

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

## 약학

- 논문제목 : Molecular Cloning and Functional Expression of Opioid Receptor from Rat Brain
- 저자 : Y. Chen, A. Mestek, J. Liu, J. A. Hurley, L. Yu
- 게재지 : Molecular Pharmacology, 44 : 8-12, 1993
- 인용빈도 : 1994년 12월까지 81회



▲인디애너대의과대 레이 유교수

### '몰핀과 같은 약'의 분자수용체 유전배열순서로 지난 20년 의문에 종지부

저자의 한 사람인 미국 인디애너대학 의과대학 의학 및 분자유전학 교수인 레이 유에 따르면 '모르핀과 같은 약'의 분자수용체의 유전배열순서에 관한 이 논문은 지난 20년간의 의문에 종지부를 찍었다.

양귀비와 그 줍에서 나온 아편의 진통성 특징은 수천년래 알려진 사실이며 오피오이드(opioid: 모르핀과 같은 약과 있는 합성된 진통제)는 아직도 가장 효험이 있는 약으로서 우리에게 알려져 있다고 그는 말하고 있다.

오피오이드에는 합성제인 모르핀은 물론 고통과 같은 스트레스에 대응하기 위해 몸 속에서 생성되는 진통물질인 엔도르핀이 포함된다. 모르핀의 이름을 따서 명명한 뮤( $\mu$ )수용체는 이들 약의 분자표적이다. 따라서 이 수용체나 또는 그 유전자의 구조를 규명하는 것은 진통기능을 이해하는데 주요한 단계가 된다고 유교수는 말하고 있다.

유교수 그룹은 관련 수용체에 관한 정보를 바탕으로 쥐의 두뇌의 cDNA (complementary DNA)라이브러리에서

나온 뮤수용체 유전자를 처음으로 복제하게 되었다. 이 분자는 포유동물 세포에서 발현될 때는 모르핀 관련의 오피오이드에 대한 높은 친화성과 세포의 커뮤니케이션과 관련된 뉴클레오티드인 환식(環式)의 동화작용에 대한 억제효과를 나타냈다.

이런 결과는 그 뒤 왕 등(J.B. Wang et al.)의 독자적인 연구로 확증되었다. 랜달(T. Randall)이 '아픔연구의 잃어버린 고리'라고 찬사를 보낸 이 발견은 진통분야만 아니라 약의 내성과 중독성 분야에서도 여러가지의 연관성을 가졌다고 많은 과학자들은 말하고 있다. 예컨대 뮤수용체의 복제는 새로운 진통제를 효과적으로 테스트하는 방법을 제공할 것이며 오피오이드에 대한 내성과 의존성 반응을 조절하기 위한 새로운 치료목표를 유도할 수 있을 것이다.

유교수가 바라는 한가지 응용법은 모르핀처럼 강력하지만 몸에 대한 내성이거나 의존적 효과가 없는 약을 개발하는 것이다. 유교수 그룹은 최초의 복제를 한 이래 뮤수용체의 메커니즘에 관한 더 많은 정보를 모으고 있다. 이들은 인간의 수용체를 복제한 외에도 두개의 분자들이 이온 채널과 조합하여 조직막의 흥분성을 억제하고 서로 다른 키나 제 효소가 이 과정을 조절한다는 사실을 발견했다.

## 암유전학

- 논문제목 : Ubiquitous Somatic Mutations in Simple Repeated Sequences Reveal a New Mechanism for Colonic Carcinogenesis
- 저자 : Y. Ionov, M. A. Peinado, D. Shibata, S. Malkhosyan, M. Perucho
- 게재지 : Nature, 363 : 558 - 561, 1993
- 인용빈도 : 1994년 12월까지 108 출판물에서 인용

### DNA 단순반복배열의 불안정성 발견 발암현상의 새로운 메커니즘 보여줘

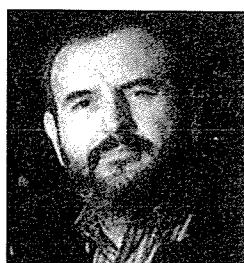
이 논문은 리졸라소재 캘리포니아 생물연구소의 연구팀이 DNA의 단순 반복된 배열순서의 불안정성을 발견한 내용이다. 독창적인 이 발견으로 암돌연변이 유발과 DNA수리분야에서 많은 논문들이 쏟아져 나오게 만들었다. 저자들은 결장·직장암을 조사하는 과정에서 독특한 표현형 및 유전자 형의 특성을 가진 일단의 종양을 발견했는데 이것은 시종일치하여 유전자로부터 DNA의 배열이 삭제되었다는 특징을 갖고 있었다.

이 연구소의 연구사업국장이며 선임저자인 매뉴얼 페루초는 “암을 돌연변이의 표현형으로 하는 가설은 20년 이상이나 인정되어 왔으나 일부 결장암에서 나온 모든 세포에서 돌연변이가 10만회 이상 발생했다는 것을 발견한 것은 우리 연구팀이 처음이다”라고 말하고 있다.

그는 이어 “우리는 우리 연구소의

존 웰쉬와 마이클 맥클레랜드가 발명한 PCR(polymerase chain reaction) DNA지문채취 방법을 사용하여 전 계놈의 불안정성을 확인했다. 우리는 곧 이 돌연변이는 세포의 복제 장치에서 중대한 잘못이 발생한 것을 나타내는 문자적인 증세라는 것을 깨달았다”고 말하고 있다.

이런 가정은 곧 이어 직장발암현상을 연구하고 있는 다른 연구소들도 입증했으며 곧 이어 세포의 ‘잘못된 짹짓기를 수리하는’ 효소의 결함때문에 돌연변이가 유발된다는 보고(R. Fishel et al., Cell, 75:1027-1038, 1993)로 뒷받침되었다. 그런데 정상적인 상황에서는 이 효소가 감시자의 역할을 하면서 DNA복제중 염기쌍



▲ 캘리포니아 생물연구소의  
매뉴얼 페루초 연구사업국장

핫페이퍼

맞추기에 어떤 잘못이 발생하면 이것을 제거한다.

페루초는 “우리의 논문이 많이 인용되는 까닭은 여러 형태의 유전적 암의 원인이 되는 발암현상의 새로운 메커니즘을 보여 주었기 때문이다”고 말하면서 “이 발견이 얼마나 큰 영향을 미쳤는가 하는 것은 과학종합지 「사이언스」(Science)지가 DNA수리효소를 ‘1994년의 가장 중요한 분자’라고 명명한 것만 보아도 알 수 있다”고 덧붙였다. ⑦

HOT  
PAPER