

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

آنزیم‌های درمانی: عملکرد و پیامدهای بالینی

جلد اول

از سری کتاب‌های پیشرفت در پزشکی تجربی و زیست‌شناسی

جلد ۱۱۴۸^۱

نویسنده

نیکلاس لاپرو

مترجمین

زهرا امینی‌بیات

نازیلا سلیمانزاده

مریم بهبودی‌پور

یاسمن احمدیگی

سرشناسه	: لابر، نیکولائوس ای. Labrou, Nikolaos E.
عنوان و نام پدیدآور	: آنزیم‌های درمانی: عملکرد و پیامدهای بالینی / نویسنده [صحیح: ویراستار] نیکلاس لابر؛ مترجمین زهرا امینی‌بیات... [و دیگران]؛ ویراستار علمی زهرا امینی‌بیات؛ ویراستار لیلا اوجاقلو.
مشخصات نشر	: تهران: سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران، ۱۴۰۳ -
مشخصات ظاهری	: ج.: مصور، جدول.
فروست	: ... سری کتاب‌های پیشرفت در پزشکی تجربی و زیست‌شناسی؛ ۱۱۴۸.
شابک	: دوره: 7-7-94786-622-978؛ ج. 1: 4-8-94786-622-978؛ ج. 2: 1-9-94786-622-978
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
یادداشت	: عنوان اصلی: Therapeutic enzymes : functions and clinical implications, 2019.
یادداشت	: مترجمین زهرا امینی‌بیات، نازیلا سلیمانزاده، مریم بهبودی‌پور، یاسمن احمدبیگی.
یادداشت	: ج. ۲ (چاپ اول: ۱۴۰۳) (فیپا).
یادداشت	: کتابنامه.
یادداشت	: نمایه.
موضوع	: آنزیم‌ها -- مصارف درمانی
	Enzymes -- Therapeutic use
شناسه افزوده	: امینی بیات، زهرا، ۱۳۵۹ -، مترجم، ویراستار
شناسه افزوده	: سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران
رده بندی کنگره	: ۶۶۶RM
رده بندی دیویی	: ۳۵/۶۱۵
شماره کتابشناسی ملی	: ۹۶۵۰۳۷۷
اطلاعات رکورد کتابشناسی	: فیپا

سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران

آنزیم‌های درمانی: عملکرد و پیامدهای بالینی (جلد اول)

نویسنده: نیکلاس لابر

مترجمین: زهرا امینی‌بیات - نازیلا سلیمانزاده - مریم بهبودی‌پور - یاسمن احمدبیگی

ویراستار علمی: زهرا امینی بیات

ویراستار: فاطمه اوجاقلو

ناشر: سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران

نوبت چاپ: اول

تاریخ چاپ: تابستان ۱۴۰۳

شمارگان: ۵۰۰ جلد

شابک جلد اول: ۹۷۸-۶۲۲-۹۴۷۸۶-۸-۴

شابک دوره: ۹۷۸-۶۲۲-۹۴۷۸۶-۷-۷

ناظر چاپ و صحافی: شرکت پیشرو فناوری قائد

صفحه آرایی: موسسه نورا منادی فرهنگ

قیمت:

نشانی: احمدآباد مستوفی، بعد از میدان پارسا، خیابان انقلاب، خیابان شهید احسانی‌راد، صندوق

پستی: ۳۷۵۷۵ - ۱۱۵

تمام حقوق مادی این اثر اعم از چاپ، تکثیر، نسخه‌برداری، ترجمه و مانند این‌ها برای سازمان

پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران محفوظ است.

