

MRA  **Toolbox**®
Supporting Mixture Risk Assessment

MIXTURE RISK ASSESSMENT TOOLBOX V1.0

안내 사항

- 화학제품 복합위해성 예측 플랫폼(Mixture Risk Assessment Toolbox, **MRA Toolbox**®)은 화학제품의 구성물질 정보와 *in silico* 기술을 기반으로 화학제품(혼합물)의 독성과 노출을 고려하여 복합위해성(cumulative risk)을 예측함으로써, 기업의 안전한 화학제품 개발 및 설계를 지원하기 위해 개발되었습니다. **MRA Toolbox**®는 어떠한 상업적 목적이나 법적 근거의 자료로 사용될 수 없으며, 예측 결과에 대한 올바른 해석을 위해서는 전문가의 검토가 필요합니다.

- **MRA Toolbox**® 결과의 인용은 다음과 같이 출처를 명시하는 경우에만 허가됩니다.
 - Chemical Safety Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology. (2021). **MRA Toolbox**® **V1.0**: Mixture Risk Assessment Toolbox. <https://mratoolbox.org>

- 사용자의 요청은 프로세스에서 정보를 저장하는 사이트를 호스팅하는 서버에서 처리됩니다. 권한이 있는 직원만이 서버에 대한 액세스 권한을 가지며 권한이 없는 액세스로부터 서버를 보호하기 위한 보안 조치가 마련되어 있습니다. 한국화학연구원은 오류 추적 및 익명화 된 통계(사용자 수, 예측 수, 보고서 다운로드 수 등)를 수집하기 위해서만 사용자 요청 정보를 사용하며 개별 결과 정보를 수집하거나 공개하지 않습니다. 사이트를 호스팅 하는 서버와의 통신은 사용자 데이터를 타사 서버로 전송하지 않고 https 보안 프로토콜을 사용합니다.

■ 문의

- 김종운 센터장
한국화학연구원 화학안전연구센터
- 화학안전연구센터 대표메일: chemsafety@kRICT.re.kr

목 차

1. MRA TOOLBOX[®] 개요	3
1.1 MRA TOOLBOX [®] V1.0 주요 기능.....	3
1.2 혼합독성 예측모델 목록.....	4
1.3 소프트웨어 목록.....	5
1.4 DB 목록.....	6
2. 회원가입 및 로그인	7
2.1 회원가입.....	7
2.2 로그인.....	8
3. [1단계] 정보 입력	9
3.1 혼합물 제품 및 구성물질 등록.....	9
3.1.1 위해성 평가 제품 등록.....	9
3.1.2 혼합물 구성물질 등록.....	10
3.1.3 독성정보 입력.....	20
3.2 혼합물 등록정보 저장.....	22
3.2.1 PC에 저장.....	22
3.2.2 서버에 저장.....	23
4. [2단계] 모델 선택	24
4.1 혼합독성 예측모델 선택.....	25
5 [3단계] 결과 조회	28
5.1 혼합독성 예측모델 결과 조회.....	28
5.1.1 출력 정보.....	28
5.1.2 결과 저장.....	31
6 사사	32

1 MRA Toolbox[®] 개요

화학제품 복합위해성 예측 플랫폼(Mixture Risk Assessment Toolbox, **MRA Toolbox[®]**)은 화학제품 구성물질의 정보에 기반하여, 혼합물의 독성과 노출을 고려한 복합위해성을 예측하는 틀로 기업의 화학제품 혼합물의 보다 안전한 설계(Safe-by-design)를 지원하는 웹 툴입니다.

1.1 MRA Toolbox[®] V1.0 주요 기능

- 1) 탑재된 Simple CA/CA, IA, GCA, QSAR-TSP 예측모델(4종)들을 활용하여 개발된 화학제품(혼합물) 또는 신규 화학제품(혼합물)의 환경생물 혼합독성(상가독성) 예측정보 제공
- 2) 화학제품(혼합물) 내 구성성분의 MSDS자료 및 유해성 분류정보, 규제정보 제공(한국화학연구원 화통시스템 연동)
- 3) PubChem DB의 화학물질명, CAS number, 분자량, 분자구조 정보를 연동하고 외부링크를 제공하여 물리화학적 특성정보 검색/조회 가능
- 4) 사용자 정보보안을 위한 듀얼 데이터 저장 모드 제공: 'PC 저장' 및 '서버 저장' 선택 가능
- 5) 혼합독성 예측결과 보고서(excel 파일) 제공



그림 1-1. MRA Toolbox[®] 개요도

1.2 혼합독성 예측모델 목록

MRA Toolbox[®] V1.0.0에는 총 4종의 혼합독성 예측모델이 탑재되어 있습니다. MRA Toolbox[®]는 화학규제 하에 사용되는 전통적인 상가독성 예측모델인 “농도상가 예측모델(Concentration Addition (CA) model)¹”과 “반응상가 예측모델(Independent Action model (IA) model)²”을 포함합니다. 또한, CA 및 IA 모델을 개선한 “일반화 농도상가 예측모델(Generalized Concentration Addition (GCA) model)³” 과 “QSAR 기반의 통합상가 예측모델(Quantitative Structure-Activity Relationship based Two-Stage Prediction (QSAR-TSP) model)⁴”이 MRA Toolbox[®]에 추가로 탑재되어 있습니다. 각 모델에 대한 설명은 아래와 같습니다.

- 1) [**CA 모델(Simple CA 포함)**]: 혼합물 내 독성작용이 유사한(similar mode of action) 구성물질들의 농도를 상가하여 혼합독성을 예측하는데 활용되는 모델. MRA Toolbox[®]에서 CA 모델은 화학제품 구성물질의 용량-반응곡선 정보 유무에 따라 2가지 형태(Simple CA 및 CA)로 선택하여 혼합독성 예측
 - **Simple CA 예측:** 구성물질의 반수영향농도(EC50, half maximal effective concentration) 또는 반수치사농도(LC50, half maximal lethal concentration) 값만 있는 경우, 구성물질의 EC50 또는 LC50 값을 이용하여 혼합물의 EC50 또는 LC50 값을 예측
 - **CA 예측:** 구성물질의 용량-반응곡선 정보가 존재하는 경우, 혼합물의 용량-반응곡선 전 범위를 예측
- 2) [**IA 모델**]: 혼합물 내 독성작용이 유사하지 않은(dissimilar mode of action) 구성물질들의 반응(예. Effect(%))을 상가하여 혼합독성을 예측
- 3) [**GCA 모델**]: 구성물질의 독성효과를 고려하여 낮은 독성영향으로 기존 농도상가 예측모델에 적용하지 못했던 화학물질들의 상가독성 예측이 가능하도록 개선하여 혼합독성을 예측
- 4) [**QSAR-TSP 모델**]: 구성물질의 독성작용(Mode of Action, MoA)에 대한 정보가 없는 경우, 화학구조에 따라 유사한 MoA 그룹으로 분류하고 각 유사한 MoA 그룹에 CA 모델을 적용하고, 다양한 MoA 그룹 간의 상가독성은 IA 모델로 순차적으로 통합하여 계산

¹ Loewe, S. and Muischnek, H. Über Kombinationswirkungen I. Mitteilung: Hilfsmittel der Fragestellung. Naunyn-Schmiedebergs, Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 114: 313-326. 1926.

² Bliss, C.I. The toxicity of poisons applied jointly. Ann. Appl. Biol., 26: 586-615. 1939.

³ Howard G, Webster T. Generalized concentration addition: A method for examining mixtures containing partial agonists., Journal of theoretical biology., 259(3). 469-477., 2009.

⁴ Kim J, Kim S, Schaumann GE. Development of QSAR-based two-stage prediction model for estimating mixture toxicity. SAR QSAR Environ Res. 24(10):841-861. 2013.

1.3 소프트웨어 목록

- 1) R(V4.0.2)⁵ : R(프로그래밍 언어)을 혼합독성 예측모델 알고리즘 구현에 활용하였습니다.
 - ① Package 'mixtox'⁶: 혼합물 독성평가를 위해 mixtox 패키지 내의 함수들을 일부 수정하였고, 용량-반응 곡선 회귀모형을 추가하여 혼합독성 예측모델 알고리즘(CA, IA, GCA 모델) 계산에 활용하였습니다. 수정된 부분은 아래와 같습니다.
 - [혼합독성 예측에 사용되는 회귀모형 확장]: 기존 mixtox 패키지 내부 10개의 회귀모형 중에서 7개를 사용하고, 자체적으로 13개의 회귀모형을 추가 탑재하여 총 20개의 회귀모형 구성
 - [단위변환 기능 추가]: 5개 단위(nM, uM, mM, ug/L, mg/L)에 대해 상호 변환이 가능하도록 단위변환 기능 추가 구현(20개의 단위변환 기능 추가)
 - [농도구간 선정 기능 추가]: 화학물질 독성효과에 따라 농도 계산값이 나오지 않는 경우, 농도 계산값이 도출되는 구간을 선정하여 혼합독성 예측이 가능하도록 구현
 - ② QSAR-TSP: QSAR-TSP 모델의 알고리즘은 R로 직접 구현되었습니다.
- 2) alvaDesc^{7,8}: 화학물질 분자구조의 물리화학적특성 정보를 나타내는 분자설명자 (molecular descriptor)를 계산하는 소프트웨어입니다. alvaDesc 계산은 QSAR-TSP 모델 구동 시 활용됩니다.
- 3) Open Babel⁹: 화학물질 정보파일을 다루거나 화학정보학 또는 분자모델링 계산에 활용되는 소프트웨어입니다. 화학물질 분자구조를 에너지 기반으로 최적화하는 과정에서 활용됩니다.

⁵ R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

⁶ Zhu, X., Mixtox: Curve fitting and mixture toxicity assessment (Ver. 1.3), A package for Programming R., 2016. (Modified GCA prediction method)

⁷ alvaDesc v.2.0.0 software (<https://www.alvascience.com/alvadesc/>)

⁸ Mauri A. alvaDesc: A Tool to Calculate and Analyze Molecular Descriptors and Fingerprints. In: Roy K. (eds) Ecotoxicological QSARs. Methods in Pharmacology and Toxicology. Humana, New York, NY. 2020

⁹ <http://openbabel.org/docs/dev/>

1.4 DB 목록

MRA Toolbox[®] 는 한국화학연구원 화학물질통합물질관리시스템(화통시스템, <http://kRICT-cms.kRICT.re.kr>)의 MSDS(물질안전보건자료) DB와 연동되어 유해성 분류정보 및 규제정보(GHS, Globally Harmonized System)가 제공되며, 미국 NIH의 PubChem DB^{10, 11} 와 연동되어 예측계산에 필요한 분자구조, CAS 번호 및 일부 물성정보(분자량, PubChem 링크정보 제공)를 활용할 수 있습니다. 사용자는 정보입력 후, 원하는 모델을 선택하여 예측결과를 얻을 수 있으며, 웹 페이지 및 Excel 파일로 출력할 수 있습니다.

