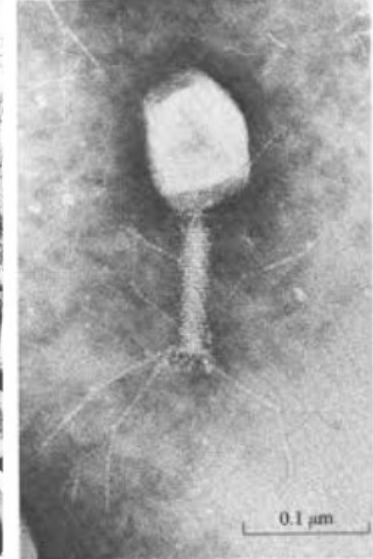


'450

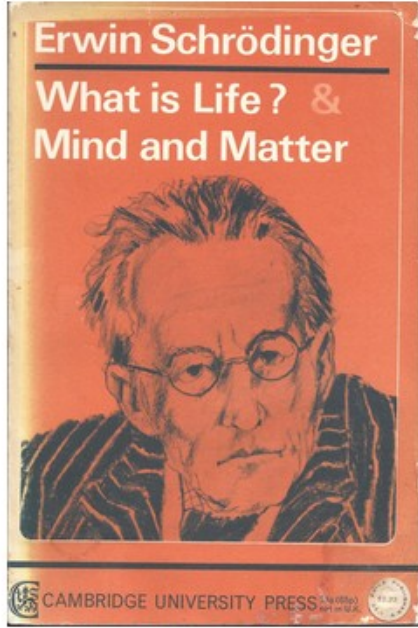


Max Delbrück

bakterifaj araştırmalarında
kara büyüden gerçek bilime...

gen - kararlı
kuantum durumu

mutasyon -
kararlı bir durumdan
diğeriine geçiş



genetik materyal
aperiyodik katı

sırası iyi korunmuş bir
atom dizisi - genetik şifre

az sayıda atomun kombinasyonundan
oluşan yapılar - sonsuz olasılıkta
bir araya gelerek *düzenlenebilir*



düzenin ürettiği düzen

yaşam:
ardışık kimyasal tepkimelerin
oluşturduğu düzen

bu mekanizmayı anlarsak:
"yeni" fizik yasaları?



The Chemical Basis of Morphogenesis

A. M. Turing

Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences 1952

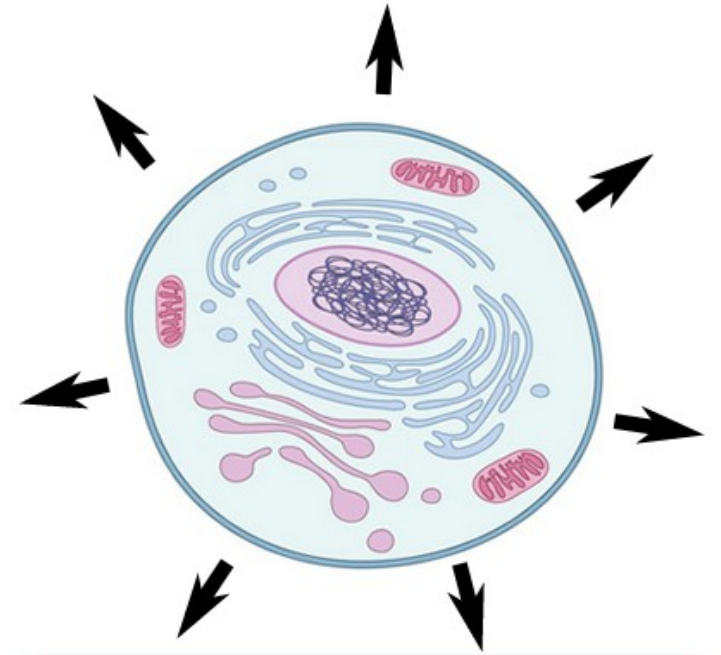
Embriyogenez için bir matematiksel model önerisi

Newton'un hareket yasaları

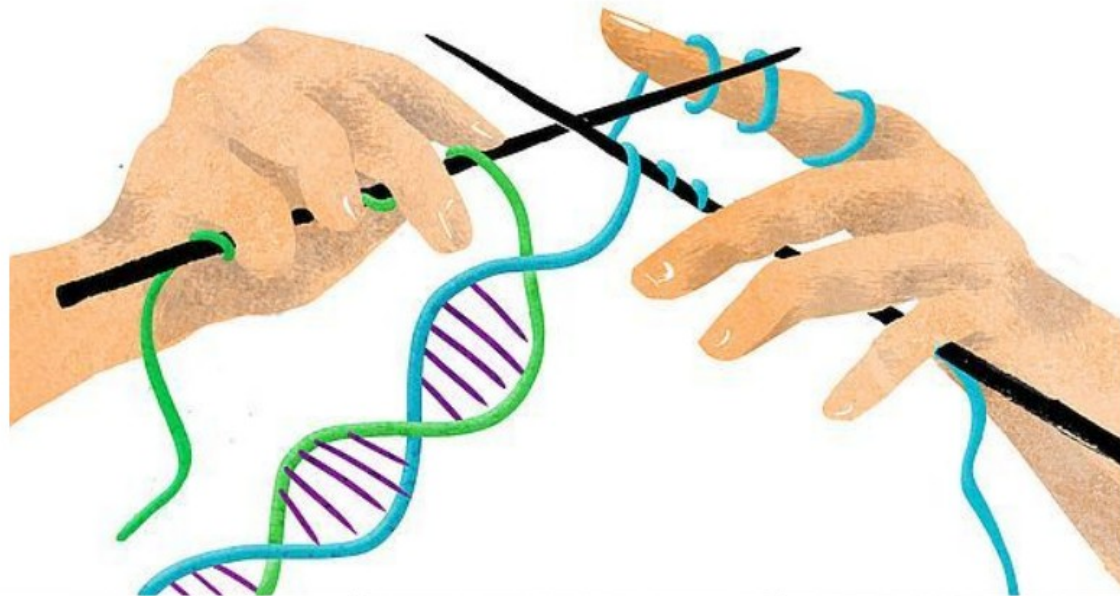
Kimyasal reaksiyonlar

Kimyasalların diffüzyonu

Hücrenin iç elektriksel aktivitesi



Morfojenlerin artması
ozmotik aktivite
hücrenin ve dokunun büyümesi...