مقدمه مترجمان

امروزه عرصه داروهای زیستی به سرعت در حال گسترش است و موجودات زیستی و محصولات آن‌ها را برای کاربردهای درمانی مورد کاوش قرار داده و به کار می‌گیرد. آنزیم‌ها بیوکاتالیست‌های درخور توجهی هستند که سرعت واکنش‌های بیوشیمیایی را چند برابر می‌کنند. آن‌ها دارای چندین ویژگی خارق‌العاده، مانند پتانسیل کاتالیزوری بسیار زیاد و اختصاصیت بالای سوسترها هستند. این ویژگی‌های خارق‌العاده باعث بروز کاربردهای بالینی متنوعی برای این آنزیم‌ها شده است. آن‌ها به‌طور فزاینده‌ای برای درمان طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها، به‌تنهایی و در ترکیب با سایر درمان‌ها، به کار می‌روند. آنزیم‌های عملکردی را می‌توان از گیاهان، حیوانات یا میکروارگانیسم‌ها جدا کرد؛ همچنین پیشرفت‌های ۲۰ سال اخیر در زمینه فناوری زیستی منجر به ارائه انواع آنزیم‌های نو ترکیب و درمان‌های مؤثر جایگزینی آنزیم شده است.

درمان جایگزینی آنزیم به‌طور معمول برای جایگزینی آنزیم ازدست‌رفته یا دارای نقص در یک فرد مبتلا به سندرم کمبود آنزیم ارثی استفاده می‌شود. آنزیم ازدست‌رفته با تزریق آنزیمی که از بافت یا خون انسان یا حیوان خالص شده یا با تکنیک‌های نو ترکیب جدید تولید می‌شود، جایگزین می‌شود. به‌طور معمول، آنزیم برای نیمه‌عمر طولانی‌تر، فعالیت قوی‌تر، مقاومت در برابر تخریب یا هدف قرار دادن یک اندام، بافت یا نوع خاصی از سلول اصلاح می‌شود.

کتاب آنزیم‌های درمانی به پیشرفت‌های اخیر در مورد آنزیم‌های درمانی نو ترکیب و فناوری بالینی و دارویی آن‌ها پرداخته و مروری بر فرایند تولید، شناسایی، استراتژی‌های مهندسی و دارورسانی؛ همچنین کاربردهای بالینی چند آنزیم انتخابی به‌ویژه آنزیم آلکالین فسفاتاز و درمان هیپوفسفاتازی از طریق درمان جایگزینی آنزیم دارد.

با توجه به پیشرفت‌های چشمگیر دهه‌های اخیر در عرصه آنزیم‌های درمانی و درمان جایگزینی آنزیم در جهت جبران کمبود منابع به زبان فارسی در این موضوع

و کمک به جامعه پزشکی، دانشجویان علوم زیستی و دارویی، ترجمه این کتاب انجام گرفت. امید است که ترجمه فارسی این کتاب کمکی در راستای درک بهتر این عرصه باشد.

فهرست مطالب

مقدمه مترجمان	v
پیشگفتار	xvii

فصل اول: تولید و تخلیص آنزیم‌های درمانی

خلاصه	۳
۱-۱ مقدمه و تاریخچه	۵
۲-۱ آنزیم‌های درمانی: منابع و مهندسی آنزیم	۹
۳-۱ فرایندهای زیستی برای تولید آنزیم‌های درمانی	۱۷
۱-۳-۱ توسعه استراتژی‌های تخلیص	۲۳
۴-۱ تولید آنزیم‌های درمانی در مقیاس بزرگ	۳۵
۱-۴-۱ مرحله تخمیر/تولید	۳۶
۲-۴-۱ جداسازی و تخلیص محصول	۴۱
۳-۴-۱ فرمولاسیون آنزیم	۴۳
منابع	۴۵