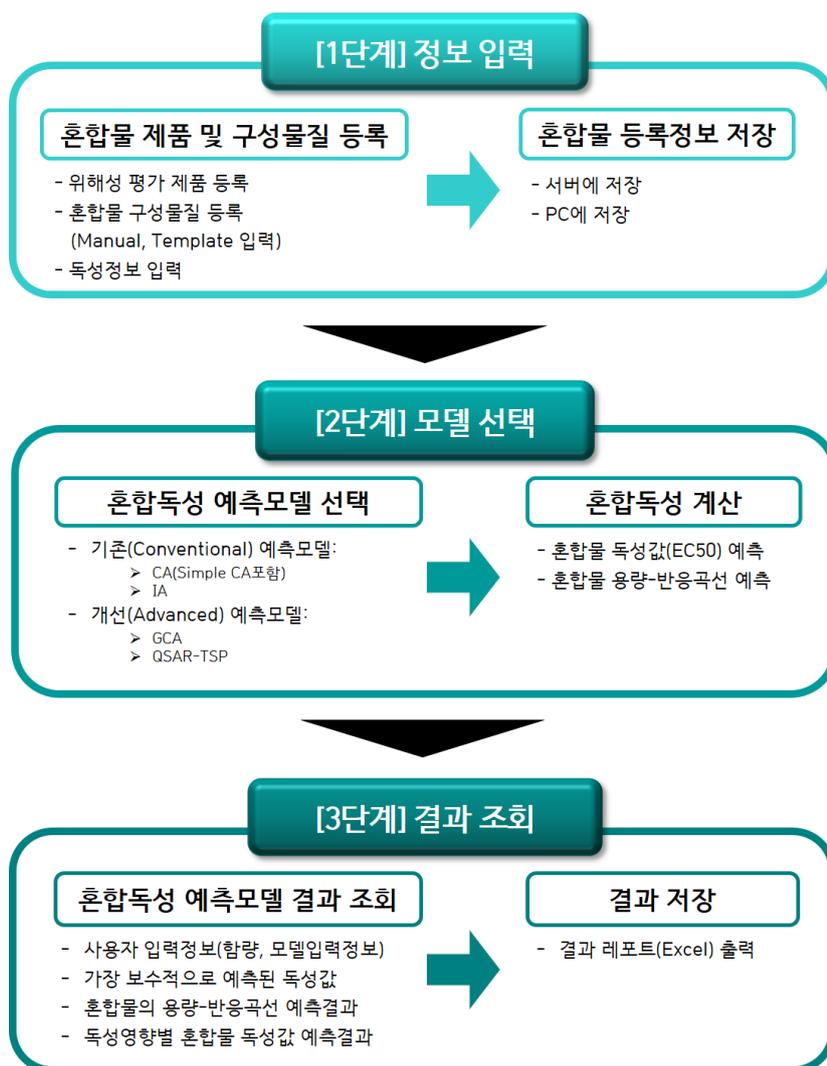


그림 1-2 MRA Toolbox[®] 개요도

¹⁰ PubChem, U.S. National Library of Medicine. (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

¹¹ Kim S, Chen J, Cheng T, et al. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. Nucleic . Acids. Res., 47(D1):D1102–D1109, 2019.

2 회원가입 및 로그인

2.1 회원가입

MRA Toolbox® 홈페이지(https://www.mratoolbox.org)로 접속하면, 아래와 같은 로그인 창을 확인할 수 있습니다.

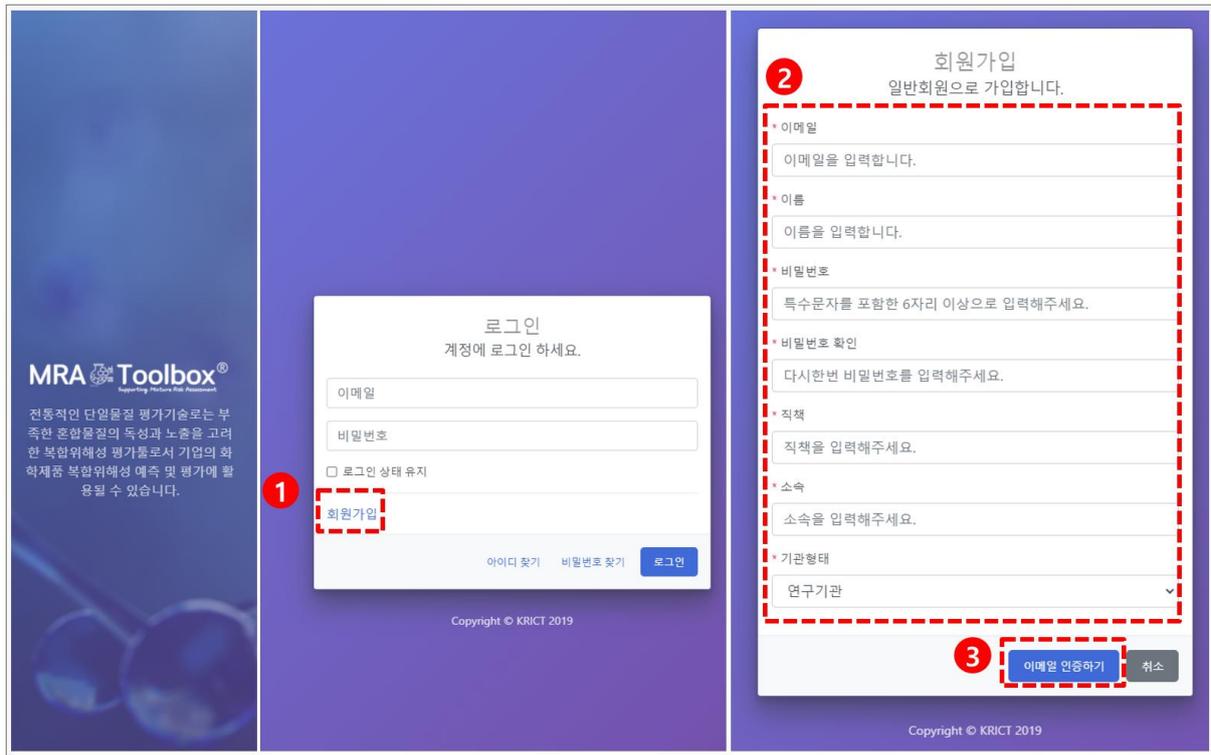


그림 2-1. MRA Toolbox® 회원가입 화면

1) 회원가입

처음 접속하는 사용자는 회원가입을 위해 "회원가입" 버튼을 클릭합니다.

2) 회원가입 내용 작성

회원가입에 필요한 이메일, 이름, 비밀번호, 소속 등 관련 정보를 입력합니다.

3) 이메일 인증하기

개인 이메일 인증을 통해 회원가입을 완료합니다.

2.2 로그인

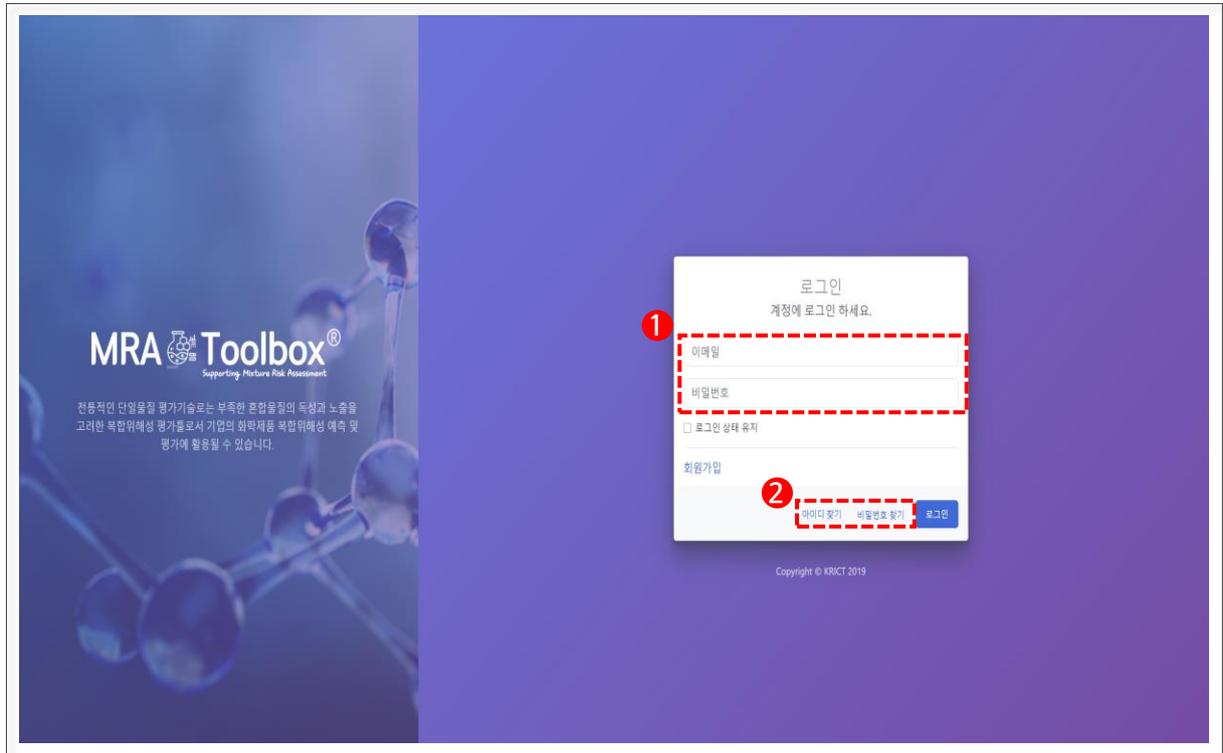


그림 2-2. MRA Toolbox[®] 로그인 화면

1) 로그인

이메일과 비밀번호를 입력한 후 “로그인” 버튼을 눌러줍니다.

2) 아이디/비밀번호 찾기

- 아이디를 잊으신 경우, 아래의 “아이디 찾기” 버튼을 눌러 이름, 소속을 입력하여 아이디를 찾을 수 있습니다.
- 비밀번호를 잊으신 경우, 아래의 “비밀번호 찾기” 버튼을 눌러 이름, 소속, 이메일을 입력하여 등록하신 이메일로 새로운 비밀번호를 받을 수 있습니다.

