



A N K A R A U N İ V E R S İ T E S İ

BIYOTEKNOLOJİ

E N S T İ T Ü S Ü

sentetik biyoloji çağında terapötik peptidler

doruk engin

daha özgül hedefleme

daha iyi farmakodinamik ve
farmakokinetik özellikler

kimyasal maddeler ile elde edilmesi
mümkün olmayan etkiler

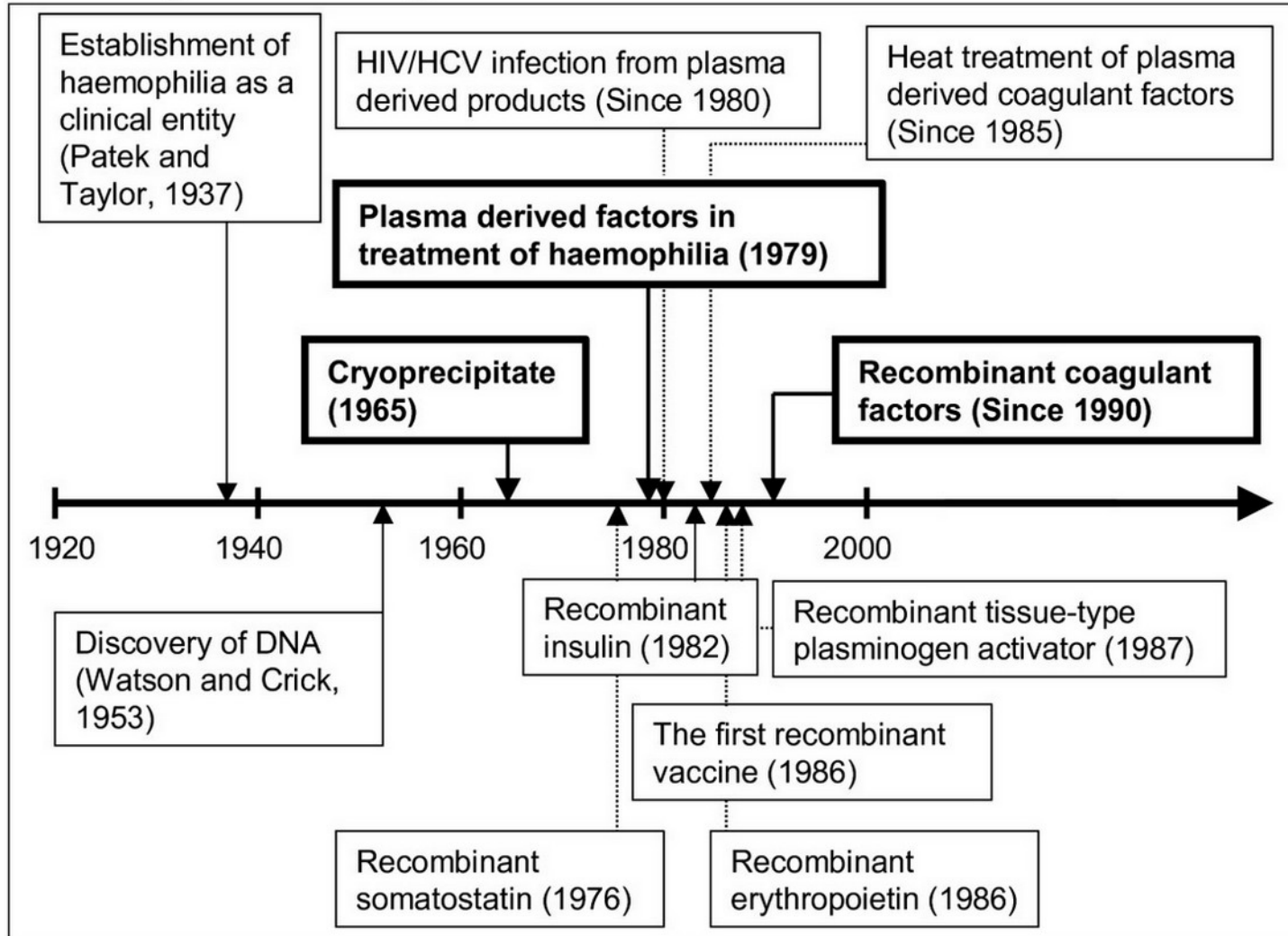
immün yanıt

linik çalışmalar daha kısa sürede

patent koruması

rekombinant DNA teknolojisi

Fikir yeni değil...

