الفصل الخامس

تركيب البروتين واكتشاف الدواء

يتضمن هذا الفصل من الكتاب تركيب البروتينات من حيث:

ثبات وطى البروتين وتطبيقات

Hydrophobicity:

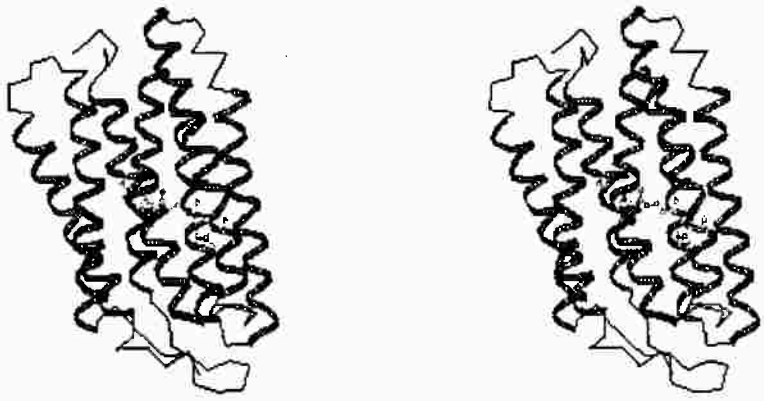
يستخدم تحليل hydrophobicity profile للتنبؤ بأماكن التفاف العناصر فى التركيب الثانوى، الوحدات الظاهرة والمختفية، امتداد أجزاء الغشاء، ومواقع الأنتيجين. وفيمايلى مثال لاستخدام برنامج PERL لرسم مايسمى ب The helical wheel التى تعتمد على دراسة تتابع الوحدات من حيث التبادل مابين محب وكاره للماء وذلك فى alf-helics in globular protiens:

helwheel.pl - program to draw helical wheels.

```
#!/usr/bin/perl
#helwheel.pl -- draw helical wheel
#usage: echo DVAGHGQDILIRLFKSH | helwheel.prl > output.ps
# or    echo 20DVAGHGQDILIRLFKSH | helwheel.prl > output.ps
#       the numerical prefix sets the first residue number

# The output of this program is in PostScript (TM),
#      a general-purpose graphical language


# The next section prints a header for the PostScript file

print <;                                    #  read line of input
chop();$_  =~  s/\s//g;                        #  remove terminal
carriage return and blanks

if  ($_ =~ s/^(\d+)//)                      #  if input begins with
integer
     {$resno  =  $1;}                          #  extract it as
initial residue number
else   {$resno = 1}                          #  if not, set initial
residue number = 1

$radius  =  50;                               #  initialize values
for radius,
$x = 0; $y = -50; $theta = -90;             #  x, y and angle theta
```

```
#     print light gray spiral arc as succession of line segments, 10
per residue

$npoints = 10*(length($_) - 1);
print   "0.8 0.8 0.8 setrgbcolor\n";          #  set colour to light
gray
print "newpath\n";                            #  draw spiral arc
printf("%8.3f %8.3f moveto\n",$x,$y);
foreach  $d  (1  ..  $npoints)  {                    #  10 points per
residue
    $theta   += 10; $radius += 0.6;           #  increase radius and
theta
    $x   = $radius*cos($theta*0.01747737);    #  calculate new value
of x
    $y = $radius*sin($theta*0.01747737);    #    and y
    printf("%8.3f %8.3f lineto\n",$x,$y);
}
print "stroke\n";


#  print residues and residue numbers


$radius   = 50;                               #  reinitialize values
for radius,
$x = 0; $y = -50; $theta = -90;              #  x, y and angle theta
print ``0 setgray\n''                        #  set colour to black


foreach  (split ("",$_)) {                    #  loop over characters
from input line
    print "/$font{$_} findfont";             #  set font appropriate
    print "20 scalefont setfont\n";          #  for this amino acid
    printf("%8.3f  %8.3f  moveto\n",$x,$y);       #  move to current
point
    print  "   ($resno$_) stringwidth";        #  adjust position to
center residue
    print  " pop -0.5 mul -7 rmoveto\n";     #     identification on
point on spiral
    print  " ($resno$_) show\n";              #  print residue number
and id
    print "% $theta $resno$_\n";
    $theta  +=  100;   $radius += 6;             #  set new values of
angle, radius
    $x  =   $radius*cos($theta*0.01747737);    #  compute new values
of x
    $y = $radius*sin($theta*0.01747737);    #     and y
    $resno++;                                  #  increase residue
number
}


print  "showpage\n";                             #  postscript signals
to
print "%%BoundingBox:";                      #  print
$xl = 297.5 - 1.05*$radius;                  #   x
$xr = 297.5 + 1.05*$radius;                  #    and
$yb = 421.  - 1.05*$radius;                  #     y
$yt = 421.  + 1.05*$radius;                  #      limits
printf("%8.3f %8.3f %8.3f %8.3f\n",$xl,$xr,$yb,$yt);


print "showpage\n";
print "%%EOF\n";                             #  and wind up
```

المثال الثانى: التنبؤ بالتركيب اللولبى لبروتينات الأغشية، حيث أن العديد من بروتينات الأغشية تتركب من سبع أشكال لولبية متصلة مع بعضها بواسطة عقد كما هو الحال فى bacteriorhodopsin :



Bacteriorhodopsin membrane from the bacterium *Halobacterium salinarum* . The ligand shown in ball-and-stick representation is the chromophore, retinal .