**Francis Harry
Compton Crick**
(1916-2004)



**James Dewey
Watson**
(1928 -)

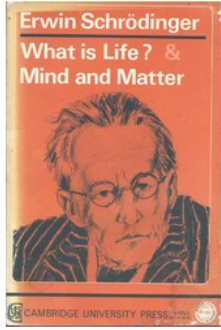


**Maurice Hugh
Frederick Wilkins**
(1916-2004)



nalarında
çek bilime...

ütasyon -
ararlı bir durumdan
ğerine geçiş



genetik materyal
aperiyodik katı

sırası iyi korunmuş bir
atom dizisi - genetik şifre

az sayıda atomun kombinasyonundan
oluşan yapılar - sonsuz olasılıkta
bir araya gelerek *düzenlenebilir*

düzenin ürettiği düzen

yaşam:
ardışık kimyasal tepkimelerin
oluşturduğu düzen

bu mekanizmayı anlarsak:
"yeni" fizik yasaları?

n moleküler
iye evrilmesi süreci

fizik, kimya, matematik gibi
alanlardan araştırmacıların
biyolojiye yönelmesi...

The Chemical
Basis of
Morphogenesis

A. M. Turing
*Philosophical Transactions of the Royal Society
of London, Series B, Biological Sciences 1952*

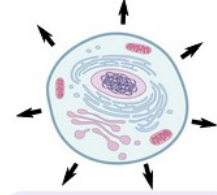
Embriyogenez için bir
matematisel model önerisi

Newton'un
hareket yasaları

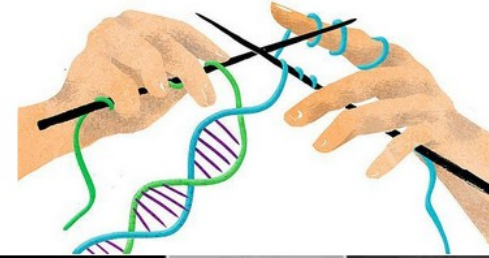
Kimyasal
reaksiyonlar

Kimyasalların
diffüzyonu

Hücrenin iç
elektriksel
aktivitesi



Morfojenlerin artması
ozmotik aktivite
hücrenin ve dokunun
büyümesi...



Francis Harry
Compton Crick
(1916-2004)

James Dewey
Watson
(1928 -)

Maurice Hugh
Frederick Wilkins
(1916-2004)

MOLEKÜLER BİYOLOJİ

Biyolojide fizik paradigması

**Fiziksel
sistemler**

*Biyolojik
sistemler*

- Biyolojik fenomenler, fiziksel ve kimyasal temelleri ile açıklanabilir...

- Biyolojik fenomenler, fiziksel ve kimyasal temelleri ile açıklanabilir...

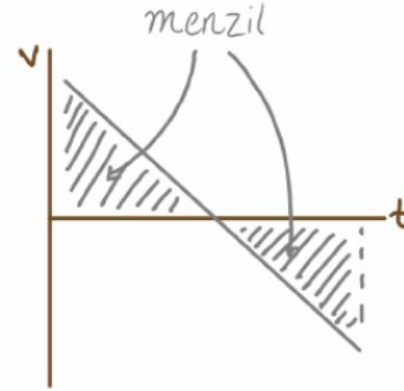
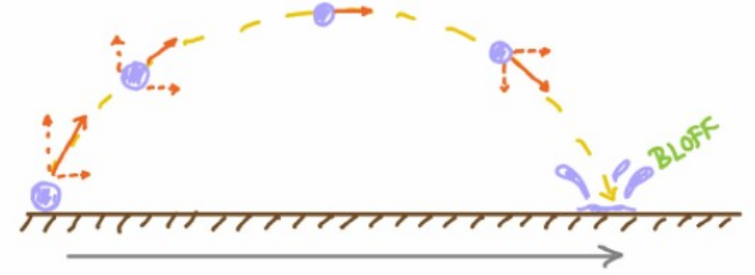
- O halde, fizik ve kimya için geçerli olan *metodoloji*, biyoloji için de geçerlidir!

Quantum fiziği - Fluktuasyon deneyi

Matematik

HESAPLAMALI BİYOLOJİ

Devlerin sırtında yükselerek:



