



ŠKOLA MOLEKULÁRNÍCH BIOTECHNOLOGIÍ
LÉKAŘSKÉ NANOBIOTECHNOLOGIE

SYNTÉZA PEPTIDŮ NA PEVNÉ FÁZI A KOMBINATORIÁLNÍ CHEMIE

v rámci projektu

Škola molekulárních biotechnologií - Lékařské nanobiotechnologie

Ing. Michal Lebl, Dr.Sc.

Spyder Institut Praha, s.r.o.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Text a přednáška

http://www.5z.com/mlebl/VSCHT_Pardubice/



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Syntéza na pevné fázi



Robert Bruce Merrifield

July 15, 1921 – May 14, 2006

Nobelova Cena 1984



Merrifield, R.B., *J.Am.Chem.Soc.*, **85**, 2149 (1963).



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

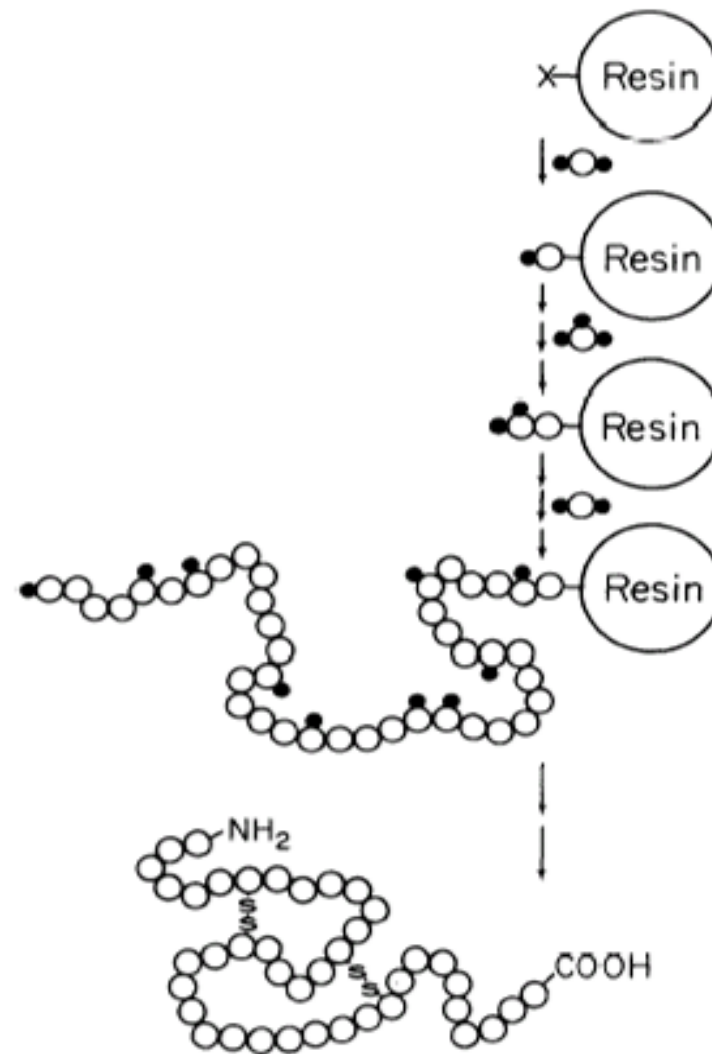


OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Syntéza na pevné fázi

- Eliminace nepředvídatelnosti vlastností produktu
- Zjednodušení izolace
- Zrychlení syntézy
- Automatizovatelnost procesu
- Paralelizace syntézy



Nosič

Musí:

Být fyzicky stálý

Umožňovat snadnou filtraci

Být inertní k použitým činidlům

Umožnit penetraci činidel

Umožnit připojení první aminokyseliny

Základní typy nosičů

Gelový typ

Polystyren: Styren cross-linkovaný 1–2% divinylbenzenu

Polyakrylamid: A hydro**filní** alternativa polystyrenu

Polyethylene glykol (PEG): PEG-Polystyren (PEG-PS)

Povrchový typ

Controlled pore glass

Celulosová vlákna

Polyethylenové blány

Komposity

Gelové polymery v rigidní matici



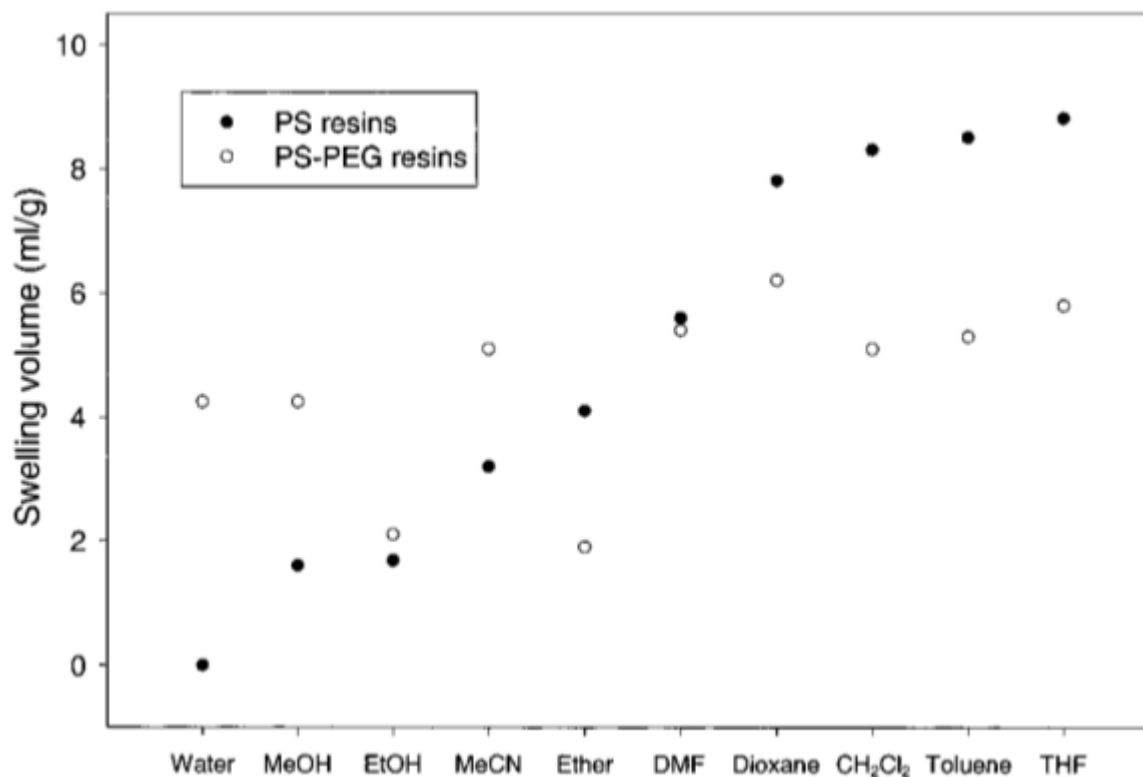
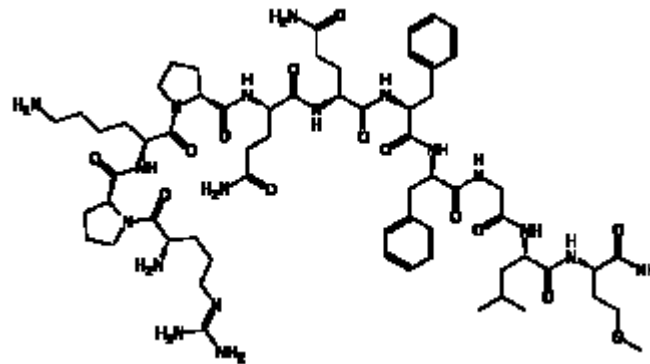
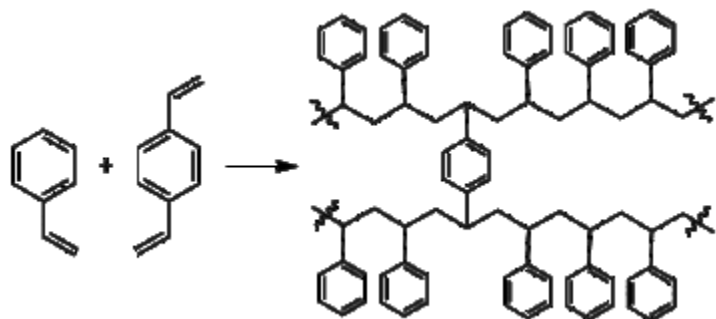
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

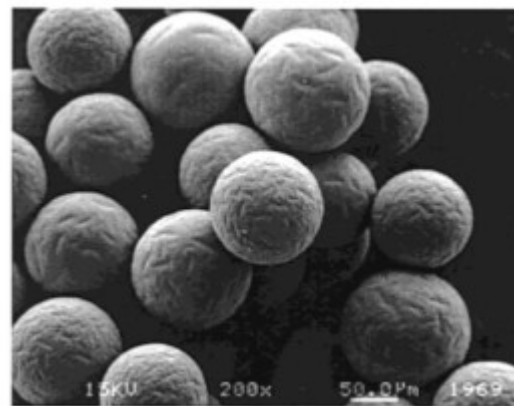
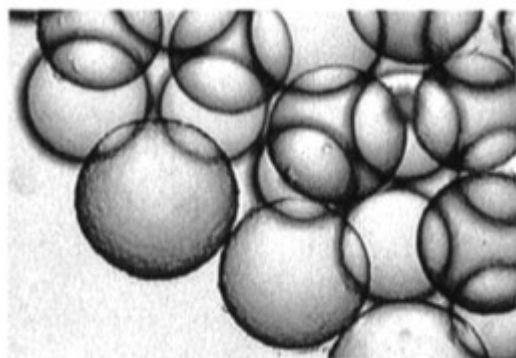
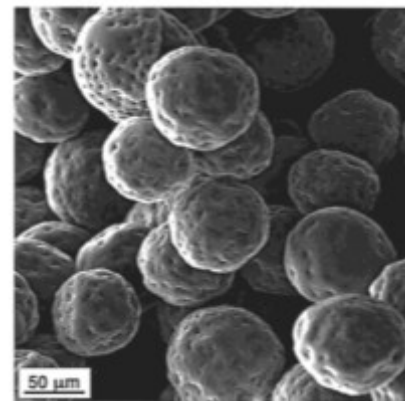
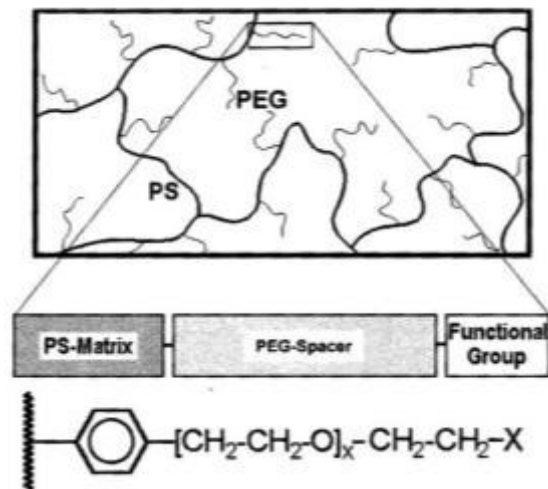
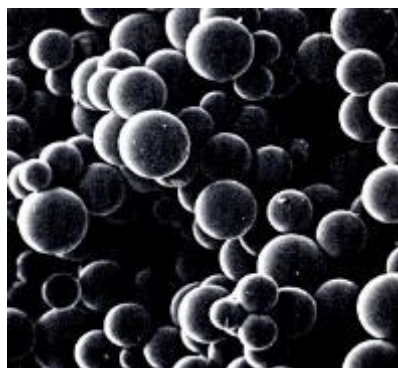
Polystyren - vlastnosti



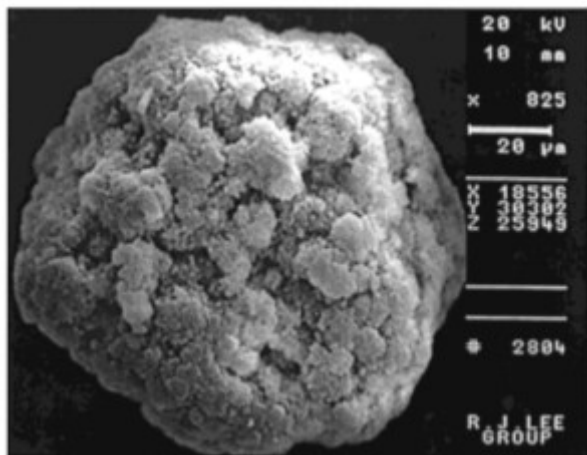
Pevná fáze - Nosič

Polymer	Structure	Capacity (mmol/g)	Swelling (mL/g)		
			H ₂ O	DMF	DCM
PSty	Aminomethylovaný polystyren zesítěný 1% divinylbenzenu	1,0	1,8	5,9	9,2
TentaGel	Kopolymer polystyrenu a polyethylenglykolu	0,3	3,6	4,7	6,3
PEGA	Kopolymer akrylamidu a polyethylenglykolu	0,4	14,2	10,7	14,7
CLEAR	Zesítěný polyakrylát	0,35	6,0	7,2	8,0
Bavlna	Celulosa (poly $\beta(1\rightarrow4)$ D-glukosa)	0,2	1	1	1

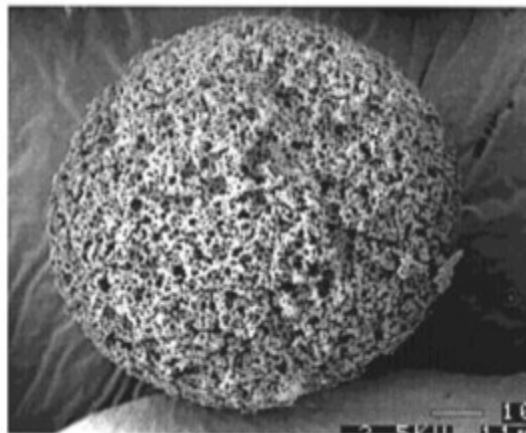
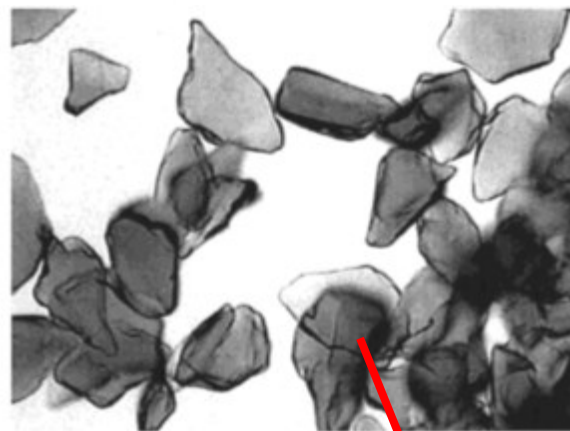
Pevná fáze - Nosič



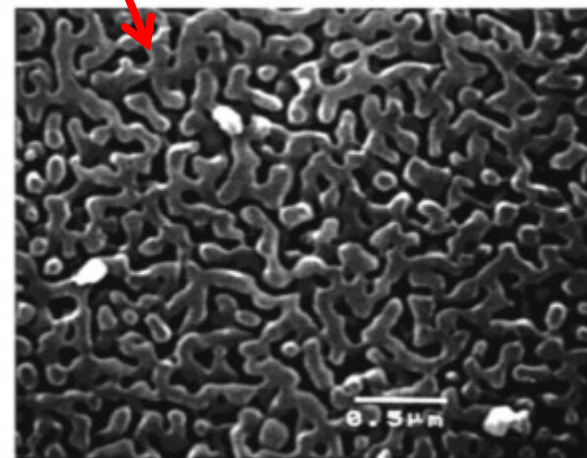
Pevná fáze - Nosič



Polyethylen



Magna Pore

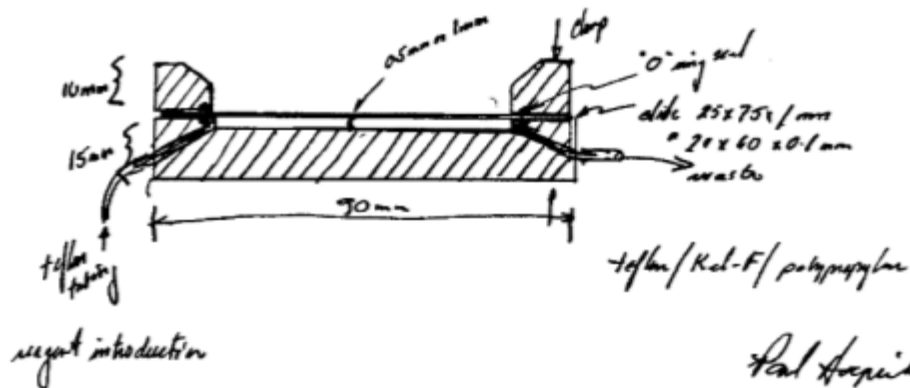


Porezní sklo

Pevná fáze – Povrch čipu

Reaction/Flow cell for VLSIPS

June 2, 1983

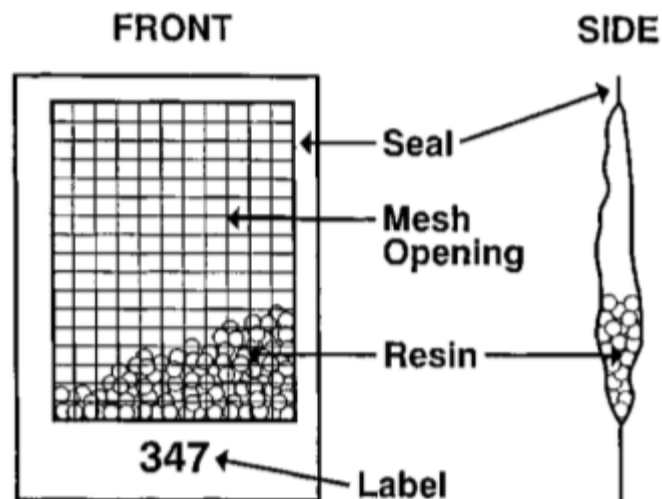
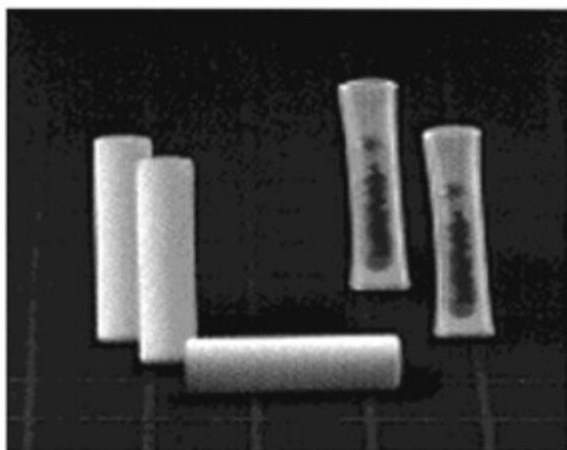
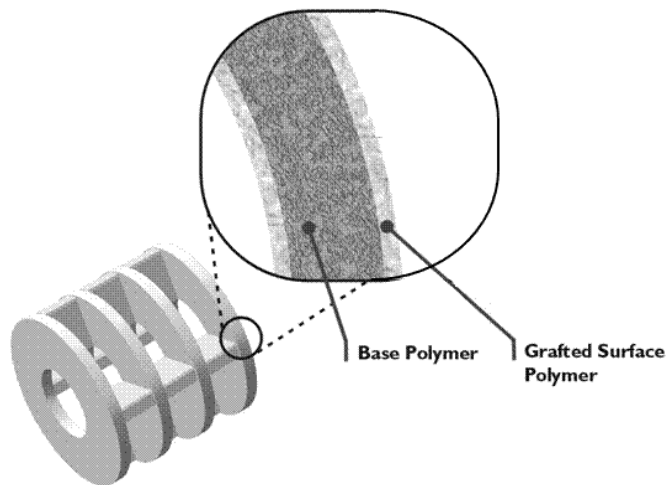
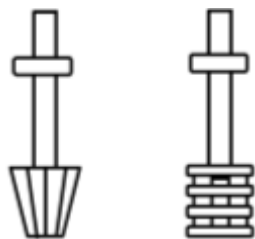


