

الفصل الخامس

تركيب البروتين واكتشاف الدواء

يتضمن هذا الفصل من الكتاب تركيب البروتينات من حيث:

يستخدم تحليل hydrophobicity profile للتنبؤ بأماكن التفاف العناصر في التركيب الثانوي، الوحدات الظاهرة والمختفية، امتداد أجزاء الغشاء، ومواقع الأنتيجين. وفيمايلي مثال لاستخدام برنامج PERL لرسم مايسمى بـ The helical wheel التي تعتمد على دراسة تتابع الوحدات من حيث التبادل ما بين محب وكاره للماء وذلك في *alf-helics in globular proteins*.

**ثبات وطى البروتين
وتطبيقه**
:Hydrophobicity

helwheel.pl - program to draw helical wheels.

```
#!/usr/bin/perl
#helwheel.pl -- draw helical wheel
#usage: echo DVAGHGQDILIRLFKSH | helwheel.pl > output.ps
# or     echo 20DVAGHGQDILIRLFKSH | helwheel.pl > 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 ($_ =~ s/^(\\d+)/)                   # if input begins with
integer                                  # extract it as
    ($resno = $1);                       # initial residue number
else ($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                                         # draw spiral arc
print "newpath\n";
printf("%8.3f %8.3f moveto\n", $x, $y);
foreach $d (1 .. $npoints) {              # 10 points per
residue                                     # increase radius and
    $theta += 10; $radius += 0.6;          # calculate new value
theta                                       # and y
    $x = $radius*cos($theta*0.01747737);
of x                                        # calculate new values
    $y = $radius*sin($theta*0.01747737);
    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

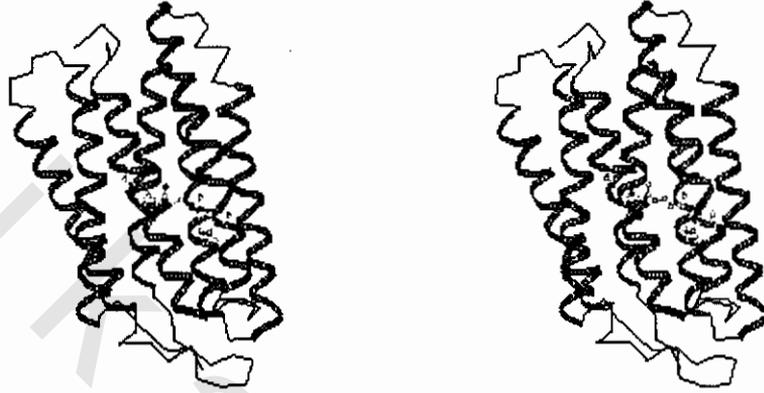
foreach (split ("", $_)) {                 # loop over characters
from input line
    print "/$font{$_} findfont";           # set font appropriate
    print "20 scalefont setfont\n";       # for this amino acid
    printf("%8.3f %8.3f moveto\n", $x, $y); # move to current
point                     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

print "showpage\n";                         # postscript signals
to
print "%BoundingBox:";                     # print
$x1 = 297.5 - 1.05*$radius;                # x
$x2 = 297.5 + 1.05*$radius;                # and
$y1 = 421. - 1.05*$radius;                 # y
$y2 = 421. + 1.05*$radius;                 # limits
printf("%8.3f %8.3f %8.3f %8.3f\n", $x1, $x2, $y1, $y2);

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

```

المثال الثاني: التنبؤ بالتركيب اللولبي لبروتينات الأغشية، حيث أن العديد من بروتينات الأغشية تتركب من سبع أشكال لولبية متصلة مع بعضها بواسطة عقد كما هو الحال في 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. Sonnhammer
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/urlists/protodb.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/>

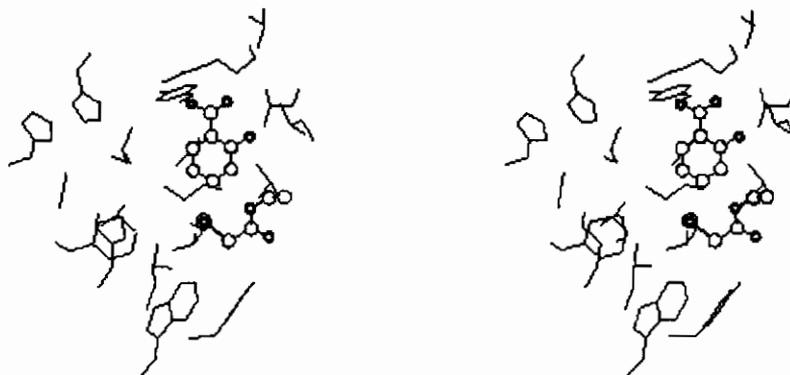
اكتشاف وتطوير الدواء:

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

تصميم الدواء بمساعدة الكمبيوتر:

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

: 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 aspirin analog is shown in ball-and-stick representation .

وللمزيد من المعلومات يمكن الرجوع الى الموقع الالكتروني للكتاب:

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

obeykandi.com

الخاتمة

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

وسوف نصل إلى 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 يؤدي التعمق العشوائي في جينوم ما أو معرفة تركيب بروتين ما إلى 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 إلى الممارسات الصناعية والأكاديمية القياسية. ونقل بعض المعلومات البيولوجية عالية المستوى مثل برامج التطور أثناء فترة حياة الأفراد، وأنشطة العقل البشري ودخولها في عمليات معالجة البيانات، سوف يمكننا من الوصف الكمي والتحليل على مستوى الجزيئات وتفاعلها.