جامعة حماة

كلية الصيدلة

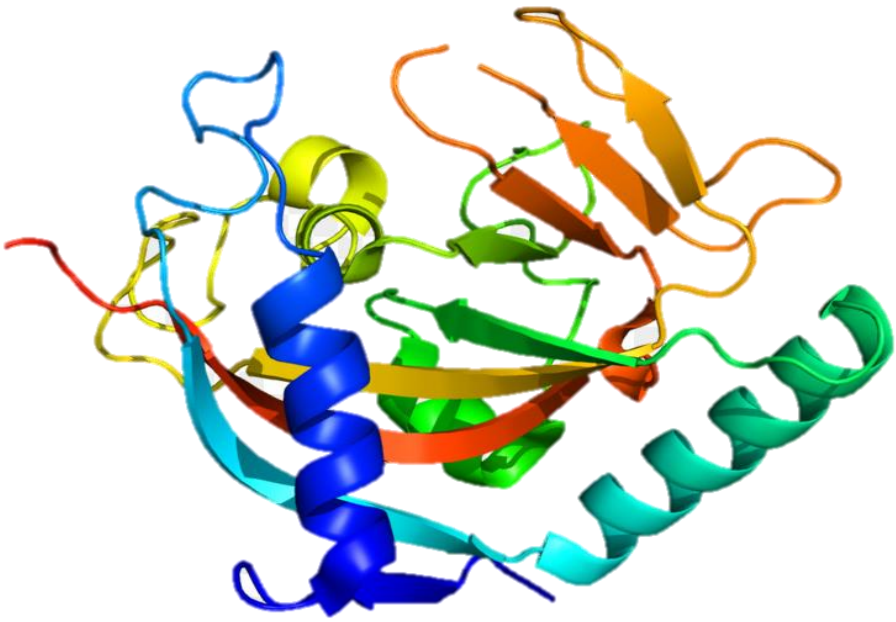
السنة الخامسة

مقرر التقانة الحيوية

المحاضرة الثالثة

اعداد : ابتسام جرجنازي

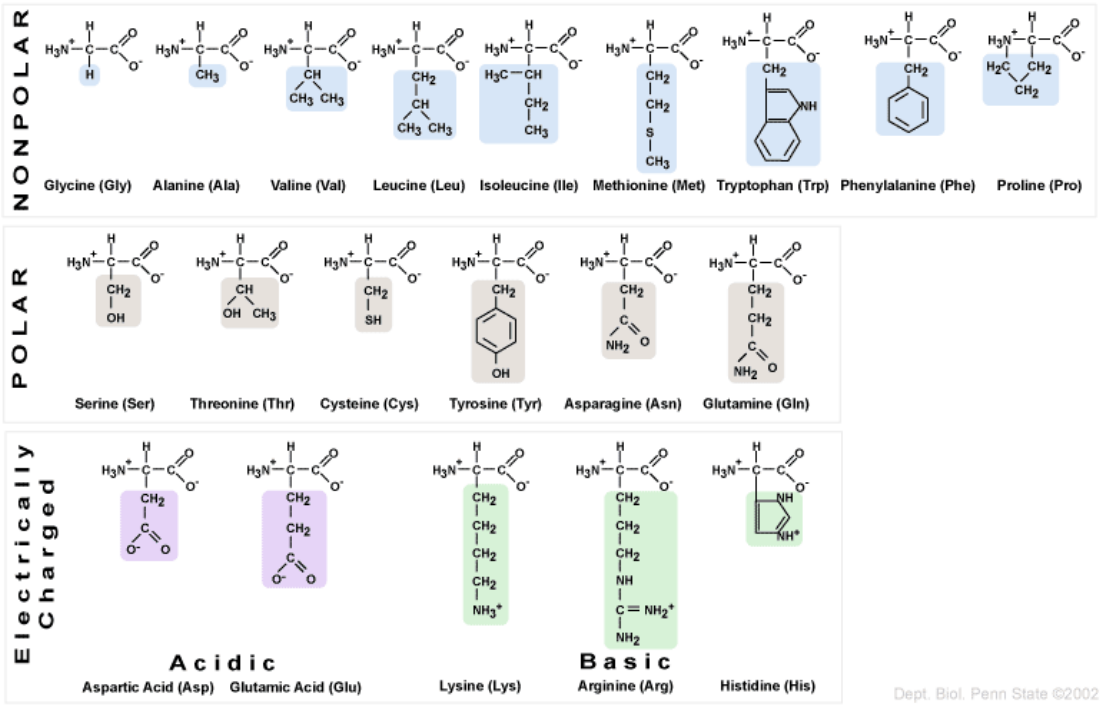
إشراف : د. ظلال قطان



مقدمة حول بنية البروتين

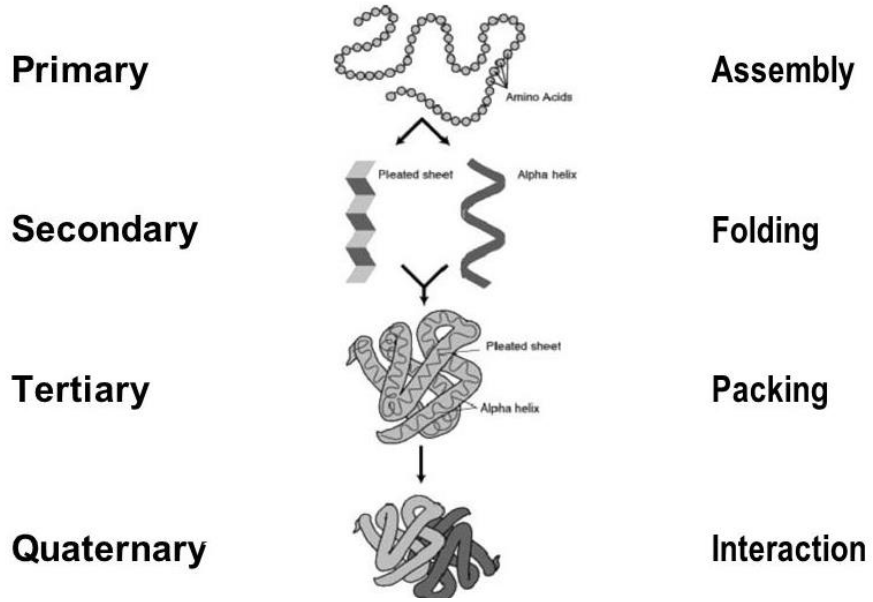
يمكن التعرف على تسلسل الـ DNA للمورثة المعبرة عن البروتين أو تسلسل الرنا المرسال الناضج عن انتساخ المورثة وبالتالي يمكن التعرف على تسلسل الحموض الأمينية لأي بروتين .. وهذا مايسمى " المسلّمة الأساسية لعلم البيولوجيا الجزيئية".