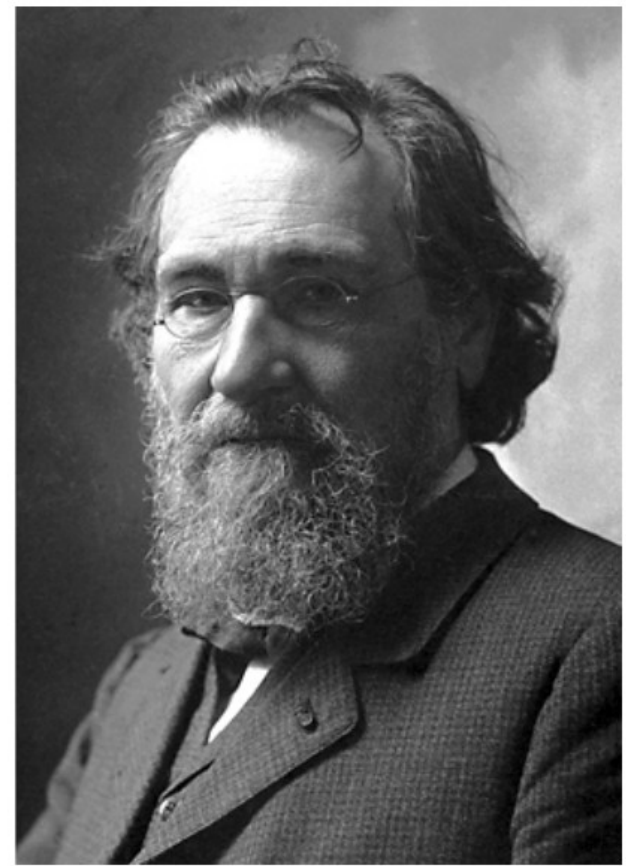


...ancak "hümanize" formların oluşturulması için sentetik biyoloji!



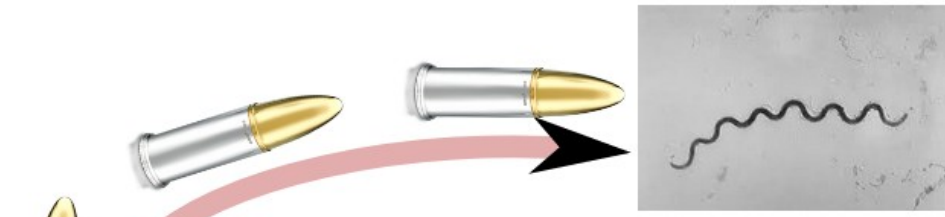
Prof. P. Ehrlich

Paul Ehrlich

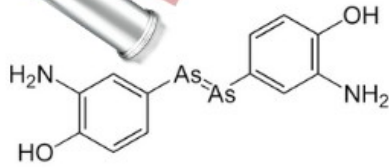


Élie Metchnikoff



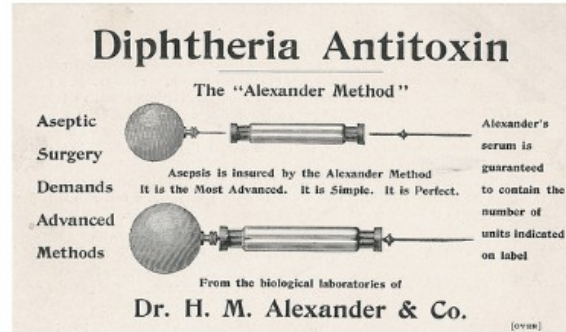


Bu bileşiklerin de antikorlar gibi mikroorganizmaların toksinlerine bağlanabilen yan zincirleri olmalı

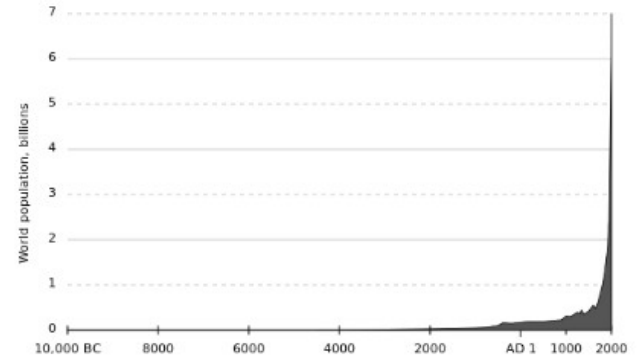


Arsenik bileşikleri mikropları öldürüyor

Antikorlar mikropları öldürüyor



Sihirli mermi - vuracağı hedefi biliyor!



| World population milestones in billions (USCB estimates) | | | | | | | | |
|--|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Population | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Year | 1804 | 1927 | 1960 | 1974 | 1987 | 1999 | 2011 | 2024 |
| Years elapsed | — | 123 | 33 | 14 | 13 | 12 | 12 | 13 |



Antikorlar, mikroorganizmaları her zaman öldürmüyor!

