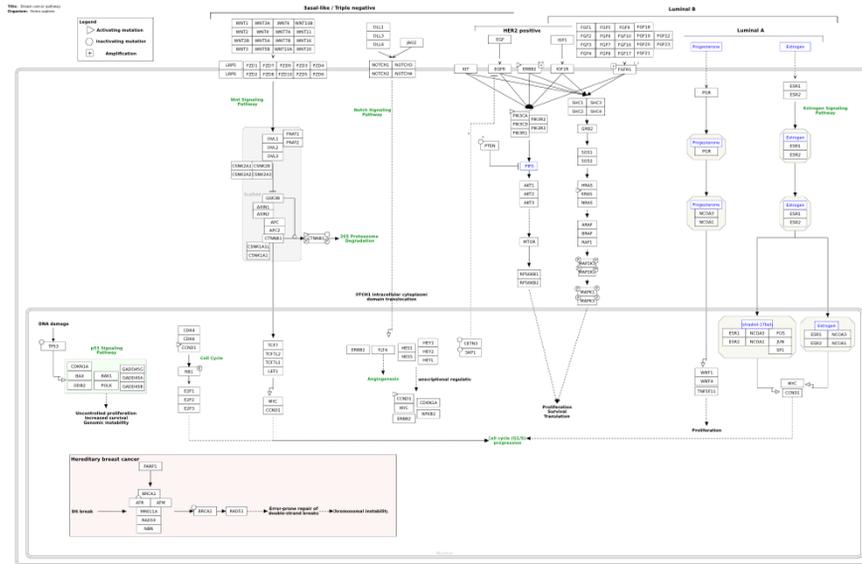
- ① Luminal A subtype: Hormone receptor positive(progesterone and estrogen) and HER2(ERBB2) negative
- ② Luminal B subtype: Hormone receptor positive(progesterone

and estrogen) and HER2(ERBB2) positive

③ HER2 positive: Hormone receptor negative(progesterone and estrogen) and HER2(ERBB2) positive

④ Basal-like or triple-negative(TNBCs): Hormone receptor negative(progesterone and estrogen) and HER2(ERBB2) negative

호르몬 수용체 양성 유방암은 주로 에스트로젠/ER 경로에 의해 유발되며, HER2 양성 유방 종양에서 HER2는 PI3K/AKT 및 RAS/RAF/MAPK 경로를 활성화하고 세포 성장, 생존 및 분화를 자극한다. Triple-negative breast cancer(TNBC)를 앓고 있는 환자에서 다양한 신호 전달 경로(Notch 및 Wnt/beta-catenin)의 조절 해제와 관련, EGFR 단백질이 확인되었다. 유방암의 경우 전체 암의 8%만이 유전적이며, 이는 BRCA1 또는 BRCA2의 유전적 변화와 관련된 현상이다. 모든 유방암에서 3개의 유전자(TP53, PIK3CA 및 GATA3)에서만 체세포 돌연변이가 10% 이상의 발생률을 나타냈다 (wikipathways.org, 2019).



[그림 Ⅲ-3] 반도체 제조업 혼합물질로 인해 발생 가능한 질병(breast cancer) pathways⁹⁾

9) 출처: https://www.kegg.jp/kegg-bin/highlight_pathway?scale=1.0&map=map05224&keyword=breast%20cancer

이상의 연구결과 및 초기 고찰을 통해, 반도체 제조 공정의 화학물질 들 중에서는 대표적으로 인듐(Indium)의 (breast) cancer에 대한 추가연구가 필요한 것으로 판단되었다.

4. 그라비아 인쇄공정의 화학물질

(1) 그라비아 인쇄공정에서의 노출 시 유해가능 혼합물질을 아래의 표 III-6에 제시하였고, 이 중 ethanol(CAS No. 64-17-5)은 혼합물질 노출 시 그 유해성의 가승(potential)에 제일 큰 영향을 미치는 화학물질로 특히 발암성의 영향에 제일 크게 작용할 것으로 예상되었다.

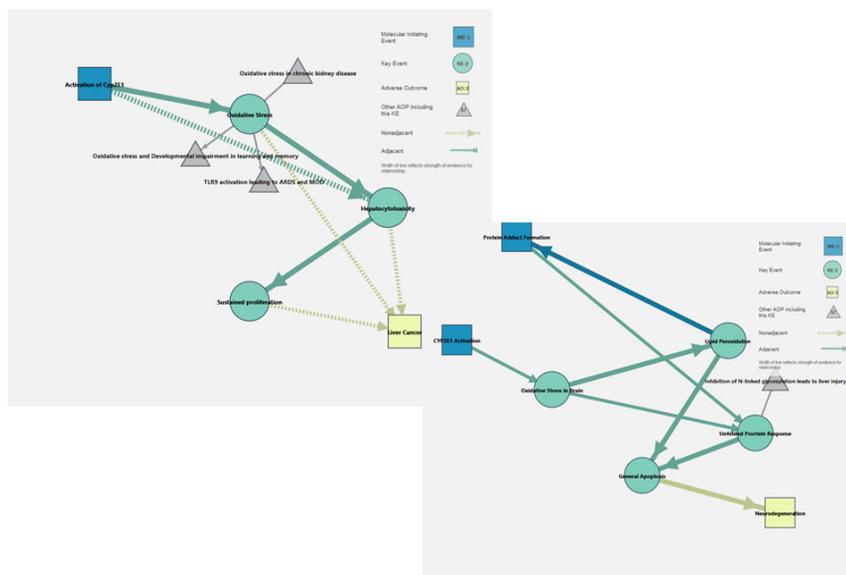
〈표 III-6〉 그라비아 인쇄공정에서 노출될 수 있는 주요 화학물질들

Chemical Name	CAS No.	GHS	
MIBK	108-10-1	인화성 액체 : 구분2 급성 독성(흡입: 증기) : 구분4 심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분2 발암성 : 구분2 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분의(호흡기계 자극) 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분의(마취작용)	
Ethanol	64-17-5	인화성 액체 : 구분2 심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분2 발암성 : 구분1A 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분의(마취작용) 특정표적장기 독성(반복 노출) : 구분2	Ethanol 64-17-5 CCO 1508 CYP2E1 Activation 1509 Protein Adduct Formation 1510 Oxidative Stress in Brain 1511 Lipid Peroxidation 1512 Unfolded Protein Response 1513 General Apoptosis 1514 Neurodegeneration N Breast Neoplasms N Anemia, Aplastic N Leukemia
Ethyl benzene	100-41-4	인화성 액체 : 구분2 급성 독성(흡입: 증기) : 구분4 발암성 : 구분2 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분의(호흡기계 자극) 특정표적장기 독성(반복 노출) : 구분2 물인 유해성 : 구분1 만성 수생환경 유해성 : 구분3	CYP2E1 Activation Activation of Cyp2E1 Hepatocytotoxicity Induction, persistent proliferation/sustained proliferation No AOPs
Styrene	100-42-5	인화성 액체 : 구분3 급성 독성(흡입: 증기) : 구분4 피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분2 생식세포 변이원성 : 구분2 발암성 : 구분2 생식독성 : 구분2 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분의(호흡기계 자극) 특정표적장기 독성(반복 노출) : 구분1 물인 유해성 : 구분1	

아래의 그림 III-4에서는 그라비아 인쇄공정의 각 화학물질들의 혼합노출에 따라 나타나는 독성발현경로 수준별 key events를 모아 정리하였다.

아래 그림 III-5와 III-6에서는 AOP-Wiki에서의 liver cancer 관련 독성 발현경로들을 나타냈으며, CYP2E1과 oxidative stress와 관련된 간독성으로서의 간 암 발병에 대한 (AOP-Wiki에서 제공하는) 모식도이며, 이들 AOP 및 각 화학물질들의 독성유전체 발현변화로 보아 CYP2E1 유전자의 발현변화에 기인한 후속경로인 것으로 판단되었다.

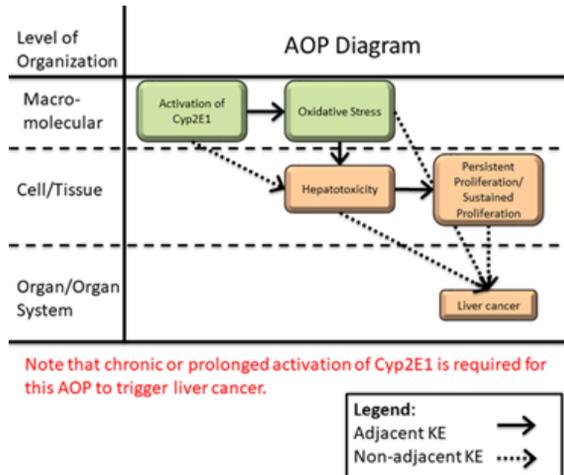
Title	Short name	Key Event Title	Key Event Type
Cyp2E1 Activation Leading to Liver Cancer	Cyp2E1 Activation Leading to Liver Cancer	Activation of Cyp2E1	MIE (AOP 220)
CYP2E1 activation and formation of protein adducts leading to neurodegeneration	CYP2E1 activation and formation of protein adducts leading to neurodegeneration	CYP2E1 Activation	MIE (AOP 260)



[그림 III-5] AOP-Wiki에서의 독성발현경로 모식도¹⁰⁾

10) 출처 : <https://aopwiki.org/aops/>

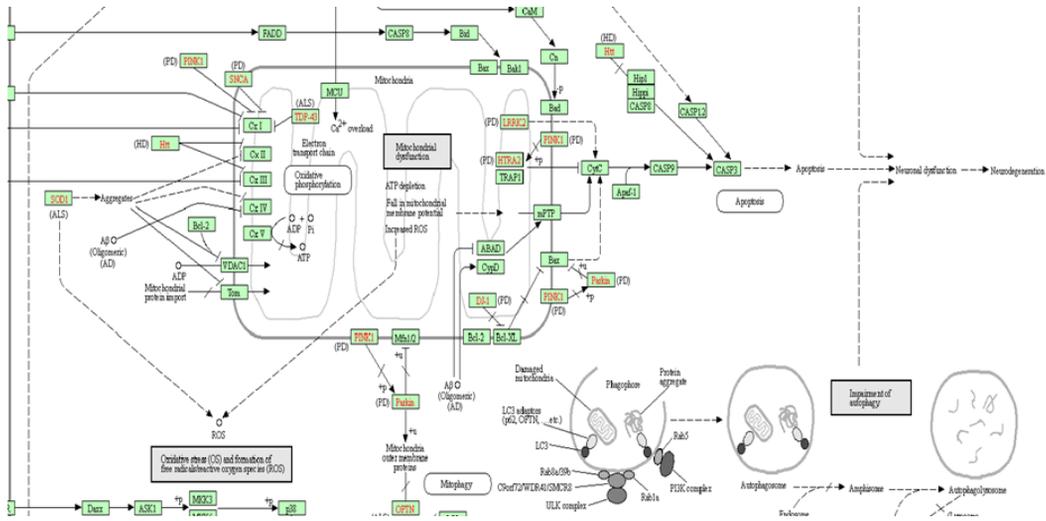
AOPs	MIEs	KEs	AOs
220 Cyp2E1 Activation Leading to Liver Cancer	1391 Activation of Cyp2E1	1392 Oxidative Stress 1393 Hepatocytotoxicity 1394 Sustained proliferation	1395 Liver Cancer



[그림 III-6] AOP-Wiki에서의 liver cancer 관련 독성발현경로들¹¹⁾

아래 그림 III-7은 KEGG에서 제공하는 신경퇴행(Neurodegeneration)의 기전 경로(Mechanism pathway)을 나타낸 것으로, oxidative stress와 mitochondrial dysfunction 및 그로 인한 apoptosis가 그 주요 원인인 것으로 예측되었다.

11) 출처 : <https://aopwiki.org/aops/>



[그림 III-기] 그라비아 인쇄공정 혼합물질로 인해 발생 가능한 질병(Neurodegeneration) pathways¹²⁾

이상의 연구결과 및 초기 고찰을 통해, 그라비아 인쇄공정의 화학물질 들 중에서는 대표적으로 oxidative stress와 apoptosis 관계에 대한 실증실험 연구들이 필요한 것으로 판단되었다.

아래 표 III-8은 그라비아 인쇄공정에서 혼합물질 노출로 발생될 수 있는 신경퇴행(Neurodegeneration)과 관련된 모든 AOPs를 모은 것으로, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, cell injury/death, neuroinflammation, apoptosis 등을 key events로 포함하고 있었다.

12) 출처 : https://www.kegg.jp/kegg-bin/highlight_pathway?scale=1.0&map=map05022&keyword=neurodegeneration

〈표 III-8〉 AOP-Wiki에서의 neurodegeneration 관련 독성발현경로들

AOPs	MIes	KEs	AOs
281 Acetylcholinesterase Inhibition Leading to Neurodegeneration	12 AchE Inhibition	10 Ach Synaptic Accumulation 1602 Activation, Muscarinic Acetylcholine Receptors 1623 Occurrence, Focal Seizure 388 Overactivation, NMDARs 389 Increased, Intracellular Calcium overload 1788 Status epilepticus 55 Cell injury/death	352 N/A, Neurodegeneration
48 Binding of agonists to ionotropic glutamate receptors in adult brain causes excitotoxicity that mediates neuronal cell death, contributing to learning and memory impairment	875 Binding of agonist, Ionotropic glutamate receptors	177 N/A, Mitochondrial dysfunction 1 55 Cell injury/death 352 N/A, Neurodegeneration 388 Overactivation, NMDARs 389 Increased, Intracellular Calcium overload 618 Decreased, Neuronal network function in adult brain 188 Neuroinflammation	341 Impairment, Learning and memory
17 Binding of electrophilic chemicals to SH(thiol)-group of proteins and /or to seleno-proteins involved in protection against oxidative stress during brain development leads to impairment of learning and memory	1487 Binding, SH/SeH proteins involved in protection against oxidative stress	1538 Protection against oxidative stress, decreased 1392 Oxidative Stress 1488 Glutamate dyshomeostasis 55 Cell injury/death 188 Neuroinflammation 1492 Tissue resident cell activation 1493 Increased pro-inflammatory mediators 386 Neuronal network function, Decreased	341 Impairment, Learning and memory
374 Binding of Sars-CoV-2 spike protein to ACE 2 receptors expressed on brain cells (neuronal and non-neuronal) leads to neuroinflammation resulting in encephalitis	1739 ACE2 binding to viral S-protein	188 Neuroinflammation 352 N/A, Neurodegeneration	1841 Encephalitis
12 Chronic binding of antagonist to N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) during brain development leads to neurodegeneration with impairment in learning and memory in aging	201 Binding of antagonist, NMDA receptors	195 Inhibition, NMDARs 52 Decreased, Calcium influx 381 BDNF, Reduced 55 Cell injury/death 188 Neuroinflammation	352 N/A, Neurodegeneration 341 Impairment, Learning and memory
260 CYP2E1 activation and formation of protein adducts leading to neurodegeneration	1508 CYP2E1 Activation 1509 Protein Adduct Formation	1510 Oxidative Stress in Brain 1511 Lipid Peroxidation 1512 Unfolded Protein Response 1513 General Apoptosis	1514 Neurodegeneration

5. 건설업 중 도장 공정의 화학물질

(1) 건설업 중 도장 공정에서의 노출 시 유해가능 혼합물질을 아래 표 III-9에 제시하였다. 또한 건설업의 대표적인 화학물질 중 포틀랜드 시멘트 (Portland cement; OPC(Ordinary Portland Cement)라고도 함)는 석회, 실리카, 알루미늄 및 산화철의 주성분을 함유한 원료를 적당한 비율로 혼합하고, 일부를 용융하여 소결된 클링커에 석고를 넣어 분말화한 혼합물로서 오늘날 가장 많이 쓰이고 있는 보통 시멘트 형태로 전 세계적으로 가장 많이 사용되는 건설업의 기본 재료이다.

- 본 연구에서는 Portland cement의 주성분인 Silica의 AOP를 나타냈으며, 또한 Portland cement의 또 다른 주성분인 산화알루미늄(Aluminum oxide)은 생식세포 변이원성 구분2에 해당하는 물질로 혼합물질인 portland cement의 유해성에 영향을 미칠 수 있는 성분이다(표 III-9).

〈표 III-9〉 건설업 중 도장 공정에서 노출될 수 있는 주요 화학물질들
(Silica의 AOP 포함)

Chemical Name	CAS No.	GHS
Trichloroethylene	79-01-6	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분2 피부 과민성 : 구분1 생식세포 변이원성 : 구분2 발암성 : 구분1A 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분3(마취작용) 만성 수성환경 유해성 : 구분3
Benzene	71-43-2	인화성 액체 : 구분2 피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분2 생식세포 변이원성 : 구분1B 발암성 : 구분1A 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분1 특정표적장기 독성(반복 노출) : 구분1 흡인 유해성 : 구분1 만성 수성환경 유해성 : 구분3
Methyl isobutyl kotone	108-10-1	인화성 액체 : 구분2 피부 부식성(중일, 중기) : 구분4 심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분2 발암성 : 구분2 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분3(호흡기계 자극) 특정표적장기 독성(반복 노출) : 구분3(마취작용)
Perchloroethylene	127-18-4	피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 발암성 : 구분1B 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분3(마취작용) 만성 수성환경 유해성 : 구분2
Ethylbenzene	100-41-4	인화성 액체 : 구분2 피부 부식성(중일, 중기) : 구분4 발암성 : 구분2 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분3(호흡기계 자극) 특정표적장기 독성(반복 노출) : 구분2 흡인 유해성 : 구분1 만성 수성환경 유해성 : 구분3
Styrene	100-42-5	인화성 액체 : 구분3 피부 부식성(중일, 중기) : 구분4 피부 부식성/피부 자극성 : 구분2 심한 눈 손상성/눈 자극성 : 구분2 생식세포 변이원성 : 구분2 발암성 : 구분2 생식독성 : 구분2 특정표적장기 독성(1회 노출) : 구분3(호흡기계 자극) 특정표적장기 독성(반복 노출) : 구분1 흡인 유해성 : 구분1

MEQ	EQE	AOE
AR, Androgen receptor Decreased. Transcription of genes by AR	Feminization or incomplete development. Primary and accessory male hair growth	Impairment of reproductive capacity
	Reduction. Gonadotropin circulating concentration	Reduced Reproductive Success Decrease. Population trajectory
	Increased. HIF-1 alpha transcription	
Decrease. Intracellular pH	Increase. Tissue Regeneration. Necrosis & Atrophy Reduction. testosterone level	Malformation. Male reproductive tract Impaired. Fertility
		Irregularities. ovarian cycle Impaired. Fertility
Activation. Constitutive activation of receptor	Increase. Mitogenic cell proliferation (Regeneration)	Increase. Adenoma/carcinoma (Epithelial)

산화알루미늄 Aluminum Oxide CAS No. 1344-28-1 생식세포 변이원성 : 구분2

아래의 표 III-10에서는 건설업 중 도장 공정의 각 화학물질들의 혼합노출에 따라 나타나는 독성발현경로 수준별 key events를 모아 정리하였다.

〈표 III-11〉 건설업 중 도장 공정 혼합물질 노출에 의한 유전자 발현 및 관련 pathway-질병

Genes	Pathway ID	KEGG Mapper	Disease
ALB BAX BCL2 CASP3 CAT CYP1A1 CYP1A2 CYP2A6 CYP2B1 CYP2B2 CYP2E1 GLUD1 GSTM1 GSTT1 HMOX1 IL4 IL6 NQO1 TNF	hsa01100 Metabolic pathways - Homo sapiens (human) (10) hsa05200 Pathways in cancer - Homo sapiens (human) (9) [Cancer network viewer] hsa05204 Chemical carcinogenesis - Homo sapiens (human) (6) hsa00980 Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450 - Homo sapiens (human) (6) hsa05022 Pathways of neurodegeneration - multiple diseases - Homo sapiens (human) (6) hsa05418 Fluid shear stress and atherosclerosis - Homo sapiens (human) (6)	- https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?hsa05200 https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?hsa05204 https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?hsa00980 https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?hsa05022 https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?hsa05418	Liver Cirrhosis, Experimental, Prostatic Neoplasms, chemical and Drug induced liver injury Prostatic and breast neoplasm, carcinoma, Hepatocellular, Colorectal Neoplasms, Lung Neoplasms Prostatic neoplasm, chemical and Drug induced liver injury, Carcinoma, Hepatocellular Prostatic neoplasms, chemical and Drug induced liver injury, Carcinoma, Hepatocellular - Prostatic and breast neoplasm, Liver cirrhosis, experimental, Hypertension, chemical and Drug induced liver injury, Diabetes Mellitus, Experimental

Portland cement의 구성성분과 각 성분의 GHS 구분 및 관련 질병들에 대해 아래 표 III-12에 나타냈다.

〈표 III-12〉 Portland cement 구성성분의 GHS 분류 및 관련 AOP, pathway-질병

Ingredients	CAS No.	GHS	Diseases, AOP, KEGG, etc.
Calcium oxide	1305-78-8	피부 부식성/피부 자극성 구분1 심한 눈 손상성/눈 자극성 구분1 특정표적장기 독성(1회 노출) 구분3(호흡기계 자극)	Burns, Chemical
Silica SiO2	7631-86-9	특정표적장기 독성(반복 노출) 구분1	AOP 60, 187 hsa05417 Lipid and atherosclerosis - Homo sapiens (human) (22) hsa05200 Pathways in cancer - Homo sapiens (human) (22) [Cancer network viewer]
Aluminum oxide	1344-28-1	생식세포 변이원성 구분2	hsa05417 Lipid and atherosclerosis - Homo sapiens (human) (21)
Ferric oxide	1309-37-1	특정표적장기 독성(1회 노출) 구분3(호흡기계 자극) 특정표적장기 독성(반복 노출) 구분1	hsa05417 Lipid and atherosclerosis - Homo sapiens (human) (15) hsa05200 Pathways in cancer - Homo sapiens (human) (13) [Cancer network viewer] hsa05022 Pathways of neurodegeneration - multiple diseases - Homo sapiens (human) (12)

위의 Portland cement 혼합물질 노출에 따른 (CTD 사이트에서 도출한) 변 화유전자들은 *Bcl2*, *Casp3*, *Cat*, *Cxcl8*, *Fos*, *Il1B*, *Il6*, *Tnf*, *Tp53*로서, 이를 KEGG 사이트 관련 pathway로 검색해 본 결과, 아래와 같이 검색되었다.

hsa05417 Lipid and atherosclerosis - *Homo sapiens*(human) (17)
hsa05163 Human cytomegalovirus infection - *Homo sapiens*(human) (13)

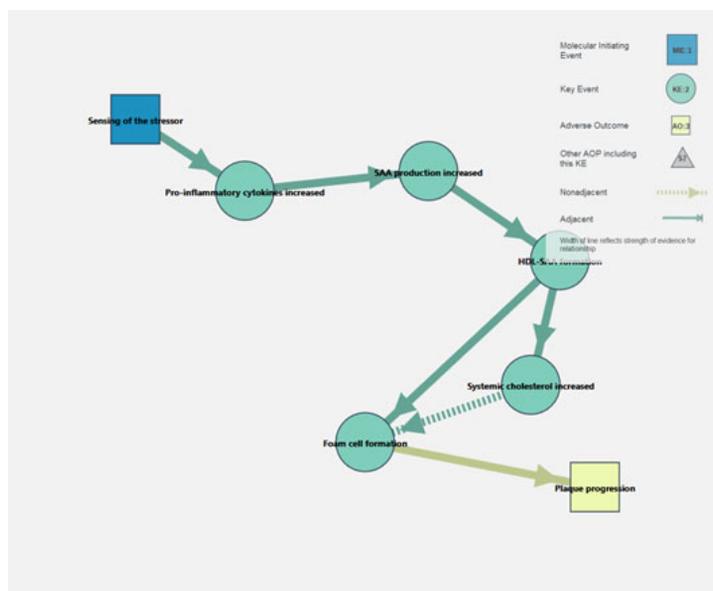
hsa04933 AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications - *Homo sapiens*(human) (13)

hsa05200 Pathways in cancer - *Homo sapiens*(human) (13)
[Cancer network viewer]

위의 pathways 중 Lipid and atherosclerosis와 관련된 AOP는 237 “Secretion of inflammatory cytokines after cellular sensing of the stressor leading to plaque progression” 으로서, 아래 표 III-13과 같았으며, 이 AOP의 주요 stressors로는 Lipopolysaccharide, Graphene oxide nanoparticles, Carbon nanotubes, Insoluble nano-sized particles, Virus 등이 있다.

〈표 III-13〉 AOP 237_“Secretion of inflammatory cytokines after cellular sensing of the stressor leading to plaque progression”¹³⁾

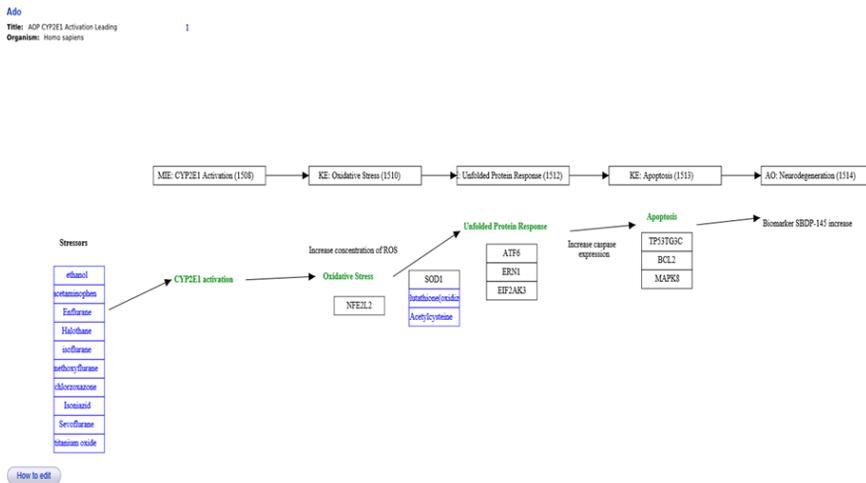
MIE	KE	AO
1437 Sensing of the stressor by pulmonary cells	1438 Increased production of pulmonary, proinflammatory cytokines 1439 Increased production of pulmonary SAA 1440 Formation of HDL-SAA 1441 Increased systemic total cholesterol pool 1442 Foam cell formation	1443 Plaque progression in arteries



13) 출처 : <https://aopwiki.org/aops/>

그라비아 인쇄공정 및 건설업 중 도장 공정에서 혼합물질 노출로 인해 공통으로 나타나는 특이적 AOP는 인간(*H. sapiens*)에서 CYP2E1의 활성화(Activation)로 인한 신경퇴행(Neurodegeneration)으로, 그 모식도를 아래의 그림 III-8에 나타냈다. CYP2E1에 의한 ROS 생성을 초래하는 ethanol의 대사 또한 다른 CYP2E1 기질과 그 대사산물의 목록도 포함되며 이 경로는 쥐와 마우스에서도 사용할 수 있다.

AOP CYP2E1 Activation Leading To Neurodegeneration (Homo sapiens)



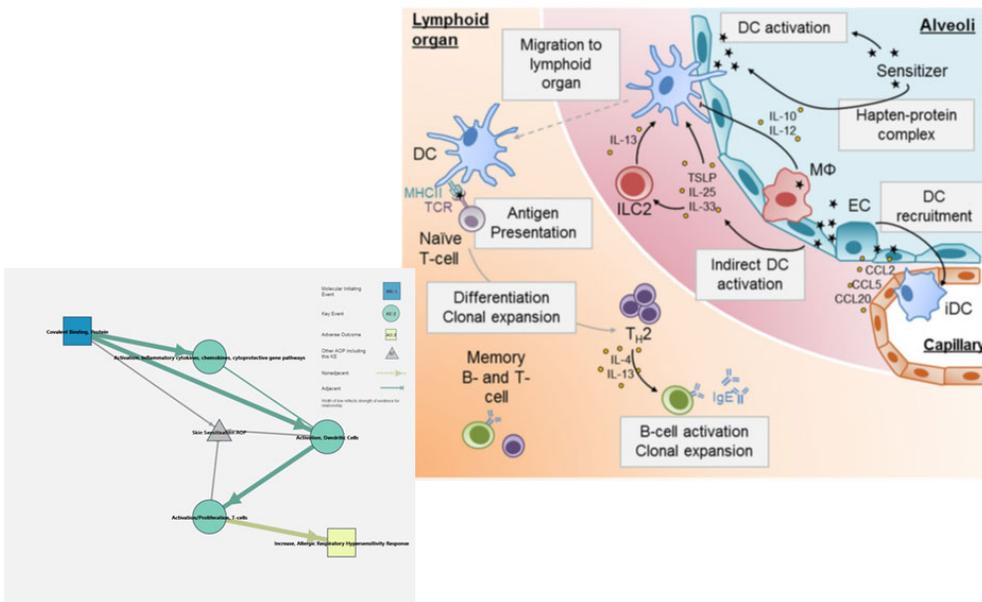
MIE	KE	AO
1508 CYP2E1 Activation 1509 Protein Adduct Formation	1510 Oxidative Stress in Brain 1511 Lipid Peroxidation 1512 Unfolded Protein Response 1513 General Apoptosis	1514 Neurodegeneration

[그림 III-8] Neurodegeneration을 일으키는 독성발현경로(AOP 260)¹⁴⁾

특히 이 신경퇴행(Neurodegeneration)을 유도하는 AOP 260 “CYP2E1 activation and formation of protein adducts leading to neurodegeneration”의 stressors로는 acetaminophen, enflurane, halothane,

14) 출처 : <https://aopwiki.org/aops/>

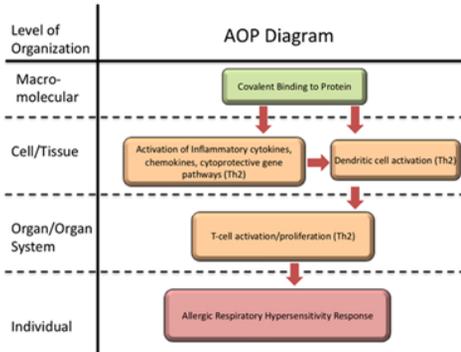
isoflurane, methoxyflurane, sevoflurane, aniline, chlorzoxazone, titanium oxide(TiO₂), isoniazid, ethanol 등이 있으며, 본 연구의 그라비아 인쇄공정과 건설업 중 도장 공정에서 노출되는 혼합물질 중 ethanol 성분이 이 유해성을 가승(potential)하는 것으로 판단된다. 또한, 건설업 중 도장 공정에서 혼합물질 노출(portland cement의 노출 포함)로 나타나는 Aop 39는 “Covalent Binding of Low Molecular Weight Organic Chemicals to Proteins leads to Sensitisation(Sensitization) of the Respiratory Tract”로서 화학물질 노출로 인한 호흡기계 민감성을 나타낸 AOP이다. 이의 기전을 아래 그림 III-9 및 III-10에 나타냈다.



[그림 III-9] Respiratory sensitization의 AOP_39 모식도 및 기전 설명도¹⁵⁾

15) 출처 : <https://aopwiki.org/aops/> 및 Arch Toxicol (2018) 92:803-822

AOPs	MIEs	KEs	AOs
39 Covalent Binding of Low Molecular Weight Organic Chemicals to Proteins leads to Sensitisation (Sensitization) of the Respiratory Tract	396 Covalent Binding, Protein	151 Activation, Inflammatory cytokines, chemokines, cytoprotective gene pathways 398 Activation, Dendritic Cells 272 Activation/Proliferation, T-cells	313 Increase, Allergic Respiratory Hypersensitivity Response



[그림 III-10] Respiratory hypersensitivity의 AOP₃₉¹⁶⁾

이로써 유추해 보건데, Portland cement의 respiratory sensitivity에 대한 실증실험 연구가 필요한 것으로 판단되었다. 또한 본 연구에서는 각 업종에서의 혼합물질 노출로 인해 발생하는 key events를 한 데 모아, 각 KEs 간의 관계들(relationships)을 도출하고자 하였으며, Cancer (breast, liver 등), neurodegeneration, respiratory hypersensitivity 를 나타내는 데 관여하는 주요 사건들을 서로 연결하여 고찰할 수 있도록 하였다(표 III-14).

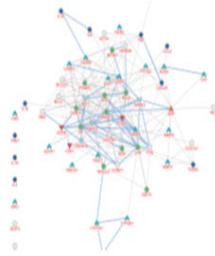
16) 출처 : <https://aopwiki.org/aops/>

〈표 III-14〉 Key events relationship 정리

A	B	C	D	E	F	G
Id	Upstream Event	Relationship Type	Downstream Event			
2286			ACE2 binding to viral S-protein	leads to	Neuroinflammation	
1512			Activation of Cyp2E1	leads to	Oxidative Stress	
1720			Activation of PPAR γ	leads to	Increase, Inflammation	
1721			Activation of TGF- β signaling	leads to	Increase, Inflammation	
541	inflammation	leads to	Activation, AKT2			
962			Activation, EGFR	leads to	Decrease, Apoptosis of ciliated epithelial cells	
936			Activation, Epidermal Growth Factor Receptor	leads to	Decrease, Apoptosis of ciliated epithelial cells	
1867	Apoptosis	leads to	Activation, hepatic stellate cells			
1364	Increase, Oxidative Stress / Activation, PMK-1 P38 MAPK	leads to	Activation, HIF-1			
1365			Activation, HIF-1	leads to	Apoptosis	
874			Activation, Long term AHR receptor driven direct and indirect gene expression changes	leads to	Changes/Inhibition, Cellular Homeostasis and Apoptosis	
1838			Airway epithelial injury	leads to	Increase, Inflammation	
901			Alkylation, DNA	leads to	Increase, Cancer	
2383			Altered, Meiotic chromosome dynamics	leads to	Increase, Oocyte apoptosis	
1304			Altered, Protein Production	leads to	Decreased, Apoptosis (Epithelial Cells)	
1299			Altered, Protein Production	leads to	Increased, Oxidative Stress	
1365	Activation, HIF-1	leads to	Apoptosis			
1712	Cell cycle, disrupted	leads to	Apoptosis			
1367	Damaging, Mitochondria	leads to	Apoptosis			
1716	Histone deacetylase inhibition	leads to	Apoptosis			
2190	Increase, Oxidative DNA damage	leads to	Apoptosis			
1366	Increase, DNA Damage-Repair	leads to	Apoptosis			
1341	Mitochondrial Impairment	leads to	Apoptosis			
1866	Unfolded Protein Response	leads to	Apoptosis			
1867			Apoptosis	leads to	Activation, hepatic stellate cells	
2191			Apoptosis	leads to	Increase, Tissue/organ damage	
1869			Apoptosis	leads to	Liver Injury	
1368			Apoptosis	leads to	Reproductive failure	
1735			Apoptosis	leads to	Spermatocyte depletion	

2) 각 업종별 여러 단백질 간의 상호작용 고찰

InBio Discover(<https://inbio-discover.com/>) 및 STRING(https://string-db.org/cgi/input?sessionId=bGAcxdIrs3fC&input_page_show_search=on) 사이트를 이용하여 각 업종별 노출되는 혼합물질로 나타나는 여러 단백질 간 상호작용을 비교 고찰하였으며, 아래의 그림 III-11에서 III-13까지에 반도체 제조업, 그라비아 인쇄공정 및 건설업 중 도장 공정에서 노출되는 혼합물질에 의한 단백질 간 상호작용 및 공통 pathways을 나타냈다.



Annotation	Size	Overlap	Ratio	p-Value
● Cerebral artery occlusion (DOID:10127)	157	34/61	71.00	7.8e-57
● Liver disease (DOID:409)	826	47/61	18.66	3.2e-53
● Nervous system cancer (DOID:3093)	759	46/61	19.87	4.8e-53
● Colonic disease (DOID:5353)	441	40/61	29.74	7.3e-52
● Toxic encephalopathy (DOID:3602)	177	32/61	59.28	1.8e-50



Annotation	Size	Overlap	Ratio	p-Value
● Signaling by Interleukins (R-HSA-449147)	448	34/63	24.09	9.7e-40
● Cytokine Signaling in Immune system (R-HSA-1280215)	689	35/63	16.13	6.9e-35
● Interleukin-4 and Interleukin-13 signaling (R-HSA-6785807)	111	21/63	60.06	1.3e-32
● Cellular responses to external stimuli (R-HSA-8953897)	567	22/63	12.32	1.1e-18
● Intrinsic Pathway for Apoptosis (R-HSA-109606)	52	11/63	67.16	6.6e-18

#term ID	term description	observed	background strength	false d	
hsa02000	Pathways in cancer	36	515	1.34	2.13E
hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	21	98	1.62	9.49E
hsa05161	Hepatitis B	22	142	1.68	1.17E
hsa05418	Fluid shear stress and atherosclerosis	21	133	1.69	1.55E
hsa04657	IL-17 signaling pathway	19	92	1.81	7.80E
hsa05142	Chagas disease (American trypanosomiasis)	19	101	1.77	3.19E
hsa04210	Apoptosis	19	135	1.64	4.12E
hsa05167	Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection	20	183	1.53	1.72E
hsa05140	Leishmaniasis	16	70	1.85	2.90E
hsa05152	Tuberculosis	19	172	1.54	2.01E
hsa04668	TNF signaling pathway	17	108	1.69	2.16E
hsa05145	Toxoplasmosis	17	109	1.69	2.29E
hsa05133	Pertussis	15	74	1.8	3.20E
hsa05212	Pancreatic cancer	15	74	1.8	3.20E
hsa05210	Colorectal cancer	15	85	1.74	1.79E
hsa04380	Osteoclast differentiation	16	124	1.6	6.37E
hsa01522	Endocrine resistance	15	95	1.69	7.18E
hsa05215	Prostate cancer	15	97	1.68	9.01E
hsa04926	Relaxin signaling pathway	16	130	1.58	1.08E
hsa04932	Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	16	149	1.52	7.67E
hsa05222	Small cell lung cancer	14	92	1.67	2.10E
hsa05164	Influenza A	16	168	1.47	4.14E
hsa04620	Toll-like receptor signaling pathway	14	102	1.63	7.17E
hsa04659	Th17 cell differentiation	14	102	1.63	7.17E
hsa05132	Salmonella infection	13	84	1.68	3.10E
hsa04621	NOD-like receptor signaling pathway	15	166	1.45	1.05E
hsa04066	HIF-1 signaling pathway	13	98	1.61	1.79E
hsa01524	Platinum drug resistance	12	70	1.73	1.95E
hsa05168	Herpes simplex infection	15	181	1.41	3.13E
hsa05220	Chronic myeloid leukemia	12	76	1.69	4.45E
hsa04010	MAPK signaling pathway	17			
hsa04210	Cellular senescence	14			

#term ID	term description	observed	background strength	false disc	
HSA-1280	Cytokine Signaling in Immune system	14	328	1.12	5.05E-11
HSA-1095	Apoptosis	9	161	1.24	2.81E-08
HSA-1095	Hemostasis	10	591	0.72	0.00011
HSA-1168	Downstream signaling events of B Cell Receptor (BCR)	3	22	1.63	0.00028
HSA-5660	Response to metal ions	2	10	1.79	0.0021
HSA-1257	PIP3 activates AKT signaling	3	118	0.9	0.0185

[그림 III-11] 반도체 제조업에서 노출되는 혼합물질에 의한 단백질 간 상호작용 및 공통 pathways



Annotation	Size	Overlap	Ratio	p-Value
● Peptic ulcer disease (DOID:750)	39	6/59	52.15	1.5e-9
● Lipid storage disease (DOID:9455)	359	11/59	10.39	6.9e-9
● Non-alcoholic fatty liver disease (DOID:0080208)	217	9/59	14.06	1.4e-8
● Lysosomal storage disease (DOID:3211)	387	11/59	9.64	1.5e-8
● Fatty liver disease (DOID:9452)	226	9/59	13.50	2.0e-8



Annotation	Size	Overlap	Ratio	p-Value
● Cytochrome P450 - arranged by substrate type (R-HSA-211897)	65	30/59	>99.99	4.3e-62
● Phase I - Functionalization of compounds (R-HSA-211945)	104	30/59	97.78	1.6e-54
● Biological oxidations (R-HSA-211859)	220	30/59	46.22	1.0e-43
● Xenobiotics (R-HSA-211981)	24	15/59	>99.99	2.1e-33
● Fatty acids (R-HSA-211935)	15	11/59	>99.99	7.4e-26

#	A	B	C	D	E	F
#term ID	term description	observed	background strength	false disc		
1	hsa04657	R-17 signaling pathway	6	92	2.15	1.77E-7
2	hsa05133	Pertussis	5	74	2.17	9.25E-6
3	hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	5	98	2.05	2.39E-6
4	hsa04668	TNF signaling pathway	5	108	2	2.86E-6
5	hsa04932	Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	5	149	1.86	1.10E-6
6	hsa05134	Legionellosis	4	54	2.21	2.28E-6
7	hsa05140	Leishmaniasis	4	70	2.09	5.27E-6
8	hsa04064	Bir-kappa B signaling pathway	4	93	1.97	1.38E-6
9	hsa05146	Amoebiasis	4	94	1.97	1.38E-6
10	hsa04620	Toll-like receptor signalling pathway	4	102	1.93	1.52E-6
11	hsa05142	Chagas disease (American trypanosomiasis)	4	101	1.93	1.52E-6
12	hsa05161	Hepatitis B	4	142	1.79	4.79E-6
13	hsa05206	MicroRNAs in cancer	4	149	1.77	5.33E-6
14	hsa04621	NOD-like receptor signaling pathway	4	166	1.72	7.55E-6
15	hsa05010	Alzheimer's disease	4	168	1.71	7.55E-6
16	hsa05152	Tuberculosis	4	172	1.7	7.55E-6
17	hsa05164	Influenza A	4	168	1.71	7.55E-6
18	hsa05167	Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection	4	183	1.68	8.99E-6
19	hsa05144	Malaria	3	47	2.14	1.08E-6
20	hsa05014	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	3	50	2.12	1.18E-6
21	hsa05200	Pathways in cancer	5	515	1.32	1.18E-6
22	hsa04010	MAPK signaling pathway	4	293	1.47	4.43E-6
23	hsa05132	Salmonella infection	3	84	1.89	4.80E-6
24	hsa05232	Rheumatoid arthritis	3	84	1.89	4.80E-6
25	hsa05165	Human papillomavirus infection	4	317	1.44	5.30E-6
26	hsa05145	Toxoplasmosis	3	109	1.78	9.08E-6
27	hsa04726	Serotonergic synapse	3	112	1.77	9.46E-6
28	hsa04890	Osteoclast differentiation	3	124	1.72	0.000*
29	hsa04650	Natural killer cell mediated cytotoxicity	3	124	1.72	0.000*
30	hsa05160	Hepatitis C	3	131	1.7	0.000*
31	hsa04210	Apoptosis	3	135	1.68	0.000*
32	hsa05418	Fluid shear stress and atherosclerosis	3	133	1.69	0.000*

In KEGG

#	A	B	C	D	E	F
#term ID	term description	observed	background strength	false disc		
1	HSA-1280	Cytokine Signaling in Immune system	4	328	1.42	5.74E-05
2						
3						
4						
5						
6						

In REACTOME

[그림 III-12] 그라비아 인쇄공정에서 노출되는 혼합물질에 의한 단백질 간 상호작용 및 공통 pathways



Annotation	Size	Overlap	Ratio	p-Value
● Lipid storage disease (DOID:9455)	359	10/57	9.77	6.3e-8
● Lysosomal storage disease (DOID:3211)	387	10/57	9.07	1.3e-7
● Carotid artery occlusion (DOID:807)	17	4/57	82.56	1.4e-7
● Occlusion precerebral artery (DOID:5976)	18	4/57	77.97	1.8e-7
● Non-alcoholic fatty liver disease (DOID:0080208)	217	8/57	12.94	1.8e-7



Annotation	Size	Overlap	Ratio	p-Value
● Cytochrome P450 - arranged by substrate type (R-HSA-211897)	65	22/57	>99.99	1.1e-41
● Phase I - Functionalization of compounds (R-HSA-211945)	104	22/57	74.22	1.6e-36
● Biological oxidations (R-HSA-211859)	220	22/57	35.09	6.9e-29
● Xenobiotics (R-HSA-211981)	24	13/57	>99.99	4.6e-28
● CYP2E1 reactions (R-HSA-211999)	11	7/57	>99.99	3.4e-16

#	A	B	C	D	E	F
1	#term ID	term description	observed	background	strength	false disc
2	hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	7	98	2.03	2.37E
3	hsa04932	Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	7	149	1.85	2.00E
4	hsa05014	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	5	50	2.18	8.33E
5	hsa05161	Hepatitis B	6	142	1.8	9.41E
6	hsa05152	Tuberculosis	6	172	1.72	2.30E
7	hsa05133	Pertussis	5	74	2.01	2.68E
8	hsa04657	IL-17 signaling pathway	5	92	1.91	6.52E
9	hsa05200	Pathways in cancer	7	515	1.31	2.34E
10	hsa04210	Apoptosis	5	135	1.75	3.01E
11	hsa05418	Fluid shear stress and atherosclerosis	5	133	1.75	3.01E
12	hsa05134	Legionellosis	4	54	2.05	6.01E
13	hsa05321	Inflammatory bowel disease (IBD)	4	62	1.99	9.33E
14	hsa05140	Leishmaniasis	4	70	1.93	1.37E
15	hsa04064	NF-kappa B signaling pathway	4	93	1.81	3.64E
16	hsa05146	Amoebiasis	4	94	1.81	3.64E
17	hsa05222	Small cell lung cancer	4	92	1.82	3.64E
18	hsa05145	Toxoplasmosis	4	109	1.74	5.78E
19	hsa04071	Sphingolipid signaling pathway	4	116	1.72	6.95E
20	hsa04215	Apoptosis - multiple species	3	31	2.16	9.68E
21	hsa00380	Tryptophan metabolism	3	40	2.05	1.89E
22	hsa04217	Necroptosis	4	155	1.59	1.89E
23	hsa04621	NOD-like receptor signaling pathway	4	166	1.56	2.28E
24	hsa05164	Influenza A	4	168	1.55	2.29E
25	hsa05167	Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection	4	183	1.52	3.05E
26	hsa00140	Steroid hormone biosynthesis	3	58	1.89	4.38E
27	hsa05120	Epithelial cell signaling in Helicobacter pylori infection	3	66	1.84	6.11E
28	hsa00980	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	3	70	1.81	6.97E
29	hsa01524	Platinum drug resistance	3	70	1.81	6.97E
30	hsa04622	RIG-I-like receptor signaling pathway	3	70	1.81	6.97E
31	hsa05204	Chemical carcinogenesis	3	76	1.77	7.96E
32	hsa04060	Cytokine-cytokine receptor interaction	4	263	1.36	9.63E
33	hsa05132	Salmonella infection	3	84	1.73	9.97E

In KEGG

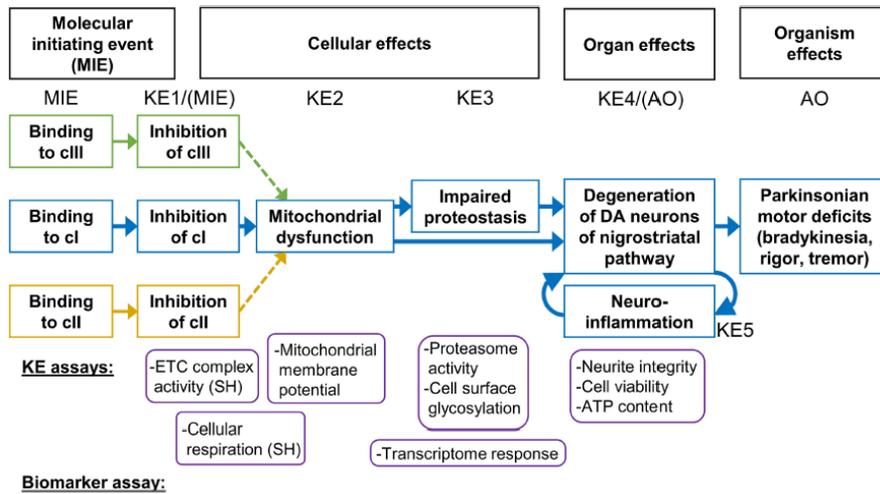
#	A	B	C	D	E	F
#term ID	term description	observed	background	strength	false disc	
HSA-1280	Cytokine Signaling in Immune system	4	328	1.26	0.00031	
HSA-1095	Apoptosis	3	161	1.45	0.00047	

In REACTOME

[그림 III-13] 건설업 중 도장 공정에서 노출되는 혼합물질에 의한 단백질 간 상호작용 및 공통 pathways

6. 혼합물질 AOPs에서의 KER 및 기전

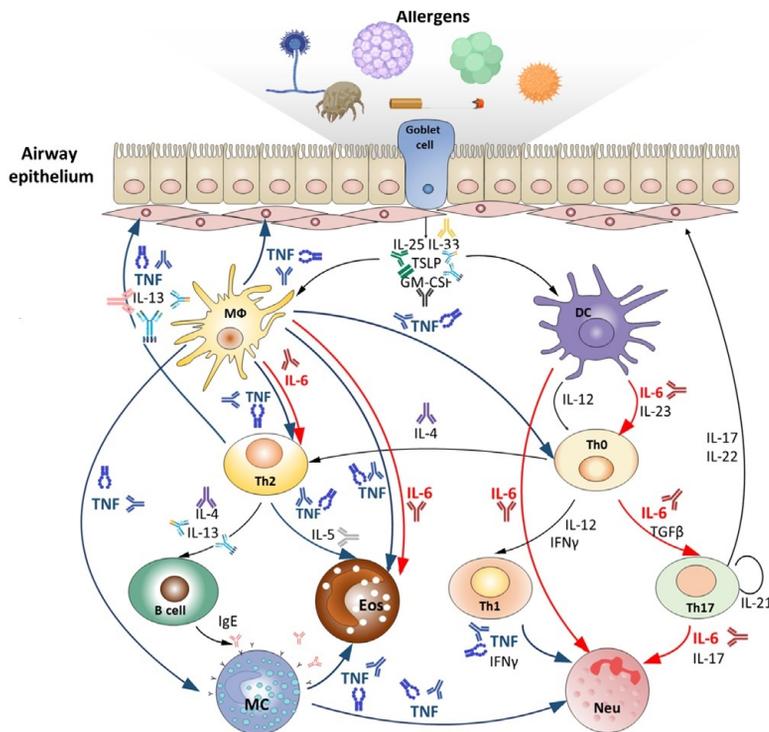
종합적인 연구결과의 고찰 및 혼합물질 AOPs에서의 KER과 그 기전에 대한 고찰을 수행하였다. Delp 등(2021)은 neurodegeneration의 AOP 및 기전에 대해 아래 그림 III-14와 같이 제안하였는데, AOP "Inhibition of the mitochondrial complex I of nigrostriatal neurons leads to parkinsonian motor deficits"은 미토콘드리아 기능 장애를 유발하고 최종적으로 선택적 손실을 통해 파킨슨 운동 증상으로 이어지는 일련의 주요 사건을 특징으로 한다. 도파민성 뉴런의 미토콘드리아 호흡 사슬 복합체 II(cII) 및 cIII 억제제의 경우 분자개시사건(MIE)을 촉발하면 미토콘드리아 기능 장애를 일으켜 cI 억제제와 동일한 AO를 유발할 수 있다고 가정하며, 일반적인 KE (미토콘드리아 기능 장애)는 표시된 대로 AOP 네트워크로 이어질 수 있다.