- ❖ إن بنية البروتين تكون متناسبة مع وظيفتها (الشكل الليفي لبروتين الكولاجين هو الذي يقوم بوظيفة الدعم في النسج الضامة ، الدنا بوليمراز يكون بشكل حلقة حتى يتدحرج على شريط الـ DNA...)
- ❖ البنية الأولية للبروتينات تتشكل وفقاً لتسلسل الـ DNA فعندما تكون الشيفرة ACG سيكون الحمض الأميني هو اللايزين
- ❖ كل حمض أميني مكون من حمض + أمين + جذر كيميائي R هو ما يميز الحموض عن بعضها

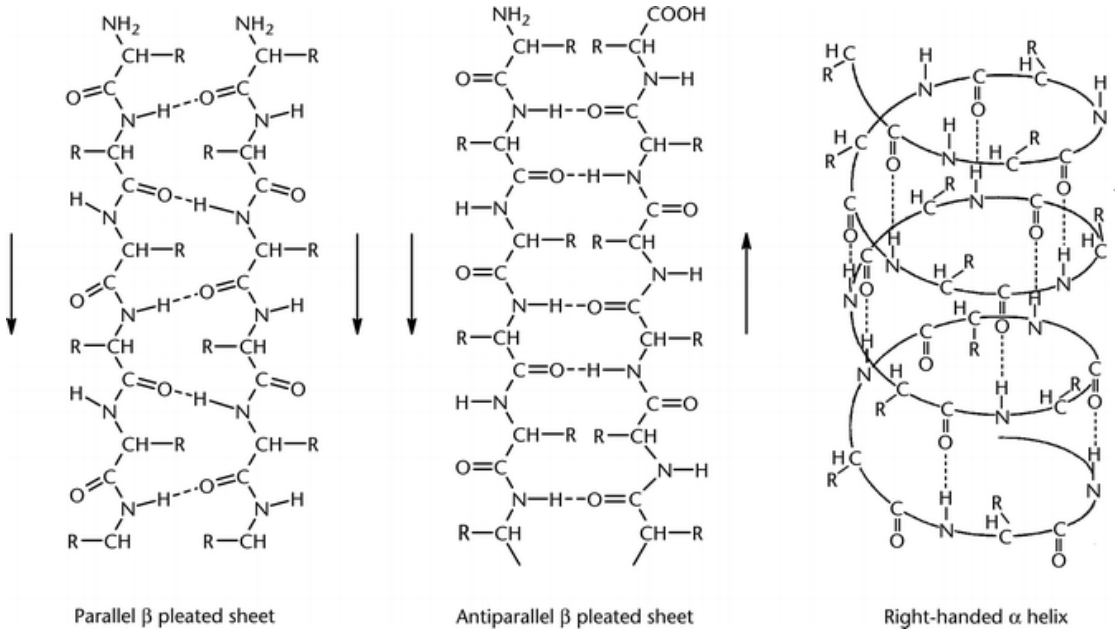


- ❖ اعتماداً على البنية الأولية يمكن توقع بنية البروتين الثانوية! وهناك ثلاث احتمالات للبنية الثانوية (الحلزون – الصفيحة – الالتفاف) أما البنية الثالثية فترتبط بخصائص الحمض الأميني وعملية " طي البروتين" لتشكل البنية الثابتة للبروتين ويتم ذلك في الشبكة الاندوبلازمية بعد عملية فك التشفير الوراثي.
- ❖ إن البنية الثالثية للبروتين هي التي تحدد وظيفة البروتين وتتشكل نتيجة مجموعة من الروابط (الروابط ثنائية الكبريت، الروابط الشاردية ، الروابط الهدروجينية ، الروابط الكارهة للماء) أما البنية الرابعية فتتشكل من أكثر من سلسلة لعديد الببتيد.
- ❖ مثال عن بروتين يملك بنية رابعية (الهيموغلوبين)
- ❖ الحموض الأمينية ترتبط مع بعضها بروابط ببتيدية (CO-NH) وتدور هذه الرابطة حول الكربون α .
- ❖ زاوية الدوران فاي φ هي القريبة من النهاية الأمينية
- ❖ زاوية الدوران ساي ψ هي القريبة من النهاية الكربوكسيلية

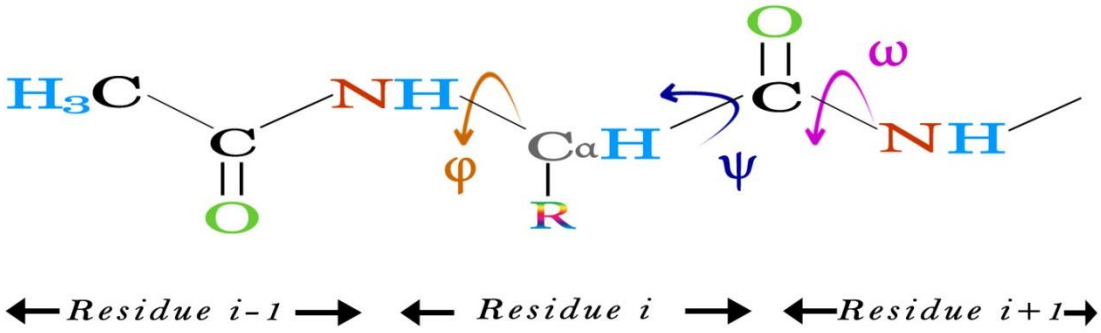
❖ هاتان الزاويتان تتأثران بالجذر R (صغير = حرية دوران كبيرة ، كبير = حرية دوران محدودة.