Üretici - 1



Son kullanıcı Üretici - 1



Üretici - 2 Aracı



Poliklonal antikorlar/antiserum

- tanı
- tedavi

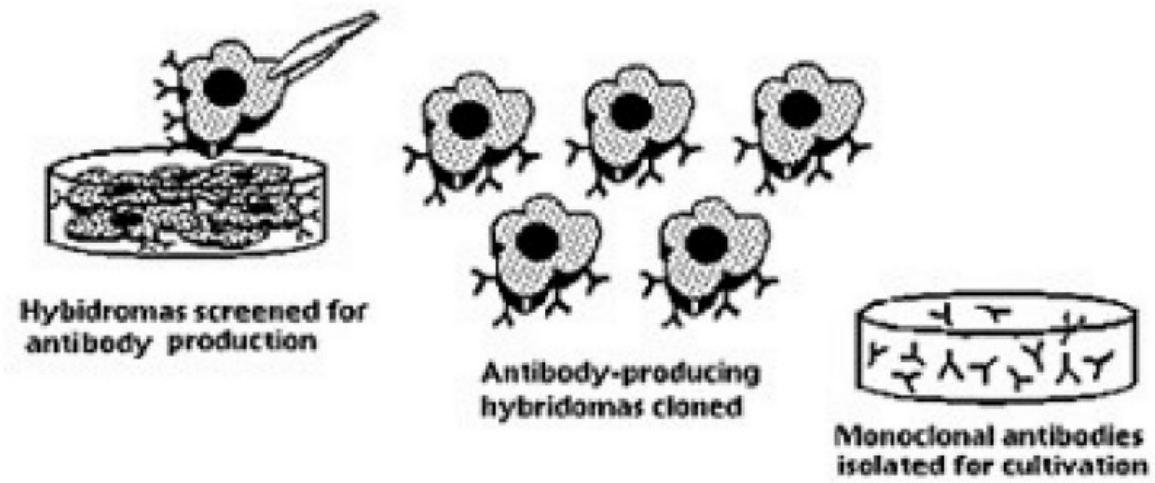
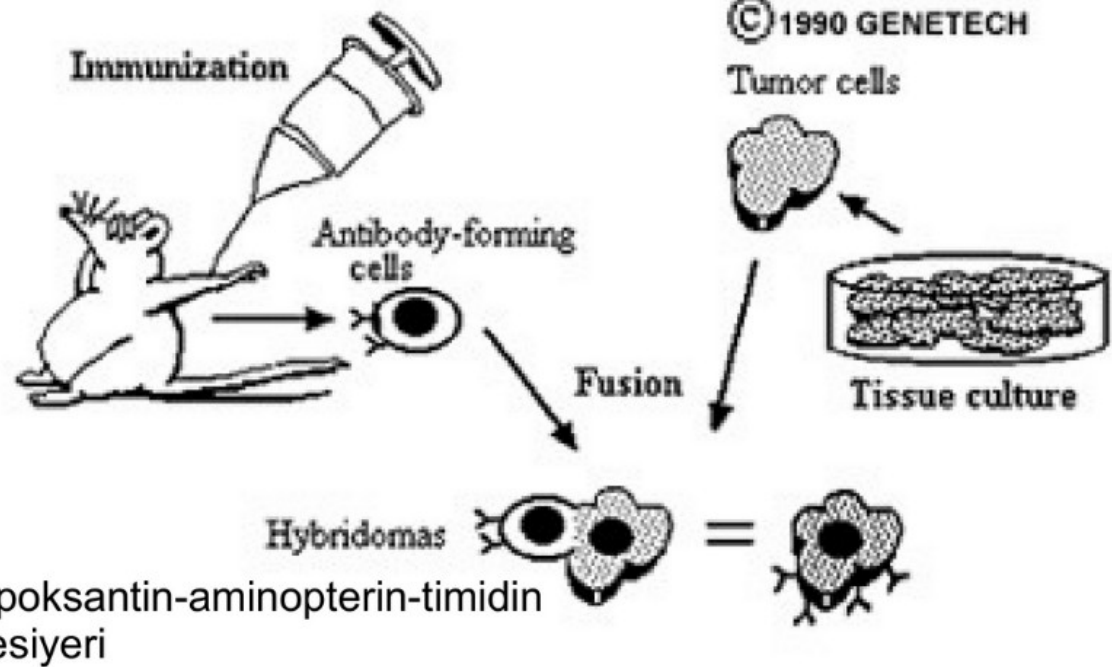


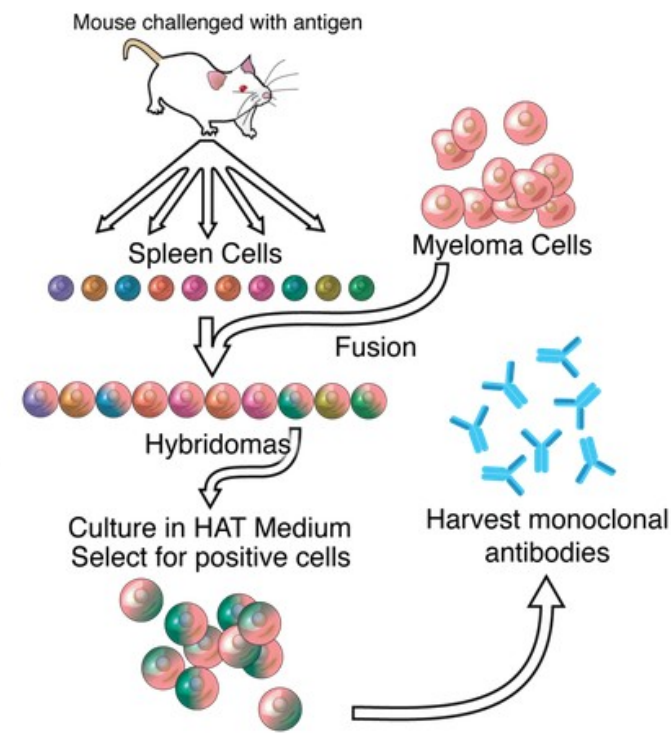
Georges Köhler



César Milstein

'75





Hipoksantin: pürin türevi

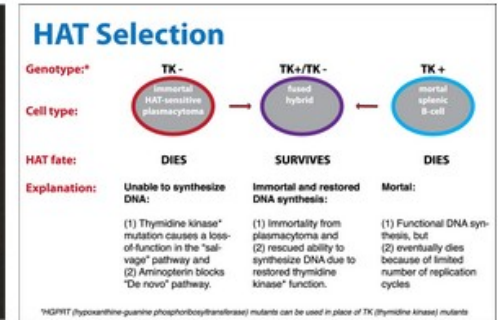
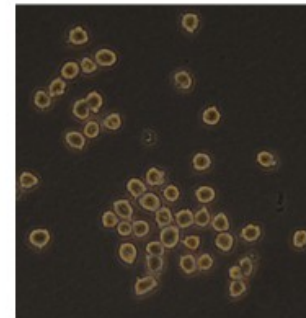
Aminopterin: dihidrofolat redüktaz inhibitörü
-> de novo DNA sentezini inhibe eder