- on inlet cell assembly w/ holder (seal) for solid surface
- glass - to allow synthesis of peptides or anything else associated w/ VLSIPS approach.
- an also be used for receptor's analysis:
 - ① providing suitable surface for receptor immobilization
 - ② means by which analyte is passed by receptor
 - ③ apparatus for detection

Paul Hoeprich - Affymax

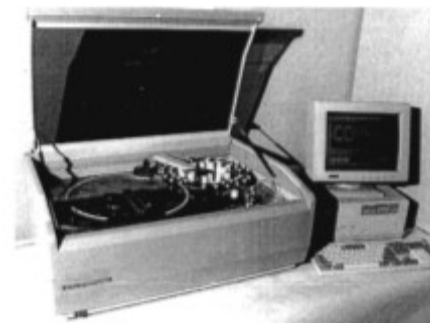
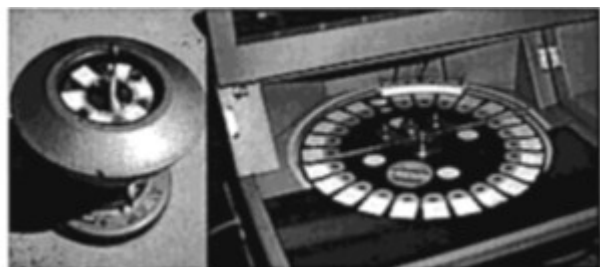
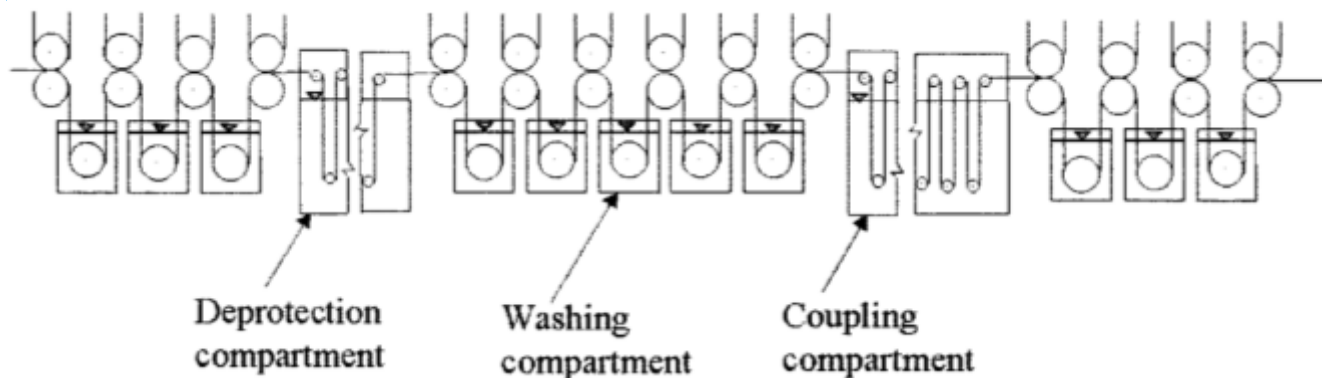
Pevná fáze - Nosič

Trubičky
Patrony
Piny
„Čínské svítilny“
Čajové pytlíky
Stříkačky

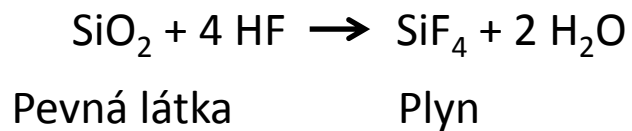


Netypické nosiče

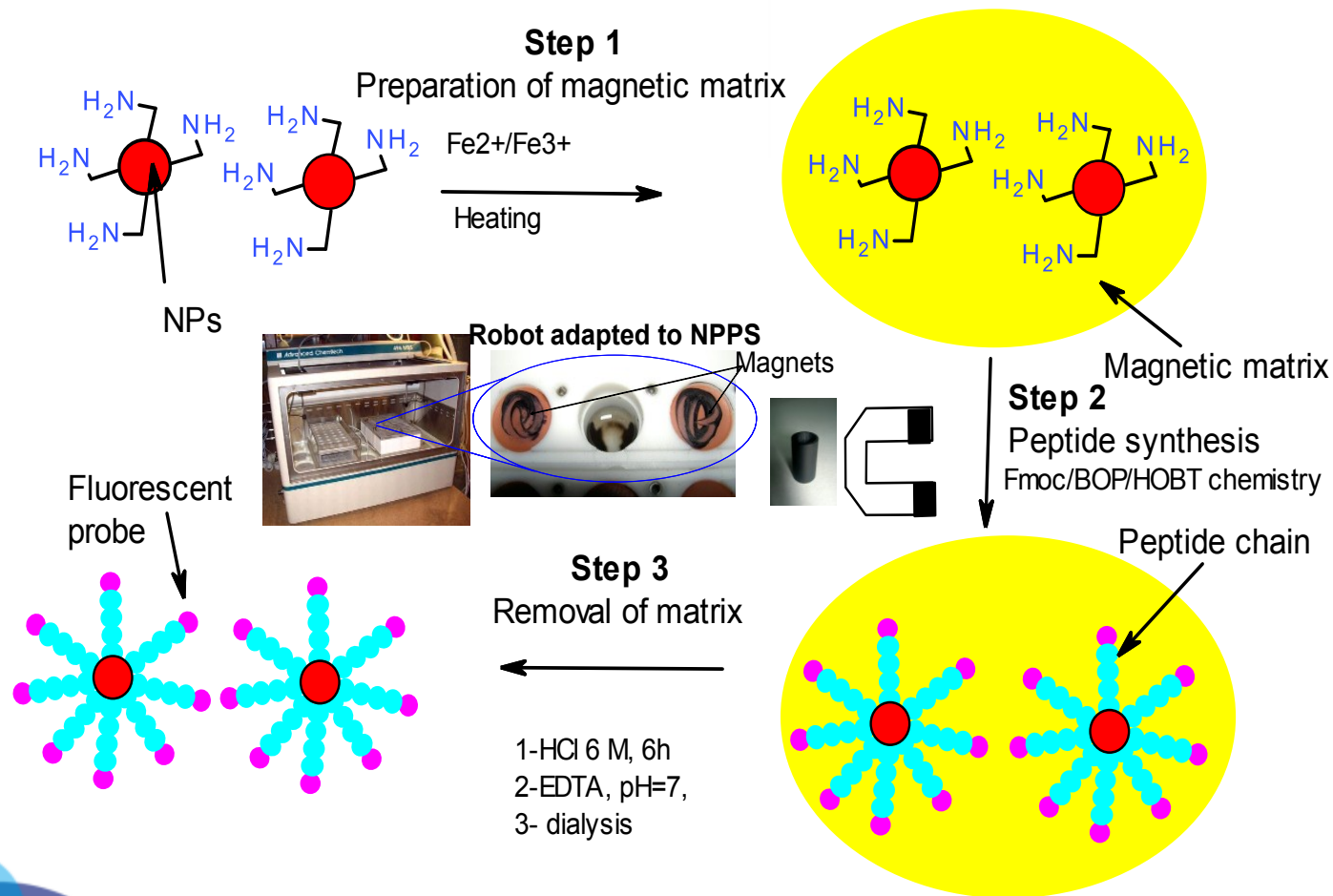
Bavlna



Silikagel



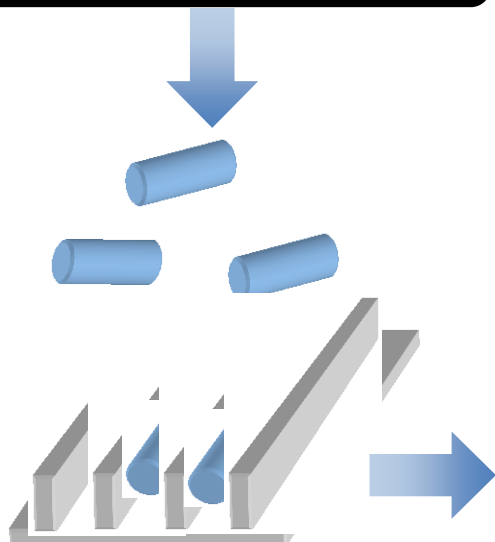
Netypické nosiče



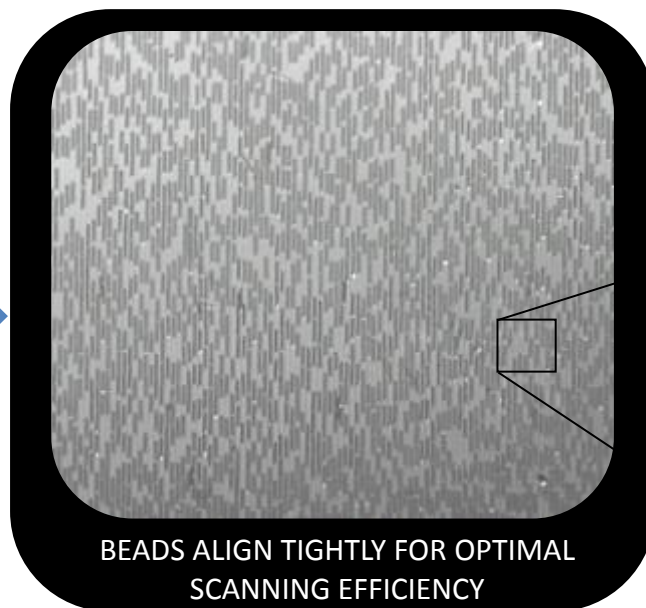
Netypické nosiče

Mikročástice s optickým kódem - technologie Veracode

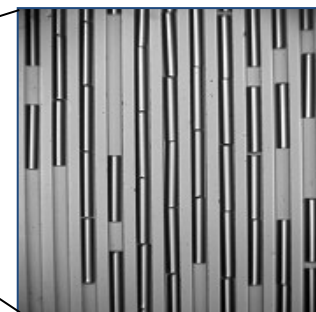
CAPILLARY FORCE ATTRACTS
BEADS INTO GROOVES



GROOVE PLATE
CROSS-SECTION



BEADS ALIGN TIGHTLY FOR OPTIMAL
SCANNING EFFICIENCY



esf
evropský
sociální
fond v ČR



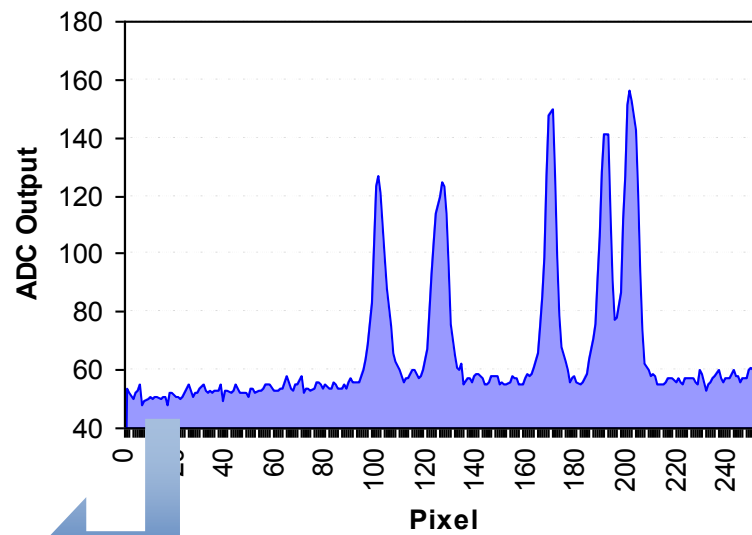
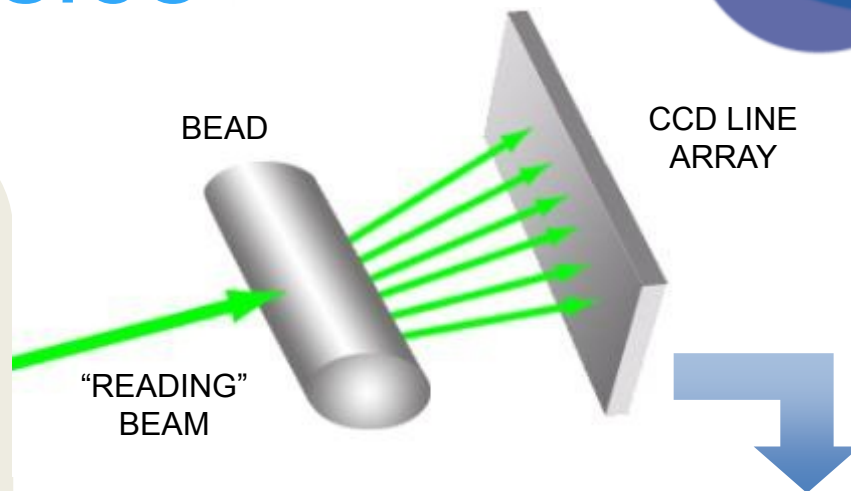
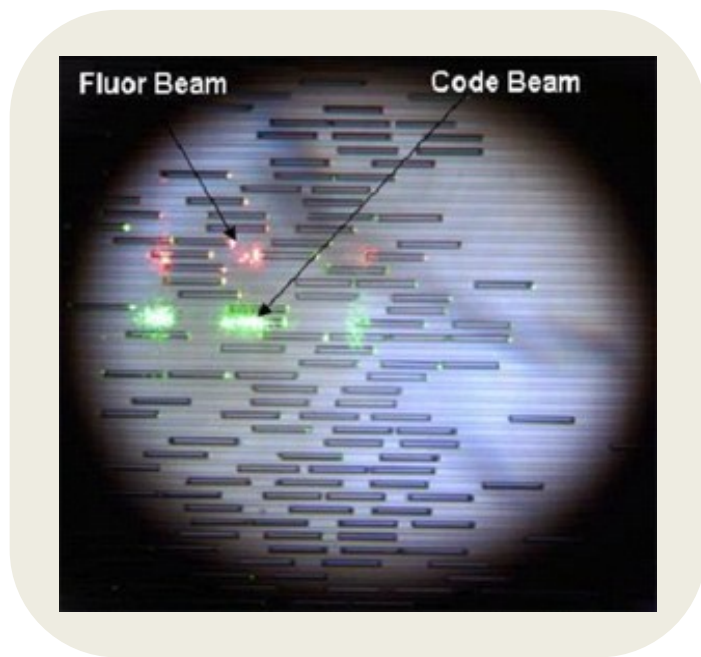
EVROPSKÁ UNIE

MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

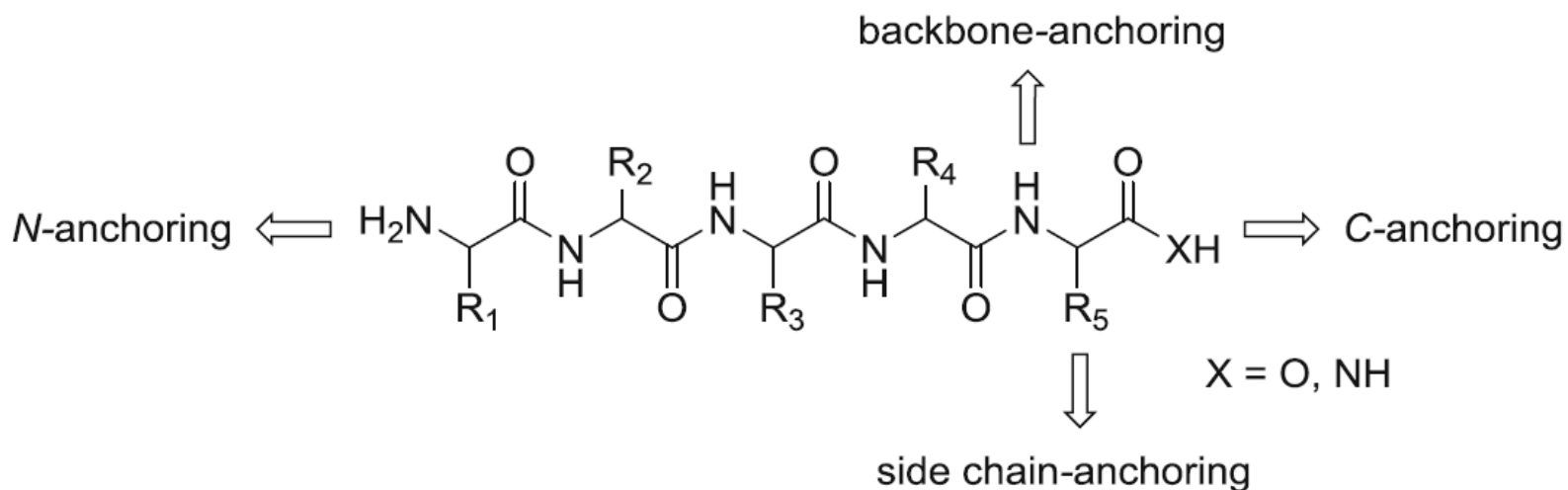


OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Netypické nosiče

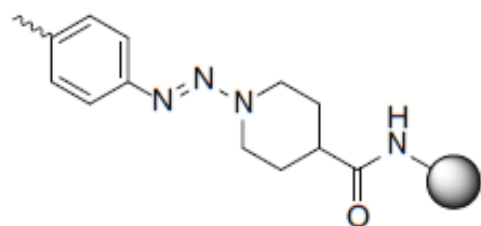


Připojení k nosiči



Asp, Asn, Glu, Gln, Ser, Thr, Tyr, Lys, His, Arg, Trp, Cys, Phe

Připojení k nosiči

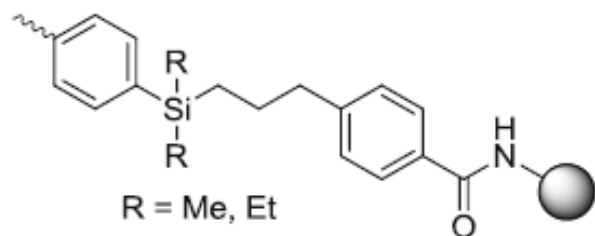


Triazene linker

Fmoc/*t*Bu

(i) TFA/DCM (5:95)