3 [1 단계] 정보 입력

3.1 혼합물 제품 및 구성물질 등록

3.1.1 위해성 평가 제품 등록

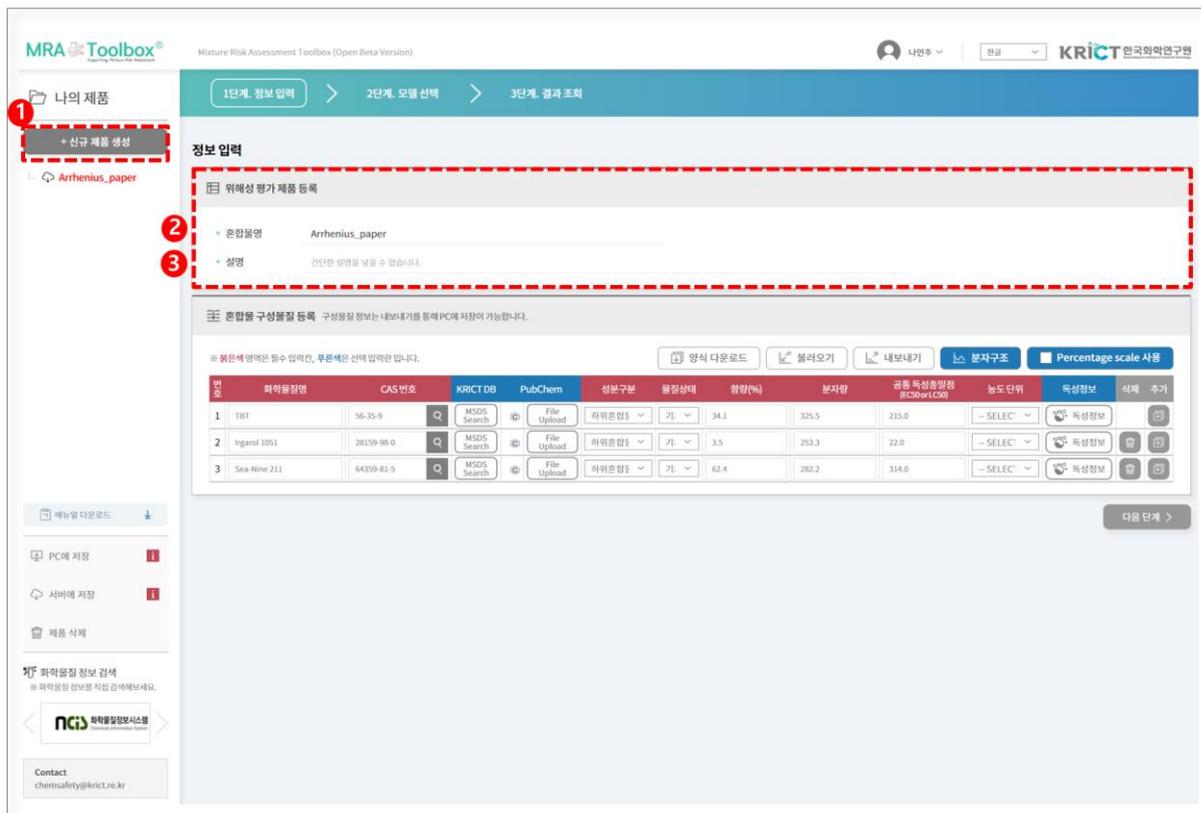


그림 3-1. 위해성 평가 제품 등록 화면

1) 신규 제품 생성

“신규 제품 생성” 버튼을 클릭합니다.

2) 혼합물명 입력

혼합독성 예측 대상 혼합물 또는 제품의 아이디를 입력합니다.

3) 설명 입력

필요 시, 대상 혼합물 또는 제품에 대한 설명을 작성합니다.

3.1.2 혼합물 구성물질 등록

3.1.2.1 수동(Manual) 입력

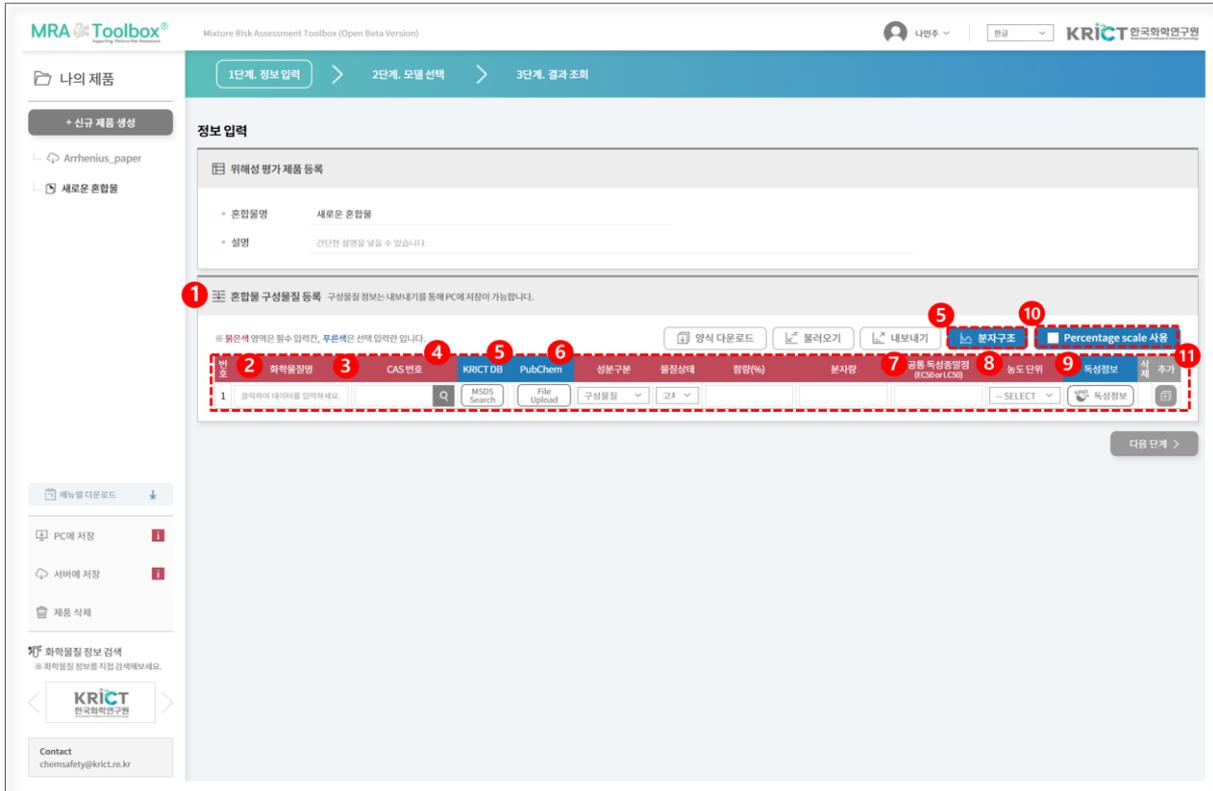


그림 3-2. 혼합물 구성물질 등록 화면

1) 혼합물 구성물질 등록

혼합물 구성물질에 대한 정보를 입력할 수 있습니다. 필수 입력 값(빨간색 영역)은 모두 기입해야하며, 구동하고자 하는 모델에 따라 "독성정보"에서 용량-반응곡선 정보를 입력합니다.

① 필수 입력 값(빨간색 입력 창): 화학물질명, CAS 번호, 성분구분, 물질상태, 함량(%), 분자량, 공통 독성종말점(EC50 or LC50), 농도 단위

- 공통 독성종말점(EC50, or LC50)과 농도 단위 정보는 기본 모델인 Simple CA를 구동하기 위해서는, 필수적으로 입력되어야 합니다.

② 선택 입력 값(파란색 입력 창): KRICT DB, PubChem, 독성정보

- 독성정보는 용량-반응곡선 정보가 있을 경우 CA, IA, GCA, QSAR-TSP 모델 사용 시 입력해야 합니다.

2) 화학물질명 입력

화학물질명을 입력 시 자동완성 기능을 통해 입력 문자가 포함되어 있는 화학물질 목록(PubChem 화학물질명 연동)이 아래와 같이 표시됩니다.

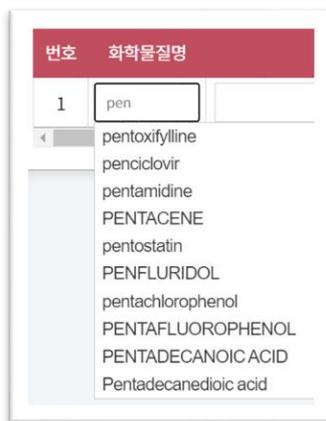


그림 3-3. 화학물질명 입력

3) CAS 번호 입력

① “화학물질명” 조회 시, CAS 번호도 자동 연동되며 선택하여 입력 가능합니다.



그림 3-4. 화학물질명-CAS 번호 연동

② 자동 조회가 되지 않을 경우 “CAS 번호”란에 번호를 입력하여 조회할 수 있습니다.



그림 3-5. CAS 번호 조회

- ③ 연동 또는 입력된 CAS 번호를 조회 시 CAS 번호와 관련된 제품명, 제조사, 유해등급 정보를 세부 팝업창에서 조회할 수 있습니다.
- ④ 신규 물질(CAS 번호 정보가 없는 물질 해당)의 경우 "CAS 번호"란에 임의 숫자를 입력할 수 있습니다.(임의로 CAS 번호를 입력한 경우에는 CAS번호와 연관된 정보(제품명, 제조사 등) 조회가 불가능합니다.)

4) KRICT DB 조회

조회된 CAS 번호와 관련된 제품명을 선택 후 "MSDS Search"버튼을 클릭하면 선택한 제품명의 MSDS 정보(주로, 위험도 분류 및 위험관리 조치)를 조회할 수 있습니다. 제조사 별로 MSDS가 일부 다를 수 있으므로, MRA Toolbox에서는 시약명 및 제조사를 확인하여, 물질명을 입력하고, MSDS 내 유해성 정보를 확인할 수 있습니다.

정확한 KRICT Search 결과를 얻기 위해서는 제조사 확인이 필수적입니다. 해당 물질의 제조사 및 작성시기에 따라 유해성/위험성 분류 및 문구, 예방조치문구가 다를 수 있습니다. (제조사의 MSDS는 업데이트 될 수 있습니다.)



그림 3-6. KRICT DB – MSDS Search 조회

5) 화학물질 구조 입력

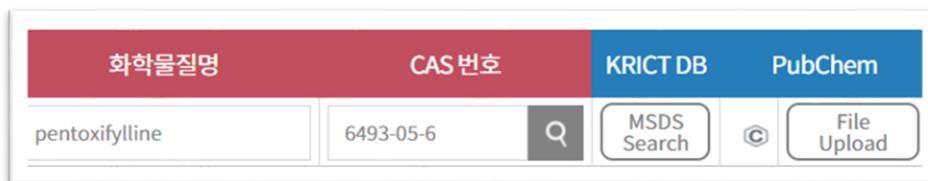


그림 3-7. 화학물질 구조 입력

- ① 입력된 화학물질명 또는 CAS 번호에 해당하는 화학물질 구조가 PubChem DB 내에 있을 경우에는 MRA Toolbox[®] 내부로 분자구조 정보를 연동하며, "©" 버튼이 자동으로 생성됩니다. "©" 버튼을 클릭하면, PubChem DB 웹 페이지와 연동되며, 화학물질 구조 및 물리화학적 특성 정보 등을 추가로 확인할 수 있습니다.
- ② PubChem DB에 분자구조가 검색되지 않는 경우 또는 신규물질(CAS 번호 정보가 없는 물질)인 경우에는 MRA Toolbox[®] 내부에 분자구조 정보가 연동되지 않으므로 "File upload" 버튼을 선택하여 화학물질 구조파일을 직접 업로드 할 수 있습니다. 파일 업로드 시, 분자구조 파일은 ".mol" 또는 ".sdf" 확장자를 사용합니다.