فصل دوم: تولید آنزیم‌های درمانی توسط ترانس ژنز لنتی ویروس

خلاصه	۵۹
۱-۲ مقدمه	۶۳
۲-۲ تولید آنزیم‌های درمانی در کشت‌های سلولی حیوانی	۶۶
۱-۲-۲ استراتژی‌هایی برای دستیابی به سطح بالای بیان آنزیم‌های درمانی	۷۱
۲-۲-۲ ترانس ژنز لنتی ویروس در مقابل سایر روش‌های ترانس ژنز در کشت سلول حیوانی ..	۷۸
۳-۲-۲ کنترل کیفیت در ساخت رده سلولی با استفاده از وکتورهای لنتی ویروس به‌عنوان سیستم ترانس ژنز	۸۵
۴-۲-۲ تولید آنزیم‌های درمانی جهت درمان جایگزینی آنزیم لیزوزومی	۸۸
۳-۲ مطالعه موردی: تولید آلفا گالاکتوزیداز A نوترکیب انسانی فعال در سلول‌های سوسپانسیون CHO-K1	۹۶
۱-۳-۲ توسعه رده سلولی ρ GAL، همسانه‌سازی و تولید در بیوراکتور	۹۸

۱۰۰.....	۲-۳-۲ تخلیص $\rho\alpha\text{GAL}$
۱۰۴.....	۳-۳-۲ خصوصیات فیزیکوشیمیایی و بیوشیمیایی
۱۱۰.....	۴-۳-۲ جذب و موقعیت سلولی انواع $\rho\alpha\text{GAL}$
۱۱۲.....	۴-۲ نتیجه‌گیری
۱۱۴.....	منابع

فصل سوم: کنترل کیفیت و فرایند پایین‌دستی آنزیم‌های درمانی

۱۲۱.....	خلاصه
۱۲۵.....	۱-۳ مقدمه‌ای بر تولید آنزیم‌های درمانی
۱۲۵.....	۱-۱-۳ انواع آنزیم‌های درمانی
۱۲۸.....	۲-۱-۳ تولید آنزیم‌های درمانی
۱۳۰.....	۲-۳ فرایند پایین‌دستی آنزیم‌های درمانی
۱۳۰.....	۱-۲-۳ فرایند پایین‌دستی
۱۳۲.....	۲-۲-۳ عملیات واحد مورد استفاده در فرایند پایین‌دستی
۱۴۰.....	۳-۳ کنترل کیفیت آنزیم‌های درمانی
۱۴۰.....	۱-۳-۳ مقدمه‌ای بر کنترل کیفیت
۱۴۱.....	۲-۳-۳ انواع روش‌های کنترل کیفیت در آنزیم‌های درمانی
۱۵۵.....	۳-۳-۳ روش مدیریت چرخه حیات
۱۵۶.....	۴-۳ نمونه‌هایی از پردازش زیستی و QC آنزیم درمانی
۱۵۶.....	۱-۴-۳ تالی گلو سراز آلفا یا گلوکوسربروزیداز
۱۵۹.....	۲-۴-۳ ال-آسپارژیناز/رونینیا کریزانتیمی
۱۶۳.....	۳-۴-۳ آسفوتاز آلفا
۱۶۵.....	۴-۴-۳ چشم‌انداز آینده: محصولات جدید
۱۶۶.....	۵-۳ نتیجه‌گیری
۱۶۷.....	منابع

فصل چهارم: کریستالوگرافی اشعه ایکس در تعیین خصوصیت ساختار-عملکرد

آنزیم‌های درمانی

۱۷۶.....	خلاصه
۱۷۹.....	۱-۴ مقدمه
۱۸۰.....	۲-۴ آنزیم درمانی در اختلالات متابولیک
۱۸۰.....	۱-۲-۴ فنیل کتونوری

