جائزة نوبل للكيمياء 2024: التصميم الحاسوبي للبروتينات والتنبؤ ببنيتها الفراغية باستعمال الذكاء الاصطناعي

عبد الكريم كاملي
أستاذ بقسم العلوم الطبيعية، المدرسة العليا للأساتذة، القبة
abdelkrim.kameli@g.ens-kouba.dz

مقدمة

شهدت العقود الأخيرة ثورةً في المعلومات وفي تقنيات تخزينها ومعالجتها في شتى الميادين المعرفية، وخصوصًا في الميادين العلمية والتكنولوجية. كما شهد علم الأحياء بدوره تطورًا كبيرًا في النصف الثاني من القرن العشرين وفي العقود الأولى من القرن الحادي والعشرين.

لقد تزايد حجم المعلومات البيولوجية التي تم الحصول عليها في المختبرات باستخدام طرق مختلفة، وفي معظم فروع علم الأحياء. وشهد مجال البيولوجيا الجزيئية، على وجه الخصوص، القسط الأكبر من هذا التطور، وصاحَب ذلك إنشاء بنوك معلومات مختلفة، تم فيها تخزين هذه البيانات البيولوجية بطرق يسهل الوصول إليها من كل أنحاء العالم، وذلك من خلال وضع هذه البنوك على الشبكة. كما تم تصميم برامج متخصصة تتيح المعالجة السريعة لهذه البيانات، مما مكّن العلماء والباحثين من استغلالها وتوظيفها للوصول إلى مستويات لم يكن من الممكن بلوغها بالطرق التقليدية.

ونتج عن ذلك ظهور ميادين علمية جديدة ابتداءً من العقد الأخير من القرن العشرين، تجمع بين علم الأحياء وعلوم الحاسوب (المعلوماتية)، مثل ميدان المعلوماتية الحيوية (Bioinformatics)، وهو العلم الذي يُعنى بإنشاء بنوك المعلومات وتطوير البرامج اللازمة لاستغلالها.

من أكثر الميادين العلمية التي شهدت تطورًا في العقود الخمسة الأخيرة دراسةُ البروتينات ووظائفها في الكائنات الحية، حيث شهد هذا المجال عددًا كبيرًا من الدراسات والمقالات العلمية، إلى جانب تطبيقات متنوعة تؤثر بصورة مباشرة على حياة الكائنات الحية والإنسان. وقد تم إنشاء بنوك للبروتينات تضم ملايين البروتينات المختلفة، وسيتم ذكر بعضها لاحقًا. كما تم تطوير عشرات، بل مئات، من الأدوات والبرامج المعلوماتية التي تتيح دراسة البروتينات واستغلالها، مما أدى إلى فهم أعمق لدورها وأهميتها للكائنات الحية عمومًا، وللإنسان بدرجة خاصة.

لكن المجال العلمي الذي شهد تطورًا أكبر في السنوات الأخيرة هو الذكاء الاصطناعي، الذي أتاح معالجة هذه المعطيات المخزنة بطريقة ذكية، مما ساهم في اختصار الوقت والجهد للوصل إلى مستويات معرفية أعلى بوتيرة أسرع. يُطبّق الذكاء الاصطناعي في شتى الميادين، ومنها علم الأحياء ودراسة البروتينات. وفي هذا السياق، شهدنا في سنة 2024 منح جائزة نوبل في الكيمياء تقديرًا لاستخدام الذكاء الاصطناعي في دراسة بنية البروتينات، وهو ما دفعنا إلى كتابة هذا المقال لتوضيح أهمية دراسة البروتينات وبنيتها الفراغية، إضافة إلى دور الذكاء الاصطناعي في ذلك.

