

약물설계

새로운 형의 HIV 단백질 분해효소 억제제 설계

- 논문제목 : Rational Design of Potent, Bioavailable, Nonpeptide Cyclic Ureas as HIV Protease Inhibitors
- 저자 : P. Y. S. Lam, P. K. Jadhav, C. J. Eyermann, C. N. Hodge, Y. Ru, L. T. Bachelier, J. L. Meek, M. J. Otto, M. M. Rayner, Y. N. Wong, C-H. Chang, P. C. Weber, D. A. Jackson, T. R. Sharpe, S. Erickson-Viitanen
- 게재지 : Science, 262:380~384, 1994
- 인용빈도 : 1995년 5월까지 46종의 출판물에서 인용



◀ 컴퓨터원용의 약설계기법을 이용하여 HIV 단백질분해효소의 억제제를 설계한 패트릭 램.

미국 델라웨어주 웰링턴소재 듀폰 머크 제약회사 수석연구자인 램은 이 논문에서 보고된 발견은 생물학자와 결정학자는 물론 컴퓨터과학자와 합성화학자들의 팀워크를 통해 이루어졌다고 지적하고 있다. 이들 과학자들은 힘을 모아 새로운 형의 HIV 단백질분해효소 억제제를 설계하고 합성했다.

램은 "HIV 단백질분해효소는 바이러스가 스스로 복제하기 위해 단백질을 처리하는데 사용하는 기본적인 효소인데 이것을 억제함으로써 복제과정을 교란시킨 결과 미숙한 바이러스입자가 되어 비전염성

으로 만든다"고 주장하고 있다.

이 보고는 단백질구조에 관한 지식을 바탕으로 작성하는 컴퓨터원용의 약설계(CADD)의 훌륭한 보기라고 램은 말하고 있다. 그는 CADD를 에이즈치료분야에 성공적으로 응용함으로써 그 중요성을 한층 돋보이게 한다고 말하고 우리는 그덕에 연구실에서 많은 화합물을 합성할 필요없이 그 유도체합물을 발견하게 되었다고 덧붙였다.

이미 알려진 단백질분해효소의 구조자료를 기초로 하여 연구팀은 '파마 코포어'(pharmacophore)라고 부르는 미래의 억제제의 4차원모델을 만들었다. 다음 단계에는 파마코포어를 내포한 새로운 발판을 찾기 위해 분자구조에 관한 데이터베이스를 검색했다.

연구팀은 이런 것을 이용하여 이른바 환식요소 억제제에 대한 구조를 더욱 다듬었으며 이런 분자는 일반적으로 대사적으로 불안정한 펩티드 아미드 결합이 없기 때문에 약의 보다 훌륭한 후보대상으로 만들 수 있다고 램은 주장하고 있다.

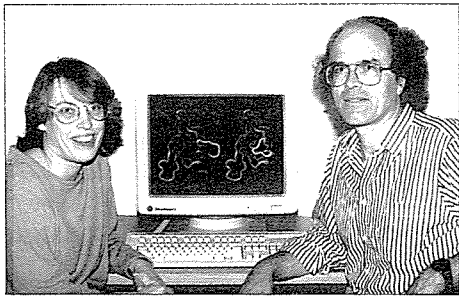
생물물리학

단백질과 배위자의 상호작용 설명

- 논문제목 : Coupling of Local Folding to Site-specific Binding of Proteins to DNA
- 저자 : R. S. Spolar, M. T. Record Jr.
- 게재지 : Science, 263:777~784, 1994
- 인용빈도 : 1995년 4월까지 41종의 출판물에서 인용

저자들에게 따르면 이 논문은 단백질이 다른 단백질, 핵산 그리고 배위자와의 상호작용에 관한 안정성과 특수성을 이해하

'핫 페이퍼'란에서는 지난 2년내에 발표된 세계의 과학기술논문중에서 가장 많이 인용된 논문들을 저자의 설명과 함께 소개합니다. 선정기준은 SCI(미국 과학정보연구소 과학인용지표)자료에 따랐습니다. <편집자>



▲루스 스폴라(左)와 토마스 레코드는 단백질과 배위자간의 결합경계면에서 구조적 변화가 발생한다고 주장하고 있다.

기 위한 바탕을 제공하고 있다. 저자들은 분자구조를 기능과 관련시키고 분자-인식문제를 설명하는데 사용하기 때문에 이 접근방법은 관심을 모을 것이라고 생각하고 있다.

위스콘신대학(매디슨) 화학과의 스폴라는 “우리의 초점은 구조적인 변화가 과연 인식의 중요한 부분인가를 이해하는데 집중되었다”고 말하고 “단백질과 배위자간 이룰테면 자물쇠와 열쇠처럼 다른 것과 상호작용을 하는가?”를 알아보기 위한 것이라고 덧붙였다. 위스콘신대학 화학 및 생화학교수인 레코드는 결합결과 단백질과 DNA표면에서 물과 이온을 몰아낸다고 말하면서 비극성표면에서 물을 제거하는 것은 대량의 음성열용량때문이라고 주장하고 있다. 이 논문의 가설의 가장 중요한 응용분야는 완전한 구조적 정보없이도 어떻게 여러 가지의 분자공정이 일어나는가 이해하는 것이었다고 저자들은 주장하고 있다.

발생생물학

초파리다리 신호용 단백질 역할 설명

● 논문제목 : Compartment Boundaries and the Control of *Drosophila* Limb Pattern by Hedgehog Protein

● 저자 : K. Basler, G. Struhl

● 인용빈도 : 1995년 4월까지 50종의 출판물에 인용



▲초파리의 다리발육 제어에서 hh단백질의 역할을 밝힌 개리 스트롤(左)과 콘래드 바슬러

이 논문은 초파리의 다리가 발육하는 동안 ‘헤즈호그’(hh)로 불리는 분비된 신호용 단백질의 역할을 설명하고 있다. 컬럼비아대학 의과대학의 유전학 및 발생학교수이며 하워드 휴즈의학연구소 연구관인 스트롤은 “초파리의 다리는 앞부분과 뒷부분 등 세포의 2개 그룹으로 형성된다. hh단백질은 앞부분이 아니라 뒷부분의 모든 세포가 분비한다”고 설명하고 있다. 이에 앞서 hh는 다리의 발육에서 어떤 역할을 하는가 보여 주었으며 이 논문은 hh가 세포증식을 지배하는 신호의 역할을 한다는 것을 보여주었다고 스트롤은 주장하고 있다. 이 논문은 또 hh분비에 이어서 발생하는 세포의 사건절차를 설명하고 있다.

이 논문은 또 얻은 결과가 다리발육에서 hh신호의 역할에 관해 다른 연구집단이 독립적으로 발표한 데이터(R. Riddle et al, Cell, 75:1401~1416, 1993)와 놀라울 정도로 비슷하기 때문에 매우 중요한 것이라고 스트롤은 주장하고 있다. 그는 이어 hh는 이제 넓은 범위의 동물의 종에서 확인되었다고 말하고 이 논문은 다리가 발육하는 동안 제어와 패턴형성에서 이 단백질이 지니고 있는 역할에 관해 강력한 논쟁을 제기하고 있다고 주장한다. 57

※ 지면관계상 이번호 「세계의 교차로」는 쉽니다.

HOT PAPER

핫페이퍼