۱۸۲.....	۲-۲-۴ سندرم مورکیو
۱۸۴.....	۳-۲-۴ سندرم سان فیلیپو A
۱۸۵.....	۴-۲-۴ بیماری پمپ
۱۸۸.....	۵-۲-۴ سندرم ماروتو-لامی
۱۸۹.....	۶-۲-۴ بیماری گوچر
۱۹۲.....	۷-۲-۴ بیماری فابری
۱۹۳.....	۸-۲-۴ بیماری کرابه
۱۹۵.....	۹-۲-۴ سندرم هانتز
۱۹۷.....	۱۰-۲-۴ سندرم هورلر
۱۹۸.....	۱۱-۲-۴ سندرم اسلای
۱۹۹.....	۳-۴ درمان سرطان
۲۰۰.....	۱-۳-۴ ال - آسپاراژیناز
۲۰۳.....	۲-۳-۴ آرژنین دایمیناز
۲۰۵.....	۳-۳-۴ پیش دارو درمانی آنزیم متصل به آنتی بادی (ADEPT)
۲۰۶.....	۴-۴ فیروز کیستیک (CF)
۲۰۶.....	۵-۴ بیماری های قلبی عروقی
۲۰۷.....	۱-۵-۴ فعال کننده های پلاسمینوژن
۲۰۹.....	۲-۵-۴ آنزیم های شبه پلاسمین
۲۱۱.....	۶-۴ آنزیم های تخریب کننده آمیلوئید بتا در بیماری آلزایمر
۲۱۲.....	۷-۴ حذف نیکوتین
۲۱۴.....	۸-۴ نتیجه گیری و چشم انداز آینده
۲۱۵.....	منابع

فصل پنجم: کاربرد فلورسنس در مطالعه آنزیم های درمانی

۲۲۴.....	خلاصه
۲۲۷.....	۱-۵ مقدمه ای بر خلاصه ای از آنزیم های درمانی
۲۲۸.....	۲-۵ تاریخچه ای خلاصه درباره طیف سنجی فلورسنس
۲۲۹.....	۳-۵ کاربرد طیف سنجی فلورسنس در مطالعه آنزیم های درمانی
۲۳۰.....	۱-۳-۵ ردیابی فلورسنس
۲۳۵.....	۲-۳-۵ FRET
۲۳۷.....	۳-۳-۵ خاموشی فلورسنس
۲۳۹.....	۴-۳-۵ قطبش فلورسنس

۴-۵	نتیجه‌گیری	۲۴۱
منابع		۲۴۲

فصل ششم: ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی کلیدی مؤثر بر خصوصیات ADME پروتئین‌های درمانی

خلاصه		۲۴۶
۱-۶ مقدمه		۲۴۹
۲-۶ تأثیر خصوصیات فیزیکوشیمیایی بر جذب		۲۵۰
۱-۲-۶ وزن مولکولی و اندازه		۲۵۰
۲-۲-۶ بار مولکولی		۲۵۳
۳-۲-۶ فراهمی زیستی		۲۵۳
۳-۶ تأثیر خصوصیات فیزیکوشیمیایی بر توزیع		۲۵۴
۱-۳-۶ وزن مولکولی و اندازه		۲۵۴
۲-۳-۶ بار مولکولی		۲۵۵
۳-۳-۶ ساختار اولیه و مرتبه بالاتر		۲۵۵
۴-۳-۶ سایر فاکتورها		۲۵۶
۴-۶ تأثیر فاکتورهای فیزیکوشیمیایی بر حذف		۲۵۷
۱-۴-۶ وزن و اندازه مولکولی		۲۵۷
۲-۴-۶ بار		۲۵۸
۳-۴-۶ حذف مواد دارویی مبتنی بر آنتی‌بادی		۲۵۹
۴-۴-۶ ساختار اولیه		۲۶۰
۵-۴-۶ تأثیر pI بر حذف وابسته و غیر وابسته به FcRn		۲۶۲
۶-۴-۶ موقعیت‌یابی دارو با واسطه هدف (TMDD)		۲۶۳
۷-۴-۶ گلیکوزیلاسیون		۲۶۳
۵-۶ ایمونونویسیسته و آنتی‌بادی‌های ضد دارو (ADA)		۲۶۴
۶-۶ شناسایی خصوصیات فیزیکوشیمیایی مؤثر بر ADME پروتئین‌های درمانی		۲۶۵
۱-۶-۶ ساختار		۲۶۵
۲-۶-۶ اندازه و خودتجمعی		۲۶۶
۳-۶-۶ بار مولکولی		۲۶۷
۴-۶-۶ برهمکنش پروتئین-پروتئین		۲۶۷
۷-۶ نتیجه‌گیری		۲۶۷
منابع		۲۶۹

