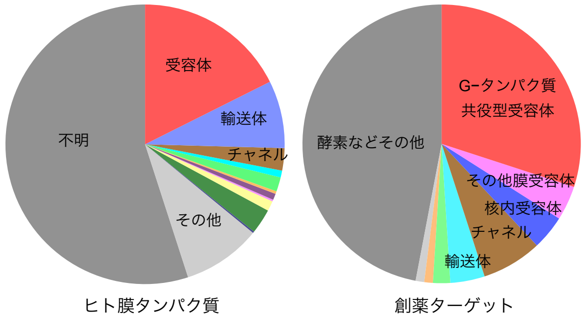
創薬ターゲット膜蛋白質の構造解析とその迅速化

岩田　想
京都大学大学院医学研究科・理化学研究所放射光科学総合研究センター

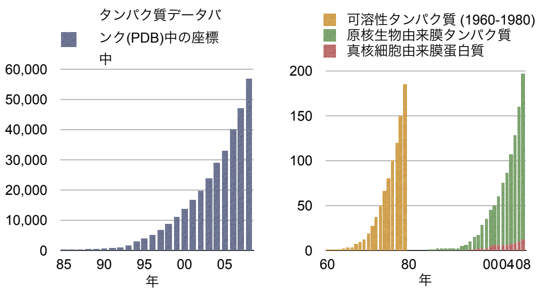
膜タンパク質は重要な創薬ターゲットでもある。

- 市販されている医薬の５０%以上は膜タンパク質をターゲットとしている。



膜タンパク質の構造解析：構造生物学に残された最後の難題

- これまでに450 種類程度の構造しか明らかになっていない。
- ほ乳類の膜タンパク質に関しては40種類程度しか解かれていない。



抗ヒスタミン薬の副作用

症状：眠気　口渇　低血圧症　食欲増進

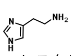
原因：血液脳関門を通過（疎水性）　低い受容体選択性

血液脳関門を通過（疎水性）→ 脳内のヒスタミンH１受容体

低い受容体選択性 → ムスカリン受容体　α-アドレナリン受容体　セロトニン受容体

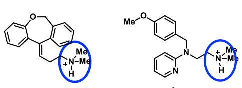
抗ヒスタミン薬の分類

天然リガンド（作動薬）



ヒスタミン

第一世代

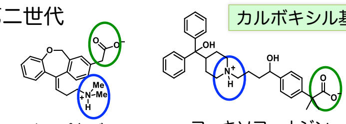


ドキセピン　メピラミン

＊比較的小さい分子
＊疎水性
副作用が多い

第二世代

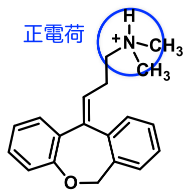
カルボキシル基の導入した物が有効



オロパタジン　フェキソフェナジン

中枢移行性が低い
受容体選択性が高い
親和性が低下する物が多い

ドキセピン



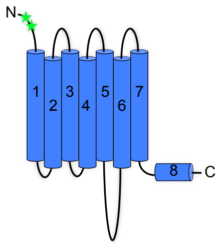
＊第一世代抗ヒスタミン薬

＊アミン受容体に親和性が高い

	ヒスタミンH１受容体	セロトニン受容体5HT2a	ムスカリン受容体M1	アドレナリン受容体α1	ドーパミン受容体D2
K_i (nM)	0.7	3.3	6.8	38	63

Nonaka et al., Eur.J.Pharma. (1998) 345, 111-7

Histamine H1 receptor



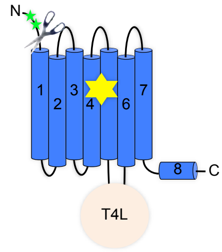
* 487 amino acids residues

* Long 3rd cytoplasmic loop (~170 residues)

* Two glycosylation sites

7

Stabilized H1R construct



* Deletion of N-terminal 19 residues (including two glycosylation sites)