يدور المقال حول كلمتين مفتاحيتين:

- الكلمة الأولى التي يتمحور حولها المقال هي "**البروتين**". هذه الكلمة معروفة لدى عامة الناس، حيث ترتبط بالعناصر الغذائية التي يتناولها الإنسان يوميًا، مثل اللحوم بأنواعها والحليب والبيض وغيرها، والكل مقتنع بأنها عنصر أساسي في تغذية الإنسان. لكن بالنسبة لمتخصص في علم الأحياء أو مدرّس لمادة العلوم الطبيعية، خاصة في المراحل الأخيرة من التعليم الثانوي، فإن لها معنى أعمق. البروتينات هي جزيئات كبيرة تتكون من ارتباط عدد

كبير من الوحدات الأساسية المعروفة بالأحماض الأمينية، وفق تتابع يختلف من بروتين لآخر. ولكل بروتين بنية فراغية ووظيفة محددة، حيث تكون البروتينات مسؤولة عن جميع وظائف الكائنات الحية، وهو ما يبرز أهميتها. توجد علاقة بين المفهوم الأول البسيط المرتبط بالغذاء، والمفهوم الثاني، الأكثر تعقيدًا، والمرتبط بالبنية والوظائف. فالبروتينات التي يستهلكها الإنسان في غذائه اليومي، والتي تأتي عادةً من مصادر حيوانية أو نباتية، يقوم الجهاز الهضمي بتفكيكها إلى أحماض أمينية ليتم امتصاصها وانتقالها إلى الخلايا، حيث تُستخدم في بناء البروتينات المسؤولة عن أداء مختلف الوظائف في الجسم.

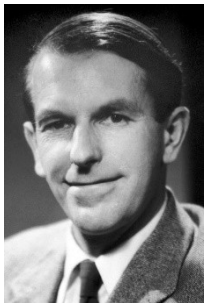
- الكلمة المفتاحية الثانية في هذا المقال هي "**الذكاء الاصطناعي**"، أو استخدام الخوارزميات للبحث في البيانات المخزنة في بنوك المعلومات الخاصة بالبروتينات.

1. لماذا الاهتمام بدراسة بالبروتينات؟

تُعدّ البروتينات المكوّن الأساسي للمادة الحية في جميع الكائنات الحية. وهي جزيئات كبيرة تتكوّن من عدد كبير من الأحماض الأمينية المرتبطة وفق تتابع محدد، في شكل سلسلة ببتيدية. تُربط الأحماض الأمينية على مستوى الشبكة الهيولية المحببة في هيولى الخلايا الحية لتكوين السلسلة الببتيدية، التي تنطوي بعد ذلك لتأخذ بنية فراغية محددة، تُمكّنها من أداء وظيفة معينة. تكمن أهمية البروتينات في كونها الجزيئات المسؤولة عن جميع وظائف الكائنات الحية، مثل التنفس، والاتصال العصبي، والهضم، والمناعة، وغيرها من الوظائف التي تقوم بها الكائنات الحية للحفاظ على حياتها.

مرّت دراسة البروتينات بمحطات تاريخية هامة أسهمت في الحصول على معلومات أساسية حولها، مما ساعد كثيرًا في فهم أعمق للبروتينات. ومن أبرز هذه المحطات:

أ- **تحديد تتابع الأحماض الأمينية في بروتين الإنسولين**: تم لأول مرة في سنة 1951 على يد العالم فريديريك سانجر (Frederick Sanger)، وكانت هذه المرحلة محطة مهمة في دراسة البروتينات، حيث نال على إثرها جائزة نوبل في الكيمياء سنة 1958. بعد ذلك، تم تحديد تتابع الأحماض الأمينية في بروتينات أخرى، وتزايد عدد البروتينات التي تم تحديد بنيتها الفراغية بمرور الوقت، خاصة مع تطور تقنيات تحديد التتابع. وقد وصل عددها حاليًا إلى ما يفوق 250 ألف بروتين، وهي مخزنة في قاعدة بيانات تُعرف باسم UniProt، ويمكن الوصول إليه عبر الرابط: https://www.uniprot.org



فريديريك سانجر

ب- **تحديد البنية الفراغية لأول بروتين**: تمكّن العالمان جون كندرو (John Kendrew) وَماكس بيروتز (Max Perutz) من تحديد البنية الفراغية لبروتين الميوغلوبين سنة 1958، وحصلا إثر ذلك على جائزة نوبل في الكيمياء سنة 1962. تبع ذلك تحديد البنية الفراغية لبروتينات أخرى، حيث وصل عددها حتى يومنا هذا إلى ما يفوق 230 ألف بنية فراغية، وهي مخزنة حاليًا في قاعدة بيانات تُعرف باسم Protein Data Bank أو اختصارًا PDB. ويمكن الوصول إليها عبر الرابط https://www.rcsb.org، أو ببساطة كتابة PDB في محرك البحث.