فصل هفتم: پایداری آنزیم‌های درمانی: چالش‌ها و پیشرفت‌های اخیر

۲۷۸.....	خلاصه
۲۸۲.....	۱-۷ مقدمه
۲۸۲.....	۱-۱-۷ سرطان
۲۸۴.....	۱-۷-۲ نارسایی‌های متابولیک موروثی
۲۸۶.....	۱-۷-۳ آنزیم‌های فیبرینولیتیک و آنتی کوآگولانت
۲۸۷.....	۱-۷-۴ بیماری‌های عفونی
۲۸۸.....	۱-۷-۵ دبریدمان سوختگی
۲۸۹.....	۱-۷-۶ یاوران گوارشی
۲۸۹.....	۲-۷ چرا آنزیم‌های مصرف شده در بدن ناپایدار هستند؟
۲۹۱.....	۱-۷-۲ مصرف خوراکی
۲۹۲.....	۲-۷-۲ ایمونوژنیسیته داروهای آنزیمی
۲۹۳.....	۲-۷-۳ دما و غلظت نمک
۲۹۴.....	۲-۷-۴ تجزیه پروتئین
۲۹۵.....	۲-۷-۵ متابولیسم و حذف
۲۹۵.....	۳-۷ اساس شیمیایی پایداری
۲۹۶.....	۴-۷ افزایش پایداری آنزیم
۲۹۶.....	۱-۴-۷ اصلاح عملکردی
۲۹۹.....	۲-۴-۷ فرمولاسیون
۳۰۱.....	۵-۷ خصوصیات تحلیلی آنزیم‌های درمانی
۳۰۳.....	۱-۵-۷ ابزارهای شناسایی تحلیلی
۳۰۶.....	۲-۵-۷ ابزار شناسایی عملکردی
۳۰۸.....	۶-۷ چشم‌اندازهای آینده
۳۰۸.....	۷-۷ نتیجه‌گیری
۳۰۹.....	منابع

فصل هشتم: رویکردهای مهندسی در آنزیم‌های درمانی خوراکی به منظور افزایش

پایداری و فعالیت آن‌ها

۳۲۰.....	خلاصه
۳۲۵.....	۱-۸ مقدمه
۳۲۶.....	۲-۸ آنزیم‌های خوراکی یک دسته خاص از پروتئین‌های درمانی هستند
۳۲۶.....	۱-۲-۸ تجویز خوراکی و فیزیولوژی دستگاه گوارش

۳۳۰.....	۲-۲-۸ چالش‌های تجویز خوراکی آنزیم‌های درمانی.....
۳۳۲.....	۳-۸ استراتژی‌های مهندسی آنزیم‌های خوراکی که مستقیماً در دستگاه گوارش مؤثر هستند.....
۳۳۵.....	۱-۳-۸ پگیلاسیون آنزیم‌ها.....
۳۴۰.....	۲-۳-۸ مقایسه PEG با سایر پلیمرها.....
۳۴۲.....	۳-۳-۸ پلیمرهای متاکریلات.....
۳۴۹.....	۴-۸ استراتژی‌های فرمولاسیون برای آنزیم‌های خوراکی که مستقیماً در دستگاه گوارش مؤثر هستند.....
۳۴۹.....	۱-۴-۸ میکروذرات، ماکروپورها و نانو هسته‌ها.....
۳۵۲.....	۲-۴-۸ رویکردهای هیدروژل.....
۳۵۴.....	۳-۴-۸ سایر رویکردها.....
۳۵۵.....	۵-۸ ارتباط بالینی و دارویی اصلاحات آنزیم.....
۳۵۹.....	منابع.....