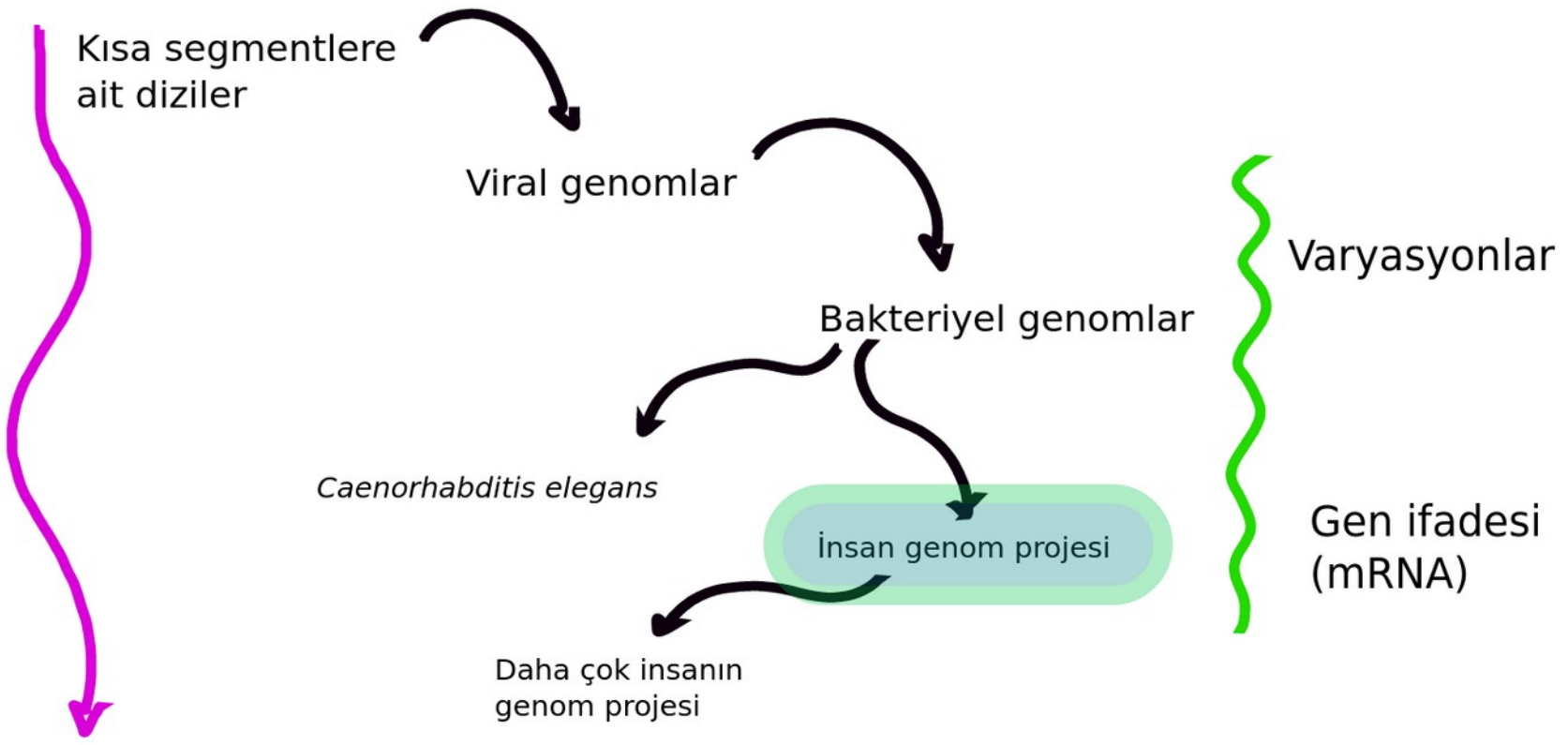
Sistemi dilediğiniz kadar karmaşıklaştırabilirsiniz!

Ör: Rüzgar ve hava sürtünmesi...
Yine de modelleyebilirsiniz

Biyolojide fizik paradigması

bu mekanizmayı anlarsak:
"yeni" fizik yasaları?

Teknolojik gelişmeler



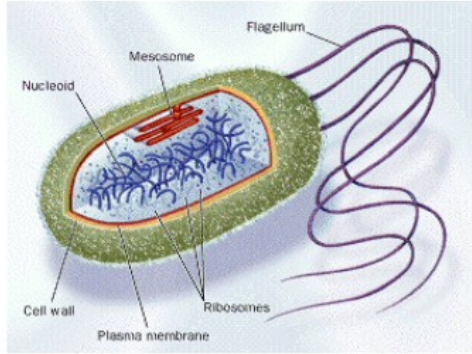
Ulaşılan ve ulaşılamayan hedefler

Genom ?= "Blueprint" Redüksiyonist paradigmanın anomalisi...

Tam da Schrödinger'in şüphelendiği gibi:

[düzenin ürettiği]_n düzen

n=?



Metabolik
Yolaklar

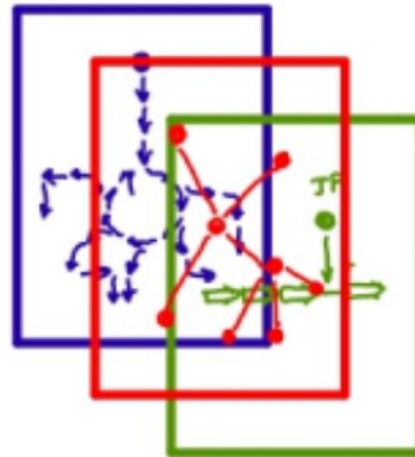


Protein - Protein
Etkileşimleri



Gen
Regülasyonu

Bir hücre
nasıl çalışır?



Parçaları birleştirip büyük
resmi oluşturduğumuzda...

...ama NASIL?

Genom projeleri:
konak & patojen



Genom ebadında modellerden
organizmaların sahip olduğu
gen repertuarının belirlenmesi



Olay anı:

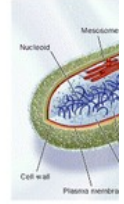
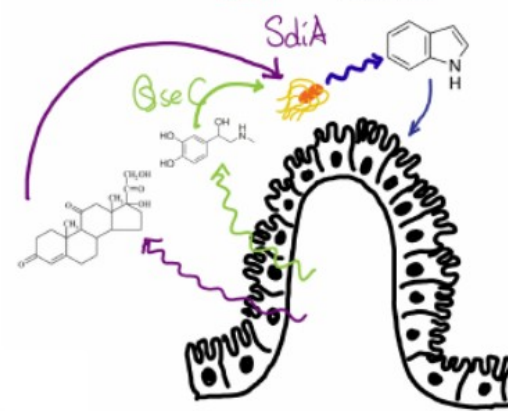
"System in action"

Transkriptomik

Metabolomik

Konak

Patojen(ler)



Bir hücre
nasıl çalışır?