Timidin: deoksinükleosid

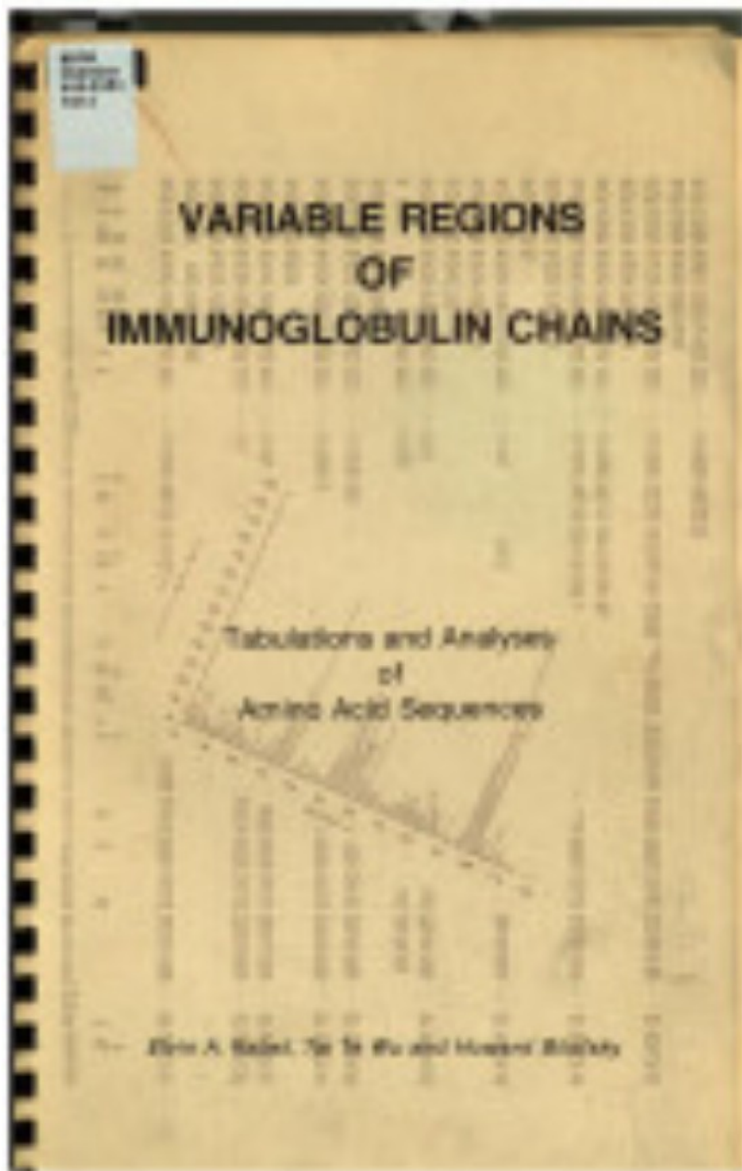
F0 myeloma hücreleri HGPRT(-/-)
- "salvage pathway"
ile nükleotid sentezleyemez
- *de novo* sentez blokajı

Dalaktan gelen **myelositler**
bu substraları kullanarak
DNA sentezleyebilir

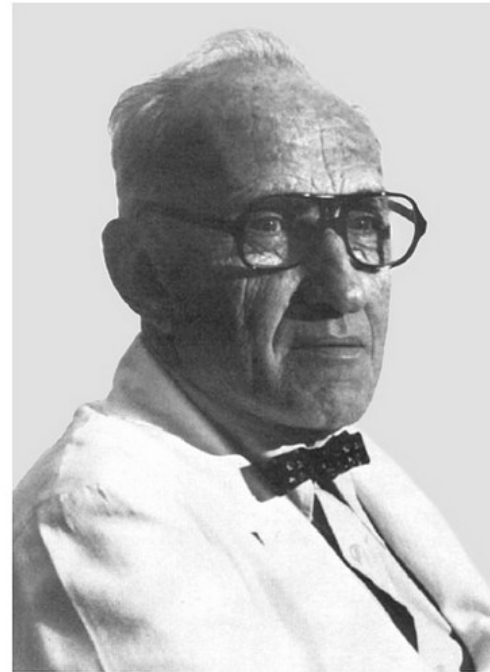
hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaz (HGPRT)



HAT besiyeri ile 14 gün seçim...