البنية الأولية والثانوية والثالثية والرابعية



أشكال البنية الثانوية (الحلزون – الصفيحة – الالتفاف)

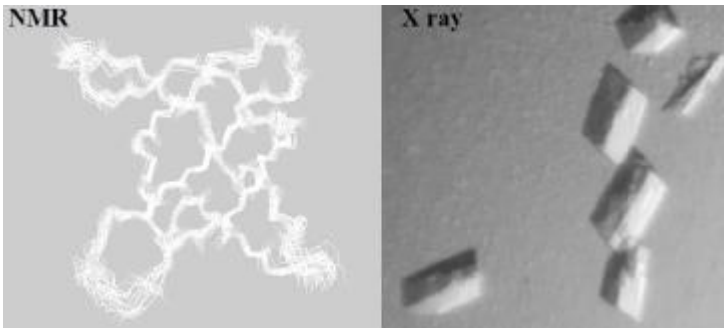


زاويتا الدوران حول الكربون ألفا

لقياس البنية الثالثية يوجد طريقتان:

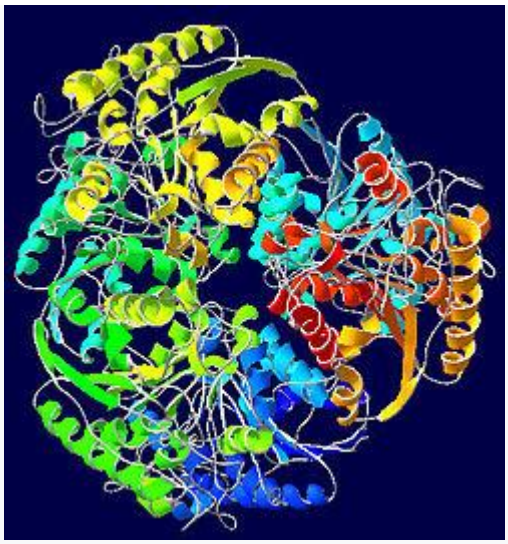
أولا: قياس البلورة بالأشعة إكس (X-RAY crystallography) حيث تعبر الحزمة بلورة البروتين

ثانياً: مقياس طيف الرنين النووي المغناطيسي (NMR spectroscopy) حيث يوضع محلول البروتين في حقل مغناطيسي .



نظم إنتاج البروتينات المأشوبة

مقدمة البروتين مركب عضوي معقّد التركيب ذو وزن جزيئي عالٍ يتكون من أحماض أمينية مرتبطة مع بعضها بواسطة رابطة ببتيدية، البروتين ضروري في تركيب ووظيفة كلّ الخلايا الحية وحتى الفيروسات.



تركيب البروتين

العديد من البروتينات تشكل الانزيمات أَو وحدات بروتينية تدخل في تركيب الإنزيماتِ. كما يقوم البروتين بأدوار أخرى هيكليةٍ أَو ميكانيكيةٍ، مثل تشكيل الدعامات والمفاصل ضمن الهيكل الخلوي . تلعب البروتينات مهام حيوية أخرى فهي عضو مهم في الاستجابة المناعية وفي تخزين ونقل الجزيئات الحيوية كما تشكل مصدراً للحموض الأمينية بالنسبة للكائنات التي لا تستطيع تشكيل هذه الحموض الأمينية بنفسها.

البروتينات أيضا واحدة من الجزيئات الضخمة الحيوية إلى جانب عديدات السكريدات والدسم والأحماض النووية، وهذه الجزيئات الضخمة الحيوية تشكل بمجموعها مكونات المادة الحية الأساسية.

البروتينات المؤتلفة: هي جزيئات حيوية معقدة تلعب أدواراً أساسية مختلفة في الأنظمة الحية. وهي مكونة من وحدات بناء تُسمى الأحماض الأمينية المرتبطة ببعضها البعض.

تنتج البروتينات بأنواع مختلفة وتخدم وظائف مثل الدعم الهيكلي ، وساطة العمليات الخلوية ، وتنظيم الخلايا والأنسجة ، والتعبير عن السمات الطبيعية مثل لون العين ، والطول ، وأكثر من ذلك بكثير.

كان لظهور التقنيات الحديثة بلا شك الكثير من التحسن في دراسة جزيئات البروتين. على سبيل المثال أحد الأهداف الرئيسية لمجال التكنولوجيا الحيوية هو إنتاج البروتينات المؤتلفة.

البروتينات المأشبة (المهجنة –الاندماجية –المؤتلفة)"Recombinant"

البروتين المؤتلف هو نوع من البروتين المعدل الذي يتم إنتاجه بواسطة الـ DNA المؤتلف أساساً.

يتكون الحمض النووي المؤتلف من جزيئين من الحمض النووي تم دمجهما معا في البلازميد (الذي توجد بشكل عام في البكتيريا).

عندما يتم إدخال الحمض النووي المؤتلف في البلازميد البكتيري ، فإنه سيترجم هذه الحمض النووي إلى بروتينات تحمل مجموعات جديدة من الخصائص.

إن تقنية الحمض النووي المؤتلف ممكنة بسبب التشابه الهائل الموجود في كل المواد الوراثية للكائنات الحية (أي التركيب الكيميائي المماثل).

ومع ذلك ، فإنه لا يعني أنه عندما يتم إدخال الحمض النووي المؤتلف في مضيف ، فإنه سيعبر بالضرورة وسيتم إنتاج البروتين. من أجل القيام بذلك.

تاريخ البروتينات المأشوبة:

تم إعداد فكرة الحمض النووي المؤتلف وطريقة إنتاجه من قبل طالب الدراسات العليا بيتر لوبان من جامعة ستانفورد. إلى جانب بروفيسور دايل كايزر ، قام الاثنان بنشر فرضياتهما في مجلة إنزيماتيك (1973) وشرحا طريقة فصل وتضخيم الجينات وإدخالها في خلية مضيفة جديدة.

في عام ١٩٧٤ ، تقدمت جامعة ستانفورد بطلب للحصول على براءة اختراع (مع ستانلي كوهين وهربرت بوير كمخترعين) وتم منحها في عام ١٩٨٠.

بعد ثلاث سنوات ، ظهرت تطورات جديدة في التكنولوجيا مثل إنشاء الأنسولين البشري الحيوي من قبل هيربرت بوير. أول بروتين مؤتلف يستخدم في العلاج هو الأنسولين البشري المؤتلف في عام ١٩٨٢. وقد نمت صناعة البروتين المؤتلف بسرعة.

حتى الآن ، تمت الموافقة على أكثر من ١٣٠ من البروتينات المؤتلفة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية للاستخدام السريري. ومع ذلك ، يتم إنتاج أكثر من ١٧٠ من البروتينات المؤتلفة واستخدامها في الطب في جميع أنحاء العالم.