(ii) $\text{Fe}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

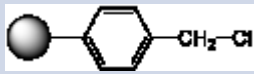
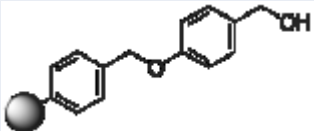
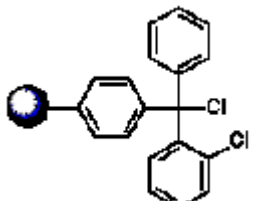
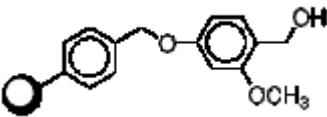
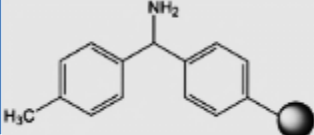
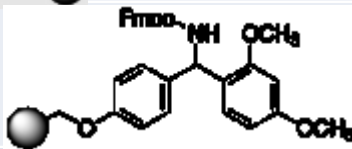
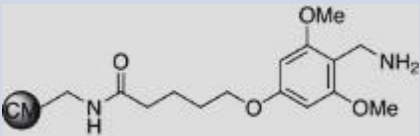


Ellman traceless linker

Fmoc/*t*Bu

TFA/thioanisole (25:1)

Linkery

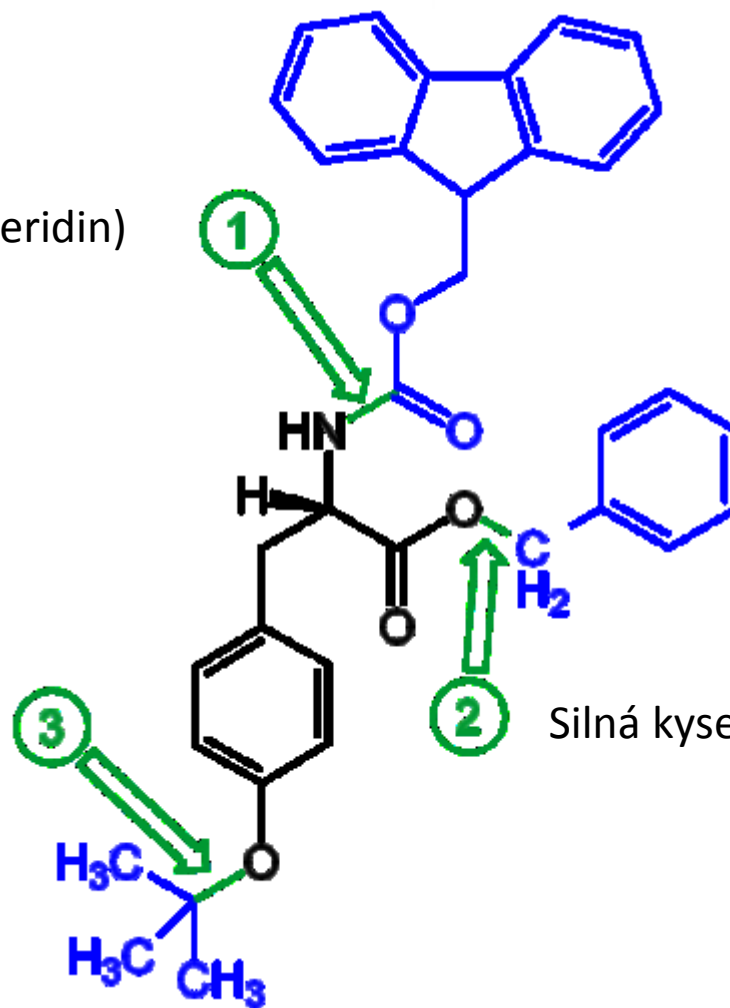
Název	Struktura	Štěpení	Produkt
Merrifieldova pryskyřice		HF NH ₃	Peptid-COOH Peptid-CONH ₂
Wangova pryskyřice		TFA	Peptid-COOH
Chlorotriptylová pryskyřice		5% TFA	Peptid-COOH
SASRIN pryskyřice		5% TFA	Peptid-COOH
pMBHA		HF	Peptid-CONH ₂
Rinkova pryskyřice		TFA	Peptid-CONH ₂
PAL		TFA	Peptid-CONH ₂

Princip ortogonality

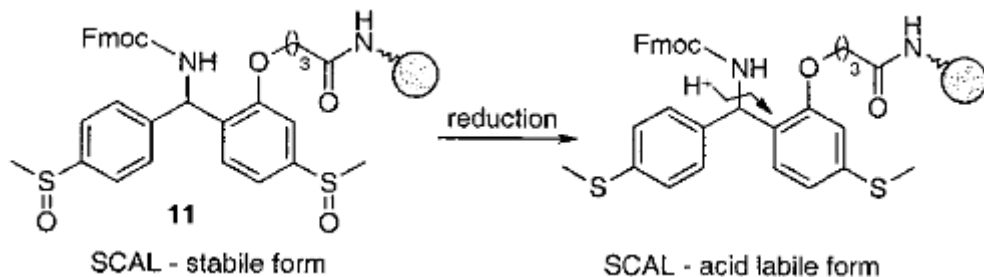
Báze (piperidin)

Slabá kyselina (TFA)

Silná kyselina (HF)

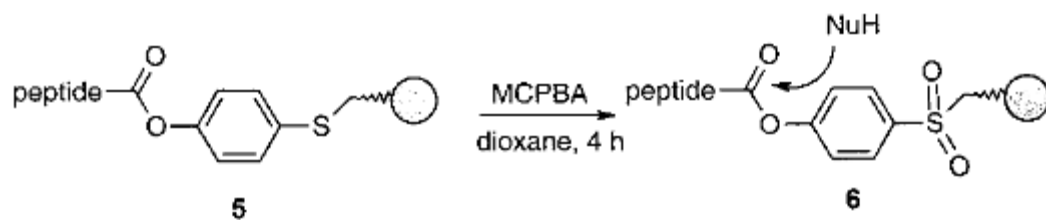


Linkery s pojistkou - SCAL



Ve formě sulfoxidu
stabilní i v HF

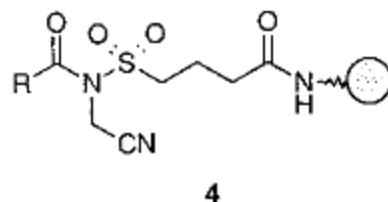
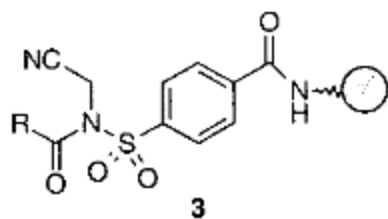
Ve formě sulfidu
štěpitelný i TFA



Ve formě sulfidu
stabilní k nukleofilům

Ve formě sulfonu
štěpitelný nukleofily

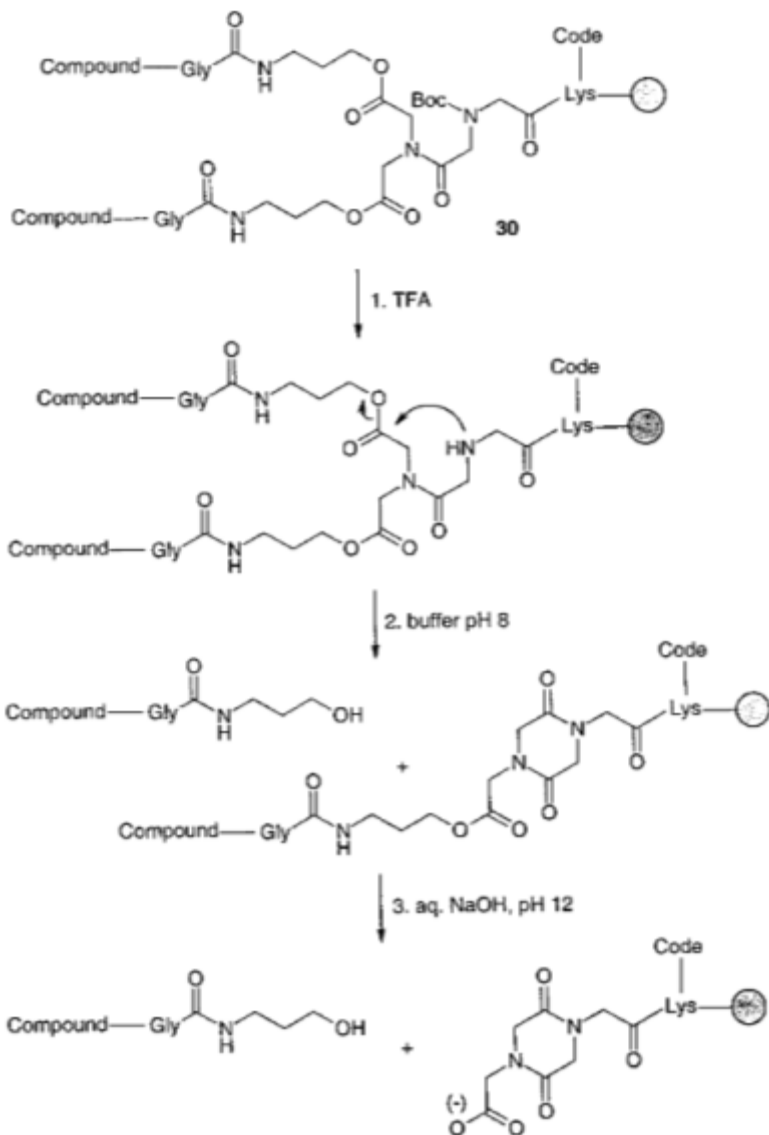
NuH = amino acid, amines; MCPBA = 3-Chloroperoxybenzoic acid



V nealkylované formě
stabilní k nukleofilům

Ve formě sulfidu
štěpitelný nukleofily

Mnohonásobné linkery



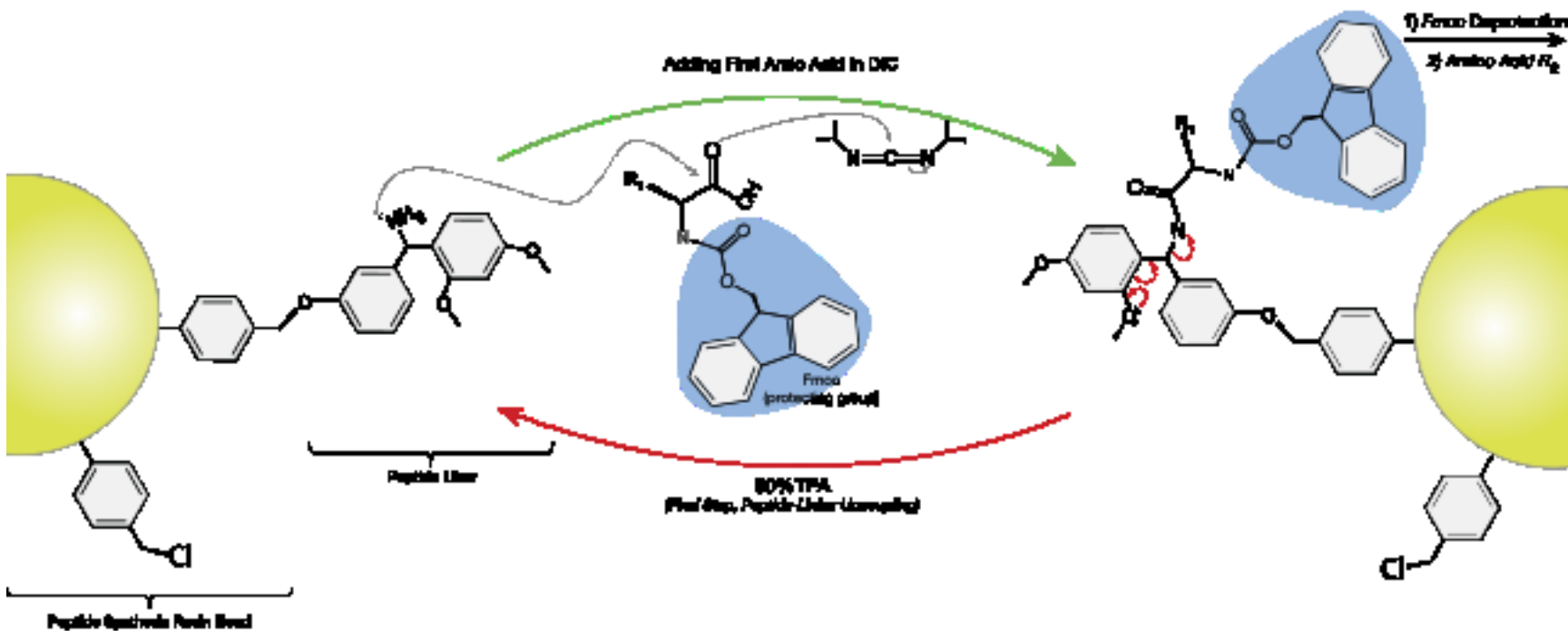
První uvolnění

1. odštěpení Boc
2. neutralizace

Druhé uvolnění

alkalická hydrolyza

Schéma syntézy



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE

MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



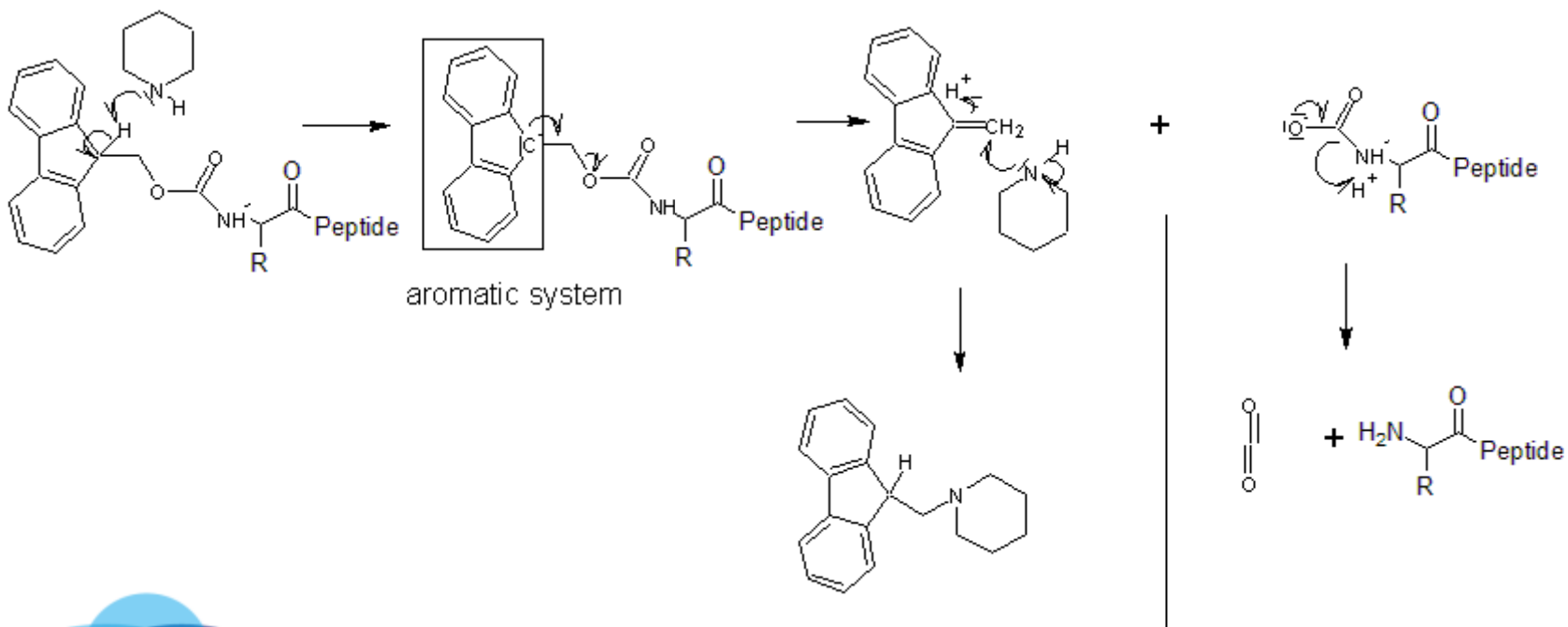
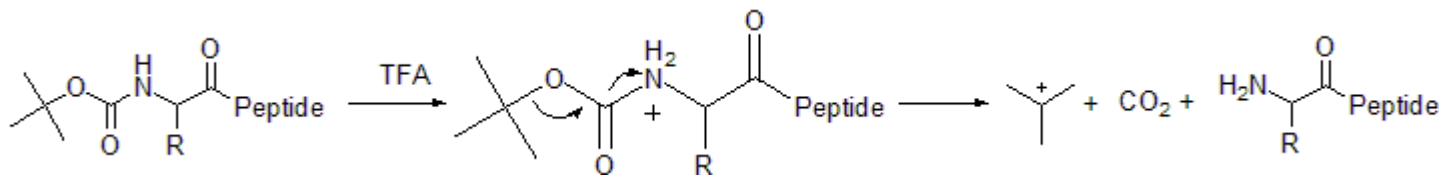
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Boc vs. Fmoc