[그림 III-14] 혼합물질 AOPs에서 Neurodegeneration 관련 KER 및 기전¹⁷⁾

17) 출처 : Delp et al., Archives of Toxicology (2021) 95:591-615

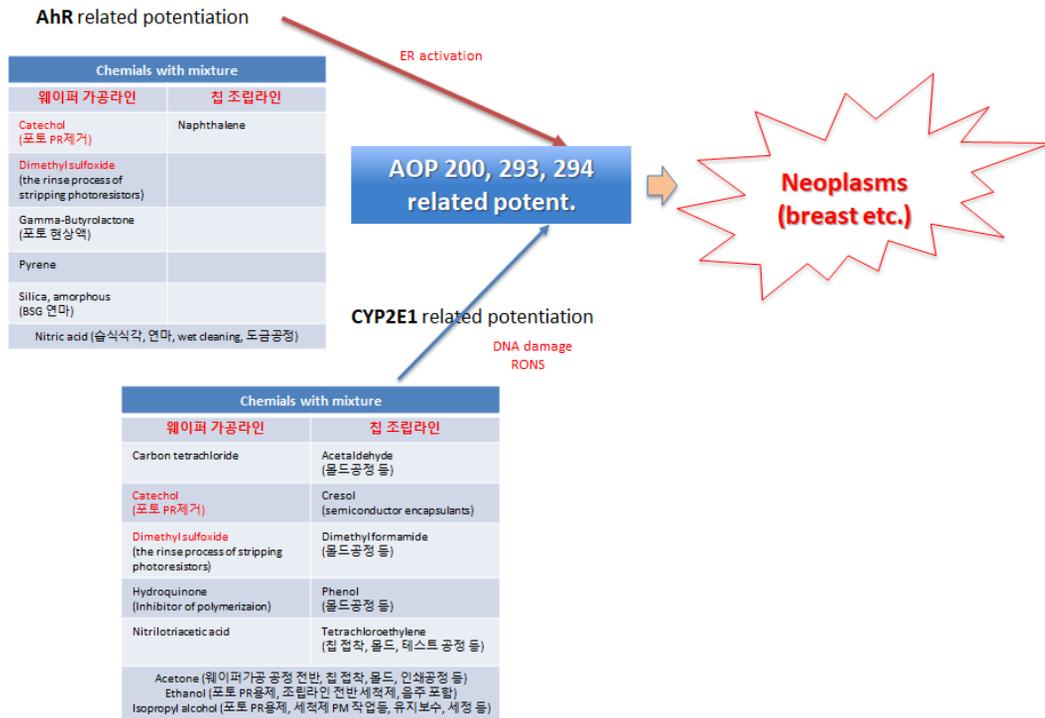
Respiratory hypersensitivity와 관련, Gubernatorova 등(2021)은 급성 중증 천식에서 TNF, IL-6 및 기타 cytokines간의 기전을 아래 그림 III-15와 같이 설명하였으며, 전염증성 및 알레르기성 자극에 노출된 상피 세포는 수지상 세포를 활성화시키는 TSLP(thymic stromal lymphopoietin), IL-33 및 IL-25와 같은 매개체를 방출하며, 알레르겐 특이적 Th2 세포의 활성화는 호산구 성숙 및 생존을 유도하는 IgE 항체 및 IL-5의 B 세포 작동 합성을 촉진하는 IL-4 및 IL-13을 생성, IL-5에 의해 활성화된 호산구는 산화적 스트레스에 기여하는 한편, IL-23 및 IL-6의 존재 하에서 수지상 세포 활성화 시 Th0 세포는 IL-12 존재 하에서 Th17 세포로 또는 Th1 세포로 분화된다. Th1 및 Th17 세포는 중증 천식의 특징인 호중구 염증을 자극 유도한다.



[그림 III-15] 혼합물질 AOP에서 Respiratory hypersensitivity(예로서, asthma) 관련 KER 및 기전¹⁸⁾

18) 출처 : Gubernatorova et al. (2021) Frontiers in Immunology 12:1704

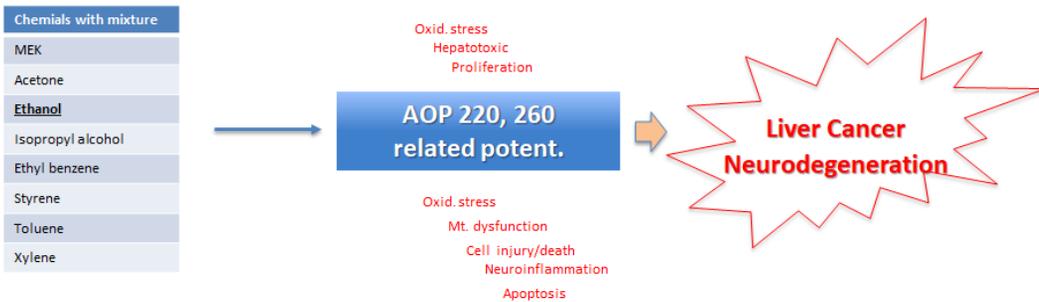
이상의 결과들로 각 업종의 혼합물질 독성기전에 대해 간략히 모식도로 표현하면 아래 그림 III-16에서 III-18까지와 같다. 반도체 제조업의 경우, 각 라인별 주요 독성을 나타내는 여러 가지 화학물질의 조합 중에서 질산(nitric acid), 아세톤(acetone), 에탄올(ethanol) 및 이소프로필 알콜(isopropyl alcohol)이 주요한 상승작용(potentialiation)을 나타냈으며, 추후 기체-액체 경계(air-liquid interface; ALI) 시스템에서 세포를 성장시키면서 화학물질을 노출시키는 *in vitro* 시험 등을 통해 이를 검증하는 연구가 후속되어야 할 것으로 판단된다.



[그림 III-16] 반도체 제조업(라인별) 혼합물질 노출로 인한 독성발현 기전 모식도

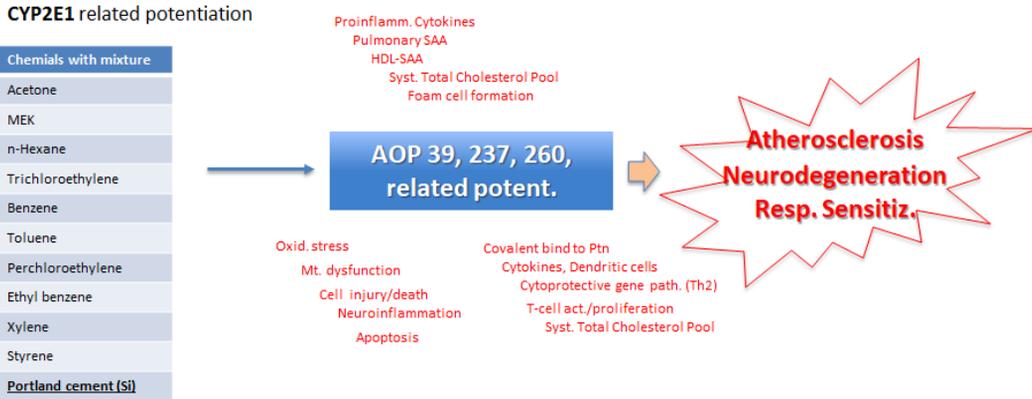
그라비아 인쇄공정의 경우 주요 독성을 나타내는 여러 가지 화학물질의 혼합 중에서 ethanol과의 혼합물질이 주요한 가승작용을 나타냈고, 추후 시험관 내(*in vitro*) 및 생체 내(*in vivo*) 시험 등을 통해 ethanol을 포함한 혼합물질의 cancer와 neurodegeneration을 검증하는 연구가 후속되어야 할 것으로 판단된다.

CYP2E1 related potentiation



[그림 III-17] 그라비아 인쇄공정 혼합물질 노출로 인한 독성발현 기전 모식도

건설업 중 도장 공정의 경우 주요 독성을 나타내는 여러 가지 화학물질의 혼합 중에서 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등 10가지의 화학물질 혼합물과 더불어 Portland cement 성분물질도 또한 독성을 유발하는 데 가승작용을 하는 것으로 의심되었으며, 추후 시험관 내(*in vitro*) 및 생체 내(*in vivo*) 시험 등을 통해 이들 화학물질을 포함한 혼합물질의 atherosclerosis, neurodegeneration 및 respiratory sensitization을 검증하는 연구가 후속되어야 할 것으로 판단된다.



[그림 III-18] 건설업 중 도장 공정과 시멘트 혼합물질 노출로 인한 독성발현 기전 모식도

7. 기전 검증을 위해 필요한 실증실험 제안

1) Cancer 검증을 위한 *in vitro* assay(tumor models)

시험관 내 종양 모델은 암 연구를 위한 중요한 도구를 제공했으며 약물 치료를 위한 저비용 스크리닝 플랫폼 역할을 한다. 그러나 대부분의 암 관련 사망의 원인인 전이로 인해 암 재발이 크게 확인되지 않고 있다. 암의 진행 및 치료에 대한 개선된 이해의 필요성으로 인해 시험관 내 종양 모델의 정확도 및 생리학적 관련성이 증가했다. 결과적으로, 시험관 내 종양 모델은 복잡성이 동시에 증가하고 출력 매개변수가 더욱 다양해졌다. 이러한 모델은 단순한 증식, 침습 및 세포독성 스크린을 넘어 진행되었고 혈관 내 침투, 혈관 외 유출과 같은 전이성 캐스케이드에서 중요한 단계를 설명할 수 있게 했다. 혈관 신생, 기질 리모델링 및 종양 세포 휴면. 종양 세포생물학, 3D 세포배양, 조직 공학, 생체 재료, 미세 가공 및 미세 유체공학의 발전으로 인해 종종 여러 세포 유형, 세포 외 기질 물질, 가용성 인자의 공간적 시간적 도입을 통합하는 새로운 시험관 내 종양 모델의 신속한 개발이 가능해졌다. 또한 종양 혈관

계를 시뮬레이션하고 혈관 내 침투 및 혈관 외 유출을 모델링하기 위한 관류 가능한 미세혈관의 통합이 포함된다. 정밀 의학의 발전은 환자별 치료법, 임상 관리 및 전이 가능성 평가를 위한 시험관 내 종양 모델 적용에 대한 관심을 증가시켰다(Rodrigues et al., 2021).

발암성 연구는 미국 및 기타 주요 국가에서 의약품 등록에 필요한 광범위한 독성연구 중 가장 오래 걸리고 비용도 많이 든다. 또한 결과 해석과 관련하여 논란이 되는 경우가 많다. 어떤 화학물질이 발암물질인지 판단하는 것이 항상 쉬운 것은 아니며, 많은 물질의 발암성에 대한 테스트가 수행되었지만 이 과정은 비용이 많이 들고 때로는 노출과 암 발병 사이의 긴 잠복 기간으로 인해 복잡하다. 이에 대한 좋은 예로서 흡연과 폐암의 관계를 결정하는 데는 수 년 간의 연구와 수백만 달러가 필요했다. 발암 가능성이 있는 물질에 사람을 노출시킨 다음 암에 걸리는지 확인하는 것은 비윤리적이므로, 그 대신 많은 양의 발암성 물질을 동물에서 그 발암성을 알기 위한 평가 및 연구가 상당히 많이 이루어졌고, 동물실험을 수행하기 전에 이러한 물질 중 많은 부분이 실험실의 세포 배양에서 먼저 관찰된다.

후향적 연구는 또한 암에 걸린 사람들과 그들의 이전 노출을 살펴보고 어떤 요인이 암과 연관될 수 있는지 결정하려고 시도하며, 세포 연구나 동물 연구는 인간에게 어떤 일이 일어날지 항상 말해 줄 수는 없다. 실험실의 dish에 담긴 인간 세포에서 일어나는 일은 사람들에게서 항상 일어나는 수 백 만 가지 화학반응 속에서 동일한 노출이 주어지는 것과는 매우 다를 수 있다. 마찬가지로 동물 연구는 인체에 노출되면 어떤 일이 일어날지 항상 알려줄 수 없다. 실험용 동물에서는 안전한 약물이지만 임산부에게 투여하면 선천적 기형을 유발하는 탈리도마이드의 경우도 마찬가지였다(Ayuso et al., 2021).

2) Atherosclerosis 검증을 위한 *in vitro* assay

죽상경화성 심혈관 질환은 사람에게 만연한 장애이며 인간 이환율 및 사망률의 중요한 원인이다. 많은 위험 요소가 개인이 죽상동맥경화증에 걸리기 쉽

게 할 수 있으며 이러한 요소 중 흡연은 심혈관 질환의 발병과 밀접한 관련이 있다. 현재의 생각은 담배 연기에서 발견되는 독성물질에 대한 노출이 이러한 높은 질병 가능성의 원인이 될 수 있으며 일부 연기 독성물질의 수준을 낮추면 담배 흡연과 관련된 피해를 줄일 수 있다는 생각을 불러일으킨다. 담배의 대체제로서 독성 수준이 변경된 다른 형태의 담배를 피우는 개인의 질병 위험을 평가하려면 노출 및 질병 관련 종말점을 모두 조사하는 증거가중치 접근법이 필요하다. 이러한 평가 프레임워크의 핵심 요소는 심혈관 질환의 체외 모델을 사용하여 파생된 데이터이며, 다른 형태의 데이터(예: 임상 연구)와 함께 고려할 때 잠재적인 위험 감소의 증거를 뒷받침할 수 있다. 이러한 모델은 심혈관 질환 발병에서 흡연 및 연기 독성 노출의 영향에 대한 기계론적 통찰력을 제공하는 데에도 사용될 수 있다(Martorell et al., 2014).

3) Neurodegeneration 검증을 위한 *in vitro* assay

신경퇴행성 질환은 기능 저하 및 궁극적으로 뉴런의 소실을 특징으로 하는 진행성 퇴행성 질환이다. 이러한 불치의 쇠약성 질병은 전 세계 수백만 명의 사람들에게 영향을 미치므로 개인과 사회에 심각한 영향을 미치는 주요 글로벌한 건강 문제를 나타낸다. 최근 몇 가지 신경보호 약물이 유망한 전임상 데이터에도 불구하고 인간 임상시험에서 실패했으며, 이는 기존의 세포 배양 및 동물 모델이 인간의 병태생리학을 정확하게 복제할 수 없음을 시사한다. 동물 연구와 인간 연구 사이의 격차를 해소하기 위해 인간 또는 동물 세포에서 3차원 세포배양 모델이 개발되어 뇌 환경의 일부 측면을 밀접하게 복제하고 신경교를 모방하여 새로운 치료법의 효과를 보다 정확하게 예측할 수 있다. 현재는 파킨슨병, 알츠하이머병, 프리온 병과 같은 가장 흔한 연령 관련 신경퇴행성 장애의 시험관 내 모델과 젊은 성인에게 영향을 미치는 만성 염증성 신경퇴행성 질환인 다발성 경화증에 초점을 맞추고 있다(Slanzi et al., 2020).

4) Respiratory hypersensitivity 검증을 위한 *in vitro* assay

특정 저분자량(LMW) 화합물에 반복적으로 노출되면 피부 또는 호흡기 알레르기 반응으로 나타날 수 있으며, 대부분의 경우 특정 LMW 화합물은 피부를 선택적으로 민감하게 하여 알레르기성 접촉 피부염(ACD) 또는 호흡기에서 직업성 천식(OA)을 유발한다. 알레르기 질환의 발생을 제한하기 위해 현재 이러한 반응을 유발할 수 있는 화학물질을 정확하게 식별 예측하려는 노력이 이루어지고 있다. 피부 과민성을 예측하는 몇 가지 유망한 방법이 설명되었지만 현재까지 시험관 내 또는 생체 내에서 화학물질을 호흡기 과민제로 정확하게 분류할 수 있는 검증된 방법은 존재하지 않는다.

최근에 계놈 바이오마커의 측정을 기반으로 하는 피부 과민성 화학물질의 분류를 위한 새로운 테스트 전략으로 체외 기반 GARD(Genomic Allergen Rapid Detection) 분석을 발표했으며, 비호흡기 과민제와 비교하여 호흡기 과민제에 대해 차등적으로 조절되는 389개의 유전자를 포함하는 별도의 바이오마커 시그니처를 식별하여 호흡기 증감제로 분류하기 위해 GARD 분석의 적용 가능성을 확장했다. 기계 학습과 함께 독립적인 데이터 세트를 사용하여 분석을 검증하여 식별된 계놈 바이오마커가 호흡기 과민성을 정확하게 분류할 수 있음을 보여주었다(Galbiati et al., 2016). 새로 확인된 이 바이오마커와 피부 과민성 물질 분류를 위해 이전에 확인된 바이오마커를 결합하여 동일한 샘플에서 피부 및 호흡기 과민성을 모두 예측할 수 있는 강력한 능력을 갖춘 새로운 시험관 내 테스트 전략을 개발했다.

화학물질에 의한 과민 반응의 위험을 평가하는 방법 및/또는 모델은 아직 검증되지 않았지만, 과민증 평가는 면역학적 지식과 판독 매개변수를 기반으로 하는 명확하고 선형적인 테스트 방법을 사용하는 합리주의적 접근 방식의 이점을 얻을 수 있다. 과민반응을 일으킬 수 있는 화학물질의 동정에 도움이 될 수 있는 체외검사가 많이 있는데 그 중 THP-1 세포주를 수지상세포의 대리인으로 하여 실험조건과 표지자를 정확하게 정립하였으며, THP-1 세포 분석은 전신 과민 반응을 일으킬 가능성이 있는 약물을 식별할 수 있다 (Forreryd et al., 2015).

5) 인간 암의 개선된 시험관 내 모델을 향하여(Kamm, 2021)

암은 전 세계적으로 주요 사망 원인이며 발병률이 계속 증가하고 있다. 수년간의 연구에도 불구하고 교모세포종, 췌장암 등의 다발성 종양은 여전히 치료가 제한적이며, 감소율과 약물 개발 비용이 지속적으로 증가했다. 이러한 경향은 부분적으로 전통적인 시험관 내 시험 및 동물 모델의 낮은 예측력으로 설명되며, 또한, 여러 연구에서 전통적인 세포 배양은 일반적으로 약물 민감도를 예측하지 못한다는 점이다. 반대로 동물 모델은 인간 병리와 비교하여 종양생물학에서 차이를 보여 동물 모델에서 시험한 유망한 치료법이 인간에 적용했을 때 종종 실패하는 이유이다. 암 백신, 면역 요법 및 정밀 의학의 출현으로 환자 관리가 급격히 복잡해짐에 따라 인간 암에 대한 이해와 치료를 더 잘 알릴 수 있는 보다 강력한 환자별 도구가 필요하게 되었다. 줄기세포생물학, 미세유체학 및 세포 배양의 발전으로 인해 이러한 격차를 채울 수 있는 정교한 “생물공학적 미세 규모 유기형 모델(bioengineered microscale organotypic models, BMOM)”이 개발되었으며, 암에 대한 이해를 향상시키기 위한 환자별 BMOM의 장점과 한계에 대해 논의되고 있다.

BMOM의 장점에도 불구하고 연구 및 임상 환경에서의 구현은 여전히 제한적이며, 이는 틀림없이, BMOM의 광범위한 구현에 대한 주요 장벽은 환자에서 결과를 성공적으로 예측하기 위해 각 질병 모델에 필요한 중요한 구성 요소에 대한 깊은 이해가 부족하다는 것이다. 예측 BMOM의 개발을 촉진할 수 있는 한 가지 접근 방식은 시스템 독성학 분야에서 개발된 AOP(Adverse Outcomes Pathway)를 적용하는 것이다(Villeneuve et al., 2014). AOP는 약물의 작용 기전에 대한 포괄적인 이해를 통합하는 약물 시험 접근 방식으로, AOP 프레임워크의 적용은 환자별 BMOM의 개발을 위해 제안되었다. BMOM의 모듈식 및 상향식 특성은 표적 생물학적 과정에서 역할을 하는 주요 조직 또는 생물학적 구성요소의 통합을 가능하게 한다(Morgan et al., 2016). AOP는 여러 연구 그룹에서 보다 표준화된 방식으로 복잡성, 처리량 및 간단한 작업의 균형을 맞추기 위해 BMOM 개발을 안내할 수 있다. 이 상

향식 리버스 엔지니어링 접근 방식은 힘들 수 있지만 BMOM의 합리적인 설계에 필요할 가능성이 높으며, 이는 장기적 비용 절감, 상업화 촉진, 궁극적으로 임상환경 구현으로 이어질 것이다. BMOM에 대한 합리적인 설계의 복잡한 과정은 복잡한 비선형 생물학 시스템을 수학적으로 모델링하는 것을 목표로 하는 계산 시스템생물학의 통합에서 이점을 얻을 수 있다(Helmink et al., 2019).

새로 발견된 이러한 상호 작용은 AOP에 따라 특정 메커니즘에서 그 중요성을 풀기 위해 *in silico* 및 "wet" 모델 모두에 포함되고 평가되어야 할 수 있으며, 따라서 동물 모델 및 임상 연구의 도움 없이 이상적인 BMOM을 개발할 수 있을 것 같지 않다. 기술 집단, 생물학자, 컴퓨터 생물학자 및 임상 간의 시너지 효과를 통해 인간 및 동물 연구에서 얻은 정보를 BMOM 및 컴퓨터 모델에 통합할 수 있으며 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 게다가, 정밀 의학의 목표를 달성하기 위해 예측 환자별 BMOM을 개발하는 것은 연구, 엔지니어링, 산업 및 환자 옹호 재단에서 공동의 다학문적 노력을 통해서만 극복할 수 있는 훨씬 더 큰 문제를 제기한다(Takebe, et al., 2018; Ciccarella et al., 2018; van de Wetering et al., 2015; National Cancer Institute, Surveillance, 2017; U.S. Environmental Protection Agency, 2015).

6) 인간 유도 만능 줄기 세포 유래 동맥을 칩에 내장된 동맥경화증의 맞춤형 모델로 활용(Mallone et al., 2020)

죽상 동맥 경화증은 국소 만성 염증을 특징으로 하는 심혈관계 질환으로, 이 질병의 특징은 혈관 협착, 경직 및 증식이며, 이는 심혈관 합병증의 가장 두드러진 근본 원인이다. 선천성 면역 반응의 세포는 염증성 사건을 조정하여 내피 밑에 지방 줄무늬가 침착되기 때문에 질병 발달에 중심적인 역할을 한다. 동맥경화성 혈관의 잘못된 리모델링은 관강 내 혈역학적 부하의 국부적 변화에 의해 악화되며, 여기서 방해받은 혈류는 플라크 침착을 악화시킨다.

질병 프레임워크에서 염증과 혈역학 간의 관계를 탐구하려는 선구적인 노력에도 불구하고, 적절한 정도의 복잡성을 가진 모델링 시스템의 부족으로 인해 이 두 요소 간의 상호 작용은 이전에 시험관 내에서 조사된 적이 없다.

체외에서 처음으로 1개월 기간 내에 인간 죽상 경화성 플라크의 완전한 개발을 달성하기 위해 전산 유체 역학(CFD)과 조직 공학을 결합한 다면적 접근 방식을 사용했다. 인간 유도 만능 줄기 세포 유래 집단을 조직 공학 동맥 혈관에 조립하고 아테로프론 조건에서 배양하여 동맥경화-온-칩 모델을 확립했다. 맞춤형 CFD 모델링을 통해 혈관 내 플라크 침착 영역을 안정적으로 예측했다. 기계 학습 보조 면역 표현형 및 분자 분석을 사용하여 모델링된 플라크의 면역 세포 개체군 및 세포외 기질(ECM) 구성 요소가 인간 경동맥 병변의 요소와 유사함을 발견했다. 또한, nanoprobe 기반 인장 분석을 수행하여 조직 공학 및 기본 플라크의 ECM 인장 상태 사이의 유사성을 발견했다. 이런 결과는 죽상 동맥 경화증의 혈역학과 염증 사이의 연관성에 대한 시험관 내 증거를 제공하고 인간 동맥 죽상 경화증 발병 및 진행을 연구하기 위한 개인화되고 확장 가능한 도구를 제시한다.

7) 다양한 형태의 파킨슨병에서 신경퇴행의 기전 - 유사점 및 차이점 (Koziorowski et al., 2021)

파킨슨병(Parkinson's disease, PD), 루이소체 치매(dementia with Lewy body, DLB), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy, PSP), 피질기저변성(corticobasal degeneration, CBD) 및 다계통 위축(multiple system atrophy, MSA)은 파킨슨 증후군이라고 하는 신경퇴행성 질환 그룹에 속한다. 그들은 여러 임상, 신경병리학 및 유전적 특징을 공유한다. 신경퇴행성 질환은 임상 증상을 결정하는 특정 뉴런 집단의 진행성 기능 장애를 특징으로 한다. 뉴런 손실은 잘못 접힌 단백질의 세포 외 및 세포 내 축적과 관련이 있다. 파킨슨병은 뇌의 뚜렷한 영역에 영향을 미친다. PD 및 MSA는 뉴런 및 신경교 세포의 선택된 집단의 세포질에서 β -시누클레인

(synuclein) 단백질의 원섬유 응집체의 존재를 특징으로 하는 시누클레인병 증 그룹에 속한다. PSP는 미세소관 관련 타우 단백질의 병리학적 응집과 관련된 타우병증이다. PD는 세계의 노령화 인구에서 흔하고 광범위하게 연구되어 왔지만 신경 퇴행의 정확한 기전은 아직 완전히 이해되지 않았다. 증가하는 증거는 파킨슨병 장애가 어느 정도 유전적 배경을 공유한다는 것을 나타내며, 지금까지 확인된 두 가지 핵심 구성요소(미세소관 관련 타우 단백질 유전자(the microtubule associated tau protein gene, MAPT) 및 시누클레인 유전자(SNCA))로 문헌에 기술된 파킨슨병 신경변성의 주요 경로는 단백질 및 미토콘드리아 경로이며, 신경변성을 유발하는 요인은 주로 환경 독소, 염증 요인, 산화 스트레스 및 외상성 뇌 손상이다.

8) 신경 퇴행성 질환을 연구하기 위한 동맥 신경혈관 단위의 시험관 내 생체 공학 모델(Robert, et al., 2020)

신경혈관 단위(neurovascular unit, NVU; 뉴런과 뇌혈관 구조 사이의 상호 작용)는 인간 기반 실험 모델을 통해 조사하는 데 점점 더 중요해지고 있다. 대뇌 모세혈관의 고급 모델이 지난 10년 동안 개발되었지만 현재 인간 피질 동맥 NVU의 체외 3차원(3D) 관류 가능한 모델은 없다. 우리는 조직 공학 기술을 사용하여 피질 관통 동맥의 해부학 및 생리학을 모방하는 실제와 같은 흐름 조건에서 배양되는 스캐폴드 지향, 관류성, 3D 인간 NVU를 개발했다. 1차 인간 혈관 세포(내피 세포, 평활근 세포 및 성상세포)와 유도 만능 줄기 세포(iPSC) 유래 뉴런으로 구성된 이 시스템은 관련된 세포 유형의 생리학적 다층 조직을 보여주며, 피질 뉴런과 성상세포의 주요 특성을 재생산하고 선택적이고 기능적인 내피 장벽의 형성을 가능하게 한다. 이 시험관 내 인간 동맥 NVU가 시간이 지남에 따라 내인적으로 생성된 인산화 타우 및 베타-아밀로이드가 축적됨에 따라 알츠하이머병(AD)과 같은 신경 퇴행성 질환의 신경혈관 구성 요소를 연구하는 데 적합할 수 있음을 보여주는 원리 증명 데이터를 제공한다. 또한 신경퇴행성 질환과 관련된 신경 및 신경교액 바이오마커는 동

맥 NVU 모델에서 측정할 수 있다. 이 모델은 건강 및 질병 상태에서 동맥 NVU 기능을 조사하는 데 적합한 연구 도구이며, 또한, 플랫폼의 설계는 오랜 기간 동안 실제와 같은 흐름 조건에서 배양을 허용하고 다운스트림 면역조직 화학 및 생화학 분석을 위한 충분한 조직 및 배지를 산출한다. 이 동맥 NVU 모델은 큰 대뇌 혈관의 인간 기반 번역 체외 모델의 개발을 향한 중요한 단계를 나타낸다. 생리학 및 병태생리학 조건 모두에서 뇌혈관 기능 연구에 유용한 연구 도구가 될 수 있으며, 특히, 우리 모델은 뇌에서 순환으로 또는 그 반대로 수송을 연구할 가능성을 제공하기 때문에 신경 및 혈관 기능을 모두 표적으로 하는 약물 개발을 위한 새롭고 관련성 있는 플랫폼이 될 가능성이 있으며 신경 및 신경교 바이오마커의 연구가능성을 보여준다.

9) 호흡기 과민증 유발 가능성 평가(Holsapple et al., 2006)

급성 및 반복 투여 흡입 연구는 수년 동안 전 세계적으로 약물, 화학물질 및 기타 제품의 안전성 평가에서 중요한 부분이었다. 기도 손상은 비특이적 자극이나 특정 면역 매개 병인에 의해 유발될 수 있으며, 전통적인 흡입 연구는 후자의 영향을 완전히 다루도록 설계되지 않았다. 또한 다양한 종류의 화합물에 의해 다양한 유형의 면역 매개 반응이 촉발될 수 있으며 폐의 일부 면역 반응이 생명을 위협한다는 사실도 인식된다. 따라서 개별 화학물질이나 단백질의 위험을 적절하게 특성화하기 위해 폐에 대한 면역 매개 손상의 기초를 가능한 한 완전히 이해하는 것이 중요하다. 면역매개 호흡기 과민증의 가능성을 평가하기 위해 사용된 방법에 대한 검토가 이러한 배경에서 수행되었다. 이 검토의 주요 목적은 호흡기 과민성 위험 및 위험을 식별하고 특성화하기 위한 적절한 방법을 논의하는 것이다. 호흡기 과민성 검사와 관련된 주요 데이터 격차 및 관련 연구 요구 사항을 식별한다. 호흡기 과민증에 대한 다음 작업 정의가 공식화되었다. IgE 항체를 비롯한 여러 기전에 의해 매개되고 특정 면역 반응에 의해 유발되는 호흡기 과민반응은 다양한 종류의 화합물이 수행하는 중요성 때문에 호흡기 과민증의 단백질 특이적, 화학물질 특이적 측면을 고려되어야 할 것이다.

IV. 고찰



IV. 고찰

1. 혼합물질의 환경 노출

Jeong 등(2021)의 연구에서는 도시 미세먼지(PM2.5)의 주요 하위 집합인 디젤 입자상 물질(DPM)은 인체 건강에 큰 우려를 불러일으키므로 IARC(International Agency for Research on Cancer)에서 그룹1 발암물질로 분류되었으나, DPM은 다양한 화학물질로 이루어진 복잡한 혼합물질이므로 DPM의 독성 기전에 대한 이해는 제한적이며, 주요 노출경로는 흡입을 통한 것이므로, 이전에 AOP 206으로 AOP-Wiki에 제출한 폐 섬유증의 AOP를 기반으로 독성 기전을 조사한 결과, 먼저 ToxCast 데이터베이스와 딥러닝 모델 접근법을 사용하여 DPM의 개별 화학물질이 AOP 206을 통해 독성을 발휘할 수 있는지 여부를 스크리닝한 다음 혼합물질로서의 DPM이 분자 개시 사건(MIE)의 발현을 변경하는지 여부를 조사하여 이를 확인했다. AOP 206의 key events로서, DPM의 성분 화학물질의 활성도를 확인하기 위해 AOP 206과 잠재적으로 관련된 24개의 ToxCast 분석 및 이전 연구에서 식별 및 개발된 이러한 분석을 기반으로 하는 딥러닝 모델을 사용했다 (Jeong et al., 2021). DPM에 포함된 100개의 개별 화학물질 중 34개가 PPAR γ (MIE) 관련 분석에서 활성화되었으며, 그중 17개는 하나 이상의 KE에서 활성화되었다. DPM의 개별 화학물질이 AOP 206의 MIE와 관련이 있는지 추가로 확인하기 위해 활성도를 나타내는 화학물질의 PPAR γ 에 대한 분자 도킹 시뮬레이션을 수행한 결과, benzopyrenes 및 기타 관련 화학물질이 PPAR γ 에 결합할 가능성이 가장 높았으며, *in vitro* 실험에서 DPM 혼합물질의 노출에 따라 PPAR γ 의 활성이 증가했으며 PPAR γ (MIE) 및 피브로넥틴의 단백질 발현도 증가(AO)하는 경향이 있었다. 전반적으로 AOP 206을 적용하여 DPM의 독성 경로를 확인할 수 있음을 입증했으며, 또한 ToxCast 및

딤러닝 모델을 사용하는 AOP 접근 방식을 적용하면 개별 화학물질의 활성을 결정하여 DPM과 같은 혼합물질의 잠재적 독성 경로를 식별하는 데 유용할 것이다.

유기체는 환경의 지속 가능성으로 인해 중금속 혼합물질에 자주 노출되기 때문에 합리적인 위해도 평가를 수행하기 위해 중금속의 혼합독성을 평가해야 한다(Zeng et al., 2019). 그 기전을 조사하고 이러한 노출 차원을 다루는 것은 실제 현장조건에서 발생하는 상호작용의 가능성과 타당성을 특성화하는데 중요하며, 또한 화학적 및 비화학적 스트레스 요인을 포함하여 여러 스트레스 요인을 평가하기 위한 위해도 평가 방법을 개발할 필요가 있다(Carnesecchi et al., 2019). 환경에서 Pb, Hg, Cd 및 As와 관련된 독성 기전에 대한 보고서는 개별적으로 검토되었으며, 혼합물질은 단백질의 -SH 그룹에 결합하여 글루타티온 고갈로 나타난다. 혼합물질은 여러 작용 방식과 관련이 있으며 유기체에 다양한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 농도 추가(CA) 및 독립 작용(IA)에 기반한 많은 모델들이 도입되어 독성유전학적 접근 방식과 높은 처리량의 독성 계층 규모의 발현, 대사산물 프로파일링 및 생물정보학과 분자 상호작용의 존재 하에서 세포 및 조직 발현으로 예측될 금속 혼합물질과 관련된 독성 및 기전을 예측하는 데 도움이 된다(Wu et al., 2016). 알킬페난트렌(A-Phen) 및 디클로란 플러스(DP)는 환경에 널리 공존하는 환경오염 물질로, A-Phen과 DP 모두 신경독성을 유발하는 것으로 입증되었지만, 이러한 오염물질의 잠재적 상호작용으로 인한 독성은 잘 알려져 있지 않기 때문에 혼합물질 노출로 인한 생체축적의 증가는 혼합물질 노출에서 관찰되는 상승효과에 상당한 기여를 할 수 있다(Chen et al., 2019).

다양한 공중보건 문제에 대한 잠재적 위험을 추정하기 위해 다양한 출처의 데이터를 통합하는 데이터 융합 프레임워크가 제안되었으며 제안된 데이터 융합 프레임워크의 효과를 입증하기 위해 탄화수소 혼합물질의 예가 제시되었다. 사례 연구는 데이터 융합이 제한된 데이터로 복잡한 혼합물질의 건강 영향을 평가하는 데 어떻게 도움이 되는지 보여준다(Dyck et al., 2013). 대

체 접근법에는 *in vitro* 모델이 포함되며 시험 환경의 독성은 생체 내(*in vivo*) 연구에 비해 효율성이 증가된 것으로 평가될 수 있다. 최근 대기오염 물질로 인한 독성을 평가하기 위해 *in vitro* 노출 시스템(exposure system)이 개발되었으며, 노출 시스템과 결합된 체외 모델 개발 및 시험의 직접적인 경험에서 얻은 실험적 고려사항과 교훈을 제공한다는 점에서 매우 독특하며 세포 모델, 세포 노출 조건 및 노출 챔버가 포함된다(Zavala et al., 2020).

역사적으로 화학물질이 종에 미치는 잠재적인 결합 효과를 예측하기 위해 많은 모델이 탐색되었으며, 이러한 모델, 특히 농도 추가 및 독립적인 작용은 여러 혼합물질에 적용되었다. 혼합물질 독성학에서 상호작용에 대한 더 나은 기계론적 고찰을 돕기 위해 관찰된 상호작용의 기초를 조사하는 실험 연구의 프레임워크가 제안되었으며, 화학적 생체 이용률을 이해하기 위해 이전의 개념적 프레임워크가 적용되었다. 이런 프레임워크는 혼합물질의 상호작용이 노출 매체의 외부 노출, 표적 부위와의 독성 역학에서 발생한다고 간주한다. (생태)독성학 분야의 최신 기술은 특히 환경화학 분야에서 다분야 도구 및 기술에 중점을 두어 논의되었다(Spurgeon et al., 2010). PAH의 존재는 금속의 독성(길항작용)을 감소시킬 수 있으며 PAH와 금속 사이의 상호작용이 독성에 상당한 영향을 미칠 수 있음을 나타낸다. PAH와 금속 사이의 상호작용 기전을 입증하기 위해서는 추가 연구가 필요하다(Lee et al., 2016).

3차원 사람 피부모델 EpiDerm™을 사용하여 프로필렌글리콜(PG)이 메틸 이소티아졸리논(MI)으로 인한 피부자극에 미치는 영향을 조사했을 때, MI는 고농도(1% 이상)에서 피부자극을 보였으나, 대부분의 화장품 수준인 0.01% 용액에서는 피부자극이 나타나지 않았고 vehicle인 propylene glycol(PG)은 MI의 피부자극 효과에 혼합효과가 없었다(Park et al., 2016). 디테실 디메틸 암모늄 클로라이드(DDAC)와 에틸렌글리콜(EG) 혼합물질의 피부자극을 평가한 결과, 이 혼합물질은 피부 자극을 유발할 수 있어 그 기전을 명확하게 하기 위해 추가 연구가 필요하다(Lim et al., 2016). 특히, 공기 중에 호흡가능한 입자를 생성하는 스프레이 형태의 가정용 제품은 일상 활동 중 화학물질

흡입노출의 주요원인이 되며, 방향제 및 탈취제에 사용되는 주성분인 디데실 디메틸 암모늄 클로라이드(DDAC)와 에틸렌글리콜(EG) 혼합물질의 흡입독성 스크리닝을 수행한 결과, DDAC와 EG가 폐 독성을 상승적으로 유도할 수 있지만, 세포 독성 및 폐 독성 시험에서 혼합물질의 흡입독성 스크리닝을 위한 혼합 비율 및 농도를 설정할 수 있으며, 화학적 독성 강도를 결정하기 위한 특정 기준으로 자세한 단계에 대한 추가 연구가 필요하다(Kim et al., 2014). 벤잘코늄 클로라이드(BAC)와 트리에틸렌 글리콜(TEG)의 혼합물질(BAC+TEG)을 흡입하여 유발된 폐 독성의 가능성은 시험관 내(*in vitro*) 및 생체 내(*in vivo*) 시험모델을 사용하여 추정되었다. 이는 BAC가 독성물질일 수 있는 반면 TEG는 폐 세포에 독성이 적지만 TEG는 호흡기에서 BAC의 독성을 가승적(potential)으로 증가시킬 수 있으며 BAC 및 TEG 혼합물질의 흡입독성의 표적 부위는 에어로졸 입자크기에 의해 결정될 수 있다(Kim et al., 2015).

“용량이 독성을 만든다”는 원칙은 화학물질이 유기체에서 제거되면 더 이상 효과가 없다고 가정하지만 (독성역학적 회복), 항상성은 화학물질에 따라 빠르거나 느릴 수 있으며, 독성역학적 회복을 다시 설정하는 다른 절차들은 간과된다. 따라서 유기체가 두 가지 독성물질에 순차적으로 노출될 때 순서가 반대로 되면 독성이 다를 수 있으며, 담수 갑각류인 옆새우(*Gammarus pulex*)와 서로 다른 표적(diazinon, propiconazole, 4,6-dinitro-o-cresol, 4-nitrobenzyl chloride과 같은)에 작용하는 네 가지 독성물질로 이 가설을 시험했다. 두 독성물질의 노출 순서를 반대로 했을 때 동일한 용량을 유지하면서 분명히 다른 독성을 발견했으며, 느린 독성역학적 회복은 후속 노출에서 이월 독성을 일으켜 순서 효과(sequential effect)를 가져 왔지만 노출 간격에 비해 독성역학적 회복이 느린 경우에만 가능했다. 이는 이월 독성이 유기체 적합성에 대한 유용한 대용물이며 현재 위험을 과소평가할 수 있으므로 위험성평가 방법을 수정해야 함을 시사하며, 다른 표적에 작용하는 화학물질 사이 및 노출이 며칠 간격일 때 이월 독성이 발생한다는 첫 번째 증거를 제공했고, 독성을 만드

는 것은 복용량뿐 아니라 노출 순서에도 관련된다는 것을 의미한다(Roman Ashauer et al., 2017).

2. 혼합물질의 직업적 노출(결정형 실리카의 경우를 중심으로)

세라믹 노동자는 실리카, 무기 납, 석회, 베릴륨 및 알루미늄의 복잡한 혼합물질에 잠재적으로 노출되어 혼합, 성형, 주조, 교반 및 마무리 작업으로 인한 여러 질병의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 모든 작업은 높은 노출 수준과 관련이 있으며 대부분의 실리카 관련 산업에서 평균 전체 노출은 호흡 가능한 결정형 실리카의 허용노출수준(PEL)을 초과했다. 결정형 실리카의 복잡한 혼합물질로 인한 유전독성 손상 가능성을 평가하고 혈액 및 구강 상피세포 샘플을 수집한 결과, 38명의 노동자가 규폐증 진단을 받았으며 9명은 규폐증 의심, 52명의 노동자는 건강한 것으로 밝혀졌다. 세라믹 산업에서 혼합물질에 노출되면 유전독성 손상이 발생하여 노동자에게 심각한 건강 문제를 일으킬 수 있는 것으로 나타났다(Anlar et al., 2018).

실험실 화학물질은 화학물질에 과민성을 유발하는 열악한 직업적 요인의 결과로 피부의 비정상적인 발적을 유발할 위험이 높다. 실험실 노동자의 흥반 유발에 영향을 미치는 직업적 위험요소는 단면 연구를 통해 확인되었으며, 적절한 개인보호장비(PPE)를 갖춘 실험실 노동자는 흥반이 발생할 가능성이 60% 낮았다. 허용노출한계(PEL)를 초과하는 화학물질 혼합물질은 흥반을 유발하는 데 약간의 영향을 미치는 것으로 나타났다. 흥반은 실험실에 4~5시간 동안 머무른 응답자에게서 더 자주 발견되었지만, 높은 수준의 환기로 인해 실험실에서 흥반의 가능성은 82%나 감소되었다(Reuben et al., 2019).

EU 화학물질 법규는 주로 개별 물질에 대해 수행된 평가를 기반으로 한다. 사람과 환경은 다양한 물질에 노출되기 때문에, 혼합물질이 동시에 존재할 때 이러한 화학물질 간의 상호작용으로 인한 잠재적인 부작용에 대한 우려가 커지고 있다. 이용 가능한 문헌 분석을 바탕으로 유럽위원회의 비식품 과학위원

회는 다음과 같은 결론에 도달했다(Scientific Committee on Consumer Safety; SCCS, 2011).

(1) 특정 조건에서 화학물질은 전체적인 독성 수준에 영향을 미치는 방식으로 공동으로 작용한다.

(2) 공통 작용방식을 가진 화학물질은 단일 적용되는 각 혼합 성분의 효과보다 더 큰 조합 효과를 생성하기 위해 공동으로 작용한다. 이러한 효과는 용량/농도 추가로 설명할 수 있다.

(3) 작용 모드가 다른(독립적으로 작용하는) 화학물질의 경우, 개별 화학물질이 제로효과 수준 이하로 존재할 경우 그러한 물질의 혼합물질에 대한 노출이 건강 또는 환경 문제라는 강력한 증거가 없다.

(4) 상호작용(길항 작용, 강화 및 시너지 포함)은 보통 중간 또는 높은 용량 수준(최저 효과 수준에 비해)에서 발생한다. 낮은 노출 수준에서는 발생할 가능성이 낮거나 독성학적으로 중요하지 않다.

(5) 사람과 환경에 노출되는 화학물질의 조합이 거의 무한대로 가능하다는 점을 고려할 때 잠재적 우려가 있는 혼합물질에 초점을 맞출 수 있는 몇 가지 형태의 초기 필터가 필요하며, 이러한 심사에 대한 몇 가지 기준이 제공된다.

(6) 혼합물질의 평가와 관련하여, 현재 주요 지식격차는 노출 정보의 부족과 그 작용방식에 대한 충분한 정보가 있는 화학물질의 수가 제한적이라는 것이며, 현재, 행동 양식에 대한 합의된 목록도 없고 자료가 부족한 화학물질에 대한 행동 양식을 특성화하거나 예측하는 방법에 대한 정의된 기준들도 없다.

(7) 사용가능한 조치 방법 정보가 없는 경우 독립적 접근방식보다 용량/농도 추가 방법이 선호되어야 하며, 가능한 상호 작용을 예측하려면 전문가의 판단이 필요하므로 사례별로 고려해야 한다. 이러한 내용들을 바탕으로 혼합물질의 위험을 평가하기 위한 의사결정 방법들이 제안되었다.

3. 혼합물질 유해성 연구의 미래

혼합물질 연구의 미래는 매우 밝으며 화학물질과 추가 상호작용을 결합하는 것 이상의 것을 찾기 위해 노력하고 있다. 최근의 생물학적 시스템에 대한 이해를 바탕으로 독성발현경로(AOP)를 표적으로 하는 화학물질과 비화학적 요인 간의 상호작용이 예측되고 있다. 하나 이상의 가설 및 이 가설을 시험하는 데 사용할 수 있는 모든 도구, 즉 *in vitro*, *in silico*, 동물 대체시험법 및 전통적인 독성연구 등을 조합하여 혼합물질 연구의 우선순위를 정하고 복잡한 혼합물질을 일상적으로 평가 및 그 혼합 효과를 예측하기 위해 보다 정교한 빅 데이터 분석 방법을 사용하고 단일 화학물질에서 혼합물질로 점진적으로 확장되는 정보가 제공되고 있다(Cheng et al., 2020). 이것은 인간의 건강 영향을 이해하는 좋은 예이며, 개념 이전에 시작되고 화학 및 비화학적 스트레스 요인, 위해도 평가 패러다임(노출, 위험 식별, 위험 특성 등) 및 도구의 혼란 속에서 만들어진 새로운 AOP이다. 화학물질 그룹의 개념을 사용하여 수반되는 영향을 예측하고 적절한 위해도 평가 전략을 작성하여 복잡한 노출 내에서 영향 동인을 식별하기 위해 EWAS(Environmental Association Studies)를 사용하는 데 많은 발전이 있었으며, 혼합물질과 비화학적 스트레스 요인이 인체 건강에 미치는 영향을 고려하려는 노력은 노동자에게 좋은 정보를 제공하는 원천이 될 것이다(Zheng et al., 2020). 시장에 나와 있는 화학물질의 수가 계속 증가하고 전통적인 *in vivo* 연구를 수행하기 위해 저렴한 대체시험법들을 사용하는 방향으로 이동함에 따라 AOP 개념이 독성 화학물질의 기전을 이해하는 도구로 등장했으며 key events와 KER(주요사건관계)은 AOP에 설명된 기본 기전을 이해하고 경로를 따라 진행하는 데 필수적인 각 조직 수준에서 측정 가능한 변화를 설명할 수 있다. 반면 KER은 각 KE를 연결하는 생물학적 정보를 담고 있으며, AOP의 구조는 혼합물질 평가에서 기계적 데이터를 고려할 때 훨씬 더 정확하다. AOP 개념을 사용하면 위해도 평가 방법론을 사용할 때 더 많은 정보를 얻을 수 있으며 화학물질 그룹 및 혼합물질 위해도 평가를 결정하는 새로운 접근 방식을 사용할 수 있다(Rim, 2020).

표 IV-1에서는 본 연구 및 많은 독성기전 연구들에서 활용되고 있는 주요 생화학적 경로를 찾는 데이터베이스들을 나타냈다.