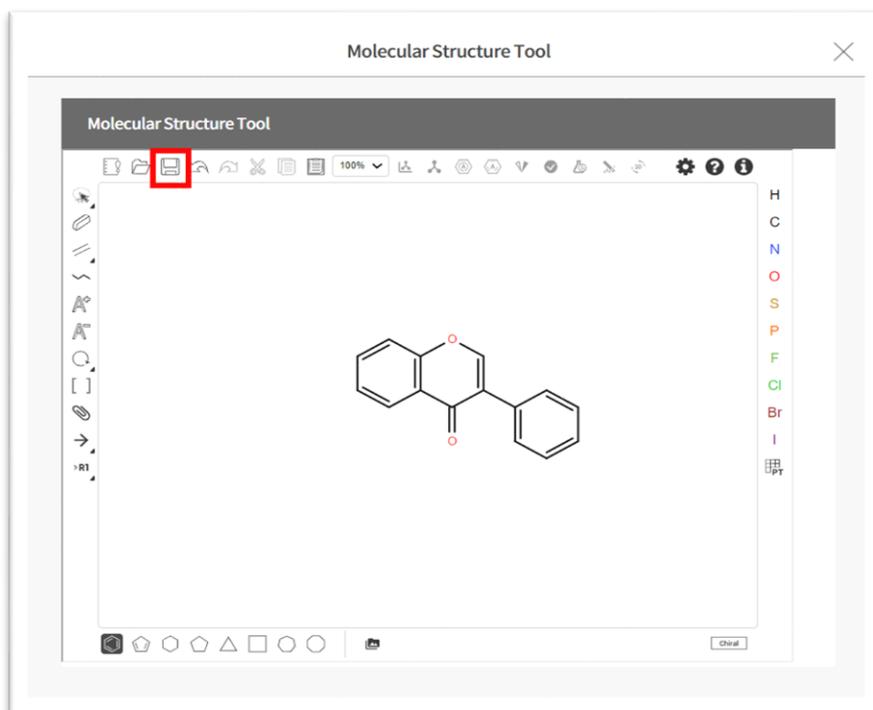


그림 3-8. Molecular Structure Tool 입력 화면 (예시)

- ③ “분자구조” 버튼을 선택하면 “Molecular Structure Tool”이라는 입력창이 나옵니다. 해당 창에서  구조를 그린 후, 아이콘을 클릭하여 MDL Molfile 구조로 저장 가능합니다. 파일명은 “Filename.mol”으로 저장됩니다.

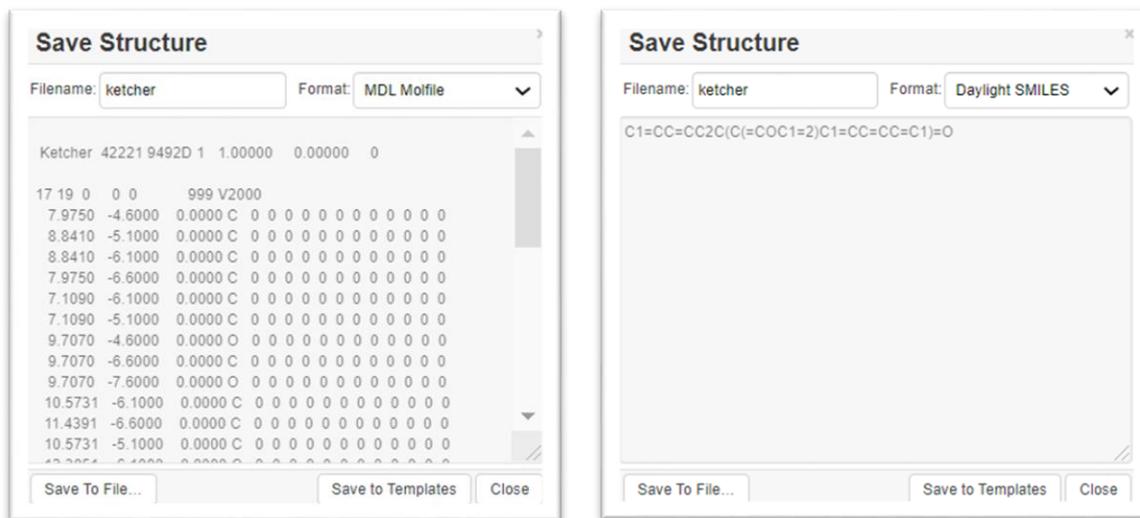


그림 3-9. Molecular Structure 저장 화면 (예시)

[(좌)MDL Molefile, (우)Daylight SMILES]

- ④ “File upload” 버튼을 선택하여 구조파일을 업로드하여 예측모델 계산에 활용할 수 있습니다.

6) 물질 상태, 함량(%), 분자량

- ① 물질 상태: 화학물질의 물질상태(고체, 액체, 기체)를 입력합니다.
- ② 함량(%): 총 합이 100이 되도록, 혼합물 내 각 화학물질의 함량(%)를 입력합니다.
- ③ 분자량: 화학물질의 분자량을 입력합니다.(기존 물질은 CAS 번호 입력시 자동 입력됩니다.)

7) 공통 독성종말점(EC 50 or LC50)

화학물질의 독성종말점(Endpoint) 값을 입력합니다. 5개 단위(nM, uM, mM, ug/L, mg/L)의 EC50 또는 LC50 값을 입력할 수 있습니다.

8) 농도 단위(입력단위)

Simple CA 모델을 활용해 예측을 하고자 할 경우, 7)에서 입력한 화학물질의 독성종말점(Endpoint)에 대한 단위를 입력합니다. (단위를 별도로 선택하지 않는 경우 mg/L 단위가 기본으로 설정되며, 출력 단위는 mg/L로 고정 출력됩니다.)

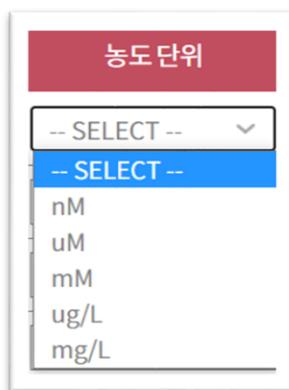


그림 3-10. 모형 농도 단위 입력

9) 독성정보 입력

“3.1.3 독성정보 입력”에서 자세한 설명을 참고하시길 바랍니다.

10) 용량-반응곡선 수식의 Unit scale 확인

입력한 용량-반응곡선 수식의 독성영향(Toxic effect)은 일반적으로 백분율(Percentage) 또는 분율(Fraction) 형태로 표현됩니다. Simple CA모형을 제외한 다른 모델 활용 시 용량-반응곡선의 unit scale 확인이 필요합니다. 설정된 unit scale은 모든 데이터에 일괄 적용됩니다.

- ① 용량-반응곡선의 반응값이 분율(Fraction)[0.0 - 1.0]인 경우, 별도의 선택을 하지 않으셔도 됩니다.

Percentage scale 사용

- ② 용량-반응곡선의 반응값이 백분율(Percentage)[0-100]인 경우, “Percentage scale 사용” 버튼을 클릭하여 아래와 같이 버튼을 활성화시킵니다.

Percentage scale 사용

11) 삭제/추가

- "삭제" 버튼을 클릭하여, 해당 화학물질을 삭제하실 수 있습니다.
- "추가" 버튼을 클릭하여, 혼합물 구성물질을 추가적으로 입력하실 수 있습니다.

3.1.2.2 엑셀 데이터 양식(Template) 입력

MRA Toolbox® 는 사용자 편의를 위해 웹 입력과 더불어, 엑셀 데이터 양식(Template) 파일을 이용한 다량의 데이터 업로드 기능을 지원합니다.

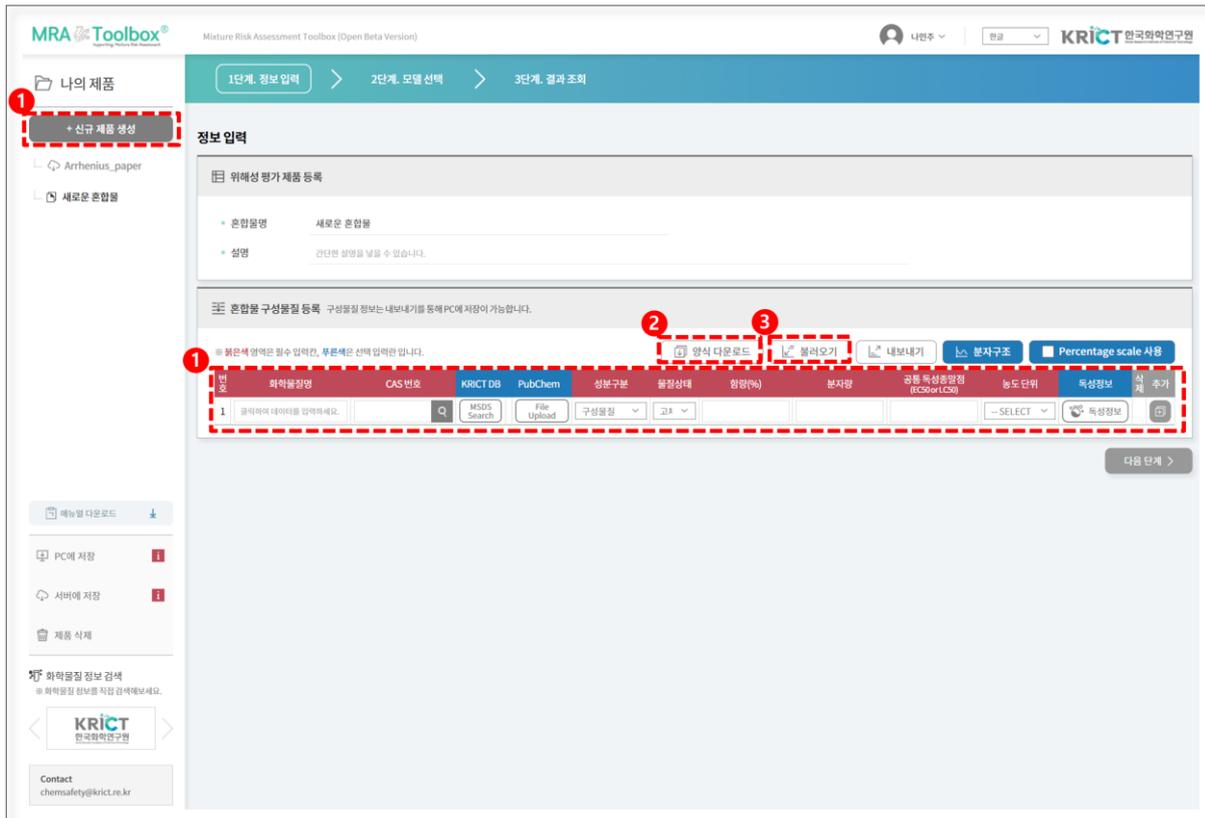


그림 3-11. 혼합물 구성물질 등록 화면 (엑셀 양식 활용)

- 1) “신규 제품 생성” 버튼을 클릭하여 “혼합물 구성물질 등록” 입력 창을 활성화시킵니다.
- 2) “양식 다운로드” 버튼을 클릭하여 “MRA_TOOL_BOX_양식” 엑셀 파일을 다운로드하여 아래의 예시와 같이 혼합물 구성물질 정보를 입력합니다. 혼합물 구성물질 정보에 대한 상세 설명은 앞의 “3.1.2.1 수동(Manual) 입력”을 참고하시기 바랍니다.
- 3) 원활한 데이터 입력을 위해 엑셀 데이터 양식(Template)에 예제 데이터가 포함되어 있습니다. 입력된 예제 데이터를 참고하여 데이터를 입력할 수 있습니다. (혼합물 데이터 입력 시 입력된 예제 데이터를 삭제한 후 입력하시길 바랍니다.)