تشتمل البروتينات المعاد استعمالها في العيادة على الهرمونات المؤتلفة ، الإنترفيرون ، الإنترلوكين ، عوامل النمو ، عوامل نخر الورم ، عوامل تخثر الدم ، أدوية التخثر ، والإنزيمات لمعالجة الأمراض الرئيسية مثل السكري ، التقزم ، احتشاء عضلة القلب ، قصور القلب الاحتقاني ، السكتة الدماغية ، التصلب المتعدد ، قلة العدلات ، نقص الصفيحات ، فقر الدم ، التهاب الكبد ، التهاب المفاصل الروماتويدي ، الربو ، داء كرون ، وعلاجات السرطان.

خضعت البروتينات المؤتلفة العلاجية لثلاثة أجيال ، مع تحسن ملحوظ في الجيل الثالث. تضمن أول جيل من البروتينات المؤتلفة البروتينات ذات التراكيب الأصلية ، في حين أن الجيل الثاني ينطوي على بروتينات ذات خصائص محسنة كـ التوزيع الحيوي ، النوعية ، الفعالية ، والحد الأدنى من الآثار الجانبية. وسيشمل الجيل الثالث بروتينات مؤتلفة تم تطويرها من أجل طرق جديدة في العلاج ، وتشمل تركيبات جديدة ، وتظهر كفاءة أعلى .

البروتينات المأشوبة هي أدوات مهمة لدراسة العمليات البيولوجية. يتطلب إنتاج بروتين المؤتلف استخدام **نظام تعبير**. يعتمد اختيار نظام التعبير المناسب على الخصائص والتطبيق المقصود للبروتين المؤتلف وهو ضروري لإنتاج كميات كافية من البروتين. على مدى السنوات الثلاثين الماضية ، كان هناك تقدم كبير في تقنيات التعبير عن البروتينات المؤتلفة.

هناك أربعة أنظمة تعبيرية شائعة الاستخدام ، Escherichia coli، Pichia pastoris، baculovirus / خلايا الحشرات وخلايا الثدييات.

نظام الإشريكية القولونية هو طريقة سريعة للتعبير عن البروتينات ولكنه يفتقر إلى العديد من التعديلات اللاحقة للترجمة الموجودة في حقيقيات النواة. إن قدرة E. coli على طي البروتين وتشكيل روابط ليست كافية للعديد من البروتينات المؤتلفة على الرغم من وجود عدد من الأدوات التي تم تطويرها للتغلب على هذه القيود. وعلى النقيض من E. coli ، فإن P. pastoris حقيقية النواة ، وخلية بكتيريا baculovirus / وخلايا الحشرات ، وأنظمة الثدييات تعزز الطي الجيد للبروتين والعديد من التعديلات اللاحقة للترجمة.

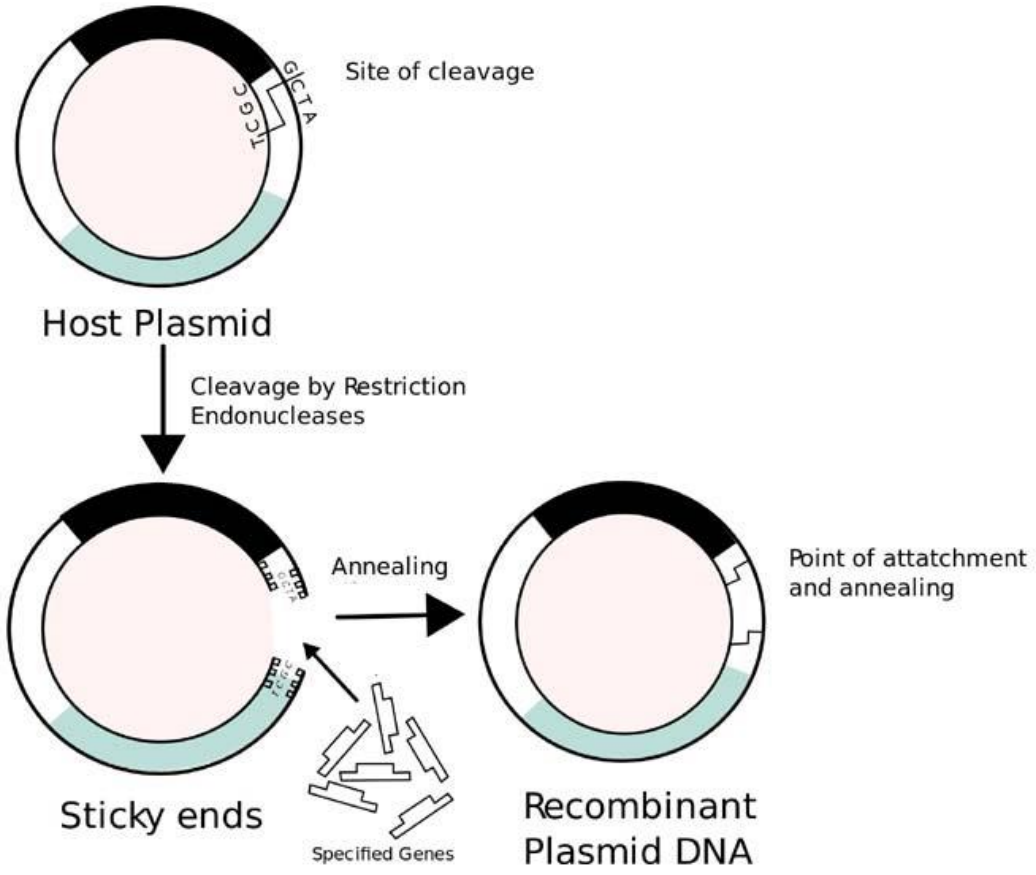
طرق إنتاج البروتينات المأشوبة

وكما أشير في وقت سابق ، تعتمد عملية إنتاج البروتينات المؤتلفة بشدة على عملية إدخال جزء الدنا إلى جينوم العائل. وهناك طريقتان لإنتاج الحمض النووي المؤتلف وهي **الاستنساخ الجزيئي و PCR**.