〈표 IV-1〉 주요 생화학 경로 데이터베이스 목록들¹⁹⁾

Databases	Links	Description
Netpath	netpath.org	사람의 신호전달 경로에서 선별된 리소스
Reactome	reactome.org	대사 과정에서 호르몬 신호 전달에 이르는 인간 생물학적 경로의 탐색 가능한 지도
WikiPathways	wikipathways.org	대사 경로 및 단백질 기능 데이터베이스
iPath	pathways.embl.de	Interactive Pathways Explorer(iPath)는 다양한 경로 맵의 시각화, 분석 및 사용자 지정을 위한 웹 기반 도구임.
BioCarta	biocarta.com	BioCarta는 생물 의학 및 학술 연구를 위한 특성화 된 시약 및 분석의 공급 업체 및 유통 업체이다. 활발한 연구 분야의 분자 관계를 묘사하는 커뮤니티 제작 온라인 맵을 카탈로그로 작성하여 고전적 경로와 새로운 경로에 대한 제안을 생성함.
Cancer Cell Map	cancer.cellmap.org	Cancer Cell Map은 탐색 및 검색이 가능한 인간 암에 초점을 맞춘 경로 모음임.
HumanCyc	humancyc.org	HumanCyc는 인간 대사경로에 대한 백과사전에 해당. 확대/축소 가능한 인간 대사지도 다이어그램을 제공하며 인간 대사의 정상 상태 정량 모델을 생성하는 데 사용되었음.
IntAct	ebi.ac.uk/intact	IntAct는 분자 상호 작용 데이터를 위한 무료로 사용 가능한 오픈 소스 데이터베이스 시스템 및 분석 도구를 제공한다. 모든 상호 작용은 문헌 큐레이션 또는 직접 사용자 제출에서 파생되며 자유롭게 사용할 수 있음.
HPRD	hprd.org	인간 단백질 참조 데이터베이스는 인간 단백질체의 각 단백질에 대한 도메인 아키텍처, 번역 후 수정, 상호 작용 네트워크 및 질병 연관과 관련된 정보를 시각적으로 묘사하고 통합하는 중앙 집중식 플랫폼을 나타냄.
MINT	mint.bio.uniroma2.it	MINT는 전문 큐레이터가 과학 문헌에서 채굴 한 실험적으로 검증 된 여러 단백질 간의 상호 작용에 중점을 둠.
BRENDA	brendaenzymes.org	BRENDA(Comprehensive Enzyme Information System)는 가장 포괄적 인 효소 저장소 중 하나를 나타내는 정보 시스템임.
TRANSPATH	genexplain.com/transpath	TRANSPATH는 포유류 신호 전달 및 대사 경로의 데이터베이스임.

19) 출처 : https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_biological_databases

산업의 발달은 불가피하게 많은 화학물질의 환경으로의 방출을 가속화했으며, 다성분(多成分) 혼합물질은 일반적으로 단순한 독립적 효과의 합과는 다른 독성을 유발한다. 독성 평가의 개발 및 적용에 대한 미래 전망이 제안되었으며(Wang et al., 2020), 많은 과학자들이 직면하는 혼합물질에 대한 우려 중 하나는 다이옥신과 같은 혼합물질이었으며 노출과 관련된 건강 위험을 설명하기 위한 노력들이 이루어졌다. 다이옥신은 먹이 사슬에 축적되는 고독성 복합 혼합물질에 존재하는 유기오염물질이며 주로 사람의 화학물질 소비를 통해 노출된다. 이러한 노력은 다른 많은 유형의 환경오염 물질에도 적용되어 내분비교란 물질 및 과불화 화합물 등을 다루는 혼합물질 연구로 이어졌다(Lam et al., 2016). 최근 NIEHS는 역학 연구에서 환경 화학물질 혼합물질의 건강 영향을 평가하기 위한 통계적 접근에 관한 워크숍을 개최했으며, 역학 연구에서 혼합물질 분석의 통계적 방법 개발이 특히 주목을 받았다. 또한 NIEHS는 전략 계획의 일환으로 질병 발생에 대한 혼합 환경노출의 영향 이해를 포함하여 혼합 연구를 진행하고 있다. 여기에는 화학적 및 비화학적 스트레스 요인을 포함한 여러 환경요인의 시너지 효과가 포함되며 수많은 NIEHS 프로젝트는 혼합물질 노출의 잠재적인 건강 영향을 더 잘 이해하는데 도움이 된다. 이 프로젝트는 노출 연구를 통해 인간 노출의 총체를 정의하는 것에서부터 NTP 식물 기반 영양보충제의 독성시험과 같은 특정 혼합물질의 독성을 다루는 것까지 매우 다양하다(Syam, 2017).

인간의 삶은 화학물질과 비화학적 스트레스 요인의 복잡한 혼합물질에 노출되기 때문에 이러한 복잡한 노출의 영향을 이해하는 것은 단순한 화학물질 조합에서 엑스포좀(Exposome)으로 알려진 완전한 노출 프로파일에 이르기까지 모든 것을 포괄하는 연구의 활발한 영역이다. 이는 처리량이 많은 환경 노출 정보를 제안하고 질병 발견을 가속화하는 데 도움이 될 것이다(Lee et al., 2012). 엑스포좀(Exposome)은 외부 스트레스 요인에 대한 반응으로 생성되거나 변경되는 내인성 화학물질뿐만 아니라 외인성 화학물질에 대한 개인노출을 포함한다. 엑스포좀 개념은 인간의 건강을 위해 확립되었지만 그 원

칙은 더 광범위한 생태 문제들로 확장될 수 있으며, 이와 관련된 노출 평가는 위험성평가와 밀접한 관련이 있다. 노출과 인체 및 환경 간의 악영향 인과 관계에 대한 기계적 이해를 엑스포좀 접근 방식과 더불어 생물학적 사건의 순서를 구조화하고 구성하는 AOP 개념과 통합하여 개선할 수 있는지 알아보는 것이 중요하며, 유해한 결과에 대한 생물학적 표적과 화학물질의 초기 분자개시 사건(MIE), 엑스포좀 연구와 더불어 AOP 개념의 보완은 스트레스 유발 부작용에 대한 기계적인 이해를 촉진하고 엑스포좀의 다양한 구성 요소들의 상대적 기여도를 조사하고 복잡한 혼합물질의 주요 위험요인을 결정하며 환경과 건강에 있어 혼합물질 위험성에 대한 통합 평가를 촉진할 수 있을 것이다(Escher BI et al., 2017). 현대 사회는 매우 다양하여 인간이 화학물질 혼합물질을 포함한 광범위한 환경 스트레스 요인에 노출될 수 있다. 인간 노출을 평가하기 위해, 과거 조사 정보, 환경 모니터링 및 생체 측정 모니터링은 부가물(즉, 인간 표본의 화학물질 또는 대사산물) 농도를 측정하는 데 사용된 세 가지 주요 도구이다. 인간 집단의 질병 표현형과 관련된 여러 환경 요인 또는 혼합물질의 식별이 우선되어야 하지만, 인간 질병에 노출된 EWAS 분석 방법은 높은 처리량의 환경노출 정보를 생성함으로써 질병 발견을 앞당기는 데 도움이 될 것이다(Cha et al., 2010).

4. 작업장에서 유해 혼합물질을 제거하고 노동자를 보호하기 위한 조치들

노동자가 한 번에 하나의 화학물질에 노출된다는 것은 실제적인 작업장 노출이 아니며, 석유에 노출된 노동자는 약 20가지의 방향족 화합물에 동시에 노출된다. 혼합물질에 대한 노출은 작업환경에서만 발생하지 않으며, 살충제를 혼합하여 사용하는 경우가 많은 농업 종사자는 유기 먼지, 용제 및 휘발성 유기화합물과 같은 다른 물질에 노출된다. 건강 및 생활습관 요인은 식이요법, 흡연습관, 약물 및 알콜 사용의 차이로 이어지고, 인간이 혼합물질에 가장

노출될 가능성이 높다는 사실에도 불구하고, 현재까지 독성학 및 산업독성 연구의 압도적으로 많은 부분이 단일한 순수한 화학물질들을 다루고 있다 (Yang, 1994). 또한, 제한된 연구들에서 화학물질의 계속되는 노출이 혼합물질의 전체 독성을 상당히 증가 또는 감소시키는 상호 작용을 초래할 수 있음을 보여준다. 1996년 NIOSH는 혼합물질 분야를 21개 연구 우선순위 분야 중 하나로 지정했으며, 혼합물질의 환경 영향은 유해 폐기물 처리장과 같은 화학 폐기물 처리 현장, 대규모 수역 및 음용수의 오염과 같은 화학 폐기물 처리 현장에서 발생하는 현상에서 가장 잘 나타난다(Yang, 1994). 지금까지 연구의 주요 초점은 담배 연기, 연소 생성물, 엔진 배기가스 및 대기 오염에서 발견되는 화학 혼합물에 있었지만, NIOSH(1996)는 소음 및 유기용제, 디젤 및 기타 연료, 살충제, 실내 공기 및 유해 폐기물과 관련된 잠재적인 건강 영향에 대한 조사를 포함하여 필요한 다른 영역을 확인했다. NIOSH는 화학적 상호작용을 우선 연구 영역으로 확인했으며, 화학물질에 대한 다중 노출의 시너지 효과는 표적 기관에서의 생리학적 상호작용에 대한 실험실 연구와 인간에 대한 외삽을 위한 개선된 동물 모델과 함께 추가 조사가 필요하다. 노동자의 동시 노출을 특성화하려면 현장 연구가 필요하며, 이 문제에 접근하려면 다학제적 연구가 필요하다. 분자생물학과 역학을 결합한 도구를 사용할 수 있으며 실험실 및 통계 분석 방법의 개선이 필요하고, 연구 결과를 사용하여 혼합물의 구성 요소를 설명하는 위험성평가(RA)를 개발할 수 있다.

연구가 단일 화학물질 노출 및 건강 영향에 초점을 맞추는 것처럼 작업장 관련 정책은 종종 단일 작용 화학물질의 노출에 관한 것이며, 잠재적인 혼합물질 상호작용 효과에 대한 임상 지침은 거의 없다. 개인이 평생 동안 노출될 수 있는 거의 무한한 수의 화학물질 및 이들의 조합이 존재하며, 개별 화학물질에 대해 설정된 안전해 보이는 작업 조건이 혼합물질이 포함된 작업환경에는 적용되지 않을 수 있다. 혼합물질이 발생하는 작업환경에서는 "작업장에서 사용되는 주요 물질" 목록을 개발하고 항상 업데이트해야 한다. 상호작용 효과에 대한 연구를 이용할 수 있는 물질의 수가 제한되어 있으므로 용매를 나

열하는 것이 우선되어야 하며, 다음과 같은 것들을 포함해야 한다.

- 작업 환경에 사용된 용매
- 용매가 사용되는 공정
- 용제가 사용되는 시설의 위치
- 시설에서 연간 사용되는 (사용 가능한) 용매의 양
- 현재 유기용제 노출에 대한 건강검진을 받고 있는 노동자의 수

잠재적인 상호 작용에 관한 연구가 축적됨에 따라 위 목록을 상호 참조하여 작업절차에 사용되는 물질을 동시에 또는 순차적으로 결정하고 잠재적인 영역/작업 절차를 식별할 수 있다. 이 목록은 산업안전보건 조직이 쉽게 다룰 수 있어야 하며 생물학적 모니터링 프로그램의 결과를 해석하는 작업을 하는 산업보건 담당자에게 유용한 지침서 역할을 한다. 개인의 작업 패턴을 분석하여 한 작업에서 다른 작업으로 이동하는 개인(즉, 감독자, 유지 보수 및 수리 인력 등)을 결정할 수 있으며 여러 화학물질에 순차적으로 노출될 위험이 더 높을 수 있다. 안전보건관리자는 음주여부를 평가하고 생물학적 샘플링이 수행되는 날 및 일부 특정 경우(예: 트리클로로에틸렌 노출)의 경우 전날에도 음주하지 않도록 노동자에게 권고해야 한다. 노동자의 흡연 습관에 대한 정보도 쉽게 이용할 수 있어야 하며, 분명히 근무 시간 중 흡연은 자제해야 한다. 생물학적 지표(biomarkers) 수준에 대한 간섭이 이미 확인된 의약품 사용에 대해 노동자를 선별해야 한다. 생물학적 모니터링에서 가능할 때마다 알콜 및 약물 섭취 후 가능한 대사 간섭을 식별하기 위해 모물질과 그 대사산물을 동시에 결정해야 하며, 모물질과 대사산물의 수준은 식이 요인의 영향을 받을 수도 있으므로 서로 다른 인종 그룹 간의 독성 물질의 독성동력학적 차이도 주의 깊게 평가해야 한다. 혼합물질에 대한 노출과 관련된 건강 영향에 대한 지식은 초기 단계에 있지만 화학물질 및 기타 독성물질에 대한 동시노출 가능성은 작업장뿐만 아니라 많은 환경 노출에 널리 퍼져있으며, 미래에는 화학물질의 공동 독성작용에 대해 적극적으로 연구해야 한다. 이 지식 기반이 발전

함에 따라 정보를 노동자들에게 배포하여 더 잘 보호하기 위한 조치를 취할 수 있도록 해야 한다.

많은 노동자가 꽤 높은 수준의 다양한 혼합물질 노출에 잠재적으로 방치되어 있으며, 혼합물질로 인한 독성 피해의 가능성이 있는 것으로 알려져 있다. 많은 화학물질이 규제되지만 직업성 혼합물질에 대한 노출은 심각한 건강문제를 유발할 수 있으며, 그러한 노출은 여전히 작업환경에 존재하며, 이 혼합물질에 대한 노동자 노출은 여전히 직업건강에 위협이 되고 있다. 그러나 혼합물질 연구의 미래는 매우 밝으며, 단일 화학물질의 결합 이상을 찾기 위한 노력뿐만 아니라 최근의 이해를 바탕으로 AOP를 표적으로 하는 화학물질과 비화학적 요인들 간의 상호작용이 예측되고 있다. 생물학적 시스템, 혼합물질의 개념과 보다 정교한 빅 데이터 분석 방법은 물론 *in vitro*, *in silico* 및 동물실험의 대체시험으로 같은 가설을 검증하는데 사용할 수 있는 도구가 다양한 효과를 예측하는 데 많은 진전이 있었으며, 활용되는 정보도 높은 처리량의 노출 정보를 제안할 수 있어 관련 질병을 발견하는 데 도움이 될 것이다.

효과적인 생체지표(Biomarker)는 혼합물질의 노출과 관련된 건강영향과의 관계를 설명하는 데 사용할 수 있지만, 근본적인 생물학적 기전이 이해되지 않기 때문에 종종 제대로 사용되지 않고 있다. 일반 대중 및 직업군에서 화학물질 노출을 모니터링하기 위해 사용 가능한 효과적인 생체지표와 혼합물질에 노출된 사람을 모니터링하는 데 있어 잠재적인 효과를 강조하며, 또한 AOP 프레임워크의 역할에 대해 논의하여 효과적인 생체지표의 생물학적 기전에 대한 이해를 강화하고 특히 규제위험평가에 사용하게 된다. 유망한 새로운 생체지표가 일반 인구의 바이오 모니터링을 위해 등장하고 있으며, 노출-건강 결과 연관성에 인과 관계를 제공할 수 있는 분자 생체지표의 우선순위를 정하기 위한 노력이 집중되고 있다. 이 기계론적 접근 방식은 인체 건강 위험성평가를 개선하는 데 큰 잠재력을 가지고 있다. (QSAR, PBK/D 모델링과 같은) *in silico* 방법 및 '오믹스 데이터'와 같은 새로운 기술이 이 과정을 지원하며, 다학제적 검토는 AOP 프레임워크에 따른 생체지표 및 그 기전 경로

의 식별을 향상시키기 위한 시작점을 나타낸다. 이는 효과적인 생체지표 구형의 우선순위를 정하고 보다 구조화된 방식으로 혼합물질에 대한 임계값을 정의하는 데 도움이 될 수 있다. 혼합물질 노출로 인한 건강에 미치는 악영향을 해결하기 위해 AOP 프레임워크에서 제공되는 기계론적 지식을 사용하여 효과 기반 트리거 값을 도출해야 하는 규제요구가 있으며, 이러한 전략은 다른 규정에서 관찰되는 단편화를 줄일 수 있다. 또한 특히 혼합물질에 대한 위험성 평가를 위해 보다 유사한 방식으로 생체지표의 사용을 촉진할 수 있다 (Jeddi et al., 2021).

여러 화학물질에 대한 복합노출("혼합물질 위험성평가")로 인한 인체 및 환경에 대한 관심이 지난 수십 년 동안 증가했으며, 특히 알려지지 않은 혼합물질에 대한 의도하지 않은 환경 노출과 관련하여 인식과 우려가 증가했다. Horizon 2020 프로젝트 EuroMix는 독성학적 고려 사항에 따라 물질을 구분하는 성분 기반 접근방식에 초점을 맞춘 혼합물질 위험성평가를 위한 방법론과 도구를 개발했다. 용량 추가는 혼합물질 각 성분의 복합 독성을 계산하기 위한 모델로 사용되며, 방법론은 AOP 개념에 기반을 두고 있으며, 구조화된 기반을 제공한다. 물질을 평가 그룹으로 분류하고 관련 독성 데이터를 식별하고 수집하며, 혼합물질 위험성 평가를 위한 방법론의 개발 및 구체적인 방법, 단계적 시험전략 개발 및 물질 그룹화를 위한 AOP 네트워크 사용, 용량 추가 방법론 사용에 대한 고려 사항을 제공하는 것이 필요하다(Beronius et al., 2020). 인체 건강과 직업 환경에 대한 영향을 모두 고려하여 혼합물질의 위험성평가(RA)가 수행되는 방법을 설명하기 위해 규제 요구사항과 최근 사례 연구를 검토하여 우려 사항의 혼합, 규제 프레임워크의 격차, 데이터 요구 사항 및 수행할 추가 작업을 식별하기 위해 광범위한 화학물질, 규정 및 RA 방법론이 포함되며, 또한 복합 효과의 RA에서 새로운 도구들(AOP, *in silico* 도구, 독성역학 모델링 등)의 현재 및 잠재적인 향후 사용을 검토하고 있다. RA의 가정, 예측 모델 사양 및 독성 참조값의 선택은 평가 결과에 큰 영향을 미칠 수 있으므로 구체적으로 정의되어야 하며, 새로운 도구들은 주로

결합 효과의 기본 기전을 더 잘 이해함으로써 혼합 RA를 지원할 수 있음에도 불구하고 지침, 데이터 및 전문 지식이 부족하여 현재 사용이 제한된다. 적용을 용이하게 하려면 더 많은 지침이 필요하며, 여러 규제 프레임워크에 수많은 화학물질이 등록되어 있음에도 현재까지 다양한 규제 부문과 관련된 화학물질에 대한 전향적 RA가 수행되지 않았다(Kienzler et al., 2016).

5. 혼합물질 독성발현경로 및 작용 방식(Mode of action)

독성발현경로(AOP) 및 작용방식(Mode-of-action; MOA)는 모두 독성학적 위험성평가에 대한 지식기반 접근방식으로서의 전환을 나타내는 개념을 반영한다. 그러나 지식기반 패러다임에 도전하면서 기본 생물학적 시스템에 대한 기계적 설명과 경로 혼란이 독성으로 이어지는 방식이, 예를 들어 *in vitro* 자료를 사용하여 신뢰할 수 있는 위험성 평가를 수행하기 위한 실제 전제 조건이 아닐 수 있으며, 예를 들어 유전자 발현, 단백질 상호작용 및 대사산물 이상 등을 측정하는 데 사용할 수 있는 '오믹스 도구'는 탁월한 분해능으로 세포 반응을 조사하기 위한 실험 플랫폼을 제공한다(Rusyn and Daston, 2010).

표 IV-2에는 단백질-단백질 간의 상호작용(PPI)을 고찰할 수 있는 여러 소프트웨어 및 웹사이트들을 정리하였다.

〈표 IV-2〉 여러 단백질 간의 상호작용(PPI) 소프트웨어 및 웹사이트 목록들²⁰⁾

STRING	여러 단백질 간의 상호 작용에 대한 중요한 평가 및 통합 제공	https://string-db.org/	Szklarczyk D, et al., (2017) Nucleic Acids Res 45(Database issue):D362-D368.
MENTHA	많은 종에 대한 여러 단백질 간의 상호 작용 (PPI) 데이터 제공	http://mentha.uniroma2.it/	Calderone and Cesareni (2012) mentha: the interactome browser. 18. p. 128
GPS-Prot	인산화 부위의 계산 예측	http://gps.biocuckoo.org/	Xue Y, et al., (2008) Mol Cell Proteomics: MCP 7(9):1598-1608.
Compass	이 도구는 소수의 선택된 단백질에 대한 집중 연구에서 다양한 단백질체 연구에 적용할 수 있음.	http://www.proteinsimple.com/compass/downloads/	Wenger CD et al., (2011) Proteomics 11(6):1064-1074.
Perseus	Shotgun Proteomics 데이터 분석	http://www.coxdocs.org/doku.php?id=perseus:start	Tyanova S, et al., (2016) Nat Methods 13:731.
Struct2Net	구조 기반 단백질 단백질 추출	http://cb.csail.mit.edu/cb/struct2net/websrvr/	Hosur R, et al., (2012) Genome Biol 13(8):R76.

많은 연구들은 세포 내에서 중요한 표현형 변화와 관련된 (아마도) 수 천 개의 관련 생체지표의 집합적 변화를 포함하는 방대한 데이터 세트를 검색하는 것이다. 따라서 '분류자'(예 : 통계 또는 기계 학습 접근 방식을 사용하여 구성된 알고리즘 또는 예측 모델)는 신호 또는 표현 '공간'의 특성 패턴을 특정한 독성(AO)과 연관 짓게 된다. 패턴 기반 예측은 특정 실험조건 세트와 관련된 개별 패턴을 사용하는 대신 생체지표 패턴에서 변화의 궤적 또는 속도/방향을 식별하는 것으로 확장할 수 있다. 따라서 화학물질의 독성에 대한 정

20) 출처 : https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-10-7347-2_13

보는 세포가 어떤 상태로 죽는가 보다 세포가 실제로 자극에 어떻게 반응하는지 즉, 어떤 방향으로 나아가고 얼마나 빨리 반응을 시작하는지가 더 많이 있다. 독성을 예측하는 변경된 유전자 발현과 같은 모티프는 지식 중심의 패러다임보다는 순수한 데이터 중심의 패러다임에 더 가깝지만 그럼에도 불구하고 실험을 설계하기 위해 사전에 실제 기계론적 이해에 의존하지 않고도 잠재적인 독성물질을 식별하고 분류하는 데 매우 효과적임을 입증할 수 있다.

문헌을 조사하면 작용방식(MOA)을 설명하는 데 다양한 방법과 접근 방식을 사용할 수 있음을 알 수 있다. 기존 지식은 광범위하지만 조직의 이질성으로 인해 이를 체계적이고 효과적으로 식별, 분류 및 매핑하기가 어려우므로 보다 포괄적인 지식기반 구축을 위해서 연구자는 적절한 경로별 용어 및 명명법을 정의하고 채택하여 이를 설명하고 제시하는 데 일관된 방법론을 개발해야 한다. OECD는 경로 개념과 관련하여 자주 사용되는 용어 및 정의에 대한 용어집과 함께 AOP를 설명하고 평가하기 위한 지침을 발표했다(OECD, 2013). 이러한 유형의 지침은 경로 분류에 대한 조화된 접근 방식의 기초를 제공할 수 있다. Effectopedia [<http://effectopedia.org/> 참조] 및 경로 설명을 캡처하고 교환하기 위한 "Wiki" 플랫폼과 같은 특수 목적의 IT 시스템의 출현은 조화된 집단 접근을 촉진할 수 있다. 궁극적으로, 위험성평가를 위한 더 나은 구성은 현존하는 문헌에 있는 방대한 양의 기존 지식을 활용할 수 있게 하고, 지식 격차의 식별을 용이하게 하며, 독성학 및 생물의학 연구 커뮤니티를 자극 발전시키기 위한 연구들에 노력할 것이다.

기계적 작용방식(MOA) 지식을 체계적인 프레임워크에 조립하고 매핑하여 정상적인 생물학적 경로와 외부 자극에 대한 민감성을 평가하기 위한 체계적인 문헌검색으로 구성된 '대형 계획'에 대한 논의가 있었으며(Hartung and McBride, 2001), 이 노력은 "경로 환경"에 대한 충분한 범위에 도달하면 통합 시험법 및 평가 시스템의 합리적이고 목적 중심적인 설계를 만들기 위한 시도에서 경로 네트워크를 추론하고 key events를 식별하는 과정을 본격적으로 시작할 수 있다. 이 규모의 모든 출발점들은 개별 프로젝트 또는 컨소시

업의 능력을 훨씬 뛰어 넘는 국내 및 국제 과학 커뮤니티의 참여를 필요로 한다. 해결책은 목표, 표준 및 지침을 수립하는 데 있을 수 있으며, 이후에 더 많은 현대적 위험성 평가에 대한 공통의 원인으로 통합된 과학 커뮤니티 이해관계자의 많은 부분에 전달되고 수용된다. 대안으로 또는 보완 조치로 과학계의 다소 경쟁적인 특성을 활용할 수 있으며, 최신 사고와 기술을 활용할 뿐만 아니라 모든 관련자들에게 매우 효과적일 것이다.

6. 생물정보학 프로그래밍의 응용

최근 많은 프로그래밍 언어들이 생물정보학과 결합하여 생명과학의 또 다른 한 축을 담당하고 있으며, 예를 들어 Biopython 프로젝트는 컴퓨터 분자 생물학을 위해 무료로 사용 가능한 Python(<https://www.python.org>) 도구 개발자들의 국제 협회로서, Python은 과학 컴퓨팅에 점점 더 대중화되고 있는 객체 지향적이고 해석 가능한 유연한 언어이다. Python은 배우기 쉽고 구문이 매우 명확하며 C, C++ 또는 FORTRAN으로 작성된 모듈로 쉽게 확장할 수 있다. Biopython 웹 사이트(<http://www.biopython.org>)는 생물정보학 사용 및 연구를 위한 Python 기반 소프트웨어 개발자를 위한 모듈, 스크립트 및 웹 링크에 대한 온라인 리소스를 제공한다. 기본적으로 Biopython의 목표는 고품질의 재사용 가능한 모듈과 클래스를 만들어 생물정보학에 Python을 최대한 쉽게 사용할 수 있도록 하는 것으로, Biopython 기능에는 다양한 생물정보학 파일 형식(BLAST, Clustalw, FASTA, Genbank,...)에 대한 파서(parsers), 온라인 서비스(NCBI, Expasy,...)에 대한 액세스, 프로그램에 대한 인터페이스(Clustalw, DSSP, MSMS...), 표준 시퀀스 클래스, 다양한 클러스터링 모듈, KD 트리 데이터 구조 및 문서까지 쉽게 사용할 수 있다. 기본적으로 Python으로 프로그래밍하는 것은 상대적으로 쉬우며 고품질의 재사용 가능한 모듈과 스크립트를 만들어 생물정보학에 최대한 쉽게 사용되고 있다.

혼합물질 유해성평가에는 다양한 혼합물질에 지속적으로 노출되는 인간과 생태계에 실제로 필요하다. 독성학 실무자를 위한 곡선 피팅, 혼합물질 실험 설계 및 혼합물질 독성 예측의 일반적인 프레임워크를 제공하는 “mixtox”라고 고하는 R 패키지의 고유한 특징으로는, 혼합물질 실험 설계를 위한 균일한 테이블 구성 및 농도 추가, 독립 작용 및 일반화된 농도 추가와 같은 참조 모델을 기반으로 여러 성분이 있는 혼합물질의 독성을 예측한다는 것이다. 또한 패키지의 다양한 기능을 설명하고 혼합물질의 독성을 예측할 때 mixtox와 다른 기존 패키지(예 : drc)의 협업을 보여주는 예를 제공하고 있다(Zhu and Chen, 2016).

7. 미래 전망

현실에서의 화학물질 노출은 단일 화학물질이 아닌 매일 낮은 용량의 복잡한 혼합물질에 노출됨으로 인해 많은 모델 시스템들은 상대적으로 높은 농도의 단일 화학물질에 노출되어 효과를 이끌어내는 기존의 독성시험 접근방식으로는 실제 노출에 대한 정보가 매우 제한적이 될 수 있으며, 실제보다 더욱 복잡해지게 된다. 단일 화학물질의 다양한 부작용을 단순히 '합산'하는 것만으로는 이런 복잡한 화학적 상호작용의 특성을 완전히 이해하기에 충분하지 않다. 이전에 독성 연구에 사용된 모델 시스템은 다양한 화학물질의 작용을 지나치게 단순화했을 수 있고, 중요한 발달기간 동안의 노출은 나중에 화학물질에 대한 독성 증가의 토대가 될 수 있으며, 유해한 결과를 결정하는 데 화학물질 노출의 순서가 중요해진다. 새롭거나 개선된 모델 시스템을 개발하기 위해 연구자는 혼합물질 독성연구에 사용된 모델의 정교함, 재현성 및 적합성의 적절한 균형을 찾아나가는 것이 중요하다. 역학 연구를 사용한 혼합물질의 독성평가 시 노출 및/또는 결과 오분류, 교란 요인 및 결과 해석에 미치는 다양한 유형의 편견을 포함하여 위험성평가를 위한 이러한 데이터의 사용을 제한하는 중요한 제한 사항이 있다. 혼합물질의 분석은 위에서 설명한 것과 동

일한 매개변수를 따르며 노출시간, 지속시간 및 농도는 결과를 결정하거나 예측하는 데 중요한 요소이다. 역학 연구는 혼합물질에 대한 노출 간의 확인하기 어려운 건강 결과와의 연관성을 더 잘 이해하는 데 기여하는 여러 가지 생체지표(Biomarker)들이 있다. 최신 기술의 발전으로 혼합물질 독성학 연구에 상당한 진전이 있었고, 이런 향상된 기술들은 새로운 *in vitro* 접근법에서 얻은 데이터에 영향을 미쳤으며, Omics 관련 도구, Organs-on-a-chip 및 3D 세포 배양은 생체지표의 고처리량 분석을 용이하게 했다. 향상된 배양 기술은 세포 수준에서 화학물질의 작용에 대한 이해를 크게 향상시켰고 종양 생물학에 대한 통찰력을 얻는 데 도움이 되었다. 복잡한 조립 또는 매트릭스를 사용하여 장기 수준에서 조직의 기능을 보다 완벽하게 모방하여 혼합물질 독성연구의 자료 해석을 용이하게 할 수 있으며, 이러한 전략은 *in silico* 방법과 함께 독성경로에 대한 이해를 향상시켰고 규제 결정을 지원하기 위해 AOP에 기반한 IATA를 개발할 수 있게 하였다.

AOP와 관련된 다양한 경로를 이해함으로써 연구자는 혼합물질에 대한 노출과 관련된 위험을 예측할 수 있는 능력을 더 많이 갖게 되었으며, 기술이 발전함에 따라 증거의 분리된 흐름을 활용하고 혼합물질 노출과 관련된 결과를 집합적으로 제공하는 능력이 향상되었다. 현재 많은 국내 및 국제기구가 강조하고 있는 혼합물질의 독성을 다루기 위한 연구 수행의 중요성과 예측 능력을 높이기 위한 적절한 도구 및 기술 개발의 중요성이 강조되고 있다. AOP를 사용하면 여러 분기점과 교차점을 포함할 수 있으므로 이러한 복잡한 경로를 이해하는 데 도움이 될 수 있다. 각각의 AOP와 관련된 경로에 대한 더 많은 지식을 얻으면 가능한 모든 결과의 예측 가능성을 향상시키고 혼합물질의 독성에 대한 이해를 높게 될 것이다. 혼합물질의 독성을 이해하는 경로는 복잡하며 때로는 다른 시스템과 얽혀 그 위험성평가를 복잡하게 만든다. 새로운 노출 평가 모델, 체외 접근 방식, Omics 관련 도구, 칩 상의 장기 및 3차원 세포 배양, *in silico* 방법, 역학 및 실험 방법을 포함한 모든 경로에 걸쳐 기술 및 방법론의 개발과 더불어 공동 사용 모델은 혼합물질의 위험성평가와

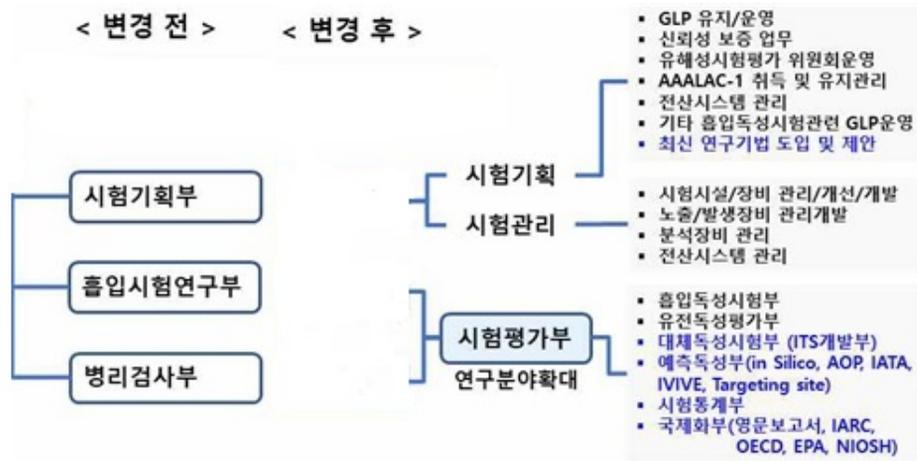
우려 혼합물의 우선순위를 올바르게 재고하게 할 것이다. 일반적으로, 이러한 모든 증거들의 조합사용은 AOP, 특히 정량적 AOP에 대한 더 나은 이해를 가져오고, 따라서 혼합물질 독성에 대한 더 나은 통찰에 기여하게 될 것이다 (Hernandez et al., 2019).

생물정보학 기법을 이용한 혼합물질에 대한 독성기전 연구는 고품질의 대 단위 데이터를 확보하는 문제해결이 앞으로의 후속연구를 위해 반드시 필요할 것이다. 추가적인 실증연구를 위해서는 우선 연구비 확보가 반드시 필요하며, 다양한 작업장 환경에서의 복합 혼합물질에 대한 연구가 지속되어야 할 것이다. 여러 공정 등의 부작용으로 breast cancer, neurodegeneration 등이 보고되어 있고 실험적 검증이 필요하나, 실험모델의 대변성이 충분히 고려될 필요가 있다.

국가에서 진행되고 있는 빅데이터 인프라 사업과 연계하여 작업자 부작용에 대한 데이터베이스를 구축하고 고품질의 데이터 축적이 가장 시급하다고 할 것이다. 실험적 검증이 가능한 부작용에 대한 실험적 검증을 병행하는 것이 적절해 보이며, 이런 검증연구를 위한 연구비 확충, 투자 확대가 필요하다. 장기적으로는 산업화학물질에 대한 대체독성 평가 및 독성예측을 수행할 수 있는 중장기 연구과제가 필요하다.

8. 연구결과의 공단 연구사업 적용성

본 연구결과를 바탕으로 흡입독성연구센터 연구사업에 제안을 하면 아래 그림 IV-1과 같이 오승민 등(2019)의 연구에서 나타낸 흡입독성연구센터의 조직변경 제안과 같이 최신 연구기법의 도입, 대체독성시험 및 예측독성 분야의 강화, 시험통계 분야 및 국제화 기능의 강화 등을 들 수 있다.



[그림 IV-1] 연구결과물의 흡입독성연구센터 사업화 제안²¹⁾

또한, 발암성 흡입독성시험 대상물질 선정·관리 사업으로 아래와 같은 내용들을 제안하고자 한다.

① 조속한 연구사업화로 성과창출이 기대되는 분야

- 비시험적 방법에 의한 시험대상물질 선별
 - 독성예측, AOP, 대체시험법 및 기전 확인
- 비시험적 방법에 의한 대상물질 선정과 더불어 시험적 방법(*in vivo/in vitro* 대체시험법, air-liquid interface 흡입노출 모델, AOP, IATA 등의 최신 독성예측)의 적용
- 발암기전에 따른 발암성 예측물질의 선별
 - Initiation, Promotion, Progression 등
- 발암성 및 대체독성 시험의 통계기법 확립

21) 출처 : 오승민. 산업화학물질 흡입독성 연구의 사회적 가치실현을 위한 중장기 로드맵 개발. 산업안전보건연구원 2019년 위탁연구과제 보고서. pp. 37

② 중장기적 연구 및 사업 제안

중기	장기
<ul style="list-style-type: none"> - QSAR 및 in silico 예측독성 - ALI system 도입 및 대체독성시험 - AOP 및 IATA를 통한 독성예측 기반 마련 	<ul style="list-style-type: none"> - Organ-on-A-chip 기술 개발 - 발암성 대체독성시험 기술 개발 - 동물 질환 모델 개발

1) 미래 노동자의 건강보호를 위한 산업독성학 예견 및 제안²²⁾

임경택 등(2017)의 연구에서 제안된 바 있지만, 본 연구의 결과에서도 우리 산업안전보건연구원 흡입독성연구센터에서 향후 수행할 수 있거나 수행이 필요하다고 제안되는 연구 및 시험 이슈들을 단기 및 중장기 실행(안)으로 정리하여 아래 표 IV-2에 나타냈다.

〈표 IV-3〉 중장기 연구·시험 실행 제안²³⁾

분야	단기 실행(안)	중장기 실행(안)
유 전 독 성 시험	<ul style="list-style-type: none"> • 유전독성/비유전독성 화학물질에 대한 비침습적 평가 - 후성유전학 및 microRNA의 역할 • aneugens, clastogens 및 비유전독성 발암물질에 의한 랫드의 혈액 및 표적조직 샘플에서 miRNA 프로파일링 • 돌연변이 유발/유전독성 물질인 경우, 유전자 발현 array를 활용한 작용방식 규명 • 형질전환된 실험동물의 돌연변이 모델 개발 • 생체 내 코멧 시험(Comet assay) 이용한 흡입노출 유전독성 • 코멧 시험을 이용한 Pig-a 유전자 변이, 소핵(MN) 유도 및 DNA 손상 규명 	<ul style="list-style-type: none"> • 전체 게놈 수준에서의 유전자 발현 및 DNA메틸화 프로파일링, 바이오마커 및 기전 규명 • 발암물질에 의해 유도되고 종양에서 발견되는 DNA 메틸화 등이 발암과정에서 어떤 역할을 하는지 규명 • <i>In vivo/in vitro</i> 코멧 시험을 사용한 유전자 특이적 DNA 메틸화 평가
독 성 대 체 시험	<ul style="list-style-type: none"> • <i>In vitro</i> 3차원 기관 배양 모델 시스템을 이용한 유전적 및 후성유전적 영향 고찰 	<ul style="list-style-type: none"> • 나노물질 유전독성 평가 및 바이오마커 식별을 위한 새로운 고처리량 접근법 개발 • 유전자 돌연변이, 결실, 이형성 결핍 등의

22) 출처 : 임경택 등. 효율적인 발암성 예측을 위한 최신 유전독성학 연구전략 수립. 산업 안전보건연구원 2017년 자체연구과제 보고서. pp. 150~153

23) 위 각주 2의 출처와 같음.

	<ul style="list-style-type: none"> • 발암물질의 노출에 대한 혈액 및 발암성 표적 조직 miRNA 프로파일링 • 다양한 종류의 발암물질을 평가하기 위해 혈액에 특정 miRNA 바이오 마커를 확립 • 피부노출의 유전독성을 평가하기 위한 3D 인간 피부모델의 평가 • 화학물질의 유전독성을 평가를 위해 3D 사람 피부 모델 이용 코멧 및 소핵시험 	<p>다양한 기작으로 유도된 돌연변이 검출을 위한 <i>in vivo</i> 돌연변이 모델 개발</p> <ul style="list-style-type: none"> • 형질전환 돌연변이체의 코멧 시험과 계능 분석법을 이용 나노물질 유전독성 및 기전 규명 • 화학물질 발암성을 규명을 위한 혈액 및 소변의 microRNA 분석
생물정보학	<ul style="list-style-type: none"> • 예측독성을 위한 생물정보학 및 화학정보학 연구 수행 • 다양한 예측 모델의 분석을 통합 • 설치류와 사람의 전체 계능 돌연변이 검출을 위한 차세대 시퀀싱(NGS) 방법 도입 • NGS를 이용한 정상 및 종양 조직의 암 관련 돌연변이 측정, NGS의 유전독성 발암물질 돌연변이를 탐지 가능성 확인 	<ul style="list-style-type: none"> • 차세대 시퀀싱 및 마이크로 어레이와 같은 다양한 데이터의 분석 및 통합을 위한 표준개발 및 동료 평가 연구, 통계적 지원 • 전체 계능 수준에서 유전자 및 DNA 메틸화 프로파일링, 바이오마커 발견 및 기전 규명 • RNA 서열 분석과 계능 시퀀싱을 위한 차세대 파이로시퀀싱 • 독성학, 약동학적 데이터를 통합하는 전산 도구 개발
<i>In silico</i> 독성 예측	<ul style="list-style-type: none"> • <i>In vitro</i> 연구, toxicogenomics 및 <i>in silico</i> 전임상 모델에서 잠재적인 바이오마커의 동정 • Micro-array, RNA 시퀀싱(RNA-Seq) 등 	<ul style="list-style-type: none"> • 전산 모델링 - 독성에 대한 분자의 조기 선별을 위한 모델링 접근법 개발 : <i>In silico</i> 스크리닝 및/또는 규제 평가 가능성 고찰 • 고효율 스크리닝, 독성유전체학, 차세대 시퀀싱 기술, 줄기세포 기반 분석 등의 기술에서 생성된 데이터의 통합 • 전산 접근 <i>in vivo</i> 모델 독성 예측 • NGS를 이용한 microRNA 및 비코딩 RNA 조절 분자 경로 규명
전산 관리 및 독성통계	<ul style="list-style-type: none"> • 소프트웨어, 데이터베이스 개발 지원 • 고성능 컴퓨팅 시스템 통합, IT 자산 관리 및 조달 	<ul style="list-style-type: none"> • 고차원 데이터의 패턴 식별 및 신호 검출용 데이터 마이닝 방법 개발 • Microarray에서 유전자 발현, SNP, 카피 수 변이 및 차세대시퀀싱 데이터의 분석
분자 병리	<ul style="list-style-type: none"> • 돌연변이 유발/발암성의 바이오마커로서 혈액/소변 microRNA 평가 • 독성 메커니즘 관련 새로운 translational biomarkers 확인 	<ul style="list-style-type: none"> • 생체 내 및 내인성 대사산물 및 조직 절편에서 단백질의 MALDI-TOF 이미징 수행 • 발암의 정량적 바이오마커로서 유전자 돌연변이의 사용 정보 개발

9. 연구의 제한점

본 연구 제한점으로는, 각 혼합물질의 구성비는 $1/n$, 즉 각 성분의 상대적 구성비가 같다는 전제 하에 연구를 진행한 것으로, 실제 산업현장에서 사용되는 혼합물질의 조성비율에 대한 추가 조사 및 작업자의 노출상태에 대한 향후 조사가 필요할 것으로 판단된다.

또한 반도체 제조업 혼합물질의 경우, 각 세부공정별로 구분할 경우 각각의 생물정보학적 자료들이 매우 부족하였으며, 부득이 대표적인 두 개의 라인(웨이퍼 가공과 칩 조립)별로 각 화학물질에 대한 연구를 수행하였다. 또한, 혼합물질의 건강유해성에 대한 고찰로 전리방사선, 육체노동 같은 물리적 위험성 뿐만 아니라 심리사회적 스트레스 등에 함께 노출될 때의 변화에 대한 고찰은 부족하여, 향후 전체적 혼합인자들의 물리적 위험성과 건강유해성에 대한 종합적인 고찰이 필요하다.

건설업의 경우 많은 공정들에서 화학물질에 노출될 수 있는데, 본 연구에서는 시멘트 건축물의 도장 공정 시에 혼합물질 노출을 주로 고찰하였으며 향후 또 다른 공정들에서의 혼합물질 노출에 의한 영향을 추가 연구하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

V. 결론



V. 결론

반도체 제조 라인별, 그라비아 인쇄 및 건설업 중 도장 공정에서 발생하는 혼합물질 조합화에 따른 지식기반(Knowledge-based) 자료검색(Data mining) 분석으로, 자료 수집 및 Grouping(Target organ, common effect/AO, common specific mode of action/AOP), 증거가중치(Weight of evidence: WoE)에 근거한 자료들을 체계화하고, Google scholar, PubMed, ScienceDirect 등의 문헌검색을 이용한 화학물질 상호간 작용기전, 화학물질과 생체반응(단백질, 유전자, 세포소기관 등) 관련 연구결과물을 검색하여, 각 공정에서 발생하는 혼합물질 구성 조합화에 따른 유전자 발현 분석(Differential gene expression analysis) 및 Comparative Toxicogenomics Database(CTD) 등을 이용한 화학물질 독성유전체 발현분석을 수행하였다.

KEGG DB 등에서 검색한 데이터를 분석하여, 혼합물질 관련 특정 유전자, 단백질 등에 관련된 특정 pathway 상의 유전자들 및 여러 단백질 간의 상호작용(Protein-Protein Interactions)을 고찰하고자 하였으며, 이상의 고찰 결과로 각 업종의 혼합물질 독성기전에 대해 간략히 모식도로 표현하였다.

반도체 제조업의 경우 주요 독성을 나타내는 여러 가지 화학물질의 조합 중에서 질산(nitric acid), 아세톤(acetone), 에탄올(ethanol) 및 이소프로필 알콜(isopropyl alcohol)이었으며, 추후 기체-액체 경계(air-liquid interface; ALI) 시스템에서 세포를 성장시키면서 화학물질을 노출시키는 *in vitro* 시험 등을 통해 cancer를 검증하는 연구가 후속되어야 할 것으로 판단된다. 그라비아 인쇄공정의 경우 주요 독성을 나타내는 여러 가지 화학물질의 혼합 중에서 ethanol과의 혼합물질이 가장 의심되었으며, 추후 시험관 내(*in vitro*) 및 생체 내(*in vivo*) 시험 등을 통해 ethanol을 포함한 혼합물질의 cancer와 neurodegeneration을 검증하는 연구가 후속되어야 할 것으로 판단된다. 건설업 중 도장 공정의 경우 주요 독성을 나타내는 여러 가지 화학물

질의 혼합 중에서 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등 10가지의 화학물질 혼합물과 더불어 Portland cement 성분물질도 또한 독성을 유발하는 것으로 의심되었으며, 추후 시험관 내(*in vitro*) 및 생체 내(*in vivo*) 시험 등을 통해 이들 화학물질을 포함한 혼합물질의 atherosclerosis, neurodegeneration 및 respiratory sensitization을 검증하는 연구가 후속되어야 할 것으로 판단된다.