فصل نهم: آنزیم‌ها در درمان متابولیکی ضد سرطان

۲۷۸.....	خلاصه.....
۳۷۱.....	۱-۹ مقدمه.....
۳۷۱.....	۱-۱-۹ سرطان و درمان سرطان.....
۳۷۲.....	۲-۱-۹ متابولیسم سرطان و وابستگی‌ها.....
۳۷۶.....	۲-۹ فعالیت‌های آنزیمی.....
۳۷۶.....	۱-۲-۹ ال - آسپاراژیناز.....
۳۸۱.....	۲-۲-۹ آنزیم‌های تجزیه‌کننده آرژنین.....
۳۸۶.....	۳-۲-۹ ال - متیونیناز.....
۳۹۰.....	۴-۲-۹ ال - گلوتامیناز.....
۳۹۳.....	۵-۲-۹ گلیسین اکسیداز.....
۳۹۶.....	۶-۲-۹ سرین دامیناز.....
۳۹۸.....	۷-۲-۹ پرولین دامیناز.....
۴۰۰.....	۸-۲-۹ تیروزین آمینوترانسفراز.....
۴۰۲.....	۳-۹ مسائل باز.....
۴۰۳.....	۴-۹ چشم‌اندازها.....
۴۰۳.....	۵-۹ نتیجه‌گیری.....
۴۰۵.....	منابع.....

فهرست اشکال

- شکل ۱-۱: مروری بر یک طرح تولید تعمیم یافته برای آنزیمهای درمانی ۲۹
- شکل ۱-۲: تولید وکتورهای لنتی ویروس و ترانسفکشن سلول ۸۱
- شکل ۲-۲: کشت (A) P3G2 و (ب) P3E8 در بیوراکتور ۱ لیتری در حالت پرفیوژن ۱۰۰
- شکل ۲-۳: SDS-PAGE نمونه‌های مراحل مختلف فرایند تخلیص (A) rhαGALP3G2 و (ب) rhαGAL-P3E8 ۱۰۲
- شکل ۲-۴: تجزیه و تحلیل کروماتوگرافی مایع فاز معکوس C4 با کارایی بالا (C4 RP-HPLC)، به ترتیب فابرازایم و rhαGAL-P3G2 و rhαGAL-P3E8 ۱۰۳
- شکل ۲-۵: (A) پروفایل‌های ایزوالکتریک فوکوسینگ به ترتیب برای فابرازایم (F)، rhαGAL-P3G2 و rhαGAL-P3E8. خط محدوده pH مورد استفاده را نشان می‌دهد. (ب) پایداری فابرازایم، rhαGAL-P3G2 و rhαGAL-P3E8 به دنبال قرار گرفتن در معرض پلاسمای انسانی در شرایط آزمایشگاهی ۱۰۶
- شکل ۲-۶: به ترتیب ترکیب مونوساکاریدی فابرازایم، rhαGAL-P3G2 و rhαGAL-P3E8 ۱۰۸
- شکل ۲-۷: تجزیه و تحلیل N-گلیکان‌های طبیعی نشاندار شده با 2-AB، فابرازایم، rhαGAL-P3G2 و rhαGAL-P3E8 به ترتیب توسط WAX-HPLC. N-گلیکان‌های نشاندار شده با 2-AB بر اساس بار آن‌ها جدا شدند ۱۰۹
- شکل ۲-۸: (A) میکروسکوپ فلورسانس برای مطالعه موقعیت درون سلولی rhαGAL ۱۱۱
- شکل ۳-۱: فرایند تولید آنزیم درمانی ۱۲۹
- شکل ۳-۲: جریان کار معمول در DSP پروتئین درمانی ۱۳۲
- شکل ۳-۳: نمونه‌ای از نقشه برداری پپتید کروماتوگرام UV ۱۴۴
- شکل ۳-۴: ساختار کریستالی ABG انسان ۱۵۶
- شکل ۳-۵: ساختار کریستالی ال-آسپارژیناز اروینیا کریزانتیمی ۱۶۰
- شکل ۳-۶: فرایند تولید ال-آسپارژیناز اروینیا کریزانتیمی (Erwinase®) ۱۶۱
- شکل ۳-۷: تجزیه و تحلیل SDS-PAGE، Erwinase® در مراحل حد واسط و DS (مواد دارویی) (Gervais et al. 2013) ۱۶۲
- شکل ۳-۸: ساختار آسفوتاز آلفا ۱۶۴
- شکل ۱-۴: تصویر شماتیک جهش یافته دوتایی (PDB id 3czo) ۱۸۲.AvPAL C503S/C565S ۱۸۲