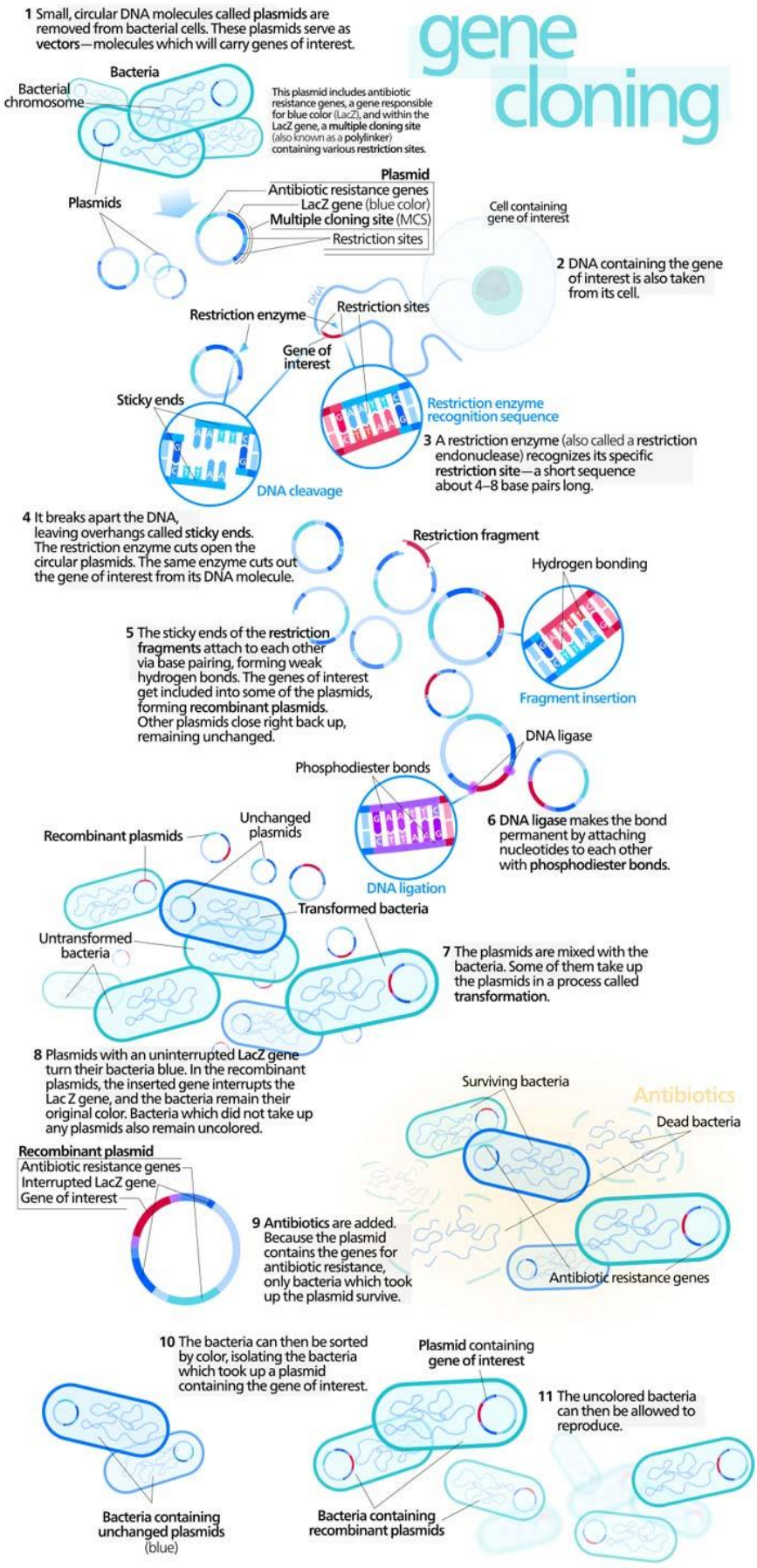
١. من خلال الاستنساخ الجزيئي:

الاستنساخ الجزيئي هو عملية تستخدم لإدخال الحمض النووي المؤتلف في ناقل (مركب يستخدم لنقل المادة الوراثية) التي ستؤدي إلى نسخ القطعة داخل الكائن المضيف. قد يتم عزل جزء الحمض النووي من: بدائيات النواة أو حقيقيات النواة التي تحمل الجين أو البروتين موضع الاهتمام.

عزل جزء الحمض النووي هو قطعه (بواسطة إنزيمات تقييد) وإدخالها في ناقلات البلازميد من خلال الربط، يطلق على المنتج الناتج الآن البلازميد المؤتلف وأصبح الآن جاهزًا لإدخاله في المضيف (وهو في حالة التوضيح أدناه هو بكتيريا E. coli).



gene cloning



إن الاستنساخ الجزيئي يعمل أساسًا على مبدأ أن أي تسلسل DNA تم إدخاله إلى البلازميد سوف يتم تكراره مع باقي DNA البلازميد.

٢. من خلال تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR)

عبارة عن طريقة لدمج أجزاء الدنا بسرعة في ملايين النسخ. بمجرد تضخيمها ، يمكن الآن استخدام نسخ أجزاء الحمض النووي المنتجة في تجارب مختبرية مختلفة ، على عكس الاستنساخ الجزيئي ، ينتج تفاعل البلمرة التسلسلي (PCR) الحمض النووي المؤتلف دون الحاجة إلى الخلايا المضيفة.

ببساطة يتم خلط الدنا DNA (الحمض النووي المراد نسخه) مع البادئات الأمامية والعكسية ، و النيوكليوتيدات ، و polymerase و الحمض النووي ثم الخضوع لدورات حرارية متكررة من أجل التضخيم.

تطبيقات البروتينات المأشوبة

مع استمرار تقدم التكنولوجيا الحيوية تتوسع أيضاً مجالات دراسة التعبير عن مجموعة واسعة من البروتينات المؤتلفة في الأنظمة البيولوجية. وندرج بعض التطبيقات الشائعة للبروتينات المؤتلفة:

١. مراقبة عملية Glycosylation:

على مدى السنوات الماضية ، تبين أن التفاعلات المختلفة في مسار الارتباط بالجليكوزيل تتأثر بعوامل مختلفة مثل عوامل زراعة الخلايا ، واختيار المضيف، وخصوصية البروتينات.

تكشف الدراسات أنه من خلال التلاعب في هياكل oligosaccharides على البروتين المؤتلف يمكن أن تعزز نوعية glycan ، وهو أمر ضروري لتطوير أو نمو أو أداء أو بقاء الكائن الحي الذي يخلقها.

٢. تحسين كفاءة التمثيل الغذائي الكربوني:

من خلال التلاعب بالجينات ، يمكن تحسين تنظيم التمثيل الغذائي الكربوني المركزي ويمكن تقليل تراكم اللاكتات في الجسم، عن طريق الحد من تراكم اللاكتات في الجسم ، يمكن تحسين إنتاج الجلوكوز في الخلايا ويمكن تحسين أداء الخلية الكلي.

