

SBRCより

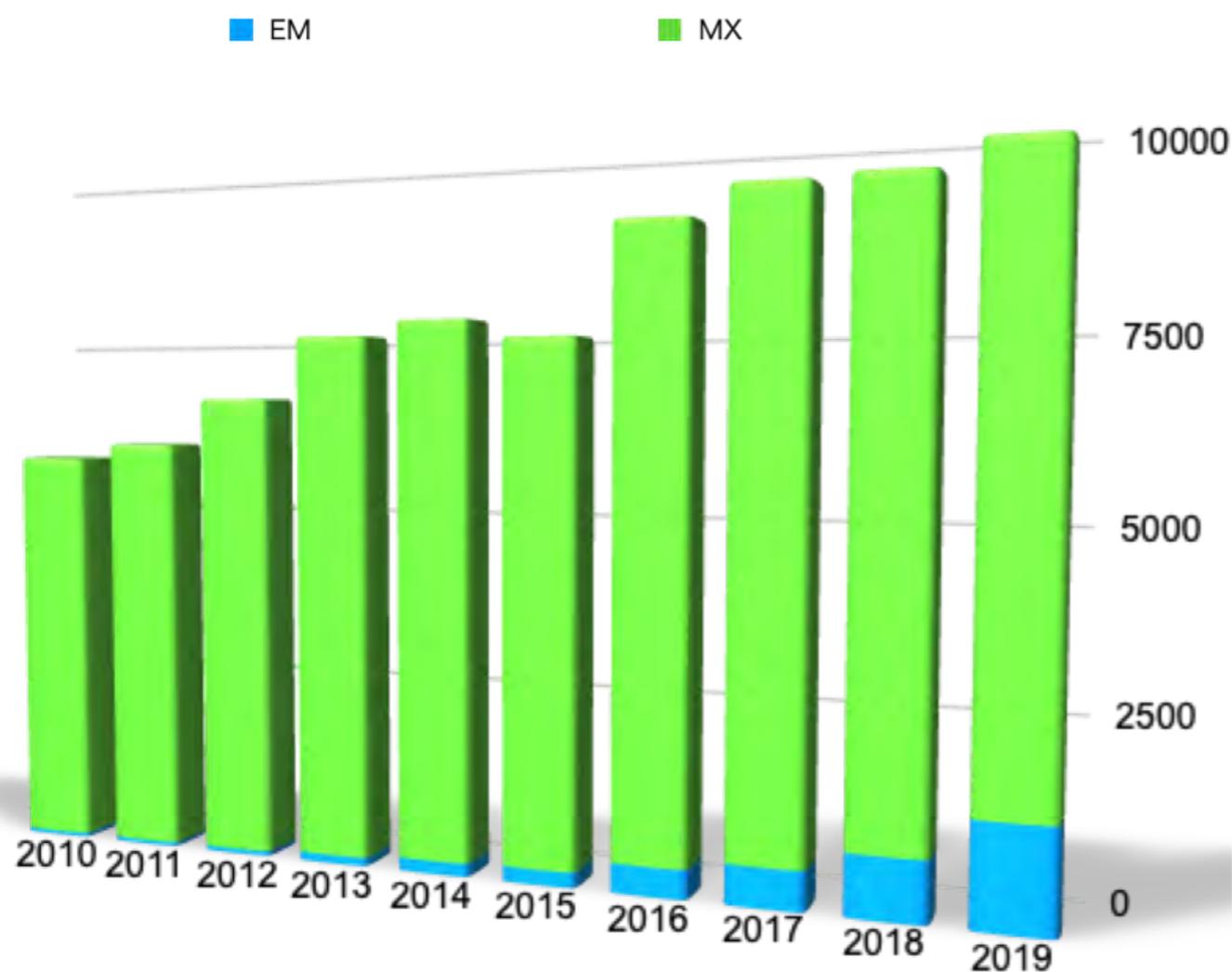
コロナ禍におけるSBRCと今後

20210315 千田俊哉

構造生物学の動向

構造研究の世界動向

PDB座標等の公開数はこの2010年と2019年を比較すると、全体では、1.7倍程度になっている。特にアジア地域とヨーロッパ地域の伸びが大きい。構造情報の生物分野への浸透が見て取れる結果となった。



	2010	2019
アジア	810	2,494
北米	3,257	3,758
ヨーロッパ	1,731	3,869
日本	517	621

SBRCのユーザー数

	MX G-type (group)	PDIS/BINDS (group)	Industry	SAXS (Proposals)	CryoEM (group)	SUM
2014	146	23	11	41	0	221
2015	134	21	12	41	0	208
2016	126	26	12	48	0	212
2017	146	22	13	44	0	225
2018	132	17	15	52	35	251
2019	116	15	15	54	37	237

自動化をさらに進めて、新規グループを取り込んでいきたい

この1年

SBRC ISAC

2020.02.14

- Alex Wlodawer博士
(National Cancer
Institute (Frederick, US))
- 良い評価を頂きました。

<https://www2.kek.jp/imss/pf/about/sac/IMSS-SACsummary200214.pdf>

(物構研のHPの「物構研とは」、のタブ
のところの評価報告書のところにPDFが
置いてあります)



Structural Biology Research Center (SBRC) Science Advisory Committee Summary February 14, 2020

Advisor:

Alexander Wlodawer, Ph.D.
Chief, Macromolecular Crystallography Laboratory,
National Cancer Institute (NCI),
Frederick, MD, USA

Covid-19 と SBRC

- 4月、5月在宅勤務＋クライオ電顕shutdown
- 第一期PF運転中止（6月に2週間のみ運転）
- その後は、ほぼ平常に戻る
- Remote化、全自動化を推進！（全体の7割）
- SARS-CoV-2関連のプロジェクトを優遇します