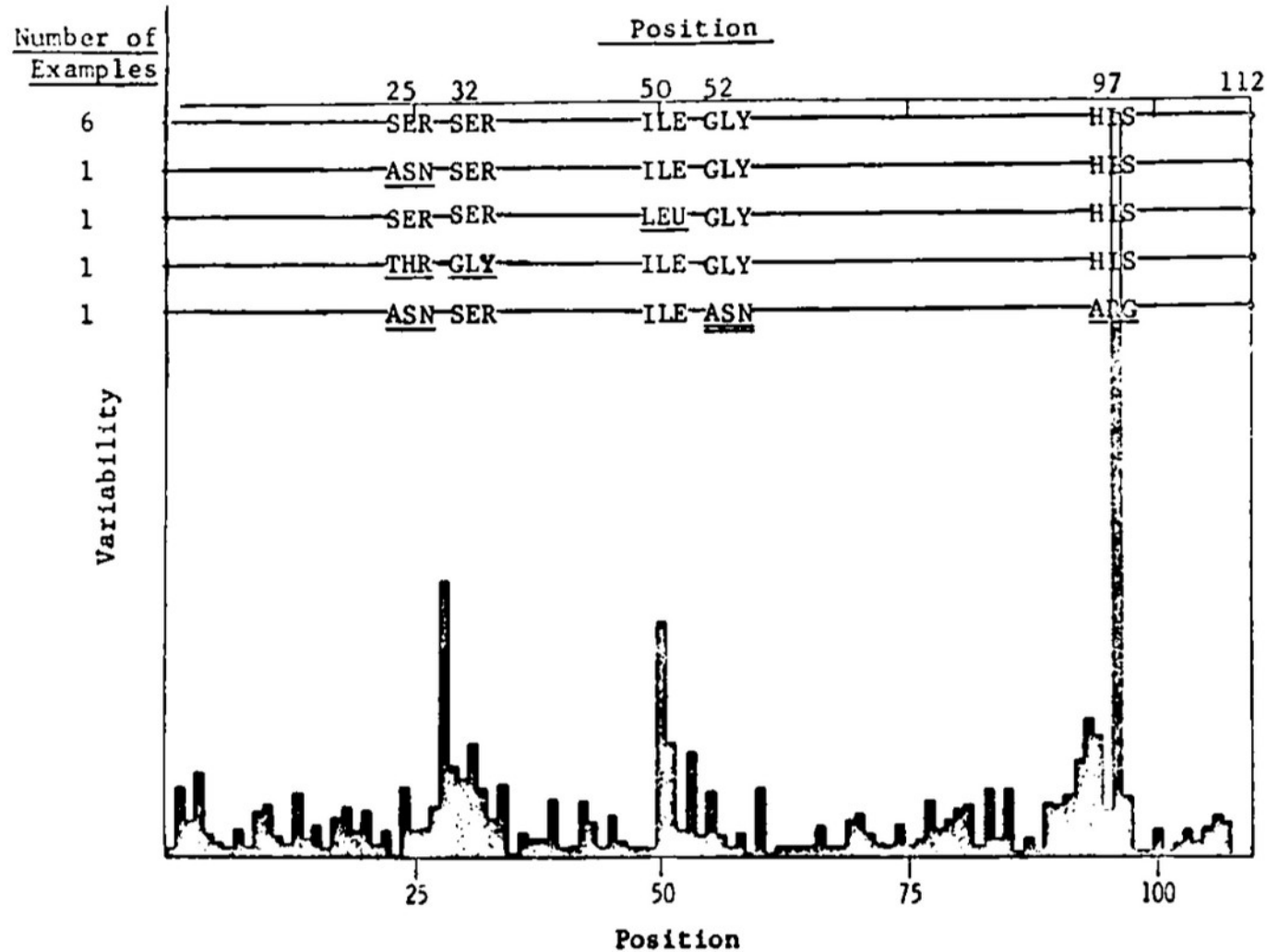


Variable Regions of Immunoglobulin Chains: Tabulations and Analyses of Amino Acid Sequences



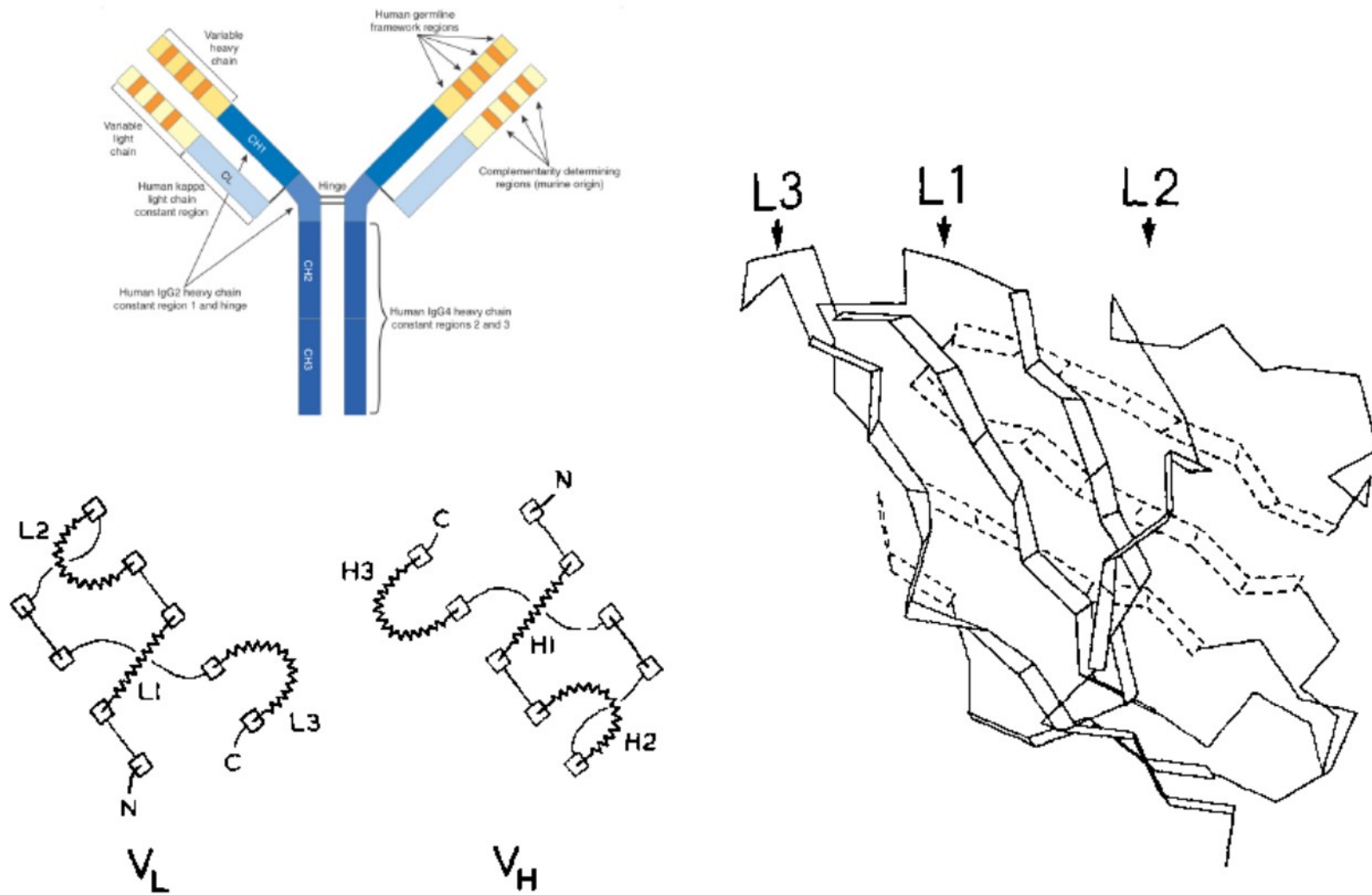
Reprinted with permission from the *Annual Review of Immunology*, Volume 1, ©1983 by Annual Reviews