تم اكتشاف آلية تركيب البروتينات في ستينيات القرن الماضي، ثم طُوّرت طرق أكثر تقدّمًا وأسرع لفصل ودراسة البروتينات، مما أدى إلى انفجار في حجم المعلومات المتعلقة بالبروتينات.

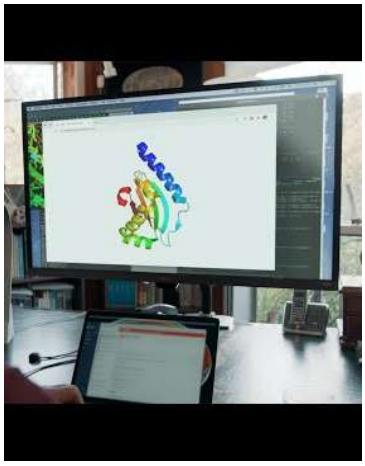
جون كندرو (على اليمين) وَماكس بيروتز

2. المعلوماتية الحيوية والبروتينات

أدى تزايد حجم المعلومات المتعلقة بالبروتينات، إلى جانب تطور بنوك المعلومات والبرامج المتخصصة في معالجة المعلومات، كما ذكرنا في المقدمة، إلى ظهور المعلوماتية الحيوية كعلم مستقل بذاته، يحتاجه كل العاملين في ميدان علم الأحياء، وخاصة في دراسة البروتينات والأحماض النووية. أصبحت معالجة المعطيات الخاصة بتتابع الأحماض الأمينية وبالبنيات الفراغية المخزنة في بنوك البيانات جزءًا أساسيًا من علم الأحياء، وهناك مجلات علمية وعدد كبير من المقالات تُنشر في هذا الموضوع.

سيتركز الاهتمام في بقية المقال على البنية الفراغية للبروتينات، نظرًا لكونها الجزء المرتبط بجائزة نوبل، وهو المجال الذي تم فيه توظيف الذكاء الاصطناعي في جائزة نوبل لسنة 2024.

3. ما هي البنية الفراغية للبروتينات؟



البنية الفراغية للبروتينات هي الشكل الذي تتخذه السلسلة الببتيدية بعد تركيبها، وتشمل أوضاع الذرات المكوّنة لكل الأحماض الأمينية، بالإضافة إلى الروابط التي تربطها وزوايا الدوران، بحيث يصبح للبروتين بنية ثلاثية الأبعاد تحدد وظيفته. في خمسينيات القرن العشرين وما بعدها، حين تم تحديد البنية الفراغية للبروتينات الأولى مثل الميوغلوبين والهيموغلوبين، كانت النماذج الجزيئية التي تمثل البنية الفراغية للبروتين تُبنى يدويًا باستخدام نماذج صلبة للذرات والروابط، وكان ذلك عملًا شاقًا يستغرق أشهرًا أو حتى سنوات من العمل. لكن مع تطور تكنولوجيا المعلومات وظهور

الحواسيب، أصبح من الممكن بناء هذه النماذج رقميًا ورؤية البنية الفراغية على شاشة الحاسوب، مما شكّل قفزة نوعية في هذا الميدان.

4. لماذا الاهتمام بدراسة وبناء نماذج للبنيات الفراغية للبروتينات؟

دراسة بنية البروتين والوصول إلى نموذج ثلاثي الأبعاد لهذه البنية ليست الهدف النهائي من دراسة البروتين، حيث يُعتبر تحديد البنية الفراغية وبناء النموذج مرحلة ضرورية لفهم آلية عمل البروتين، وبالتالي وظائف الكائن الحي. على سبيل المثال، لفهم كيفية نقل الأكسجين في الدم في وظيفة التنفس، يجب أولًا دراسة بنية البروتين المسؤول عن ذلك، وهو الهيموغلوبين، ثم دراسة أين يرتبط الأكسجين بجزيء الهيموغلوبين، ولماذا يحدث هذا الارتباط على مستوى الرئتين، وكيفية انفصاله لاحقًا على مستوى الأنسجة والخلايا. كل هذه الأسرار تكمن في البنية الفراغية لبروتين الهيموغلوبين، إذ لا يمكن فهم أي وظيفة من وظائف الكائن الحي إلا من خلال دراسة البنية الفراغية للبروتينات.