来年度の予定

構造生物棟新営（クライオ電顕棟）

クライオ電顕の支援、精製、結晶化の支援など、wet関係の環境が改善する予定。より幅広い支援が可能となると思われるので、完成の暁にはドンドン利用して下さい。

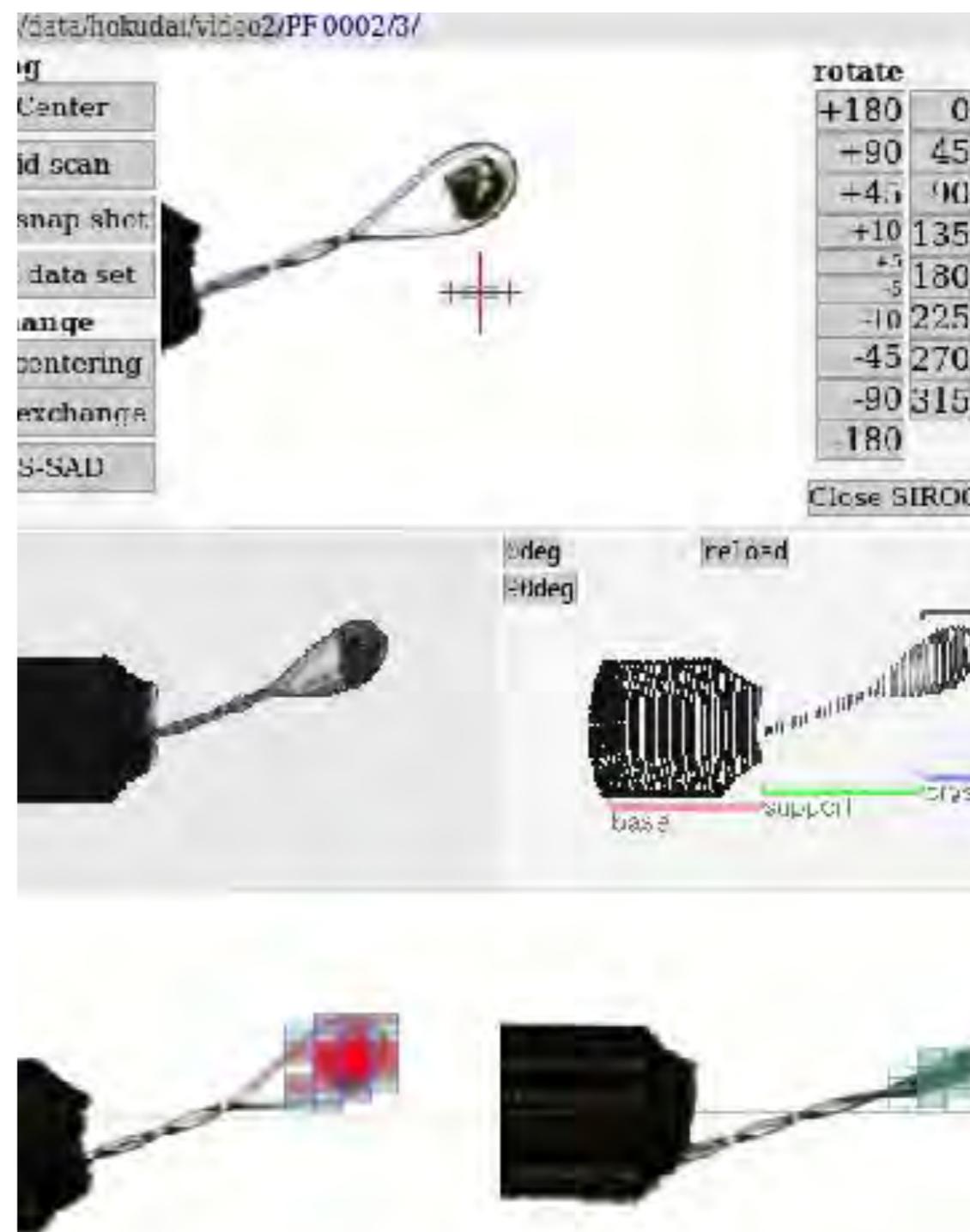
クライオ電顕 Falcon 4（新型の電顕用検出器）導入！

測定速度は現在の6倍！スループットの向上が見込まれます。