① 혼합물질정보





한국화학연구원 화학안전연구센터

다운로드 날짜 : 2021-04-16 14:05:40

VERSION : 1.0.000

혼합물 명 : 테스트 혼합물

혼합물 설명 :

데이터 범위 선택 : Fraction (0.0 - 1.0)

문의메일 : chemsafety@kRICT.re.kr

아래의 예시와 같이 테이블에 혼합물 정보를 입력하고 독성정보는 독성정보 탭에 혼합물 번호와 함께 입력하십시오.

혼합물 번호가 없는 독성정보는 업로드 시 무시되며 예측률에서 삭제됩니다.

번호	화합물명	CAS Number	성분구분	물질상태	함량(%)	분자량	Common Endpoint (EC50 or LC50, mg/L)	모형 농도단위
1	Aclonifen	74070-46-5	구성물질	고체	0.008	264.67	0.0297	uM
2	8-AZAGUANINE	134-58-7	구성물질	고체	0.108	152.12	0.381	uM
3	azaserine	115-02-6	구성물질	고체	0.502	173.13	1.78	uM
4	cccp	555-60-2	구성물질	고체	0.349	204.61	1.24	uM
5	chloramphenicol	56-75-7	구성물질	고체	9.171	323.13	32.5	uM
6	Fenfuram	24691-80-3	구성물질	고체	1.219	201.22	4.32	uM
7	Kresoxim-Methyl	143390-89-0	구성물질	고체	0.576	313.3	2.04	uM
8	METALAXYL	57837-19-1	구성물질	고체	57.81	279.33	205	uM
9	METAZACHLOR	67129-08-2	구성물질	고체	0.047	277.75	0.168	uM
10	METSULFURON-METHYL	74223-64-6	구성물질	고체	1.133	381.364	4.02	uM
11	nalidixic acid	389-08-2	구성물질	고체	27.846	232.23	98.7	uM
12	NORFLURAZON	27314-13-2	구성물질	고체	0.006	303.67	0.0203	uM
13	Paraquat dichloride	1910-42-5	구성물질	고체	0.22	257.16	0.781	uM
14	Terbutylazine	5915-41-3	구성물질	고체	0.02	229.71	0.0693	uM
15	TRIADIMENOL	55219-65-3	구성물질	고체	0.976	295.76	3.46	uM

그림 3-12. 혼합물질정보 Excel 양식

※ 혼합물 구성물질 데이터 범위[Fraction(0.0-1.0) 또는 Percentage(0-100)]를 올바르게 선택하셔야 정확한 예측 모델 결과가 얻어집니다. (직접 클릭하여 선택할 수 있습니다.)

② 독성정보

MRA Toolbox[®] Supporting Mixture Risk Assessment

KRICT 한국화학연구원 화학안전연구센터

혼합물 명 :
혼합물 설명 :

문의메일 : chemsafety@kRICT.re.kr
혼합물의 독성정보를 아래의 예시와 같이 입력하십시오.
혼합물 정보와 연결하기 위해 [물질번호]는 반드시 입력되어야 하고, 동일한 생물종의 정보를 입력하십시오.

물질번호	분류군	생물종	회귀모형	모형 농도단위	α	β	γ	예측 농도단위
1	식물계/조류	Scenedesmus vacuolatus	BCW	uM	2.4	0.41	-0.34	uM
2	식물계/조류	Scenedesmus vacuolatus	GL	uM	-0.29	4.24	0.3174	uM
3	식물계/조류	Scenedesmus vacuolatus	GL	uM	-3.87	5.25	0.2632	uM
4	식물계/조류	Scenedesmus vacuolatus	BCW	uM	-0.62	1.21	-0.316	uM
5	식물계/조류	Scenedesmus vacuolatus	BCP	uM	-3.7	1.5	-0.213	uM
6	식물계/조류	Scenedesmus vacuolatus	Weibull	uM	-1.91	2.43		uM
7	식물계/조류	Scenedesmus vacuolatus	BCW	uM	-1.22	1.35	-0.332	uM
8	식물계/조류	Scenedesmus vacuolatus	Weibull	uM	-6.77	2.77		uM
9	식물계/조류	Scenedesmus vacuolatus	BCW	uM	6.61	5.78	0.4716	uM
10	식물계/조류	Scenedesmus vacuolatus	Weibull	uM	-1.66	2.15		uM
11	식물계/조류	Scenedesmus vacuolatus	Weibull	uM	-6.89	3.27		uM
12	식물계/조류	Scenedesmus vacuolatus	Logit	uM	14.02	8.28		uM
13	식물계/조류	Scenedesmus vacuolatus	GL	uM	1.67	5.02	2.4876	uM
14	식물계/조류	Scenedesmus vacuolatus	Weibull	uM	4.16	3.91		uM
15	식물계/조류	Scenedesmus vacuolatus	GL	uM	-9.99	13.97	0.2721	uM

그림 3-13. 독성정보 Excel 양식

※ "1) 혼합물질정보"와 연계하기 위해 "물질번호"를 필수적으로 입력하시기 바랍니다.

- 4) "불러오기" 버튼을 클릭하여 작성한 "MRA_TOOL_BOX_양식" 엑셀 파일 양식을 업로드합니다. "MRA_TOOL_BOX_양식" 엑셀 파일에 입력하신 혼합독성물질 및 독성정보 데이터가 웹페이지에 입력되어 활성화되었는지 확인합니다.

※ "내보내기" 버튼은 사용자가 입력한 데이터를 엑셀 형태로 사용자 PC에 저장하는 기능입니다. 내보낸 데이터 파일은 PC에 저장하여, 언제든지 "불러오기" 기능을 통해 데이터를 편리하게 다시 입력할 수 있습니다.

3.1.3 독성정보 입력

- 동일한 독성 종말점(toxicity endpoint)에 대한 개별 구성물질의 용량-반응곡선 정보를 입력하여, 혼합물의 용량-반응곡선을 예측할 수 있습니다.
- 구성물질들에 대해 **동일 생물종**에 대한 동일 독성항목값을 입력해야 정확한 혼합독성 예측값을 계산할 수 있습니다.
- 실험대상 정보[분류군, 생물종], 용량-반응곡선 정보[회귀모형, 모형 농도 단위, 회귀모형 파라미터(α , β , γ), 예측 농도 단위]를 입력함으로써, 다양한 혼합독성 예측모델(CA, IA, GCA, QSAR-TSP)을 사용할 수 있습니다.
- 독성정보 입력은 선택사항이며, 미입력 시 혼합독성 예측모델 중 Simple CA 모델만 구동 가능합니다.



분류군	생물종	회귀모형	모형 농도 단위 (입력단위)	회귀모형의 파라미터			예측 농도 단위 (출력단위)	초기화
				α	β	γ		
박테리아계	Vibrio fischeri	BCP	uM	0.73	1.29	0.016	mg/L	입

그림 3-14. 물질별 독성정보 입력창

➤ 회귀모형 선택

- **MRA Toolbox[®] V1.0.0**에서는 17개의 회귀모형을 지원합니다(표 3-1).
- 예측모델 계산을 위해 독성정보 입력 시 제시된 회귀모형을 참고하여 입력하시기를 바랍니다.
- 제시된 회귀모형 외에 다른 회귀모형의 사용은 제한됩니다. 데이터 입력 시 올바른 회귀모형의 파라미터 값을 입력하지 않는 경우에는 부정확한 예측 결과를 얻을 수 있습니다.

표 3-1. 회귀모형 종류

No	Regression model	Function
1	Hill	$E(c) = \frac{1}{1 + \left(\frac{\alpha}{c}\right)^\beta}$
2	Hill_two	$E(c) = \frac{\beta c}{\alpha + c}$
3	Hill_three	$E(c) = \frac{\alpha}{1 + \left(\frac{\gamma}{c}\right)^\beta}$
4	Weibull	$E(c) = 1 - \exp(-\exp(\alpha + \beta \log_{10}(c)))$
5	Weibull_three	$E(c) = \gamma(1 - \exp(-\exp(\alpha + \beta \log_{10}(c))))$
6	Logit	$E(c) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha - \beta \log_{10}(c))}$
7	Logit_three	$E(c) = \frac{\gamma}{1 + \exp(-\alpha - \beta \log_{10}(c))}$
8	Box-Cox-Weibull (BCW)	$E(c) = 1 - \exp\left(-\exp\left(\alpha + \beta\left(\frac{c^\gamma - 1}{\gamma}\right)\right)\right)$
9	Box-Cox-Logit (BCL)	$E(c) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha - \beta \frac{c^\gamma - 1}{\gamma})}$
10	Generalized Logit (GL)	$E(c) = \frac{1}{[1 + \exp(-\alpha - \beta \log_{10}(c))]^\gamma}$
11	Probit	$E(c) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\alpha + \beta \log_{10}(c)} \exp\left(\frac{-u^2}{2}\right) du = \Phi(\alpha + \beta \log_{10}(c))$
12	Box-Cox-Probit (BCP)	$E(c) = \Phi\left(\alpha + \beta \frac{c^\gamma - 1}{\gamma}\right)$
13	Sigmoid	$E(c) = \frac{\alpha}{1 + \exp\left(-\frac{c - \gamma}{\beta}\right)}$
14	Logistic	$E(c) = \frac{\alpha}{1 + \left(\frac{c}{\gamma}\right)^\beta}$
15	Chapman	$E(c) = \alpha(1 - \exp(-\beta c))^\gamma$
16	Gompertz	$E(c) = \alpha \cdot \exp(-\exp\left(\frac{-c - \gamma}{\beta}\right))$
17	Weibull_drc	$E(c) = 1 - \exp(-\exp(\alpha \log_{10}(c) - \log(\beta)))$

3.2 혼합물 등록정보 저장

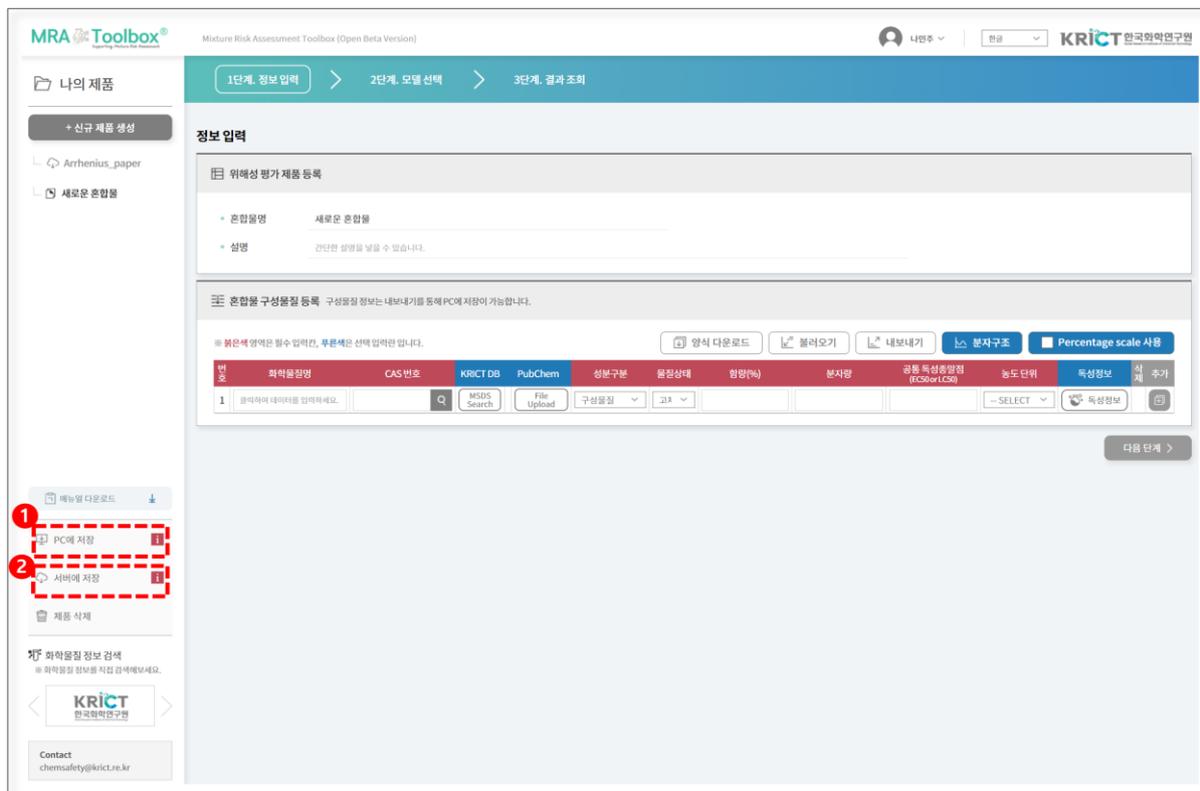


그림 3-15. 입력 정보 저장 화면

3.2.1 PC에 저장

“PC에 저장” 버튼을 클릭하시면, 입력하신 정보가 웹 브라우저의 세션을 통해 임시저장됩니다. 재 로그인 시, 입력하신 해당 혼합물 및 구성물질 정보가 삭제되어, 조회되지 않습니다.