	Boc	Fmoc
Requires special equipment	Yes	No
Cost of reagents	Lower	Higher
Solubility of peptides	Higher	Lower
Purity of hydrophobic peptides	High	May be lower
Problems with aggregation	Less frequently	More frequently
Synthesis time	~20 min/amino acid	~20–60 min/amino acid
Final deprotection	HF	TFA
Safety	Potentially dangerous	Relatively safe
Orthogonal	No	Yes

Boc vs. Fmoc



Výtěžek vs. Délka peptidu

$$V = k^n$$

Length	Coupling Efficiency	Coupling Efficiency	Coupling Efficiency	Coupling Efficiency	Coupling Efficiency
1	0.995	0.99	0.98	0.97	0.96
5	0.98	0.95	0.92	0.89	0.85
10	0.96	0.91	0.83	0.76	0.69
15	0.93	0.87	0.75	0.65	0.56
20	0.91	0.83	0.68	0.56	0.46
25	0.89	0.79	0.62	0.48	0.38
30	0.86	0.75	0.56	0.41	0.31
35	0.84	0.71	0.50	0.36	0.25
40	0.82	0.67	0.45	0.30	0.20
45	0.80	0.63	0.41	0.26	0.17
50	0.78	0.60	0.37	0.22	0.14
55	0.76	0.58	0.34	0.19	0.11
60	0.74	0.55	0.30	0.17	0.09
65	0.73	0.53	0.27	0.14	0.07
70	0.71	0.50	0.25	0.12	0.06

Molární přebytek vs. koncentrace

Rychlost reakce závisí na koncentraci

Molární ekvivalent - koncová koncentrace reagentu = 0

2x Přebytek - koncová koncentrace reagentu = 50%

3x Přebytek - koncová koncentrace reagentu = 66%

5x Přebytek - koncová koncentrace reagentu = 80%

10x Přebytek - koncová koncentrace reagentu = 90%

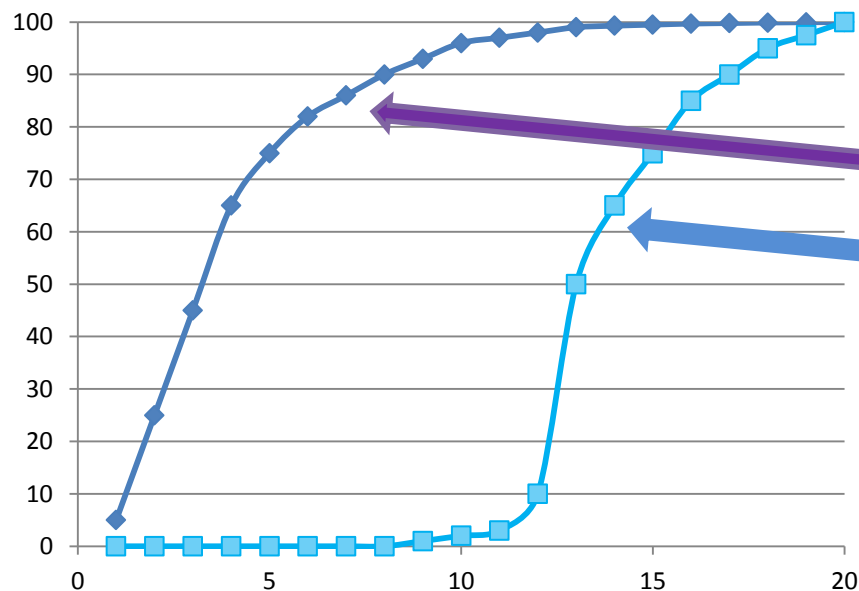
90% konverse = 100x přebytek

IVC = Inclusion volume coupling

Pokud je substituce polymeru nižší než koncentrace

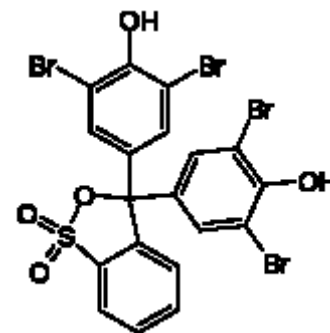
Reagentu, postačuje reagent nasáknout do nosiče

Monitorování syntézy



UV spektroskopie

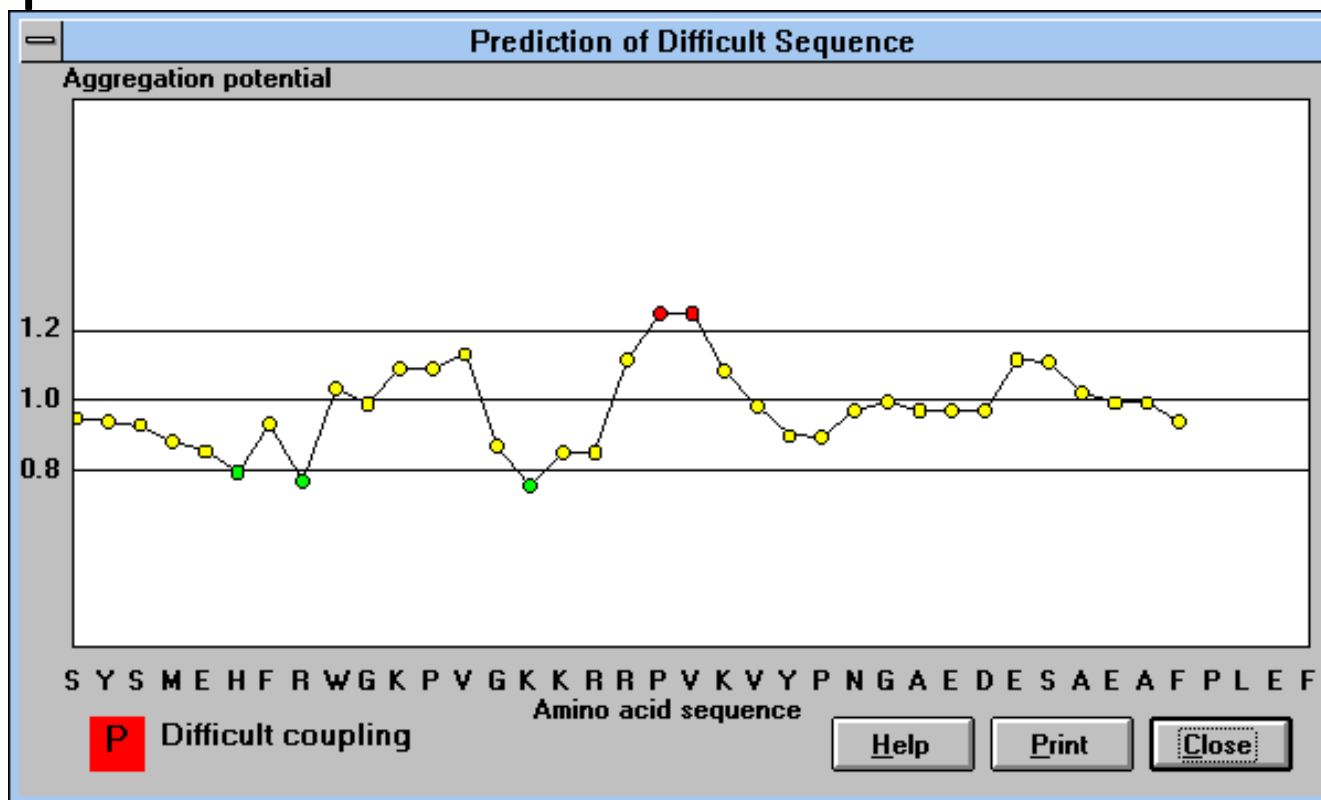
Bromofenolová modř



pH 8 = modrá pH 3 = žlutá

Obtížné kondenzace

- Předpověď



KRCHŇÁK, FLEGELOVÁ, VÁGNER, Aggregation of resin-bound peptides during solid-phase peptide synthesis, *International Journal of Peptide and Protein Research*, **42**, 450 (1993) 454.

Obtížné kondenzace

Použití

zvýšené teploty
mikrovln
směsi rozpouštědel
aditiv

Obměna

chránění postranních řetězců
struktury rostoucího řetězce
připojení k nosiči
charakteru nosiče



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

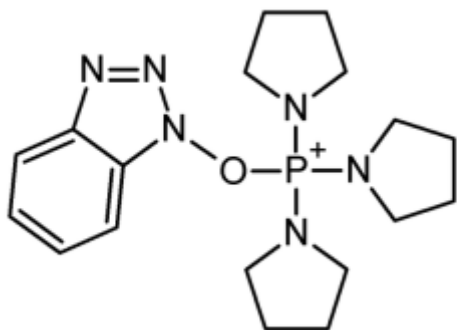
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Obtížné kondenzace

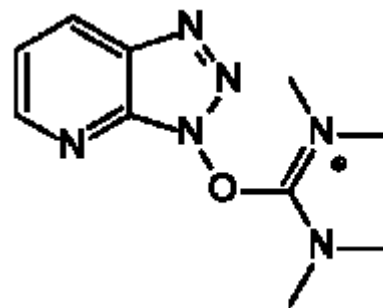
Použití reaktivních kondenzačních činidel

PyBOP (Benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium
hexafluorophosphate

HATU (1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]
pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate)



PF_6^-



PF_6^-

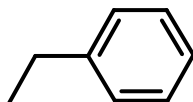
Obtížné kondenzace

Obměna chránících skupin

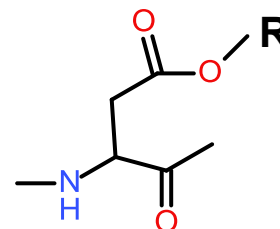
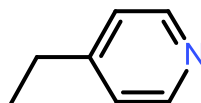
Methyl ester

/

Benzyl ester

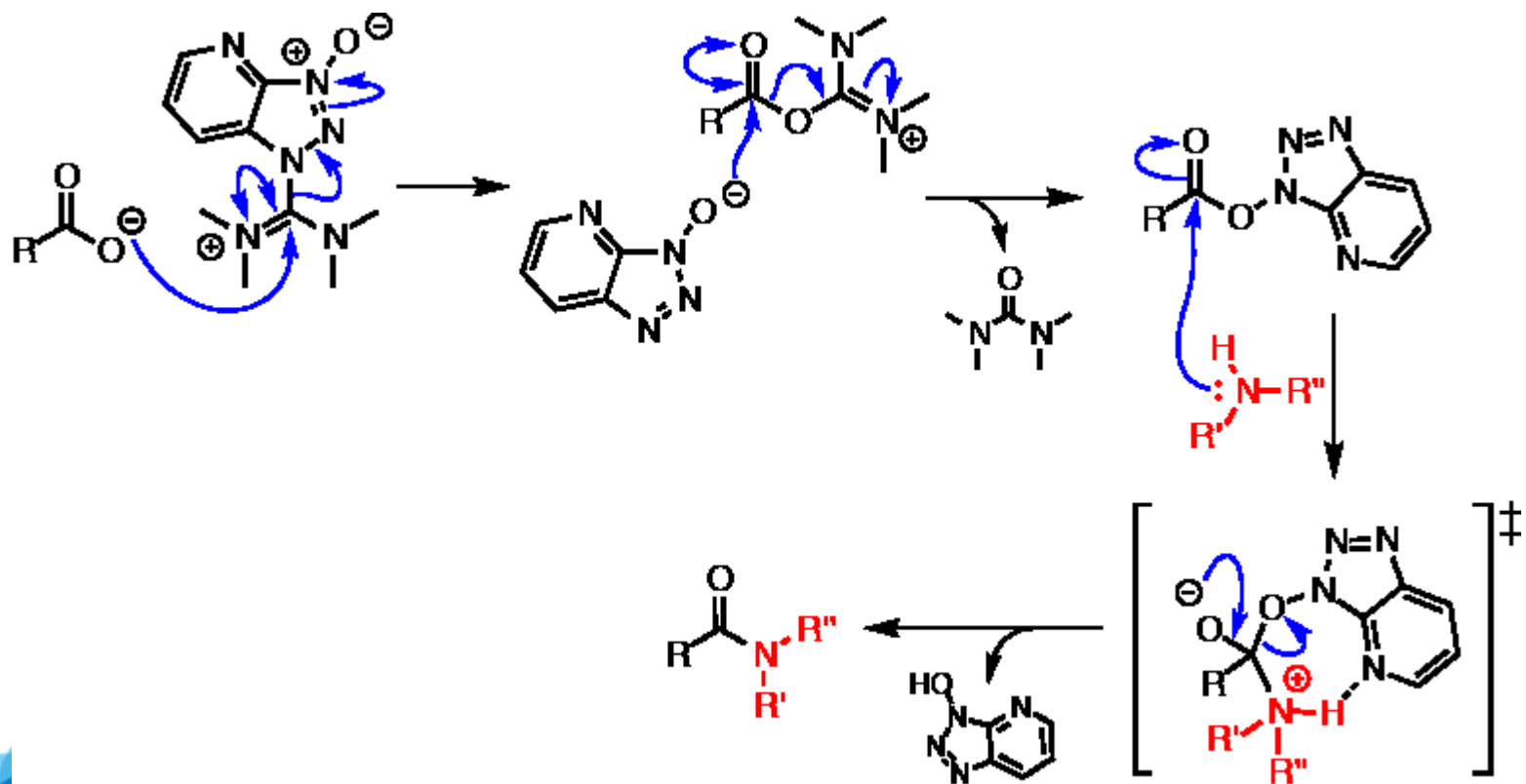


4-Pyridyl-methyl ester



Obtížné kondenzace

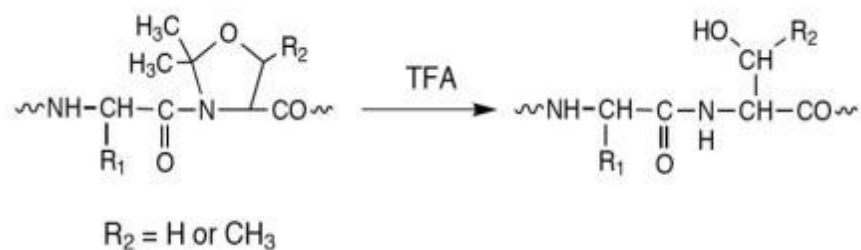
Mechanismus (HATU)



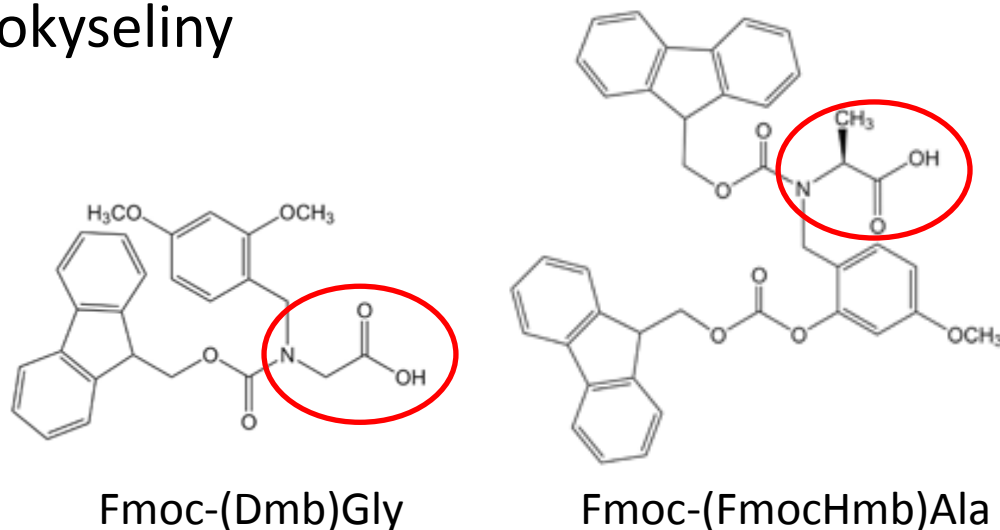
Obtížné kondenzace

Použití modifikovaných aminokyselin

Pseudoprolinové struktury



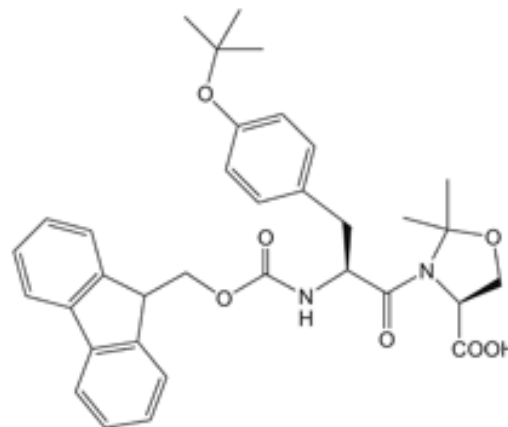
N-Chráněné aminokyseliny



Obtížné kondenzace

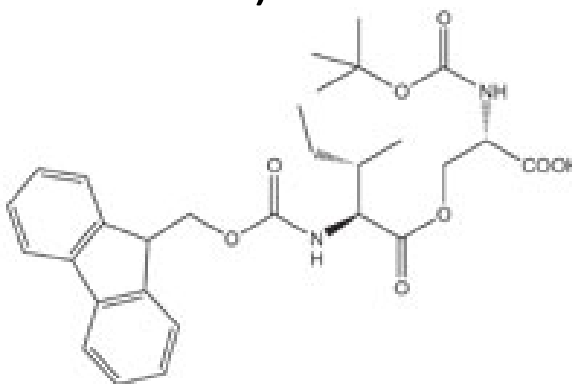
Použití dipeptidů

Pseudoprolinové dipeptidy



Fmoc-Tyr(tBu)-Ser(psiMe, Mepro)-OH

Isoacyl dipeptidy (O-Acylovaný Ser nebo Thr)