結晶化しないサンプルがあれば、BINDSを通じて相談を！

MX, BioSAXS, CryoEM

全自動

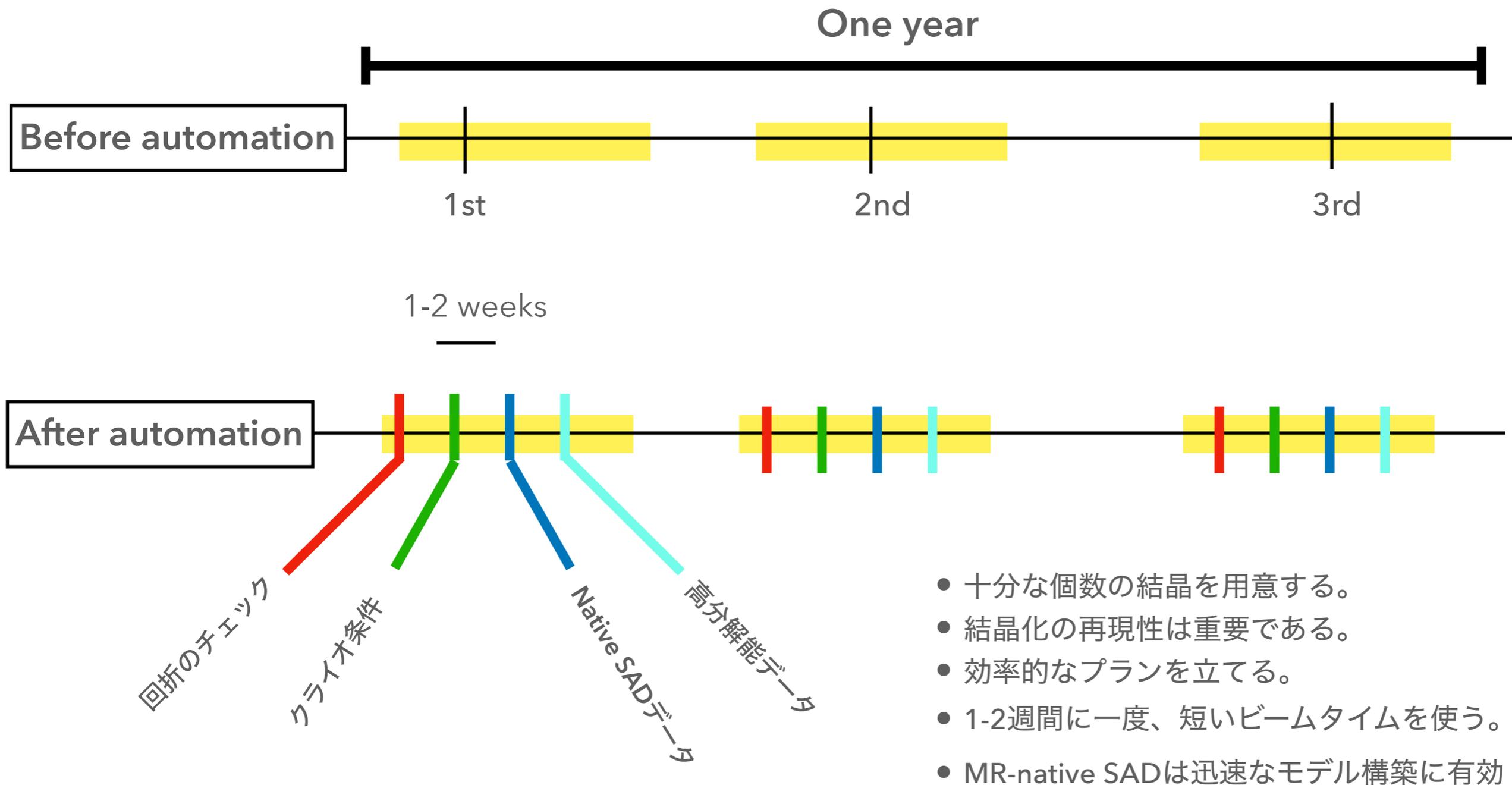
- 全自動測定 好き嫌い？
- データの質は変わらない
- ユーザー側の準備は変える必要がある
- 測定スケジュールも変える
- 全自動で構造決定できるものもある。できないものもある。
- 開発に協力を！積極的に使うことが開発への協力になります。



