

طي البروتين

Protein folding

تقريبًا تأخذ البروتينات كل الأعمال الشاقة في الكائنات الحية على عاتقها، بداية من تحفيز الأيض الخلوي حتى ربط أنسجة الجسم. وتتطلب تلك الوظائف سلاسل من الأحماض الأمينية حتى تُطوى إلى أشكال ثلاثية الأبعاد، لكن استيعاب كيف يحدث ذلك، ثبت أنه أكبر تحدٍّ في علم الأحياء الجزيئي منذ بداية سباق تفكيك الشفرة الجينية.

حصل الكيميائي الأمريكي لينوس باولنج على جائزة نوبل مرتين، وقد يكون من الأشخاص الثلاثة الذين حصدوا نوبل مرتين. فقد استطاع أن يهزم واطسون وكريك وينتصر عليهما في سباق فك بنية الـDNA. كانت جائزة نوبل الأولى في علم الكيمياء عن إنجازته في موضوع الطبيعة الكمية للروابط الكيميائية وبنية المواد المعقدة مثل البروتينات. أما نوبل الثانية فكانت للسلام. في عام 1948 أثناء زيارة أحد الأساتذة لباولنج في جامعة

الخط الزمني

1951م	1960-58م	1961م
قدم باولنج بنية الحلزون ألفا المكون من سلسلة من عديد الببتيد.	حدد كل من بروتس وكندرو البنى المطوية للميوجلوبين والميموجلوبين.	افترضت قاعدة أنفنسن أن متتالية الأحماض الأمينية تشفر أشكالاً من البروتينات ثلاثية الأبعاد.

أكسفورد وجده مصابًا بالأنفلونزا وملازمًا الفراش، وقد شعر بالملل من قراءة القصص البوليسية وبدأ في تصميم التركيبات الجزيئية من الورق، وبعد مرور بضع ساعات كان قد أتم العبقري الفذ بناء حلزون مترابط ببعضه البعض عن طريق روابط هيدروجينية على مسافات منتظمة بطول السلسلة. وحين عودته إلى معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا، عمل مع عالم دراسة البلورات بالأشعة السينية (x-rays) روبرت كوري Robrt Coery والطبيب هيرمان برانسون Herman Branson لإثبات صحة النموذج الذي صممه من الورق. وفي عام 1951، أزاح باولنج الستار عن كشفه حلزون ألفا.

البنى

تعتبر متتالية الأحماض الأمينية هي البنية الأولية وتُجَدَل أو تُلف هذه الخيوط في «سلسلة بوليبيتيد» في بنية ثانوية سواء حلزون ألفا، صحيفة بيتا (بنية بروتينية) أو بالتبادل بينهما. ويتخذ البروتين شكلًا ثلاثي الأبعاد (بنية ثلاثية) عن طريق الطي. قد يبقى ذلك الشكل بمفرده أو حتى أكثر من ذلك أن يكون جزءًا من بنية رباعية معقدة (كما في الهيموجلوبين الذي يتكون من أربع وحدات فرعية). ويستطيع البروتين أن يكون كرويًا مكونًا جزءًا من الأغشية أو منتجًا ألفافا. حيث يشكل النسيج الضام الليفي الذي يربط الخلايا معًا - الكولاجين - والذي يمثل ثلث جسم الإنسان.

لينوس باولنج Linus Pauling

1994م

بدأت اختبارات برمجة تنبؤات التركيب النصف سنوية عن طريق برنامج التقييم النقدي للتنبؤ بتركيب البروتين (CASP).

1971م

تأسس بنك بيانات البروتينات كمستودع للتركيبات والتفاعلات.

1969م

أُلقت مفارقة لقبثال الضوء على الطي السريع للبروتين بالرغم من الخلط النظري.