5. صعوبة دراسة البنية الفراغية للبروتين

يتطلب تحديد البنية الفراغية للبروتين تجريبيًا وبناء النماذج الجزيئية مجهودًا كبيرًا ووقتًا طويلًا، مما أدى إلى أن عدد البروتينات التي تم تحديد بنيتها الفراغية قليل مقارنةً بعدد البروتينات الموجودة في الكائنات الحية. أدى هذا التحدي ببعض الباحثين إلى البحث عن طرق أخرى تساهم في تسريع عملية تحديد البنية الفراغية للبروتينات، وهنا بدأ الاهتمام بتوظيف الذكاء الاصطناعي في هذا المجال.

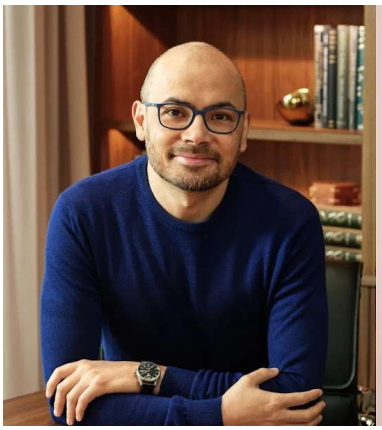
6. جائزة نوبل للكيمياء لسنة 2024

نال جائزة نوبل للكيمياء لسنة 2024 ثلاثة باحثين، حيث مُنح نصفها للباحث دايفيد بايكر (David Baker) تقديرًا لمساهمته في التصميم الحاسوبي للبروتين (Computational Protein Design). أما النصف الآخر، فقد تقاسمه الباحثان ديميس هاسابيس (Demis Hassabis) وَجون جامبر (John Jumper) (بحصة ربع لكل منهما) لمساهمتهما في اقتراح آلية جديدة أكثر دقة تعتمد على الذكاء الاصطناعي للتنبؤ ببنية البروتين [3].

تتعلق جائزة نوبل لسنة 2024 بتصميم بروتينات جديدة والتنبؤ ببنيتها انطلاقًا من تتابع الأحماض الأمينية، مما يفتح آفاقًا غير محدودة لتطبيقات مستقبلية.

دايفيد بايكر

جون جامبر



ديميس هاسابيس

تَمثّل الاكتشاف الأول المكرّم في هذه الجائزة في نجاح العالم بايكر في تصميم بروتينات جديدة تمامًا، غير موجودة في أي كائن حي. وتتميز هذه البروتينات بتطبيقات واسعة في المجالات الطبية والصيدلانية وفي إنتاج اللقاحات والمواد النانوية، وغيرها من التطبيقات التي تعود بفوائد على حياة الإنسان.

أما الاكتشاف الآخر المُكرَّم بهذه الجائزة، فهو تطوير طرق جديدة للتنبؤ ببنية البروتينات باستخدام الخوارزميات والذكاء الاصطناعي، حيث قدّم دينيس هاسابيس وجون جامبر في عام 2020 خوارزمية جديدة تُعرف بـ AlphaFold2، مكّنت الباحثين من التنبؤ ببنية حوالي 200 مليون بروتين مُخزَّنة في بنك التتابعات UniProt. وقد استُخدمت هذه الخوارزمية من قِبل 200 مليون شخص في 190 بلدًا حول العالم.

7. التحدي الأكبر الذي تم التغلب عليه من خلال هذا الاكتشاف

إذا كان تتابع الأحماض الأمينية في بروتين ما معروفًا، فهل يمكن التنبؤ ببنيته الفراغية؟ في حالة نجاح ذلك، سيتمكّن الباحثون من توفير الوقت والجهد اللازمين لتحديد البنية تجريبيًا باستخدام الأشعة السينية. هذا هو التحدي الكبير الذي واجهته الكيمياء الحيوية لعقود: مشكلة التنبؤ ببنية البروتينات.