* T4L replacement

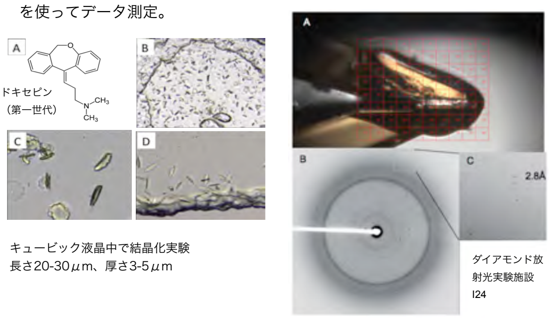
* Crystallized with Doxepin

* Expression: Yeast system (*Pichia pastoris*)

8

ヒト・ヒスタミンH1受容体の結晶構造解析

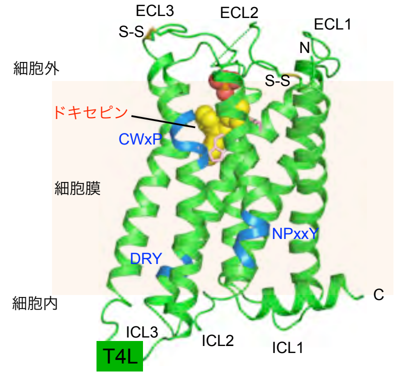
T4リゾチーム融合蛋白質の安定化変異体を作製、 メタノール資化性酵母で生産、脂質キュービック相法で結晶化、10μのミクロフォーカスビームを使ってデータ測定。



キュービック液晶中で結晶化実験
長さ20-30μm、厚さ3-5μm

ダイアモンド放射光実験施設 I24

ヒスタミン受容体の立体構造

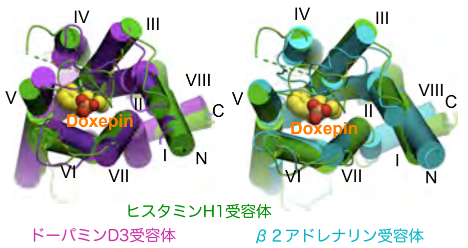


No secondary structures in ECLs and ICLs

10

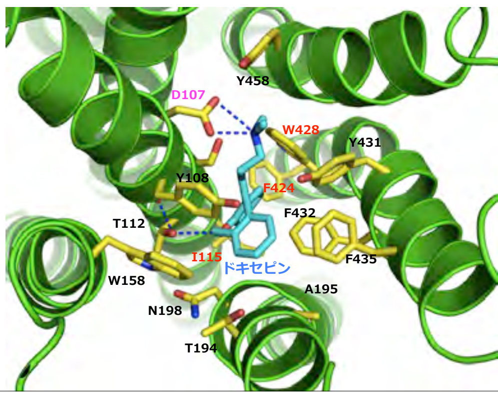
膜貫通へリックスの構造比較

ドーパミンD３受容体との比較　β２アドレナリン受容体との比較



7回膜貫通へリックスは他の受容体と相同性が高い。

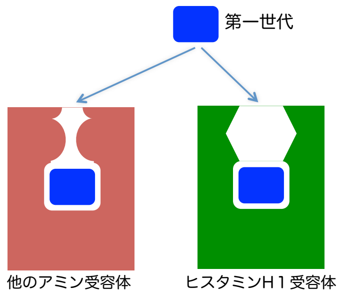
ドキセピン結合部位



ドキセピン結合部位を形成する残基は多くのアミン受容体で同じ性質の残基に保存されている

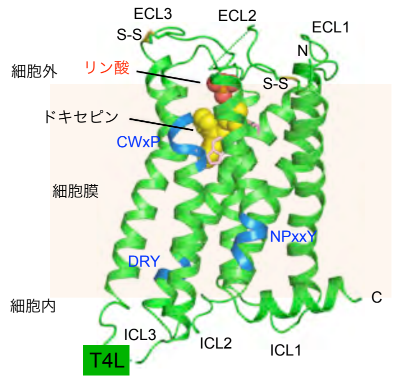
	H_1R	Serotonin receptor	Muscarinic receptor	α-adrenergic receptor	β-adrenergic receptor	Dopamine receptor
Helix III	D107	D	D	D	D	D
	Y108	V/I/M/V	Y	V	V	I/V
	S111	C/S	S	C	V	S/C
	T112	T	N	T	T	T
	I115	I	I	I	I	I
Helix V	T194	S/G	T	S	S	S
	N198	S/A	A	S	S	S
	F199	F	F	F	F	F
Helix VI	F424	F	F	F	F	F
	W428	W	W	W	W	W
	Y431	F	Y	F	F	F
	F432	F	N	F	F	F
Helix VII	Y458	Y	Y	Y	Y	W/Y