リモートの方が快適！



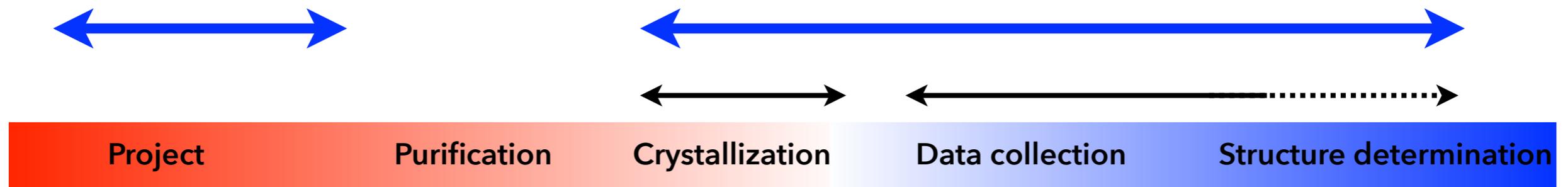
新しい測定スケジュール



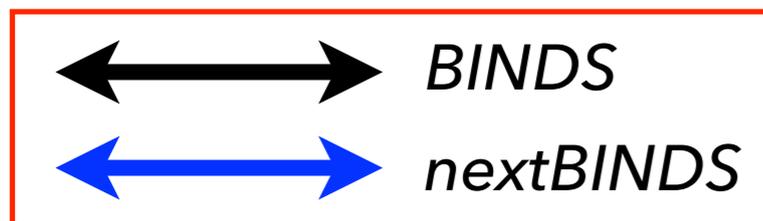
多くのデータは全自動で収集できる

本物の全自動に向けて

Project manager



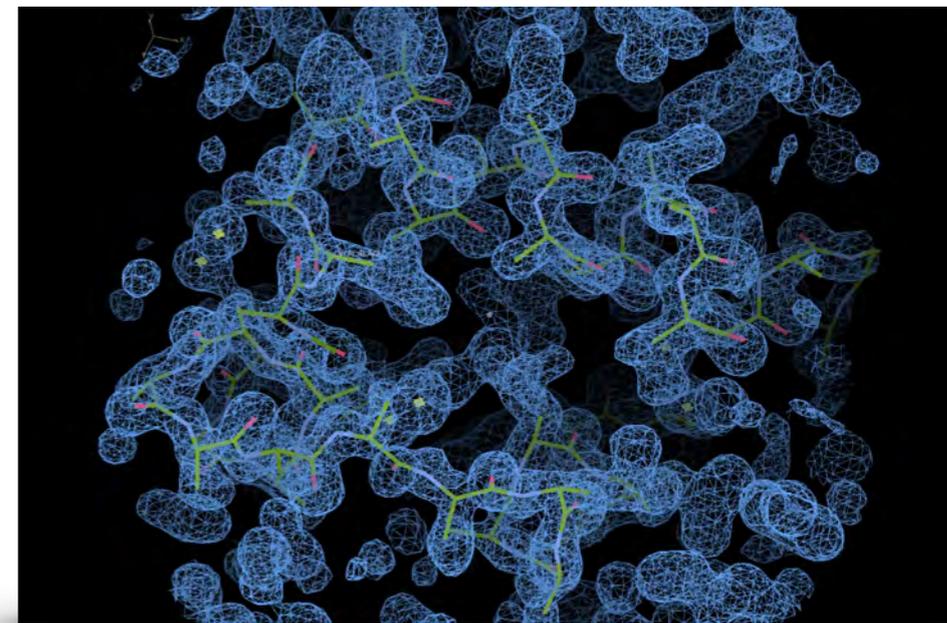
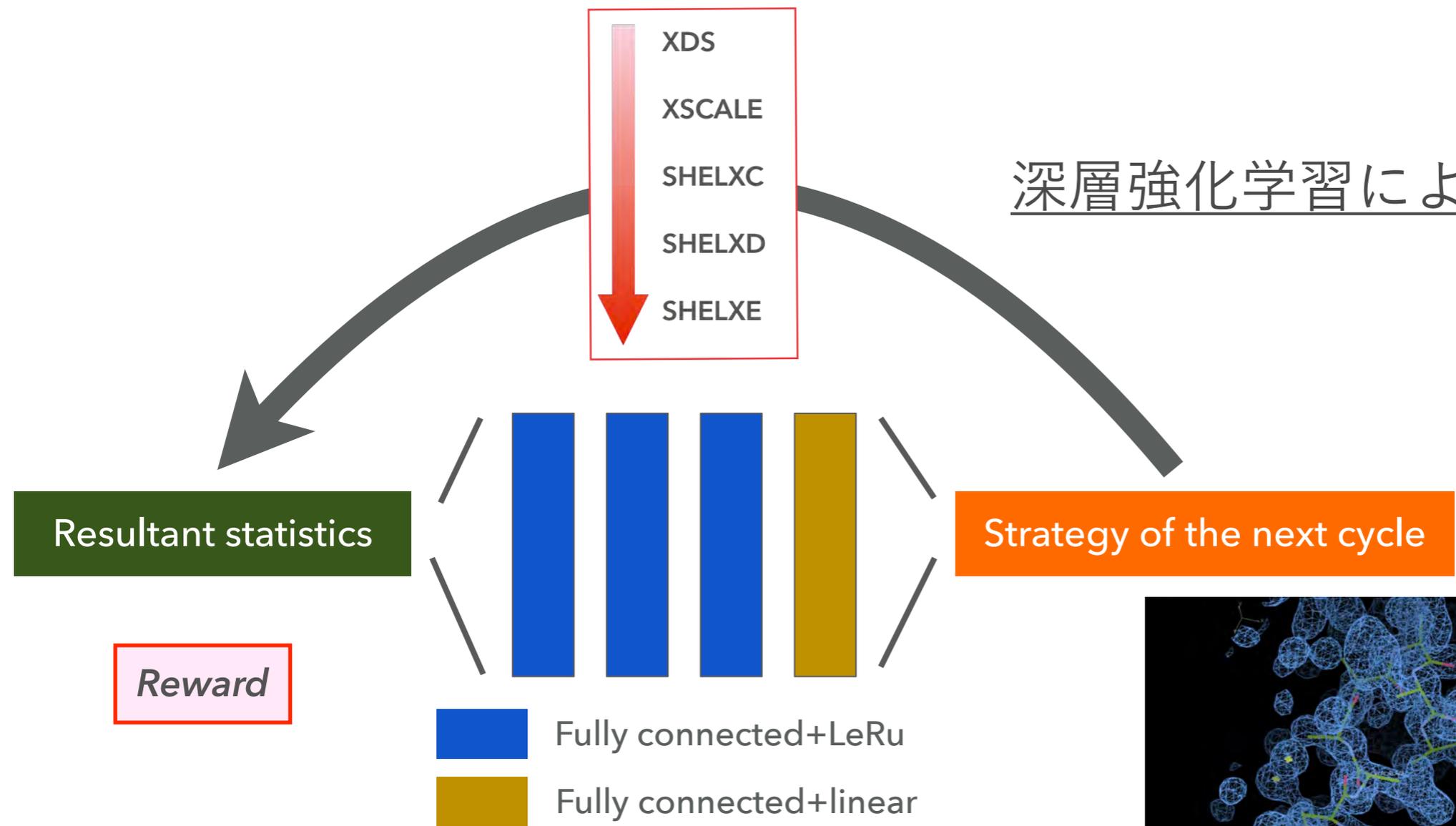
In situ



達成されたら、みなさんどうしますか？

結晶構造解析をするコンピュータ

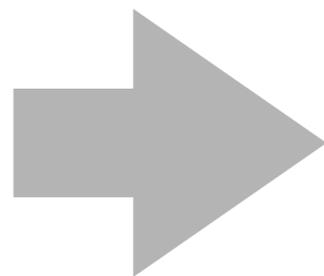
深層強化学習による構造解析



空いた時間でScienceを進めよう！



計算と実験が忙しい。。。



リラックスする時間があればいい考えが！

色々なこと

- Biologyですか？結晶学ですか？（両方知って欲しいけど…）
- 結晶学、分子科学也大歓迎です。別に生物学でなくても。。。
- 自動化が進んだから教育できない、ということはない。**ただし、自動化時代に相応しい教育**（教育の内容）を考える必要がある。