Web Resources : Transmembrane Helix Prediction :

TMHMM (A.Krogh and E. Sonnammer
Markov Model :
http://www.cbs.dtu.dk/krogh/TMHMM/

PHDhtm (B.Rost) :
http://dodo.bioc.columbia.edu/predictprotein

Membrane protein explorer (S. White) :
http://blanco.biomol.uci.edu/mpex/

Web Resources :

matrix Alignment) :
http://www2.ebi.ac.uk/dali/

Classifications of Protein Structure :
http://www2.ebi.ac.uk/msd/Links/fold.shtml.

http://www.bioscience.org/urllists/protdb.htm
http://scop.mrc-lmb.cam.ac.uk/scop

Protein Structure Prediction and modelling :
http://cubic.bioc.columbia.edu/eva

Homology Modelling :

SWISS-MODEL (automatic homology modelling) :
http://www.expasy.ch/swissmod/SWISS-MODEL.html

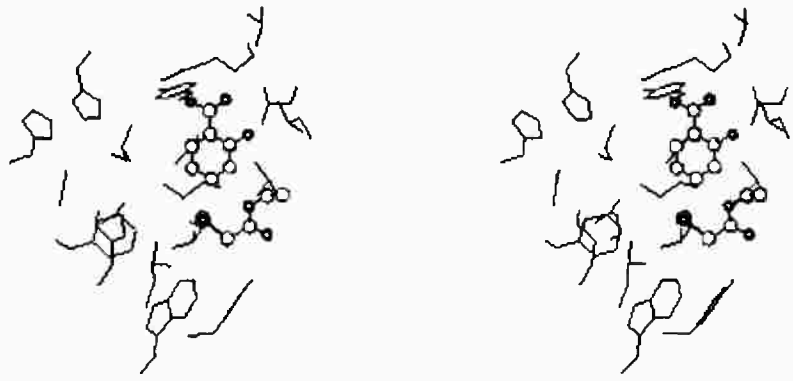
MODBASE, a database of comparative models of protein from complete genomes:
http://guitar.rockefeller.edu/modbase/

اكتشاف وتطوير الدواء:

تم استعراض المواصفات التى يجب توافرها فى المركب الكيميائى المؤهلة لاستخدامه كدواء. وكذلك مراحل انتاج دواء جديد. واستخدام الكمبيوتر فى حصر مركبات عديدة للوصول الى مركب واحد مؤهل، ثم اجراء تحسين للمركب المرشح من خلال تحديد العلاقة الكمية بين التركيب والفعالية QSAR والتى تتيح طرق للتنبؤ بالنشاط الدوائى لمجموعة من المركبات بواسطة العلاقة بين الملامح الجزيئية والنشاط الدوائى. وكذلك الاستعانة بمعلومات عن الجينوم.

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر:

مثال: تصميم مثبطات prostaglandin cyclo-oxygnase 2. ومن المعروف أن مركب الأسبرين ومركبات أخرى من NSAID تثبط اثنان من prostaglandin cyclo-oxygnase قريبى الصلة تسمى COX-1 و COX-2 :



The binding site in COX-1 for an aspirin analog, 2- bromoacetoxybenzoic acid . The ligand has reacted with the protein, transferring the bromoacetyl group to the sidechain of serine 530 . The protein is shown in skeletalrepresentation . The asprin analog is shown in ball-and-stick representation .

وللمزيد من المعلومات يمكن الرجوع الى الموقع الالكترونى للكتاب:

http://www.oup.com/uk/lesk/bioinf

الخاتمة

استقراء الحالة الراهنة لتطبيقات البيومعلوماتية تمكننا من استشراف أهمية مجال البيومعلوماتية فى المستقبل. فمن الواضح أن عمليات جمع البيانات ستستمر فى الزيادة وبسرعة. كذلك التوجه نحو زيادة كفائة وقدرة أجهزة الكمبيوتر من حيث التخزين، والتوزيع، وتحليل النتائج. وسوف يؤدى ابتكار طرق خوارزمية محسنة الى تحليل وتفسير المعلومات المتاحة لنا وتحويلها من مجرد صور بيانات الى معرفة ثم حكمة.

وسوف نصل الى الكتلة الحرجة عندما تصبح معرفتنا بالتتابعات والتراكيب أكثر قربا من الاكتمال، بمعنى جمع مجموعات غير منحازة من البيانات المتاحة عن أشكال الحياة المعاصرة. وسوف نتعرف على ذلك عندما يؤدى التعمق العشوائى فى جينوم ما أو معرفة تركيب بروتين ما الى تغيير شيئا موجودا بالفعل بدلا من الكشف عن شيئا جديدا. وبعد كل ذلك، تتكون الطبيعة من نظام غير محدود الاحتمالات ولاكن مع اختيارات لانهائية.

ستصبح التطبيقات أكثر وضوحا، ونضجا وستمر بسرعة من مراحل البحث الى الممارسات الصناعية والاكلينيكية القياسية. ونقل بعض المعلومات البيولوجية عالية المستوى مثل برامج التطور أثناء فترة حياة الأفراد، وأنشطة العقل البشرى ودخولها فى عمليات معالجة البيانات، سوف يمكننا من الوصف الكمى والتحليل على مستوى الجزيئات وتفاعلها.