لتشجيع الباحثين في هذا الميدان، تم إطلاق مسابقة تُنظَّم كل سنتين منذ عام 1994، سُمّيت CASP. يشارك فيها باحثون من مختلف أنحاء العالم، حيث تُقدَّم للمشاركين تتابعات أحماض أمينية لبروتينات تم تحديد بنيتها تجريبيًا حديثًا، لكنها تُحفظ سرًّا ولم تُنشر. يَتمثّل التحدي في التنبؤ بالبنية الفراغية للبروتين استنادًا إلى تتابع الأحماض الأمينية الخاص به. تُقيَّم جودة البنية المُتنبَّأ بها من خلال مقارنتها لاحقًا بالبنية التجريبية، وكلما كانت البنية المُتنبَّأ بها قريبة أو مماثلة للبنية التجريبية، يتم الحصول على درجة أو نقطة أعلى، مما يزيد فرص الفوز بالمسابقة.

أفرزت مسابقة CASP على مدار السنين بنيات فراغية، إلا أن التجارب أثبتت أن التنبؤ ببنية البروتين عملية معقدة وتتطلّب إنشاء خوارزميات وتطويرها باستمرار. وعلى مدار الدورات المتتابعة، ظلّت النتائج متقاربة دون تحقيق تقدّم ملحوظ. غير أن مسابقة CASP13 في عام 2018 شهدت قفزة نوعية، حيث شارك فيها خبير في لعبة الشطرنج، ثم لاحقًا في الذكاء الاصطناعي وعلم الأعصاب.

إنه ديميس هاسابيس، الذي برز منذ صغره بتفوقه في لعبة الشطرنج، حيث نال جوائز عديدة، ثم انتقل إلى البرمجة في علوم الحاسوب، ومنها إلى الذكاء الاصطناعي وعلم الأعصاب. وفي عام 2010، أسّس شركة ناشئة أُطلق عليها اسم DeepMind، والتي طوّرت العديد من التطبيقات قبل أن تُباع لشركة غوغل عام 2014 مقابل 628 مليون دولار، لتصبح لاحقًا Google DeepMind، مع احتفاظ هاسابيس بمنصبه مديرًا للشركة. تهتم الشركة بتطوير طرق التعلم الذاتي والعلوم العصبية للأنظمة بهدف إنشاء خوارزميات تعلّم متقدمة، وقد أصبحت رائدة في مجال الذكاء الاصطناعي بفضل الخوارزميات التي طورتها ومن أبرزها ألفا غو (AlphaGo).

شارك هاسابيس لأول مرة في النسخة الثالثة عشر من المسابقة CASP عام 2018، مستخدمًا خوارزميته الجديدة "ألفا غو". في جميع الدورات السابقة للمسابقة من CASP1 إلى CASP12، لم تتجاوز دقة البنيات المُتنبَّأ بها عتبة 40%. غير أن "ألفا غو" تَمكّن لأول مرة من تحقيق دقّة بلغت 60%، مما مكّن هاسابيس من الفوز بالمسابقة في عام 2018. ومع ذلك، كانت هذه النتيجة لا تزال بعيدة عن الدقة المطلوبة التي يجب أن تصل إلى 90% أو أكثر. واصل هاسابيس وفريقه العمل على تحسين أداء "ألفا غو"، لكن رغم جهودهم، لم يطرأ تغيير واضح في الدقة، وكأن التقدم قد وصل إلى حدوده.

بدأ الانفراج بعد انضمام عضو جديد في فريق هاسابيس، وهو جون جامبر، باحث شغوف بعلم الفلك ومتخصص في الفيزياء والرياضيات. عمل جامبر سابقًا، في عام 2008، في شركة متخصصة في إنتاج حواسيب فائقة

السرعة لمحاكاة ديناميكية البروتينات. ثم واصل جامبر مسيرته الأكاديمية، حيث حصل على شهادة الدكتوراه في الفيزياء النظرية، وطوّر طرقًا بسيطة وفعالة في محاكاة ديناميكية البروتينات. بعد حصوله على الدكتوراه عام 2017، علم أن شركة Google DeepMind بدأت العمل في مجال التنبؤ ببنية البروتينات، وهو مجال يرتبط ارتباطًا وثيقًا بمحاكاة ديناميكية البروتينات، الذي كان جامبر متمرسًا فيه. تقدّم بطلب للعمل في الشركة، وتمت الموافقة عليه، لينضمّ إلى فريق هاسابيس، حيث ساهم في تطوير أساليب مبتكرة لزيادة دقة خوارزمية "ألفا غو" باستخدام الذكاء الاصطناعي.