참고문헌

- Ankley, G. T., Bennett, R. S., Erickson, R. J., Hoff, D. J., Hornung, M. W., Johnson, R. D., Mount, D. R., Nichols, J. W., Russom, C. L., Schmieder, P. K., Serrano, J. A., Tietge, J. E., and Villeneuve, D. L. Adverse outcome pathways: a conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ Toxicol Chem* 2010;29:730-741
- Anlar HG, Taner G, Bacanlı M, Iritas S, Kurt T, Tutkun E, Yilmaz OH, Basaran N. Assessment of DNA damage in ceramic workers. *Mutagenesis* 2018;33:97-104
- Antonio F. Hernandez et al., Critical assessment and integration of separate lines of evidence for risk assessment of chemical mixtures. *Archives of Toxicology* 2019;93:2741-2757
- Ashauer R, O'Connor I, Escher BI. Toxic Mixtures in Time-The Sequence Makes the Poison. *Environ Sci Technol* 2017;51:3084-3092
- Ayuso JM, Park KY, Virumbrales-Muñoz M, Beebe DJ. Toward improved in vitro models of human cancer. *APL Bioeng* 2021;5:010902
- Beronius A et al., Methodology for health risk assessment of combined exposures to multiple chemicals. *Food and Chemical Toxicology* 2020;143:111520
- Carneseccchi E, Svendsen C, Lasagni S, Grech A, Quignot N, Amzal B, Toma C, Tosig S, Rortaish A, Cortinas-Abrahantes J, Capri

- E, Kramer N, Benfenati E, Spurgeon D, Guillot G, Dorn JLCM. Investigating combined toxicity of binary mixtures in bees: Meta-analysis of laboratory tests, modelling, mechanistic basis and implications for risk assessment. *Environment International Part B* 2019;133
- Cassee FR, Groten J, van Bladeren PJ, Feron VJ. Toxicological Evaluation and Risk Assessment of Chemical Mixtures. *Critical Reviews in Toxicology* 2008;28:73-101
- Cha M, Sohn E, Jung ES, Kang C, Lee H, Jeong SH, Kim JS, Kim E. Development of novel IC-ELISA as a primary high throughput screening for various estrogen molecules. *Toxicol Environ Health Sci* 2010;2:50-59
- Chen X, Chen Y, Huang C, Dong Q, Roper C, Tanguay RL, Zhu Y, Zhang Y. Neurodevelopmental toxicity assessments of alkyl phenanthrene and Dieldrin Plus co-exposure in zebrafish. *Ecotoxicol Environ Saf* 2019;180:762-769
- Cheng F, Li H, Brooks BW, You J. Retrospective Risk Assessment of Chemical Mixtures in the Big Data Era: An Alternative Classification Strategy to Integrate Chemical and Toxicological Data. *Environmental Science & Technology* 2020;54:5925-5927
- Ciccarella A, Staley AC, Franco AT. Transforming research: Engaging patient advocates at all stages of cancer research. *Ann Transl Med* 2018;6:167
- Delp J, Cediël-Ulloa A, Suciú I, Kranaster P, van Vugt-Lussenburg BM, Muncic Kos V, van der Stel W, Carta G, Bennekou SH, Jennings P, van de Water B, Forsby A, Leist M. Neurotoxicity

- and underlying cellular changes of 21 mitochondrial respiratory chain inhibitors. *Arch Toxicol* 2021;95(2):591-615
- Desalegn A, Bopp S, Asturiol D, Lamon L, Worth A, Paini A. Role of Physiologically Based Kinetic modelling in addressing environmental chemical mixtures A review, *Computational Toxicology* 2019;10:158-168
- Dyck R, Islam MS, Zargar A, Mohapatra A, Sadiq R. Application of data fusion in human health risk assessment for hydrocarbon mixtures on contaminated sites. *Toxicology* 2013;313:160-173
- Escher BI et al., From the exposome to mechanistic understanding of chemical-induced adverse effects. *Environ Int* 2017;99:97-106
- Feron VJ, Cassee FR, Groten JP, van Vliet PW, van Zorge JA. International Issues on Human Health Effects of Exposure to Chemical Mixtures. *Environmental Health Perspectives* 2002;110:893-899.
- Feron VJ, Groten JP. Toxicological evaluation of chemical mixtures. *Food and Chemical Toxicology* 2002;40:825-839
- Forreryd A, Johansson H, Albrekt AS, Borrebaeck CA, Lindstedt M. Prediction of chemical respiratory sensitizers using GARD, a novel in vitro assay based on a genomic biomarker signature. *PLoS One* 2015;10:e0118808
- Galbiati V, Papale A, Kummer E, Corsini E. In vitro Models to Evaluate Drug-Induced Hypersensitivity: Potential Test Based on Activation of Dendritic Cells. *Front Pharmacol* 2016;7:204

- Gubernatorova EO et al. Novel Anti-Cytokine Strategies for Prevention and Treatment of Respiratory Allergic Diseases. *Frontiers in Immunology* 2021;12:1704
- Hartung, T. and McBride, M. Food for Thought ... on mapping the human toxome. *Altex* 2011;28:83-93
- Helmink BA, Khan MW, Hermann A, Gopalakrishnan V, Wargo JA, The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med* 2019;25:377-388
- Hertzberg RC, Pan Y, Li R, Haber LT, Lyles RH, Herr DW, Moser VC, Simmons JE. A four-step approach to evaluate mixtures for consistency with dose addition. *Toxicology* 2013;313:134-44
- Heys KA, Shore RF, Pereira MG, Jones KC, Martin FL. Risk assessment of environmental mixture effects. *RSC Adv* 2016;6:47844-47857
- Jeddi MZ et al. Towards a systematic use of effect biomarkers in population and occupational biomonitoring. *Environment International* 2021;146:106257
- Jeong Jaeseong, Bae Su-Yong, Choi Jinhee. Identification of toxicity pathway of diesel particulate matter using AOP of PPAR γ inactivation leading to pulmonary fibrosis. *Environ Int* 2021;147:106339
- Kamm RD. Toward improved models of human cancer: Two perspectives. *APL Bioengineering* 2021;5:010402
- Kanguane P., Nilofer C. Protein-Protein Interaction Tools. In: *Protein-Protein and Domain-Domain Interactions*. Springer, Singapore. 2018

- Kienzler A et al. Regulatory assessment of chemical mixtures: Requirements, current approaches and future perspectives. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2016;80:321-334
- Kim HM, Kwon JT, Kwon DY, Kim EJ, Lim YM, Lee D, Rho H, Kim P, Choi K. Inhalation toxicity screening study of chemical mixture (I) Risk Assessment. Division Environmental Health Research Department, National Institute of Environmental Research. 2014 [In Korean]
- Kim HM, Kwon JT, Kwon DY, Lim YM, Kim EJ, Shim IS, Kim P, Choi K, Lee DH, Lee HR, Lee WS. Inhalation toxicity study of chemical mixture (II) Risk Assessment. Research Report in Division Environmental Health Research Department, National Institute of Environmental Research. 2015 [In Korean]
- Koziorowski D, Figura M, Milanowski ŁM, Szlufik S, Alster P, Madetko N, Friedman A. Mechanisms of Neurodegeneration in Various Forms of Parkinsonism—Similarities and Differences. *Cells* 2021;10(3):656
- Lam NH, Min BK, Cho CR, Park KH, Ryu JS, Kim PJ, Choi KH, Morita M, Cho HS. Distribution of perfluoroalkyl substances in water from industrialized bays, rivers and agricultural areas in Korea. *Toxicol Environ Health Sci* 2016;8:43-55
- Lee HS, Yoon JS, Song M, Shin CY, Chung HS, Ryu JC. Gene expression profiling of low dose exposure of saturated aliphatic aldehydes in A549 human alveolar epithelial cells. *Toxicol Environ Health Sci* 2012;4:211-217
- Lee Y, Kim I, Kim J, Kim S. Cytotoxicity induced by polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and mixture components in

- PM2.5 from coal combustion. Symposium and Conference of the Korean Society for Environmental Toxicology and Health 2016; pp. 251. [In Korean]
- Lim YM, Kim HM, Kwon JT, Shim IS, Yoo J, Kim P, Choi K. Skin Irritation Test of chemical mixtures using Reconstructed Human Skin Models, Epiderm™. Symposium and Conference of the Korean Society for Environmental Toxicology and Health 2016; pp. 79. [In Korean]
- Mallone A, Gericke C, Hosseini V, Vogel V, Chahbi K, Walther JH, Haenseler W, von Eckardstein A, Emmert MY, Weber B, Hoerstrup SP. Human induced pluripotent stem cell-derived arteries as personalized models of atherosclerosis on-a-chip. *bioRxiv* 2020;11.27.401034
- Martorell J, Santomá P, Kolandaivelu K, Kolachalama VB, Melgar-Lesmes P, Molins JJ, Garcia L, Edelman ER, Balcells M. Extent of flow recirculation governs expression of atherosclerotic and thrombotic biomarkers in arterial bifurcations. *Cardiovasc Res* 2014;103:37-46
- McManus TN, Haddad AN. Welder Exposure to NO and NO2 during Argon-Shielded Arc Welding on Aluminum Alloys. *Toxicol Environ Health Sci* 2018;10:297306
- Michael P. Holsapple, David Jones, Thomas T. Kawabata, Ian Kimber, Kathy Sarlo, MaryJane K. Selgrade, Jui Shah, Michael R. Woolhiser. Assessing the Potential to Induce Respiratory Hypersensitivity. *Toxicological Sciences* 2006;91(1):4-13

- Morgan MM et al. Personalized in vitro cancer models to predict therapeutic response: Challenges and a framework for improvement. *Pharmacol Ther* 2016;165:79-92
- National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program[serial online] 2017. Available from: URL:<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
- Neale PA, Escher BI. Mixture Modelling and Effect-Directed Analysis for Identification of Chemicals, Mixtures and Effects of Concern. "A New Paradigm for Environmental Chemistry and Toxicology", From Concepts to Insights. Editors:Jiang, Guibin,Li, Xiang-dong (Eds.) Springer Science and Business Media LLC; 2020. p.87-97.
- OECD. Guidance document on developing and assessing adverse outcome pathways. Series on Testing and Assessment No. 184, 2013. ENV/JM/MONO(2013)6.
- Park J, Lee H, Lee J, Park K. Mixture toxicity of methylisothiazolinone and propylene glycol on the skin irritation tested by human 3D skin model, EpiDerm™. Symposium and Conference of the Korean Society for Environmental Toxicology and Health 2016; pp. 73. [In Korean]
- Reuben U, Ismail AF, Ahmad AL, Maina HM, Daud A. Occupational and Environmental Risk Factors Influencing the Inducement of Erythema among Nigerian Laboratory University Workers with Multiple Chemical Exposures. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:1334
- Rider CV and Simmons JE. Editors. Chemical Mixtures and Combined Chemical and Nonchemical Stressors; Exposure,

- Toxicity, Analysis, and Risk. Foreword by Linda S. Birnbaum. Library of Congress Control Number: 2018930751, Springer International Publishing AG. 2018
- Rim KT. Adverse outcome pathways for chemical toxicity and their applications to workers' health: a literature review. *Toxicol Environ Health Sci* 2020;12:99-108
- Robert, J., Weilinger, N.L., Cao, LP. et al. An in vitro bioengineered model of the human arterial neurovascular unit to study neurodegenerative diseases. *Mol Neurodegeneration* 2020;15:70
- Rodrigues J, Heinrich MA, Teixeira LM, Prakash J. 3D In Vitro Model Revolution: Unveiling Tumor-Stroma Interactions. *Trends Cancer* 2021;7:249-264
- Rusyn, I., and Daston, G. P. Computational toxicology: realizing the promise of the toxicity testing in the 21st century. *Environmental health perspectives* 2010;118:1047-1050
- Sarigiannis D, Karakitsios SP, Kermenidou M, Nikolaki S, Zikopoulos D, Semelidis S, Papagiannakis A, Tzimou R. Total exposure to airborne particulate matter in cities: the effect of biomass combustion. *Sci Total Environ* 2014;493:795-805
- Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures. The SCCS approved this opinion at its 14th plenary of 14 December 2011
- Slanzi Anna, Iannoto Giulia, Rossi Barbara, Zenaro Elena, Constantin Gabriela. In vitro Models of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2020;8:328

- Spurgeon DJ, Jones OAH, Dorne JLCM, Svendsen C, Swain S, Strzenbaum SR. Systems toxicology approaches for understanding the joint effects of environmental chemical mixtures. *Sci Total Environ* 2010;408:3725-34
- Syam S. Trends in the application of high-resolution mass spectrometry for human biomonitoring: An analytical primer to studying the environmental chemical space of the human exposome. *Environ Int* 2017;100:3261
- Takebe T, Wells J. M., Helmuth M. A., Zorn A. M. Organoid center strategies for accelerating clinical translation. *Cell Stem Cell* 2018;22:806-809
- Tardif R, Lapare S, Plaa GL, Brodeur J. Effects of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;63:279-284
- U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Organotypic Culture Models for Predictive Toxicology Research Centers (U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, 2015).
- van de Wetering M et al. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients. *Cell* 2015;161:933-945
- Villeneuve DL et al. Adverse outcome pathway (AOP) development I: Strategies and principles. *Toxicol Sci* 2014;142:312-320
- Wang D, Wang S, Bai L, Nasir MS, Li S, Yan W. Mathematical Modeling Approaches for Assessing the Joint Toxicity of Chemical Mixtures Based on Luminescent Bacteria: A Systematic Review. *Front Microbiol* 2020;11:1651

- Williams ED, Ayres RU, Heller M. The 1.7 kilogram microchip: Energy and material use in the production of semiconductor industry. *Environ Sci Technol* 2002;36(24):5504-5510
- Wu X, Cobbina SJ, Mao G, Xu H, Zhang Z, Yang L. A review of toxicity and mechanisms of individual and mixtures of heavy metals in the environment. *Environ Sci Pollut Res* 2016;23:82448259
- Yang, R.S.H. *Toxicology of chemical mixtures*. San Diego: Academic Press. 1994
- Zavala J, Freedman AN, Szilagyi JT, Jaspers I, Wambaugh JF, Higuchi M, Rager JE. New Approach Methods to Evaluate Health Risks of Air Pollutants: Critical Design Considerations for In Vitro Exposure Testing. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:2124
- Zeng J, Chen F, Li M, Wu L, Zhang H, Zou X. The mixture toxicity of heavy metals on *Photobacterium phosphoreum* and its modeling by ion characteristics-based QSAR. *PLoS ONE* 2019;14:e0226541
- Zheng Y, Chen Z, Pearson T, Zhao J, Hu H, Prospero M. Design and methodology challenges of environment-wide association studies: A systematic review. *Environmental Research* 2020;183:109275
- Zhu XW and Chen JY. mixtox: An R Package for Mixture Toxicity Assessment. *The R Journal* 2016;8/2:421-433

- 김기웅 등. 구조활성 상관관계(QSAR) 방법을 이용한 혼합물질의 유해성 예측 평가 연구(II) - 그라비아인쇄공정에서 취급하는 혼합물질 중심. 산업안전보건연구원 자체연구과제 보고서; 2014
- 김기웅 등. 혼합물질 구성성분의 물리화학적 특성과 구성물질에 의한 건강영향 예측. 산업안전보건연구원 자체연구과제 보고서; 2015
- 안전보건공단. 건설현장 보건관리 실무가이드 [www.kosha.or.kr]
- 안전보건공단 대전지역본부(유명순) 발표자료, 건설업 노동자의 보건관리. [http://jungangsh.com/manager/files/1459405485/1459405485_1.pdf]
- 오승민 등. 산업화학물질 흡입독성 연구의 사회적 가치실현을 위한 증장기 로드맵 개발. 산업안전보건연구원 2019년 위탁연구과제 보고서. pp. 37
- 윤충식 등. 반도체 산업의 유해인자. 에피스테메. 2020, 269~272쪽
- 임경택 등. 반도체산업 화학물질 독성발현경로 수준별 DB구축 연구. 산업안전보건연구원 자체연구과제 보고서; 2020
- 지경희. 환경 독성학과 생태 위해성 평가. 도서출판 동화기술; 2020
- 한솔제지 홈페이지[serial online] 2020. Available from: URL:https://www.hansolpaper.biz/41

동영상 자료

<https://www.youtube.com/watch?v=A64HJetHLaQ>

<https://www.youtube.com/watch?v=Z2qHgZv9xI>

링크 자료

Wiki-pathways (2019) <https://www.wikipathways.org/index.php/Pathway:WP4262>

Abstract

Study on the toxic mechanism of mixtures using bioinformatics

Objectives: This report is intended to present a comprehensive review of the scientific evaluation of mixture exposure and risk assessment at work, in order to prevent occupational disease. The report summarizes the literature review and information that were undertaken by searching the major web-sites used in most reviews or analyses for the necessary data and discusses the future perspectives of occupational health issues from chemical mixtures.

Methods: Knowledge-based data mining analysis according to the matrix generated in each process, systematizing data based on data collection and grouping, weight of evidence, and Google scholar, PubMed, ScienceDirect, etc. The interaction mechanism between chemical substances and the research results related to biological reactions, toxic genome expression analysis using differential gene expression analysis and Comparative Toxicogenomics Database, and data retrieved from KEGG DB, etc. were analyzed. The specific genes related to mixtures, genes on specific pathways related to proteins, etc. and Protein-Protein Interactions was considered.

Results: The major hazard chemicals that can be exposed to workers in the semiconductor process, gravure printing and construction industry are combined into a matrix, focusing on carcinogenicity, germ cell mutagenicity and reproductive toxicity (CMR), which are the most important toxicity indicators among various hazards. The relationship between these chemicals of major hazards was investigated. The main AOPs that can occur when major toxic chemicals are co-exposed in the form of mixtures are illustrated, and a schematic diagram of the AOPs provided by AOP-Wiki were shown. Gene expression and related pathway-diseases by exposure to mixtures are summarized and presented. The mechanism pathway provided by the KEGG sites were shown, and additional research was considered in relation to exposure to mixtures in each industry.

Conclusions: In the case of semiconductor manufacturing, catechol and dimethyl sulfoxide were the main toxic potentials among various chemical combinations showing major toxicity. In gravure printing process, the mixture with ethanol was suspected as the most toxic potential among the mixtures of various chemicals showing major toxicity. In the painting process in the construction industry, among the mixtures of various chemical substances that show major toxicity, a mixture of 10 chemical substances such as benzene, toluene, and xylene, along with the components of Portland cement were also suspected to induce toxic potential. It is judged that verification studies on these should be followed in the future.

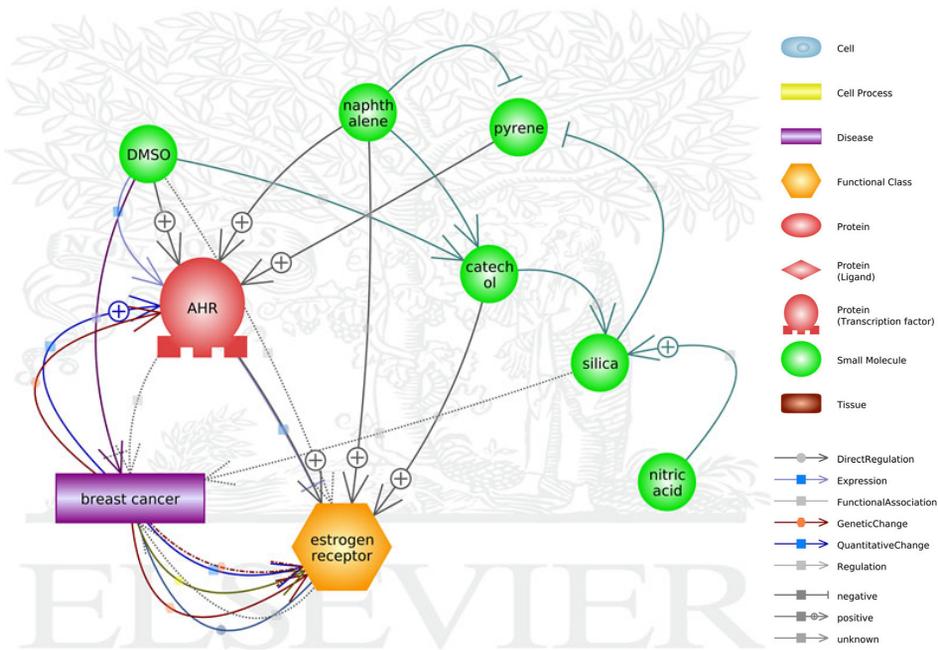
Key words: bioinformatics, mechanism, mixtures, toxicity

부록



부록

1. 반도체 제조 화학물질 대표 AOP 및 혼합물질 상호 기전 (AOP 200 관련)



Regulation type	Citation	Source
MolSynthesis (negative) naphthalene --- pyrene	[1] "In studies with pure denitrifying isolates, the presence of naphthalene enhanced both	Source: Medscan, Title: Biodegradation aspects of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs): A review, Authors: Haritash,A.K.;Kaushik,C.P., Journal: Journal of Hazardous Materials, PubYear: 2009, ISSN: 0304-3894, DOI:

Regulation type	Citation	Source
	phenanthrene and pyrene degradation, whereas phenanthrene apparently inhibited pyrene degradation, though the observations were not confirmed with metabolite analysis."	10.1016/j.jhazmat.2009.03.137, PII: S0304-3894(09)00549-4, PMID: 19442441, Reference: Biodegradation aspects of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs): A review, Haritash,A.K.; Kaushik,C.P., (2009), Journal of Hazardous Materials, info:pmid/19442441#body:286
MoISynthesis (negative) silica --- pyrene	[1] "In addition, the TOC content of quartz sand is almost nil (), resulting in fewer differences in the percentages of δ -MnO 2-enhanced pyrene degradation between experiments performed with and without sunlight irradiation (a)."	Source: Medscan, Title: Oxidative degradation of pyrene in contaminated soils by δ -MnO 2 with or without sunlight irradiation, Authors: Chang Chien,S.W.; Chang,C.H.; Chen,S.H.; Wang,M.C.; Madhava Rao,M.; Satya Veni,S., Journal: Science of the Total Environment, PubYear: 2011, ISSN: 0048-9697, DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.06.019, PII: S0048-9697(11)00642-5, Reference: Oxidative degradation of pyrene in contaminated soils by δ -MnO 2 with or without sunlight irradiation, Chang Chien,S.W.; Chang,C.H. et al., (2011), Science of the Total Environment, info:doi/10.1016/j.scitotenv.2011.06.019#body:111
DirectRegulation (positive) pyrene --> AHR Mechanism: direct interaction	[1] "Pyrene is a weaker AhR agonist (), and 25 μ mol/L pyrene exposure produces developmental toxicity through the AhR pathway ()."	Organ: skeletal system, Source: Medscan, Title: Low-level pyrene exposure causes cardiac toxicity in zebrafish (Danio rerio) embryos, Authors: Zhang,Y.; Wang,C.; Huang,L.; Chen,R.; Chen,Y.; Zuo,Z., Journal: Aquatic Toxicology, PubYear: 2012, ISSN: 0166-445X, DOI: 10.1016/j.aquatox.2012.02.022, PII: S0166-445X(12)00080-X, Reference: Low-level pyrene exposure causes cardiac toxicity in zebrafish (Danio rerio) embryos, Zhang,Y.; Wang,C. et al., (2012), Aquatic Toxicology, info:doi/10.1016/j.aquatox.2012.02.022#body:11

Regulation type	Citation	Source
	<p>[2] "Finally, increased oxygen consumption also occurred in trout hepatocytes when exposed to the AhR agonist pyrene () again suggesting that AhR activation is associated with increased energetic requirements."</p>	<p>CellType: hepatocyte, Organism: Salmoninae, Source: Medscan, Title: Effects of polychlorinated biphenyls on whole animal energy mobilization and hepatic cellular respiration in rainbow trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>, Authors: Nault,R.; Al-Hameedi,S.; Moon,T.W., Journal: Chemosphere, PubYear: 2012, ISSN: 0045-6535, DOI: 10.1016/j.chemosphere.2012.02.012, PII: S0045-6535(12)00202-0, Reference: Effects of polychlorinated biphenyls on whole animal energy mobilization and hepatic cellular respiration in rainbow trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>, Nault,R.; Al-Hameedi,S. et al., (2012), <i>C h e m o s p h e r e</i>, info:doi/10.1016/j.chemosphere.2012.02.012#body:12</p>
	<p>[3] "Adult male mummichogs were exposed in the laboratory to the weak aryl hydrocarbon receptor (AhR) agonist pyrene at 0, 30, or 50 microg/L in 7-day static renewal exposures."</p>	<p>Source: Medscan, Title: Differential gene expression in mummichogs (<i>Fundulus heteroclitus</i>) following treatment with pyrene: comparison to a creosote contaminated site., Authors: Roling,J.A.; Bain,L.J.; Baldwin,W.S., MedlineTA: Mar Environ Res, PubYear: 2004, ISSN: 0141-1136, DOI: 10.1016/j.marenvres.2003.11.001, PMID: 14967520, Reference: Differential gene expression in mummichogs (<i>Fundulus heteroclitus</i>) following treatment with pyrene: comparison to a creosote contaminated site., Roling,J.A.; Bain,L.J. et al., (2004), <i>Mar Environ Res</i>, info:pmid/14967520#abs:4</p>
<p>DirectRegulation (positive) naphthalene --> AHR</p>	<p>[1] "Furthermore, naphthalene, believed to be a weak AhR ligand, has showed to</p>	<p>Organ: brain, Source: Medscan, Title: β-Naphthoflavone and benzo(a)pyrene alter dopaminergic, noradrenergic, and serotonergic systems in brain and pituitary of rainbow trout</p>

Regulation type	Citation	Source
Mechanism : direct interaction	affect brain monoaminergic in a similar way ()."	(Oncorhynchus mykiss), Authors: Gesto,M.; Tintos,A.; Soengas,J.L.; Míguez,J.M., Journal: Ecotoxicology and Environmental Safety, PubYear: 2009, ISSN: 0147-6513, DOI: 10.1016/j.ecoenv.2008.03.007, PII: S0147-6513(08)00092-4, PMID: 18462795, Reference: β -Naphthoflavone and benzo(a)pyrene alter dopaminergic, noradrenergic, and serotonergic systems in brain and pituitary of rainbow trout (Oncorhynchus mykiss), Gesto,M.; Tintos,A. et al., (2009), Ecotoxicology and Environmental Safety, info:pmid/18462795#body:99
	[2] "A similar increase in hexokinase activity has been reported in rainbow trout exposed to the AhR ligand naphthalene ()."	Organ: liver, Source: Medscan, Title: Aroclor 1254 disrupts liver glycogen metabolism and enhances acute stressor-mediated glycogenolysis in rainbow trout, Authors: Wiseman,S.; Vijayan,M.M., Journal: Comparative Biochemistry and Physiology, Part C, PubYear: 2011, ISSN: 1532-0456, DOI: 10.1016/j.cbpc.2011.06.013, PII: S1532-0456(11)00119-0, PMID: 21745595, TextMods: 22: 'HK' -> 'hexokinase', Reference: Aroclor 1254 disrupts liver glycogen metabolism and enhances acute stressor-mediated glycogenolysis in rainbow trout, Wiseman,S.; Vijayan,M.M., (2011), Comparative Biochemistry and Physiology, Part C, info:pmid/21745595#body:111
DirectRegulation (positive) naphthalene --> estrogen receptor Mechanism :	[1] " F o u r Estrogen receptors crystal structures were used for docking in this study: Estrogen receptors α agonist	Source: Medscan, Title: Identification of putative estrogen receptor-mediated endocrine disrupting chemicals using QSAR- and structure-based virtual screening approaches, Authors: Zhang,L.; Sedykh,A.; Tripathi,A.; Zhu,H.; Afantitis,A.; Mouchlis,V.D.; Melagraki,G.;

Regulation type	Citation	Source
direct interaction	<p>conformation with bound Estrogen receptorsα agonist R,R-tetrahydro-chrysen e [PDB ID: 1L2I ()], Estrogen receptorsα antagonist conformation with bound Estrogen receptorsα antagonist GW2368 [PDB ID: 3DT3 ()], Estrogen receptorsβ agonist conformation with bound Estrogen receptorsβ agonist naphthalene [PDB ID: 2NV7 ()], and Estrogen receptorsβ antagonist conformation with bound Estrogen receptorsβ antagonist (5R,11R)-5,11-diethyl-5,6,11,12-tetrahydrochr ysene-2,8-diol [PDB ID: 1L2J ()]."</p>	<p>Rusyn,I.; Tropsha,A., Journal: Toxicology and Applied Pharmacology, PubYear: 2013, ISSN: 0041-008X, DOI: 10.1016/j.taap.2013.04.032, PII: S0041-008X(13)00216-0, PMID: 23707773, TextMods: 5: 'ER' -> 'Estrogen receptors' 80: 'ER' -> 'Estrogen receptors' 133: 'ER' -> 'Estrogen receptors' 206: 'ER' -> 'Estrogen receptors' 262: 'ER' -> 'Estrogen receptors' 321: 'ER' -> 'Estrogen receptors' 374: 'ER' -> 'Estrogen receptors' 439: 'ER' -> 'Estrogen receptors' 495: 'ER' -> 'Estrogen receptors', Reference: Identification of putative estrogen receptor-mediated endocrine disrupting chemicals using QSAR- and structure-based virtual screening approaches, Zhang,L.; Sedykh,A. et al., (2013), Toxicology and Applied Pharmacology, info:pmid/23707773#body:37</p>
MolSynthesis (unknown) naphthalene ---> catechol	<p>[1] " The meta-pathway enzymes of catechol metabolism are induced in ATCC 17483 and PPG7 during growth on naphthalene or salicylate or during growth in the presence of 2-aminobenzoate, but in ATCC 17484 and NCIB 9816 the</p>	<p>Source: Medscan, Title: Role and regulation of the ortho and meta pathways of catechol metabolism in pseudomonads metabolizing naphthalene and salicylate., Authors: Barnsley,E.A., MedlineTA: J Bacteriol, PubYear: 1976, ISSN: 0021-9193, PMID: 1245462, Reference: Role and regulation of the ortho and meta pathways of catechol metabolism in pseudomonads metabolizing naphthalene and salicylate., Barnsley,E.A., (1976), J Bacteriol, info:pmid/1245462#abs:3</p>

Regulation type	Citation	Source
	<p>ortho-pathway enzymes of catechol metabolism are induced during growth on naphthalene or salicylate. 2-Aminobenzoate does not induce any enzymes of catechol metabolism in the latter two organisms."</p>	
<p>Expression (unknown) DMSO ---> AHR</p>	<p>[1] "dimethyl sulfoxide reduced the level of AhR mRNA by ~30-40% ()."</p>	<p>Organ: liver, Source: Medscan, Title: Impact of dimethyl sulfoxide on expression of nuclear receptors and drug-inducible cytochromes P450 in primary rat hepatocytes, Authors: Su,T.; Waxman,D.J., Journal: Archives of Biochemistry and Biophysics, PubYear: 2004, ISSN: 0003-9861, DOI: 10.1016/j.abb.2004.02.008, PII: S0003-9861(04)00083-9, PMID: 15047195, TextMods: 0: 'DMSO' -> 'dimethyl sulfoxide', Reference: Impact of dimethyl sulfoxide on expression of nuclear receptors and drug-inducible cytochromes P450 in primary rat hepatocytes, Su,T.; Waxman,D.J., (2004), Archives of Biochemistry and Biophysics, info:pmid/15047195#body:67</p>
	<p>[2] "In the current study, we discovered that 0.1% Dimethyl sulfoxide significantly induced the activation of the AhR promoter via dioxin-responsive elements and produced reactive oxygen species, which induced</p>	<p>CellType: fibroblast, Organism: Mus musculus, Source: Medscan, Title: Dimethyl sulfoxide stimulates the AhR-Jdp2 axis to control ROS accumulation in mouse embryonic fibroblasts., Authors: Wuputra,K.; Tsai,M.H.; Kato,K.; Yang,Y.H.; Pan,J.B.; Ku,C.C.; Noguchi,M.; Kishikawa,S.; Nakade,K.; Chen,H.L.; Liu,C.J.; Nakamura,Y.; Kuo,K.K.; Lin,Y.C.; Chan,T.F.; Wu,D.C.; Hou,M.F.; Huang,S.K.; Lin,C.S.; Yokoyama,K.K., MedlineTA: Cell Biol Toxicol,</p>

Regulation type	Citation	Source
	apoptosis in mouse embryonic fibroblasts."	PubYear: 2021, ESSN: 1573-6822, DOI: 10.1007/s10565-021-09592-210.1007/s10565-021-09592-210.1128/mcb.17.6.309410.18632/oncotarget.564810.1016/j.febslet.2007.03.04610.1038/376167a010.1016/0041-008x(91)90338-f10.1126/science.aay779410.1016/j.jmb.2007.11.07410.1091/mbc.E08-05-045110.1016/j.tiv, PMID: 33723743, TextMods: 46: 'DMSO' -> 'Dimethyl sulfoxide' 126: 'DREs' -> 'dioxin-responsive elements' 246: '(MEFs)' -> ", Reference: Dimethyl sulfoxide stimulates the AhR-Jdp2 axis to control ROS accumulation in mouse embryonic fibroblasts., Wuputra,K.; Tsai,M.H. et al., (2021), Cell Biol Toxicol, info:pmid/33723743#abs:3
DirectRegulation (positive) DMSO --> AHR Mechanism: direct interaction	[1] "In vitro transcribed/translated AhR and ARNT were mixed in a 1:1 ratio and activated with dimethyl sulfoxide, 10 ⁻⁵ M AGN 190730, or 10 ⁻⁹ M 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the presence of unlabeled double-stranded dioxin response element for 2 h."	Source: Medscan, Title: Unique property of some synthetic retinoids: activation of the aryl hydrocarbon receptor pathway, Authors: Gambone,C.J.; Hutcheson,J.M.; Gabriel,J.L.; Beard,R.L.; Chandraratna,R.A.; Soprano,K.J.; Soprano,D.R., MedlineTA: Mol Pharmacol, PubYear: 2002, ISSN: 0026-895X, PMID: 11809858, Reference: Unique property of some synthetic retinoids: activation of the aryl hydrocarbon receptor pathway., Gambone,C.J.; Hutcheson,J.M. et al., (2002), Mol Pharmacol, info:pmid/11809858#body:249
	[2] "of dimethyl sulfoxide, with or without 20 nM α -naphthoflavone, for 1, 3, or 4 days. α -naphthoflavone is a ligand of aryl	Organ: kidney, Source: Medscan, Title: A mutant Ahr allele protects the embryonic kidney from hydrocarbon-induced deficits in fetal programming, Authors: Nanez,A.; Ramos,K.S.; Ramos,I.N., Journal: Environmental Health Perspectives, PubYear: 2011, ISSN: 0091-6765, ESSN: 1552-9924, EMBASE: 2011666309, PUI:

Regulation type	Citation	Source
	hydrocarbon receptor that fails to induce conformational changes for efficient transactivation of target genes and thus functions as a competitive antagonist."	363034420, PMID: 21803694, Reference: A mutant Ahr allele protects the embryonic kidney from hydrocarbon-induced deficits in fetal programming, Nanez,A.; Ramos,K.S. et al., (2011), Environmental Health Perspectives, info:pmid/21803694#cont:58
	[3] "The effect on AhR appears to not be an effect of ethanol-specific response, as dimethyl sulfoxide alone (and possibly other organic solvents) was also able to activate AhR."	CellType: hepatic stellate cell, Organism: Mus musculus, Source: Medscan, Title: Regulation of the activity and expression of aryl hydrocarbon receptor by ethanol in mouse hepatic stellate cells., Authors: Zhang,H.F.; Lin,X.H.; Yang,H.; Zhou,L.C.; Guo,Y.L.; Barnett,J.V.; Guo,Z.M., MedlineTA: Alcohol Clin Exp Res, PubYear: 2012, ESN: 1530-0277, DOI: 10.1111/j.1530-0277.2012.01787.x10.1111/j.1530-0277.2012.01787.x, PMID: 22486318, TextMods: 39: 'EtOH' -> 'effect of ethanol' 79: 'DMSO' -> 'dimethyl sulfoxide', Reference: Regulation of the activity and expression of aryl hydrocarbon receptor by ethanol in mouse hepatic stellate cells., Zhang,H.F.; Lin,X.H. et al., (2012), Alcohol Clin Exp Res, info:pmid/22486318#abs:13
Regulation (negative) DMSO --- breast cancer	[1] "Breast cancer cells (T47D) were treated with compound 4d, vehicle (DMSO) and LEE011 as positive control for 48h and analyzed by annexin V/PI staining."	CellLineName: T47, Source: Medscan, Title: Discovery of a highly potent, selective and novel CDK9 inhibitor as an anticancer drug candidate, Authors: Li,Y.; Guo,Q.; Zhang,C.; Huang,Z.; Wang,T.; Wang,X.; Wang,X.; Xu,G.; Liu,Y.; Yang,S.; Fan,Y.; Xiang,R., Journal: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, PubYear: 2017, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.06.041, PII: S0960-894X(17)30643-1, PMID: 760,

Regulation type	Citation	Source
		Reference: Discovery of a highly potent, selective and novel CDK9 inhibitor as an anticancer drug candidate, Li,Y.; Guo,Q. et al., (2017), <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , info:doi/10.1016/j.bmcl.2017.06.041#body:75
	[2] "Treatment with pifithrin- α significantly increased the Bcl-2 level in F2- and dimethyl sulfoxide-treated breast cancer stem cells, and consequently blocked intrinsic apoptotic cell death."	CellType: stem cell, Source: Medscan, Title: Ginsenoside F2 induces apoptosis accompanied by protective autophagy in breast cancer stem cells, Authors: Mai,T.T.; Moon,J.Y.; Song,Y.W.; Viet,P.Q.; Phuc,P.V.; Lee,J.M.; Yi,T.H.; Cho,M.; Cho,S.K., Journal: <i>Cancer Letters</i> , PubYear: 2012, ISSN: 0304-3835, DOI: 10.1016/j.canlet.2012.01.045, PII: S0304-3835(12)00100-0, TextMods: 15: 'PFT' -> 'pifithrin- α ' 79: 'DMSO' -> 'dimethyl sulfoxide' 113: 'CSCs' -> 'cancer stem cells', Reference: Ginsenoside F2 induces apoptosis accompanied by protective autophagy in breast cancer stem cells, Mai,T.T.; Moon,J.Y. et al., (2012), <i>Cancer Letters</i> , info:doi/10.1016/j.canlet.2012.01.045#body:177
	[3] "Fig. 2 FGFR1 overexpression confers resistance to fulvestrant and palbociclib. a Tile plot of estrogen receptor+ breast cancers in TCGA (Cell 2015) with amplification and/ or mRNA upregulation of FGFR1, CRKL, HCK, FRK, and FGR. b-d MCF-7eGFP	Source: Medscan, Title: Aberrant FGFR signaling mediates resistance to CDK4/6 inhibitors in ER+ breast cancer, Authors: Formisano,L.; Lu,Y.; Hanker,A.B.; Jansen,V.M.; Sudhan,D.R.; Guerrero-Zotano,A.L.; Croessmann,S.; Lee,K.-M.; Nixon,M.J.; Schwarz,L.J.; Dugger,T.C.; Mayer,I.A.; Balko,J.M.; Arteaga,C.L.; Servetto,A.; Hanker,A.B.; Sudhan,D.R.; Arteaga,C.L.; Hanker,A.B.; Ericsson,P.G.; Sanders,, Journal: <i>Nature Communications</i> , PubYear: 2019, ESSN: 2041-1723, DOI:

Regulation type	Citation	Source
	<p>and MCF-7FGFR1 cells were seeded in 6-well plates in full media supplemented with 2 ng/mL FGF2 and treated with vehicle (DMSO), 1 μM fulvestrant, or 1 μM fulvestrant plus 1 μM palbociclib \pm 1 μM lucitanib."</p>	<p>10.1038/s41467-019-09068-2, EMBASE: 20190209423, PUI: 626920543, Reference: Aberrant FGFR signaling mediates resistance to CDK4/6 inhibitors in ER+ breast cancer, Formisano,L.; Lu,Y. et al., (2019), Nature Communications, info:doi/10.1038/s41467-019-09068-2#cont:227</p>
<p>Regulation (unknown) AHR ---> breast cancer</p>	<p>[1] "However, activation of AhR may also lead to inhibition of the proliferation of various cancer cells, including liver, prostate and breast cancer and intestinal carcinogenesis in mice [83-86]."</p>	<p>Organ: prostate, Source: Medscan, Title: Kynurenic acid and cancer: facts and controversies, Authors: Walczak,K.; Plech,T.; Wnorowski,A.; Turski,W.A., Journal: Cellular and Molecular Life Sciences, PubYear: 2020, ISSN: 1420-682X, ESN: 1420-9071, DOI: 10.1007/s00018-019-03332-w, EMBASE: 20190803986, PUI: 2003530174, Reference: Kynurenic acid and cancer: facts and controversies, Walczak,K.; Plech,T. et al., (2020), Cellular and Molecular Life Sciences, info:doi/10.1007/s00018-019-03332-w#cont:441</p>
	<p>[2] "Women may be more susceptible to lung carcinogenesis when exposed to dioxins because of crosstalk between dioxin receptor AhR and estrogen receptor ER, which is known to play a role in breast cancer."</p>	<p>Source: Medscan, Title: Dioxin-estrogen transcriptional interaction in lung cancer cell lines expressing different receptor phenotypes, Authors: Li,L.A.; Kuo,L.C.; Cheng,L.C.; Lin,S.F., Journal: Toxicology Letters, PubYear: 2009, ISSN: 0378-4274, DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.06.329, PII: S0378-4274(09)00658-4, Reference: Dioxin-estrogen transcriptional interaction in lung cancer cell lines expressing different receptor phenotypes, Li,L.A.; Kuo,L.C. et al.,</p>

Regulation type	Citation	Source
		(2009), Toxicology Letters, info:doi/10.1016/j.toxlet.2009.06.329#body:3
	[3] "A role of AhR-mediated Amphiregulin dysregulation in breast cancer development would also be consistent with the notion that 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin might have an inhibitory effect on mammary carcinogenesis ()."	CellType: keratinocyte, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Gene expression profiling in Caco-2 human colon cells exposed to TCDD, benzo[a]pyrene, and natural Ah receptor agonists from cruciferous vegetables and citrus fruits, Authors: de Waard,W.J.; Aarts,J.M.M.J.G.; Peijnenburg,A.A.C.M.; Baykus,H.; Talsma,E.; Punt,A.; de Kok,T.M.C.M.; van Schooten,F.J.; Hoogenboom,L.A.P., Journal: Toxicology in Vitro, PubYear: 2008, ISSN: 0887-2333, DOI: 10.1016/j.tiv.2007.10.007, PII: S0887-2333(07)00269-X, PMID: 18061397, TextMods: 23: 'AR' -> 'Amphiregulin' 125: 'TCDD' -> '2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin', Reference: Gene expression profiling in Caco-2 human colon cells exposed to TCDD, benzo[a]pyrene, and natural Ah receptor agonists from cruciferous vegetables and citrus fruits, de Waard,W.J.; Aarts,J.M.M.J.G. et al., (2008), Toxicology in Vitro, info:pmid/18061397#body:150
QuantitativeChange (positive) breast cancer --> AHR	[1] "They showed using a model of breast cancer stem cells that increased activity of AhR/CYP1A1 inhibited PTEN and simultaneously induced b-Catenin and Akt ..."	CellType: stem cell, Source: Medscan, Title: Scented candles as an unrecognized factor that increases the risk of bladder cancer; is there enough evidence to raise a red flag?, Authors: Juszczak,K.; Poletajew,S.; Van Breda,S.V.; Adamowicz,J.; Pokrwczyńska,M.; Drewa,T., Journal: Cancer Prevention Research, PubYear: 2019, ISSN: 1940-6207, ESSN: 1940-6215, DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0093, EMBASE: 20190703318, PUI: 2003183570, QuantitativeType: activity, Reference: Scented

Regulation type	Citation	Source
		candles as an unrecognized factor that increases the risk of bladder cancer: is there enough evidence to raise a red flag?, Juszcak,K.; Poletajew,S. et al., (2019), Cancer Prevention Research, info:doi/10.1158/1940-6207.CAPR-19-0093#content:97
	[2] " These observations have raised many questions such as why and how AhR is overexpressed in breast cancer and its physiological roles in the progression to advanced carcinogenic transformation."	CellType: mammary epithelial cell, Source: Medscan, Title: Characterization of MCF mammary epithelial cells overexpressing the Arylhydrocarbon receptor (AhR)., Authors: Wong,P.S.; Li,W.; Vogel,C.F.; Matsumura,F., MedlineTA: BMC Cancer, PubYear: 2009, ESN: 1471-2407, DOI: 10.1186/1471-2407-9-23410.1186/1471-2407-9-234, PMID: 19604390, QuantitativeType: expression, Reference: Characterization of MCF mammary epithelial cells overexpressing the Arylhydrocarbon receptor (AhR)., Wong,P.S.; Li,W. et al., (2009), BMC Cancer, info:pmid/19604390#abs:3
	[3] "Moreover, the mammosphere forming efficiency was reduced in a dose-dependent manner by CH22319, suggesting that blockade of AhR signaling in HER2-overexpressing breast cancer could palliate the inflammatory autocrine loop."	CellType: cancer stem cell, Source: Medscan, Title: HER2 overexpression-mediated inflammatory signaling enhances mammosphere formation through up-regulation of aryl hydrocarbon receptor transcription, Authors: Zhao,S.; Ohara,S.; Kanno,Y.; Midorikawa,Y.; Nakayama,M.; Makimura,M.; Park,Y.; Inouye,Y., Journal: Cancer Letters, PubYear: 2012, ISSN: 0304-3835, DOI: 10.1016/j.canlet.2012.11.021, PII: S0304-3835(12)00668-4, PMID: 23196063, TextMods: 14: 'MFE' -> 'mammosphere forming efficiency', QuantitativeType: expression, Reference: HER2 overexpression-mediated inflammatory signaling enhances mammosphere

Regulation type	Citation	Source
		formation through up-regulation of aryl hydrocarbon receptor transcription, Zhao,S.; Ohara,S. et al., (2012), Cancer Letters, info:pmid/23196063#body:105
GeneticChange (unknown) breast cancer ---> AHR	[1] "In conclusion, the results from our study suggest that the AhR Lys554Arg polymorphism may be a genetic susceptibility factor for breast cancer, whereas CYP1A2*1F, which is a potentially functional single nucleotide polymorphism, may not be related to breast cancer risk."	Source: Medscan, Title: Population-based case-control study of AhR (aryl hydrocarbon receptor) and CYP1A2 polymorphisms and breast cancer risk., Authors: Long,J.R.; Egan,K.M.; Dunning,L.; Shu,X.O.; Cai,Q.; Cai,H.; Dai,Q.; Holtzman,J.; Gao,Y.T.; Zheng,W., MedlineTA: Pharmacogenet Genomics, PubYear: 2006, ISSN: 1744-6872, DOI: 10.1097/01.fpc.0000189803.34339.ed, PMID: 16538170, ChangeType: mutation, Reference: Population-based case-control study of AhR (aryl hydrocarbon receptor) and CYP1A2 polymorphisms and breast cancer risk., Long,J.R.; Egan,K.M. et al., (2006), Pharmacogenet Genomics, info:pmid/16538170#abs:9
	[2] "AhR gene polymorphisms have been linked to an increased risk of lung and breast cancers [10,11]."	Organ: Lung, Source: Medscan, Title: Aryl hydrocarbon receptor pathway activation enhances gastric cancer cell invasiveness likely through a c-Jun-dependent induction of matrix metalloproteinase-9., Authors: Peng,T.L.; Chen,J.; Mao,W.; Song,X.; Chen,M.H., MedlineTA: BMC Cell Biol, PubYear: 2009, ESSN: 1471-2121, PMID: 19371443, ChangeType: mutation, Reference: Aryl hydrocarbon receptor pathway activation enhances gastric cancer cell invasiveness likely through a c-Jun-dependent induction of matrix metalloproteinase-9., Peng,T.L.; Chen,J. et al., (2009), BMC Cell Biol, info:pmid/19371443#body:65
	[3] "Our results	Tissue: mammary gland tissue, Source:

Regulation type	Citation	Source
	<p>indicate that continued expression of endogenous AhR promotes centrosome amplification in breast cancer cells in a pathway that involves cyclin E."</p>	<p>Medscan, Title: A novel role of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in centrosome amplification - implications for chemoprevention., Authors: Korzeniewski,N.; Wheeler,S.; Chatterjee,P.; Duensing,A.; Duensing,S., MedlineTA: Mol Cancer, PubYear: 2010, ESN: 1476-4598, DOI: 10.1186/1476-4598-9-15310.1186/1476-4598-9-153, PMID: 20565777, ChangeType: gene amplification, Reference: A novel role of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in centrosome amplification - implications for chemoprevention., Korzeniewski,N.; Wheeler,S. et al., (2010), Mol Cancer, info:pmid/20565777#abs:12</p>
<p>Biomarker (unknown) breast cancer ---> estrogen receptor</p>	<p>[1] "Traditionally, TNM staging and analysis of expression of Estrogen receptor, Progesterone receptor and HER2/neu by immunohistochemical was used as prognostic markers in Breast cancer."</p>	<p>Source: Medscan, Title: Increased expression of P-cadherin is an indicator of poor prognosis in breast cancer: a systematic review and meta-analysis, Authors: Sridhar,S.; Rajesh,C.; Jishnu,P.V.; Jayaram,P.; Kabekkodu,S.P., Journal: Breast Cancer Research and Treatment, PubYear: 2020, ISSN: 0167-6806, ESN: 1573-7217, DOI: 10.1007/s10549-019-05477-5, EMBASE: 20190806752, PUI: 2003535269, BiomarkerType: prognostic, Reference: Increased expression of P-cadherin is an indicator of poor prognosis in breast cancer: a systematic review and meta-analysis, Sridhar,S.; Rajesh,C. et al., (2020), Breast Cancer Research and Treatment, info:doi/10.1007/s10549-019-05477-5#cont:370</p>
	<p>[2] "Estrogen receptor expression is an important prognostic</p>	<p>Source: Medscan, Title: Moesin expression is associated with the estrogen receptor-negative breast cancer phenotype, Authors: Carmeci,C.;</p>

Regulation type	Citation	Source
	marker in breast cancer."	Thompson,D.A.; Kuang,W.W.; Lightdale,N.; Furthmayr,H.; Weigel,R.J., Journal: Surgery, PubYear: 1998, ISSN: 0039-6060, DOI: 10.1016/S0039-6060(98)70122-9, PII: S0039-6060(98)70122-9, TextMods: 18: '(er)' -> ", BiomarkerType: prognostic, Reference: Moesin expression is associated with the estrogen receptor-negative breast cancer phenotype, Carmeci,C.; Thompson,D.A. et al., (1998), Surgery, info:doi/10.1016/S0039-6060(98)70122-9#body:1
	[3] "The initial multivariable model indicated that method of detection, stage, grade, and oestrogen receptor expression were independent predictors of breast-cancer death (Model B)."	Source: Medscan, Title: Detection by screening mammography is a powerful independent predictor of survival in women diagnosed with breast cancer, Authors: Gill,P.G.; Farshid,G.; Luke,C.G.; Roder,D.M., Journal: The Breast, PubYear: 2004, ISSN: 0960-9776, DOI: 10.1016/S0960-9776(03)00169-3, PII: S0960-9776(03)00169-3, BiomarkerType: diagnostic, Reference: Detection by screening mammography is a powerful independent predictor of survival in women diagnosed with breast cancer, Gill,P.G.; Farshid,G. et al., (2004), The Breast, info:doi/10.1016/S0960-9776(03)00169-3#body:67
StateChange (unknown) breast cancer ---> estrogen receptor	[1] "Although the del-5 estrogen receptor splice variant has been shown to be active constitutively in the absence of ligand binding in breast cancer cell lines, its role in	Tissue: endometrium, Source: Medscan, Title: Discussion, Journal: American Journal of Obstetrics and Gynecology, PubYear: 2004, ISSN: 0002-9378, DOI: 10.1016/j.ajog.2004.06.004, PII: S0002-9378(04)00570-8, ChangeType: alternative splicing, Reference: Discussion, No authors, (2004), American Journal of Obstetrics

Regulation type	Citation	Source
	normal endometrium is less clear."	and Gynecology, info:doi/10.1016/j.ajog.2004.06.004#body:27
	[2] " 2 0 1 0 Phosphorylation of estrogen receptor b at serine 105 is associated with good prognosis in breast cancer."	Source: Medscan, Title: A bi-faceted role of estrogen receptor β in breast cancer, Authors: Leygue,E.;Murphy,L.C., Journal: Endocrine-Related Cancer, PubYear: 2013, ISSN: 1351-0088, ESSN: 1479-6821, DOI: 10.1530/ERC-12-0389, EMBASE: 2013405615, PUI: 369198239, ChangeType: phosphorylation, Reference: A bi-faceted role of estrogen receptor β in breast cancer, Leygue,E.; Murphy,L.C., (2013), Endocrine-Related Cancer, info:doi/10.1530/ERC-12-0389#cont:457
	[3] "Furthermore, normal breast epithelium as well as breast cancer tissue contains alternatively spliced Estrogen receptor mRNA variants where single or multiple exons are skipped."	Tissue: mammary epithelium, Source: Medscan, Title: Estrogen receptor variants., Authors: Hopp,T.A.; Fuqua,S.A., MedlineTA: J Mammary Gland Biol Neoplasia, PubYear: 1998, ISSN: 1083-3021, DOI: 10.1023/a:1018726418931, PMID: 10819506, TextMods: 101: 'ER' -> 'Estrogen receptor', ChangeType: alternative splicing, Reference: Estrogen receptor variants., Hopp,T.A.; Fuqua,S.A., (1998), J Mammary Gland Biol Neoplasia, info:pmid/10819506#abs:4
CellExpression breast cancer ----- estrogen receptor Mechanism: surface	[1] "Flockhart's team focused on a tamoxifen metabolite, endoxifen, which is thought to block oestrogen receptors on breast cancer cells."	Source: Medscan, Title: Patients' genotype could reduce effectiveness of tamoxifen, Authors: Satyanand,T., Journal: Lancet Oncology, PubYear: 2006, ISSN: 1470-2045, DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70786-0, PII: S1470-2045(06)70786-0, Reference: Patients' genotype could reduce effectiveness of tamoxifen, Satyanand,T., (2006), Lancet O n c o l o g y , info:doi/10.1016/S1470-2045(06)70786-0#body:3