- 申請書の書き方もよく考えて！

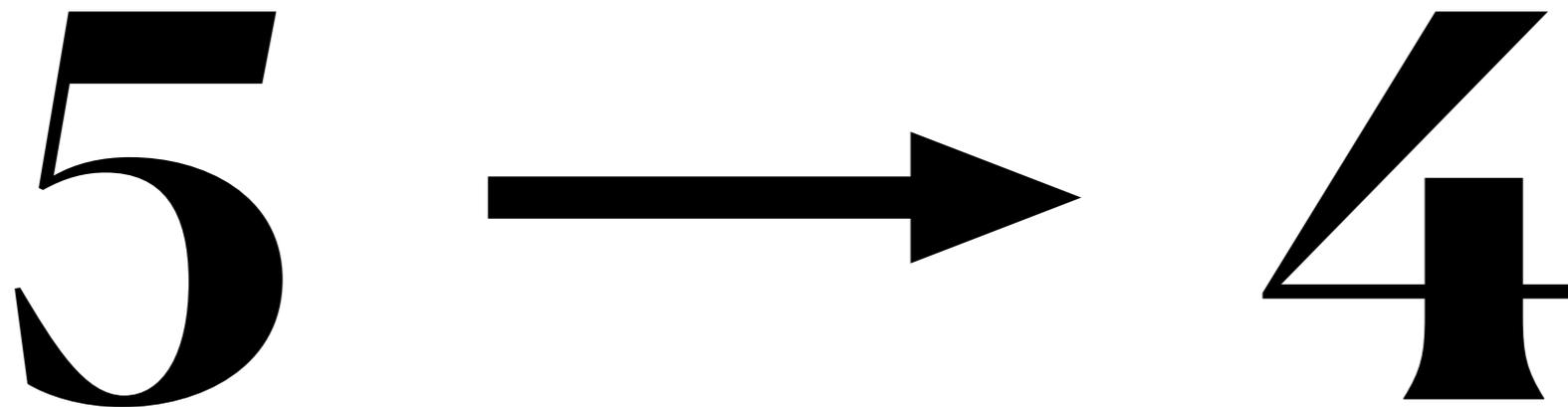
（申請者）「タンパク質Aは、ガンの発生に関係する。なので、創薬を目指してAの解析をすることにした」

（評価者）「創薬って本当かあ〜？」

共同研究体制も含めてゴールに到達する道筋がわかるように記載してもらえると評価が高いかも。

- 結晶の有無ははっきりと書いて下さい。エクセル表はキチンと埋めて下さい。結晶が全くないものは、ある程度評価は低くなります（これは仕方ない）。あと、セコイ書き方はわかるし（審査員は経験豊富な同業者です）効果はありません。

BLの再整備計画

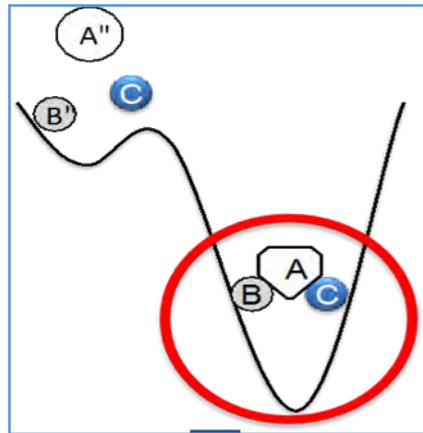


決定ではありません。検討中の段階です。

個から多へ、静から動へ

物理化学量と構造を結ぶBioSAXS

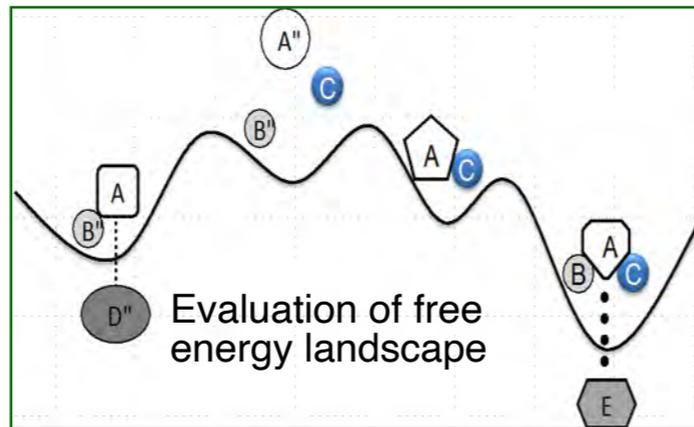
多成分解析に向けて



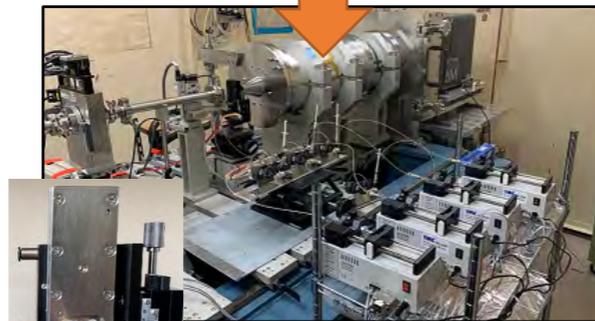
Stable ($K_d < \sim \text{nmol}$)



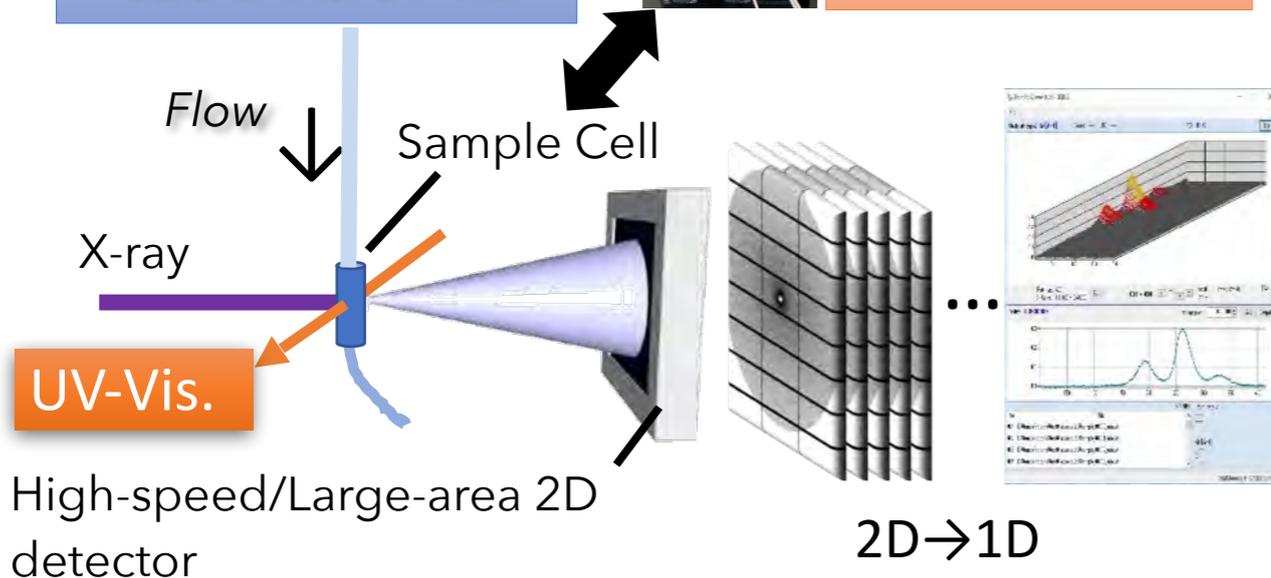
SEC-SAXS/UV-Vis.