- شکل ۴-۲: تصویر شماتیک (PDB id 4fdi). GALNS ۱۸۳
- شکل ۴-۳: تصویر شماتیک (PDB id 4mhx). SGSH ۱۸۴
- شکل ۴-۴: تصویر شماتیک rhGAA در ترکیب با NAC (SC2) در سیستم نامگذاری PDB؛ (PDB id 5nn4) ۱۸۷
- شکل ۴-۵: ساختار کریستالی N-استیل گالاکتوزامین-۴-سولفاتاز انسانی (PDB id 1fsu) ۱۸۹
- شکل ۴-۶: ساختار کریستالی GCCase (PDB id 2j25, B-subunit) ۱۹۲
- شکل ۴-۷: ساختار کریستالی α -Gal A در کمپلکس با DGJ (PDB id 3s5y) ۱۹۳
- شکل ۴-۸: ساختار کریستالی GALC در کمپلکس با آزا-گالاکتوفاگومین (AGK; PDB id 4ufi) ۱۹۶
- شکل ۴-۹: ساختار کریستالی IDS انسان (PDB id 5fq1) ۱۹۶
- شکل ۴-۱۰: ساختار کریستالی ال ایدورونیداز در کمپلکس با اسید ایدورونیک (IDR) ۱۹۸
- شکل ۴-۱۱: ساختار کریستالی تترامر ال-آسپارژیناز اروینیا کریزانتی (ErA) با وضوح $1/0 \text{ \AA}$ (PDB id 1o7j) ۲۰۱
- شکل ۴-۱۲: ساختار کریستالی کمپلکس tPA-PAI-1 (PDB id 5brr) ۲۰۸
- شکل ۴-۱۳: ساختار کریستالی NicA2 سودوموناس پوتیدا (PDB id 3nho) ۲۱۳
- شکل ۵-۱: GFP و انواع آن ۲۳۳
- شکل ۵-۲: رنگ‌های فلورسانس کوچک مولکول و حداکثر طول موج تحریک و انتشار آن‌ها ۲۳۳
- شکل ۶-۱: تحلیل آماری تأثیر وزن مولکولی بر Tmax پروتئین‌های درمانی تأیید شده توسط FDA ۲۵۱
- شکل ۶-۲: میزان جذب انواع مختلف داروهای انسولین تأیید شده با تمایل دیمیرزاسیون متفاوت ۲۵۳
- شکل ۶-۳: ارزیابی تأثیر وزن مولکولی بر فراهمی زیستی پروتئین‌های درمانی تأیید شده توسط FDA ۲۵۴
- شکل ۶-۴: نیمه‌عمر پروتئین‌های درمانی غیر آنتی‌بادی (نارنجی) در مقابل بخش (های) کامل یا mAb (آبی) ۲۵۶
- شکل ۶-۵: ارتباط بین خصوصیات پروتئین و تأثیر آن‌ها بر ADME ۲۶۶
- شکل ۷-۱: کاربردهای آنزیم‌های درمانی ۲۸۳
- شکل ۸-۱: نمای کلی دستگاه گوارش انسان و مرتبط‌ترین اندام‌ها جهت هضم غذا؛ معده، دوازدهه و روده ۳۲۷
- شکل ۸-۲: تصویر شماتیک کونژوگاسیون پلیمر بر سطح آنزیم‌های تجویز شده از مسیر خوراکی ۳۳۳
- شکل ۸-۳: تصویر شماتیک انواع پلیمرها و معماری جهت عامل دار کردن سطح آنزیم‌ها ۳۳۴
- شکل ۸-۴: پایداری TM-AVPAL پگیله‌شده تحت شرایط مختلف GI شبیه‌سازی شده ۳۳۹
- شکل ۸-۵: نمای کلی اصل مهندسی پروتئین مبتنی بر پلیمر PBPE ۳۴۳
- شکل ۸-۶: تصویر شماتیک رفتار پلیمرها با معماری مختلف که روی سطح یک آنزیم مدل