Boc-Ser(Fmoc-Ile)-OH

Obtížné kondenzace

Peptidová syntéza podporovaná asistující sekvencí
(Sequence-assisted peptide synthesis (SAPS))

Obtížná-sekvence-asistující-sekvence-linker-polymer

Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-CTC-PS
OK

Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-Ala-CTC-PS
Žádný správný produkt



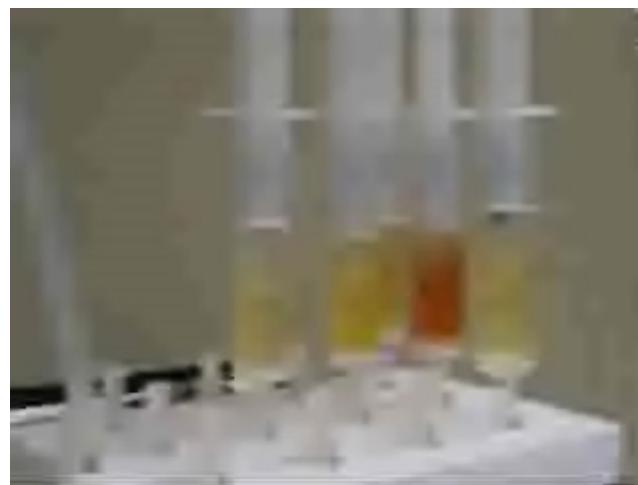
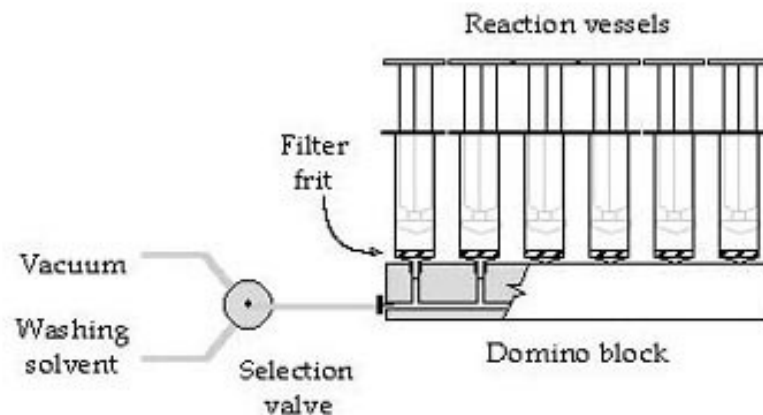
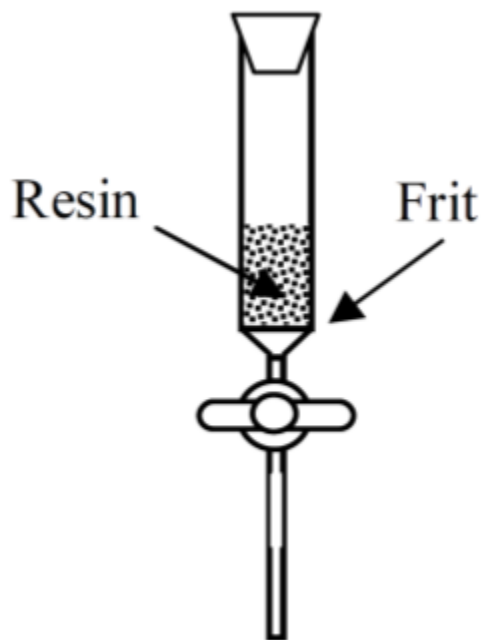
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

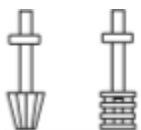
Manuální syntéza



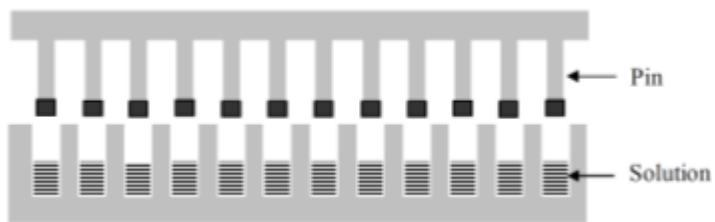
Paralelní syntéza



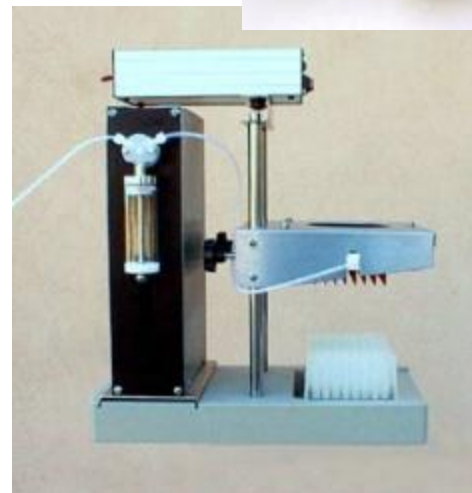
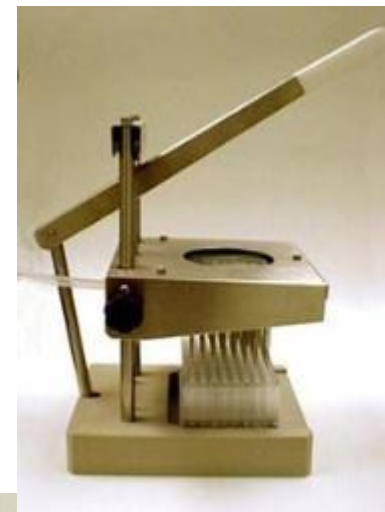
Stříkačky



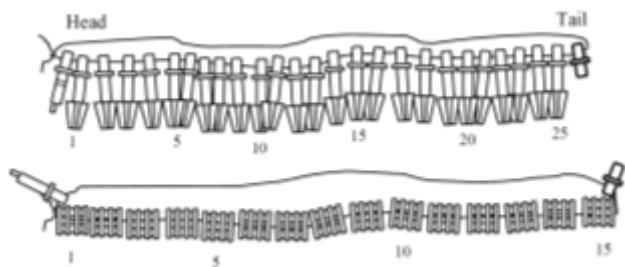
Piny



Mikrotitrační destičky a
odsávání z povrchu



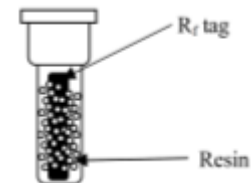
Paralelní syntéza s kódováním



Poziční kódování

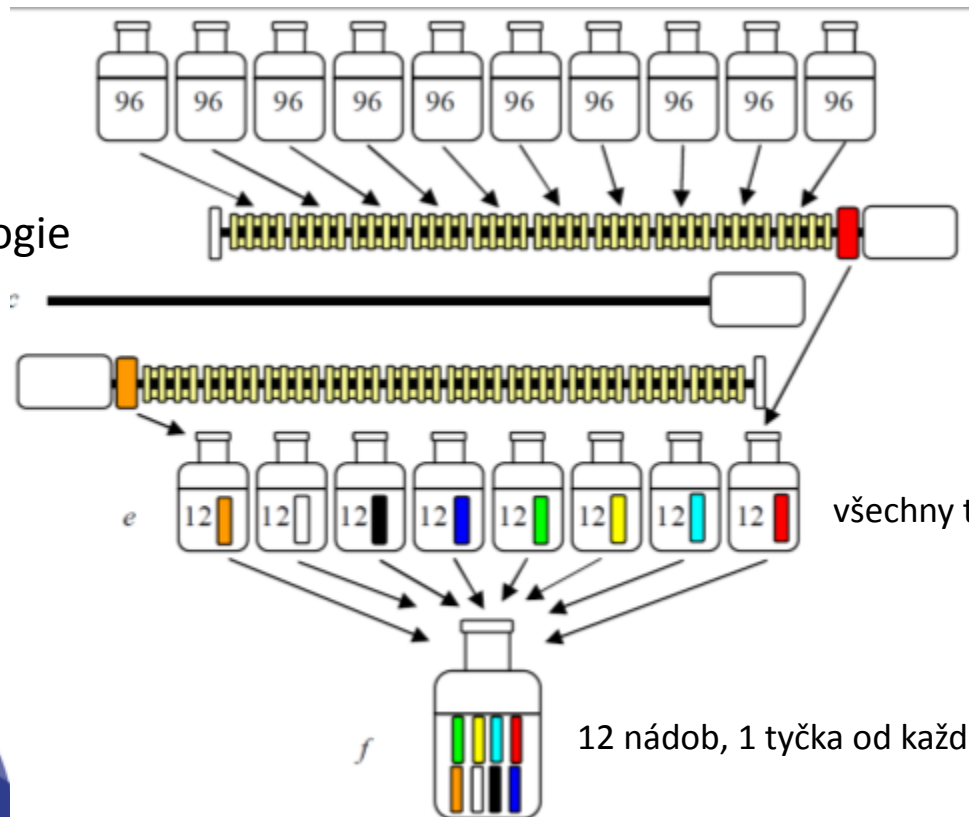


Fyzické kódování



Radiofrekvenční kódování

Encore technologie



12 kopií tyček, 8 barev

všechny tyčky stejné barvy, 8 nádob

12 nádob, 1 tyčka od každé barvy



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

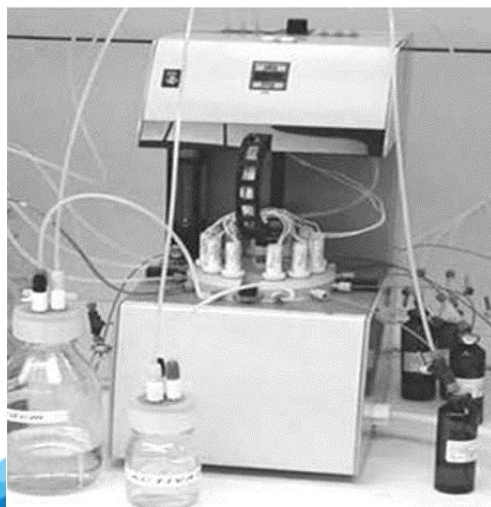
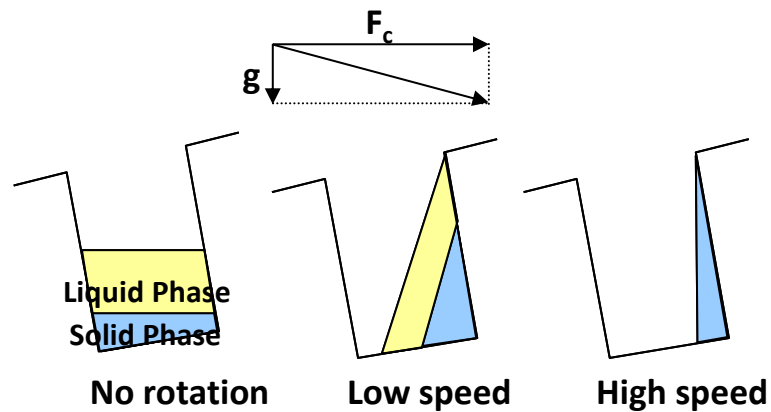


INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Automatizace syntézy



Nakloněná centrifugace



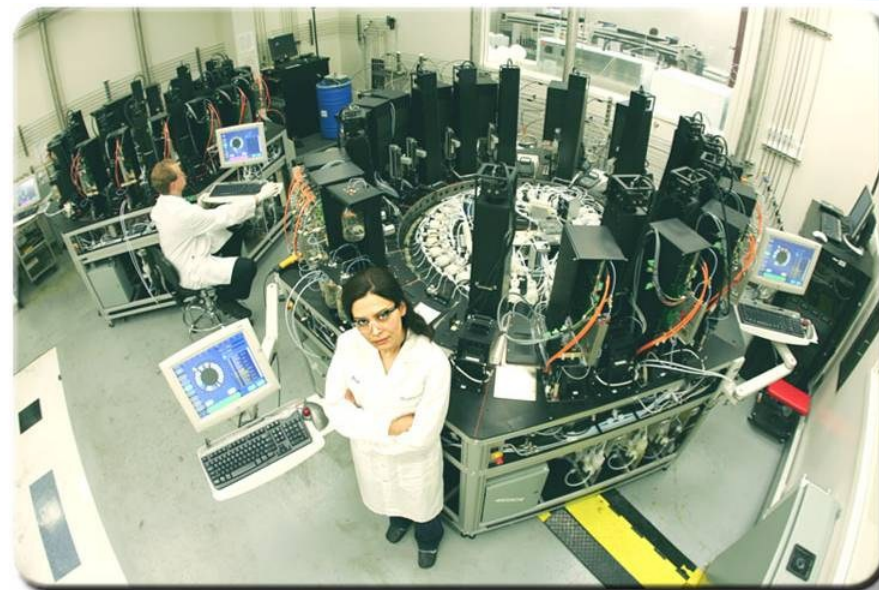
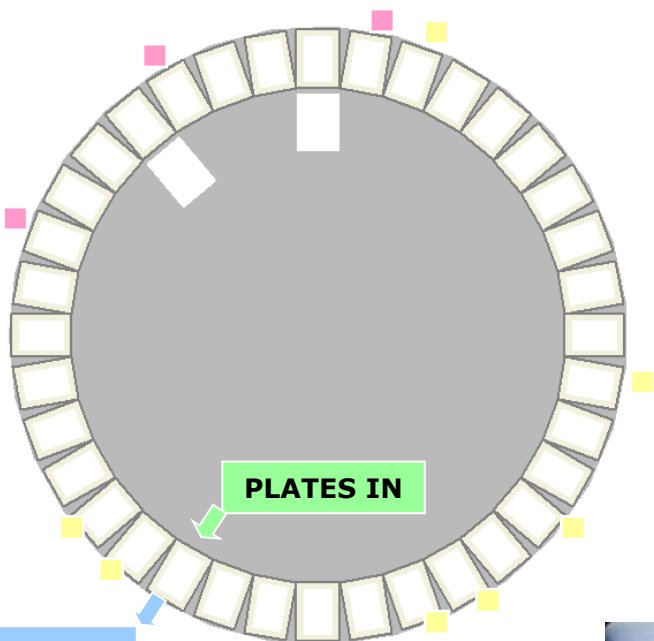
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Paralelní syntetizátor 13824 látek



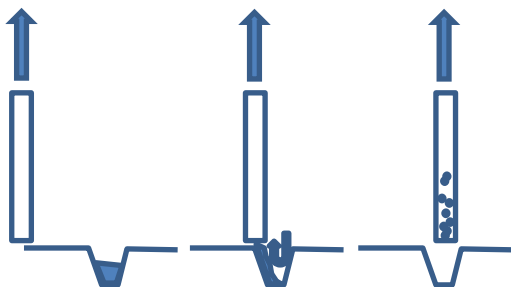
Kontinuální operace

Jedna deska až 36 desek



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Paralelní syntetizátor 63744 látek



US 2011/0178285 A1

(19) **United States**
 (12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.:** US 2011/0178285 A1
 Lebl et al. (43) **Pub. Date:** Jul. 21, 2011

(54) **METHODS AND COMPOSITIONS FOR PROCESSING CHEMICAL REACTIONS**

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 61/256,371, filed on Jan. 19, 2010.

(76) **Inventors:** Michel Lebl, San Diego, CA (US); Michel Perbot, San Diego, CA (US); Chad E. DeRosier, San Diego, CA (US); Mark J. Nibbe, San Diego, CA (US); Steve R. Burgett, San Diego, CA (US); David L. Heiner, San Diego, CA (US)

Publication Classification

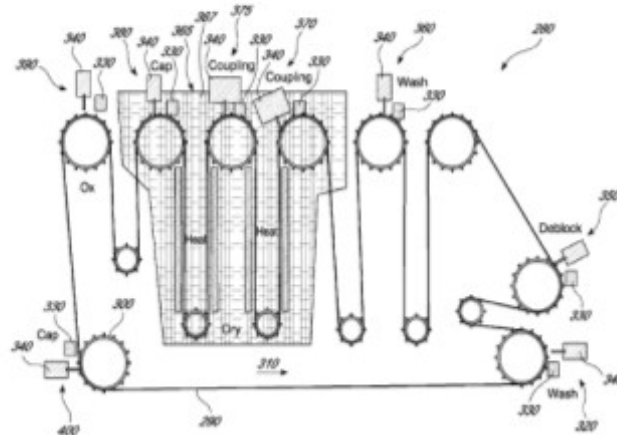
(51) **Int. Cl.**
 C07J 21/00 (2006.01)
 B01J 7/02 (2006.01)
 B01D 5/00 (2006.01)
 (52) **U.S. Cl.** 536/253; 422/239; 427/243

(21) **Appl. No.:** 13/008,317

(57) **ABSTRACT**

Disclosed herein are compositions, methods and systems for the processing of chemical reactions, such as the synthesis of polymers.