Unstable ($K_d > \mu\text{mol}$)

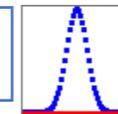


μfluidic Titration-SAXS

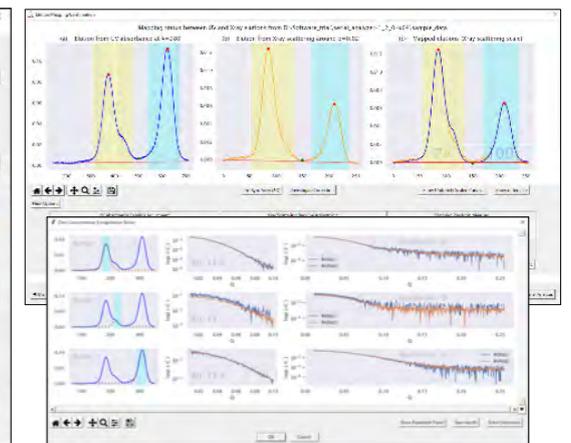


Intelligent automatic analysis software using the information science

SEC-SAXS



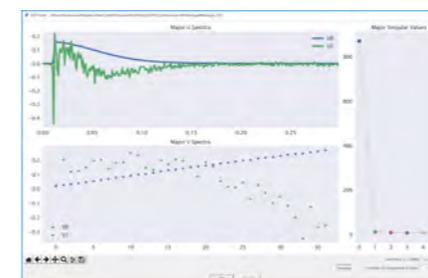
Serial Analyzer 1.3.1



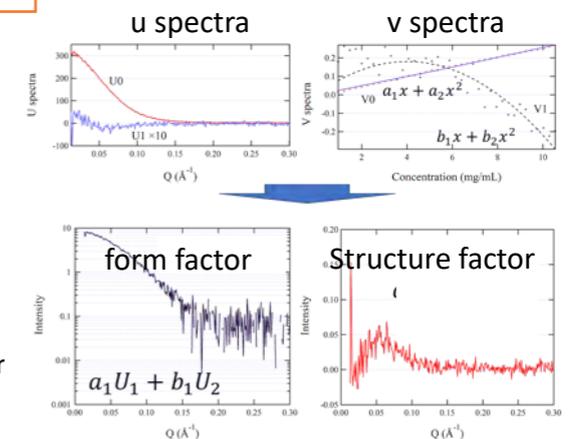
Matrix optimization, Conjugate gradient method, Singular Value Decomposition(SVD), etc...

Titration-SAXS

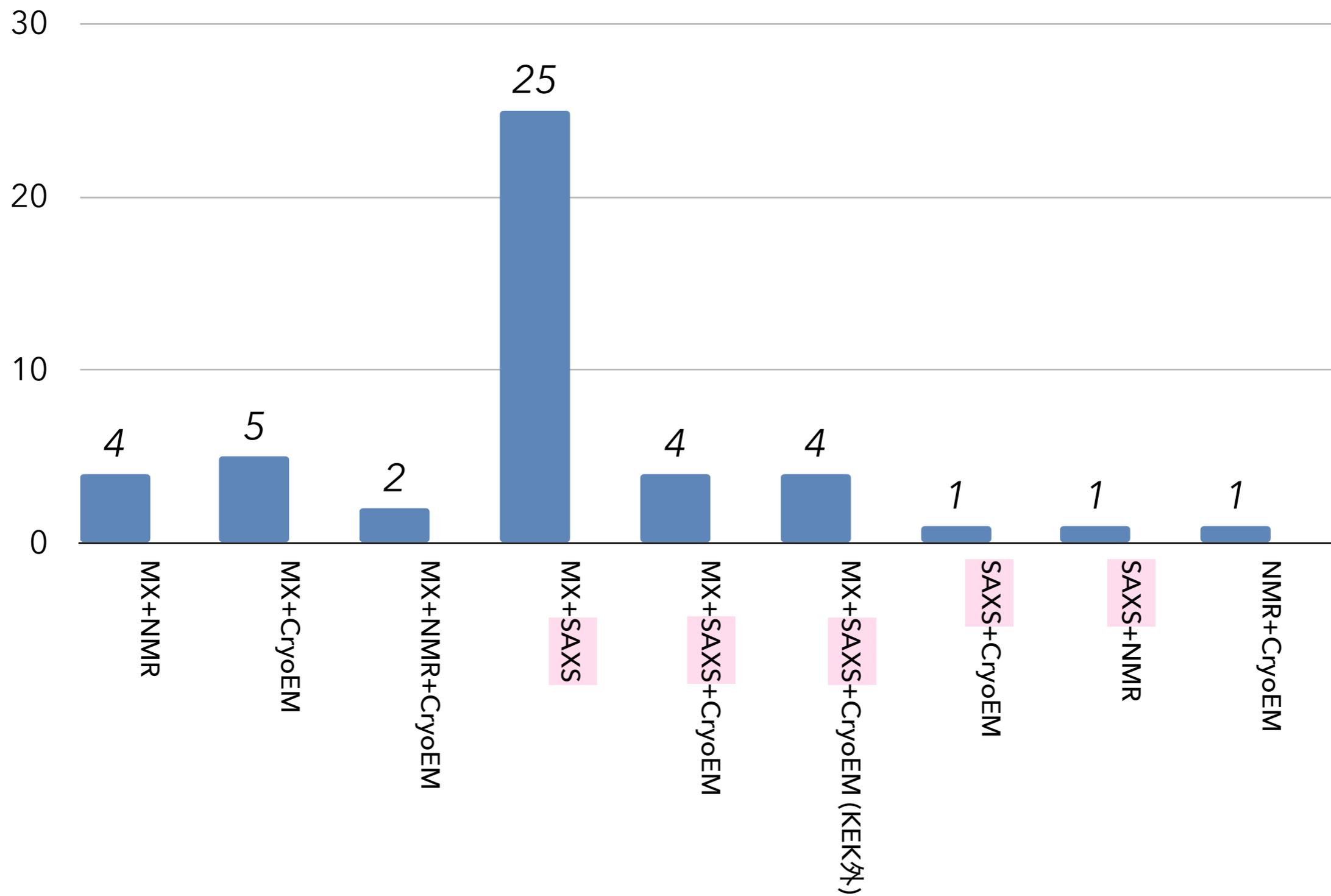
Component decomposition analysis using SVD