- کونژوگه شده‌اند..... ۳۴۷.....
- شکل ۹-۱: بروز سرطان و مرگ‌ومیر در سال ۲۰۱۲ (CRUK)..... ۳۷۱.....
- شکل ۹-۲: ال-آسپارژیناز (ASNase)..... ۳۷۷.....
- شکل ۹-۳: آرژنین دکربوکسیلاز (ADC)..... ۳۸۲.....
- شکل ۹-۴: آرژیناز I (ARGase I)..... ۳۸۲.....
- شکل ۹-۵: آرژنین دیمیناز (ADI)..... ۳۸۳.....
- شکل ۹-۶: ال-متیونیناز (MGL)..... ۳۸۷.....
- شکل ۹-۷: گلوتامیناز (GL)..... ۳۹۱.....
- شکل ۹-۸: گلوتامیناز/آسپارژیناز (GA)..... ۳۹۲.....
- شکل ۹-۹: گلیسین اکسیداز (GO)..... ۳۹۵.....
- شکل ۹-۱۰: سرین دامیناز (SDH)..... ۳۹۷.....
- شکل ۹-۱۱: پرولین دهیدروژناز (PRODH/POX)..... ۳۹۸.....
- شکل ۹-۱۲: تیروزین ترانس آمیناز (TAT)..... ۴۰۱.....

فهرست جداول

جدول ۱-۱: مروری بر کاربردهای کنونی آنزیم‌های درمانی.....	۶
جدول ۱-۲: نمونه‌هایی از رویکردهای مهندسی مختلف برای تولید آنزیم‌های درمانی جهش‌یافته با خواص بهبودیافته.....	۱۴
جدول ۱-۳: نام، خواص و میزبان تولیدکننده برخی از آنزیم‌های درمانی مشابه انسانی مورد تأیید FDA.....	۲۶
جدول ۱-۴: نمونه‌هایی از استراتژی‌های تخلیص برای جداسازی و شناسایی آنزیم‌های درمانی نوترکیب، در سیستم‌های مختلف بیان.....	۳۳
جدول ۱-۲: خلاصه خالص‌سازی rhaGAL-P3G2	۱۰۲
جدول ۲-۲: خلاصه خالص‌سازی rhaGAL-P3E8	۱۰۳
جدول ۱-۳: آنزیم‌های درمانی منتخب با اهمیت صنعتی.....	۱۲۷
جدول ۲-۳: انواع ماتریس‌های کروماتوگرافی جهت تولید آنزیم‌های درمانی.....	۱۳۶
جدول ۳-۳: انواع ناخالصی و تکنیک‌های اندازه‌گیری مرتبط.....	۱۴۵
جدول ۱-۵: خلاصه‌ای از کاربردهای تکنیک‌های فلورسنت در مطالعات آنزیم‌های درمانی.....	۲۳۰
جدول ۱-۷: برخی از آنزیم‌های درمانی مهم، عملکرد و کاربردهای آن‌ها.....	۲۹۰
جدول ۲-۷: روش‌هایی برای بهبود پایداری آنزیم‌های درمانی.....	۳۰۱
جدول ۱-۸: ترکیب مایعات گوارشی و زمان ماند در بخش‌های مختلف GI.....	۳۲۷
جدول ۲-۸: استراتژی‌های مهندسی موفق در آنزیم‌های خوراکی تحت ارزیابی پیش‌بالینی.....	۳۵۶
جدول ۱-۹: وابستگی تومور به آمینو اسیدها.....	۳۷۴