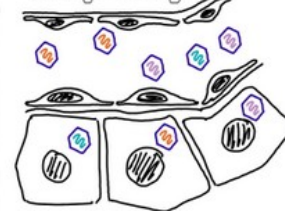
Bağırsaktaki sıradan
bir gün...

Biyoloji çeşitliliğinin
belirlenmesi:

"Cast"



Bir diğer senaryo:



Karaciğerdeki sıradan bir gün...

SORULAR:

— Kaç farklı varyant?



— ve her birinden kaç tane?

Sistem olarak düşünme

Görelî olarak basit bileşenlerin karmaşık bir ağ ile ilişkilendiği

Kontrol merkezi olmayan

Bileşenlerinin ayrı ayrı fonksiyon ve davranışlarından çok, bu bileşenlerin bir araya geldiklerinde ortaya koydukları “emergent” davranışı olan

Süreçlerin regülasyonunda yer alan geri besleme mekanizmalarının çoğunlukla doğrusal matematiksel modellere uymaması (Mitchell 2006)

İlk bakışta sürece katkısı olmayan, ancak değişen koşullara adaptasyon yeteneği ve gürbüzlük sağlayan ek bileşenlerin varlığı (Kitano 2002)

Temel bileşenlerin biraraya gelerek oluşturdukları modüllerin birbiri ile iletişim halinde bulunması (Weng, Bhalla, and Iyengar 1999).

Açık sistemler olmaları nedeni ile termodinamik dengenin söz konusu olmaması (Regenmortel 2004)

Sistem olarak düşünme



inme



mühendislik

pratik nedenlerle
sistem olarak
düşünme, kısa zamanda
mühendisliğin bir
parçası oldu...

formasyon
örisi

inguistik

1950*

la yeni değil

model

yöntem

teknoloji

epistemik
temeller

BİYOLOJİDE MÜHENDİSLİK PARADİGMASI

sistem

yolak

program

ağ motifi

ağ

devre

sinyal

modül

osilasyon

gürbüzlük

adaptasyon

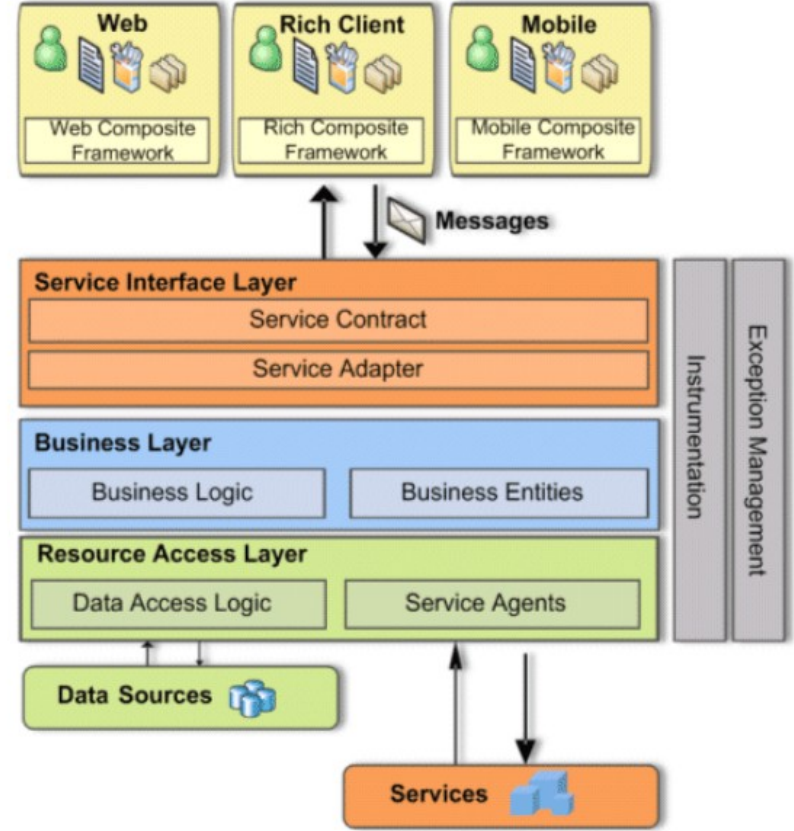
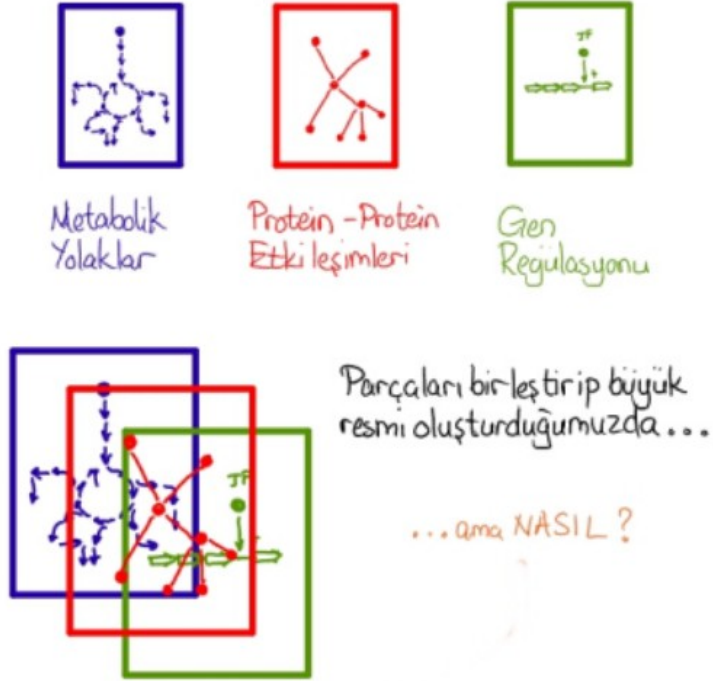
yükseltme

fonksiyonel modülleri açıklamak için...