(22) **Filed:** Jun. 18, 2011



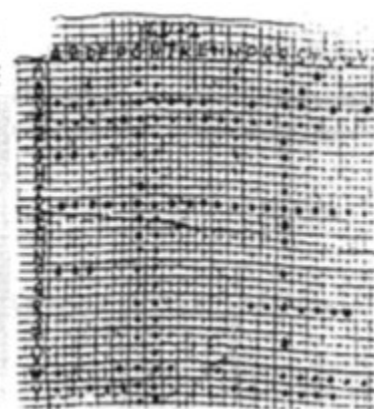
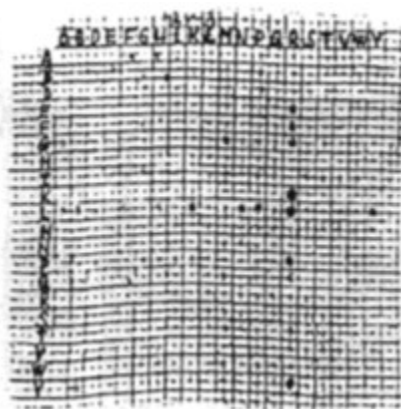
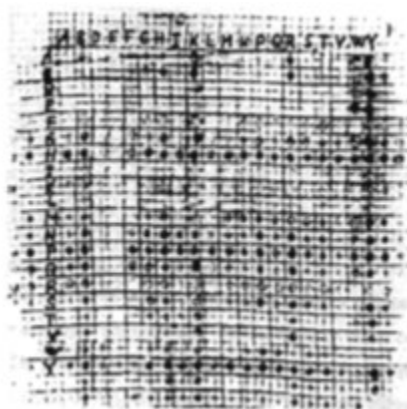
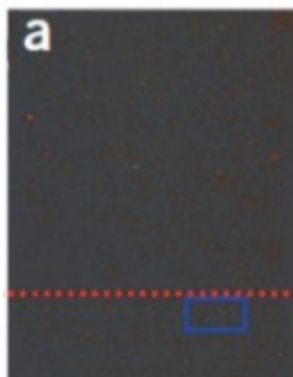
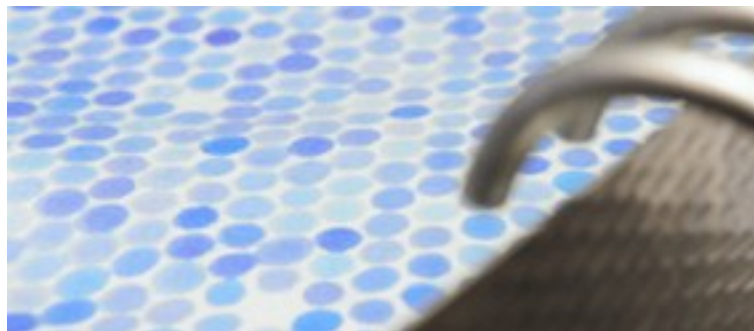
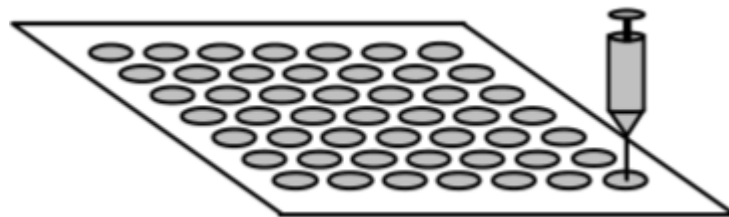
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



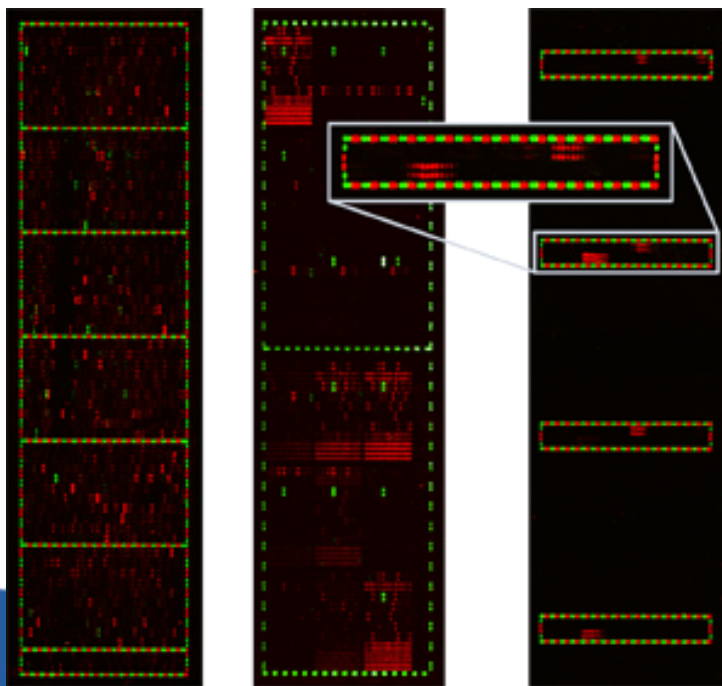
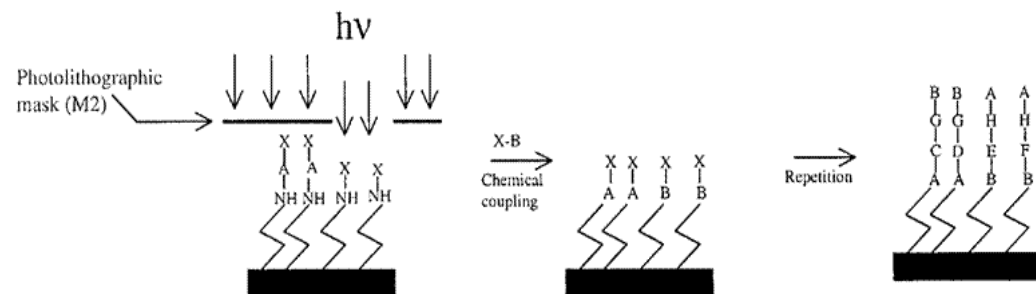
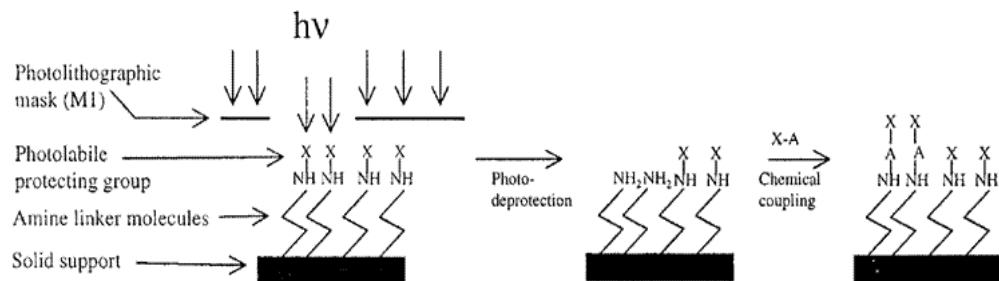
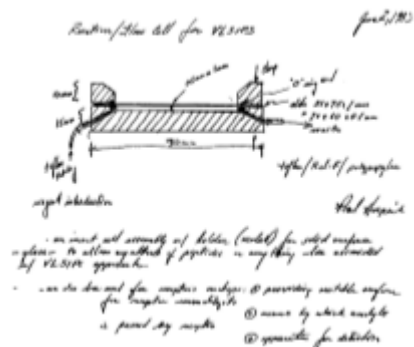
OP Vzdělávání pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

SPOT syntéza

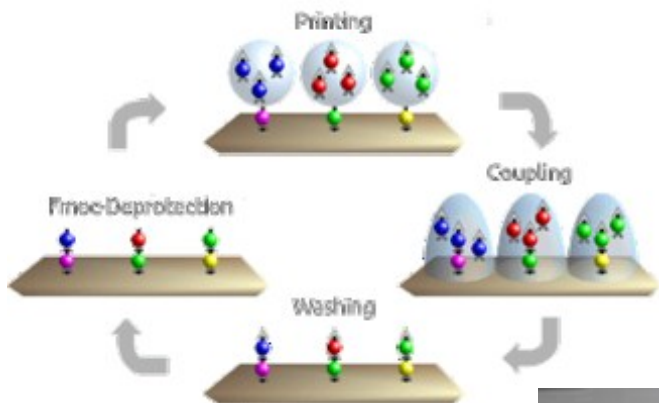


Fotolitografická syntéza

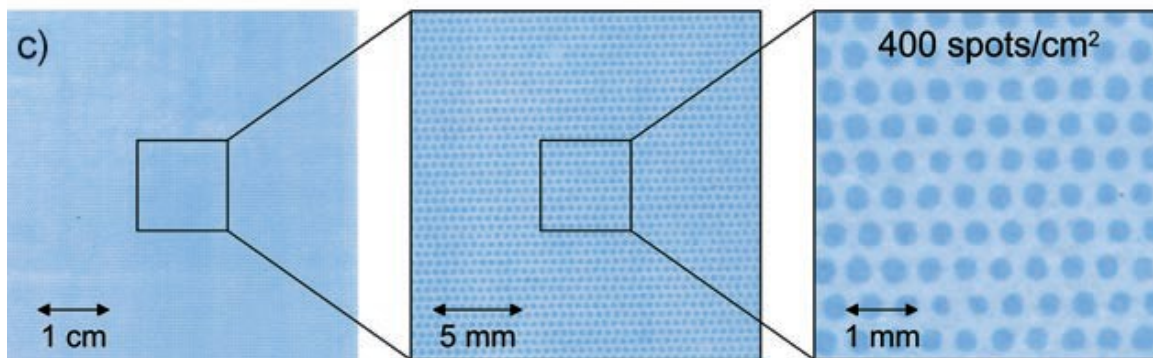
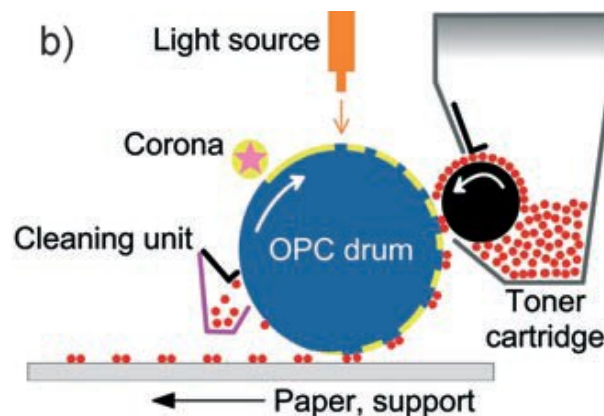


- Ozáření povrchu přes masku
- Amino konec chráněn fotoštěpitelnou chránící skupinou
- Vzorovaný povrch s odchráněnými místy
- Inkubace s aktivovanou aminokyselinou

Xerografická syntéza



- Zdroj světla (LED) neutralizuje vybrané oblasti OPC válce
- Třením nabité částice toneru převedeny do neutralizovaných oblastí
- Přenos (silné elektrické pole) na pevný nosič
- Aminokyselinový „toner“ vytištěn peptidovou laserovou tiskárnou na sklo
- Aktivní pentafluorophenyl estery uvolněny teplem
- Materiál odplaven DMF
- Zbývající volné amino skupiny blokovány
- Fmoc chránící skupiny odstraněny piperidinem



evropský
sociální
fond v ČR



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



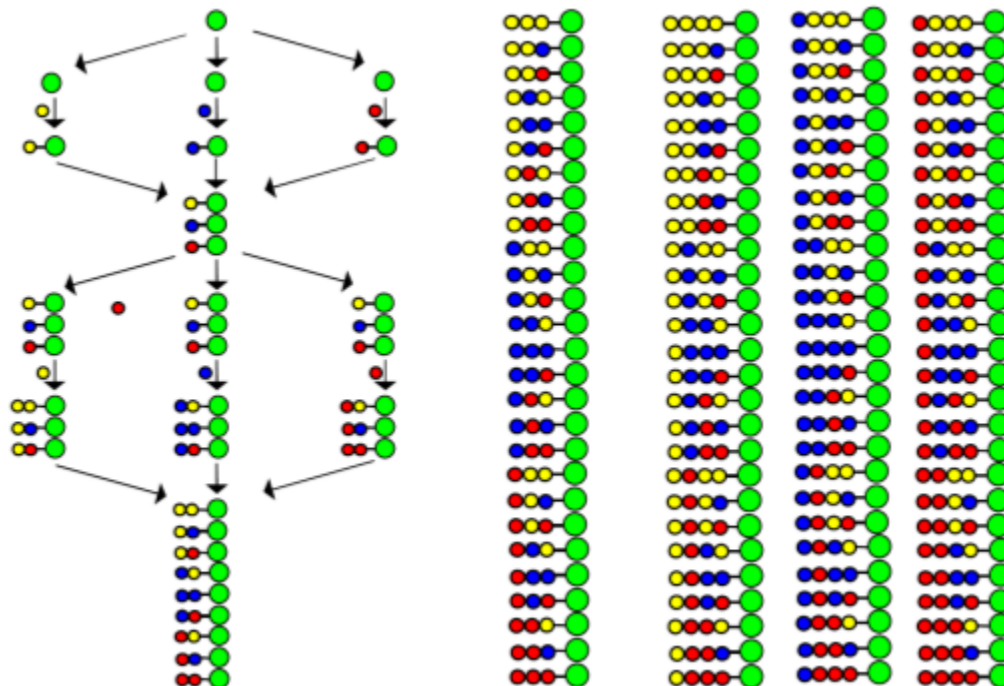
OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Kombinatoriální chemie



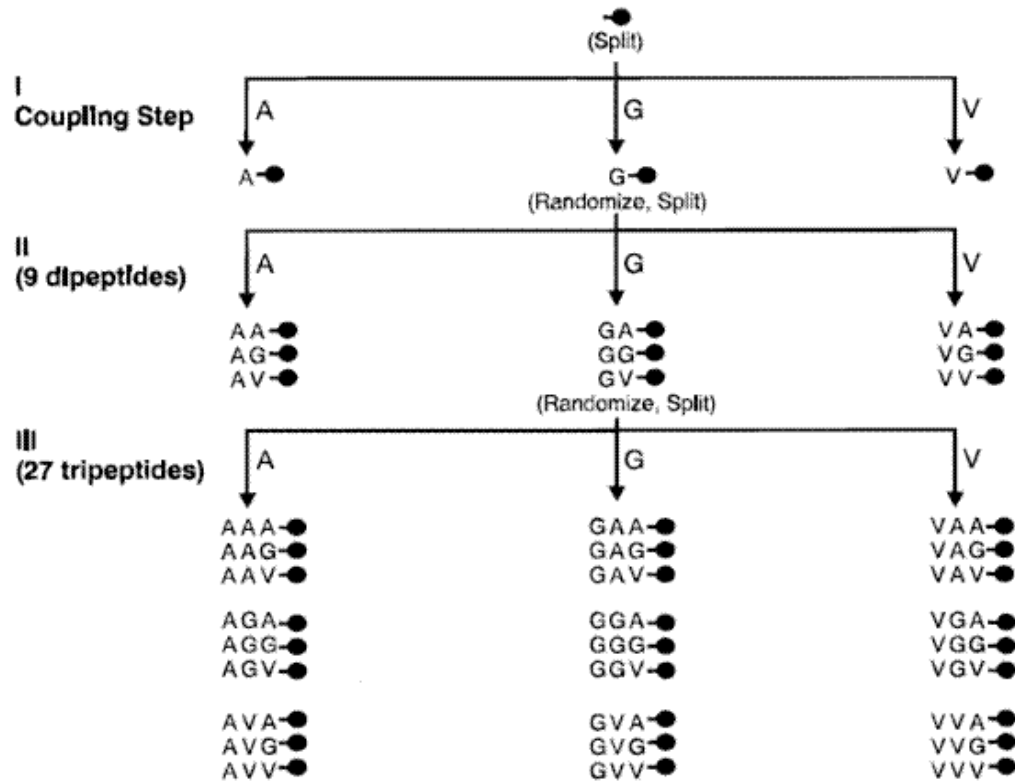
Arpád Furka



Jedna kulička – jeden peptid

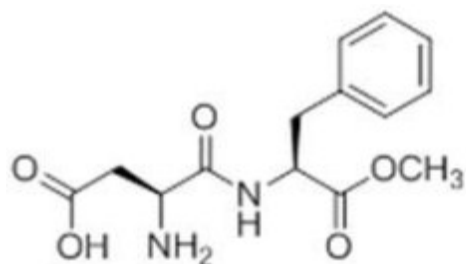


Kit Lam

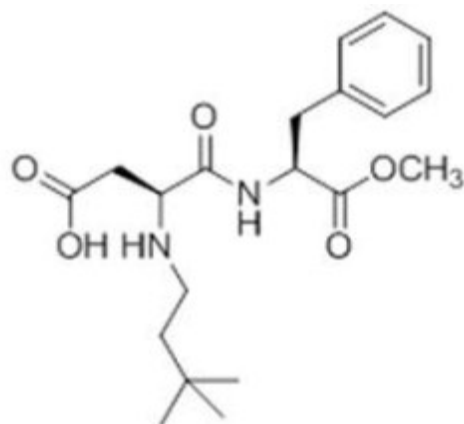


- Princip kombinatorické syntézy „rozděl a zamíchej“
- 1000000 polystyrenových mikrokuliček o průměru 100 mikrometrů
- 27 populací tvořených přibližně 37000 kuliček z nichž každá má jedinečné sekvence
- Hexapeptid s využitím všech 20 aminokyselin v každé kondenzaci + jeden milion kuliček = 1,5% ze všech možných struktur (hexapeptid obsahuje 64 milionů možných sekvencí)

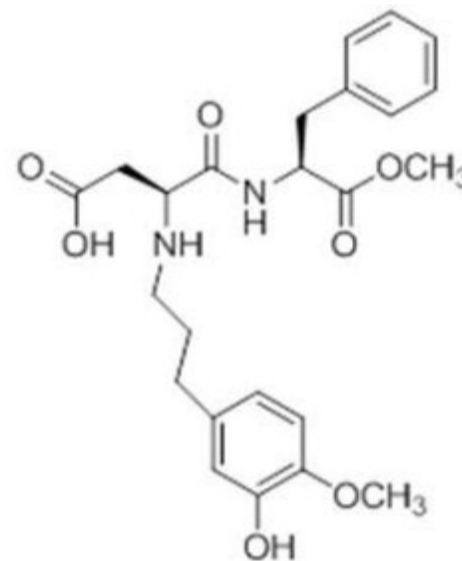
I malé peptidy jsou užitečné



Aspartame



Neotame



Advantame

37 000 x glucose



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

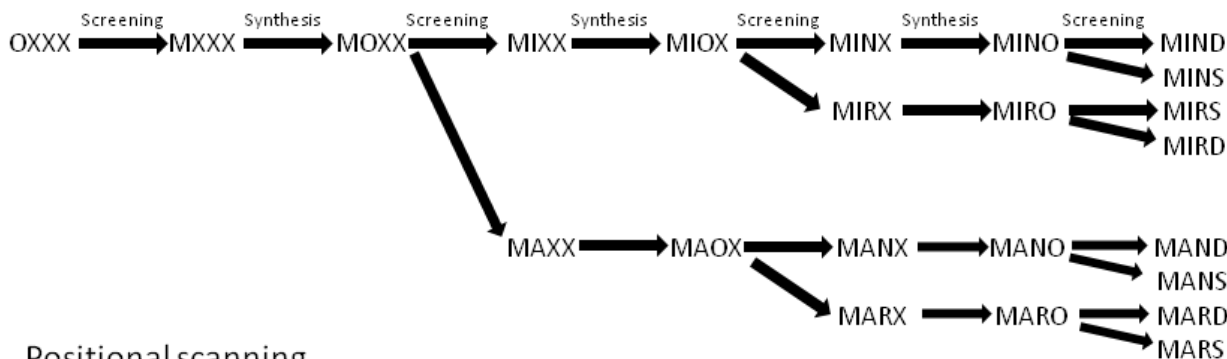
INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Knihovny směsí - Houghten