Regulation type	Citation	Source
	<p>[2] "Breast cancer cells express hormone receptors on their surface: the estrogen receptor , the progesterone receptor and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2/neu) that, when overexpressed, help cancer cells to survive depending on the presence of the corresponding hormones."</p>	<p>Tissue: milk, Organ: lactiferous duct, Source: Medscan, Title: The adaptive potential of RNA editing-mediated miRNA-retargeting in cancer, Authors: Tassinari,V.; Cesarini,V.; Silvestris,D.A.; Gallo,A., Journal: BBA - Gene Regulatory Mechanisms, PubYear: 2019, ISSN: 1874-9399, DOI: 10.1016/j.bbagr.2018.12.007, PII: S1874-9399(18)30478-4, TextMods: 86: '(ER)' -> " 114: '(PR)' -> ", Reference: The adaptive potential of RNA editing-mediated miRNA-retargeting in cancer, Tassinari,V.; Cesarini,V. et al., (2019), BBA - Gene Regulatory Mechanisms, info:doi/10.1016/j.bbagr.2018.12.007#body:126</p>
	<p>[3] "As an example of a hormonal therapy for estrogen receptor-positive breast cancer, Tamoxifen temporarily blocks estrogen receptors on breast cancer cells, which results in the inability of estrogen to bind to them."</p>	<p>Tissue: endometrium, Organ: breast, Source: Medscan, Title: Integration of cell biology, pharmacological modeling and statistical analysis:Part I: Cell biology and PK/PD in the Oncology paradigm, Authors: Ananthkrishnan,R.; Menon,S., Journal: Critical Reviews in Oncology / Hematology, PubYear: 2011, ISSN: 1040-8428, DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.10.004, PII: S1040-8428(11)00235-6, Reference: Integration of cell biology, pharmacological modeling and statistical analysis: Part I: Cell biology and PK/PD in the Oncology paradigm, Ananthkrishnan,R.; Menon,S., (2011), Critical Reviews in Oncology / Hematology, info:doi/10.1016/j.critrevonc.2011.10.004#body:130</p>
Regulation (unknown) estrogen	<p>[1] "The presence of estrogen receptors influences the</p>	<p>Source: Medscan, Title: COLON CANCER DURING PREGNANCY:The Gastroenterologist's Perspective, Authors: Cappell,M.S., Journal:</p>

Regulation type	Citation	Source
receptor ---> breast cancer	prognosis and therapy of breast cancer."	Gastroenterology Clinics of North America, PubYear: 1998, ISSN: 0889-8553, DOI: 10.1016/S0889-8553(05)70355-1, PII: S0889-8553(05)70355-1, Reference: COLON CANCER DURING PREGNANCY: The Gastroenterologist's Perspective, Cappell,M.S., (1998), Gastroenterology Clinics of North A m e r i c a , info:doi/10.1016/S0889-8553(05)70355-1#body:100
	[2] " The oestrogen receptor is believed to play an important role in the growth and development of a sub-set of hormone dependent human breast cancers."	Source: Medscan, Title: Product News, Journal: Current Biology, PubYear: 1999, ISSN: 0960-9822, DOI: 10.1016/S0960-9822(00)80031-7, PII: S0960-9822(00)80031-7, Reference: Product News, No authors, (1999), Current Biology, info:doi/10.1016/S0960-9822(00)80031-7#body:21
	[3] "The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 and P-2 studies both showed that selective inhibition of estrogen receptors with such drugs as tamoxifen or raloxifene (Evista) can decrease the incidence of breast cancer by about 50% in women who are at high risk of developing breast cancer based on the Gail risk model."	Organ: breast, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Exemestane for postmenopausal women at increased risk of breast cancer, Authors: Abraham,J., Journal: Community Oncology, PubYear: 2011, ISSN: 1548-5315, DOI: 10.1016/S1548-5315(12)70026-8, PII: S1548-5315(12)70026-8, Reference: Exemestane for postmenopausal women at increased risk of breast cancer, Abraham,J., (2011), Community Oncology, info:doi/10.1016/S1548-5315(12)70026-8#body:8

Regulation type	Citation	Source
MolSynthesis (unknown) catechol ----> silica	[1] "It is revealed that the cooperative molecular interaction between silicic acid and catechol groups of polydopamine results in a retardation of the silica condensation during the particle formation process."	Source: Medscan, Title: Silica-assisted incorporation of polydopamine into the framework of porous nanocarriers by a facile one-pot synthesis., Authors: Zheng,X.; Chen,F.; Zhang,J.; Cai,K., MedlineTA: J Mater Chem B, PubYear: 2016, ESSN: 2050-7518, DOI: 10.1039/c5tb02784e10.1039/c5tb02784e, PMID: 32263193, TextMods: 102: 'PDA' -> 'polydopamine', Reference: Silica-assisted incorporation of polydopamine into the framework of porous nanocarriers by a facile one-pot synthesis., Zheng,X.; Chen,F. et al., (2016), J Mater Chem B, info:pmid/32263193#abs:5
MolSynthesis (positive) nitric acid --+> silica	[1] "The results demonstrated that the use of an acidic solution of 0.1 M HCl or HNO3 produced Silicon nanoparticles without SiO2 formation."	Tissue: plasma, Source: Medscan, Title: Solution plasma synthesis of Si nanoparticles., Authors: Saito,G.; Sakaguchi,N., MedlineTA: Nanotechnology, PubYear: 2015, ESSN: 1361-6528, DOI: 10.1088/0957-4484/26/23/23560210.1088/0957-4484/26/23/235602, PMID: 25990371, TextMods: 90: 'Si-NPs' -> 'Silicon nanoparticles', Reference: Solution plasma synthesis of Si nanoparticles., Saito,G.; Sakaguchi,N., (2015), Nanotechnology, info:pmid/25990371#abs:3
DirectRegulation (unknown) AHR ----> estrogen receptor Mechanism: direct interaction	[1] " A n interaction of the AhR and aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator with estrogen receptors has been reported recently."	Tissue: endometrium, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Plant extracts for the treatment of menopausal women: Safe?, Authors: Wuttke,W.; Rimoldi,G.; Christoffel,J.; Seidlova-Wuttke,D., Journal: Maturitas, PubYear: 2006, ISSN: 0378-5122, DOI: 10.1016/j.maturitas.2006.06.021, PII: S0378-5122(06)00243-X, TextMods: 77: '(ARNT)' -> ", Reference: Plant extracts for the treatment of menopausal women: Safe?,

Regulation type	Citation	Source
		Wuttke,W.; Rimoldi,G. et al., (2006), Maturitas, info:doi/10.1016/j.maturitas.2006.06.021#body:29
	[2] "For example, AhR activation by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin initiates a physical interaction between AhR and the estrogen receptor [62,63], whereby the AhR functions as an E3-ligase and mediates estrogen receptor degradation [64,65]."	Source: Medscan, Title: The aryl hydrocarbon receptor and the maintenance of lung health, Authors: Guerrina,N.; Traboulsi,H.; Eidelman,D.H.; Baglole,C.J.; Guerrina,N.; Baglole,C.J.; Eidelman,D.H.; Baglole,C.J.; Baglole,C.J., Journal: International Journal of Molecular Sciences, PubYear: 2018, ISSN: 1661-6596, ESN: 1422-0067, DOI: 10.3390/ijms19123882, EMBASE: 20180880478, PUI: 625379258, Reference: The aryl hydrocarbon receptor and the maintenance of lung health, Guerrina,N.; Traboulsi,H. et al., (2018), International Journal of Molecular Sciences, info:doi/10.3390/ijms19123882#cont:139
	[3] "Finally, some of the components of the Aromatic hydrocarbon Receptor complex, such as the heat shock protein 90 and the ARNT, may act as activator of either Aromatic hydrocarbon Receptor or Estrogen Receptor depending on their association with co-repressors [15-17]."	Source: Medscan, Title: Brca1 as target for breast cancer prevention and therapy, Authors: Romagnolo,A.P.; Romagnolo,D.F.; Selmin,O.I., Journal: Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, PubYear: 2015, ISSN: 1871-5206, ESN: 1875-5992, EMBASE: 2014625685, PUI: 601044121, Reference: Brca1 as target for breast cancer prevention and therapy, Romagnolo,A.P.; Romagnolo,D.F. et al., (2015), Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, info:embase/2014625685#cont:71
Expression (negative) AHR --- estrogen receptor	[1] "Recently, demonstrated that A h R - d e p e n d e n t degradation of the	CellLineName: MCF-7, Source: Medscan, Title: Possible aryl hydrocarbon receptor-independent pathway of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced

Regulation type	Citation	Source
	estrogen receptor via proteasome activation induced by AhR ligands is due, in part, to the ubiquitin ligase activity of the AhR complex."	antiproliferative response in human breast cancer cells, Authors: Yoshioka,H.; Hiromori,Y.; Aoki,A.; Kimura,T.; Fujii-Kuriyama,Y.; Nagase,H.; Nakanishi,T., Journal: Toxicology Letters, PubYear: 2012, ISSN: 0378-4274, DOI: 10.1016/j.toxlet.2012.04.005, PII: S0378-4274(12)00921-6, TextMods: 61: 'ER ' -> 'estrogen receptor', Reference: Possible aryl hydrocarbon receptor-independent pathway of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced antiproliferative response in human breast cancer cells, Yoshioka,H.; Hiromori,Y. et al., (2012), Toxicology Letters, info:doi/10.1016/j.toxlet.2012.04.005#body:14
	[2] "For example, resveratrol is a putative cardioprotective and chemopreventive phytoalexin found in red wine [200] and low doses (100 nM) decreases aryl hydrocarbon receptor-mediated CYP1A1 mRNA accumulation through estrogen receptor in MCF7 and BEAS-2b breast cancer cells but attenuates CYP1A1 accumulation through both estrogen receptor and estrogen receptor in Caco-2 colon cancer cells [180]."	Source: Medscan, Title: The aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) family of proteins: Transcriptional modifiers with multi-functional protein interfaces, Authors: Labrecque,M.P.; Prefontaine,G.G.; Beischlag,T.V., Journal: Current Molecular Medicine, PubYear: 2013, ISSN: 1566-5240, ESSN: 1875-5666, DOI: 10.2174/15665240113139990042, EMBASE: 2013502207, PUI: 369535157, Reference: The aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) family of proteins: Transcriptional modifiers with multi-functional protein interfaces, Labrecque,M.P.; Prefontaine,G.G. et al., (2013), Current Molecular Medicine, info:doi/10.2174/15665240113139990042#cont :485

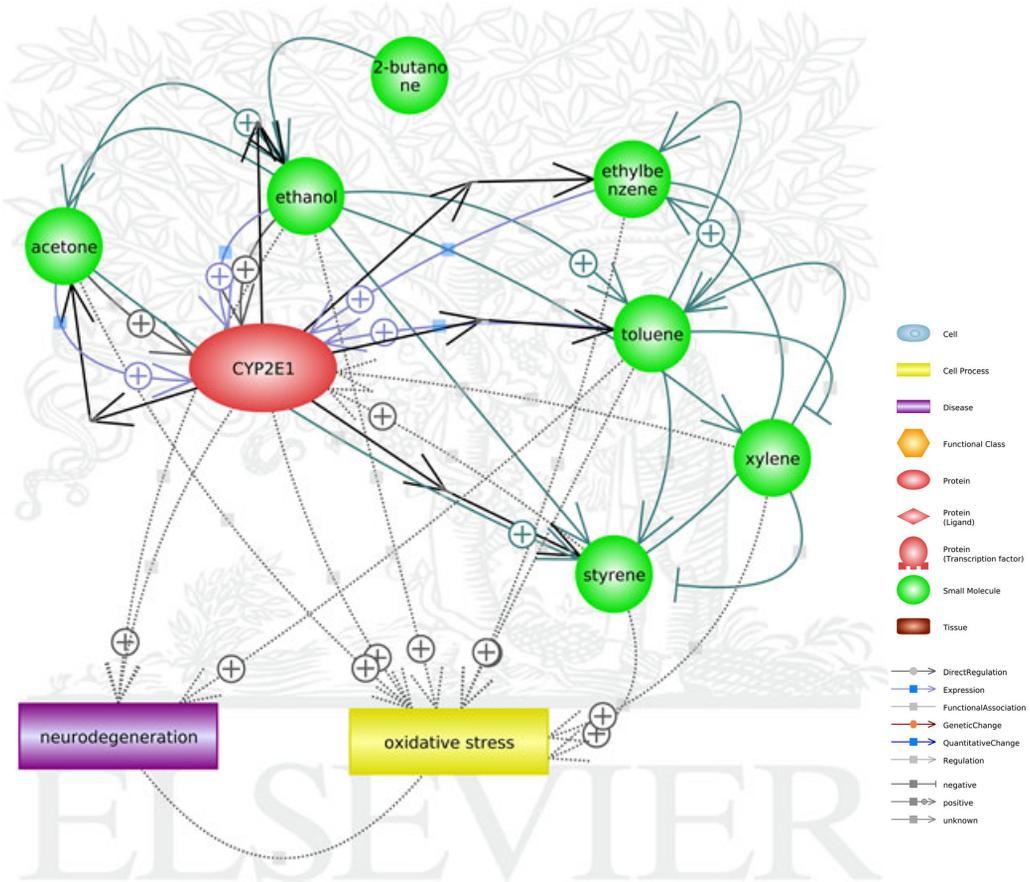
Regulation type	Citation	Source
	<p>[3] "For example, AhR activation by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin initiates a physical interaction between AhR and the estrogen receptor [62,63], whereby the AhR functions as an E3-ligase and mediates estrogen receptor degradation [64,65]."</p>	<p>Source: Medscan, Title: The aryl hydrocarbon receptor and the maintenance of lung health, Authors: Guerrina,N.; Traboulsi,H.; Eidelman,D.H.; Baglolo,C.J.; Guerrina,N.; Baglolo,C.J.; Eidelman,D.H.; Baglolo,C.J.; Baglolo,C.J., Journal: International Journal of Molecular Sciences, PubYear: 2018, ISSN: 1661-6596, ESSN: 1422-0067, DOI: 10.3390/ijms19123882, EMBASE: 20180880478, PUI: 625379258, Reference: The aryl hydrocarbon receptor and the maintenance of lung health, Guerrina,N.; Traboulsi,H. et al., (2018), International Journal of Molecular Sciences, info:doi/10.3390/ijms19123882#cont:139</p>
<p>Regulation (positive) DMSO --> estrogen receptor</p>	<p>[1] "Thus, DMSO could produce a time-dependent movement of estrogens or their mimics into the hepatocytes, and subsequently produce time-dependent increases in estrogen receptor activation with enhanced vitellogenesis and zonation."</p>	<p>CellType: hepatocyte, Source: Medscan, Title: Effects of 17α-ethynylestradiol on hormonal responses and xenobiotic biotransformation system of Atlantic salmon (<i>Salmo salar</i>), Authors: Mortensen,A.S.; Arukwe,A., Journal: Aquatic Toxicology, PubYear: 2007, ISSN: 0166-445X, DOI: 10.1016/j.aquatox.2007.08.004, PII: S0166-445X(07)00325-6, TextMods: 155: 'ER' -> 'estrogen receptor', Reference: Effects of 17α-ethynylestradiol on hormonal responses and xenobiotic biotransformation system of Atlantic salmon (<i>Salmo salar</i>), Mortensen,A.S.; Arukwe,A., (2007), Aquatic Toxicology, info:doi/10.1016/j.aquatox.2007.08.004#body:178</p>
	<p>[2] "dimethylsulfoxide could increase the movement of estrogens into the</p>	<p>CellType: hepatocyte, Source: Medscan, Title: The role of hsp90 in 17 α-ethynylestradiol-induced endocrine disruption in rainbow trout hepatocytes, Authors:</p>

Regulation type	Citation	Source
	hepatocytes, allowing for a greater increase in estrogen receptor activation as evidenced by enhanced vitellogenesis."	Osborne,N.; Sherry,J.; Rendell,J.L.; Currie,S., Journal: Ecotoxicology and Environmental Safety, PubYear: 2007, ISSN: 0147-6513, DOI: 10.1016/j.ecoenv.2006.12.002, PII: S0147-6513(06)00256-9, TextMods: 0: 'DMSO' -> 'dimethylsulfoxide' 116: 'ER' -> 'estrogen receptor', Reference: The role of hsp90 in 17 α -ethynylestradiol-induced endocrine disruption in rainbow trout hepatocytes, Osborne,N.; Sherry,J. et al., (2007), Ecotoxicology and Environmental Safety, info:doi/10.1016/j.ecoenv.2006.12.002#body:97
MolSynthesis (unknown) DMSO ---> catechol	[1] "It is known that long-term storage in DMSO can exacerbate oxidation of the catechol, so we next tested "aged" DMSO stocks of IT2-21a and IT2-21c that were incubated overnight at room temperature."	Source: Medscan, Title: High-throughput screen for inhibitors of protein-protein interactions in a reconstituted heat shock protein 70 (Hsp70) complex, Authors: Taylor,I.R.; Dunyak,B.M.; Shao,H.; Ran,X.; Assimon,V.A.; Kalyanaraman,C.; Rauch,J.N.; Jacobson,M.P.; Gestwicki,J.E.; Komiyama,T.; Zuideweg,E.R.P., Journal: Journal of Biological Chemistry, PubYear: 2018, ISSN: 0021-9258, ESSN: 1083-351X, DOI: 10.1074/jbc.RA117.001575, EMBASE: 20180199539, PUI: 621254696, Reference: High-throughput screen for inhibitors of protein-protein interactions in a reconstituted heat shock protein 70 (Hsp70) complex, Taylor,I.R.; Dunyak,B.M. et al., (2018), Journal of Biological Chemistry, info:doi/10.1074/jbc.RA117.001575#cont:149
DirectRegulation (positive) catechol --> estrogen receptor Mechanism:	[1] "For the Trojan horse mechanism to hold for 4-OHEN, the first requirement is that the catechol or o-quinone must be a	Tissue: mammary gland tissue, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Estrogen Receptor {alpha} Enhances the Rate of Oxidative DNA Damage by Targeting an Equine Estrogen Catechol Metabolite to the Nucleus., Authors: Wang,Z.; Wijewickrama,G.T.; Peng,K.W.;

Regulation type	Citation	Source
direct interaction	ligand for the estrogen receptor and must trigger translocation to the nucleus and binding to an estrogen receptor-related DNA response element. 4-OHEN has previously been reported to have low affinity for recombinant estrogen receptor; however, 4-methoxy equilenin, which had even lower estrogen receptor affinity in the radioligand displacement assay, has been reported to satisfy..."	Dietz,B.M.; Yuan,L.; van Breemen,R.B.; Bolton,J.L.; Thatcher,G.R., MedlineTA: J Biol Chem, PubYear: 2009, ISSN: 0021-9258, PMID: 19158089, Reference: Estrogen Receptor {alpha} Enhances the Rate of Oxidative DNA Damage by Targeting an Equine Estrogen Catechol Metabolite to the Nucleus., Wang,Z.; Wijewickrama,G.T. et al., (2009), J Biol Chem, info:pmid/19158089#body:280
Regulation (unknown) silica ---> breast cancer	[1] "For wild type p53 gene delivery, PLGA and organically modified silica can reduce the growth of breast cancer cells [91, 96]."	CellLineName: NCI/ADR-RES, Source: Medscan, Title: Nanobiotechnological approaches to overcome drug resistance in breast cancer, Authors: Ranji,P.; Heydari,Z.; Alizadeh,A.M., Journal: Current Cancer Drug Targets, PubYear: 2015, ISSN: 1568-0096, ESSN: 1873-5576, EMBASE: 2015399034, PUI: 606126412, Reference: Nanobiotechnological approaches to overcome drug resistance in breast cancer, Ranji,P.; Heydari,Z. et al., (2015), Current Cancer Drug Targets, info:embase/2015399034#cont:501
	[2] "Treatment of nano-SiO2 repressed the growth of breast cancer cell lines."	CellLineName: HS 578T, Source: Medscan, Title: Cytotoxic Effect of Nano-SiO2 in Human Breast Cancer Cells via Modulation of EGFR Signaling Cascades., Authors: Jeon,D.; Kim,H.; Nam,K.;

Regulation type	Citation	Source
		Oh,S.: Son,S.H.: Shin,I., MedlineTA: Anticancer Res, PubYear: 2017, ESSN: 1791-7530, DOI: 10.21873/anticanres.12068, PMID: 29061800, Reference: Cytotoxic Effect of Nano-SiO2 in Human Breast Cancer Cells via Modulation of EGFR Signaling Cascades., Jeon,D.: Kim,H. et al., (2017), Anticancer Res, info:pmid/29061800#abs:5
	[3] " The doxorubicin/siRNA co-loaded Mesoporous silica nanocapsules showed a synergistic therapeutic effect on drug-resistant breast cancer cells MCF-7/ADR, while had only an additive effect on the drug-sensitive MCF-7 counterpart."	CellLineName: NCI/ADR-RES, Source: Medscan, Title: Regulation of Ca ²⁺ Signaling for Drug-Resistant Breast Cancer Therapy with Mesoporous Silica Nanocapsule Encapsulated Doxorubicin/siRNA Cocktail., Authors: Wang,S.; Liu,X.; Chen,S.; Liu,Z.; Zhang,X.; Liang,X.J.; Li,L., MedlineTA: ACS Nano, PubYear: 2019, ESSN: 1936-086X, DOI: 10.1021/acsnano.8b0563910.1021/acsnano.8b05639, PMID: 30566319, TextMods: 4: 'DOX' -> 'doxorubicin' 32: 'MSNCs' -> 'Mesoporous silica nanocapsules', Reference: Regulation of Ca ²⁺ Signaling for Drug-Resistant Breast Cancer Therapy with Mesoporous Silica Nanocapsule Encapsulated Doxorubicin/siRNA Cocktail., Wang,S.; Liu,X. et al., (2019), ACS Nano, info:pmid/30566319#abs:4

2. 그라비아 인쇄공정 화학물질 대표 AOP 및 혼합물질 상호기전(AOP 260 관련)



Regulation type	Citation	Source
Regulation (unknown) CYP2E1 ---> neurodegeneration	[1] "CYP2E1 is also thought to have a role in neurodegeneration and has been postulated to	Organ: nigrostriatal system, Organism: Rattus norvegicus, Source: Medscan, Title: Regional and cellular distribution of CYP2E1 in monkey brain and its induction by chronic nicotine, Authors: Joshi,M.;Tyndale,R.F., Journal:

Regulation type	Citation	Source
	have a causal association with Parkinson's disease ()."	Neuropharmacology, PubYear: 2006, ISSN: 0028-3908, DOI: 10.1016/j.neuropharm.2005.11.001, PII: S0028-3908(05)00386-2, PMID: 16368115, Reference: Regional and cellular distribution of CYP2E1 in monkey brain and its induction by chronic nicotine, Joshi,M.; Tyndale,R.F., (2006), Neuropharmacology, info:pmid/16368115#body:130
	[2] "1-methyl-4-phenyl tetrahydropyridinium administration results in striatal reduction of dopamine (dopaminergic) to 45.0%, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid to 46.6% and homovanillic acid to 59.7%; however, combined treatment of diallyl sulfide + 1-methyl-4-phenyl tetrahydropyridinium was found to enhance the reduction in dopaminergic, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid and homovanillic acid, which shows that CYP2E1 inhibitors augment selective dopaminergic neuronal degeneration (). "	Organ: corpus striatum, Source: Medscan, Title: Status of antioxidant defense system and expression of toxicant responsive genes in striatum of maneb- and paraquat-induced Parkinson's disease phenotype in mouse: Mechanism of neurodegeneration, Authors: Patel,S.; Singh,V.; Kumar,A.; Gupta,Y.K.; Singh,M.P., Journal: Brain Research, PubYear: 2006, ISSN: 0006-8993, DOI: 10.1016/j.brainres.2006.01.060, PII: S0006-8993(06)00175-2, PMID: 16510128, TextMods: 0: 'MPTP' -> '1-methyl-4-phenyl tetrahydropyridinium' 97: 'DA' -> 'dopaminergic' 262: 'MPTP' -> '1-methyl-4-phenyl tetrahydropyridinium' 339: 'DA' -> 'dopaminergic' 152: '(DOPAC)' -> " 345: 'DOPAC' -> '3,4-dihydroxyphenylacetic acid' 183: '(HVA)' -> " 374: 'HVA' -> 'homovanillic acid' 240: '(DAS)' -> ", Reference: Status of antioxidant defense system and expression of toxicant responsive genes in striatum of maneb- and paraquat-induced Parkinson's disease phenotype in mouse: Mechanism of neurodegeneration, Patel,S.; Singh,V. et al., (2006), Brain Research, info:pmid/16510128#body:19
	[3] "As Parkinson's	Source: Medscan, Title: APOE and CYP2E1

Regulation type	Citation	Source
	<p>disease is a neurodegenerative disorder, both the APOE and CYP2E1 genes that are involved in neurodegeneration by oxidative stress may be associated with Parkinson's disease risk."</p>	<p>polymorphisms, alcohol consumption, and Parkinson's disease in a Japanese population., Authors: Kiyohara,C.; Miyake,Y.; Koyanagi,M.; Fujimoto,T.; Shirasawa,S.; Tanaka,K.; Fukushima,W.; Sasaki,S.; Tsuboi,Y.; Yamada,T.; Oeda,T.; Miki,T.; Kawamura,N.; Sakae,N.; Fukuyama,H.; Hirota,Y.; Nagai,M., MedlineTA: J Neural Transm (Vienna), PubYear: 2011, ESSN: 1435-1463, DOI: 10.1007/s00702-011-0612-y10.1007/s00702-011-0612-y, PMID: 21360299, TextMods: 23: '(PD)' -> " 169: 'PD' -> 'Parkinson\'s disease', Reference: APOE and CYP2E1 polymorphisms, alcohol consumption, and Parkinson's disease in a Japanese population., Kiyohara,C.; Miyake,Y. et al., (2011), J Neural Transm (Vienna), info:pmid/21360299#abs:3</p>
<p>Regulation (positive) CYP2E1 --> oxidative stress</p>	<p>[1] "Ahmad I, Shukla S, Singh D, Chauhan AK, Kumar V, Singh BK, Patel DK, Pandey HP, Singh C (2014) cytochrome P4502E1-mediated oxidative stress regulates heme oxygenase 1 and GST expression in maneb- and paraquat-treated rat polymorphonuclear leukocytes."</p>	<p>CellType: neutrophil, Organism: Rattus norvegicus, Source: Medscan, Title: The Bidirectional Effect of Defective ALDH2 Polymorphism and Disease Prevention, Authors: Matsumoto,A., Journal: Advances in Experimental Medicine and Biology, PubYear: 2019, ISSN: 0065-2598, ESSN: 2214-8019, DOI: 10.1007/978-981-13-6260-6_4, EMBASE: 20190577827, PUI: 628893711, Reference: The Bidirectional Effect of Defective ALDH2 Polymorphism and Disease Prevention, Matsumoto,A., (2019), Advances in Experimental Medicine and Biology, info:doi/10.1007/978-981-13-6260-6_4#cont: 164</p>
	<p>[2] "Correction to: CYP2E1-mediated oxidative stress regulates HO-1 and GST</p>	<p>CellType: neutrophil, Organism: Rattus norvegicus, Source: Medscan, Title: Correction to: CYP2E1-mediated oxidative stress regulates HO-1 and GST expression in maneb- and</p>

Regulation type	Citation	Source
	expression in mane b - a n d paraquat-treated rat polymorphonuclear leukocytes"	paraquat-treated rat polymorphonuclear leukocytes (Molecular and Cellular Biochemistry, (2014), 393, 1-2, (209-222), 10.1007/s11010-014-2062-y), Authors: Ahmad,I.; Shukla,S.; Singh,D.; Chauhan,A.K.; Kumar,V.; Singh,B.K.; Patel,D.K.; Singh,C.; Singh,D.; Chauhan,A.K.; Kumar,V.; Singh,C.; Pandey,H.P., Journal: Molecular and Cellular Biochemistry, PubYear: 2019, ISSN: 0300-8177, ESSN: 1573-4919, DOI: 10.1007/s11010-019-03587-8, EMBASE: 20190515131, PUI: 2002305676, Reference: Correction to: CYP2E1-mediated oxidative stress regulates HO-1 and GST expression in mane b- and paraquat-treated rat polymorphonuclear leukocytes (Molecular and Cellular Biochemistry, (2014), 393, 1-2, (209-222), 10.1007/s11010-014-2062-y), Ahmad,I.; Shukla,S. et al., (2019), Molecular and Cellular Biochemistry, info:doi/10.1007/s11010-019-03587-8#cont:3
	[3] "Many studies showed that cytochrome P450 2E1 over expression results in an increased liver oxidative stress [38]."	Organ: liver, Source: Medscan, Title: Protective Effects of Salidroside on Lead Acetate-induced Oxidative Stress and Hepatotoxicity in Sprague-Dawley Rats, Authors: Chen,C.; Lin,B.; Zheng,H.; Qi,S.; He,J.; Qi,S., Journal: Biological Trace Element Research, PubYear: 2019, ISSN: 0163-4984, ESSN: 1559-0720, DOI: 10.1007/s12011-019-1635-8, EMBASE: 20190060583, PUI: 626112424, Reference: Protective Effects of Salidroside on Lead Acetate-induced Oxidative Stress and Hepatotoxicity in Sprague-Dawley Rats, Chen,C.; Lin,B. et al., (2019), Biological Trace Element Research, info:doi/10.1007/s12011-019-1635-8#cont:200

Regulation type	Citation	Source
Functional Association (unknown) on oxidative stress	[1] "Astrocytes differentiated from human ESCs and iPSC have been used to screen compound libraries aiming at identification of molecules that could counteract oxidative stress, a common denominator in neurodegeneration [220]."	CellType: astrocyte, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Astrocyte alterations in neurodegenerative pathologies and their modeling in human induced pluripotent stem cell platforms, Authors: Oksanen,M.; Lehtonen,S.; Jaronen,M.; Goldsteins,G.; Hämäläinen,R.H.; Koistinaho,J.; Lehtonen,S.; Koistinaho,J., Journal: Cellular and Molecular Life Sciences, PubYear: 2019, ISSN: 1420-682X, ESSN: 1420-9071, DOI: 10.1007/s00018-019-03111-7, EMBASE: 20190284746, PUI: 627388826, Reference: Astrocyte alterations in neurodegenerative pathologies and their modeling in human induced pluripotent stem cell platforms, Oksanen,M.; Lehtonen,S. et al., (2019), Cellular and Molecular Life Sciences, info:doi/10.1007/s00018-019-03111-7#cont:444
	[2] "level—It is hypothesized that oxidative stress, which is provoked by iron metabolism, is one of the most important cause of neurodegeneration (Mandel et al. 2003)."	CellType: astrocyte, Source: Medscan, Title: Neuroprotection in Parkinson's disease: facts and hopes, Authors: Salamon,A.; Zádori,D.; Szpisjak,L.; Klivényi,P.; Vécsei,L.; Vécsei,L., Journal: Journal of Neural Transmission, PubYear: 2020, ISSN: 0300-9564, ESSN: 1435-1463, DOI: 10.1007/s00702-019-02115-8, EMBASE: 20190898269, PUI: 2003830029, Reference: Neuroprotection in Parkinson's disease: facts and hopes, Salamon,A.; Zádori,D. et al., (2020), Journal of Neural Transmission, info:doi/10.1007/s00702-019-02115-8#cont:42
	[3] "Therefore, oxidative damage is the preliminary preparer of demyelination and	Tissue: vascular endothelium, Organ: central nervous system, CellType: monocyte, Source: Medscan, Title: Relationship between thiol-disulphide homeostasis and visual evoked

Regulation type	Citation	Source
	neurodegeneration [6, 10, 12, 13, 17]."	potentials in patients with multiple sclerosis, Authors: Vural,G.; Gümüşyayla,Ş.; Deniz,O.; Neşelioğlu,S.; Erel,Ö., Journal: Neurological Sciences, PubYear: 2019, ISSN: 1590-1874, ESN: 1590-3478, DOI: 10.1007/s10072-018-3660-3, EMBASE: 20180851571, PUI: 625313682, Reference: Relationship between thiol-disulphide homeostasis and visual evoked potentials in patients with multiple sclerosis, Vural,G.; Gümüşyayla,Ş. et al., (2019), Neurological Sciences, info:doi/10.1007/s10072-018-3660-3#cont:102
DirectRegulation (positive) ethanol --> ethanol CYP2E1 Mechanism: direct interaction	[1] "diethyldithiocarbamate, ethanol and acetaldehyde have recently been reported to be specific inhibitors of CYP 2E1 when acutely administered (Stott et al., ..."	CellType: dopaminergic neuron, Source: Medscan, Title: CYP 2E1 mutant mice are resistant to DDC-induced enhancement of MPTP toxicity, Authors: Viaggi,C.; Vaglini,F.; Pardini,C.; Sgadó,P.; Caramelli,A.; Corsini,G.U., Journal: Journal of Neural Transmission, Supplementa, PubYear: 2007, ISSN: 0303-6995, DOI: 10.1007/978-3-211-73574-9-20, EMBASE: 2010546535, PUI: 359692728, Reference: CYP 2E1 mutant mice are resistant to DDC-induced enhancement of MPTP toxicity, Viaggi,C.; Vaglini,F. et al., (2007), Journal of Neural Transmission, Supplementa, info:doi/10.1007/978-3-211-73574-9-20#cont:26
	[2] "HIV-infected patients who may be taking acetaminophen-containing compounds (over-the-counter or prescription) may	Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Antiretrovirals, Part III: Antiretrovirals and Drugs of Abuse, Authors: Wynn,G.H.; Cozza,K.L.; Zapor,M.J.; Wortmann,G.W.; Armstrong,S.C., Journal: Psychosomatics, PubYear: 2005, ISSN: 0033-3182, DOI: 10.1176/appi.psy.46.1.79, PII:

Regulation type	Citation	Source
	produce an excessive toxic metabolite level if they are also ingesting potent CYP 2E1 inducers such as ethanol."	S0033-3182(05)70127-4, Reference: Antiretrovirals, Part III: Antiretrovirals and Drugs of Abuse, Wynn,G.H.; Cozza,K.L. et al., (2005), <i>Psychosomatics</i> , info:doi/10.1176/appi.psy.46.1.79#body:31
	[3] "Besides a CYP2E1 inducer, ethanol is also a CYP2E1 substrate, metabolised to hydroxyethyl radical."	Organ: liver, Source: Medscan, Title: Xenobiotic metabolising enzymes: Impact on pathologic conditions, drug interactions and drug design, Authors: Rekka,E.A.; Kourounakis,P.N.; Pantelidou,M., Journal: Current Topics in Medicinal Chemistry, PubYear: 2019, ISSN: 1568-0266, ESN: 1873-4294, DOI: 10.2174/1568026619666190129122727, EMBASE: 20190445028, PUI: 2002108450, Reference: Xenobiotic metabolising enzymes: Impact on pathologic conditions, drug interactions and drug design, Rekka,E.A.; Kourounakis,P.N. et al., (2019), Current Topics in Medicinal Chemistry, info:doi/10.2174/1568026619666190129122727#cont:243
Expression (positive) ethanol --> CYP2E1	[1] "Ethanol potentiates CCl ₄ -induced liver injury by increasing the synthesis and stabilization of CYP2E1. α -hederin prevents CCl ₄ -induced hepatotoxicity by decreasing the expression and activity of the CYP2E1 enzyme."	CellType: hepatocyte, Source: Medscan, Title: Increased Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury and Fibrosis in FGFR4-Deficient Mice, Authors: Yu,C.; Wang,F.; Jin,C.; Wu,X.; Chan,W.; McKeehan,W.L., Journal: The American Journal of Pathology, PubYear: 2002, ISSN: 0002-9440, DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64478-1, PII: S0002-9440(10)64478-1, Reference: Increased Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury and Fibrosis in FGFR4-Deficient Mice, Yu,C.; Wang,F. et al., (2002), The American Journal of Pathology, info:doi/10.1016/S0002-9440(10)64478-1#body:102

Regulation type	Citation	Source
	[2] "It is clear that alcohol induces expression of CYP2E1, particularly by post-translational mechanisms, while diabetes increases expression of CYP2E1 at both mRNA and protein levels."	Organ: liver, Source: Medscan, Title: Human cytochromes P450, Authors: Hasler, J.A.; Estabrook, R.; Murray, M.; Pikuleva, I.; Waterman, M.; Capdevila, J.; Holla, V.; Helvig, C.; Falck, J.R.; Farrell, G.; Kaminsky, L.S.; Spivack, S.D.; Boitier, E.; Beaune, P., Journal: Molecular Aspects of Medicine, PubYear: 1999, ISSN: 0098-2997, DOI: 10.1016/S0098-2997(99)00005-9, PII: S0098-2997(99)00005-9, Reference: Human cytochromes P450, Hasler, J.A.; Estabrook, R. et al., (1999), Molecular Aspects of Medicine, info:doi/10.1016/S0098-2997(99)00005-9#body:819
	[3] "Chlorzoxazone, a proposed compound to treat alcoholism, is metabolized by cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), and chronic ethanol exposure is known to increase CYP2E1 synthesis and decrease CYP2E1 degradation in the liver (; ;)."	Organ: liver, Source: Medscan, Title: KCa2 channels: Novel therapeutic targets for treating alcohol withdrawal and escalation of alcohol consumption, Authors: Mulholland, P.J., Journal: Alcohol, PubYear: 2012, ISSN: 0741-8329, DOI: 10.1016/j.alcohol.2011.11.002, PII: S0741-8329(11)00525-8, Reference: KCa2 channels: Novel therapeutic targets for treating alcohol withdrawal and escalation of alcohol consumption, Mulholland, P.J., (2012), Alcohol, info:doi/10.1016/j.alcohol.2011.11.002#body:111
Chemical Reaction CYP2E1 →→ ethanol	[1] "Alcohol is first oxidized by alcohol dehydrogenase, a l d e h y d e d e h y d r o g e n a s e, and cytochrome P450 2E1 (CYP2E1)."	Source: Medscan, Title: Association of polymorphisms in nicotinic acetylcholine receptor α 4 subunit gene (CHRNA4), μ -opioid receptor gene (OPRM1), and ethanol-metabolizing enzyme genes with alcoholism in Korean patients, Authors: Kim, S.A.; Kim, J.W.; Song, J.Y.; Park, S.; Lee, H.J.; Chung, J.H., Journal: Alcohol, PubYear: 2004, ISSN: 0741-8329, DOI: 10.1016/j.alcohol.2004.06.004, PII:

Regulation type	Citation	Source
		S0741-8329(04)00106-5, TextMods: 51: '(ADH)' -> " 76: '(ALDH)' -> ", Reference: Association of polymorphisms in nicotinic acetylcholine receptor α 4 subunit gene (CHRNA4), μ -opioid receptor gene (OPRM1), and ethanol-metabolizing enzyme genes with alcoholism in Korean patients, Kim,S.A.; Kim,J.W. et al., (2004), Alcohol, info:doi/10.1016/j.alcohol.2004.06.004#body:17
	[2] "The alcohol was metabolized by CYP2E1 and produced 1-hydroxy ethyl radicals. 1-hydroxy ethyl radicals have been shown to inactivate several proteins including antioxidant enzyme system."	Organ: thymus gland, Source: Medscan, Title: The protection of Thymus vulgaris leaves alcoholic extract against hepatotoxicity of alcohol in rats, Authors: El-Newary,S.A.; Shaffie,N.M.; Omer,E.A., Journal: Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, PubYear: 2017, ISSN: 1995-7645, DOI: 10.1016/j.apjtm.2017.03.023, PII: S1995-7645(17)30349-8, PMID: 1230, Reference: The protection of Thymus vulgaris leaves alcoholic extract against hepatotoxicity of alcohol in rats, El-Newary,S.A.; Shaffie,N.M. et al., (2017), Asian Pacific Journal of Tropical M e d i c i n e , info:doi/10.1016/j.apjtm.2017.03.023#body:182
	[3] "Specifically, CYP2E1 metabolizes ethanol and generates reactive oxygen species in this process."	Organ: liver, Source: Medscan, Title: Schisandra sphenanthera extract (Wuzhi Tablet) protects against chronic-binge and acute alcohol-induced liver injury by regulating the NRF2-ARE pathway in mice, Authors: Zeng,X.; Li,X.; Xu,C.; Jiang,F.; Mo,Y.; Fan,X.; Li,Y.; Jiang,Y.; Li,D.; Huang,M.; Bi,H., Journal: Acta Pharmaceutica Sinica B, PubYear: 2017, ISSN: 2211-3835, DOI: 10.1016/j.apsb.2017.04.002, PII: S2211-3835(17)30010-2, PMID: 1184, TextMods: 55: 'ROS' -> 'reactive oxygen species', Reference: Schisandra sphenanthera

Regulation type	Citation	Source
		extract (Wuzhi Tablet) protects against chronic-binge and acute alcohol-induced liver injury by regulating the NRF2-ARE pathway in mice, Zeng,X.; Li,X. et al., (2017), Acta Pharmaceutica Sinica B, info:doi/10.1016/j.apsb.2017.04.002#body:101
Expression (positive) acetone --> CYP2E1	[1] "These results also show that acetone induces the expression of CYP2E1 at both the mRNA and protein levels in rat nasal and lung tissues."	Tissue: lung parenchyma, Organ: nose, Organism: Rattus norvegicus, Source: Medscan, Title: Effect of methacrylonitrile on cytochrome P-450 2E1 (CYP2E1) expression in male F344 rats., Authors: Wang,H.; Chanas,B.; Ghanayem,B.I., MedlineTA: J Toxicol Environ Health A, PubYear: 2002, ISSN: 1528-7394, DOI: 10.1080/15287390252807984, PMID: 11939710, Reference: Effect of methacrylonitrile on cytochrome P-450 2E1 (CYP2E1) expression in male F344 rats., Wang,H.; Chanas,B. et al., (2002), J Toxicol Environ Health A, info:pmid/11939710#abs:14
	[2] "Acetone is one of the common inducers of CYP2E1 expression in rat, rabbit and mice hepatocytes."	CellType: hepatocyte, Organism: Oryctolagus cuniculus, Source: Medscan, Title: Cytochrome P450IIE1 (CYP2E1) is induced by skatole and this induction is blocked by androstenone in isolated pig hepatocytes, Authors: Doran,E.; Whittington,F.W.; Wood,J.D.; McGivan,J.D., Journal: Chemico-Biological Interactions, PubYear: 2002, ISSN: 0009-2797, DOI: 10.1016/S0009-2797(02)00015-7, PII: S0009-2797(02)00015-7, PMID: 12044562, Reference: Cytochrome P450IIE1 (CYP2E1) is induced by skatole and this induction is blocked by androstenone in isolated pig hepatocytes, Doran,E.; Whittington,F.W. et al., (2002), Chemico-Biological Interactions, info:pmid/12044562#body:47
	[3] "Cytochrome	Organ: liver, Organism: Rattus norvegicus,

Regulation type	Citation	Source
	<p>P450 2E1 expression in the rat liver is increased following exposure to alcohol, acetone, pyridine, isoniazid and other chemicals."</p>	<p>Source: Medscan, Title: Oxidative damage to the hepatocellular proteins after chronic ethanol intake in the rat, Authors: Abraham,P.; Wilfred,G.; Ramakrishna,B., Journal: Clinica Chimica Acta, PubYear: 2002, ISSN: 0009-8981, DOI: 10.1016/S0009-8981(02)00279-6, PII: S0009-8981(02)00279-6, PMID: 12367775, Reference: Oxidative damage to the hepatocellular proteins after chronic ethanol intake in the rat, Abraham,P.; Wilfred,G. et al., (2002), Clinica Chimica Acta, info:pmid/12367775#body:118</p>
<p>DirectRegulation (positive) acetone --> CYP2E1 Mechanism: direct interaction</p>	<p>[1] "Acetone is a strong inducer of CYP2E1, which may α-hydroxylate NNK."</p>	<p>Source: Medscan, Title: The profile of urinary metabolites of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butane in rats is determined by its pulmonary metabolism, Authors: Schneider,T.; Frei,E.; Wiessler,M., Journal: Chemico-Biological Interactions, PubYear: 1999, ISSN: 0009-2797, DOI: 10.1016/S0009-2797(99)00083-6, PII: S0009-2797(99)00083-6, PMID: 10362230, Reference: The profile of urinary metabolites of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butane in rats is determined by its pulmonary metabolism, Schneider,T.; Frei,E. et al., (1999), Chemico-Biological Interactions, info:pmid/10362230#body:13</p>
	<p>[2] "Ethanol and other CYP2E1 ligands such as acetone and 4-methylpyrazole increase levels of CYP2E1 largely by stabilizing the enzyme against degradation</p>	<p>Source: Medscan, Title: Sodium salicylate increases CYP2E1 levels and enhances arachidonic acid toxicity in HepG2 cells and cultured rat hepatocytes., Authors: Wu,D.; Cederbaum,A.I., MedlineTA: Mol Pharmacol, PubYear: 2001, ISSN: 0026-895X, PMID: 11259624, Reference: Sodium salicylate increases CYP2E1 levels and enhances</p>

Regulation type	Citation	Source
	(Song et al., 1986; Koop and Tierney, 1990)."	arachidonic acid toxicity in HepG2 cells and cultured rat hepatocytes., Wu,D.; Cederbaum,A.I., (2001), Mol Pharmacol, info:pmid/11259624#body:233
	[3] "We previously reported that acetone, an inducer of CYP2E1, enhances hepatic uroporphyrin accumulation in mice treated with iron dextran (Fe) and 5-aminolevulinic acid."	Organ: liver, Source: Medscan, Title: Relative roles of CYP2E1 and CYP1A2 in mouse uroporphyrin caused by acetone., Authors: Sinclair,P.R.; Gorman,N.; Walton,H.S.; Bement,W.J.; Szakacs,J.; Gonzalez,F.J.; Dalton,T.P.; Nebert,D.W.; Sinclair,J.F., MedlineTA: Arch Biochem Biophys, PubYear: 2000, ISSN: 0003-9861, DOI: 10.1006/abbi.2000.2124, PMID: 11368328, TextMods: 167: '(ALA)' -> ", Reference: Relative roles of CYP2E1 and CYP1A2 in mouse uroporphyrin caused by acetone., Sinclair,P.R.; Gorman,N. et al., (2000), Arch Biochem Biophys, info:pmid/11368328#abs:2
ChemicalReaction CYP2E1 ->-> acetone	[1] "It has been shown that CYP2E1-mediated metabolism of acetone is an important energy source for gluconeogenesis during prolonged fasting."	Tissue: blood, Source: Medscan, Title: Role of CYP2E1 in ketone-stimulated insulin release in pancreatic B-cells, Authors: Murdock,D.J.L.; Clarke,J.; Flatt,P.R.; Barnett,Y.A.; Barnett,C.R., Journal: Biochemical Pharmacology, PubYear: 2004, ISSN: 0006-2952, DOI: 10.1016/j.bcp.2003.10.011, PII: S0006-2952(03)00825-6, Reference: Role of CYP2E1 in ketone-stimulated insulin release in pancreatic B-cells, Murdock,D.J.L.; Clarke,J. et al., (2004), Biochemical Pharmacology, info:doi/10.1016/j.bcp.2003.10.011#body:167
	[2] "Furthermore, in vivo acetone induces nephrotoxicity in rodents and is also a well-established substrate for CYP2E1	Organ: kidney, Organism: Mus musculus, Source: Medscan, Title: A 3-D organoid kidney culture model engineered for high-throughput nephrotoxicity assays, Authors: Astashkina,A.I.; Mann,B.K.; Prestwich,G.D.; Grainger,D.W., Journal: Biomaterials, PubYear: 2012, ISSN:

Regulation type	Citation	Source
	biotransformation."	0142-9612, DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.02.063, PII: S0142-9612(12)00268-2, Reference: A 3-D organoid kidney culture model engineered for high-throughput nephrotoxicity assays, Astashkina,A.I.; Mann,B.K. et al., (2012), <i>B i o m a t e r i a l s</i> , info:doi/10.1016/j.biomaterials.2012.02.063#body:212
	[3] "Acetone is both an inducer and a substrate of CYP2E1."	Organ: liver, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Metabolism of Alcohol, Authors: Lieber,C.S., Journal: Clinics in Liver Disease, PubYear: 2005, ISSN: 1089-3261, DOI: 10.1016/j.cld.2004.10.005, PII: S1089-3261(04)00116-3, Reference: Metabolism of Alcohol, Lieber,C.S., (2005), Clinics in Liver Disease, info:doi/10.1016/j.cld.2004.10.005#body:106
ChemicalReaction CYP2E1 →→ styrene	[1] "In our review genetic polymorphism of styrene-metabolizing enzymes such as CYP2E1, microsomal epoxide hydrolase, glutathione-S-transferase M1, and GSTT1 were found to modulate the levels of urinary metabolite concentrations and cytogenetic endpoints."	Tissue: urine, Source: Medscan, Title: The cytokinesis-block micronucleus (CBMN) assay in human populations exposed to styrene: A systematic review and meta-analysis, Authors: Costa,S.; Ceppi,M.; Costa,C.; Silva,S.; Pereira,C.; Laffon,B.; Bonassi,S.; Teixeira,J.P., Journal: Mutation Research-Reviews in Mutation Research, PubYear: 2016, ISSN: 1383-5742, DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.06.003, PII: S1383-5742(16)30056-4, PMID: 971, TextMods: 139: '(GST)' → ", Reference: The cytokinesis-block micronucleus (CBMN) assay in human populations exposed to styrene: A systematic review and meta-analysis, Costa,S.; Ceppi,M. et al., (2016), Mutation Research-Reviews in Mutation Research, info:doi/10.1016/j.mrrev.2016.06.003#body:189
	[2] "Styrene is	Source: Medscan, Title: Specific DNA adducts