Elvin A. Kabat



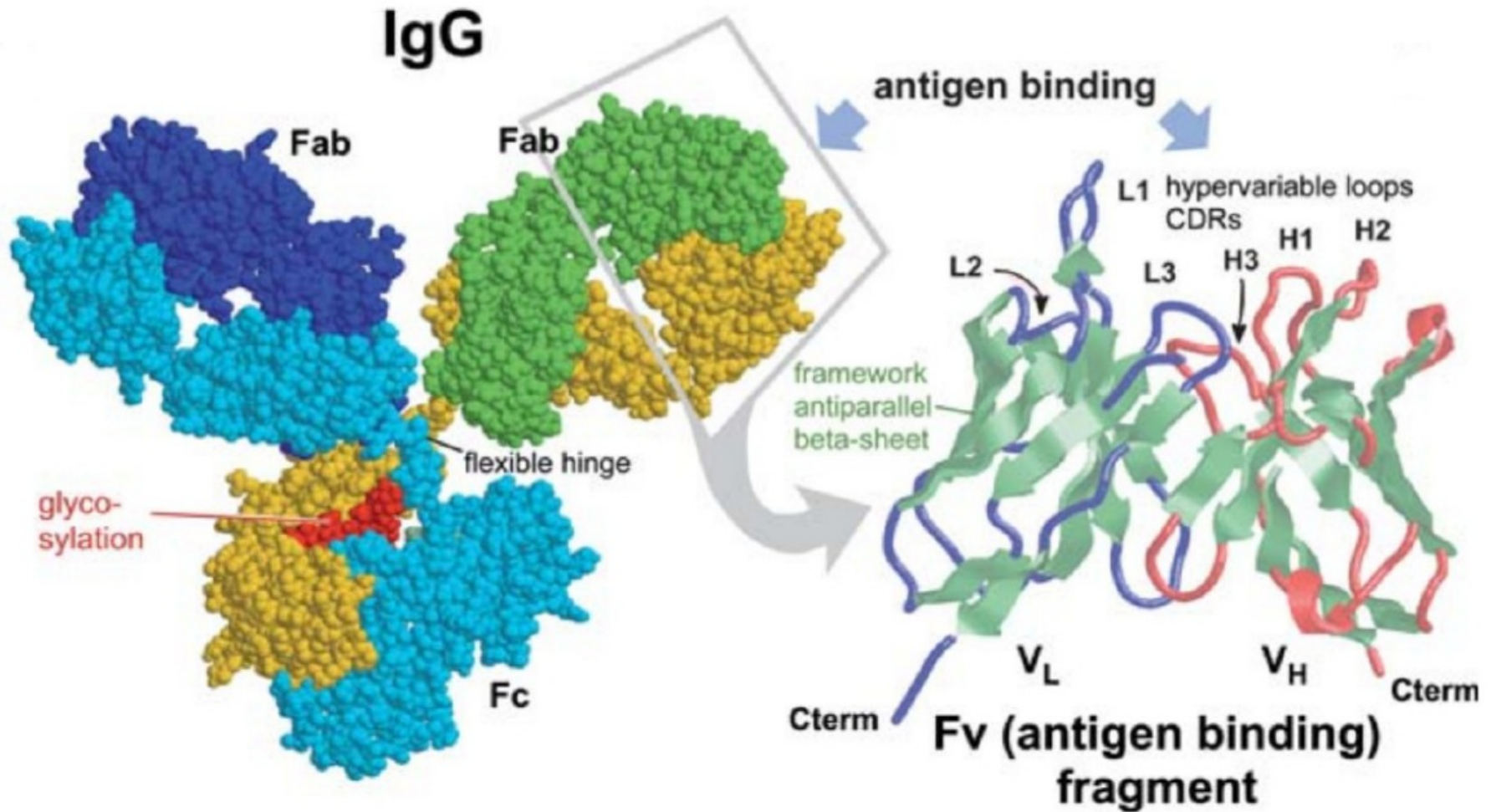
Kabat EA, Wu TT. Attempts to Locate Complementarity-Determining Residues in the Variable Positions of Light and Heavy Chains *.