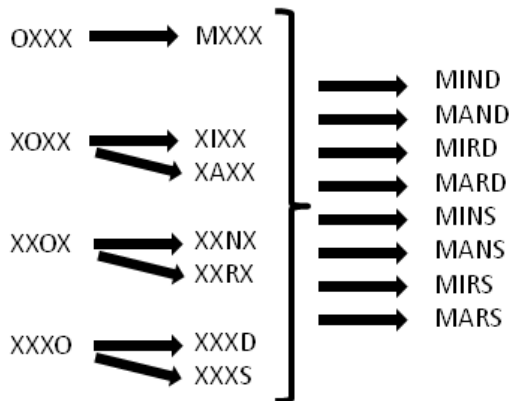


Richard Houghten

Iterative



Positional scanning



OXXX = AXXX, DXXX, EXXX, FXXX, GXXX, ..., ..., YXXX (O = defined position, X = mixed position, other letter = individual amino acid)

Srovnání iterativní a pozičně skenovací techniky



Neekvivalence aminokyselin

Amino acid	Molar ratio	Amino acid	Molar ratio
Boc-Ala	1.18	Fmoc-Ala-OPfp	1.20
Boc-Arg(Tos)	2.26		
Boc-Asn	1.86	Fmoc-Asn-OPfp	5.05
Boc-Asp(OBzl)	1.22	Fmoc-Asp(OBut)-OPfp	1.00
Boc-Gln	1.85	Fmoc-Gln(Trt)-OPfp	1.66
Boc-Glu(OBzl)	1.26	Fmoc-Glu(OBut)-OPfp	1.35
Boc-Gly	1.00	Fmoc-Gly-OPfp	1.11
Boc-His(Dnp)	1.24	Fmoc-His(Trt)-OPfp	2.49
Boc-Ile	6.02	Fmoc-Ile-OPfp	13.01
Boc-Lys(2-Cl-Z)	2.16	Fmoc-Lys(Boc)-OPfp	1.84
Boc-Leu	1.72	Fmoc-Leu-OPfp	1.39
Boc-Met(O)	0.80		
Boc-Phe	0.88	Fmoc-Phe-OPfp	1.15
Boc-Pro	1.50	Fmoc-Pro-OPfp	2.00
Boc-Ser(Bzl)	0.97		
Boc-Thr(Bzl)	1.66		
Boc-Trp(For)	1.32	Fmoc-Trp(Boc)-OPfp	1.74
Boc-Tyr(2-Br-Z)	1.44	Fmoc-Tyr(But)-OPfp	1.22
Boc-Val	3.91	Fmoc-Val-OPfp	9.62



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

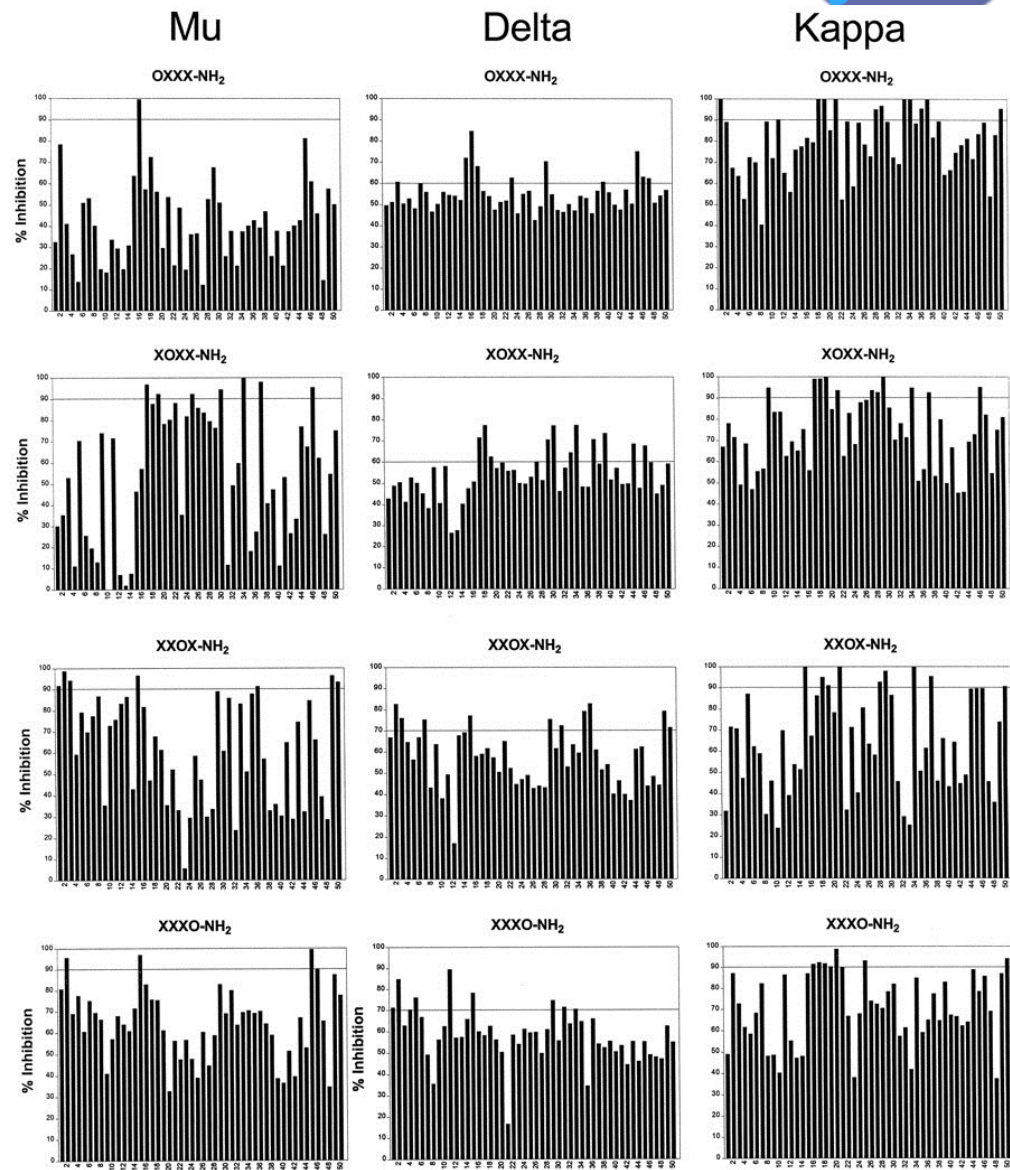
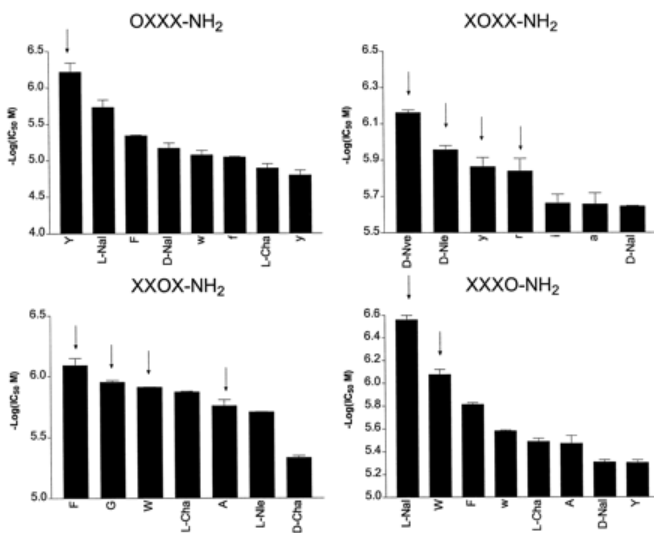


INVESTICE
DO ROZVOJE
VZDĚLÁVÁNÍ

Pozičně skenovací knihovny

Skenování tetrapeptidové knihovny pro inhibici vazby selektivních ligandů μ , δ , a κ receptorů

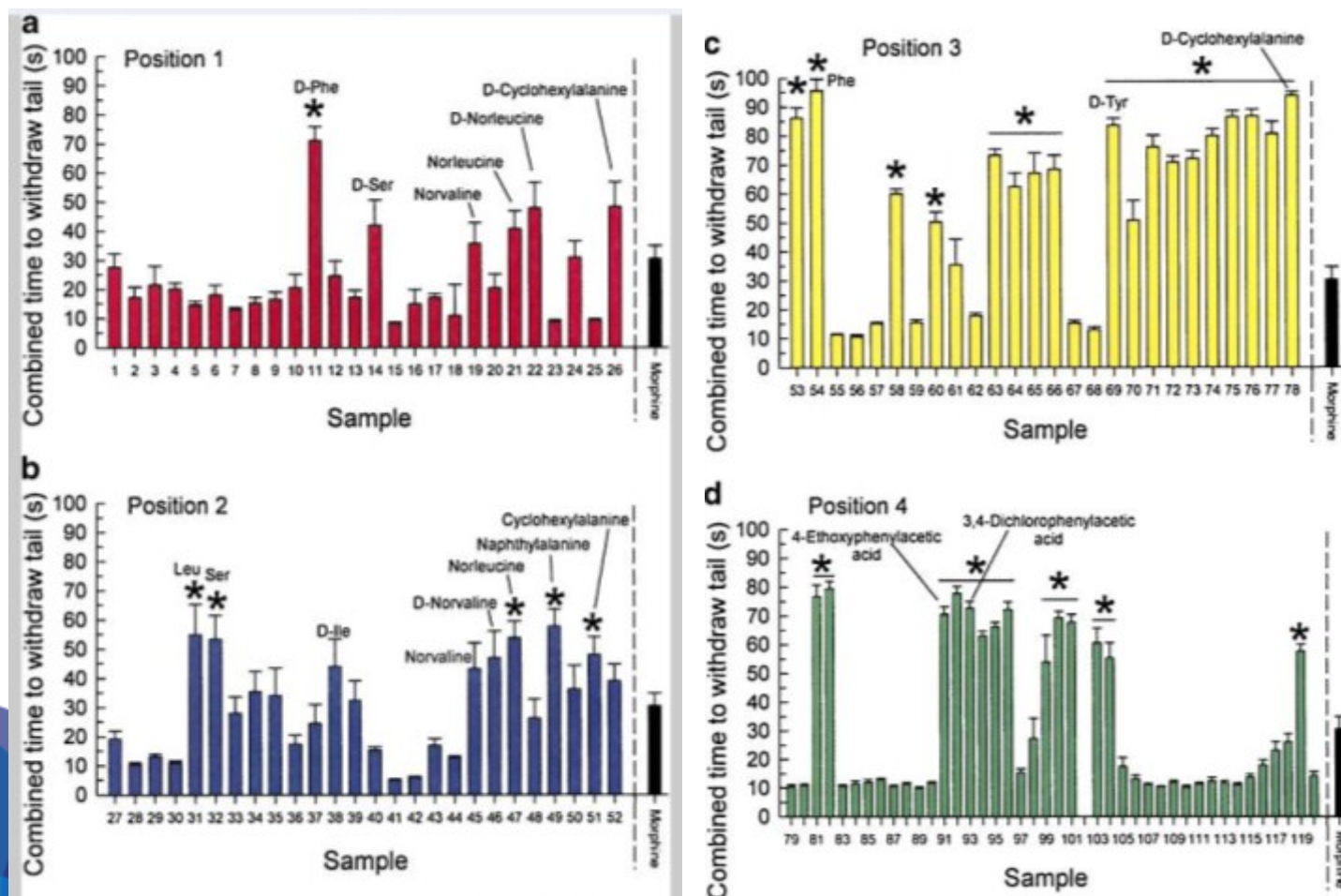
Dooley, C.T., et al. *J. Biol. Chem.* **273**,18848-18856 (1998).



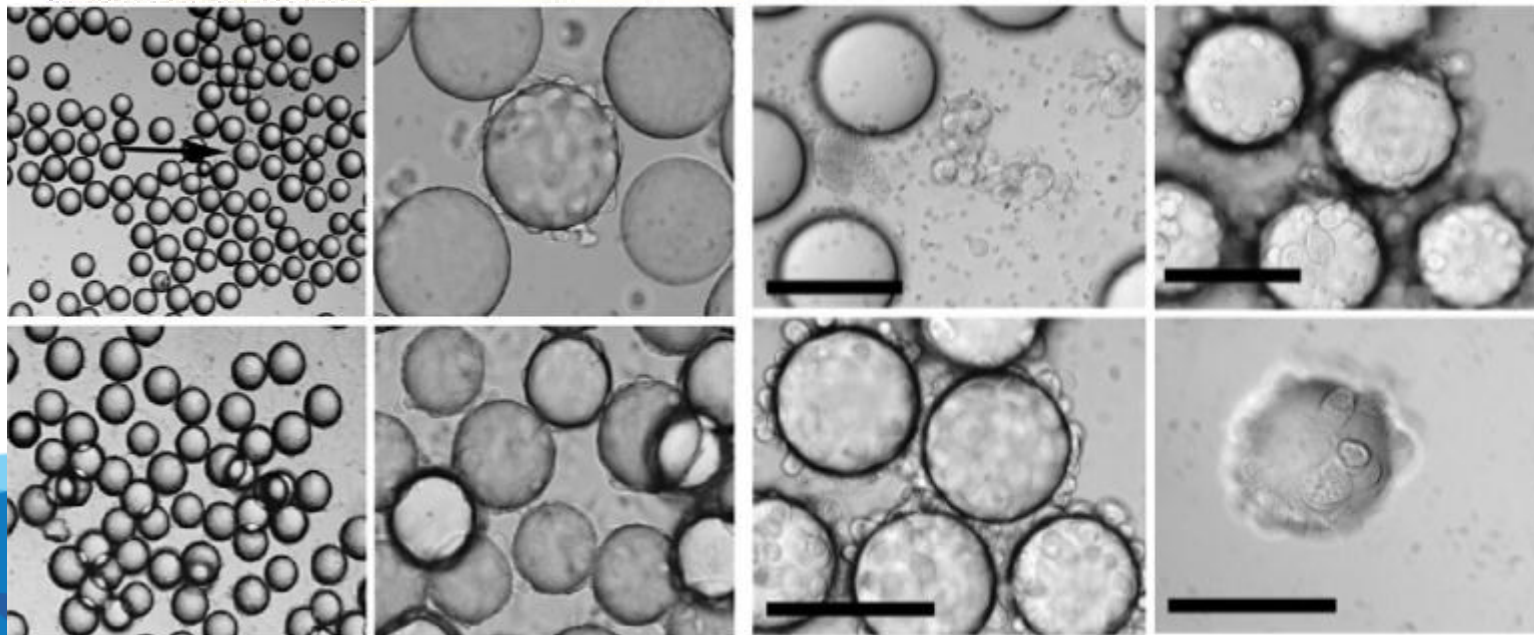
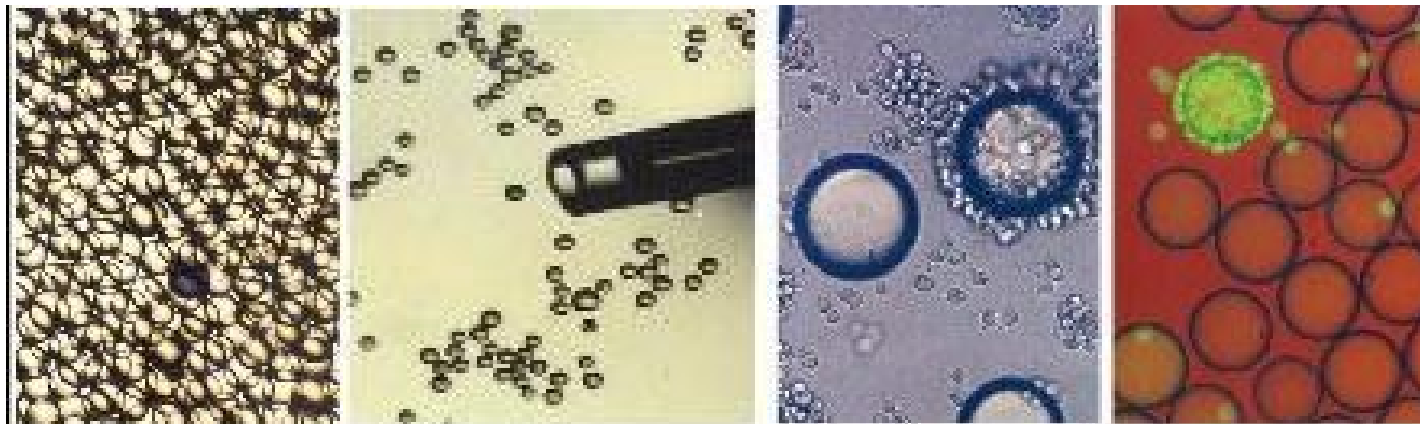
Pozičně skenovací knihovny

Identification of Two Novel, Potent, Low-Liability Antinociceptive Compounds from the Direct *In Vivo* Screening of a Large Mixture-Based Combinatorial Library

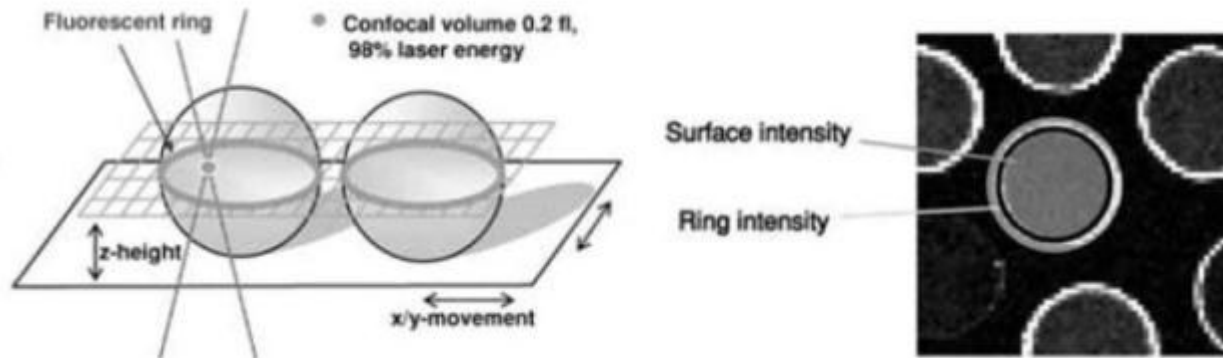
Reilley, et al. *AAPS J.* **12**, 318-329 (2010).