واصل فريق هاسابيس، مع انضمام العضو الجديد، العمل على تحسين أداء خوارزميات الذكاء الاصطناعي، وأنتج عام 2020 الإصدار المطور ألفافولد2 (AlphaFold2)، حيث كانت مساهمة جون جامبر واضحة، وقد تم في هذا الإصدار توظيف تقنية جديدة في الشبكات العصبونية تُعرف بالمحوّلات (Transformers). مما أتاح إمكانية اكتشاف نماذج متكررة ضمن كميات هائلة من المعطيات بطريقة لم تكن معروفة من قبل، وساعد ذلك في تحديد البيانات الأكثر أهمية للوصول إلى النتيجة المرجوة.

استخدم فريق هاسابيس وجامبر "ألفافولد2" لمعالجة كميات ضخمة من البيانات المتوفرة في البنوك، والتي تتعلق بجميع البروتينات المعروفة من حيث بنيتها الفراغية وتتابع أحماضها الأمينية، وذلك بطريقة جديدة، وكانت النتائج مذهلة، إذ حققت الخوارزمية مستوى دقة قياسيًا لم يكن يتصوره أي مشارك في المسابقات السابقة. في النسخة الرابعة عشر من مسابقة CASP عام 2020 تجاوزت الدقة 90%، حيث تطابقت البنية المُتنبَّأ بها مع البنية التجريبية بدرجة غير مسبوقة. وقد تمكنت الخوارزمية "ألفافولد2" من إنتاج بنيات فراغية بدقة تفوقت على الإصدار السابق، وحصلت على تقييم مرتفع للغاية بلغ 244 نقطة، متقدمة بفارق كبير عن صاحب المركز الثاني. وقد جعل هذا الإنجاز "ألفافولد2" أفضل خوارزمية تم التوصل إليها في ذلك الوقت.

التحدي الذي نجح العالمان هاسابيس وجامبر في التغلب عليه هو توظيف الذكاء الاصطناعي للتنبؤ ببنية كل البروتينات المعروفة تقريبًا (حوالي 200 مليون بروتين). بينما تمكّن العالم بايكر من تطوير طرق تسمح بإنتاج وتصميم بروتينات جديدة مبتكرة وفق الحاجة.

لنلق نظرة على هذين الميدانيين العلميين اللذين شملتهما جائزة نوبل للكيمياء لسنة 2024.

أ- التصميم الحاسوبي للبروتين (Computational Protein Design)

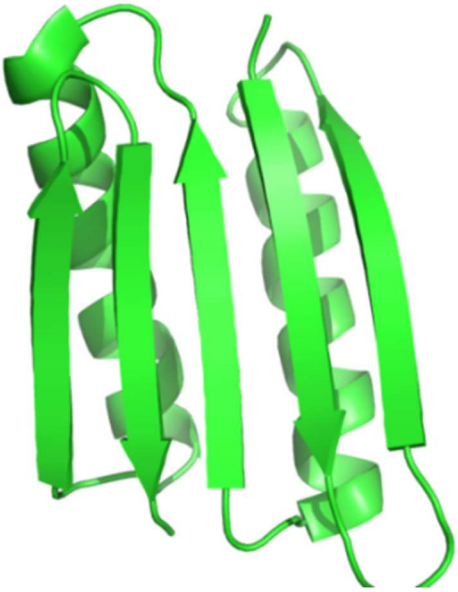
يهدف مجال تصميم البروتين إلى التنبؤ بتتابع الأحماض الأمينية التي يمكنها أن تنطوي بطريقة محددة لتعطي بنية محددة. عدد الاحتمالات الممكنة لتتابعات الأحماض الأمينية في السلاسل الببتيدية كبير جدًا، ويزداد هذا العدد بشكل كبير مع زيادة عدد الأحماض الأمينية في البروتين، حتى يصبح نظريًا لا متناهيًا. ومع ذلك، فإن عددًا محدودًا فقط من هذه التتابعات يمكنه أن ينطوي ليكوّن بنية مستقرة.

يسمح تصميم البروتين بتحديد تتابعات جديدة قادرة على الانطواء بصورة مستقرة. والبنية المستقرة للبروتين هي البنية ذات الحد الأدنى من الطاقة الحرة الداخلية، لذلك فإن تصميم البروتينات يهدف إلى البحث عن التتابعات التي تعطي البنية ذات الطاقة الدنيا. باختصار، فإن تصميم البروتين يبدأ بتحديد البنية الثالثية المرغوبة، ثم البحث عن التتابع الذي يمكنه إعطاء هذه البنية (الانطواء).