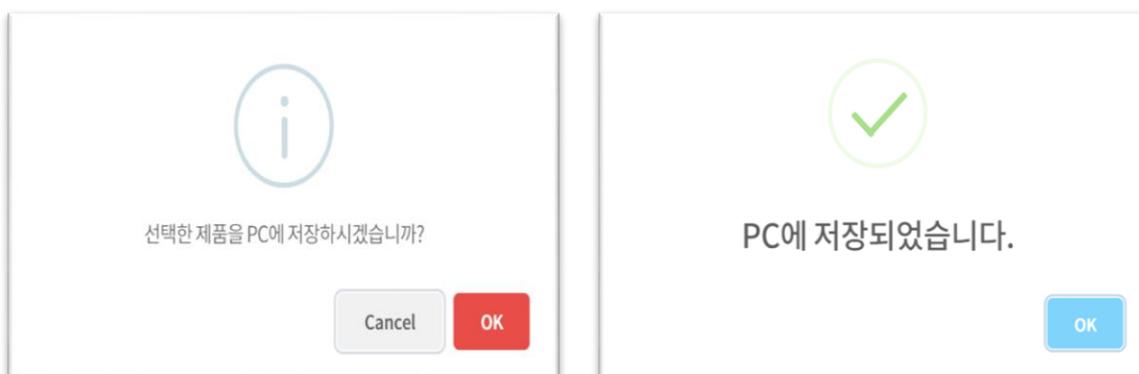


그림 3-16. (좌)PC에 저장 안내화면, (우)저장 완료 후 안내화면

3.2.2 서버에 저장

“서버에 저장” 버튼을 클릭하시면, 입력하신 정보가 **MRA Toolbox®** 내부 서버에 저장됩니다. 재 로그인 시, 입력하신 해당 혼합물 및 구성물질 정보가 조회됩니다. 서버에   저장하면 혼합물명 앞의 아이콘이에서  로 변경되는 것을 확인할 수 있습니다.

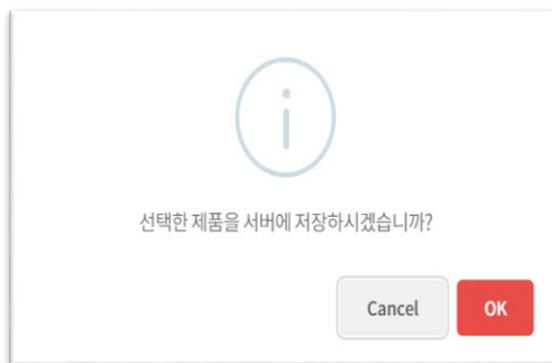


그림 3-17. 서버에 저장 안내화면



그림 3-18. 서버에 저장 후 혼합물명 아이콘 변경
[(좌)변경 전, (우)변경 후]

※ 보안이 필요한 정보의 경우, 서버에 저장하지 않고 사용자 PC에만 저장하도록 “PC에 저장” 또는 “내보내기” 기능을 사용할 것을 권고합니다. **MRA Toolbox®** 개발자들은 ‘서버 저장’으로 저장된 데이터의 유실 및 노출에 대한 어떠한 법적 책임을 지지 않음을 밝힙니다.

4 [2단계] 모델 선택

“[2단계] 모델 선택”에서 **MRA Toolbox[®]** 는 아래와 같이 1) 혼합독성 예측모델, 2) 복합노출 평가 예측모델, 3) 복합위해성 예측모델 총 3가지 단계를 통해 복합 위해성을 예측합니다. 사용자가 입력한 데이터 수준에 따라서, 이용 가능한 모델들을 선택할 수 있습니다.

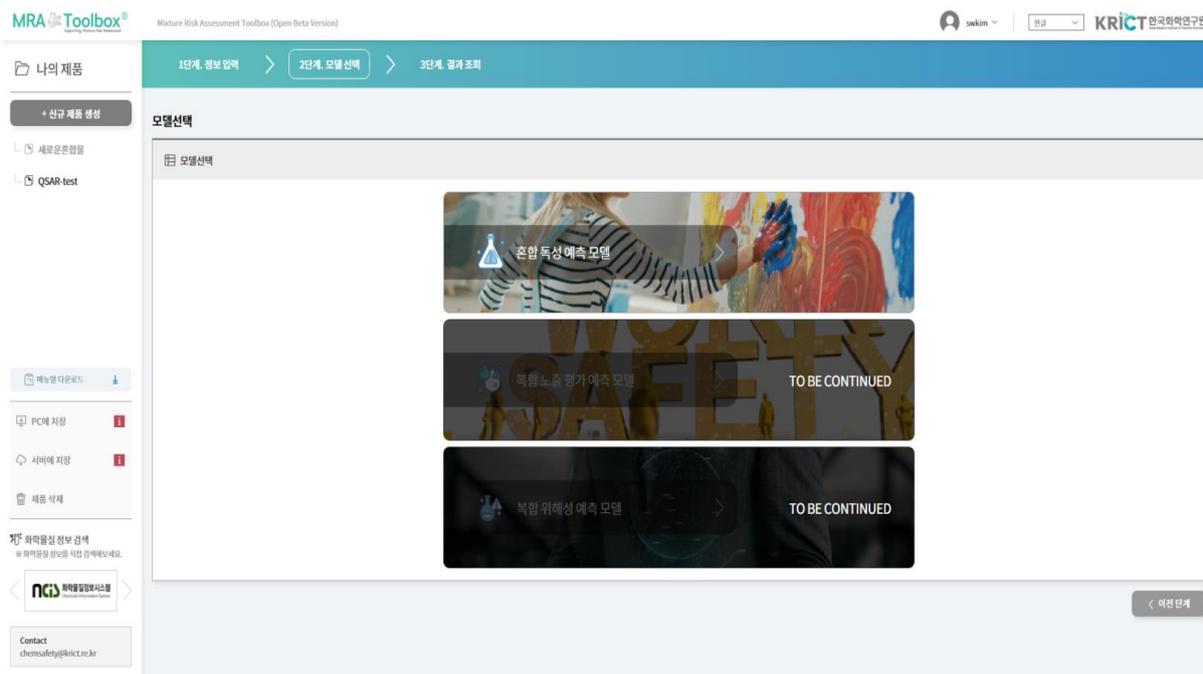
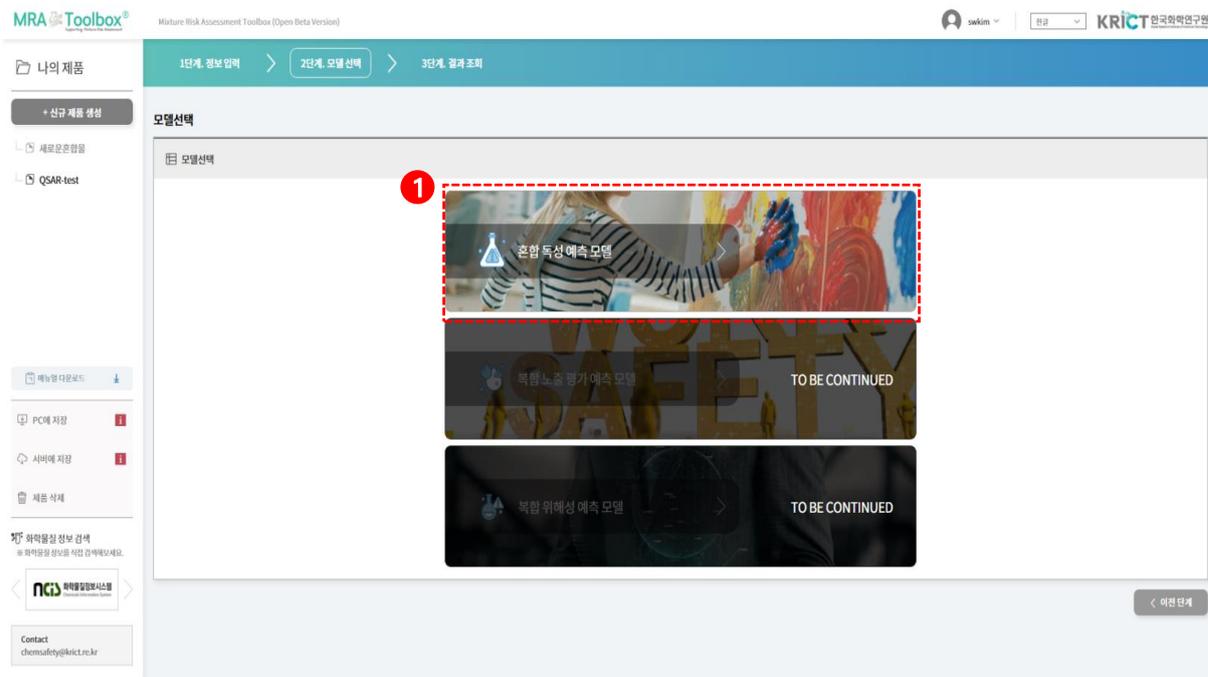


그림 4-1. 모델 선택 화면

- 1) “혼합 독성 예측 모델” 은 현재 **MRA Toolbox[®]** V1.0.0에서 사용 가능합니다 .
- 2) “복합노출 평가 예측 모델” 및 “복합 위해성 예측 모델” 은 현재 준비중입니다.

4.1 혼합독성 예측모델 선택



1) "혼합 독성 예측 모델" 버튼을 클릭합니다.