Regulation type	Citation	Source
	metabolized to styrene oxide , mainly by CYP2B6 followed by CYP1A2, CYP2E1 and CYP2C8."	induced by some mono-substituted epoxides in vitro and in vivo, Authors: Koskinen,M.; Plná,K., Journal: Chemico-Biological Interactions, PubYear: 2000, ISSN: 0009-2797, DOI: 10.1016/S0009-2797(00)00206-4, PII: S0009-2797(00)00206-4, PMID: 11137062, TextMods: 40: '(SO)' -> ", Reference: Specific DNA adducts induced by some mono-substituted epoxides in vitro and in vivo, Koskinen,M.; Plná,K., (2000), Chemico-Biological Interactions, info:pmid/11137062#body:19
	[3] "The subjects' genetic polymorphisms in the genes that encode the styrene-metabolizing enzymes CYP2E1, CYP2B6, EPHX1, GSTM1, GSTT1 and GSTP1 were determined."	Tissue: urine, Source: Medscan, Title: Influence of genetic polymorphisms of styrene-metabolizing enzymes and smoking habits on levels of urinary metabolites after occupational exposure to styrene., Authors: Ma,M.; Umemura,T.; Mori,Y.; Gong,Y.; Saijo,Y.; Sata,F.; Kawai,T.; Kishi,R., MedlineTA: Toxicol Lett, PubYear: 2005, ISSN: 0378-4274, DOI: 10.1016/j.toxlet.2005.06.011, PMID: 16125881, Reference: Influence of genetic polymorphisms of styrene-metabolizing enzymes and smoking habits on levels of urinary metabolites after occupational exposure to styrene., Ma,M.; Umemura,T. et al., (2005), Toxicol Lett, info:pmid/16125881#abs:4
Regulation (positive) styrene --> CYP2E1	[1] "In contrast, the styrene and the styrene+ethanol exposures induced a significant increase of CYP2E1 activity, 0.36 nmol/min/mg of protein (P=0.008) and 0.55 nmol/min/mg of protein	Source: Medscan, Title: Combined effects of exposure to styrene and ethanol on the auditory function in the rat, Authors: Loquet,G.; Campo,P.; Lataye,R.; Cossec,B.; Bonnet,P., Journal: Hearing Research, PubYear: 2000, ISSN: 0378-5955, DOI: 10.1016/S0378-5955(00)00151-9, PII: S0378-5955(00)00151-9, PMID: 10978834, Reference: Combined effects of exposure to

Regulation type	Citation	Source
	(P=0.0004), respectively."	styrene and ethanol on the auditory function in the rat, Loquet,G.; Campo,P. et al., (2000), Hearing Research, info:pmid/10978834#body:116
	[2] "In the current study, we examined styrene-induced protein adduction in CYP2E1 and the wild-type cell lines."	Organ: airway, Organism: Mus musculus, Source: Medscan, Title: Evidence for cellular protein covalent binding derived from styrene metabolite, Authors: Yuan,W.; Jin,H.; Chung,J.K.; Zheng,J., Journal: Chemo-Biological Interactions, PubYear: 2010, ISSN: 0009-2797, DOI: 10.1016/j.cbi.2010.05.004, PII: S0009-2797(10)00319-4, PMID: 20470765, Reference: Evidence for cellular protein covalent binding derived from styrene metabolite, Yuan,W.; Jin,H. et al., (2010), Chemo-Biological Interactions, info:pmid/20470765#body:169
	[3] "Exposure to organic compounds, such as toluene, xylene, styrene, and ethylbenzene, induces CYP 2E1 and leads to generation of reactive oxygen species and epoxides ()."	Tissue: plasma, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Effects of low-level exposure to xenobiotics present in paints on oxidative stress in workers, Authors: Moro,A.M.; Charão,M.; Brucker,N.; Bulcão,R.; Freitas,F.; Guerreiro,G.; Baierle,M.; Nascimento,S.; Waechter,F.; Hirakata,V.; Linden,R.; Thiesen,F.V.; Garcia,S.C., Journal: Science of the Total Environment, PubYear: 2010, ISSN: 0048-9697, DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.06.058, PII: S0048-9697(10)00663-7, PMID: 20655097, TextMods: 126: 'ROS' -> 'reactive oxygen species', Reference: Effects of low-level exposure to xenobiotics present in paints on oxidative stress in workers, Moro,A.M.; Charão,M. et al., (2010), Science of the Total Environment, info:pmid/20655097#body:154

Regulation type	Citation	Source
Expression (positive) toluene --> CYP2E1	[1] "Benzene and toluene also induced significantly CYP2E1 mRNA in liver."	Organ: liver, Source: Medscan, Title: CYP2E1 regulation by benzene and other small organic chemicals in rat liver and peripheral lymphocytes, Authors: González-Jasso,E.; López,T.; Lucas,D.; Berthou,F.; Manno,M.; Ortega,A.; Albores,A., Journal: Toxicology Letters, PubYear: 2003, ISSN: 0378-4274, DOI: 10.1016/S0378-4274(02)00337-5, PII: S0378-4274(02)00337-5, PMID: 12919724, Reference: CYP2E1 regulation by benzene and other small organic chemicals in rat liver and peripheral lymphocytes, González-Jasso,E.; López,T. et al., (2003), Toxicology Letters, info:pmid/12919724#body:125
	[2] "Toluene induces expression of cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), an enzyme involved in its own metabolism and that of other protoxicants, including some procarcinogens."	Source: Medscan, Title: Occupational toluene exposure induces cytochrome P450 2E1 mRNA expression in peripheral lymphocytes., Authors: Mendoza-Cantú,A.; Castorena-Torres,F.; Bermúdez de León,M.; Cisneros,B.; López-Carrillo,L.; Rojas-García,A.E.; Aguilar-Salinas,A.; Manno,M.; Albores,A., MedlineTA: Environ Health Perspect, PubYear: 2006, ISSN: 0091-6765, DOI: 10.1289/ehp.8192, PMID: 16581535, Reference: Occupational toluene exposure induces cytochrome P450 2E1 mRNA expression in peripheral lymphocytes., Mendoza-Cantú,A.; Castorena-Torres,F. et al., (2006), Environ Health Perspect, info:pmid/16581535#abs:2
	[3] "Environ Mol Mutagen2004; 44: 283-292.Mendoza-CantúAC astorena-TorresFBermúdez de LeónMOccupational	CellType: peripheral lymphocyte, Source: Medscan, Title: AKRs expression in peripheral blood lymphocytes from smokers: The role of body mass index, Authors: Barrón-Vivanco,B.S.; Rothenberg,S.J.; Poblete-Naredo,I.; Albores,A.; Barrón-Vivanco,B.S.; Medina-Díaz,I.M.;

Regulation type	Citation	Source
	<p>toluene exposure induces cytochrome P450 2E1 messenger RNA expression in peripheral lymphocytes."</p>	<p>Robledo-Marengo,L.; Rojas-García,A.E.; Rothenberg,S.J.; Hernández-Cadena,L.; Elizondo,G., Journal: Human and Experimental Toxicology, PubYear: 2013, ISSN: 0960-3271, ESN: 1477-0903, DOI: 10.1177/0960327112455071, EMBASE: 2013265859, PUI: 368797817, PMID: 22872607, Reference: AKRs expression in peripheral blood lymphocytes from smokers: The role of body mass index, Barrón-Vivanco,B.S.; Rothenberg,S.J. et al., (2013), Human and Experimental Toxicology, info:pmid/22872607#cont:123</p>
<p>ChemicalReaction CYP2E1 →→ toluene</p>	<p>[1] "We observed a strong increase of P450 and P418 levels at 28.2 mg/l. reported several P450 enzymes (such as CYP2E1, CYP2B1/2, CYP2C11, CYP2A1) involved in the metabolism of toluene in rat liver."</p>	<p>Organ: liver, Organism: Rattus norvegicus, Source: Medscan, Title: Potential biomarkers of trichloroethylene and toluene exposure in Corbicula fluminea, Authors: Vidal,M.L.; Bassères,A.; Narbonne,J.F., Journal: Environmental Toxicology and Pharmacology, PubYear: 2001, ISSN: 1382-6689, DOI: 10.1016/S1382-6689(00)00068-5, PII: S1382-6689(00)00068-5, TextMods: 172: 'TOL' → 'toluene', Reference: Potential biomarkers of trichloroethylene and toluene exposure in Corbicula fluminea, Vidal,M.L.; Bassères,A. et al., (2001), Environmental Toxicology and Pharmacology, info:doi/10.1016/S1382-6689(00)00068-5#body:160</p>
	<p>[2] "In fact CYP2E1 activity may be decreased due to competitive inhibition by other solvents, say, benzene or toluene, which are also</p>	<p>Source: Medscan, Title: Ethics in biomonitoring for occupational health, Authors: Manno,M.; Sito,F.; Licciardi,L., Journal: Toxicology Letters, PubYear: 2014, ISSN: 0378-4274, DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.10.004, PII: S0378-4274(14)01376-9, Reference: Ethics in biomonitoring for occupational health,</p>

Regulation type	Citation	Source
	metabolized by CYP2E1, in which case the test would just be mainly indicative of exposure."	Manno,M.; Sito,F. et al., (2014), Toxicology Letters, info:doi/10.1016/j.toxlet.2014.10.004#body:212
	[3] " C Y P 2 E 1 contributes to chlorzoxazone 6-hydroxylation, p-nitroanisole O-demethylation, and toluene hydroxylation by 45.8%, 27.7% and 44.2% respectively, and CYP2C8/9/19 contribute to diazepam N-demethylation by 30.6%."	Organ: liver, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Use of inhibitory monoclonal antibodies to assess the contribution of cytochromes P450 to human drug metabolism., Authors: Shou,M.; Lu,T.; Krausz,K.W.; Sai,Y.; Yang,T.; Korzekwa,K.R.; Gonzalez,F.J.; Gelboin,H.V., MedlineTA: Eur J Pharmacol, PubYear: 2000, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/s0014-2999(00)00079-0, PMID: 10771285, Reference: Use of inhibitory monoclonal antibodies to assess the contribution of cytochromes P450 to human drug metabolism., Shou,M.; Lu,T. et al., (2000), Eur J Pharmacol, info:pmid/10771285#abs:4
Regulation (unknown) xylene ---> CYP2E1	[1] "Both xylene and toluene caused significant cytotoxicity (Table 1) by reduced cell viability (P < 0.01), increased DNA fragmentation (P < 0.001), increased CYP2E1 activity (P < 0.01) and MDA release (P < 0.001)."	Source: Medscan, Title: Invited speaker's papers and abstracts, Journal: Toxicology, PubYear: 2004, ISSN: 0300-483X, DOI: 10.1016/j.tox.2004.06.030, PII: S0300-483X(04)00356-7, Reference: Invited speaker's papers and abstracts, No authors, (2004), Toxicology, info:doi/10.1016/j.tox.2004.06.030#body:1469
	[2] "Exposure to organic compounds, such as toluene, xylene, styrene, and ethylbenzene, induces CYP 2E1 and leads to generation of reactive	Tissue: plasma, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Effects of low-level exposure to xenobiotics present in paints on oxidative stress in workers, Authors: Moro,A.M.; Charão,M.; Brucker,N.; Bulcão,R.; Freitas,F.; Guerreiro,G.; Baierle,M.; Nascimento,S.; Waechter,F.; Hirakata,V.; Linden,R.;

Regulation type	Citation	Source
	oxygen species and epoxides ()."	Thiesen,F.V.; Garcia,S.C., Journal: Science of the Total Environment, PubYear: 2010, ISSN: 0048-9697, DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.06.058, PII: S0048-9697(10)00663-7, PMID: 20655097, TextMods: 126: 'ROS' -> 'reactive oxygen species', Reference: Effects of low-level exposure to xenobiotics present in paints on oxidative stress in workers, Moro,A.M.; Charão,M. et al., (2010), Science of the Total Environment, info:pmid/20655097#body:154
Expression (positive) ethylbenzene --> CYP2E1	[1] "P450 2E1 was induced after a single ethylbenzene injection; however, the initial induction was attenuated with more prolonged treatment."	Organ: liver, Organism: Rattus norvegicus, Source: Medscan, Title: Changes in the expression of cytochrome P450s 2B1, 2B2, 2E1, and 2C11 in response to daily aromatic hydrocarbon treatment., Authors: Bergeron,R.M.; Desai,K.; Serron,S.C.; Cawley,G.F.; Eyer,C.S.; Backes,W.L., MedlineTA: Toxicol Appl Pharmacol, PubYear: 1999, ISSN: 0041-008X, DOI: 10.1006/taap.1999.8656, PMID: 10329501, TextMods: 36: 'EB' -> 'ethylbenzene', Reference: Changes in the expression of cytochrome P450s 2B1, 2B2, 2E1, and 2C11 in response to daily aromatic hydrocarbon treatment., Bergeron,R.M.; Desai,K. et al., (1999), Toxicol Appl Pharmacol, info:pmid/10329501#abs:5
	[2] "These results suggest that CYP2C11 does not appear to influence free radical production and that the increase in free radical production in ethylbenzene treated	Source: Medscan, Title: Ethylbenzene induces microsomal oxygen free radical generation: antibody-directed characterization of the responsible cytochrome P450 enzymes., Authors: Serron,S.C.; Dwivedi,N.; Backes,W.L., MedlineTA: Toxicol Appl Pharmacol, PubYear: 2000, ISSN: 0041-008X, DOI: 10.1006/taap.2000.8910, PMID: 10799341,

Regulation type	Citation	Source
	rats is consistent with the ethylbenzene-mediated elevation of CYP2B, CYP2E1, and CYP3A2."	TextMods: 140: 'EB' -> 'ethylbenzene' 189: 'EB' -> 'ethylbenzene', Reference: Ethylbenzene induces microsomal oxygen free radical generation: antibody-directed characterization of the responsible cytochrome P450 enzymes., Serron,S.C.; Dwivedi,N. et al., (2000), Toxicol Appl Pharmacol, info:pmid/10799341#abs:14
	[3] "Ethylbenzene effectively induces several hepatic P450 enzymes including CYP2E1 and CYP2B."	Organ: liver, Source: Medscan, Title: Altered ethylbenzene-mediated hepatic CYP2E1 expression in growth hormone-deficient dwarf rats., Authors: Zhang,S.; Cawley,G.F.; Eyer,C.S.; Backes,W.L., MedlineTA: Toxicol Appl Pharmacol, PubYear: 2002, ISSN: 0041-008X, DOI: 10.1006/taap.2002.9349, PMID: 11884239, TextMods: 13: '(EB)' -> ", Reference: Altered ethylbenzene-mediated hepatic CYP2E1 expression in growth hormone-deficient dwarf rats., Zhang,S.; Cawley,G.F. et al., (2002), Toxicol Appl Pharmacol, info:pmid/11884239#abs:1
ChemicalReaction on CYP2E1 ->-> ethylbenzene	[1] "Ethylbenzene is metabolized primarily through hepatic CYP2E1, which is subject to high-dose saturation ()."	Organ: liver, Source: Medscan, Title: Authors response to Huff et al., "Clarifying carcinogenicity of ethylbenzene", Authors: Saghir,S.A.; Zhang,F.; Rick,D.L.; Kan,L.; Bus,J.S.; Bartels,M.J., Journal: Regulatory Toxicology and Pharmacology, PubYear: 2010, ISSN: 0273-2300, DOI: 10.1016/j.yrtph.2010.08.010, PII: S0273-2300(10)00137-6, Reference: Authors response to Huff et al., "Clarifying carcinogenicity of ethylbenzene", Saghir,S.A.; Zhang,F. et al., (2010), Regulatory Toxicology and Pharmacology, info:doi/10.1016/j.yrtph.2010.08.010#body:32
	[2] "The high-affinity component	Organ: liver, Source: Medscan, Title: Metabolism of ethylbenzene by human liver

Regulation type	Citation	Source
	<p>was inhibited 79%–95% (mean 86%) by diethyldithiocarbamate, and recombinant CYP2E1 was shown to metabolise ethylbenzene with low Km (35 microM), but also low (max) (7 pmol/min/pmol P450), indicating that this isoform catalysed the high-affinity component."</p>	<p>microsomes and recombinant human cytochrome P450s (CYP)., Authors: Sams,C.; Loizou,G.D.; Cocker,J.; Lennard,M.S., MedlineTA: Toxicol Lett, PubYear: 2004, ISSN: 0378-4274, DOI: 10.1016/j.toxlet.2003.11.010, PMID: 15104117, Reference: Metabolism of ethylbenzene by human liver microsomes and recombinant human cytochrome P450s (CYP)., Sams,C.; Loizou,G.D. et al., (2004), Toxicol Lett, info:pmid/15104117#abs:4</p>
	<p>[3] " R e c e n t studies have suggested that CYP2E1 is the major enzyme to metabolize ethylbenzene."</p>	<p>Organ: liver, Organism: Rattus norvegicus, Source: Medscan, Title: Metabolic activation of carcinogenic ethylbenzene leads to oxidative DNA damage, Authors: Midorikawa,K.; Uchida,T.; Okamoto,Y.; Toda,C.; Sakai,Y.; Ueda,K.; Hiraku,Y.; Murata,M.; Kawanishi,S.; Kojima,N., Journal: Chemico-Biological Interactions, PubYear: 2004, ISSN: 0009-2797, DOI: 10.1016/j.cbi.2004.09.020, PII: S0009-2797(04)00129-2, PMID: 15560893, Reference: Metabolic activation of carcinogenic ethylbenzene leads to oxidative DNA damage, Midorikawa,K.; Uchida,T. et al., (2004), Chemico-Biological Interactions, info:pmid/15560893#body:103</p>
<p>MolSynthesis (unknown) 2-butanone ---> ethanol</p>	<p>[1] "... cultures as either the inducer compound only (induced conditions, I) or both inducer and repressor compounds simultaneously (repressed conditions, IG</p>	<p>Source: Medscan, Title: Onset of carbon catabolite repression in Aspergillus nidulans. Parallel involvement of hexokinase and glucokinase in sugar signaling., Authors: Flipphi,M.;van de Vondervoort,P.J.; Ruijter,G.J.; Visser,J.; Arst,H.N. Jr; Felenbok,B., MedlineTA: J Biol Chem, PubYear: 2003, ISSN: 0021-9258, PMID: 12519784, Reference: Onset of carbon</p>

Regulation type	Citation	Source
	<p>for D-glucose and IF for D-fructose), as detailed for each of the individual systems under "Experimental Procedures." Growth culture conditions, RNA isolation, and Northern blots were as described under "Experimental Procedures." A, Northern blot analysis of the ethanol utilization pathway, i.e. the alcA and alcR genes induced by 50 mM 2-butanone ..."</p>	<p>catabolite repression in <i>Aspergillus nidulans</i>. Parallel involvement of hexokinase and glucokinase in sugar signaling., Flipphi,M.; van de Vondervoort,P.J. et al., (2003), J Biol Chem, info:pmid/12519784#body:149</p>
<p>MolSynthesis (unknown) ethanol ---> acetone</p>	<p>[1] "resulted in only marginally increased alcohol synthesis and 1.6-fold-decreased acetone production (Fig. 8)."</p>	<p>Source: Medscan, Title: Redox-responsive repressor rex modulates alcohol production and oxidative stress tolerance in <i>Clostridium acetobutylicum</i>, Authors: Zhang,L.; Nie,X.; Sheng,J.; Gu,Y.; Yang,S.; Jiang,W.; Yang,C.; Ravcheev,D.A.; Rodionov,D.A.; Ravcheev,D.A.; Rodionov,D.A., Journal: Journal of Bacteriology, PubYear: 2014, ISSN: 0021-9193, ESN: 1098-5530, DOI: 10.1128/JB.02037-14, EMBASE: 2014974987, PUI: 600790468, Reference: Redox-responsive repressor rex modulates alcohol production and oxidative stress tolerance in <i>Clostridium acetobutylicum</i>, Zhang,L.; Nie,X. et al., (2014), Journal of B a c t e r i o l o g y , info:doi/10.1128/JB.02037-14#cont:471</p>
	<p>[2] "In the , the 4,4-dimethyloxazolidine (compound C) is further transformed via</p>	<p>Source: Medscan, Title: Identification of the degradation pathways of alkanolamines with TiO₂ photocatalysis, Authors: Lu,C.S.; Chen,C.C.; Mai,F.D.; Li,H.K., Journal: Journal of</p>

Regulation type	Citation	Source
	hydrolysis, oxidation of the primary alcohol group, decarboxylation and dealkylation leading to the formation of acetone (compound A) and finally to the mineralization."	Hazardous Materials, PubYear: 2009, ISSN: 0304-3894, DOI: 10.1016/j.jhazmat.2008.09.127, PII: S0304-3894(08)01473-8, PMID: 19013714, Reference: Identification of the degradation pathways of alkanolamines with TiO ₂ photocatalysis, Lu,C.S.: Chen,C.C. et al., (2009), Journal of Hazardous Materials, info:pmid/19013714#body:148
MoISynthesis (positive) acetone --> ethanol	[1] "In the presence of these electron carriers, butanol and ethanol formation were stimulated at the expense of acetone synthesis []."	Source: Medscan, Title: Bioproduction of butanol from biomass: from genes to bioreactors, Authors: Ezeji,T.C.; Qureshi,N.; Blaschek,H.P., Journal: Current Opinion in Biotechnology, PubYear: 2007, ISSN: 0958-1669, DOI: 10.1016/j.copbio.2007.04.002, PII: S0958-1669(07)00051-1, PMID: 17462877, Reference: Bioproduction of butanol from biomass: from genes to bioreactors, Ezeji,T.C.; Qureshi,N. et al., (2007), Current Opinion in Biotechnology, info:pmid/17462877#body:32
	[2] "Butanol and ethanol production was restored without acetone formation, but at reduced levels compared to the wild-type ATCC 824 strain, while large amounts ..."	Source: Medscan, Title: Disruption of the acetate kinase (ack) gene of Clostridium acetobutylicum results in delayed acetate production, Authors: Kuit,W.; López-Contreras,A.M.; Eggink,G.; Minton,N.P., Journal: Applied Microbiology and Biotechnology, PubYear: 2012, ISSN: 0175-7598, ESSN: 1432-0614, DOI: 10.1007/s00253-011-3848-4, EMBASE: 2012357626, PUI: 51815880, PMID: 22249720, Reference: Disruption of the acetate kinase (ack) gene of Clostridium acetobutylicum results in delayed acetate production, Kuit,W.; López-Contreras,A.M. et al., (2012), Applied Microbiology and Biotechnology, info:pmid/22249720#cont:27

Regulation type	Citation	Source
	[3] "Inhibition of glucose fermentation by ethanol (4%) in the wild-type strain was reversed by addition of acetone (1%), which lowered H ₂ and ethanol production while increasing isopropanol and acetate production."	Source: Medscan, Title: Ethanol production by thermophilic bacteria: biochemical basis for ethanol and hydrogen tolerance in <i>Clostridium thermohydrosulfuricum</i> ., Authors: Lovitt,R.W.; Shen,G.J.; Zeikus,J.G., MedlineTA: J Bacteriol, PubYear: 1988, ISSN: 0021-9193, DOI: 10.1128/jb.170.6.2809-2815.1988, PMID: 3372483, Reference: Ethanol production by thermophilic bacteria: biochemical basis for ethanol and hydrogen tolerance in <i>Clostridium thermohydrosulfuricum</i> ., Lovitt,R.W.; Shen,G.J. et al., (1988), J Bacteriol, info:pmid/3372483#abs:3
MoISynthesis (unknown) ethanol ---> xylene	[1] "Lag periods for benzene, toluene, and xylenes degradation increased with the initial ethanol concentrations because ethanol removal was required prior to benzene, toluene, and xylenes degradation, and this took longer for higher ethanol concentrations."	Source: Medscan, Title: The influence of the gasoline oxygenate ethanol on aerobic and anaerobic BTX biodegradation, Authors: Corseuil,H.X.; Hunt,C.S.; Ferreira dos Santos,R.C.; Alvarez,P.J.J., Journal: Water Research, PubYear: 1998, ISSN: 0043-1354, DOI: 10.1016/S0043-1354(97)00438-7, PII: S0043-1354(97)00438-7, TextMods: 16: 'BTX' -> 'benzene, toluene, and xylenes' 154: 'BTX' -> 'benzene, toluene, and xylenes', Reference: The influence of the gasoline oxygenate ethanol on aerobic and anaerobic BTX biodegradation, Corseuil,H.X.; Hunt,C.S. et al., (1998), Water Research, info:doi/10.1016/S0043-1354(97)00438-7#body:87
	[2] "The presence of ethanol in gasoline therefore could result in a lag in benzene, toluene, ethylbenzene and xylenes degradation and ultimately might elongate benzene,	Source: Medscan, Title: Aerobic biodegradation of iso-butanol and ethanol and their relative effects on BTEX biodegradation in aquifer materials, Authors: Schaefer,C.E.; Yang,X.; Pelz,O.; Tsao,D.T.; Streger,S.H.; Steffan,R.J., Journal: Chemosphere, PubYear: 2010, ISSN: 0045-6535, DOI: 10.1016/j.chemosphere.2010.09.003, PII:

Regulation type	Citation	Source
	toluene, ethylbenzene and xylenes plumes ()."	S0045-6535(10)01000-3, PMID: 20875664, TextMods: 71: 'BTEX' -> 'benzene, toluene, ethylbenzene and xylenes' 156: 'BTEX' -> 'benzene, toluene, ethylbenzene and xylenes', Reference: Aerobic biodegradation of iso-butanol and ethanol and their relative effects on BTEX biodegradation in aquifer materials, Schaefer,C.E.; Yang,X. et al., (2010), Chemosphere, info:pmid/20875664#body:10
MolSynthesis (unknown) ethanol ---> styrene	[1] "As expected, metabolic data showed that ethanol alters styrene metabolism and can therefore be considered a modifying factor of styrene toxicokinetics."	CellType: outer auditory hair cell, Source: Medscan, Title: Combined effects of exposure to styrene and ethanol on the auditory function in the rat., Authors: Loquet,G.; Campo,P.; Lataye,R.; Cossec,B.; Bonnet,P., MedlineTA: Hear Res, PubYear: 2000, ISSN: 0378-5955, DOI: 10.1016/s0378-5955(00)00151-9, PMID: 10978834, Reference: Combined effects of exposure to styrene and ethanol on the auditory function in the rat., Loquet,G.; Campo,P. et al., (2000), Hear Res, info:pmid/10978834#abs:6
	[2] "In this study the mercapturic acid diastereoisomers were measured in the urine of rats exposed to styrene in combination with ethanol, a good inducer of styrene metabolism."	Tissue: urine, Organism: Rattus norvegicus, Source: Medscan, Title: Urinary mercapturic acid diastereoisomers in rats subchronically exposed to styrene and ethanol., Authors: Coccini,T.; Maestri,L.; Robustelli della Cuna,F.S.; Bin,L.; Costa,L.G.; Manzo,L., MedlineTA: Arch Toxicol, PubYear: 1996, ISSN: 0340-5761, DOI: 10.1007/s002040050334, PMID: 8896719, Reference: Urinary mercapturic acid diastereoisomers in rats subchronically exposed to styrene and ethanol., Coccini,T.; Maestri,L. et al., (1996), Arch Toxicol, info:pmid/8896719#abs:4
	[3] " Previous studies have indicated	Organ: brain, Source: Medscan, Title: Effect of subchronic ethanol ingestion on

Regulation type	Citation	Source
	that ethanol may affect styrene metabolism and toxicity in target tissues (e.g. brain)."	styrene-induced damage to the tracheal and pulmonary epithelium of the rat., Authors: Coccini,T.; Fenoglio,C.; Maestri,L.; Costa,L.G.; Manzo,L., MedlineTA: J Appl Toxicol, PubYear: 1998, ISSN: 0260-437X, DOI: 10.1002/(sici)1099-1263(1998090)18:5<349::aid-jat520>3.0.co;2-w, PMID: 9804435, Reference: Effect of subchronic ethanol ingestion on styrene-induced damage to the tracheal and pulmonary epithelium of the rat., Coccini,T.; Fenoglio,C. et al., (1998), J Appl Toxicol, info:pmid/9804435#abs:1
MoISynthesis (positive) ethanol --> toluene	[1] " Ethanol enhanced toluene degradation in all three microcosms, even though it was preferentially degraded."	Source: Medscan, Title: The influence of the gasoline oxygenate ethanol on aerobic and anaerobic BTX biodegradation, Authors: Corseuil,H.X.; Hunt,C.S.; Ferreira dos Santos,R.C.; Alvarez,P.J.J., Journal: Water Research, PubYear: 1998, ISSN: 0043-1354, DOI: 10.1016/S0043-1354(97)00438-7, PII: S0043-1354(97)00438-7, Reference: The influence of the gasoline oxygenate ethanol on aerobic and anaerobic BTX biodegradation, Corseuil,H.X.; Hunt,C.S. et al., (1998), Water Research, info:doi/10.1016/S0043-1354(97)00438-7#body:126
	[2] " Ethanol treatment influenced toluene metabolism mainly at low exposure concentrations."	Source: Medscan, Title: Effects of ethanol and phenobarbital treatments on the pharmacokinetics of toluene in rats., Authors: Wang,R.S.; Nakajima,T., MedlineTA: Br J Ind Med, PubYear: 1992, ISSN: 0007-1072, DOI: 10.1136/oem.49.2.104, PMID: 1536817, Reference: Effects of ethanol and phenobarbital treatments on the pharmacokinetics of toluene in rats., Wang,R.S.; Nakajima,T., (1992), Br J Ind Med, info:pmid/1536817#abs:2

Regulation type	Citation	Source
	<p>[3] "At two ethanol spill sites, concentrations of ethanol greater than 42 mg/L inhibited the anaerobic degradation of toluene."</p>	<p>Source: Medscan, Title: Effect of Biofuels on Biodegradation of Benzene and Toluene at Gasoline Spill Sites., Authors: Wilson,J.T.; Adair,C.; White,H.; Howard,R.L., MedlineTA: Ground Water Monit Remediat, PubYear: 2016, ISSN: 1069-3629, DOI: 10.1111/gwmmr.1218710.1111/gwmmr.12187, PMID: 32699493, Reference: Effect of Biofuels on Biodegradation of Benzene and Toluene at Gasoline Spill Sites., Wilson,J.T.; Adair,C. et al., (2016), Ground Water Monit Remediat, info:pmid/32699493#abs:5</p>
<p>MolSynthesis (negative) xylene --- styrene</p>	<p>[1] "The extremely low xylene content of the ethylbenzene product permits the production of the highest-purity styrene monomer and lowers the costs in the styrene production unit."</p>	<p>Source: Medscan, Title: Synthetic zeolites and other microporous oxide molecular sieves., Authors: Sherman,J.D., MedlineTA: Proc Natl Acad Sci U S A, PubYear: 1999, ISSN: 0027-8424, PMID: 10097059, Reference: Synthetic zeolites and other microporous oxide molecular sieves., Sherman,J.D., (1999), Proc Natl Acad Sci U S A, info:pmid/10097059#body:137</p>
<p>MolSynthesis (positive) styrene --> ethylbenzene</p>	<p>[1] "... based on the literature that hydrazine undergoes oxidation to diimide^{16,17} which transfers hydrogen to styrene resulting in the formation of ethylbenzene ..."</p>	<p>Source: Medscan, Title: Reduction of alkenes catalyzed by copper nanoparticles supported on diamond nanoparticles, Authors: Dhakshinamoorthy,A.; Navalon,S.; Sempere,D.; Alvaro,M.; Garcia,H., Journal: Chemical Communications, PubYear: 2013, ISSN: 1359-7345, ESSN: 1364-548X, DOI: 10.1039/c3cc39011j, EMBASE: 2013223875, PUI: 368681009, PMID: 23407720, Reference: Reduction of alkenes catalyzed by copper nanoparticles supported on diamond nanoparticles, Dhakshinamoorthy,A.; Navalon,S. et al., (2013), Chemical Communications, info:pmid/23407720#cont:82</p>

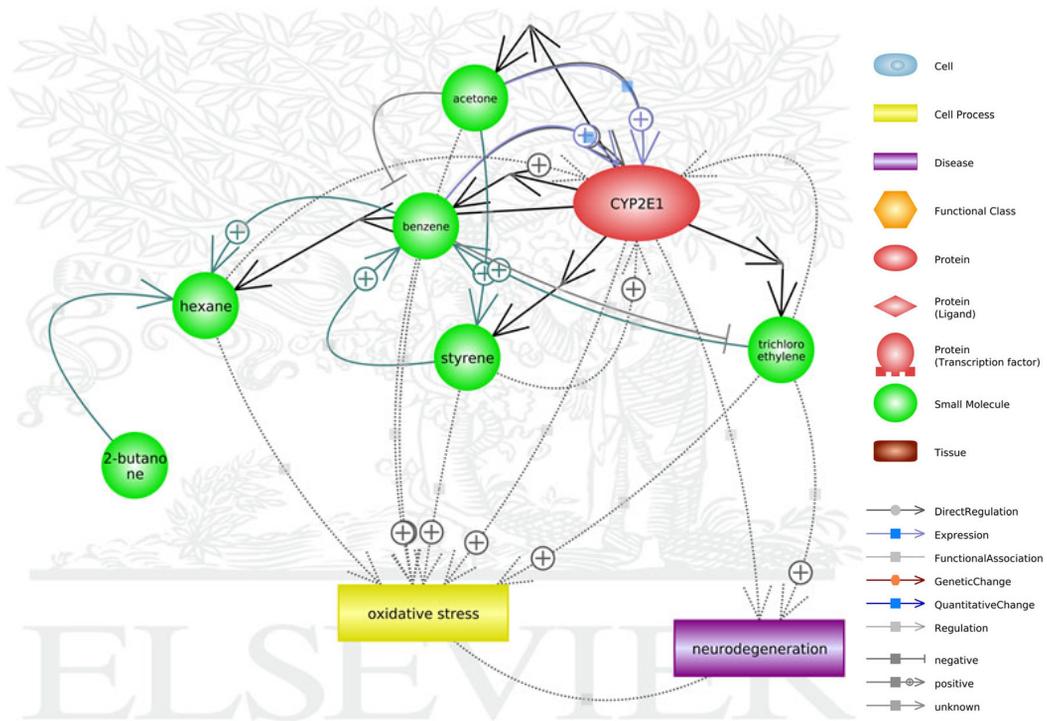
Regulation type	Citation	Source
MoISynthesis (unknown) toluene ---> styrene	[1] "The estimated interaction parameters indicated that the degradation of benzene was substantially inhibited in the presence of styrene, whereas the degradation of styrene was strongly stimulated by toluene."	Source: Medscan, Title: Kinetics and simulations of substrate interactions during the biodegradation of benzene, toluene, p-xylene and styrene., Authors: Song,J.; Shin,S.; Jang,H.S.; Hwang,S.J., MedlineTA: J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng, PubYear: 2012, ESSN: 1532-4117, DOI: 10.1080/10934529.2012.667320, PMID: 22486672, Reference: Kinetics and simulations of substrate interactions during the biodegradation of benzene, toluene, p-xylene and styrene., Song,J.; Shin,S. et al., (2012), J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng, info:pmid/22486672#abs:7
	[2] "Although toluene promoted the degradation of styrene, a lower rate of toluene degradation occurred when styrene was present."	Source: Medscan, Title: Biodegradation and biotransformation of groundwater pollutant mixtures by Mycobacterium vaccae., Authors: Burbach,B.L.; Perry,J.J., MedlineTA: Appl Environ Microbiol, PubYear: 1993, ISSN: 0099-2240, PMID: 8476280, Reference: Biodegradation and biotransformation of groundwater pollutant mixtures by Mycobacterium vaccae., Burbach,B.L.; Perry,J.J., (1993), Appl Environ Microbiol, info:pmid/8476280#abs:8
MoISynthesis (negative) toluene --- xylene	[1] "The presence of xylene increased the rate of toluene consumption and the presence of toluene improved the rate of xylene degradation."	Source: Medscan, Title: Degradation of toluene and xylene by Rhodococcus cells, Authors: de Carvalho,C.C.C.R.; Fatal,V.; Alves,S.S.;da Fonseca,M.M.R., Journal: Journal of Biotechnology, PubYear: 2007, ISSN: 0168-1656, DOI: 10.1016/j.jbiotec.2007.07.174, PII: S0168-1656(07)00634-7, Reference: Degradation of toluene and xylene by Rhodococcus cells, de Carvalho,C.C.C.R.;

Regulation type	Citation	Source
		Fatal,V. et al., (2007), Journal of Biotechnology, info:doi/10.1016/j.jbiotec.2007.07.174#body:6
	[2] "Ethylbenzene was shown to be the most potent inhibitor of BTEX degradation. p-xylene also inhibited the degradation of benzene, toluene, and ethylbenzene, whereas the presence of either benzene or toluene enhanced the degradation of ethylbenzene and the xylenes."	Source: Medscan, Title: Microbial degradation of benzene, toluene, ethylbenzene and xylene isomers (BTEX) contaminated groundwater in Korea., Authors: Chang,S.W.; La,H.J.; Lee,S.J., MedlineTA: Water Sci Technol, PubYear: 2001, ISSN: 0273-1223, PMID: 11724483, Reference: Microbial degradation of benzene, toluene, ethylbenzene and xylene isomers (BTEX) contaminated groundwater in Korea., Chang,S.W.; La,H.J. et al., (2001), Water Sci Technol, info:pmid/11724483#abs:8
	[3] "While xylene could not be utilized as a growth substrate by S. maltophilia T3-c, the presence of toluene resulted in the cometabolic degradation of xylene."	Source: Medscan, Title: Degradation characteristics of toluene, benzene, ethylbenzene, and xylene by Stenotrophomonas maltophilia T3-c., Authors: Lee,E.Y.; Jun,Y.S.; Cho,K.S.; Ryu,H.W., MedlineTA: J Air Waste Manag Assoc, PubYear: 2002, ISSN: 1096-2247, DOI: 10.1080/10473289.2002.10470796, PMID: 12002185, Reference: Degradation characteristics of toluene, benzene, ethylbenzene, and xylene by Stenotrophomonas maltophilia T3-c., Lee,E.Y.; Jun,Y.S. et al., (2002), J Air Waste Manag Assoc, info:pmid/12002185#abs:8
MoISynthesis (unknown) toluene ---> ethylbenzene	[1] "Ethylbenzene was shown to be the most potent inhibitor of BTEX degradation. p-xylene also inhibited the degradation of	Source: Medscan, Title: Microbial degradation of benzene, toluene, ethylbenzene and xylene isomers (BTEX) contaminated groundwater in Korea., Authors: Chang,S.W.; La,H.J.; Lee,S.J., MedlineTA: Water Sci Technol, PubYear: 2001, ISSN: 0273-1223, PMID: 11724483, Reference:

Regulation type	Citation	Source
	benzene, toluene, and ethylbenzene, whereas the presence of either benzene or toluene enhanced the degradation of ethylbenzene and the xylenes."	Microbial degradation of benzene, toluene, ethylbenzene and xylene isomers (BTEX) contaminated groundwater in Korea., Chang,S.W.; La,H.J. et al., (2001), Water Sci Technol, info:pmid/11724483#abs:8
	[2] "Chang and his colleagues investigated the substrate interactions of Benzene, toluene, ethylbenzene and xylenes by a mixed culture isolated from a gasoline-contaminated site, and demonstrated that the simultaneous presence of benzene and toluene were degraded with a slight inhibitory effect on each other, ethylbenzene was the most potent inhibitor of Benzene, toluene, ethylbenzene and xylenes degradation, the presence of p-xylene inhibited the degradation of benzene, toluene, and ethylbenzene, whereas the presence of either benzene or toluene enhanced the degradation of ethylbenzene and the xylenes."	Source: Medscan, Title: Substrate interactions during anaerobic biodegradation of BTEX by the mixed cultures under nitrate reducing conditions, Authors: Dou,J.; Liu,X.; Hu,Z., Journal: Journal of Hazardous Materials, PubYear: 2008, ISSN: 0304-3894, DOI: 10.1016/j.jhazmat.2008.01.075, PII: S0304-3894(08)00149-0, PMID: 18325662, TextMods: 68: 'BTEX' -> 'Benzene, toluene, ethylbenzene and xylenes' 352: 'BTEX' -> 'Benzene, toluene, ethylbenzene and xylenes', Reference: Substrate interactions during anaerobic biodegradation of BTEX by the mixed cultures under nitrate reducing conditions, Dou,J.; Liu,X. et al., (2008), Journal of Hazardous Materials, info:pmid/18325662#body:13

Regulation type	Citation	Source
<p>MoISynthesis (unknown) ethylbenzene ---> toluene</p>	<p>[1] "The specific degradation rate of toluene was increased by the presence of benzene, ethylbenzene, or xylene in binary mixtures."</p>	<p>Source: Medscan, Title: Degradation characteristics of toluene, benzene, ethylbenzene, and xylene by <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> T3-c., Authors: Lee,E.Y.; Jun,Y.S.; Cho,K.S.; Ryu,H.W., MedlineTA: J Air Waste Manag Assoc, PubYear: 2002, ISSN: 1096-2247, DOI: 10.1080/10473289.2002.10470796, PMID: 12002185, Reference: Degradation characteristics of toluene, benzene, ethylbenzene, and xylene by <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> T3-c., Lee,E.Y.; Jun,Y.S. et al., (2002), J Air Waste Manag Assoc, info:pmid/12002185#abs:9</p>
	<p>[2] "Ethylbenzene exposure selectively induced aminopyrine demethylation, aniline hydroxylation, N,N-dimethylnitrosamine N-demethylation and aliphatic hydroxylation of toluene in females."</p>	<p>Source: Medscan, Title: Ethylbenzene-mediated induction of cytochrome P450 isozymes in male and female rats., Authors: Sequeira,D.J.; Eyer,C.S.; Cawley,G.F.; Nick,T.G.; Backes,W.L., MedlineTA: Biochem Pharmacol, PubYear: 1992, ISSN: 0006-2952, DOI: 10.1016/0006-2952(92)90382-s, PMID: 1417939, TextMods: 132: '(DMNA)' -> ", Reference: Ethylbenzene-mediated induction of cytochrome P450 isozymes in male and female rats., Sequeira,D.J.; Eyer,C.S. et al., (1992), Biochem Pharmacol, info:pmid/1417939#abs:10</p>

3. 건설업 중 도장 공정 화학물질 대표 AOP 및 혼합물질 상호기전(AOP 260 관련)



Regulation type	Citation	Source
Regulation (unknown) CYP2E1 ---> neurodegeneration	[1] "CYP2E1 is also thought to have a role in neurodegeneration and has been postulated to have a causal association with Parkinson's disease ()."	Organ: nigrostriatal system, Organism: Rattus norvegicus, Source: Medscan, Title: Regional and cellular distribution of CYP2E1 in monkey brain and its induction by chronic nicotine, Authors: Joshi,M.; Tyndale,R.F., Journal: Neuropharmacology, PubYear: 2006, ISSN: 0028-3908, DOI: 10.1016/j.neuropharm.2005.11.001, PII: S0028-3908(05)00386-2, PMID: 16368115, Reference: Regional and cellular distribution of

Regulation type	Citation	Source
		CYP2E1 in monkey brain and its induction by chronic nicotine, Joshi,M.; Tyndale,R.F., (2006), <i>N e u r o p h a r m a c o l o g y</i> , info:pmid/16368115#body:130
	[2] "1-methyl-4-phenyl tetrahydropyridinium administration results in striatal reduction of d o p a m i n e (dopaminergic) to 45.0%, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid to 46.6% and homovanillic acid to 59.7%; however, combined treatment of diallyl sulfide + 1-methyl-4-phenyl tetrahydropyridinium was found to enhance the reduction in d o p a m i n e r g i c , 3,4-dihydroxyphenylacetic acid and homovanillic acid, which shows that CYP2E1 inhibitors augment selective dopaminergic neuronal degeneration ()."	Organ: corpus striatum, Source: Medscan, Title: Status of antioxidant defense system and expression of toxicant responsive genes in striatum of maneb- and paraquat-induced Parkinson's disease phenotype in mouse: Mechanism of neurodegeneration, Authors: Patel,S.; Singh,V.; Kumar,A.; Gupta,Y.K.; Singh,M.P., Journal: Brain Research, PubYear: 2006, ISSN: 0006-8993, DOI: 10.1016/j.brainres.2006.01.060, PII: S0006-8993(06)00175-2, PMID: 16510128, TextMods: 0: 'MPTP' -> '1-methyl-4-phenyl tetrahydropyridinium' 97: 'DA' -> 'dopaminergic' 262: 'MPTP' -> '1-methyl-4-phenyl tetrahydropyridinium' 339: 'DA' -> 'dopaminergic' 152: '(DOPAC)' -> " 345: 'DOPAC' -> '3,4-dihydroxyphenylacetic acid' 183: '(HVA)' -> " 374: 'HVA' -> 'homovanillic acid' 240: '(DAS)' -> ", Reference: Status of antioxidant defense system and expression of toxicant responsive genes in striatum of maneb- and paraquat-induced Parkinson's disease phenotype in mouse: Mechanism of neurodegeneration, Patel,S.; Singh,V. et al., (2006), Brain Research, info:pmid/16510128#body:19
	[3] "As Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder, both the APOE and CYP2E1 genes that are involved in	Source: Medscan, Title: APOE and CYP2E1 polymorphisms, alcohol consumption, and Parkinson's disease in a Japanese population., Authors: Kiyohara,C.; Miyake,Y.; Koyanagi,M.; Fujimoto,T.; Shirasawa,S.; Tanaka,K.; Fukushima,W.; Sasaki,S.; Tsuboi,Y.; Yamada,T.;

Regulation type	Citation	Source
	neurodegeneration by oxidative stress may be associated with Parkinson's disease risk."	Oeda,T.; Miki,T.; Kawamura,N.; Sakae,N.; Fukuyama,H.; Hirota,Y.; Nagai,M., MedlineTA: J Neural Transm (Vienna), PubYear: 2011, ESSN: 1435-1463, DOI: 10.1007/s00702-011-0612-y10.1007/s00702-011-0612-y, PMID: 21360299, TextMods: 23: '(PD)' -> " 169: 'PD' -> 'Parkinson\'s disease', Reference: APOE and CYP2E1 polymorphisms, alcohol consumption, and Parkinson's disease in a Japanese population., Kiyohara,C.; Miyake,Y. et al., (2011), J Neural Transm (Vienna), info:pmid/21360299#abs:3
Regulation (positive) CYP2E1 --> oxidative stress	[1] "Ahmad I, Shukla S, Singh D, Chauhan AK, Kumar V, Singh BK, Patel DK, Pandey HP, Singh C (2014) cytochrome P4502E1-mediated oxidative stress regulates heme oxygenase 1 and GST expression in maneb- and paraquat-treated rat polymorphonuclear leukocytes."	CellType: neutrophil, Organism: Rattus norvegicus, Source: Medscan, Title: The Bidirectional Effect of Defective ALDH2 Polymorphism and Disease Prevention, Authors: Matsumoto,A., Journal: Advances in Experimental Medicine and Biology, PubYear: 2019, ISSN: 0065-2598, ESSN: 2214-8019, DOI: 10.1007/978-981-13-6260-6_4, EMBASE: 20190577827, PUI: 628893711, Reference: The Bidirectional Effect of Defective ALDH2 Polymorphism and Disease Prevention, Matsumoto,A., (2019), Advances in Experimental Medicine and Biology, info:doi/10.1007/978-981-13-6260-6_4#cont: 164
	[2] "Correction to: CYP2E1-mediated oxidative stress regulates HO-1 and GST expression in maneb- and paraquat-treated rat polymorphonuclear leukocytes"	CellType: neutrophil, Organism: Rattus norvegicus, Source: Medscan, Title: Correction to: CYP2E1-mediated oxidative stress regulates HO-1 and GST expression in maneb- and paraquat-treated rat polymorphonuclear leukocytes (Molecular and Cellular Biochemistry, (2014), 393, 1-2, (209-222), 10.1007/s11010-014-2062-y), Authors: Ahmad,I.; Shukla,S.; Singh,D.; Chauhan,A.K.;

Regulation type	Citation	Source
		<p>Kumar,V.; Singh,B.K.; Patel,D.K.; Singh,C.; Singh,D.; Chauhan,A.K.; Kumar,V.; Singh,C.; Pandey,H.P., Journal: Molecular and Cellular Biochemistry, PubYear: 2019, ISSN: 0300-8177, ESN: 1573-4919, DOI: 10.1007/s11010-019-03587-8, EMBASE: 20190515131, PUI: 2002305676, Reference: Correction to: CYP2E1-mediated oxidative stress regulates HO-1 and GST expression in maneb- and paraquat-treated rat polymorphonuclear leukocytes (Molecular and Cellular Biochemistry, (2014), 393, 1-2, (209-222), 10.1007/s11010-014-2062-y), Ahmad,I.; Shukla,S. et al., (2019), Molecular and Cellular Biochemistry, info:doi/10.1007/s11010-019-03587-8#cont:3</p>
	<p>[3] "Many studies showed that cytochrome P450 2E1 over expression results in an increased liver oxidative stress [38]."</p>	<p>Organ: liver, Source: Medscan, Title: Protective Effects of Salidroside on Lead Acetate-induced Oxidative Stress and Hepatotoxicity in Sprague-Dawley Rats, Authors: Chen,C.; Lin,B.; Zheng,H.; Qi,S.; He,J.; Qi,S., Journal: Biological Trace Element Research, PubYear: 2019, ISSN: 0163-4984, ESN: 1559-0720, DOI: 10.1007/s12011-019-1635-8, EMBASE: 20190060583, PUI: 626112424, Reference: Protective Effects of Salidroside on Lead Acetate-induced Oxidative Stress and Hepatotoxicity in Sprague-Dawley Rats, Chen,C.; Lin,B. et al., (2019), Biological Trace Element Research, info:doi/10.1007/s12011-019-1635-8#cont:200</p>
<p>Functional Association (unknown) neurodegeneration ----</p>	<p>[1] "Astrocytes differentiated from human ESCs and iPSC have been used to</p>	<p>CellType: astrocyte, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Astrocyte alterations in neurodegenerative pathologies and their modeling in human induced pluripotent stem</p>