٣. وضع الخريطة الجينية وسَلْسَلة الجينات:

البروتينات المؤتلفة مفيدة للغاية عندما يتعلق الأمر بفهم المبادئ الأساسية للبيولوجيا الجزيئية. في الأساس ، يمكن استخدامها لتحديد مواقع الجينات التي تشفرها، كما يمكن استخدامها لتحديد وظيفة الجينات الأخرى.

٤. تعمل كمصادر محتملة للأدوية:

إنتاج البروتينات المؤتلف ضروري جداً لتطوير عقاقير جديدة بالإضافة إلى اكتشاف أهداف الدواء.

في الوقت الحاضر ، يتم الحصول على حوالي ٣٠ ٪ من الأدوية المشتقة بيولوجيا من البروتينات المؤتلف التي تم التعبير عنها في النظم البكتيرية.

ليس هناك شك في أن إنتاج البروتينات المؤتلفة قد أحدث ثورة في العلوم. في حين أن الفوائد المحتملة من البروتينات المؤتلف مشجعة للغاية ، بالإضافة إلى ذلك ، يمكن أن تفشل عملية إنتاج البروتين المؤتلف في بعض الأحيان .

٥. في الطب:

البروتين عنصر مهم في جميع الكائنات الحية. يتكون كل جزيء بروتيني من واحد أو أكثر من سلاسل البولي ببتيد المصنوعة من الأحماض الأمينية. هناك ٢٠ من الأحماض الأمينية، ترتبط سلسلة مختلفة من الأحماض الأمينية معاً لتشكل ببتيد ثم إن عديدات الببتيد تشكل سلاسل البروتين. كل بروتين له تسلسل فريد من الأحماض الأمينية. جميع وظائف البروتينات تعتمد على بنياتها. على الرغم من أن المعلومات الضرورية للحياة مشفرة بواسطة DNA أو RNA ، فإن البروتينات تقوم بمجموعة واسعة من الوظائف البيولوجية داخل الكائنات ، بما في ذلك تحفيز الإنزيم والدفاع والنقل والدعم والحركة والتنظيم. وفقا لوظائفها في الجسم ، يمكن تقسيم البروتينات إلى فئات مختلفة ، مثل الأجسام المضادة ، والإنزيم ، والوسائط ، والمكونات الهيكلية ، وبروتين النقل / التخزين. بالنظر إلى الوظائف الهامة للبروتينات ، تمت دراسة البروتينات بشكل مكثف وتطبيقها على نطاق واسع.

في الماضي ، كانت الطريقة الرئيسية للحصول على بروتين معين هي عزله عن مصدر طبيعي ، وهو غير فعال بشكل عام ومستهلك للوقت.

التطورات الحديثة في تقنيات البيولوجيا الجزيئية المؤتلفة أمكنت من استنساخ الحمض النووي الذي يرمز إلى بروتين معين والتعبير عنه في أنظمة التعبير ، مثل البكتيريا والخميرة وخلايا الحشرات وخلايا الثدييات. ببساطة ، تترجم البروتينات المؤتلفة منتجات الدنا الخارجي في الخلايا الحية. عموما يحتوي إنتاج البروتينات المؤتلف على خطوتين رئيسيتين: استنساخ الجزيء وتعبير البروتين. في الوقت الحالي يعد إنتاج البروتين المؤتلف أحد أقوى التقنيات المستخدمة في علوم الحياة. البروتينات المؤتلفة لها تطبيقات واسعة في الطب ، والبحوث ، والتكنولوجيا الحيوية.

توفر البروتينات العلاجية علاجات مهمة لمجموعة متنوعة من الأمراض ، مثل السكري والسرطان والأمراض المعدية والهيموفيليا وفقر الدم. تشتمل البروتينات العلاجية الشائعة على الأجسام المضادة ، والهرمونات ، والأنتيرلوكين والإنزيمات ومضادات التخثر. هناك طلب متزايد على البروتينات المؤتلفة للتطبيقات العلاجية.

تلعب البروتينات البشرية التي يتم الحصول عليها من خلال الهندسة الوراثية دورًا رئيسيًا في سوق الأدوية العلاجية. حالياً ، يتم إنتاج معظم البروتينات العلاجية المؤتلفة في خلايا الثدييات لأن خلايا الثدييات قادرة على إنتاج بروتينات عالية الجودة مشابهة لتلك التي تحدث بشكل طبيعي. بالإضافة إلى ذلك ، يتم إنشاء العديد من البروتينات العلاجية المعتمدة المؤتلفة في الإشريكية القولونية بسبب جيناتها المميزة بشكل جيد ، والنمو السريع ، والإنتاج عالي الإنتاجية.

يمكن تصنيف البروتينات العلاجية إلى أربع مجموعات.

المجموعة الأولى: بروتينات علاجية ذات نشاط إنزيمي أو تنظيمي. تستبدل هذه البروتينات بروتينًا ناقصًا أو غير طبيعي ، أو ينظم مسارًا موجودًا ، أو يوفر وظيفة أو نشاطًا جديدًا.

المجموعة الثانية: بروتينات علاجية ذات نشاط استهداف خاص. تتداخل هذه البروتينات مع جزيء أو كائن حي.

المجموعة الثالثة: البروتينات العلاجية كاللقاحات. هذه البروتينات تساعد في الحماية ضد العوامل الأجنبية ، وأمراض المناعة الذاتية ، والسرطان.

المجموعة الرابعة: البروتينات العلاجية المستخدمة في التشخيص.

٦. في الأبحاث:

تساعد البروتينات المأشوبة على توضيح المبادئ الأساسية التي يُبنى عليها الكائن الحي. يمكن استخدام هذه الجزيئات لتحديد موقع البروتين المشفر بجين معين ، والكشف عن وظيفة الجينات الأخرى في الأنشطة الخلوية المختلفة كـ التمثيل الغذائي ، والنمو ، والتكرار والموت ، والنسخ ، والترجمة ، و تعديل البروتين. وهكذا ، كثيرا ما تستخدم البروتينات المؤتلفة في البيولوجيا الجزيئية ، وعلم الأحياء الخلوي ، والكيمياء الحيوية ، والدراسات البنيوية والبيوفيزيائية ، والعديد من المجالات البحثية الأخرى.