تم تصميم البروتينات الأولى في السبعينيات والثمانينيات من القرن الماضي يدويًا، دون الاستعانة بالحواسيب وبنوك المعلومات، وذلك من خلال المقارنة مع البروتينات المتوفرة آنذاك. وفي التسعينيات، مع ظهور الحواسيب السريعة وبنوك المعلومات وأدوات المعالجة المعتمدة على النمذجة باستخدام الديناميكية الجزيئية، أصبح من الممكن تصميم البروتينات حاسوبيًا بدقة وسرعة أكبر. ونتيجةً لهذا التطور، شهد مجال تصميم البروتينات حاسوبيًا تطورًا ملحوظًا وسريعًا خلال العقود الثلاثة الأخيرة.

في عام 1997، قام ستيفن مايو Stephen Mayo ومساعدوه بتصميم بروتين جديد كليًا، لا مثيل له في الطبيعة، يتمتع ببنية ثالثية [1]، وتبع ذلك تصميم بروتينات أخرى أكبر حجمًا. وفي عام 2003، نجح فريق الباحث دايفيد بايكر في تصميم بروتين كامل يتمتع ببنية وانطواء غير مسبوقين [2]. ثم في عام 2008، تم تصميم إنزيمات تحفّز نوعية من التفاعلات. وقد ساهمت هذه الإنجازات في ترسيخ ميدان تصميم البروتين كأداة رائدة في هندسة البروتين (Protein Engineering)، وهو مجال يتمتع بتطبيقات واسعة، لا سيما في الطب.

تعتمد وظيفة البروتين على بنيته الفراغية، وهذه العلاقة تُشكّل الأساس لتصميم وظائف عن طريق تصميم بروتينات ذات بنية (انطواء) مستهدفة. أي أن البنية أو البنيات المستهدفة يجب أن تكون معروفة مسبقًا. في معظم الأحيان، تستند البنية المستهدفة على بنيات بروتينات أخرى معروفة، ولكن يمكن أيضًا الوصول إلى بنيات وانطواءات جديدة غير موجودة في الطبيعة. من الأمثلة على ذلك بروتين توب7 (Top7)، الذي تم تطويره في مختبر دايفيد بايكر، حيث تم تصميمه كليًا باستخدام خوارزميات التصميم لإنتاج انطواء جديد كليًا وبدقة عالية. كان بروتين توب7 واحدًا من أوائل البروتينات المصممة والتي تمتلك انطواءً لم يُرَ سابقًا في أي بروتين طبيعي.



ب- التنبؤ ببنية البروتين (Protein Structure Prediction)

يتم تحديد البنية الفراغية للبروتين تجريبيًا في المختبرات من خلال دراسة البلورات باستخدام الأشعة السينية (X-ray crystallography) والرنين المغناطيسي النووي (Nuclear Magnetic Resonance)، وبدرجة أقل الطرق الكريومجهرية (المجهر المبرد). هذه الطرق معقدة، تستهلك وقتًا طويلًا، وتكلفتها مرتفعة، كما أن البنية المتحصل عليها قد تختلف عن البنية الموجودة في الحالة الطبيعية (في الكائن الحي). ونظرًا لهذه الصعوبات والقيود، ليس مفاجئًا أن نرى أن عدد البنيات الفراغية للبروتينات التي تم تحديدها مخبريًا والمسجلة في بنك البروتينات PDB لم يتجاوز حتى اليوم 230444 بنية، مقارنةً بعدد التتابعات في بنك UniProt، التي تخطت حتى الآن 253 مليون تتابع لبروتينات، الفرق بينهما كبير.

يُمثّل هذا الفرق أحد التحديات الكبرى في دراسة البروتينات، مما يستلزم ابتكار طرق جديدة للتنبؤ ببنيتها باستخدام الحواسيب وبرمجيات النمذجة الجزيئية، وذلك بهدف تحديد البنية الفراغية للبروتين انطلاقًا من التتابعات دون اللجوء إلى الطرق المخبرية التقليدية المذكورة سابقًا. وقد تم تطوير العديد من الخوارزميات والخوادم على الشبكة لتحسين دقة التنبؤ ببنية البروتينات. وتبرز أهمية هذه المجهودات في تطوير طرق التنبؤ من خلال تطبيقاتها المتنوعة، مثل تصميم الأدوية الجديدة، ودراسة الطفرات، وغيرها من التطبيقات.