**sentetik biyoloji ile
düzenekler oluşturmak**

**teknolojiyi kullanma
boyutu**

(bir metafor olarak)



Her iki taraf da karmaşık sistem

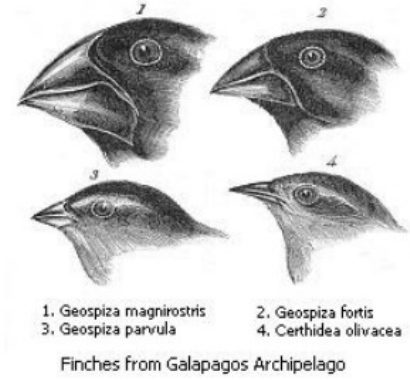
Biyoloji - Bilgisayar mühendisliği

Biyoloji - Bilgisayar mühendisliği



kullanılan model, yöntem, teknoloji
ve epistemik temellerine göre

Fizik paradigması yıllarından başlayarak...

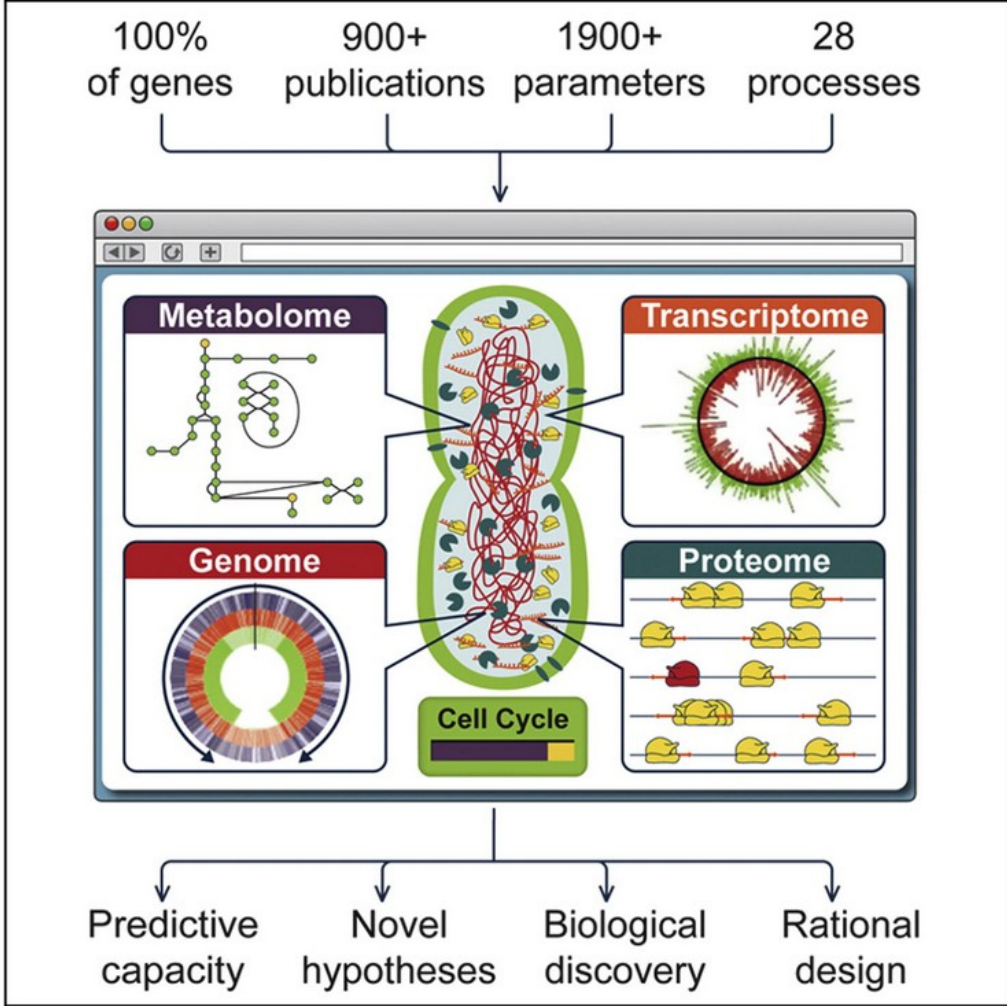


VS

g g a g a c t g t a g a c a g c t a a t g c t a t a
g a a c g c c c t a g c c a c g a g c c c t t a t c

neredeysse sonsuz uzunluktaki DNA ve protein dizilerini gözle karşılaştırmak...

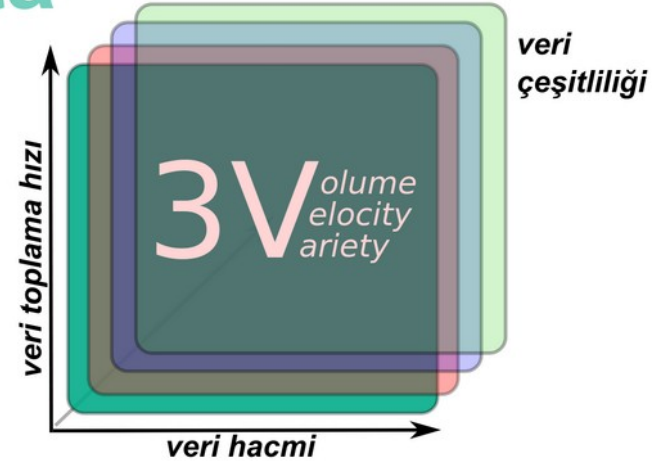
sadece genom değil,



1. Karr JR, Sanghvi JC, Macklin DN, Gutschow MV, Jacobs JM, Bolival B, et al. A whole-cell computational model predicts phenotype from genotype. Cell. 2012 Jul 20;150(2):389-401.