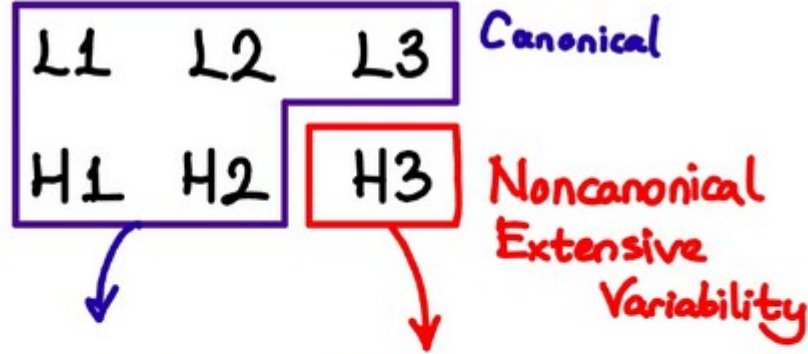
Annals of the New York Academy of Sciences 1971;190(1):382-393.



Chothia C, Lesk AM. Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins. *J. Mol. Biol.* 1987 Aug;196(4):901-917.

Bağlanmanın anatomisi...





10 sınıf

- Canonical sınıf üyeleri hemen hemen aynı omurga konformasyonuna sahip
- loop uzunluğu
 - CDR'lerdeki anahtar amino asitler
 - Framework'deki anahtar aminoasitler

H3 tahmini

- dB taraması
- Ab initio modeller
- Konformasyonel arama
- Hepsi :)

CDR-L1
5 belirgin κ
4 belirgin olmayan λ
1 belirgin olmayan κ
Toplam 10 sınıf

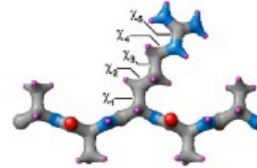
CDR-L2
Çoğunluk bir yapıya uyuyor

CDR-L3
Sınıf 1+2 \rightarrow 9 üye
Sınıf 3 \rightarrow 8 üye
Benzer heirpin loop lardan oluşuyor
Farklılıklar Prolinin pozisyonundan kaynaklanıyor
Sınıf 4 \rightarrow 7 üye
Sınıf 5 \rightarrow 8 üye

e:
CDR-H1
Sınıf 1 \rightarrow 10 üye
Sınıf 2 \rightarrow ?
Sınıf 3 \rightarrow 11 üye
Sınıf 4 \rightarrow 12 üye

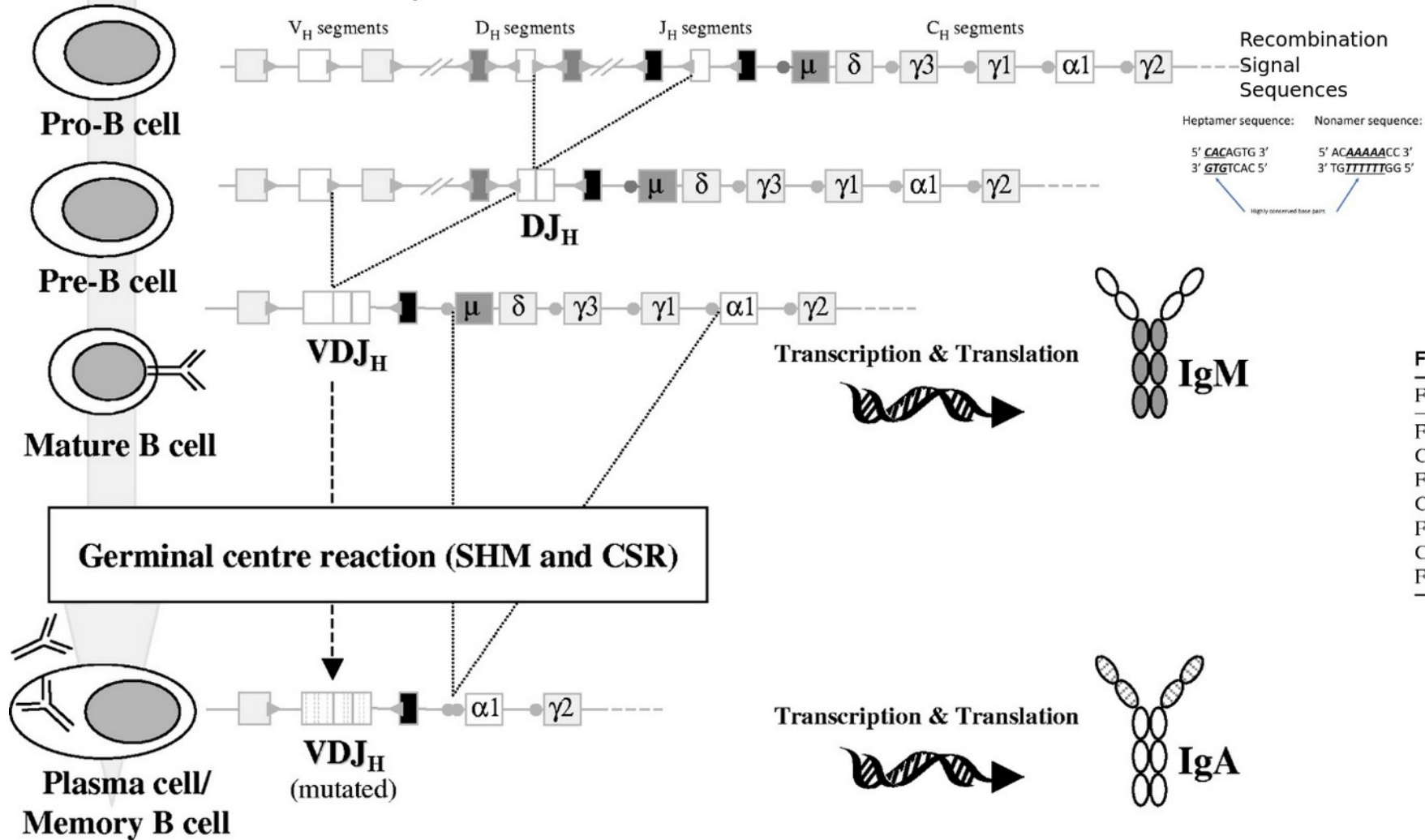
CDR-H2
Sınıf 1 \rightarrow 9 üye
Sınıf 2 \rightarrow 10 üye
Sınıf 3 \rightarrow 10 üye
Sınıf 4 \rightarrow 12 üye