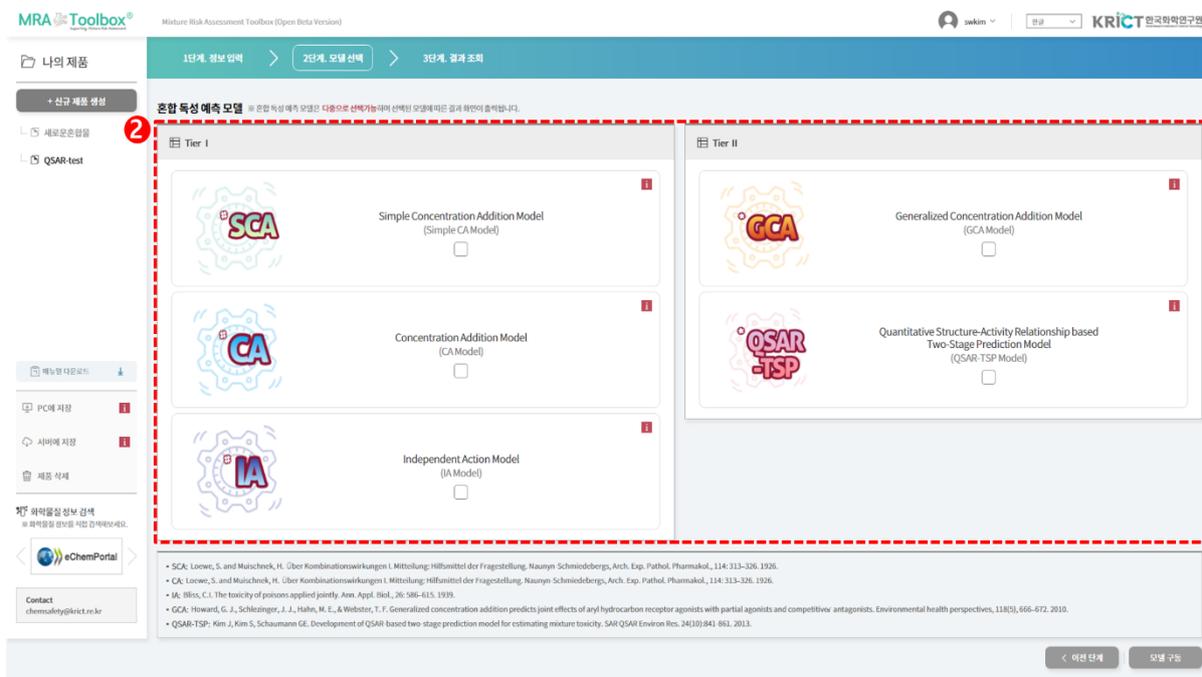


그림 4-3. 혼합독성 예측 모델 선택 화면

2) 혼합 독성 예측모델 5개(Simple CA 포함) 중 사용자가 원하는 모델을 선택할 수

있습니다. 모델은 단일로 선택하여 모델을 구동할 수 있으며 다중으로 모델선택 및 구동 가능합니다. 선택된 혼합 독성 예측 모델에 따른 결과 화면이 출력됩니다.

- Simple CA (SCA) model은 용량-반응곡선 정보가 없이, 구성물질의 공통 독성종말점(EC_{50} 또는 LC_{50})만을 입력하여 혼합물의 공통 독성종말점 ($EC_{50,Mix}$ or $LC_{50,Mix}$)을 예측할 수 있습니다. (Simple CA model 계산결과는 mg/L 단위로 고정됩니다.)
- CA, IA, GCA, QSAR-TSP model 구동 시, 공통 독성종말점 및 용량-반응곡선 정보를 필수적으로 입력해야 혼합독성 예측이 가능합니다. 결과로 공통 독성종말점 및 용량-반응곡선이 도출됩니다.

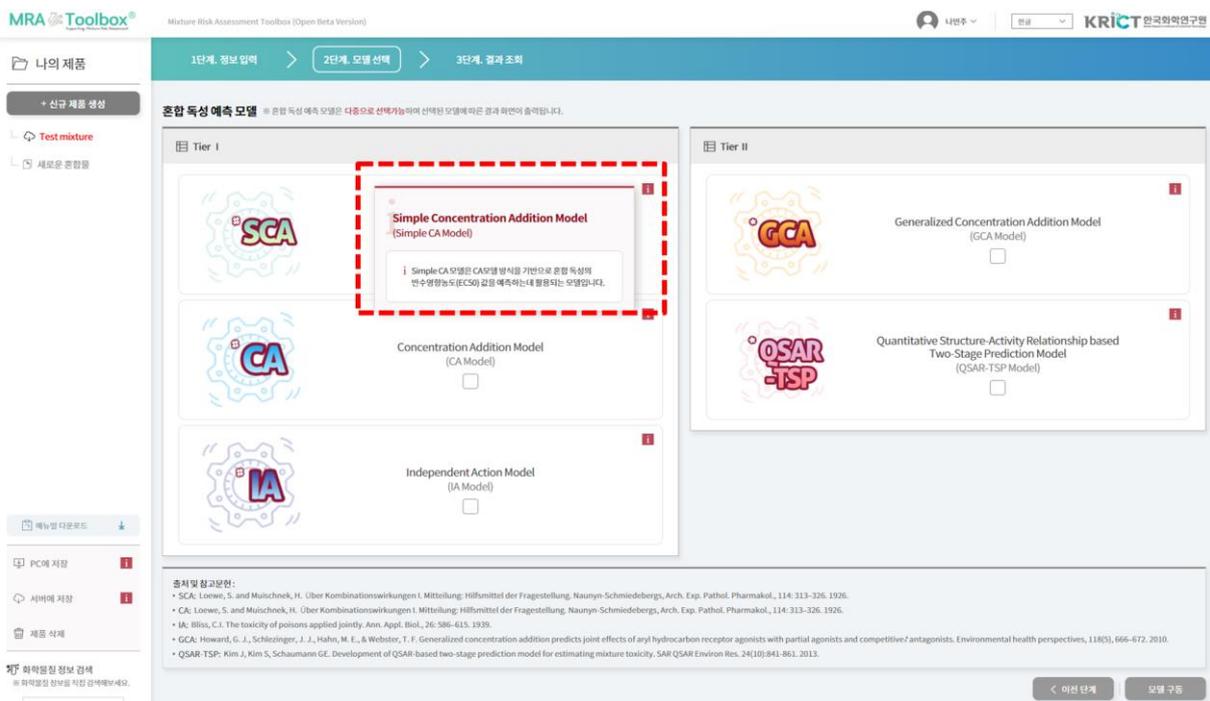


그림 4-4. 혼합독성 예측 모델 정보 출력화면 (예시)

※ 각 모델에 대한 세부 정보는 **i** 아이콘에 마우스 위치 시 팝업창으로 제공됩니다.

3) 사용하실 모델을 선택하신 후, “모델 구동” 버튼을 눌러줍니다.

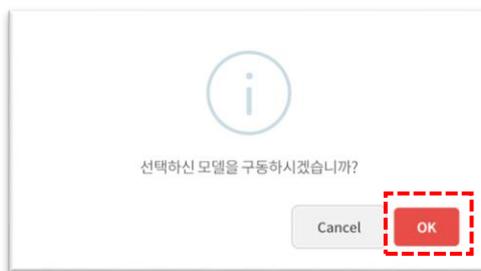


그림 4-5. 모델 구동 팝업창

- 4) “모델 구동” 버튼을 눌러주면 위와 같은 팝업창이 뜨게 됩니다. 모델 구동을 원할 경우 “OK”버튼을 클릭하고, 모델 선택 변경을 하고자 할 경우, “Cancel” 버튼을 클릭하고 재선택 할 수 있습니다.

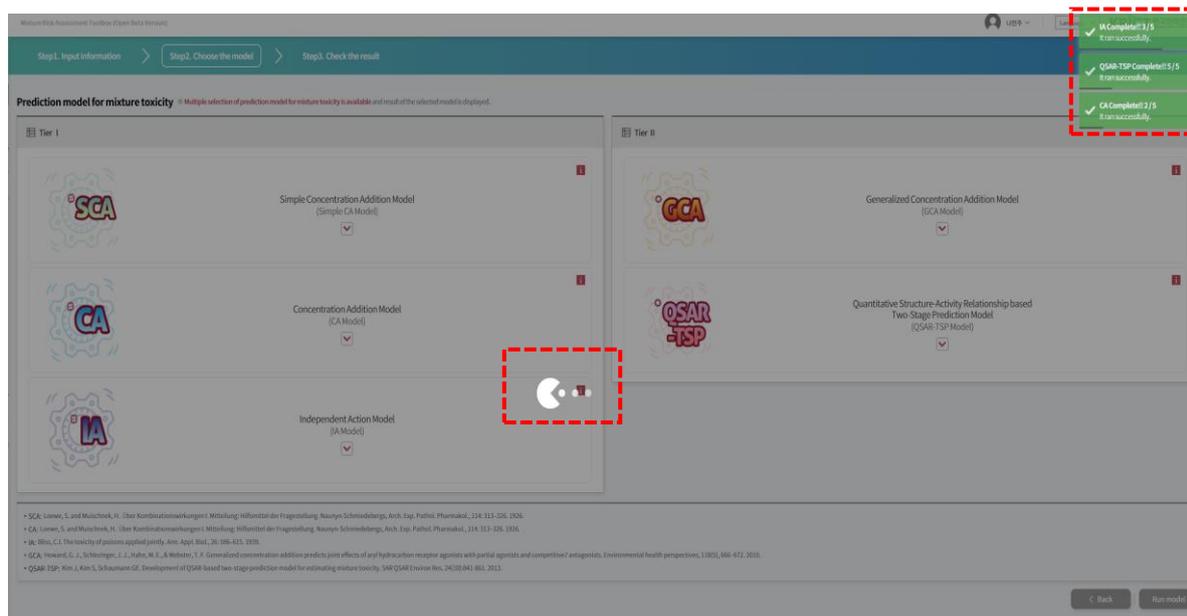


그림 4-6. 모델 구동 화면

- 5)  아이콘과 함께 모델 구동이 진행되며, 모델 구동 진행현황은 오른쪽 상단에 초록색 팝업창으로 확인이 가능합니다.