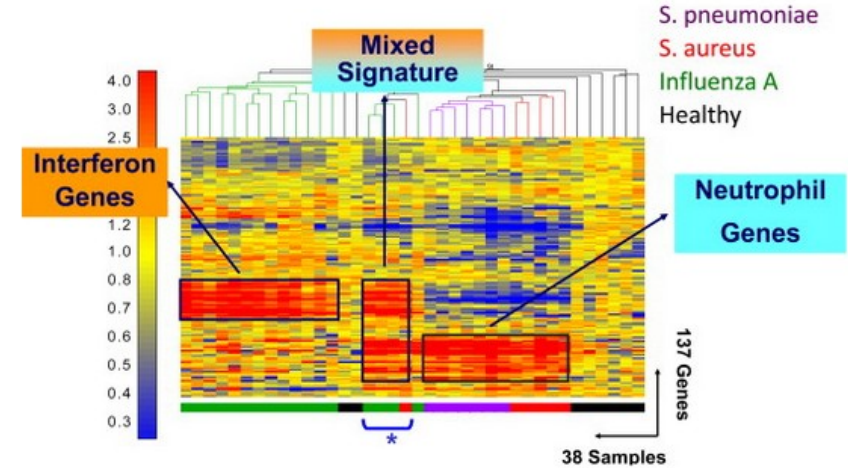
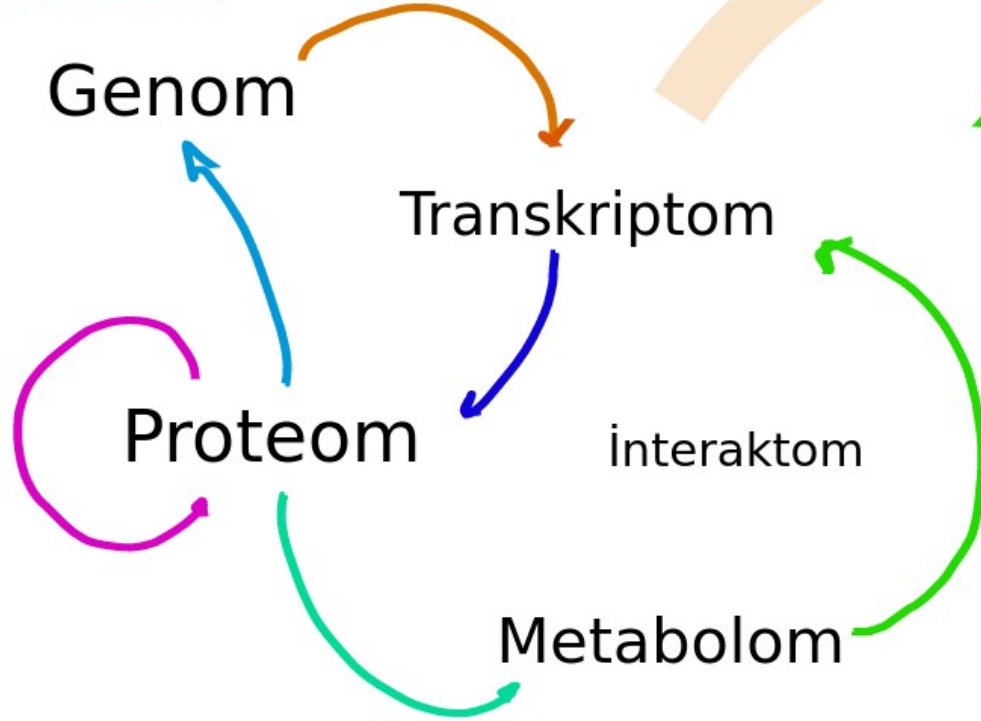
tüm bileşenleri ölçmek...

big
data



Toplamanın yanısıra, değerlendirme de yapmalıyız

OMİKLER



bir seferde toplanan binlerce veri kaydı...

--hipotez testi--

...biyolojik örüntüde nereye oturuyor?

Yapay Zeka Bilgisayarın zeki insan davranışını taklit etmesini sağlayan teknikler...

(Hedeflenen işi en az insan kadar iyi yapabilen makineler)

Makine öğrenmesi Makinanın doğrudan / açıkça programlanmadan bir davranışı göstermesi

Deneyimlerden -eğitim verisetlerinden- istatistiksel yöntemler ile çıkarımlar yapmak

Denetimli

Yarı denetimli

Denetimsiz

Derin öğrenme

- Dünyayı, kavramların yuvalanmış hiyerarşisi olarak temsil etmeyi öğrenmeyi içerir

- Her kavram için, daha basit bir kavram ile ilişki tanımlanır

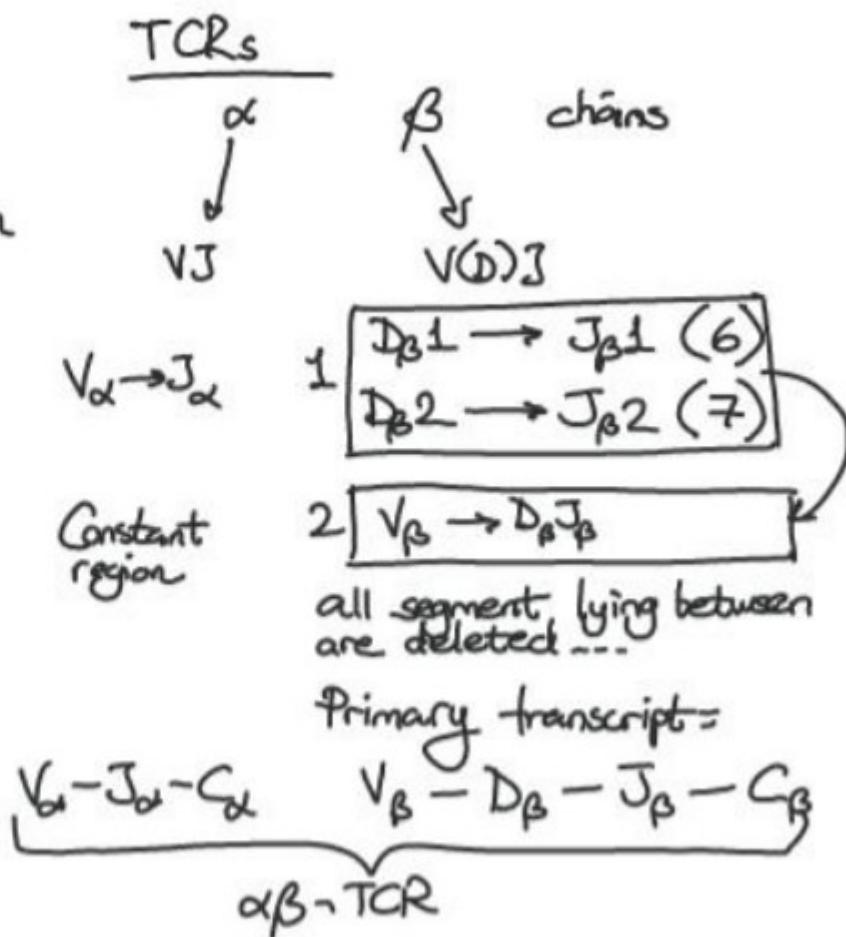
- Daha soyut kavramlar, daha basit olanların terimleri ile ifade edilmiş olur.