Regulation type	Citation	Source
oxidative stress	screen compound libraries aiming at identification of molecules that could counteract oxidative stress, a common denominator in neurodegeneration [220]."	cell platforms, Authors: Oksanen,M.; Lehtonen,S.; Jaronen,M.; Goldsteins,G.; Hämäläinen,R.H.; Koistinaho,J.; Lehtonen,S.; Koistinaho,J., Journal: Cellular and Molecular Life Sciences, PubYear: 2019, ISSN: 1420-682X, ESN: 1420-9071, DOI: 10.1007/s00018-019-03111-7, EMBASE: 20190284746, PUI: 627388826, Reference: Astrocyte alterations in neurodegenerative pathologies and their modeling in human induced pluripotent stem cell platforms, Oksanen,M.; Lehtonen,S. et al., (2019), Cellular and Molecular Life Sciences, info:doi/10.1007/s00018-019-03111-7#cont:444
	[2] "level—It is hypothesized that oxidative stress, which is provoked by iron metabolism, is one of the most important cause of neurodegeneration (Mandel et al. 2003)."	CellType: astrocyte, Source: Medscan, Title: Neuroprotection in Parkinson's disease: facts and hopes, Authors: Salamon,A.; Zádori,D.; Szpisjak,L.; Klivényi,P.; Vécsei,L.; Vécsei,L., Journal: Journal of Neural Transmission, PubYear: 2020, ISSN: 0300-9564, ESN: 1435-1463, DOI: 10.1007/s00702-019-02115-8, EMBASE: 20190898269, PUI: 2003830029, Reference: Neuroprotection in Parkinson's disease: facts and hopes, Salamon,A.; Zádori,D. et al., (2020), Journal of Neural Transmission, info:doi/10.1007/s00702-019-02115-8#cont:42
	[3] "Therefore, oxidative damage is the preliminary preparer of demyelination and neurodegeneration [6, 10, 12, 13, 17]."	Tissue: vascular endothelium, Organ: central nervous system, CellType: monocyte, Source: Medscan, Title: Relationship between thiol-disulphide homeostasis and visual evoked potentials in patients with multiple sclerosis, Authors: Vural,G.; Gümüşyayla,Ş.; Deniz,O.; Neşelioğlu,S.; Erel,Ö., Journal: Neurological Sciences, PubYear: 2019, ISSN: 1590-1874,

Regulation type	Citation	Source
		ESN: 1590-3478, DOI: 10.1007/s10072-018-3660-3, EMBASE: 20180851571, PUI: 625313682, Reference: Relationship between thiol-disulphide homeostasis and visual evoked potentials in patients with multiple sclerosis, Vural,G.; Gümüşyayla,Ş. et al., (2019), Neurological S c i e n c e s , info:doi/10.1007/s10072-018-3660-3#cont:102
DirectRegulation (p o s i t i v e) acetone --> CYP2E1 Mechanism: d i r e c t interaction	[1] "Acetone is a strong inducer of CYP2E1, which may α -hydroxylate NNK."	Source: Medscan, Title: The profile of urinary metabolites of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butano ne in rats is determined by its pulmonary metabolism, Authors: Schneider,T.; Frei,E.; Wiessler,M., Journal: Chemico-Biological Interactions, PubYear: 1999, ISSN: 0009-2797, DOI: 10.1016/S0009-2797(99)00083-6, PII: S0009-2797(99)00083-6, PMID: 10362230, Reference: The profile of urinary metabolites of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butano ne in rats is determined by its pulmonary metabolism, Schneider,T.; Frei,E. et al., (1999), Chemico-Biological Interactions, info:pmid/10362230#body:13
	[2] "Ethanol and other CYP2E1 ligands such as acetone and 4-methylpyrazole increase levels of CYP2E1 largely by stabilizing the enzyme against degradation (Song et al., 1986; Koop and Tierney, 1990)."	Source: Medscan, Title: Sodium salicylate increases CYP2E1 levels and enhances arachidonic acid toxicity in HepG2 cells and cultured rat hepatocytes., Authors: Wu,D.; Cederbaum,A.I., MedlineTA: Mol Pharmacol, PubYear: 2001, ISSN: 0026-895X, PMID: 11259624, Reference: Sodium salicylate increases CYP2E1 levels and enhances arachidonic acid toxicity in HepG2 cells and cultured rat hepatocytes., Wu,D.; Cederbaum,A.I., (2001), Mol Pharmacol, info:pmid/11259624#body:233

Regulation type	Citation	Source
	<p>[3] "We previously reported that acetone, an inducer of CYP2E1, enhances hepatic uroporphyrin accumulation in mice treated with iron dextran (Fe) and 5-aminolevulinic acid."</p>	<p>Organ: liver, Source: Medscan, Title: Relative roles of CYP2E1 and CYP1A2 in mouse uroporphyrin caused by acetone., Authors: Sinclair,P.R.; Gorman,N.; Walton,H.S.; Bement,W.J.; Szakacs,J.; Gonzalez,F.J.; Dalton,T.P.; Nebert,D.W.; Sinclair,J.F., MedlineTA: Arch Biochem Biophys, PubYear: 2000, ISSN: 0003-9861, DOI: 10.1006/abbi.2000.2124, PMID: 11368328, TextMods: 167: '(ALA)' -> ", Reference: Relative roles of CYP2E1 and CYP1A2 in mouse uroporphyrin caused by acetone., Sinclair,P.R.; Gorman,N. et al., (2000), Arch Biochem Biophys, info:pmid/11368328#abs:2</p>
<p>Expression (positive) acetone --> CYP2E1</p>	<p>[1] "These results also show that acetone induces the expression of CYP2E1 at both the mRNA and protein levels in rat nasal and lung tissues."</p>	<p>Tissue: lung parenchyma, Organ: nose, Organism: Rattus norvegicus, Source: Medscan, Title: Effect of methacrylonitrile on cytochrome P-450 2E1 (CYP2E1) expression in male F344 rats., Authors: Wang,H.; Chanas,B.; Ghanayem,B.I., MedlineTA: J Toxicol Environ Health A, PubYear: 2002, ISSN: 1528-7394, DOI: 10.1080/15287390252807984, PMID: 11939710, Reference: Effect of methacrylonitrile on cytochrome P-450 2E1 (CYP2E1) expression in male F344 rats., Wang,H.; Chanas,B. et al., (2002), J Toxicol Environ Health A, info:pmid/11939710#abs:14</p>
	<p>[2] "Acetone is one of the common inducers of CYP2E1 expression in rat, rabbit and mice hepatocytes."</p>	<p>CellType: hepatocyte, Organism: Oryctolagus cuniculus, Source: Medscan, Title: Cytochrome P450IIE1 (CYP2E1) is induced by skatole and this induction is blocked by androstenone in isolated pig hepatocytes, Authors: Doran,E.; Whittington,F.W.; Wood,J.D.; McGivan,J.D., Journal: Chemico-Biological Interactions, PubYear: 2002, ISSN: 0009-2797, DOI: 10.1016/S0009-2797(02)00015-7, PII:</p>

Regulation type	Citation	Source
		S0009-2797(02)00015-7, PMID: 12044562, Reference: Cytochrome P450IIE1 (CYP2E1) is induced by skatole and this induction is blocked by androstenone in isolated pig hepatocytes, Doran,E.; Whittington,F.W. et al., (2002), Chemic-Biological Interactions, info:pmid/12044562#body:47
	[3] "Cytochrome P450 2E1 expression in the rat liver is increased following exposure to alcohol, acetone, pyridine, isoniazid and other chemicals."	Organ: liver, Organism: Rattus norvegicus, Source: Medscan, Title: Oxidative damage to the hepatocellular proteins after chronic ethanol intake in the rat, Authors: Abraham,P.; Wilfred,G.; Ramakrishna,B., Journal: Clinica Chimica Acta, PubYear: 2002, ISSN: 0009-8981, DOI: 10.1016/S0009-8981(02)00279-6, PII: S0009-8981(02)00279-6, PMID: 12367775, Reference: Oxidative damage to the hepatocellular proteins after chronic ethanol intake in the rat, Abraham,P.; Wilfred,G. et al., (2002), Clinica Chimica Acta, info:pmid/12367775#body:118
ChemicalReaction on CYP2E1 →→ acetone	[1] "It has been shown that CYP2E1-mediated metabolism of acetone is an important energy source for gluconeogenesis during prolonged fasting."	Tissue: blood, Source: Medscan, Title: Role of CYP2E1 in ketone-stimulated insulin release in pancreatic B-cells, Authors: Murdock,D.J.L.; Clarke,J.; Flatt,P.R.; Barnett,Y.A.; Barnett,C.R., Journal: Biochemical Pharmacology, PubYear: 2004, ISSN: 0006-2952, DOI: 10.1016/j.bcp.2003.10.011, PII: S0006-2952(03)00825-6, Reference: Role of CYP2E1 in ketone-stimulated insulin release in pancreatic B-cells, Murdock,D.J.L.; Clarke,J. et al., (2004), Biochemical Pharmacology, info:doi/10.1016/j.bcp.2003.10.011#body:167
	[2] "Furthermore, in vivo acetone induces nephrotoxicity in rodents and is also a well-established	Organ: kidney, Organism: Mus musculus, Source: Medscan, Title: A 3-D organoid kidney culture model engineered for high-throughput nephrotoxicity assays, Authors: Astashkina,A.I.; Mann,B.K.; Prestwich,G.D.; Grainger,D.W.,

Regulation type	Citation	Source
	substrate for CYP2E1 biotransformation."	Journal: Biomaterials, PubYear: 2012, ISSN: 0142-9612, DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.02.063, PII: S0142-9612(12)00268-2, Reference: A 3-D organoid kidney culture model engineered for high-throughput nephrotoxicity assays, Astashkina,A.I.; Mann,B.K. et al., (2012), B i o m a t e r i a l s , info:doi/10.1016/j.biomaterials.2012.02.063#body:212
	[3] "Acetone is both an inducer and a substrate of CYP2E1."	Organ: liver, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Metabolism of Alcohol, Authors: Lieber,C.S., Journal: Clinics in Liver Disease, PubYear: 2005, ISSN: 1089-3261, DOI: 10.1016/j.cld.2004.10.005, PII: S1089-3261(04)00116-3, Reference: Metabolism of Alcohol, Lieber,C.S., (2005), Clinics in Liver Disease, info:doi/10.1016/j.cld.2004.10.005#body:106
ChemicalReaction on CYP2E1 →→ benzene	[1] "Benzene is primarily metabolized by CYP2E1 to a variety of metabolites, some of them reactive quinones."	Source: Medscan, Title: Linking exposure to environmental pollutants with biological effects, Authors: Sørensen,M.; Autrup,H.; Møller,P.; Hertel,O.; Jensen,S.S.; Vinzents,P.; Knudsen,L.E.; Loft,S., Journal: Mutation Research-Reviews in Mutation Research, PubYear: 2003, ISSN: 1383-5742, DOI: 10.1016/j.mrrev.2003.06.010, PII: S1383-5742(03)00089-9, Reference: Linking exposure to environmental pollutants with biological effects, Sørensen,M.; Autrup,H. et al., (2003), Mutation Research-Reviews in Mutation Research, info:doi/10.1016/j.mrrev.2003.06.010#body:241
	[2] "In fact CYP2E1 activity may be decreased due to competitive inhibition by	Source: Medscan, Title: Ethics in biomonitoring for occupational health, Authors: Manno,M.; Sito,F.; Licciardi,L., Journal: Toxicology Letters, PubYear: 2014, ISSN: 0378-4274, DOI:

Regulation type	Citation	Source
	<p>other solvents, say, benzene or toluene, which are also metabolized by CYP2E1, in which case the test would just be mainly indicative of exposure."</p>	<p>10.1016/j.toxlet.2014.10.004, PII: S0378-4274(14)01376-9, Reference: Ethics in biomonitoring for occupational health, Manno,M.; Sito,F. et al., (2014), Toxicology Letters, info:doi/10.1016/j.toxlet.2014.10.004#body:212</p>
	<p>[3] "O n c e absorbed, benzene is metabolized by CYP 2E1 to yield phenol, hydroquinone , catechol , and 1,2,4-benzenetriol (4)."</p>	<p>Tissue: bone marrow, CellType: stem cell, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: A potential mechanism underlying the increased susceptibility of individuals with a polymorphism in NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) to benzene toxicity., Authors: Moran,J.L.; Siegel,D.; Ross,D., MedlineTA: Proc Natl Acad Sci U S A, PubYear: 1999, ISSN: 0027-8424, PMID: 10393963, Reference: A potential mechanism underlying the increased susceptibility of individuals with a polymorphism in NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) to benzene toxicity., Moran,J.L.; Siegel,D. et al., (1999), Proc Natl Acad Sci U S A, info:pmid/10393963#body:34</p>
<p>Expression (positive) benzene --> CYP2E1</p>	<p>[1] "Benzene was reported to induce the synthesis of cytochrome P-450 2E1 ()."</p>	<p>Organ: liver, Organism: Rattus norvegicus, Source: Medscan, Title: Age-dependent changes in rat liver microsomal membrane structure and functions under benzene treatment, Authors: Sukhodub,A.L.; Padalko,V.I., Journal: Mechanisms of Ageing and Development, PubYear: 1999, ISSN: 0047-6374, DOI: 10.1016/S0047-6374(98)00120-1, PII: S0047-6374(98)00120-1, PMID: 10100155, Reference: Age-dependent changes in rat liver microsomal membrane structure and functions under benzene treatment, Sukhodub,A.L.;</p>

Regulation type	Citation	Source
		Padalko,V.I., (1999), Mechanisms of Ageing and Development, info:pmid/10100155#body:61
	[2] " A c u t e benzene treatment (5 mmol/kg bw) increased both CYP2E1 apo-protein (2-fold) and p - n i t r o p h e n o l hydroxylase activity (1.4-fold) in liver, and CYP2E1 mRNA in both liver (2.2-fold) and peripheral lymphocytes (2.9-fold)."	Organ: liver, CellType: peripheral lymphocyte, Source: Medscan, Title: CYP2E1 regulation by benzene and other small organic chemicals in rat liver and peripheral lymphocytes., Authors: González-Jasso,E.; López,T.; Lucas,D.; Berthou,F.; Manno,M.; Ortega,A.; Albores,A., MedlineTA: Toxicol Lett, PubYear: 2003, ISSN: 0378-4274, DOI: 10.1016/s0378-4274(02)00337-5, PMID: 12919724, TextMods: 112: '(p-NPH)' -> ", Reference: CYP2E1 regulation by benzene and other small organic chemicals in rat liver and peripheral lymphocytes., González-Jasso,E.; López,T. et al., (2003), Toxicol Lett, info:pmid/12919724#abs:2
	[3] "Benzene is known to induce CYP2E1 expression at both the transcriptional and translational levels, as well as in terms of enzymatic activity."	Source: Medscan, Title: Exposure to benzene in various susceptible populations: Co-exposures to 1,3-butadiene and PAHs and implications for carcinogenic risk, Authors: Ruchirawat,M.; Navasumrit,P.; Settachan,D., Journal: Chemic-Biological Interactions, PubYear: 2010, ISSN: 0009-2797, DOI: 10.1016/j.cbi.2009.12.026, PII: S0009-2797(09)00571-7, PMID: 20036649, Reference: Exposure to benzene in various susceptible populations: Co-exposures to 1,3-butadiene and PAHs and implications for carcinogenic risk, Ruchirawat,M.; Navasumrit,P. et al., (2010), Chemic-Biological Interactions, info:pmid/20036649#body:144
DirectRegulation (p o s i t i v e) benzene --> CYP2E1	[1] " A c u t e benzene treatment (5 mmol/kg bw) increased both CYP2E1	Organ: liver, CellType: peripheral lymphocyte, Source: Medscan, Title: CYP2E1 regulation by benzene and other small organic chemicals in rat liver and peripheral lymphocytes., Authors:

Regulation type	Citation	Source
Mechanism: direct interaction	apo-protein (2-fold) and p-nitrophenol hydroxylase activity (1.4-fold) in liver, and CYP2E1 mRNA in both liver (2.2-fold) and peripheral lymphocytes (2.9-fold)."	González-Jasso,E.; López,T.; Lucas,D.; Berthou,F.; Manno,M.; Ortega,A.; Albores,A., MedlineTA: Toxicol Lett, PubYear: 2003, ISSN: 0378-4274, DOI: 10.1016/s0378-4274(02)00337-5, PMID: 12919724, TextMods: 112: '(p-NPH)' -> ", Reference: CYP2E1 regulation by benzene and other small organic chemicals in rat liver and peripheral lymphocytes., González-Jasso,E.; López,T. et al., (2003), Toxicol Lett, info:pmid/12919724#abs:2
	[2] "In this study, we examined the specificity of benzene-induced aneuploidy and the influence of genetic polymorphisms (GSTM1, GSTT1, GSTP1, NAT2, NQO1 and CYP2E1) on chromosomal aberrations."	CellType: lymphocyte, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Chromosomal aberrations in workers exposed to low levels of benzene: association with genetic polymorphisms., Authors: Kim,S.Y.; Choi,J.K.; Cho,Y.H.; Chung,E.J.; Paek,D.; Chung,H.W., MedlineTA: Pharmacogenetics, PubYear: 2004, ISSN: 0960-314X, DOI: 10.1097/01.fpc.0000114751.08559.7b, PMID: 15226677, Reference: Chromosomal aberrations in workers exposed to low levels of benzene: association with genetic polymorphisms., Kim,S.Y.; Choi,J.K. et al., (2004), Pharmacogenetics, info:pmid/15226677#abs:3
	[3] "Both co-exposures - 50 ppm benzene with 50 or 100 ppm toluene - resulted in significantly elevated CYP2E1 activities that did not occur following benzene or toluene exposure alone."	Tissue: urine, CellType: erythrocyte, Source: Medscan, Title: Genotoxicity of intermittent co-exposure to benzene and toluene in male CD-1 mice., Authors: Wetmore,B.A.; Struve,M.F.; Gao,P.; Sharma,S.; Allison,N.; Roberts,K.C.; Letinski,D.J.; Nicolich,M.J.; Bird,M.G.; Dorman,D.C., MedlineTA: Chem Biol Interact, PubYear: 2008, ISSN: 0009-2797, DOI: 10.1016/j.cbi.2008.03.012, PMID: 18455711, Reference:

Regulation type	Citation	Source
		Genotoxicity of intermittent co-exposure to benzene and toluene in male CD-1 mice., Wetmore,B.A.; Struve,M.F. et al., (2008), Chem Biol Interact, info:pmid/18455711#abs:11
Regulation (positive) styrene --> CYP2E1	[1] "In contrast, the styrene and the styrene+ethanol exposures induced a significant increase of CYP2E1 activity, 0.36 nmol/min/mg of protein (P=0.008) and 0.55 nmol/min/mg of protein (P=0.0004), respectively."	Source: Medscan, Title: Combined effects of exposure to styrene and ethanol on the auditory function in the rat, Authors: Loquet,G.; Campo,P.; Lataye,R.; Cossec,B.; Bonnet,P., Journal: Hearing Research, PubYear: 2000, ISSN: 0378-5955, DOI: 10.1016/S0378-5955(00)00151-9, PII: S0378-5955(00)00151-9, PMID: 10978834, Reference: Combined effects of exposure to styrene and ethanol on the auditory function in the rat, Loquet,G.; Campo,P. et al., (2000), Hearing Research, info:pmid/10978834#body:116
	[2] "In the current study, we examined styrene-induced protein adduction in CYP2E1 and the wild-type cell lines."	Organ: airway, Organism: Mus musculus, Source: Medscan, Title: Evidence for cellular protein covalent binding derived from styrene metabolite, Authors: Yuan,W.; Jin,H.; Chung,J.K.; Zheng,J., Journal: Chemico-Biological Interactions, PubYear: 2010, ISSN: 0009-2797, DOI: 10.1016/j.cbi.2010.05.004, PII: S0009-2797(10)00319-4, PMID: 20470765, Reference: Evidence for cellular protein covalent binding derived from styrene metabolite, Yuan,W.; Jin,H. et al., (2010), Chemico-Biological Interactions, info:pmid/20470765#body:169
	[3] "Exposure to organic compounds, such as toluene, xylene, styrene, and ethylbenzene, induces	Tissue: plasma, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Effects of low-level exposure to xenobiotics present in paints on oxidative stress in workers, Authors: Moro,A.M.; Charão,M.; Brucker,N.; Bulcão,R.; Freitas,F.;

Regulation type	Citation	Source
	<p>CYP 2E1 and leads to generation of reactive oxygen species and epoxides ()."</p>	<p>Guerreiro,G.; Baierle,M.; Nascimento,S.; Waechter,F.; Hirakata,V.; Linden,R.; Thiesen,F.V.; Garcia,S.C., Journal: Science of the Total Environment, PubYear: 2010, ISSN: 0048-9697, DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.06.058, PII: S0048-9697(10)00663-7, PMID: 20655097, TextMods: 126: 'ROS' -> 'reactive oxygen species', Reference: Effects of low-level exposure to xenobiotics present in paints on oxidative stress in workers, Moro,A.M.; Charão,M. et al., (2010), Science of the Total Environment, info:pmid/20655097#body:154</p>
<p>ChemicalReaction on CYP2E1 ->-> styrene</p>	<p>[1] "In our review genetic polymorphism of styrene-metabolizing enzymes such as CYP2E1, microsomal epoxide hydrolase, glutathione-S-transferase M1, and GSTT1 were found to modulate the levels of urinary metabolite concentrations and cytogenetic endpoints."</p>	<p>Tissue: urine, Source: Medscan, Title: The cytokinesis-block micronucleus (CBMN) assay in human populations exposed to styrene: A systematic review and meta-analysis, Authors: Costa,S.; Ceppi,M.; Costa,C.; Silva,S.; Pereira,C.; Laffon,B.; Bonassi,S.; Teixeira,J.P., Journal: Mutation Research-Reviews in Mutation Research, PubYear: 2016, ISSN: 1383-5742, DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.06.003, PII: S1383-5742(16)30056-4, PMID: 971, TextMods: 139: '(GST) -> ', Reference: The cytokinesis-block micronucleus (CBMN) assay in human populations exposed to styrene: A systematic review and meta-analysis, Costa,S.; Ceppi,M. et al., (2016), Mutation Research-Reviews in Mutation Research, info:doi/10.1016/j.mrrev.2016.06.003#body:189</p>
	<p>[2] "Styrene is metabolized to styrene oxide , mainly by CYP2B6 followed by CYP1A2, CYP2E1 and CYP2C8."</p>	<p>Source: Medscan, Title: Specific DNA adducts induced by some mono-substituted epoxides in vitro and in vivo, Authors: Koskinen,M.; Plná,K., Journal: Chemico-Biological Interactions, PubYear: 2000, ISSN: 0009-2797, DOI: 10.1016/S0009-2797(00)00206-4, PII:</p>

Regulation type	Citation	Source
		S0009-2797(00)00206-4, PMID: 11137062, TextMods: 40: '(SO)' -> ", Reference: Specific DNA adducts induced by some mono-substitued epoxides in vitro and in vivo, Koskinen,M.; Plná,K., (2000), Chemico-Biological Interactions, info:pmid/11137062#body:19
	[3] "The subjects' genetic polymorphisms in the genes that encode the styrene-metabolizing enzymes CYP2E1, CYP2B6, EPHX1, GSTM1, GSTT1 and GSTP1 were determined."	Tissue: urine, Source: Medscan, Title: Influence of genetic polymorphisms of styrene-metabolizing enzymes and smoking habits on levels of urinary metabolites after occupational exposure to styrene., Authors: Ma,M.; Umemura,T.; Mori,Y.; Gong,Y.; Saijo,Y.; Sata,F.; Kawai,T.; Kishi,R., MedlineTA: Toxicol Lett, PubYear: 2005, ISSN: 0378-4274, DOI: 10.1016/j.toxlet.2005.06.011, PMID: 16125881, Reference: Influence of genetic polymorphisms of styrene-metabolizing enzymes and smoking habits on levels of urinary metabolites after occupational exposure to styrene., Ma,M.; Umemura,T. et al., (2005), Toxicol Lett, info:pmid/16125881#abs:4
ChemicalReaction on CYP2E1 ->-> trichloroethylene	[1] "Trichloroethylene is metabolized primarily by the cytochrome P-450s isoform CYP2E1 to a trichloroethylene oxide intermediate, which spontaneously rearranges to trichloroacetaldehyde hydrate."	CellType: CD4+ T-cell, Source: Medscan, Title: Postnatal exposure to trichloroethylene alters glutathione redox homeostasis, methylation potential, and neurotrophin expression in the mouse hippocampus, Authors: Blossom,S.J.; Melnyk,S.; Cooney,C.A.; Gilbert,K.M.; James,S.J., Journal: Neurotoxicology, PubYear: 2012, ISSN: 0161-813X, DOI: 10.1016/j.neuro.2012.02.017, PII: S0161-813X(12)00062-9, TextMods: 0: 'TCE' -> 'Trichloroethylene' 160: 'TCAH' -> 'trichloroacetaldehyde hydrate', Reference: Postnatal exposure to trichloroethylene alters glutathione redox homeostasis, methylation potential, and neurotrophin expression in the

Regulation type	Citation	Source
		mouse hippocampus, Blossom,S.J.; Melnyk,S. et al., (2012), Neurotoxicology, info:doi/10.1016/j.neuro.2012.02.017#body:168
	[2] "Trichloroethylene as a chlorinated solvent that has been used for degreasing the metal parts or lenses is mainly metabolized by CYP2E1."	Source: Medscan, Title: Differential response to trichloroethylene-induced hepatosteatosis in wild-type and PPAR α -humanized mice, Authors: Ramdhan,D.H.; Kamijima,M.; Wang,D.; Ito,Y.; Yanagiba,Y.; Hayashi,Y.; Naito,H.; Gonzalez,F.J.; Nakajima,T., Journal: Toxicology Letters, PubYear: 2010, ISSN: 0378-4274, DOI: 10.1016/j.toxlet.2010.03.709, PII: S0378-4274(10)00838-6, TextMods: 18: '(TRI)' -> ", Reference: Differential response to trichloroethylene-induced hepatosteatosis in wild-type and PPAR α -humanized mice, Ramdhan,D.H.; Kamijima,M. et al., (2010), Toxicology Letters, info:doi/10.1016/j.toxlet.2010.03.709#body:1
	[3] "Trichloroethylene is metabolized by the cytochromes P450, primarily cytochrome P450 2E1 (CYP2E1)."	Organ: immune system, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Inhibition of CYP2E1 reverses CD4+ T-cell alterations in trichloroethylene-treated MRL+/+ mice., Authors: Griffin,J.M.; Gilbert,K.M.; Pumford,N.R., MedlineTA: Toxicol Sci, PubYear: 2000, ISSN: 1096-6080, DOI: 10.1093/toxsci/54.2.384, PMID: 10774820, Reference: Inhibition of CYP2E1 reverses CD4+ T-cell alterations in trichloroethylene-treated MRL+/+ mice., Griffin,J.M.; Gilbert,K.M. et al., (2000), Toxicol Sci, info:pmid/10774820#abs:4
Regulation (unknown) trichloroethylene ---> CYP2E1	[1] "Both trichloroethylene and methanol significantly induced CYP2E1 in rat liver."	Organ: liver, Organism: Rattus norvegicus, Source: Medscan, Title: Trichloroethylene inhibits aldehyde dehydrogenase only for aliphatic aldehydes of short chains in rats., Authors: Wang,R.S.; Nakajima,T.; Honma,T.,

Regulation type	Citation	Source
		MedlineTA: Toxicology, PubYear: 1999, ISSN: 0300-483X, DOI: 10.1016/s0300-483x(98)00132-2, PMID: 10199577, TextMods: 5: 'TCE' -> 'trichloroethylene', Reference: Trichloroethylene inhibits aldehyde dehydrogenase only for aliphatic aldehydes of short chains in rats., Wang,R.S.; Nakajima,T. et al., (1999), Toxicology, info:pmid/10199577#abs:8
	[2] "trichloroethylene caused slight histological changes in efferent ductule epithelium, coinciding with the previously reported ductule localization of cytochrome P450 2E1."	Tissue: efferent ductule epithelium, Source: Medscan, Title: Male reproductive toxicity of trichloroethylene: sperm protein oxidation and decreased fertilizing ability., Authors: DuTeaux,S.B.; Berger,T.; Hess,R.A.; Sartini,B.L.; Miller,M.G., MedlineTA: Biol Reprod, PubYear: 2004, ISSN: 0006-3363, DOI: 10.1095/biolreprod.103.022210, PMID: 14736810, TextMods: 0: 'TCE' -> 'trichloroethylene', Reference: Male reproductive toxicity of trichloroethylene: sperm protein oxidation and decreased fertilizing ability., DuTeaux,S.B.; Berger,T. et al., (2004), Biol Reprod, info:pmid/14736810#abs:5
	[3] " However, trichloroethylene treatment resulted in a loss of immunoreactive CYP2E1 and CYP2F2 proteins and p - nitrophenol hydroxylation, a catalytic activity associated with both cytochrome P450 enzymes."	Organ: lung, Source: Medscan, Title: Pulmonary bronchiolar cytotoxicity and formation of dichloroacetyl lysine protein adducts in mice treated with trichloroethylene., Authors: Forkert,P.G.; Millen,B.; Lash,L.H.; Putt,D.A.; Ghanayem,B.I., MedlineTA: J Pharmacol Exp Ther, PubYear: 2006, ISSN: 0022-3565, DOI: 10.1124/jpet.105.093062, PMID: 16269531, TextMods: 9: 'TCE' -> 'trichloroethylene', Reference: Pulmonary bronchiolar cytotoxicity and formation of dichloroacetyl lysine protein adducts in mice treated with trichloroethylene., Forkert,P.G.; Millen,B. et al., (2006), J

Regulation type	Citation	Source
		Pharmacol Exp Ther, info:pmid/16269531#abs:8
Regulation (positive) trichloroethylene --> neurodegeneration	[1] "Trichloroethylene induces dopaminergic neurodegeneration in Fisher 344 rats."	Source: Medscan, Title: Trichloroethylene induces dopaminergic neurodegeneration in Fisher 344 rats., Authors: Liu,M.; Choi,D.Y.; Hunter,R.L.; Pandya,J.D.; Cass,W.A.; Sullivan,P.G.; Kim,H.C.; Gash,D.M.; Bing,G., MedlineTA: J Neurochem, PubYear: 2010, ESSN: 1471-4159, DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06497.x, PMID: 19922440, Reference: Trichloroethylene induces dopaminergic neurodegeneration in Fisher 344 rats., Liu,M.; Choi,D.Y. et al., (2010), J Neurochem, info:pmid/19922440#title:1
	[2] "To determine if trichloroethylene-induced neurodegeneration was associated with mitochondrial dysfunction, mitochondrial enzyme activity was measured."	Organ: substantia nigra, Source: Medscan, Title: Trichloroethylene and Parkinson Disease, Authors: Zaheer,F.; Slevin,J.T., Journal: Neurologic Clinics, PubYear: 2011, ISSN: 0733-8619, DOI: 10.1016/j.ncl.2011.05.001, PII: S0733-8619(11)00035-1, PMID: 21803216, TextMods: 16: 'TCE' -> 'trichloroethylene', Reference: Trichloroethylene and Parkinson Disease, Zaheer,F.; Slevin,J.T., (2011), Neurologic Clinics, info:pmid/21803216#body:101
	[3] "Trichloroethylene induces dopaminergic neurodegeneration in Fisher 344 rats."	Source: Medscan, Title: Environmental toxins and Parkinson's disease, Authors: Goldman,S.M., Journal: Annual Review of Pharmacology and Toxicology, PubYear: 2014, ISSN: 0362-1642, ESSN: 1545-4304, DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-135937, EMBASE: 2014022445, PUI: 372078077, PMID: 24050700, Reference: Environmental toxins and Parkinson's disease, Goldman,S.M., (2014), Annual Review of Pharmacology and Toxicology, info:pmid/24050700#cont:1110

Regulation type	Citation	Source
Regulation (positive) trichloroethylene --> oxidative stress	[1] "Oxidative stress induced by trichloroethylene and/or its metabolites seemed to occur as we observed a significant increase of catalase activity at 1.2 and 3.6 mg/l paralleled by an increase of PL level."	Source: Medscan, Title: Potential biomarkers of trichloroethylene and toluene exposure in <i>Corbicula fluminea</i> , Authors: Vidal,M.L.; Bassères,A.; Narbonne,J.F., Journal: Environmental Toxicology and Pharmacology, PubYear: 2001, ISSN: 1382-6689, DOI: 10.1016/S1382-6689(00)00068-5, PII: S1382-6689(00)00068-5, TextMods: 28: 'TCE' -> 'trichloroethylene' 126: 'CAT' -> 'catalase', Reference: Potential biomarkers of trichloroethylene and toluene exposure in <i>Corbicula fluminea</i> , Vidal,M.L.; Bassères,A. et al., (2001), Environmental Toxicology and Pharmacology, info:doi/10.1016/S1382-6689(00)00068-5#body:135
	[2] "Antioxidant butylated hydroxytoluene exhibited an inhibitory effect on mitochondrial oxidative damage induced by Triol, further suggesting the role of reactive oxygen species."	CellType: macrophage, Source: Medscan, Title: Cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol-induced reactive oxygen species production promotes mitochondrial dysfunction in isolated mice liver mitochondria, Authors: Liu,H.; Wang,T.; Huang,K., Journal: Chemico-Biological Interactions, PubYear: 2009, ISSN: 0009-2797, DOI: 10.1016/j.cbi.2008.12.003, PII: S0009-2797(08)00662-5, TextMods: 12: 'BHT' -> 'butylated hydroxytoluene' 151: 'ROS' -> 'reactive oxygen species', Reference: Cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol-induced reactive oxygen species production promotes mitochondrial dysfunction in isolated mice liver mitochondria, Liu,H.; Wang,T. et al., (2009), Chemico-Biological Interactions, info:doi/10.1016/j.cbi.2008.12.003#body:133
	[3] "Thus, it was hypothesized that trichloroethylene	CellType: stem cell, Source: Medscan, Title: Mechanism of T cell programming by trichloroethylene, Authors: Blossom,S.;

Regulation type	Citation	Source
	<p>promoted thymic oxidative stress to promote T cell differentiation."</p>	<p>Gilbert,K.; Gomez-Acevedo,H.; Ashley,N., Journal: Toxicology Letters, PubYear: 2010, ISSN: 0378-4274, DOI: 10.1016/j.toxlet.2010.03.685, PII: S0378-4274(10)00814-3, TextMods: 31: 'TCE' -> 'trichloroethylene', Reference: Mechanism of T cell programming by trichloroethylene, Blossom,S.; Gilbert,K. et al., (2010), Toxicology L e t t e r s , info:doi/10.1016/j.toxlet.2010.03.685#body:7</p>
<p>Regulation (positive) styrene --> oxidative stress</p>	<p>[1] "The data obtained with the formamidopyrimidine DNA glycosylase-modified comet assay may also suggest that styrene inhalation may be responsible for an oxidative stress in white blood cells."</p>	<p>CellType: leukocyte, Source: Medscan, Title: Genotoxicity of styrene-7,8-oxide and styrene in Fisher 344 rats: A 4-week inhalation study, Authors: Gaté,L.; Micillino,J.C.; Sébillaud,S.; Langlais,C.; Cosnier,F.; Nunge,H.; Darne,C.; Guichard,Y.; Binet,S., Journal: Toxicology Letters, PubYear: 2012, ISSN: 0378-4274, DOI: 10.1016/j.toxlet.2012.03.796, PII: S0378-4274(12)00898-3, TextMods: 27: 'Fpg' -> 'formamidopyrimidine DNA glycosylase', Reference: Genotoxicity of styrene-7,8-oxide and styrene in Fisher 344 rats: A 4-week inhalation study, Gaté,L.; Micillino,J.C. et al., (2012), Toxicology Letters, info:doi/10.1016/j.toxlet.2012.03.796#body:160</p>
	<p>[2] "Reported data indicate that both styrene and its metabolite SO can induce oxidative stress, which is known to act in concert with mitochondrial dysfunctions."</p>	<p>CellLineName: sk-n-mc, CellType: cerebellar granule cell, Source: Medscan, Title: Styrene 7,8-oxide induces mitochondrial damage and oxidative stress in neurons, Authors: Daré,E.; Tofighi,R.; Nutt,L.; Vettori,M.V.; Emgård,M.; Mutti,A.; Ceccatelli,S., Journal: Toxicology, PubYear: 2004, ISSN: 0300-483X, DOI: 10.1016/j.tox.2004.04.010, PII: S0300-483X(04)00243-4, PMID: 15297027, Reference: Styrene 7,8-oxide induces mitochondrial damage and oxidative stress in</p>

Regulation type	Citation	Source
		neurons, Daré,E.; Tofighi,R. et al., (2004), Toxicology, info:pmid/15297027#body:11
	[3] "Several lines of evidence suggest that styrene and its metabolite SO can induce oxidative stress."	CellLineName: sk-n-mc, CellType: neuron, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Analysis of oxidative stress in SK-N-MC neurons exposed to styrene-7,8-oxide, Authors: Vettori,M.V.; Caglieri,A.; Goldoni,M.; Castoldi,A.F.; Darè,E.; Alinovi,R.; Ceccatelli,S.; Mutti,A., Journal: Toxicology in Vitro, PubYear: 2005, ISSN: 0887-2333, DOI: 10.1016/j.tiv.2004.04.015, PII: S0887-2333(04)00088-8, PMID: 15582351, Reference: Analysis of oxidative stress in SK-N-MC neurons exposed to styrene-7,8-oxide, Vettori,M.V.; Caglieri,A. et al., (2005), Toxicology in Vitro, info:pmid/15582351#body:17
Regulation (positive) benzene --> oxidative stress	[1] "Additionally, benzene induces oxidative stress in exposed humans, human cells, and mouse bone marrow."	Tissue: bone marrow, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Carcinogenicity of benzene, Authors: Loomis,D.; Guyton,K.Z.; Grosse,Y.; El Ghissassi,F.; Bouvard,V.; Benbrahim-Tallaa,L.; Guha,N.; Vilahur,N.; Mattock,H.; Straif,K., Journal: The Lancet Oncology, PubYear: 2017, ISSN: 1470-2045, DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30832-X, PII: S1470-2045(17)30832-X, PMID: 1129, Reference: Carcinogenicity of benzene, Loomis,D.; Guyton,K.Z. et al., (2017), The Lancet Oncology, info:doi/10.1016/S1470-2045(17)30832-X#body:33
	[2] "This is because tobacco smoke contains more than 7000 chemical compounds,	Tissue: intraabdominal fat, Source: Medscan, Title: A Study of the Feasibility of FDG-PET/CT to Systematically Detect and Quantify Differential Metabolic Effects of Chronic

Regulation type	Citation	Source
	including nicotine, cyanide, benzene, benzopyrene, formaldehyde, ammonia, and nitrogen oxide among others, which lead to cellular oxidative stress, receptor binding, genetic mutations, release of proinflammatory cytokines and chemokines, and subsequent development of disease conditions in various organ systems of the body."	Tobacco Use in Organs of the Whole Body—A Prospective Pilot Study, Authors: Torigian,D.A.; Green-McKenzie,J.; Liu,X.; Shofer,F.S.; Werner,T.; Smith,C.E.; Strasser,A.A.; Moghbel,M.C.; Parekh,A.H.; Choi,G.; Goncalves,M.D.; Spaccarelli,N.; Gholami,S.; Kumar,P.S.; Tong,Y.; Udupa,J.K.; Mesaros,C.; Alavi,A., Journal: Academic Radiology, PubYear: 2016, ISSN: 1076-6332, DOI: 10.1016/j.acra.2016.09.003, PII: S1076-6332(16)30231-8, PMID: 912, Reference: A Study of the Feasibility of FDG-PET/CT to Systematically Detect and Quantify Differential Metabolic Effects of Chronic Tobacco Use in Organs of the Whole Body—A Prospective Pilot Study, Torigian,D.A.; Green-McKenzie,J. et al., (2016), Academic Radiology, info:doi/10.1016/j.acra.2016.09.003#body:75
	[3] "Benzene also induces oxidative damage and apoptosis in the nervous system."	Tissue: blood, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Effect of benzene on the cerebellar structure and behavioral characteristics in rats, Authors: Rafati,A.; Erfanizadeh,M.; Noorafshan,A.; Karbalay-Doust,S., Journal: Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, PubYear: 2015, ISSN: 2221-1691, DOI: 10.1016/j.apjtb.2015.05.002, PII: S2221-1691(15)00083-0, Reference: Effect of benzene on the cerebellar structure and behavioral characteristics in rats, Rafati,A.; Erfanizadeh,M. et al., (2015), Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, info:doi/10.1016/j.apjtb.2015.05.002#body:4
Regulation (positive)	[1] "The antioxidant capacity of	Tissue: mucous membrane, Source: Medscan, Title: Pomegranate consumption and blood

Regulation type	Citation	Source
acetone --> oxidative stress	the active ingredients of pomegranate fruit extract have been shown in previous studies, suggesting their preventive and curative role in gastro-mucosal injuries, cancer chemoprevention, ethanol- and acetone-induced ulceration and diabetic oxidative damage [45-47]."	pressure: A review, Authors: Asgary,S.; Keshvari,M.; Sarrafzadegan,N.; Sahebkar,A.; Sahebkar,A., Journal: Current Pharmaceutical Design, PubYear: 2017, ISSN: 1381-6128, ESSN: 1873-4286, DOI: 10.2174/1381612822666161010103339, EMBASE: 20170441029, PUI: 616791135, Reference: Pomegranate consumption and blood pressure: A review, Asgary,S.; Keshvari,M. et al., (2017), Current Pharmaceutical Design, info:doi/10.2174/1381612822666161010103339#cont:370
	[2] "Application of Myrica nagi at doses of 2.0 mg and 4.0 mg/kg body weight in acetone prior to that of cumene hydroperoxide (30 mg/animal/0.2 ml acetone) treatment resulted in significant inhibition of cumene hydroperoxide-induced cutaneous oxidative stress and toxicity in a dose-dependent manner."	Organ: skin, Source: Medscan, Title: Myrica nagi attenuates cumene hydroperoxide-induced cutaneous oxidative stress and toxicity in Swiss albino mice., Authors: Alam,A.; Iqbal,M.; Saleem,M.; Ahmed,S.; Sultana,S., MedlineTA: Pharmacol Toxicol, PubYear: 2000, ISSN: 0901-9928, DOI: 10.1034/j.1600-0773.2000.d01-37.x, PMID: 10862502, Reference: Myrica nagi attenuates cumene hydroperoxide-induced cutaneous oxidative stress and toxicity in Swiss albino mice., Alam,A.; Iqbal,M. et al., (2000), Pharmacol Toxicol, info:pmid/10862502#abs:6
	[3] "Acetone may induce oxidative stress leading to disturbance of the biochemical and physiological functions of red blood cells thereby affecting	Source: Medscan, Title: Vitamin E protects against acetone-induced oxidative stress in rat red blood cells., Authors: Armutcu,F.; Coskun,O.; Gürel,A.; Sahin,S.; Kanter,M.; Cihan,A.; Numanoglu,K.V.; Altinyazar,C., MedlineTA: Cell Biol Toxicol, PubYear: 2005, ISSN: 0742-2091, DOI:

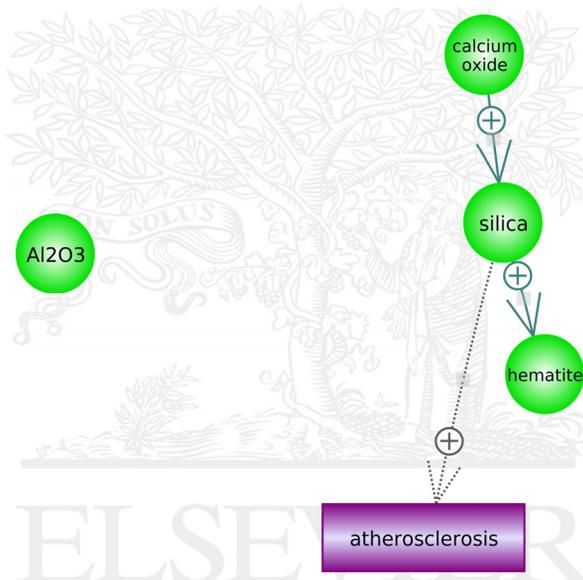
Regulation type	Citation	Source
	membrane integrity."	10.1007/s10565-005-1781-y, PMID: 15868488, TextMods: 125: '(RBCs)' -> ", Reference: Vitamin E protects against acetone-induced oxidative stress in rat red blood cells., Armutcu,F.; Coskun,O. et al., (2005), Cell Biol Toxicol, info:pmid/15868488#abs:1
Regulation (unknown) hexane ----> oxidative stress	[1] "As above, n-hexane insoluble fraction prominently up-regulated antioxidant enzyme genes, indicating that n-hexane insoluble fraction strongly causes oxidative stress."	Source: Medscan, Title: Microarray analysis of gene expression in rat alveolar epithelial cells exposed to fractionated organic extracts of diesel exhaust particles, Authors: Omura,S.; Koike,E.; Kobayashi,T., Journal: Toxicology, PubYear: 2009, ISSN: 0300-483X, DOI: 10.1016/j.tox.2009.05.012, PII: S0300-483X(09)00245-5, PMID: 19465080, TextMods: 10: 'n-HISF' -> 'n-hexane insoluble fraction' 105: 'n-HISF' -> 'n-hexane insoluble fraction', Reference: Microarray analysis of gene expression in rat alveolar epithelial cells exposed to fractionated organic extracts of diesel exhaust particles, Omura,S.; Koike,E. et al., (2009), Toxicology, info:pmid/19465080#body:141
	[2] "All the assays carried out indicated that both the hexane and the chloroform extracts of C. zedoaria induce oxidative stress at the dose range between 200 and 1600 μ g/mL."	Source: Medscan, Title: Rhizome extracts of Curcuma zedoaria Rosc induce caspase dependant apoptosis via generation of reactive oxygen species in filarial parasite Setaria digitata in vitro, Authors: Senathilake,K.S.; Karunanayake,E.H.; Samarakoon,S.R.; Tennekoon,K.H.; de Silva,E.D., Journal: Experimental Parasitology, PubYear: 2016, ISSN: 0014-4894, DOI: 10.1016/j.exppara.2016.05.002, PII: S0014-4894(16)30092-3, PMID: 27174667, Reference: Rhizome extracts of Curcuma zedoaria Rosc induce caspase dependant

Regulation type	Citation	Source
		apoptosis via generation of reactive oxygen species in filarial parasite <i>Setaria digitata</i> in vitro, Senathilake,K.S.; Karunanayake,E.H. et al., (2016), Experimental Parasitology, info:pmid/27174667#body:154
MoISynthesis (unknown) 2-butanone ---> hexane	[1] "Methyl ethyl ketone pretreatment induced rat liver cytochrome P450 and increased significantly the in vitro metabolism of n-hexane and the formation of 2,5-hexanedione in rat liver S9."	Organ: liver, Organism: <i>Rattus norvegicus</i> , Source: Medscan, Title: Metabolic interaction of n-hexane and methyl ethyl ketone in vitro in a head space rat liver S9 vial equilibration system., Authors: Mortensen,B.; Zahlsen,K.; Nilsen,O.G., MedlineTA: Pharmacol Toxicol, PubYear: 1998, ISSN: 0901-9928, DOI: 10.1111/j.1600-0773.1998.tb01400.x, PMID: 9498234, Reference: Metabolic interaction of n-hexane and methyl ethyl ketone in vitro in a head space rat liver S9 vial equilibration system., Mortensen,B.; Zahlsen,K. et al., (1998), Pharmacol Toxicol, info:pmid/9498234#abs:1
MoISynthesis (positive) acetone --> styrene	[1] "The presence of acetone in the mixture decreased the efficiency of styrene degradation and its degradation rate at high loadings."	Source: Medscan, Title: Effect of loading types on performance characteristics of a trickle-bed bioreactor and biofilter during styrene/acetone vapor biofiltration., Authors: Halecky,M.; Paca,J.; Kozliak,E.; Jones,K., MedlineTA: J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng, PubYear: 2016, ESSN: 1532-4117, DOI: 10.1080/10934529.2016.1159882, PMID: 27089477, Reference: Effect of loading types on performance characteristics of a trickle-bed bioreactor and biofilter during styrene/acetone vapor biofiltration., Halecky,M.; Paca,J. et al., (2016), J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng, info:pmid/27089477#abs:6
MoISynthesis (positive) styrene -->	[1] "The estimated interaction parameters indicated that the	Source: Medscan, Title: Kinetics and simulations of substrate interactions during the biodegradation of benzene, toluene, p-xylene

Regulation type	Citation	Source
benzene	degradation of benzene was substantially inhibited in the presence of styrene, whereas the degradation of styrene was strongly stimulated by toluene."	and styrene., Authors: Song,J.: Shin,S.:Jang,H.S.:Hwang,S.J., MedlineTA: J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng, PubYear: 2012, ESSN: 1532-4117, DOI: 10.1080/10934529.2012.66732010.1080/10934529.2012.667320, PMID: 22486672, Reference: Kinetics and simulations of substrate interactions during the biodegradation of benzene, toluene, p-xylene and styrene., Song,J.: Shin,S. et al., (2012), J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng, info:pmid/22486672#abs:7
MolTransport (negative) benzene --- trichloroethylene	[1] "In addition, sodium dodecyl benzene sulfonate as a trichloroethylene carrier is likely subject to greater mass transfer resistance due to the benzene ring, which hinders the delivery of trichloroethylene to the nanoparticle surface."	Organ: head, Source: Medscan, Title: Degradation of soil-sorbed trichloroethylene by stabilized zero valent iron nanoparticles: Effects of sorption, surfactants, and natural organic matter, Authors: Zhang,M.; He,F.; Zhao,D.; Hao,X., Journal: Water Research, PubYear: 2011, ISSN: 0043-1354, DOI: 10.1016/j.watres.2011.01.028, PII: S0043-1354(11)00043-1, PMID: 21376362, TextMods: 13: 'SDBS' -> 'sodium dodecyl benzene sulfonate' 51: 'TCE' -> 'trichloroethylene' 186: 'TCE' -> 'trichloroethylene', Reference: Degradation of soil-sorbed trichloroethylene by stabilized zero valent iron nanoparticles: Effects of sorption, surfactants, and natural organic matter, Zhang,M.: He,F. et al., (2011), Water Research, info:pmid/21376362#body:218
MolSynthesis (positive) trichloroethylene --> benzene	[1] "The formation of phenol and hydroquinone from benzene was enhanced to different degree by toluene, benzene and	Source: Medscan, Title: Effect of exposure to four organic solvents on hepatic cytochrome P450 isozymes in rat., Authors: Wang,R.S.: Nakajima,T.: Tsuruta,H.: Honma,T., MedlineTA: Chem Biol Interact, PubYear: 1996, ISSN: 0009-2797, DOI: 10.1016/0009-2797(95)03673-3,