5 [3단계] 예측 결과

5.1 혼합독성 예측모델 결과 조회

5.1.1 출력 정보

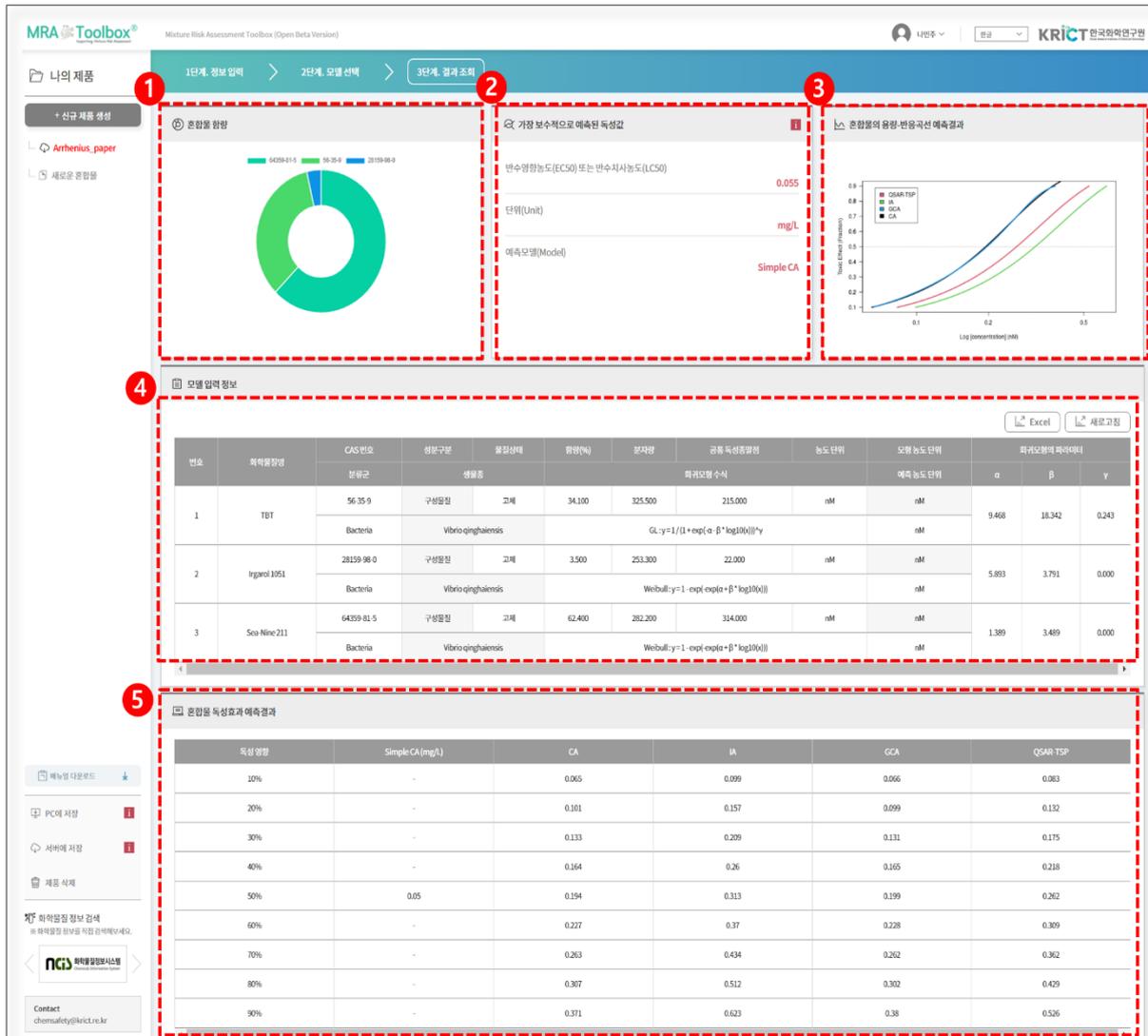


그림 5-1. 혼합독성 예측 결과 (예시)

1) 혼합물 함량(사용자 입력정보)

- “3.1.2 혼합물 구성물질 등록”에서 입력한 화학물질의 함량이 도넛형 그래프로 표현됩니다. 구성물질이 5개 이상인 경우에는 함량이 가장 높은 순서대로 5개의 화학물질만 그래프에 CAS 번호로 표현됩니다.

2) 모델 입력 정보(사용자 입력정보)

- “3.1.2 혼합물 구성물질 등록”에서 입력한, 구성물질 항목별 모델 입력 정보가 표기됩니다.

3) 가장 보수적으로 예측된 독성값

- 선택한 모델(들)을 사용해 도출된 결과 중 “가장 보수적으로 예측된 독성값”이 나타납니다. 화학물질의 독성을 평가할 때, 반수영향농도(EC50, Effective Concentration) 또는 반수치사농도(LC50) 값이 낮을수록 대상물질의 독성은 높은 것으로 해석됩니다.
- Simple CA 모델을 단독으로 선택하여 계산을 진행한 경우, 독성 값만 예측되며 mg/L 단위로 고정되어 결과가 출력됩니다.

가장 보수적으로 예측된 독성값	
반수영향농도(EC50) 또는 반수치사농도(LC50)	0.055
단위(Unit)	mg/L
예측모델(Model)	Simple CA

그림 5-2. 가장 보수적으로 예측된 독성값(예시)[Simple CA 단독]

4) 혼합물의 용량-반응 곡선 예측결과(그래프)

- Simple CA 모델을 선택한 경우, 하나의 독성값만 예측하므로 “혼합물의 용량-반응 곡선 예측결과” 그래프가 그려지지 않습니다.
- CA, IA, GCA, QSAR-TSP 모델을 선택한 경우, “혼합물의 용량-반응 곡선 예측결과” 그래프가 그려집니다.

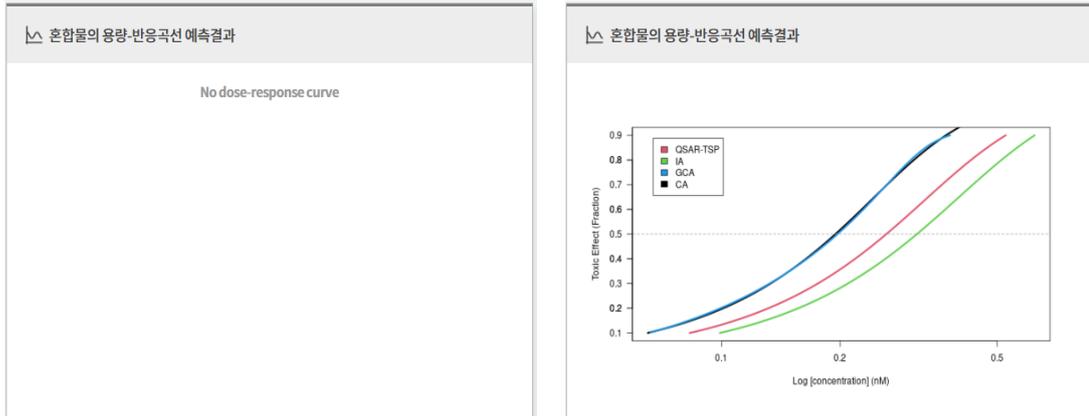


그림 5-3. 혼합물의 용량-반응 곡선 예측결과 그래프 (예시)
 [(좌)Simple CA 단독, (우)CA, IA, GCA, QSAR-TSP]

5) 혼합물의 독성효과 예측결과(표)

- “혼합물의 독성효과 예측결과”에서는 독성영향 구간별 각 모델의 혼합물 독성값 예측결과가 표기됩니다.
- Simple CA 모델의 경우, 독성영향 50%에서의 혼합물 독성값만 예측됩니다.

독성 영향	Simple-CA (mg/L)	CA	IA	GCA	QSAR-TSP
10%	-	0.005	0.099	0.066	0.083
20%	-	0.101	0.157	0.099	0.132
30%	-	0.133	0.209	0.131	0.175
40%	-	0.164	0.26	0.165	0.218
50%	0.05	0.194	0.313	0.199	0.262
60%	-	0.227	0.37	0.228	0.309
70%	-	0.263	0.434	0.262	0.362
80%	-	0.307	0.512	0.302	0.429
90%	-	0.371	0.623	0.38	0.526

그림 5-4. 혼합물의 독성효과 예측결과 표 (예시)

5.1.2 결과 저장

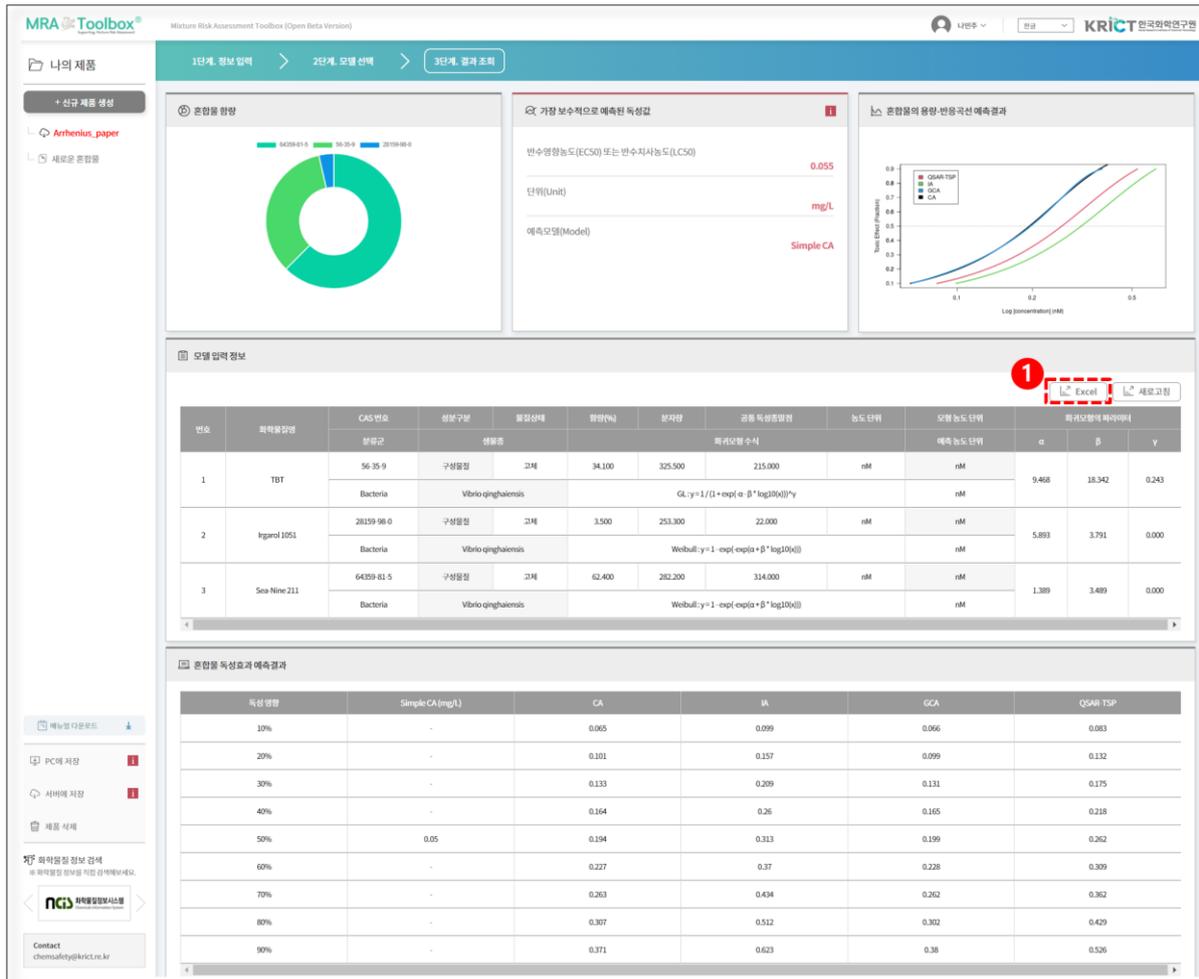


그림 6-1. 혼합독성 예측 결과 저장 (예시)



그림 6-2. 결과 Report 표지 (예시)

- 1) “Excel” 버튼을 클릭하면, “MRA_TOOLBOX_REPORT_혼합물명” 결과 Report가 출력됩니다.

6 사사

본 **MRA Toolbox**[®] Version 1.0 은 한국화학연구원의 '화학안전 공공기술 플랫폼 개발' 과제(Project No. KK2052-10)에서 지원을 받아 개발되었습니다.

화학안전연구센터

CHEMICAL SAFETY RESEARCH CENTER

KRICT 한국화학연구원
Korea Research Institute of Chemical Technology