في عام 1958، قدم عالم البلورات البريطاني جون كندرو John Kendrew أول تركيب ثلاثي الأبعاد للبروتين، وعرض فيه متباهاً أن شكل الميوجلوبين يشبه طول السجق الملوي الذي يحمل جزيء الأكسجين في خلية العضلة. ووصفه: «يبدو أن الترتيب يفتقر تقريباً إلى نوع من الاطراد الذي يترقبه الإنسان بالفطرة وأنه معقد أكثر من التنبؤ به بأي نظرية من نظريات تركيب البروتين». أدى ذلك إلى طرح علماء الأحياء عدة أسئلة مثل: كيف تشفر متتالية الأحماض الأمينية البنية؟ ما الذي يسمح للبروتينات أن تُطوى سريعاً؟ هل يمكن التنبؤ بالبنية من المتتالية؟ يُعرف كل هذا بمعضلة طي البروتين.

شفرة البروتين

أمل الباحثون أن يُحل لغز طي البروتين عن طريق شفرة تضم قواعد بسيطة مطابقة إلى أزواج قاعدية بين الجديلتين المتقابلتين في الـDNA. لكن الأمور ليست بهذه السهولة، في عام 1971 تم تأسيس بنك بيانات البروتينات كمستودع عبر الإنترنت وهو الآن يضم حوالي 100.000 تركيب في التفاصيل الذرية ويصف الروابط الهيدروجينية ومسافات قوى

الأيض Metabolism

تشتمل البروتينات على وظائف مختلفة في الكائنات لكن، يمكن القول بأن دورها الحيوي الأهم كمحفز للإنزيمات يدفع التفاعلات الأيضية فيما وراء الحياة. ويحتوي الأيض على آلاف من العمليات الكيميائية الحيوية، مثل التفاعلات البنائية التي تتضمن البناء مثل الأحماض الدهنية المركبة من السكر. التفاعلات التحفيزية التي تتضمن الهدم مثل الهضم وتحويل النشويات إلى سكريات. تشفر الطفرات في الجينات الإنزيمات الممرضة مثلما أثبت عالم الفيزياء البريطاني أرشيبالد جارود Archibald Garrod. في عام 1908، طرح جارود أن مرض الكابتيتوريا alkaptonuria هو خلل جيني نادر تشتمل أعراضه على سواد البول وآلام في المفاصل في منتصف العمر، الناتج عن عدم القدرة على كسر الروابط الكيميائية في ألكابتون alkapton أو حمض الهوموجنتيك homogentisic نفسه، نظراً لمشكلة في إنزيم معين. وصنف جارود فيما بعد، الخلل الخلقي مثل ألكابتيتوريا كأحد «عيوب الأيض الخلقية» رابطاً لأول مرة الوراثة بالبروتينات.

فان دير فالس القريبة والزوايا المفضلة في بوليبيتيد الأعمدة الفقرية بالإضافة إلى تفاعلات الإلكتروليتات و كارهي المياه بين الأحماض الأمينية. إن فهم مثل هذه التفاعلات قد يؤدي في النهاية إلى سلسلة من قواعد التشفير.

في ستينيات القرن الماضي، درس عالم الكيمياء الحيوية الأمريكي كريستيان أنفنسن Christian Anfinsen محفز البروتين الصغير الذي سماه ريبونوكلياز ribonuclease، مثله مثل كل الإنزيمات يحتوي «موقعه النشط» على ذرات تفاعل مع جزيء معين لتحفيز التفاعلات الكيميائية. مثلما ترتبط التفاعلات بالموقع النشط، تغير الإنزيمات الهيئة (الشكل) وتخرج المنتجات. في عام 1961، بعد تغيير المحلول، تبنت الإنزيمات الشكل المشوه (غير الوظيفي)، أثبت أنفنسن أن البروتين يمكن أن يُعاد طيه مرة أخرى إلى هيئته الأصلية. وقد دفعه هذا إلى الطرح بأن كل المعلومات المطلوبة لإنتاج البروتين يتم تشفيرها عن طريق البوليبيتيد. وفي عام 1973، أوضح أن «الهيئة الأصلية تتحدد عن طريق حصيلة التفاعلات الذرية الداخلية ومن ثم عن طريق متتالية الأحماض الأمينية».