البروتينات المأشوبة هي أدوات مفيدة في فهم تفاعلات البروتينية. وقد أثبتت أدائها في عدة تقنيات مختبرية ، مثل(ELISA ، و لطخة ويسترن). يمكن استخدام البروتينات المؤتلفة لتطوير الفحوص الأنزيمية .

كما تستخدم البروتينات المؤتلفة في الصناعة ، وإنتاج الأغذية ، والزراعة ، والهندسة الحيوية. على سبيل المثال ، يمكن إضافة الإنزيمات إلى العلف الحيواني لزيادة القيمة الغذائية لمكونات العلف ، وخفض تكاليف التغذية وإدارة النفايات ، ودعم الصحة ، وتعزيز أداء الحيوانات وتحسين البيئة.

ومع ذلك ، فإن البروتينات المؤتلفة لها أيضًا قيود:

١- في بعض الحالات ، يكون إنتاج البروتينات المؤتلفة معقدًا ومكلفًا ويستغرق وقتًا طويلاً.

٢- قد لا تكون البروتينات المأشوبة المنتجة في الخلايا هي نفس الأشكال الطبيعية. هذا الاختلاف قد يقلل من فعالية البروتينات المؤتلفة العلاجية و قد يسبب آثار جانبية. بالإضافة إلى ذلك ، قد يؤثر هذا الاختلاف على نتائج التجارب.

٣- مصدر القلق الرئيسي لجميع الأدوية المؤتلفة هو **المناعة**. قد تظهر جميع العلاجات المنتجة بالتكنولوجيا الحيوية شكلاً من أشكال الإستمناع. من الصعب التنبؤ بسلامة البروتينات العلاجية الجديدة.

وبشكل عام ، أدت التطورات في مجال التكنولوجيا الحيوية إلى زيادة وتسهيل إنتاج البروتينات المترابطة للتطبيقات المختلفة. على الرغم من أن البروتينات المؤتلفة لا تزال تعاني من بعض العيوب ، إلا أنها مهمة في الطب والبحوث والتكنولوجيا الحيوية.

هندسة البروتين للتداوي (William M. Pardridge، Ruben J. Boado، in Methods in Enzymology، 2012):

لا يمكن للبروتينات المأشوبة العلاجية أن تدخل في تطوير علاج أدمغة المدمنين على المخدرات لأن هذه الأدوية الجزيئية الكبيرة لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي (BBB). ومع ذلك ، يمكن إعادة هندسة البروتينات المؤتلفة على شكل بروتينات اندماجية (IgG) مخترقة من BBB ، حيث يكون جزء IgG عبارة عن جسم مضاد وحيدة النسيلة وراثياً (MAb) مقابل مستقبل BBB داخلي ، مثل مستقبل الأنسولين البشري (HIR) أو مستقبل الترانسفيرين (TfR) . يقوم IgG بربط مستقبل الأنسولين الداخلي أو TfR لإطلاق النقل عبر BBB .

تطوير نوع جديد من البروتين قادر على دفع خلايا السرطان إلى تدمير نفسها ذاتيًا:

قام العلماء بتصميم بروتين علاجي بإمكانه استهداف المستقبِلات التي تتواجد غالبًا على سطح الخلايا المصابة والتي ترتبط بتطور نمو عدد من الأمراض مِن ضمنها مرض السرطان، ومِن المنتظر أن يؤدي اكتشاف البروتين الجديد والطريقة التي سيعيق بها عمل الخلايا الغير طبيعية إلى طرق علاج جديدة وأكثر فاعلية في المستقبل.

البروتين المذكور هو بروتين مطوّر من بروتين آدمي ويدعي «برو أجيو-ProAgio» وهو يستهدف (مستقبِلات الإنتجرين- Integrin Receptor) وهي بروتينات غشائية مدمجة في الغشاء البلازمي للخلايا الحية، وتلعب هذه المستقبلات دورًا أساسيًا في ارتباط الخلايا ببعضها البعض، والمستقبِل الذي يستهدفه البروتين «ProAgio» يدعى (Vβ3α إنتجرين) وهو جزيء لطالما قام العلماء باستهدافه بالأدوية، وذلك منذ ارتبط بالخلايا الغير طبيعية التي يمكن أن تتحور إلى خلايا سرطانية.

«وهذا الزوج مِن الإنتجرين لا يظهر بمستويات مرتفعة في الأنسجة العادية» كما قال عالم الأحياء الجزيئية بجامعة ولاية جورجيا (Zhi-Ren Liu)) وتابع «في معظم الحالات، يرتبط ظهوره بعدد من الحالات المرضية المختلفة، لذا تشكل هدفًا جيدًا لعلاج الأمراض المتعددة».

وبالرغم مِن أن الإنتجرين لا يختص ظهوره فقط بوجود الخلايا الغير سليمة ولكنه كثيرًا ما يظهر في الخلايا التي يظهر بها أوعية دموية جديدة، أو (خلايا مناعية- Macrophages)، أو خلايا العظام، ولكنه مع ذلك يظهر في حالات النمو الثانوي للخلايا السرطانية(Metastasising Cancer Cells) التي تنتقل مِن جزء إلى آخر في الجسم، ولذلك يهتم بها مطوِّرو الأدوية.

وقد قام العلماء في الماضي بتطوير علاجات تعمل على إنتجرين عن طريق عملية ارتباط أيوني تُدعى (Ligand binding) وفيها يرتبط الجزء الدوائي بمستقبل الإنتجرين عن طريق روابط كيميائية ولكن هذه العلاجات ليست ناجحة حتى الآن إلى حد كبير، لذا قام (Zhi-Ren Liu) وفريقه باتباع نهج جديد، حيث قام بتصميم بروتين يرتبط مع موضع مختلف من الإنتجرين يُدعى (Aβ-groove)، وارتباط البروتين بهذا الموضع يؤدي مباشرة لموت الخلية، وعندما تموت الخلايا المريضة فهذا يعني قتل المرض نفسه.

وبتلك الآلية التي لم يفهمها الباحثون بالكامل بعد، فإن البروتين الجديد «ProAgio» يُحفَز إنزيم يُدعى (Caspase 8) وهو يلعب دورًا مهمًا في موت الخلية المبرمج « Apoptosis-Programmed Cell Death»، بتعبير آخر عبر استهداف الخلايا الحاملة لمستقبلات الإنتجرين يقوم البروتين«ProAgio» بتجنيد إنزيم (Caspase 8) الذي يحفّز الخلايا القابلة للتحول إلى خلايا سرطانية لتقوم بتدمير نفسها ذاتيًا.