Variable }
 Diverse } $V(D)J$
 Joining } recombination
 } nearly random recombination

IGH@ — Chromosome 14
 IGK@ — Chromosome 2 (Kappa)
 IGL@ — Chromosome 22 (Lambda)

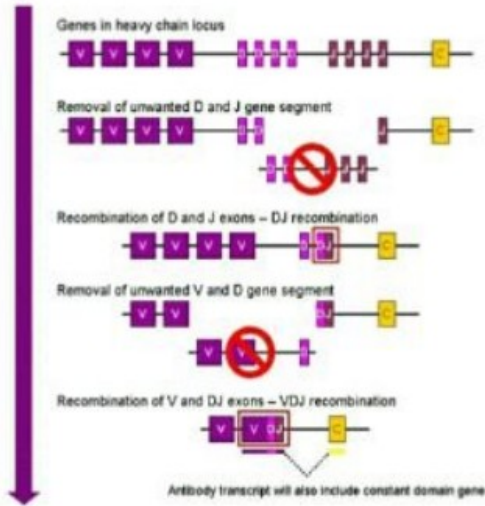
IGH@ → #segments
 44 V
 27 (D)
 6 J

IGL@ → Numerous V
 Numerous J
 ~ 3×10^{15} combinations



Recombination Signal Sequences (RSS)

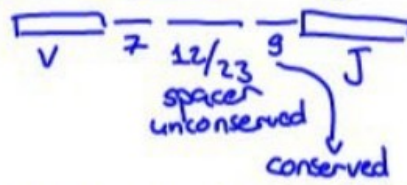
$\sim 3 \times 10^{15}$ combinations



a simplistic model of V(D)J recombination

Recombination Signal Sequences (RSSs)

VDJ recombination enzyme group
RAG-1/2 → recognize RSSs



12/23 rule of recombination
(one turn/two turn)

Heavy Chain

- 1 - recombination between one D & one J segment
→ any DNA in between is deleted
- 2 - newly formed DJ complex is joined to an upstream V segment
→ any DNA in between is deleted

Light Chains

VJ recombination - Constant chain addition
spliced mRNA → ← →

Primary transcript includes: → Splicing - poly A tailing after C_μ

unspliced

V - D - J - C_μ - C_δ

mu delta

IgM

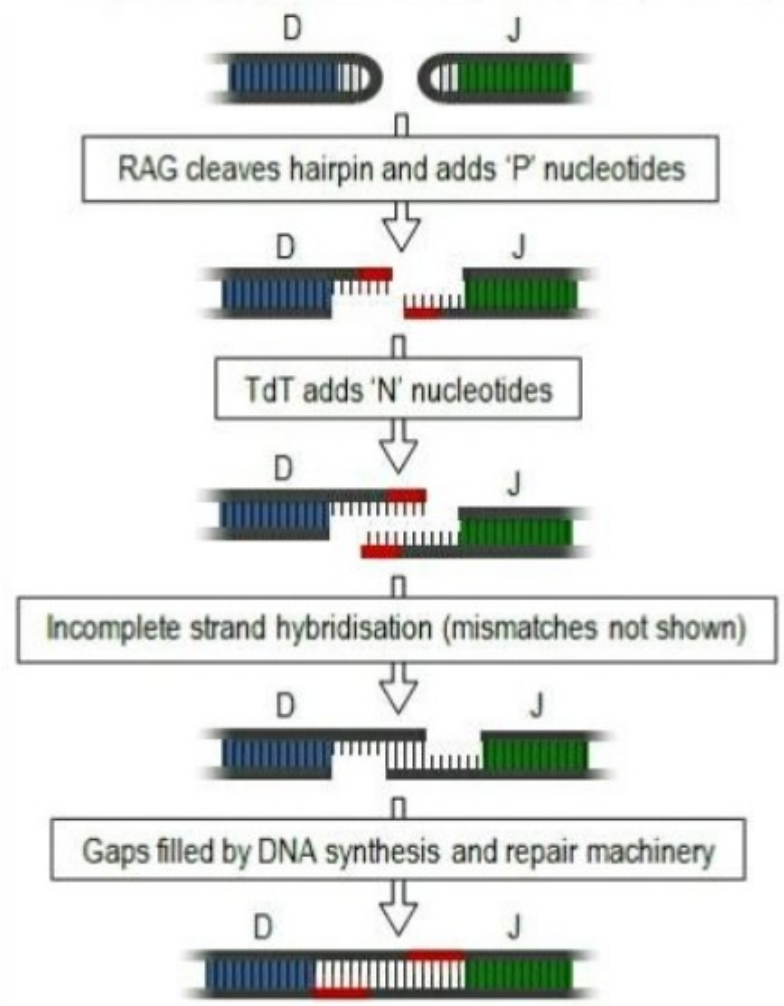
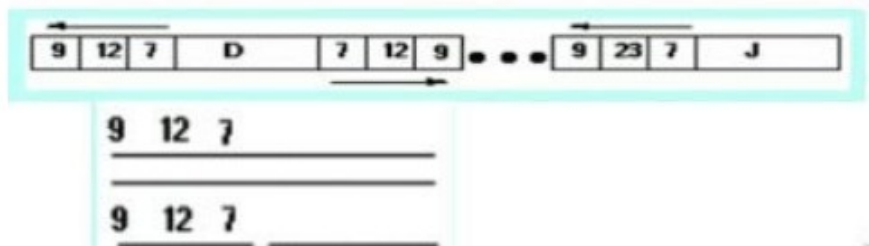
RAG1 → transposase
 DNA dependent protein kinase complex
 DNA-PK