عُرفت هذه القاعدة - مبدأ أنفنسن - باسم «فرضية الدينامية الحرارية». في البداية، أثناء الطي، يتحرك البروتين باتجاه أقل حالة طاقة سائبة خالقاً جزيئات ثابتة من الدينامية الحرارية. تخيل العلماء هذا المسار على أنه منظر طاقة طبيعي يشبه القمع فمثلاً يستوعب البوليبيتيد اكتشاف هيئات مختلفة على السطح لكن تقل الاختيارات كلما أخذ القمع في الضيق. ويساعد هذا على تصور مسار الطي لكن ليست العملية الطبيعية.

الطي السريع

في عام 1969، ألقى عالم الأحياء الجزيئية الأمريكي سايرس ليفينثال كلمة تحت عنوان «كيف يطوى برشاقة» عن كيف تشوه الحرارة الإنزيمات وتعيدها إلى طبيعتها مزودة بحساب

تقريبي لعدد التركيبات الممكنة في البروتين النظري. كما ألقى الضوء على حقيقة أن سلسلة البوليبتييد يمكن أن تتبنى نظرياً عددًا ضخمًا من التركيبات، ومع ذلك تجد العدد الصحيح تلقائيًا وأحيانًا داخل جزء من مليون من الثانية (ميكروثانية). أحد حلول إشكالية لفيتال أن التركيبات الثانوية المستهدفة تطوى أولاً وربما حتى أثناء تصنيع السلسلة ولاحقًا يحدث الطي الكلي الذي يقلل عدد التغيرات النظرية بشكل واسع. منذ ثمانينيات القرن الماضي، عرف علماء الأحياء أن الخلايا تحتوي على شابرونات جزيئية تساعد في توجيه الطي وإعادة بسطه.

التركيبات المتوقعة

الميوجلوبين

هو بروتين كروي في الفقاريات. يتعلق بالهيموجلوبين، لكنه يحمل جزيئات الأكسجين إلى أنسجة العضلات أكثر فضلًا عن خلايا الدم. ويصنع البروتين المطوي من ثمانية حلزونات ألفا متصلة بلوالب، وغني في المركز بحديد مجموعة «هيم» (heme) وبه صبغة تعطي اللحم لونه الأحمر.



عن طريق خوارزمية الكمبيوتر يمكنك التنبؤ بتركيب البروتين بداية من متتالية الأحماض الأمينية، ويمكن أن تتجنب إهدار الوقت في التجارب المعملية وتسرع من اكتشاف عقار جديد وبروتينات جديدة. ويرجع ذلك النجاح إلى عالم الأحياء الحاسوبية ديفيد شاو David Shaw. في عام 2011، أُعيدت محاكاة خلق التركيبات المطوية لـ 12 بروتينًا من

البروتينات الصغيرة، حيث كان بعض منها أجزاء رئيسية أو سائدة في الجزيئات الأكبر. أثناء حل بنية الـ DNA وتفكيك الشفرة الجينية كان هناك سباق بين عدد قليل من المعامل، في حين تم تناول مشكلة طي البروتين على نطاق أوسع. ومنذ عام 1994، يجري برنامج التقييم النقدي للتنبؤ بتركيب البروتين (CASP) كل صيف نوعاً من المسابقات بحيث يقوم العلماء بإجراء اختبارات البرمجة الخاصة بهم على أكثر من 100 متتالية جديدة تم اكتشافها من الأحماض الأمينية. وذلك بالمشاركة مع الجمهور أيضاً. حيث يحدد اللاعبون في لعبة الفيديو «فولديت Foldit» النقاط على إجراء تعديلات على التراكيب الموجودة بالفعل للحصول على أفضل شكل. في عام 2011، قال العلماء إن اللاعبين قد حلوا التركيب الإنزيمي البروتيني الفيروسي الذي يكسر البروتينات والبيتيد في ثلاثة أسابيع، بينما ظل باحثو الإنزيمات يجرون أبحاثاً ودراسات لمدة 15 عاماً. ليس هناك مدعاة للشك في أن لينوس باولنج كان سيعتمد مثل هذا النهج الخلاق في طي البروتين.

الفكرة الرئيسة

**يمكن حل أكبر مشكلة تواجه علم الأحياء
الجزيئية قريباً**