CDR-H3
Canonical sınıflar yerine korunmuş yan zincirler bulunuyor

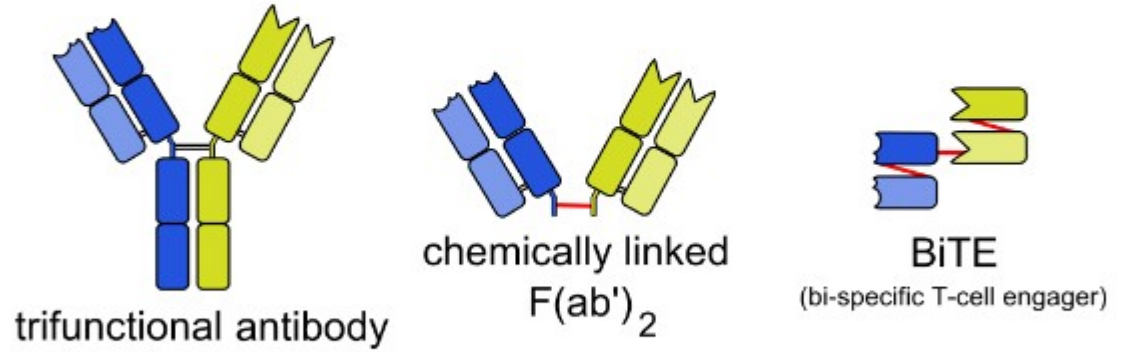
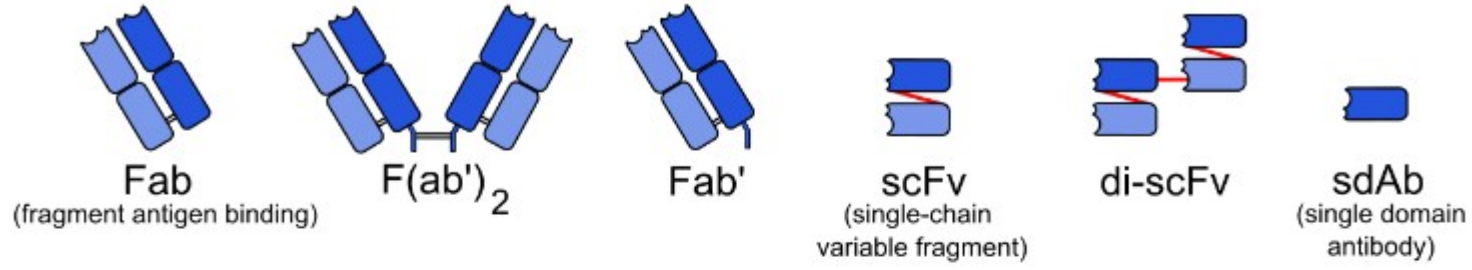


FRs and CDRs of Antibody and TCR Variable Regions

| FR or CDR | V _L | V _H | V _{α} | V _{β} | V _{γ} | V _{δ} |
|-----------|----------------|----------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| FR1 | 1-23 | 1-22 | 1-22 | 1-23 | 1-21 | 1-22 |
| CDR1 | 24-34 | 31-35B | 23-33 | 24-33 | 22-34 | 23-34A |
| FR2 | 35-49 | 36-49 | 34-47 | 34-49 | 35-49 | 35-49 |
| CDR2 | 50-56 | 50-65 | 48-56 | 50-56 | 50-59 | 50-57 |
| FR3 | 57-88 | 66-91 | 57-92 | 57-94 | 60-95 | 58-89 |
| CDR3 | 89-97 | 95-102 | 93-105 | 95-107 | 96-107 | 90-105 |
| FR4 | 98-107 | 103-113 | 106-116 | 108-116A | 108-116C | 106-116 |



Immunoglobulin gene rearrangements and the pathogenesis of multiple myeloma
 David González, Mirjam van der Burg, Ramón García-Sanz, James A. Fenton, Anton
 W. Langerak, Marcos González, Jacques J. M. van Dongen, Jesus F. San Miguel and
 Gareth J. Morgan. Blood 2007 110:3112-3121



daha küçük... daha kompakt... hücre içi hedefler?
 çoklu hedefleme...

Daha yaratıcı kombinasyonlar...