Artemis nuclease XRCC4
 (x-ray repair cross complementing factor 4)

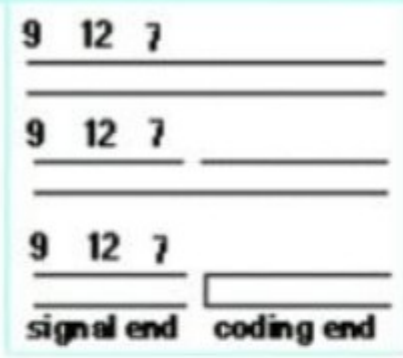
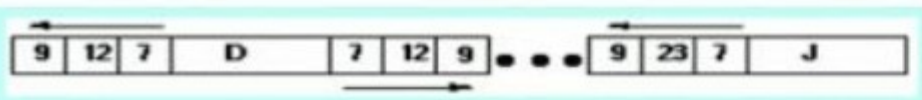
DNA ligase IV (Cernunnos)
 Terminal deoxynucleotidyl transferase
 ↳ Junction diversity!

DNA polymerase λ and μ
 Ligase IV — complete joining

Variability of Artemis cleavage
 Random nucleotide addition by TdT
VARIABILITY*



Generation of junctional diversity through recombination illustrated between two gene segments: D (blue) and J (green). Sections highlighted in red show nucleotides added at each stage.



Generation of junctional diversity through recombination illustrated between two gene segments: D (blue) and J (green). Sections highlighted in red show nucleotides added at each stage.

Double strand breaks between required segments - hairpin loops
 very inaccurate joining
 variable subtraction/addition of nucleotides

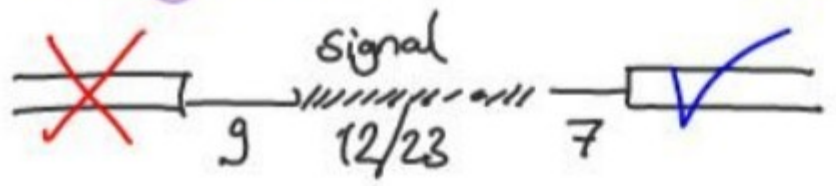
JUNCTIONAL DIVERSITY

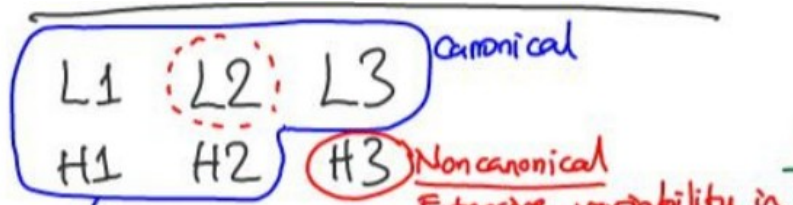
Signal sequences = 12bp type
 23bp type

mark the end of

- V genes
- D segments
- J segments

Exonucleases remove bases
 DNA synthesis & repair machinery!
 Prone to frame-shift mutations
 Considerable waste is formed!





Fall into 10 classes
 members of canonical classes have approx same backbone conformation

- loop length
- key residues in CDR
- key residues in framework

Hold CDR in particular conformation
 H-bonding
 Electrostatic interaction
 Hydrophobic interaction

H3 prediction

- 1- Knowledge based (dB search)
- 2- Ab initio methods
- 3- Conformational search
- 4- Combination

CDR-L1

5 definite K
 4 indef λ
 1 indef K

10 classes with
 10-17 residues

CDR-L2

majority of the loops follow one existing structure

CDR-L3

class 1 } 9 residues
 2 }
 3 } 8 residues

Similar to hairpin loops
 Perturbations depend on position of proline
 4 } 7 residues
 5 } 8 residues

CDR-H1

class 1 - 10 residues
2
3 - 11 residues
4 - 12 residues

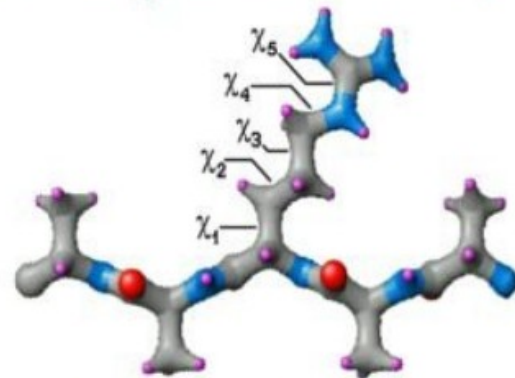
CDR-H2

class 1 - 9 residues
2 - 10 "
3 - 10 "
4 - 12 "

CDR-H3

H3 conserved side chains
(instead of canonical classes)

χ_1 side chains of canonical
CDR-conserved side chains



Dihedral angles
 χ_1 angles in H3 conserved side chains

kinked H3 \rightarrow

χ_{15} forms the kinked loop structure

H3 backbone classification

* 5 residue loops

* 6-12 residue loops