8. طرق التنبؤ بالبنية الفراغية للبروتينات

تُقسّم طرق التنبؤ بالبنية الفراغية للبروتينات إلى النمذجة المعتمدة على توفر القالب (Template Based Modeling-TBM) والنمذجة الحرة (غير المعتمدة على القالب) (Free modeling-FM)، مع وجود نوع يجمع جزئيًا بين الطريقتين السابقتين. وبناءً على هذا التصنيف، تم تطوير الخوارزميات المستخدمة في هذا المجال لتتماشى مع هذه الفئات. كما ذكرنا سابقًا، فإن مسابقة Critical Assessment of Structure Prediction أو اختصارًا CASP، التي انطلقت عام 1994 مع النسخة الأولى CASP1، لا تزال مستمرة حتى اليوم، حيث كانت آخر نسخة منها CASP16 في عام 2024. تقوم هذه المسابقة بتقييم دقة البنيات وفق ثلاثة أصناف تتوافق مع الطرق المذكورة سابقا: TBM أو FM أو المعتمدة على كليهما TBM/FM.

خاتمة

العمل الذي أدى إلى نيل جائزة نوبل للكيمياء لعام 2024 قدّم خدمة كبيرة للباحثين في مجال دراسة البروتينات، حيث سمح باختصار الجهد والوقت بصورة ملحوظة. أصبح بإمكان أي باحث حول العالم التنبؤ ببنية أي بروتين اعتمادًا على تتابع الأحماض الأمينية فقط، مع تحقيق دقة عالية جدًا تقارب أو حتى تماثل دقة البنية التي يتم الحصول تجريبيًا في المختبر باستخدام طرق مكلفة وتستغرق مجهودًا وأشهرًا أو حتى سنوات من البحث.

التنبؤ بالبنية، كما ورد في هذا المقال، ليس هو الهدف بحد ذاته، لكنه يفتح المجال واسعًا لدراسة آلية عمل البروتينات المختلفة، وما يترتب عنها من تطبيقات في شتى المجالات، لا سيما في المجالات الطبية التي تعود بفوائد مباشرة على حياة الإنسان. بالإضافة إلى ذلك، فإن القدرة على تصميم بروتينات جديدة غير موجودة في الطبيعة، والتي يحتاج إليها الإنسان لتطبيقات متنوعة تمس حياته، تُمثّل إضافة كبيرة إلى ميدان علم البروتينات. ويُعدّ هذا الإنجاز أحد التحديات التي تم التغلب عليها، وتم تقديره عبر منحه جائزة نوبل.

يشير هذا المقال أيضًا إلى أن استخدام الذكاء الاصطناعي يمكن أن يؤثر بصورة مباشرة على حياة الإنسان، حيث يتيح له الوصول إلى معطيات ونتائج قد يعجز العقل البشري عن تحقيقها بالدقة والسرعة المطلوبتين.

تكمن أهمية العمل الذي قام به الفائزون بجائزة نوبل في التطبيقات المستقبلية التي ستساعد الباحثين على فهم أعمق لمشكلات معقدة، مثل مقاومة المضادات الحيوية وتصميم إنزيمات قادرة على تفكيك البلاستيك الذي يلوث البيئة حاليًا، وغيرها من التحديات. لا حياة بدون بروتينات، وبفضل هذه التطورات، أصبح من الممكن حاليًا التنبؤ ببنية أي بروتين وتصميم وإنتاج بروتينات جديدة لخدمة البشرية، سواء في الحاضر أو المستقبل.

المراجع

[1] Dahiyat, B.I. and Mayo, S.L., De Novo Protein Design: Fully Automated Sequence Selection. Science 278, 82-7, 1997.

[2] Kuhlman, B., Dantas, G., Ireton, G.C., Varani, G., Stoddard, B.L., Baker, D., Design of a novel globular protein fold with atomic-level accuracy. Science 302, 1364-8, 2003

[3] https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2024/press-release/