Reconstruction of scattering profile of each component based on SVD (under development)



相関構造解析の要 BioSAXS

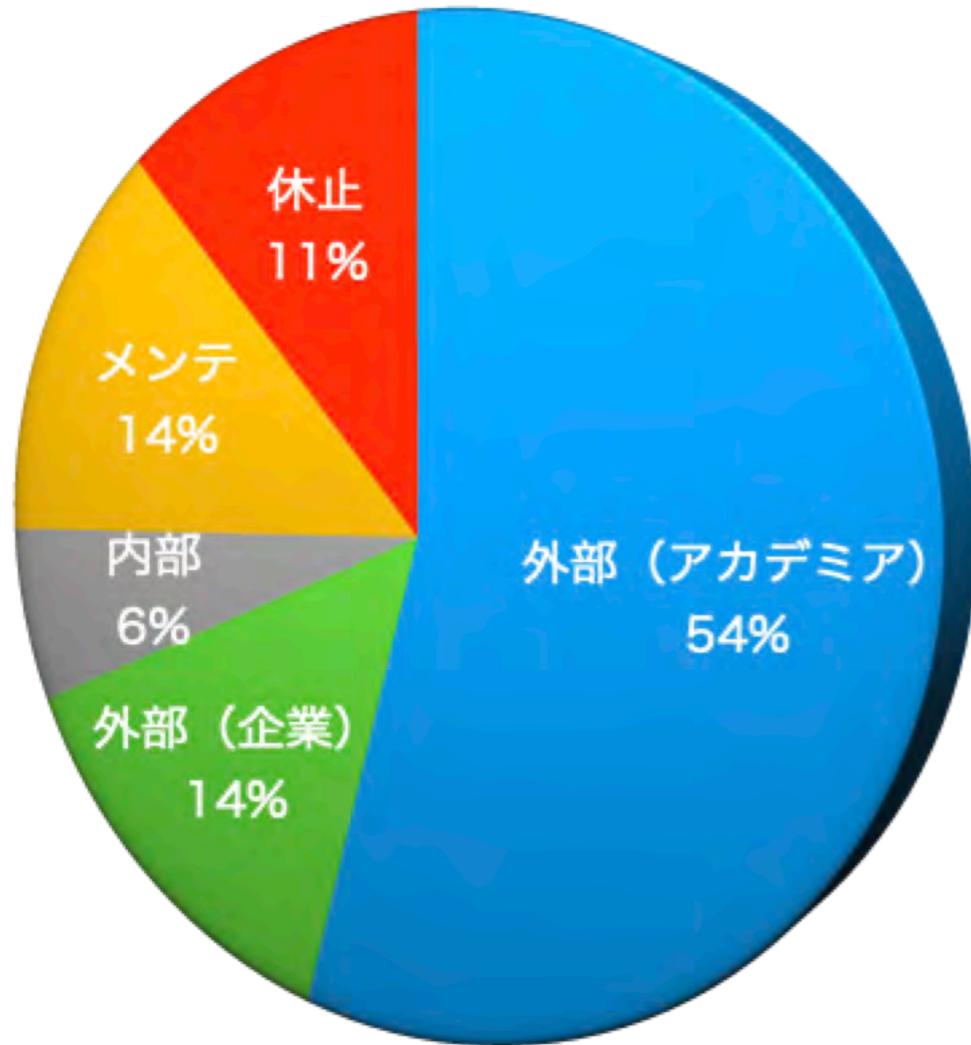




Cryo-EM

今年度の状況 クライオ電顕

(2020年度 6月から12月の利用状況)