Jedna kulička – jeden peptid

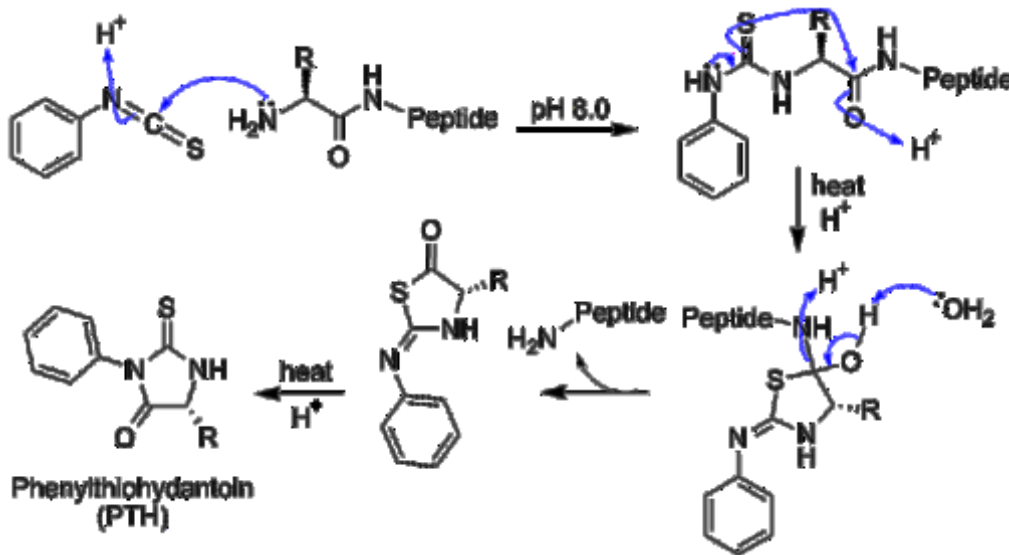


OBOC – Konfokální mikroskopie

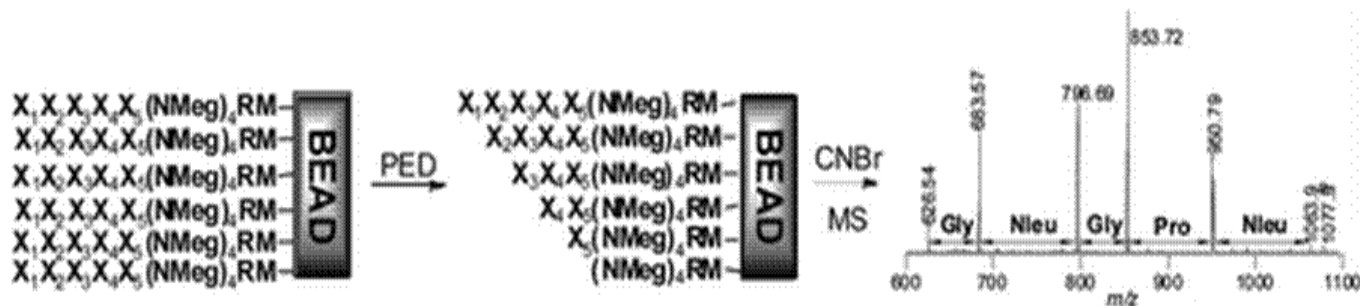


- Automatizovaný screening
- Kuličky v monovrstvě
- Konfokální rovina v polovině průměru kuliček
- Zvýšená "prstencová" intenzita = vazba na makromolekulární fluorescenčně značený cíl
- Fluorescence uprostřed = autofluorescence materiálu kuličky

OBOC – Stanovení struktury

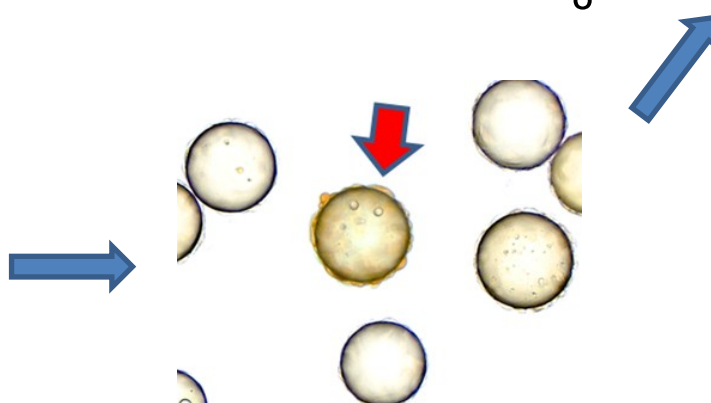
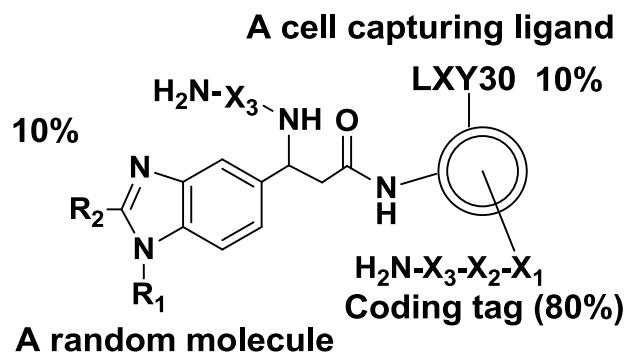
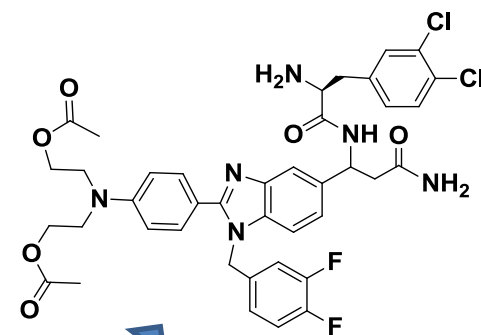
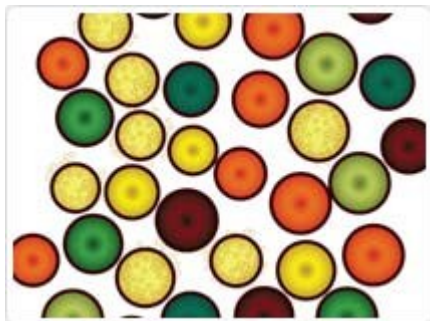


Edmanovo odbourávání

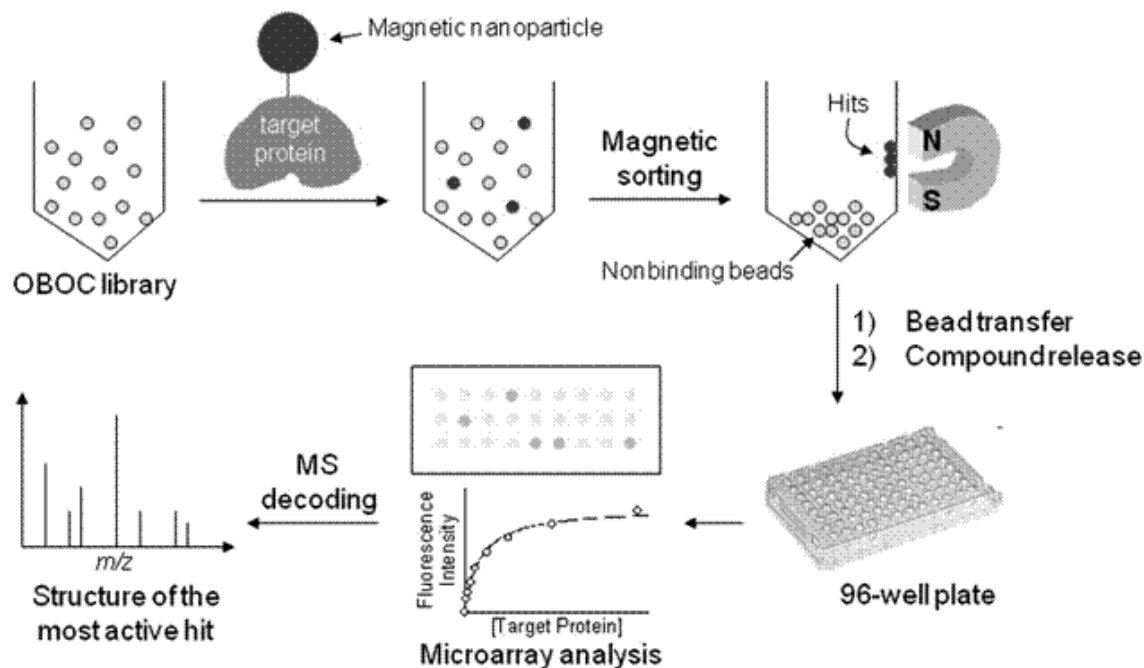


- Příklad rychlé sekvenční analýzy částečnou Edmanovou degradací (PED), následovanou MALDI hmotnostní spektrometrií

OBOC - Kódování struktur

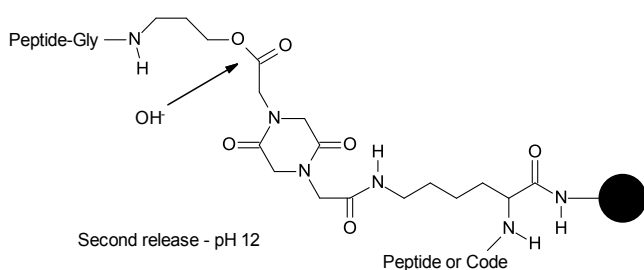
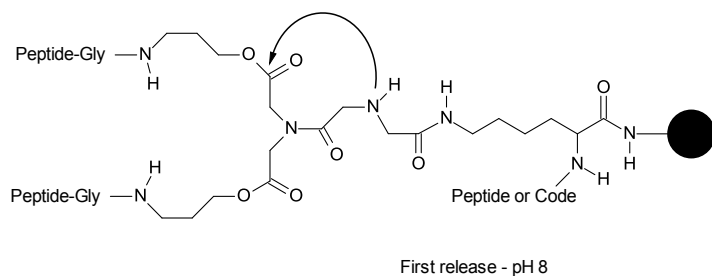
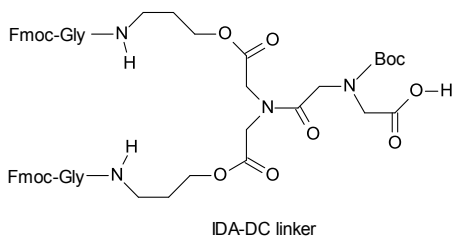


OBOC – Integrovaný screening

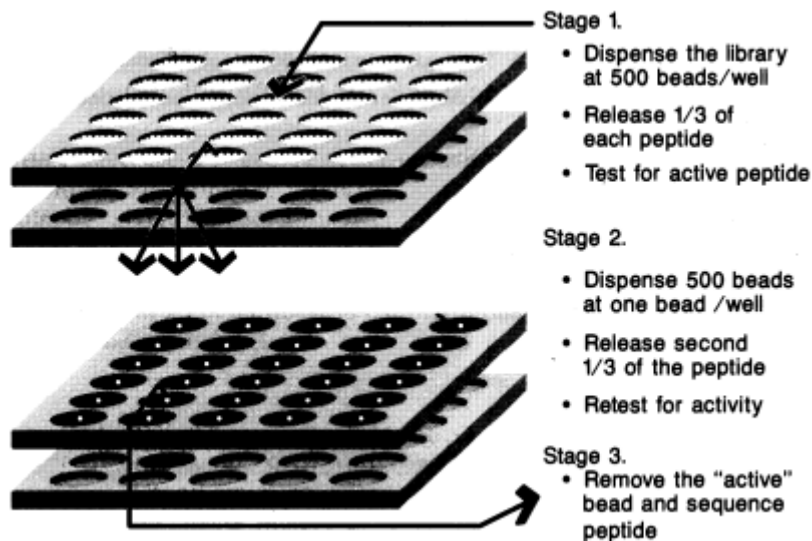


- Schéma integrovaného magnetického screeningu
- TentaGelové kuličky (75 μm) z OBOC knihovny jsou inkubovány s cílovým proteinem
- Po promytí se inkubují s protilátkou proti cílovému proteinu modifikovanou kovalentně připojenými částicemi obsahujícími oxid železitý (Dynabeads)
- Kuličky, které se vážou na cílovou bílkovinu jsou shromážděny na straně zkumavky pomocí magnetu
- Každá kulička do jedné jamky mikrotitrační destičky
- Sloučeniny jsou odštěpeny z kuliček
- Roztok nanášen na podložní sklíčko = pole
- Inkubace s různými koncentracemi cílového proteinu = afinita každé sloučeniny
- Struktura vybraných hitů pomocí tandemové hmotové spektrometrie
- Resyntéza hitů jen pro nejsilnější ligandy

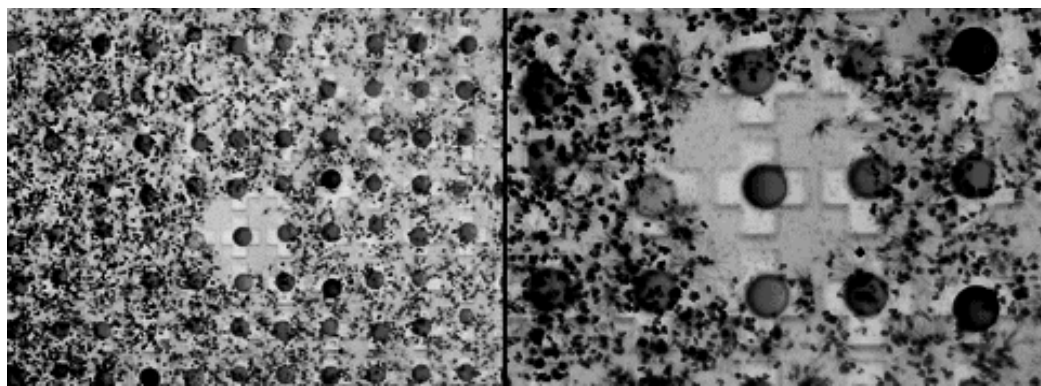
OBOC – Testování v roztoku



- Postupné uvolňování z dvojnásobně štěpitelného linkeru
- Po obou stupních odštěpení je kopie neuvolnitelného peptidu (nebo kód) stále připojen ke kuličce



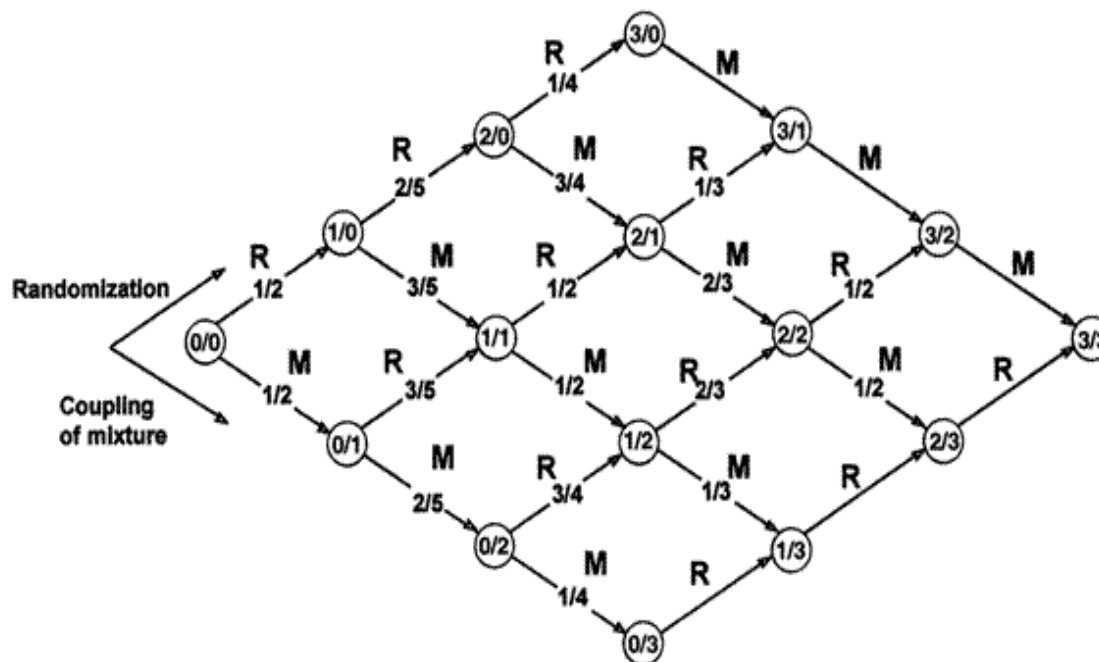
OBOC – Buněčný test



- Test životaschopnosti buněk
- Dedikovaná mikrofabrikovaná mikrotitrační destička
- Mikronádobyky pro pouze jednu kuličku (120 μm)
- „Okénko“ v buněčném trávniku - zdroj cytotoxického peptidu

OBOL – Knihovna knihoven

Motivy:
 XXX000
 XOXX00
 XOOXXO
 XOOOXX
 ..
 ..
 ..
 OOOXXX



- Hexapeptidová knihovna knihoven s tří-aminokyselinovým motivem
- Šipky nesoucí symbol R = provedená randomizace
- Šipky nesoucí symbol M = připojena směs aminokyselin
- Čísla uvnitř kruhu = počet randomizovaných pozic a pevných pozic
- Dokončená knihovna (3/3) má tři pevné a tři smíšené pozice
- Čísla v šipkách = poměr rozdělení na OBOL procesu a pro připojení smíšených aminokyselin
- Každá kulička = 8000 peptidů
- 20 individuálních motivů



ŠKOLA MOLEKULÁRNÍCH BIOTECHNOLOGIÍ
LÉKAŘSKÉ NANOBIOTECHNOLOGIE

Děkuji Vám za pozornost

Ing. Michal Lebl, Dr.Sc.

m@5z.com

www.spyderinstitute.com



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