Regulation type	Citation	Source
	trichloroethylene."	PMID: 8620572, TextMods: 111: 'TRI' -> 'trichloroethylene', Reference: Effect of exposure to four organic solvents on hepatic cytochrome P450 isozymes in rat., Wang,R.S.; Nakajima,T. et al., (1996), Chem Biol Interact, info:pmid/8620572#abs:11
MoISynthesis (unknown) 2-butanone ---> hexane	[1] "Methyl ethyl ketone pretreatment induced rat liver cytochrome P450 and increased significantly the in vitro metabolism of n-hexane and the formation of 2,5-hexanedione in rat liver S9."	Organ: liver, Organism: Rattus norvegicus, Source: Medscan, Title: Metabolic interaction of n-hexane and methyl ethyl ketone in vitro in a head space rat liver S9 vial equilibration system., Authors: Mortensen,B.; Zahlsen,K.; Nilsen,O.G., MedlineTA: Pharmacol Toxicol, PubYear: 1998, ISSN: 0901-9928, DOI: 10.1111/j.1600-0773.1998.tb01400.x, PMID: 9498234, Reference: Metabolic interaction of n-hexane and methyl ethyl ketone in vitro in a head space rat liver S9 vial equilibration system., Mortensen,B.; Zahlsen,K. et al., (1998), Pharmacol Toxicol, info:pmid/9498234#abs:1

4. Portland cement 화학물질 대표 AOP 및 혼합물질 상호 기전

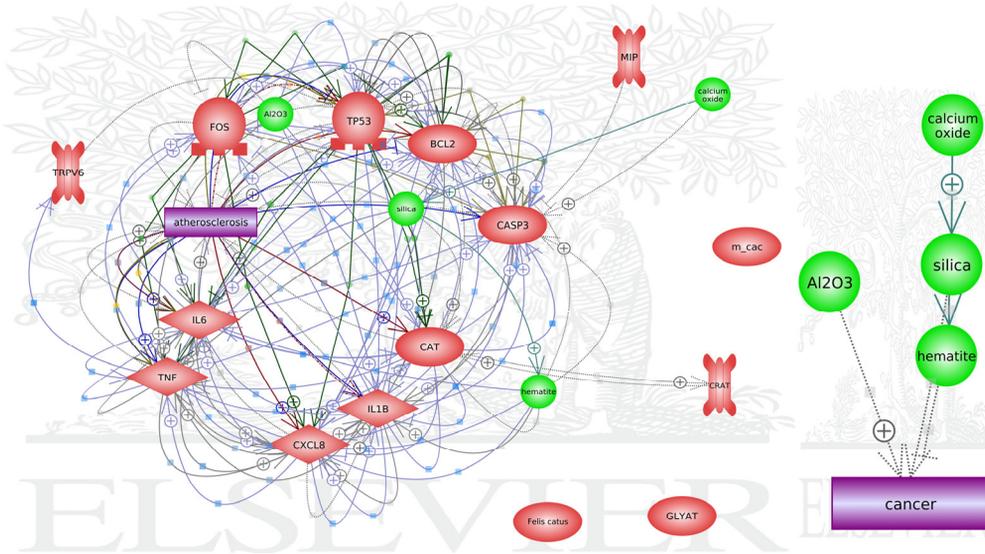


Regulation type	Citation	Source
MolSynthesis (positive) calcium oxide --> silica	[1] "As lime kiln dust is mixed with moist soil, the hydration of calcium oxide causes the formation of (Ca(OH) 2), and disassociation of (Ca(OH) 2) favors dissolution of silica and alumina in fly ash."	Source: Medscan, Title: Stabilization of recycled base materials with high carbon fly ash, Authors: Cetin,B.:Aydilek,A.H.:Guney, Y., Journal: Resources, Conservation & Recycling, PubYear: 2010, ISSN: 0921-3449, DOI: 10.1016/j.resconrec.2010.01.007, PII: S0921-3449(10)00025-X, TextMods: 3: 'LKD' -> 'lime kiln dust' 75: '(CaO)' -> ", Reference: Stabilization of

Regulation type	Citation	Source
		recycled base materials with high carbon fly ash, Cetin,B.: Aydilek,A.H. et al., (2010), Resources, Conservation & R e c y c l i n g , info:doi/10.1016/j.resconrec.2010.01.007#body:114
MolSynthesis (positive) silica --> hematite	[1] "... the production of e-Fe2O3 is quite complex, generally involving particle formation in a mesoporous amorphous silica matrix and subsequent removal of silica ..."	Source: Medscan, Title: Ca-Al double-substituted strontium hexaferrites with giant coercivity, Authors: Trusov,L.A.;Lebedev,V.A.;Roslakov,I.V.;Vasiliev,A.V.;Kazin,P.E.;Gorbachev,E.A.;Sleptsova,A.E.;Kozlyakova,E.S.;Dinebier,R.E.;Jansen,M., Journal: Chemical Communications, PubYear: 2017, ISSN: 1359-7345, ESSN: 1364-548X, DOI: 10.1039/c7cc08675j, EMBASE: 20180034749, PUI: 620205390, PMID: 29260161, Reference: Ca-Al double-substituted strontium hexaferrites with giant coercivity, Trusov,L.A.; Lebedev,V.A. et al., (2017), Chemical Communications, info:pmid/29260161#cont:21
Regulation (positive) silica --> atherosclerosis	[1] " C h r o n i c inflammation may arise because of persistent infection by certain microorganisms, such as tubercle bacilli or Treponema pallidum (causing syphilis)	Tissue: plasma, Organ: globus pallidus, Source: Medscan, Title: Molecular mechanisms of aging-associated inflammation, Authors: Sarkar,D.;Fisher,P.B.,

Regulation type	Citation	Source
	<p>that are of low toxicity and evoke an immune reaction; prolonged exposure to potentially toxic agents, either exogenous such as silica, or endogenous such as plasma lipid components resulting in atherosclerosis; or autoimmunity such as rheumatoid arthritis. "</p>	<p>Journal: Cancer Letters, PubYear: 2006, ISSN: 0304-3835, DOI: 10.1016/j.canlet.2005.04.009, PII: S0304-3835(05)00365-4, PMID: 15978720, Reference: Molecular mechanisms of aging-associated inflammation, Sarkar,D.; Fisher,P.B., (2006), Cancer Letters, info:pmid/15978720#body:42</p>
	<p>[2] " Carotid atherosclerotic lesions were induced by perivascular constrictive silica collars placed on the left common carotid arteries . "</p>	<p>Organ: carotid artery, Source: Medscan, Title: Micro-ultrasound imaging assessment of carotid plaque characteristics in apolipoprotein-E knockout mice, Authors: Ni,M.;Zhang,M.;Ding,S.F.;Chen,W.Q.;Zhang,Y., Journal: Atherosclerosis, PubYear: 2008, ISSN: 0021-9150, DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.039, PII: S0021-9150(07)00488-1, PMID: 17870080, Reference: Micro-ultrasound imaging assessment of carotid plaque characteristics in apolipoprotein-E knockout mice, Ni,M.; Zhang,M. et al., (2008), Atherosclerosis, info:pmid/17870080#body:12</p>
	<p>[3] "As described by</p>	<p>Tissue: tunica adventitia,</p>

Regulation type	Citation	Source
	<p>von der Thüsen (37), carotid atherosclerotic lesions were induced by a perivascular silica collar of 3-mm length and 0.3-mm internal diameter placed on the left common carotid artery with an average adventitial diameter of 0.5 mm. [Figure 1] View larger version (16K): [in this window] [in a new window] . "</p>	<p>Organ: carotid artery, Source: Medscan, Title: Atherosclerotic plaque disruption induced by stress and lipopolysaccharide in apolipoprotein E knockout mice., Authors: Ni,M.;Wang,Y.;Zhang,M.;Zhang,P.F.;Ding,S.F.;Liu,C.X.;Liu,X.L.;Zhao,Y.X.;Zhang,Y., MedlineTA: Am J Physiol Heart Circ Physiol, PubYear: 2009, ISSN: 0363-6135, PMID: 19286965, Reference: Atherosclerotic plaque disruption induced by stress and lipopolysaccharide in apolipoprotein E knockout mice., Ni,M.; Wang,Y. et al., (2009), Am J Physiol Heart Circ Physiol, info:pmid/19286965#body:73</p>



Regulation type	Citation	Source
MolSynthesis (positive) calcium oxide --> silica	[1] "As lime kiln dust is mixed with moist soil, the hydration of calcium oxide causes the formation of (Ca(OH) 2), and disassociation of (Ca(OH) 2) favors dissolution of silica and alumina in fly ash."	Source: Medscan, Title: Stabilization of recycled base materials with high carbon fly ash, Authors: Cetin,B.;Aydilek,A.H.;Guney, Y., Journal: Resources, Conservation & Recycling, PubYear: 2010, ISSN: 0921-3449, DOI: 10.1016/j.resconrec.2010.01.007, PII: S0921-3449(10)00025-X, TextMods: 3: 'LKD' -> 'lime kiln dust' 75: '(CaO)' -> ", Reference: Stabilization of recycled base materials with high carbon fly ash, Cetin,B.;Aydilek,A.H. et al., (2010), Resources, Conservation & Recycling, info:doi/10.1016/j.resconrec.2010.01.007#body:114

Regulation type	Citation	Source
MolSynthesis (positive) silica --> hematite	[1] "... the production of e-Fe ₂ O ₃ is quite complex, generally involving particle formation in a mesoporous amorphous silica matrix and subsequent removal of silica ..."	Source: Medscan, Title: Ca-Al double-substituted strontium hexaferrites with giant coercivity, Authors: Trusov, L.A.; Lebedev, V.A.; Rolslyakov, I.V.; Vasiliev, A.V.; Kazin, P.E.; Gorbachev, E.A.; Sleptsova, A.E.; Kozlyakova, E.S.; Dinnebir, R.E.; Jansen, M., Journal: Chemical Communications, PubYear: 2017, ISSN: 1359-7345, ESSN: 1364-548X, DOI: 10.1039/c7cc08675j, EMBASE: 20180034749, PUI: 620205390, PMID: 29260161, Reference: Ca-Al double-substituted strontium hexaferrites with giant coercivity, Trusov, L.A.; Lebedev, V.A. et al., (2017), Chemical Communications, info:pmid/29260161#cont:21
Regulation (unknown) silica ---> cancer	[1] "Silica is one of the most commonly inhaled minerals and chronic silica exposure may lead to silicosis with lung inflammation, progressive interstitial fibrosis, and cancer . "	Tissue: parenchyma, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Self-DNA Sensing in Lung Inflammatory Diseases, Authors: Benmerzoug, S.; Ryffel, B.; Tobe, D.; Quesniaux, V.F.J., Journal: Trends in Immunology, PubYear: 2019, ISSN: 1471-4906, DOI: 10.1016/j.it.2019.06.001, PII: S1471-4906(19)30124-3, Reference: Self-DNA Sensing

Regulation type	Citation	Source
		in Lung Inflammatory Diseases, Benmerzoug,S.: Ryffel,B. et al., (2019), Trends in Immunology, info:doi/10.1016/j.it.2019.06.001#body:100
	[2] "Overall, there is no evidence of synthetic amorphous silica inducing cancer in animals or humans."	Organ: lung, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: The toxicological mode of action and the safety of synthetic amorphous silica-A nanostructured material, Authors: Fruijtjer-Pölloth,C., Journal: Toxicology, PubYear: 2012, ISSN: 0300-483X, DOI: 10.1016/j.tox.2012.02.001, P I I : S0300-483X(12)00043-1, TextMods: 33: 'SAS' -> 'synthetic amorphous silica', Reference: The toxicological mode of action and the safety of synthetic amorphous silica-A nanostructured material, Fruijtjer-Pölloth,C., (2012), Toxicology, info:doi/10.1016/j.tox.2012.02.001#body:283
	[3] "Inhalation of respirable crystalline silica may lead to lung diseases, e.g. chronic inflammation, silicosis and cancer."	Source: Medscan, Title: The alkaline comet assay in vitro with primary rat alveolar macrophages: A suitable tool for genotoxicity testing of quartz-containing ceramic dusts, Authors: Ziemann,C.:Jackson,P.:Brown,R.:Creutzenberg,O.,

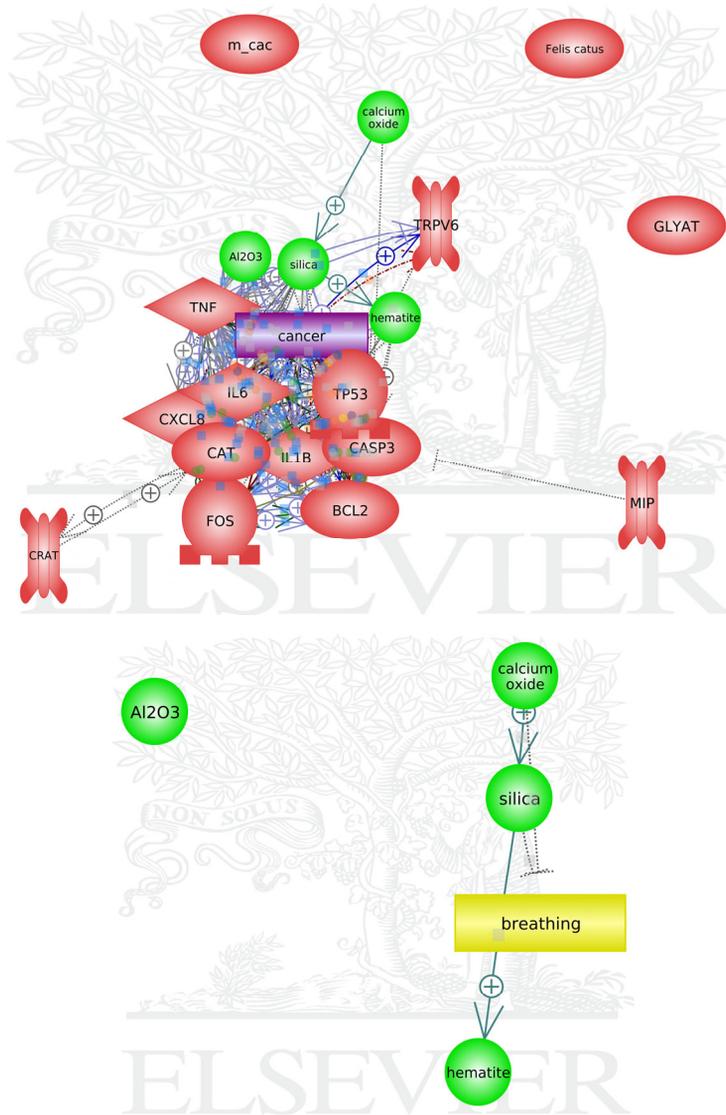
Regulation type	Citation	Source
		<p>Journal: Toxicology Letters, PubYear: 2006, ISSN: 0378-4274, DOI: 10.1016/j.toxlet.2006.07.261, PII: S0378-4274(06)01114-3, TextMods: 44: '(RCS)' -> ", Reference: The alkaline comet assay in vitro with primary rat alveolar macrophages: A suitable tool for genotoxicity testing of quartz-containing ceramic dusts, Ziemann,C.; Jackson,P. et al., (2006), Toxicology Letters, info:doi/10.1016/j.toxlet.2006.07.261#body:1</p>
<p>Regulation (positive) Al2O3 --> cancer</p>	<p>[1] "The nanoporous alumina coated with polypyrrole nanowires was found to exhibit better cell adhesion and increased proliferation of both healthy and cancer cells. "</p>	<p>CellType: neuron, Source: Medscan, Title: Functionalized ceramics for biomedical, biotechnological and environmental applications, Authors: Treccani,L.;Klein,T.;Meder,F.; Pardun, K.; Rezwan, K., Journal: Acta Biomaterialia, PubYear: 2013, ISSN: 1742-7061, DOI: 10.1016/j.actbio.2013.03.036, PII: S1742-7061(13)00166-9, PMID: 23567940, Reference: Functionalized ceramics for biomedical, biotechnological and environmental applications, Treccani,L.; Klein,T. et al., (2013), Acta Biomaterialia, info:pmid/23567940#body:343</p>
	<p>[2] "Furthermore, it was</p>	<p>Source: Medscan, Title:</p>

Regulation type	Citation	Source
	<p>reported that Al₂O₃ NPs enhanced the anticancer effects of immunotherapy"</p>	<p>Effects of aluminum oxide (Al₂O₃) nanoparticles on ECG, myocardial inflammatory cytokines, redox state, and connexin 43 and lipid profile in rats: Possible cardioprotective effect of gallic acid, Authors: El-Hussainy, E.-H.M.A.; Hussein, A.M.; Abdel-Aziz, A.; El-Mehasseb, I., Journal: Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, PubYear: 2015, ISSN: 0008-4212, ESN: 1205-7541, DOI: 10.1139/cjpp-2015-0446, EMBASE: 20160572579, PUI: 611527632, PMID: 27191243, Reference: Effects of aluminum oxide (Al₂O₃) nanoparticles on ECG, myocardial inflammatory cytokines, redox state, and connexin 43 and lipid profile in rats: Possible cardioprotective effect of gallic acid, El-Hussainy, E.-H.M.A.; Hussein, A.M. et al., (2015), Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, info:pmid/27191243#cont:14</p>
	<p>[3] "These results suggest that the chitosan/polyvinylpyrrolidone /γ-Alumina nanocomposite is a novel pH-sensitive drug delivery system for anticancer</p>	<p>Source: Medscan, Title: Synthesis and characterization of chitosan/polyvinylpyrrolidone coated nanoporous γ-Alumina as a pH-sensitive carrier for controlled release of</p>

Regulation type	Citation	Source
	applications."	<p>quercetin., Authors: Nematollahi,E.:Pourmadadi,M .;Yazdian,F.;Fatoorehchi,H.:Rashedi,H.;Nigjeh,M.N., MedlineTA: Int J Biol Macromol, PubYear: 2021, ISSN: 1879-0003, DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.04.16010.1016/j.ijbiomac.2021.04.160, PMID: 33932424, Reference: Synthesis and characterization of chitosan/polyvinylpyrrolidone coated nanoporous γ-Alumina as a pH-sensitive carrier for controlled release of quercetin., Nematollahi,E.: Pourmadadi,M. et al., (2021), Int J Biol Macromol, info:pmid/33932424#abs:11</p>
Regulation (negative) hematite --- cancer	[1] "Therefore, through rational surface functionalization, the Au-Fe ₂ O ₃ NPs can serve as a multifunctional platform for simultaneous targeting, therapy and imaging and have great potential in cancer diagnostic and therapeutic applications."	<p>CellLineName: HepG 2, Source: Medscan, Title: Bifunctional combined Au-Fe₂O₃ nanoparticles for induction of cancer cell-specific apoptosis and real-time imaging, Authors: Gao,W.:Ji,L.:Li,L.:Cui,G.:Xu,K .;Li,P.:Tang,B., Journal: Biomaterials, PubYear: 2012, ISSN: 0142-9612, DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.01.047, PII: S0142-9612(12)00093-2, Reference: Bifunctional combined Au-Fe₂O₃ nanoparticles for induction of</p>

Regulation type	Citation	Source
		cancer cell-specific apoptosis and real-time imaging, Gao,W.; Ji,L. et al., (2012), <i>B i o m a t e r i a l s</i> , info:doi/10.1016/j.biomaterials.2012.01.047#body:177
	[2] "magnetic (Fe ₃ O ₄) and/or maghemite (γ-Fe ₂ O ₃), can play important roles as magnetic particles or as drug carriers for the detection of certain anticancer drugs using magnetic resonance imaging or R electron microscopic imaging."	CellLineName: BEL7402, Organism: Homo sapiens, Source: Medscan, Title: Effects of liver diseases on drug-metabolizing enzymes: Implications for drug fate alterations and nano-therapeutic openings, Authors: Lu,L.;Shi,J.;Li,Q.;Peng,X.;Dong,L.;Li,Y.;Dai,P.;Wang,Y.;Liu,Z.;Guo,E.;Zhou,F.;Lu,L.;Shi,J.;Wang,Y.;Liu,Z., Journal: Current Medicinal Chemistry, PubYear: 2014, ISSN: 0929-8673, ESSN: 1875-533X, DOI: 10.2174/0929867321666131212144016, EMBASE: 2014384597, PUI: 373242121, Reference: Effects of liver diseases on drug-metabolizing enzymes: Implications for drug fate alterations and nano-therapeutic openings, Lu,L.; Shi,J. et al., (2014), Current Medicinal Chemistry, info:doi/10.2174/0929867321666131212144016#cont:521
	[3] "Thus the application of maghemite nanoparticles induces the	Source: Medscan, Title: Effect of maghemite nanoparticles in the induction of apoptosis

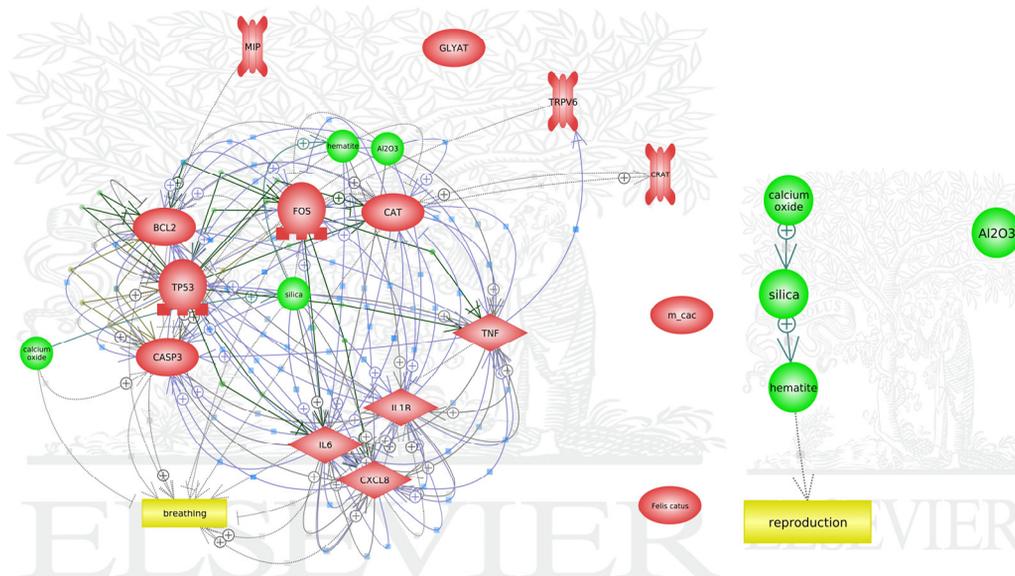
Regulation type	Citation	Source
	apoptosis in hepatocellular carcinoma Hep G2 cancer cells."	on human hepatocellular carcinoma (Hep G2) cell line, A u t h o r s : Manikandan,K.;Baral,I.;Anand ,S.B.;Santhanam,A.;Santhana m,A., Journal: Indian Journal of Biotechnology, PubYear: 2017, ISSN: 0972-5849, ESSN: 0975-0967, EMBASE: 20170745524, PUI: 618924102, Reference: Effect of maghemite nanoparticles in the induction of apoptosis on human hepatocellular carcinoma (Hep G2) cell line, Manikandan,K.: Baral,I. et al., (2017), Indian Journal of Biotechnology, info:embase/20170745524#cont:157



Regulation type	Citation	Source
MolSynthesis (positive) calcium oxide --> silica	[1] "As lime kiln dust is mixed with moist soil, the hydration of calcium oxide causes the formation of (Ca(OH) ₂), and disassociation of (Ca(OH) ₂) favors	Source: Medscan, Title: Stabilization of recycled base materials with high carbon fly ash, Authors: Cetin,B.;Aydilek,A.H.;Guney, Y., Journal: Resources,

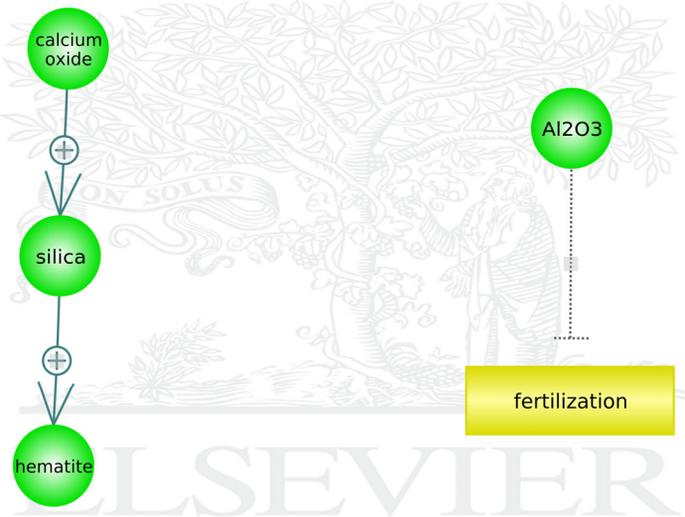
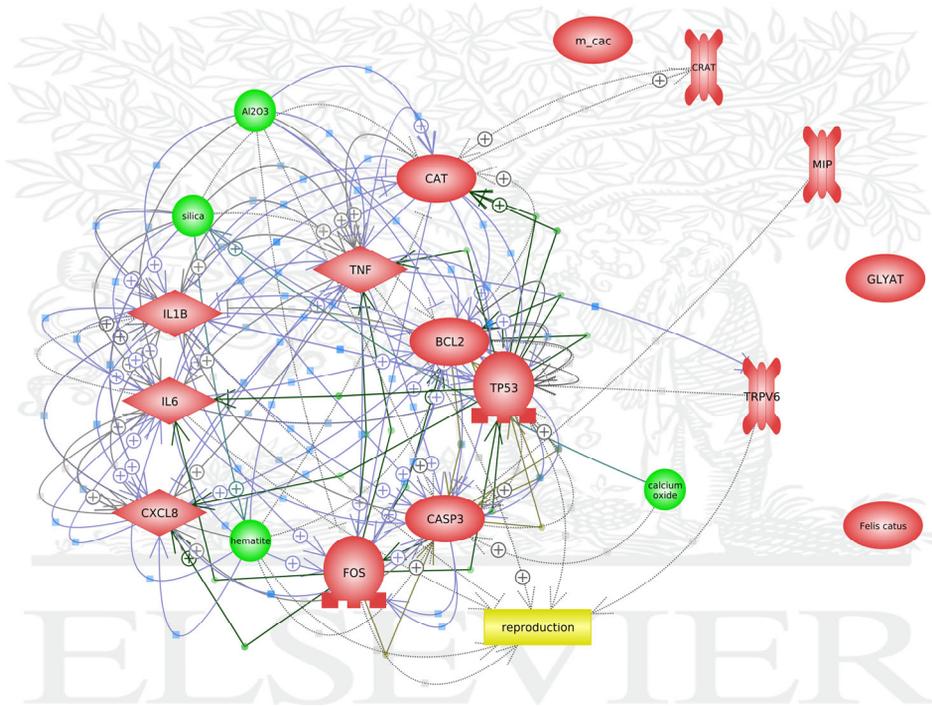
Regulation type	Citation	Source
	dissolution of silica and alumina in fly ash."	Conservation & Recycling, PubYear: 2010, ISSN: 0921-3449, DOI: 10.1016/j.resconrec.2010.01.007, PII: S0921-3449(10)00025-X, TextMods: 3: 'LKD' -> 'lime kiln dust' 75: '(CaO)' -> ", Reference: Stabilization of recycled base materials with high carbon fly ash, Cetin,B.; Aydilek,A.H. et al., (2010), Resources, Conservation & R e c y c l i n g , info:doi/10.1016/j.resconrec.2010.01.007#body:114
Regulation (negative) silica --- breathing	[1] "Inhalation of silica and asbestos particles both cause chronic pulmonary inflammation ultimately leading to fibrosis and impaired respiration."	Source: Medscan, Title: KL1 The inflammasome in health and disease, Authors: Flavell,R.A.;Elinav,E.;Hu,B.;S utterwala,F.;Eisenbarth,S., Journal: Cytokine, PubYear: 2010, ISSN: 1043-4666, DOI: 10.1016/j.cyto.2010.07.014, PII: S1043-4666(10)00213-9, Reference: KL1 The inflammasome in health and disease, Flavell,R.A.; Elinav,E. et al., (2010), Cytokine, info:doi/10.1016/j.cyto.2010.07.014#body:4
MoISynthesis (positive) silica --> hematite	[1] "... the production of e-Fe ₂ O ₃ is quite complex, generally involving particle formation in a mesoporous amorphous silica matrix and subsequent removal of silica ..."	Source: Medscan, Title: Ca-Al double-substituted strontium hexaferrites with giant coercivity, Authors: Trusov,L.A.;Lebedev,V.A.;Ro slyakov,I.V.;Vasiliev,A.V.;Kazi

Regulation type	Citation	Source
		n,P.E.;Gorbachev,E.A.;Sleptova,A.E.;Kozlyakova,E.S.;Dinebier,R.E.;Jansen,M., Journal: Chemical Communications, PubYear: 2017, ISSN: 1359-7345, ESSN: 1364-548X, DOI: 10.1039/c7cc08675j, EMBASE: 20180034749, PUI: 620205390, PMID: 29260161, Reference: Ca-Al double-substituted strontium hexaferrites with giant coercivity, Trusov,L.A.; Lebedev,V.A. et al., (2017), Chemical Communications, info:pmid/29260161#cont:21



Regulation type	Citation	Source
MolSynthesis (positive) calcium oxide --> silica	[1] "As lime kiln dust is mixed with moist soil, the hydration of calcium oxide causes the formation of (Ca(OH) ₂), and disassociation of (Ca(OH) ₂) favors dissolution of silica and alumina in fly ash."	Source: Medscan, Title: Stabilization of recycled base materials with high carbon fly ash, Authors: Cetin,B.;Aydilek,A.H.;Guney, Y., Journal: Resources, Conservation & Recycling, PubYear: 2010, ISSN: 0921-3449, DOI: 10.1016/j.resconrec.2010.01.007, PII: S0921-3449(10)00025-X, TextMods: 3: 'LKD' -> 'lime kiln dust ' 75: '(CaO)' -> ', Reference: Stabilization of recycled base materials with high carbon fly ash, Cetin,B.; Aydilek,A.H. et al., (2010), Resources, Conservation & Recycling, info:doi/10.1016/j.resconrec.2010.01.007#body:114
MolSynthesis (positive) silica --> hematite	[1] "... the production of e-Fe ₂ O ₃ is quite complex, generally involving particle formation in a mesoporous amorphous silica matrix and subsequent removal of silica ..."	Source: Medscan, Title: Ca-Al double-substituted strontium hexaferrites with giant coercivity, Authors: Trusov,L.A.;Lebedev,V.A.;Roslyakov,I.V.;Vasiliev,A.V.;Kazinn,P.E.;Gorbachev,E.A.;Sleptsova,A.E.;Kozlyakova,E.S.;Dinnebier,R.E.;Jansen,M., Journal: Chemical Communications, PubYear: 2017, ISSN: 1359-7345, ESSN: 1364-548X, DOI: 10.1039/c7cc08675j, EMBASE: 20180034749, PUI:

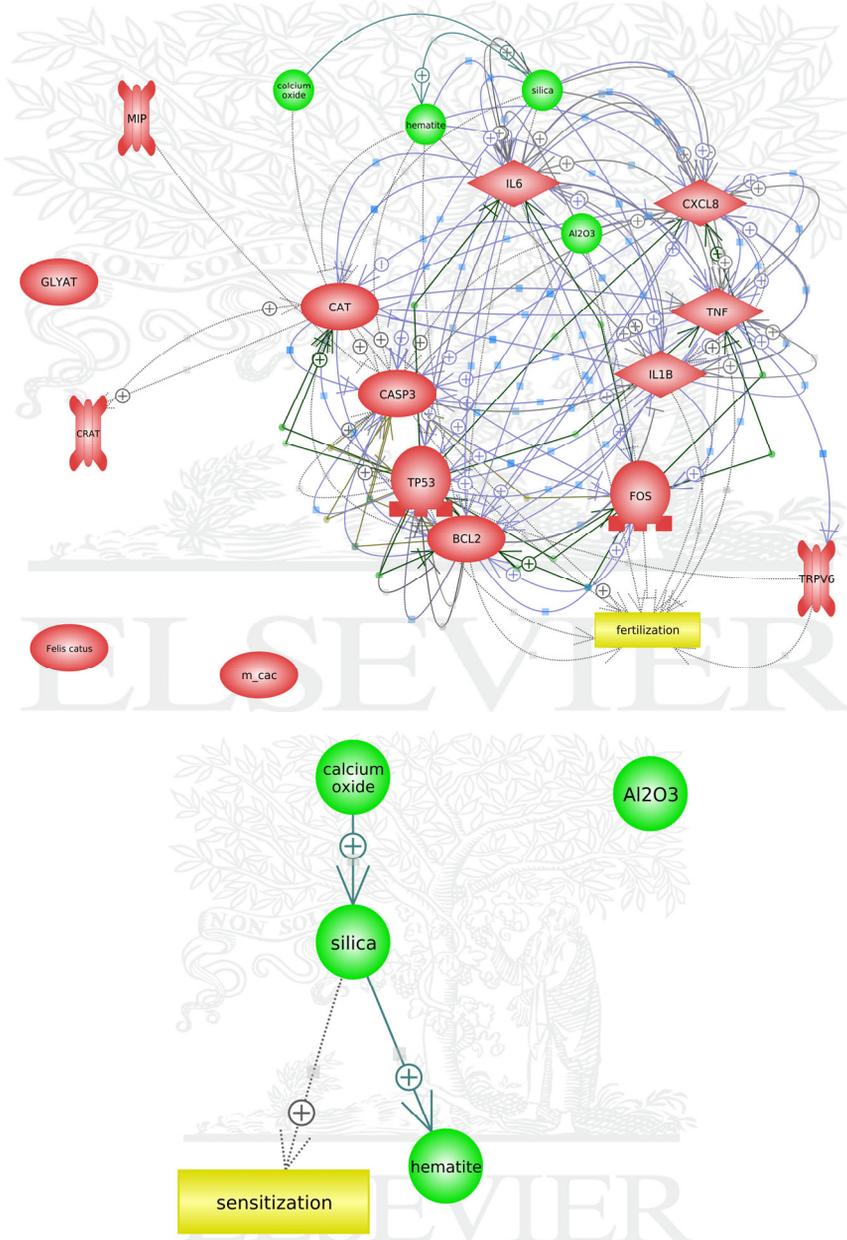
Regulation type	Citation	Source
		620205390, PMID: 29260161, Reference: Ca-Al double-substituted strontium hexaferrites with giant coercivity, Trusov,L.A.; Lebedev,V.A. et al., (2017), Chemical Communications, info:pmid/29260161#cont:21
Regulation (unknown) hematite ---> reproduction	[1] "Although exposure to dimercaptosuccinic acid coated Fe ₂ O ₃ -NPs at the examined concentrations did not obviously influence the survival of nematodes, exposure to 100 mg/L of dimercaptosuccinic acid coated Fe ₂ O ₃ -NPs altered the growth, reproduction, locomotion behavior, pharyngeal pumping, defecation, and intestinal autofluorescence (Fig. 1)."	Source: Medscan, Title: Evaluation of environmental safety concentrations of DMSA coated Fe ₂ O ₃ -NPs using different assay systems in nematode caenorhabditis elegans, Authors: Wu,Q.;Li,Y.;Wang,D.;Tang,M., Journal: PLoS ONE, PubYear: 2012, ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/journal.pone.0043729, EMBASE: 2012483381, PUI: 365452334, PMID: 22912902, Reference: Evaluation of environmental safety concentrations of DMSA coated Fe ₂ O ₃ -NPs using different assay systems in nematode caenorhabditis elegans, Wu,Q.; Li,Y. et al., (2012), PLoS ONE, info:pmid/22912902#cont:136



Regulation type	Citation	Source
MolSynthesis (positive) calcium oxide --> silica	[1] "As lime kiln dust is mixed with moist soil, the hydration of calcium oxide	Source: Medscan, Title: Stabilization of recycled base materials with high carbon fly

Regulation type	Citation	Source
	<p>causes the formation of (Ca(OH)₂), and disassociation of (Ca(OH)₂) favors dissolution of silica and alumina in fly ash."</p>	<p>ash, Authors: Cetin,B.:Aydilek,A.H.:Guney, Y., Journal: Resources, Conservation & Recycling, PubYear: 2010, ISSN: 0921-3449, DOI: 10.1016/j.resconrec.2010.01.007, PII: S0921-3449(10)00025-X, TextMods: 3: 'LKD' -> 'lime kiln dust' 75: '(CaO)' -> ", Reference: Stabilization of recycled base materials with high carbon fly ash, Cetin,B.:Aydilek,A.H. et al., (2010), Resources, Conservation & Recycling, info:doi/10.1016/j.resconrec.2010.01.007#body:114</p>
<p>MolSynthesis (positive) silica --> hematite</p>	<p>[1] "... the production of e-Fe₂O₃ is quite complex, generally involving particle formation in a mesoporous amorphous silica matrix and subsequent removal of silica ..."</p>	<p>Source: Medscan, Title: Ca-Al double-substituted strontium hexaferrites with giant coercivity, Authors: Trusov,L.A.:Lebedev,V.A.:Roslyakov,I.V.:Vasiliev,A.V.:Kazinn,P.E.:Gorbachev,E.A.:Sleptsova,A.E.:Kozlyakova,E.S.:Dinebier,R.E.:Jansen,M., Journal: Chemical Communications, PubYear: 2017, ISSN: 1359-7345, ESSN: 1364-548X, DOI: 10.1039/c7cc08675j, EMBASE: 20180034749, PUI: 620205390, PMID: 29260161, Reference: Ca-Al double-substituted strontium</p>

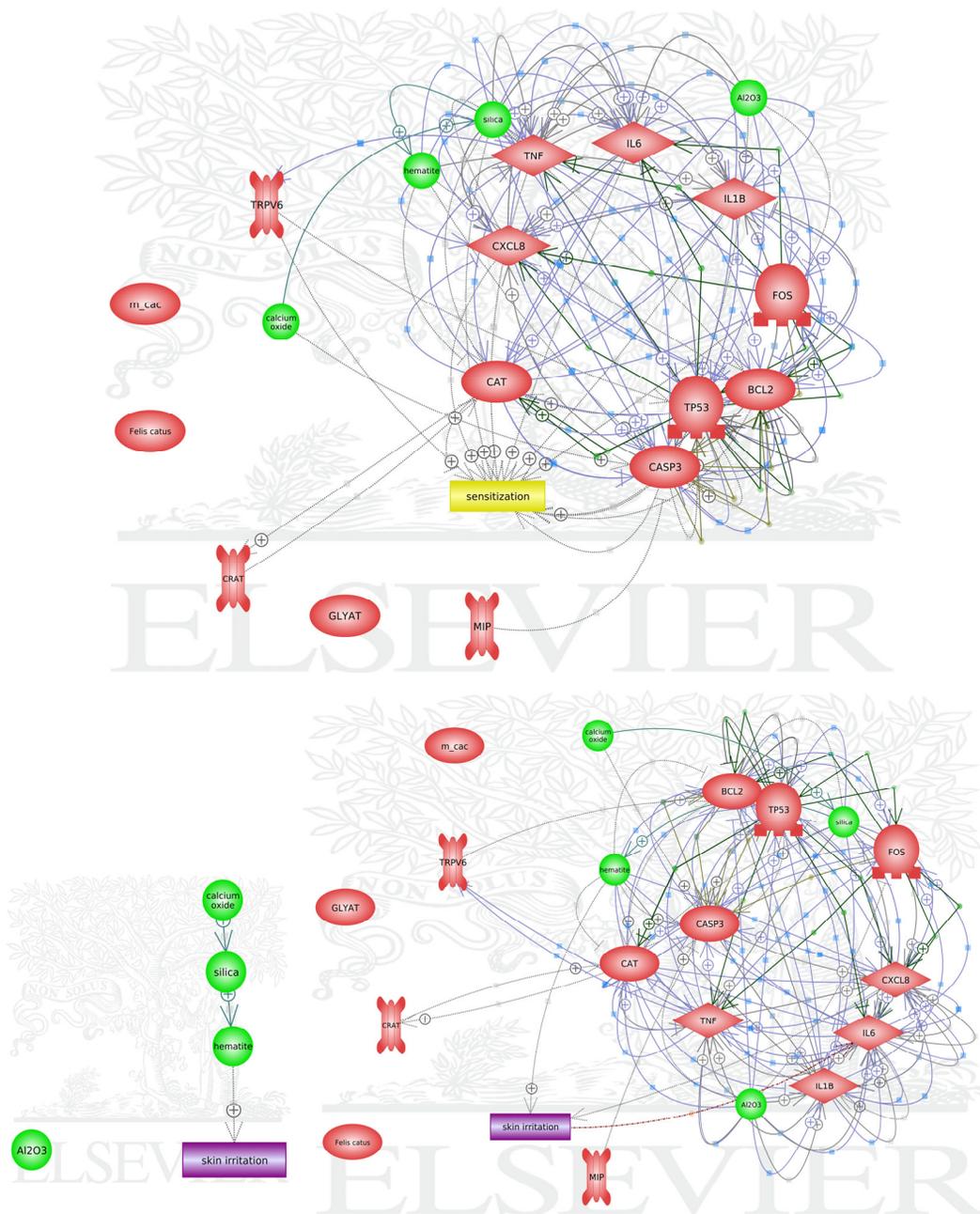
Regulation type	Citation	Source
		hexaferrites with giant coercivity, Trusov,L.A.; Lebedev,V.A. et al., (2017), Chemical Communications, info:pmid/29260161#cont:21
Regulation (negative) Al ₂ O ₃ --- fertilization	[1] "In the present observation, it seems that in <i>P. acuta</i> , the oocytes in the ovotestis and the eggs after fertilization during the deposition of the substances secreted by the genital tract were protected from the γ -alumina and α -alumina concentrations up to 0.05 g kg ⁻¹ ."	Organ: reproductive system, CellType: oocyte, Source: Medscan, Title: The effects of engineered nanoparticles on survival, reproduction, and behaviour of freshwater snail, <i>Physa acuta</i> (Draparnaud, 1805), Authors: Musee,N.;Oberholster,P.J.;Sikhwivhilu,L.;Botha,A.M., Journal: Chemosphere, PubYear: 2010, ISSN: 0045-6535, DOI: 10.1016/j.chemosphere.2010.09.040, PII: S0045-6535(10)01055-6, PMID: 20943245, Reference: The effects of engineered nanoparticles on survival, reproduction, and behaviour of freshwater snail, <i>Physa acuta</i> (Draparnaud, 1805), Musee,N.; Oberholster,P.J. et al., (2010), Chemosphere, info:pmid/20943245#body:146



Regulation type	Citation	Source
MolSynthesis (positive) calcium oxide --> silica	[1] "As lime kiln dust is mixed with moist soil, the hydration of calcium oxide causes the formation of	Source: Medscan, Title: Stabilization of recycled base materials with high carbon fly ash, Authors:

Regulation type	Citation	Source
	(Ca(OH) 2), and disassociation of (Ca(OH)2) favors dissolution of silica and alumina in fly ash."	Cetin,B.;Aydilek,A.H.;Guney, Y., Journal: Resources, Conservation & Recycling, PubYear: 2010, ISSN: 0921-3449, DOI: 10.1016/j.resconrec.2010.01.007, PII: S0921-3449(10)00025-X, TextMods: 3: 'LKD' -> 'lime kiln dust' 75: '(CaO)' -> ", Reference: Stabilization of recycled base materials with high carbon fly ash, Cetin,B.;Aydilek,A.H. et al., (2010), Resources, Conservation & R e c y c l i n g , info:doi/10.1016/j.resconrec.2010.01.007#body:114
Regulation (positive) silica --> sensitization	[1] "Nano-sized silica and titanium dioxide particles have been shown to enhance allergic airways sensitisation in mice [9, 10], however, there is limited understanding of the different physicochemical properties of NPs which influence their adjuvant properties."	Organ: respiratory system, Source: Medscan, Title: Role of chemical composition and redox modification of poorly soluble nanomaterials on their ability to enhance allergic airway sensitisation in mice, A u t h o r s : Dekkers,S.;Vandebriel,R.J.;De Jong,W.H.;Cassee,F.R.;Wagner,J.G.;Eldridge,E.A.;Harke ma,J.R.;Tang,S.V.Y.;Miller,M. R.;Römer,I.;Cassee,F.R., Journal: Particle and Fibre Toxicology, PubYear: 2019, ESSN: 1743-8977, DOI: 10.1186/s12989-019-0320-6, EMBASE: 20190794298, PUI: 629715550, Reference:

Regulation type	Citation	Source
		Role of chemical composition and redox modification of poorly soluble nanomaterials on their ability to enhance allergic airway sensitisation in mice, Dekkers,S.; Vandebriel,R.J. et al., (2019), Particle and Fibre Toxicology, info:doi/10.1186/s12989-019-0320-6#cont:27
MolSynthesis (positive) silica --> hematite	[1] "... the production of e-Fe2O3 is quite complex, generally involving particle formation in a mesoporous amorphous silica matrix and subsequent removal of silica ..."	Source: Medscan, Title: Ca-Al double-substituted strontium hexaferrites with giant coercivity, Authors: Trusov,L.A.;Lebedev,V.A.;Roslakov,I.V.;Vasiliev,A.V.;Kazinn,P.E.;Gorbachev,E.A.;Sleptsova,A.E.;Kozlyakova,E.S.;Dinnebier,R.E.;Jansen,M., Journal: Chemical Communications, PubYear: 2017, ISSN: 1359-7345, ESSN: 1364-548X, DOI: 10.1039/c7cc08675j, EMBASE: 20180034749, PUI: 620205390, PMID: 29260161, Reference: Ca-Al double-substituted strontium hexaferrites with giant coercivity, Trusov,L.A.; Lebedev,V.A. et al., (2017), Chemical Communications, info:pmid/29260161#cont:21



Regulation type	Citation	Source
MolSynthesis (positive) calcium oxide --> silica	[1] "As lime kiln dust is mixed with moist soil, the	Source: Medscan, Title: Stabilization of recycled base

Regulation type	Citation	Source
	<p>hydration of calcium oxide causes the formation of (Ca(OH) 2), and disassociation of (Ca(OH) 2) favors dissolution of silica and alumina in fly ash."</p>	<p>materials with high carbon fly ash, Authors: Cetin,B.;Aydilek,A.H.;Guney, Y., Journal: Resources, Conservation & Recycling, PubYear: 2010, ISSN: 0921-3449, DOI: 10.1016/j.resconrec.2010.01.007, PII: S0921-3449(10)00025-X, TextMods: 3: 'LKD' -> 'lime kiln dust' 75: '(CaO)' -> ", Reference: Stabilization of recycled base materials with high carbon fly ash, Cetin,B.; Aydilek,A.H. et al., (2010), Resources, Conservation & R e c y c l i n g , info:doi/10.1016/j.resconrec.2010.01.007#body:114</p>
<p>MolSynthesis (positive) silica --> hematite</p>	<p>[1] "... the production of e-Fe2O3 is quite complex, generally involving particle formation in a mesoporous amorphous silica matrix and subsequent removal of silica ..."</p>	<p>Source: Medscan, Title: Ca-Al double-substituted strontium hexaferrites with giant coercivity, Authors: Trusov,L.A.;Lebedev,V.A.;Roslyakov,I.V.;Vasiliev,A.V.;Kazinn,P.E.;Gorbachev,E.A.;Sleptsova,A.E.;Kozlyakova,E.S.;Dinnebier,R.E.;Jansen,M., Journal: Chemical Communications, PubYear: 2017, ISSN: 1359-7345, ESSN: 1364-548X, DOI: 10.1039/c7cc08675j, EMBASE: 20180034749, PUI: 620205390, PMID: 29260161, Reference: Ca-Al</p>

Regulation type	Citation	Source
		double-substituted strontium hexaferrites with giant coercivity, Trusov,L.A.; Lebedev,V.A. et al., (2017), Chemical Communications, info:pmid/29260161#cont:21
Regulation (positive) hematite --> skin irritation	[1] "For example, exposure to Zn and Fe oxides produce gastric disorder and vomiting, irritation of the skin and mucous membranes. "	Tissue: mucous membrane, Source: Medscan, Title: Toxic Metal Pollution in Pakistan and Its Possible Risks to Public Health., Authors: Shakir,S.K.;Azizullah,A.;Murad,W.;Daud,M.K.;Nabeela,F.;Rahman, H.; U Rehman,S.;Häder,D.P., MedlineTA: Rev Environ Contam Toxicol, PubYear: 2017, ISSN: 0179-5953, DOI: 10.1007/398_2016_910.1007/398_2016_9, PMID: 27464847, Reference: Toxic Metal Pollution in Pakistan and Its Possible Risks to Public Health., Shakir,S.K.; Azizullah,A. et al., (2017), Rev Environ Contam Toxicol, info:pmid/27464847#abs:6

연구진

연구기관 : **산업안전보건연구원**

연구책임자 : 임경택 (부장, 시험기획부)

연구기간

2021. 01. 02. ~ 2021. 11. 30.

본 연구보고서의 내용은 연구책임자의 개인적 견해이며,
우리 연구원의 공식견해와 다를 수도 있음을 알려드립니다.

산업안전보건연구원장

**생물정보학 기법을 이용한 혼합물질 독성기전 연구
(2021-산업안전보건연구원-797)**

발행일 : 2021년 11월 30일

발행인 : 산업안전보건연구원 원장 김은아

연구책임자 : 산업화학연구실 부장 임경택

발행처 : 안전보건공단 산업안전보건연구원

주소 : (34122) 대전광역시 유성구 엑스포로 339번길 30

전화 : 042-869-8541

팩스 : 042-869-8696

Homepage : <http://oshri.kosha.or.kr>

I S B N : 979-11-92138-28-2