利用日数の内訳

大学等アカデミア	124日
企業利用	33日
内部利用	14日
メンテナンス	32日
休止	11日

利用グループ数

アカデミア	29グループ
企業	7グループ

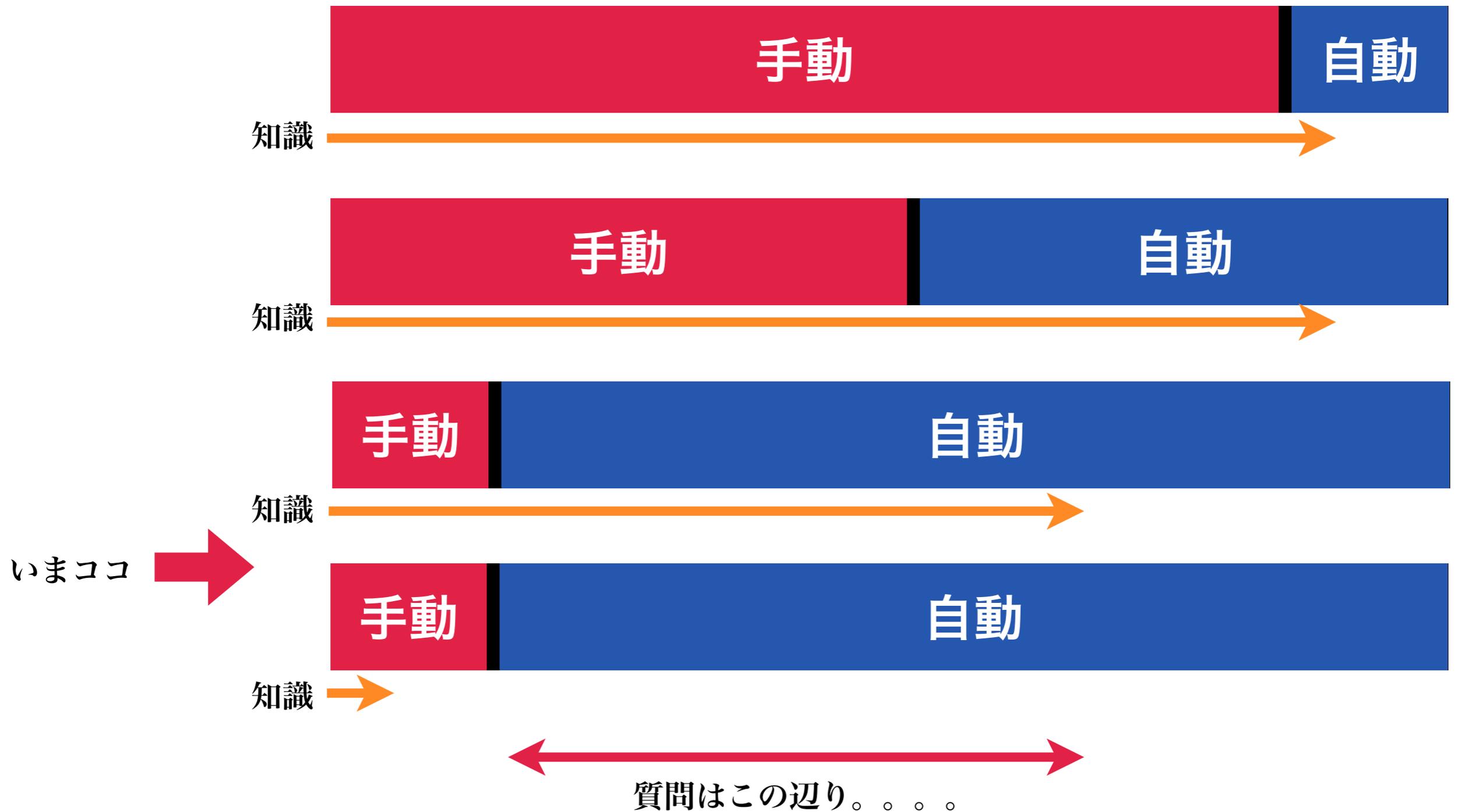
1 週間の運転スケジュール

月	火	水	木	金	土	日
メンテ	スクリーニング x3枠		高分解能測定用 x1枠			

コロナ禍の影響もあり、多くのユーザーがリモートで測定に参加する形であった。

耳障りの悪い話を

知識崩壊しつつある



何が起こるか、何をすべきか

- 解析結果の評価ができない。
- トラブル対処ができない。
- **結果の信頼性が損なわれる。**
- 全体の信頼性がなくなり、分野が縮小する。

構造解析を中心にやっていくのであれば
**根本的なことを理解するための勉強会を、是非各グループで
やって欲しい。**

わかっていると思っている人ほど危ないです。人間は忘れます（自戒を込めて）

説明できますか？（1）

- フーリエ変換って何？何故、結晶構造解析に必要なのでしょうか？
- 構造解析の際には、位相をつけるわけですが、何に位相をつけるのでしょうか？
- 位相と関係する話ですが、結晶学でいうところのFigure of Meritって知っていますか？
- 結晶構造解析の分解能はどうやって計算するのでしょうか？
- 2つの結晶が同型とはどういうことか？同型だと何が良いのか（何ができるのか？）。逆に同型でないとななるのか（何が困るのか）？
- 複数の結晶を同型にするために、実験としてどのような配慮をしたらいいのでしょうか？
- 差フーリエ法の原理を同型性とフーリエ変換の線形性を根拠に説明できますか？
- パターソン関数ってなんでしょう？何に使われていますか？原理を説明できますか？
- 分子置換法の原理を説明できますか？
- 異常分散とはなんでしょう？ところで、分散というのは物理用語なのですが、何のことでしょうか？
- Solvent flattening（溶媒平滑化）とはどういう計算なのか？なんのためにやるのか？
- 結晶学的精密化とはどういう計算なのでしょうか？

説明できますか？ (2)

- 結晶学的精密化の時に、geometryが適切かどうかをチェックしますが、何故これが必要なのでしょう？実験値とモデルの一致度の指標であるRファクターが小さくなれば問題ないとはならないのですが何故でしょう？
- ラウエ群とは？
- 最尤法って何？最小二乗法と何が違うのでしょうか？
- 結晶のTwin (hemihedral twin) とはどういうことでしょうか？
- 非対称単位とは何？
- Rwork, Rfreeという値がありますが、これらは何でしょう？
- 2Fo-Fc (2mFo-DFc) map, Fo-Fc (mFo-DFc) mapって何のために使うの？
- 空間群のP6(1)とP6(5)とは何が違う？
- 消滅則とは何でしょう？
- 空間群はどのようにして決めるのか？（ソフトウェアはどのようにして空間群を決めているのでしょうか？という話です）
- 逆空間、逆格子、エヴァルト球って何でしょう？
- International Tables for crystallographyって？