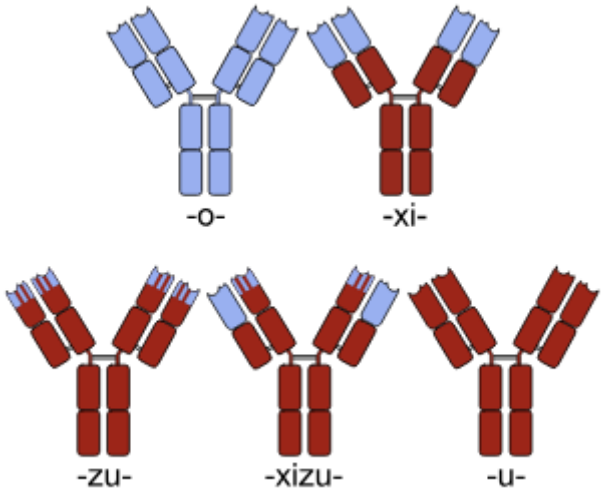
وقد وُجِد تأثير «ProAgio» قويًا في تثبيط نمو الورم وتقليل إمداداته من الأوعية الدموية وذلك في اختبارات الباحثين التي أُجريت على الفئران المصابة بالأورام، وأظهرت اختبارات السموم أن العلاج ليس سامًا بالنسبة للأنسجة السليمة بالفئران.

بالطبع ولأن «ProAgio» تم اختبار تأثيره على الحيوانات قريبًا، فلا زال الطريق أمامه طويلًا قبل أن نعرف إذا كان العلاج به آمنًا بالنسبة للبشر، ولكنه يبقي تطوّر واعد جدًا نتشوق لمعرفة ما ستصل إليه الأبحاث بالنسبة له.

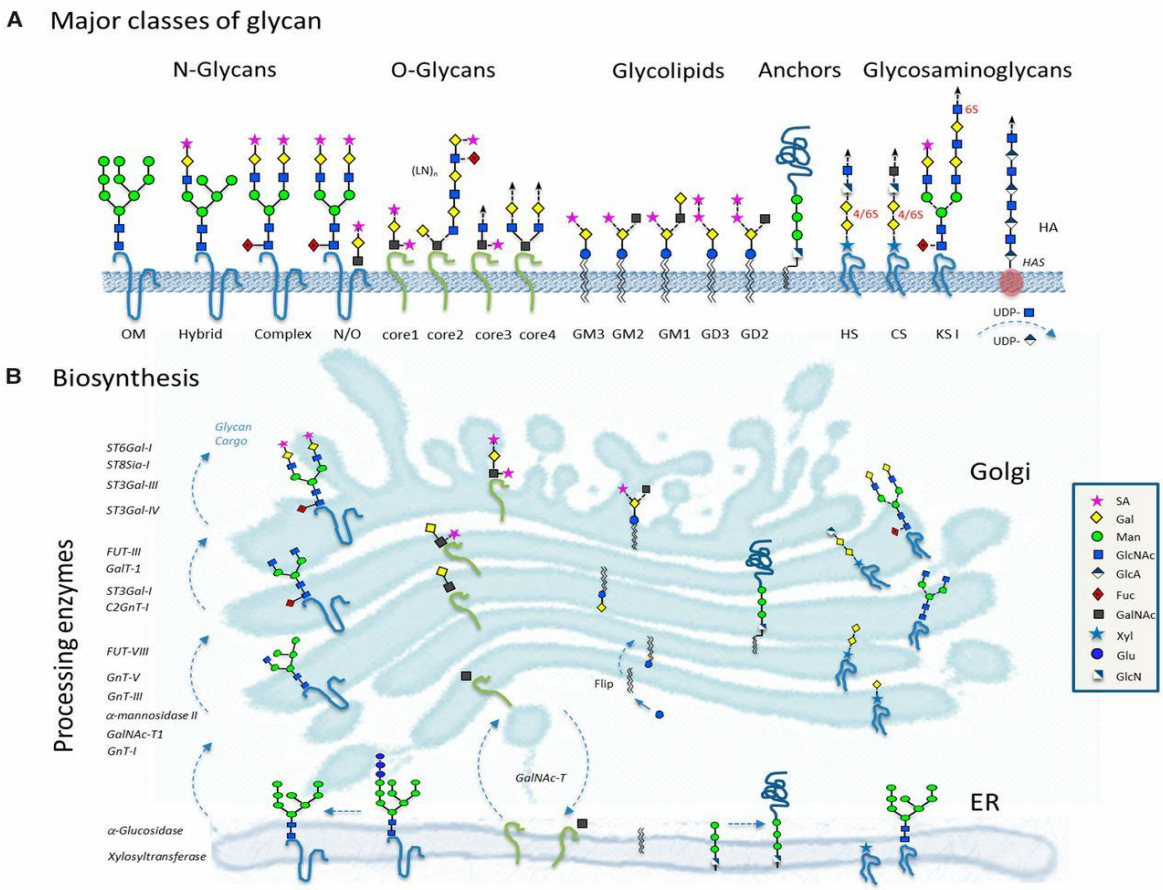
عقار من بروتين مأشوب:

كثير من البروتينات المأشوبة تستخدم ضد (مولدات ضد) مسببة للمرض . وقد انتجت عقاقيرها من مضادات حيوية واختبرت أولاً على الفئران ، فكانت في الأصل مستضادات لعلاج الفئران. ويعمل بروتين غير إنساني أو مستضد للفئران تأثيراً مخالفاً إذا طبق على الإنسان . فلا بد من هندسة البروتين الصالح لعلاج الفئران خاصة بحيث يصلح لعلاج الإنسان. فعلى سبيل المثال يمكن ادخال نطاق بروتين إنساني ثابت على المستضد لنزع أجزائه التي تخل بجهاز المناعة الإنساني من دون تغيير للجزء المناسب من العقار لعلاج الإنسان.

يوضح الشكل كيفية التحام مضاد يصلح لعلاج الفأر بأجزاء من جين إنساني لإنتاج مضاد حيوي يصلح لعلاج الإنسان.



مضاد حيوي وحيد النسيلة للفأر (يسار أعلى)، مندمج (يمين أعلى) ومعدل ليناسب الإنسان (يسار أسفل) . الأجزاء من الإنسان مبينة باللون البني ، والأجزاء الغير إنسانية فلونها أزرق.



Glycosylation