第一世代抗ヒスタミン薬の受容体選択性が低い理由



なぜ第２世代抗ヒスタミン薬は受容体選択性が高いのか

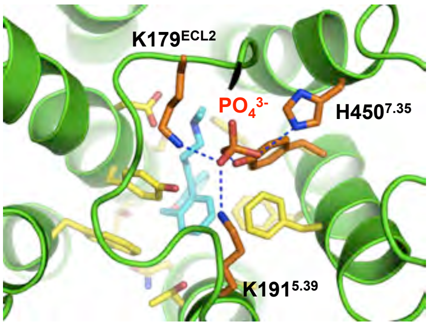
ヒスタミン受容体の立体構造



No secondary structures in ECLs and ICLs

リン酸結合部位

三個の正電荷を有する残基により形成



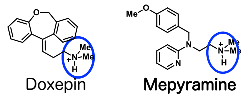
リン酸結合部位を形成する正電荷を有する残基はほかの生体アミン受容体では全く保存されていない

	H_1R	Serotonin receptor	Muscarinic receptor	α-adrenergic receptor	β-adrenergic receptor	Dopamine receptor
ECL2	K179	A/E/D/Q/T/S	E/Q	I/E/F/R/Q	C	N/E/V
Helix V	K191	T/V/M	T	V/A/I	A/V	A/V
Helix VII	H450	F/G/A/S/L	W	F	F/Y	F/Y/V

正電荷を持つアミノ酸
負電荷を持つアミノ酸
それ以外はすべて中性アミノ酸

抗ヒスタミン薬の分類

第一世代



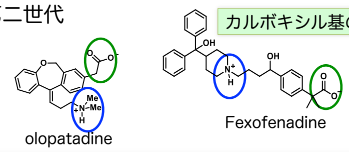
＊小さい分子

＊疎水性

副作用が多い

第二世代

カルボキシル基の導入



中枢移行性が低い

受容体選択性が高い

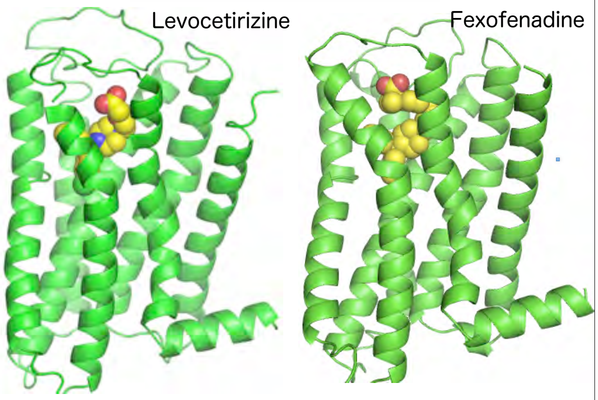
親和性が低下

重篤な副作用も

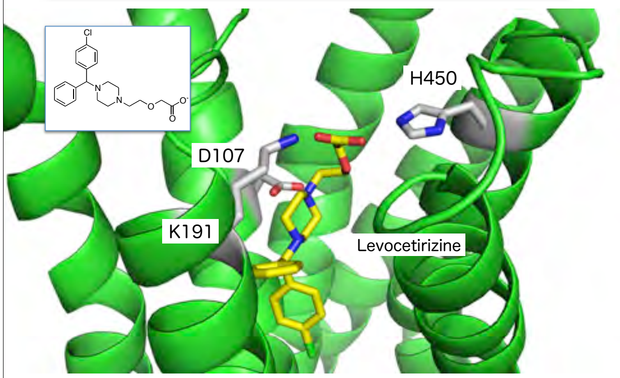
より副作用が少なく効果の高い抗ヒスタミン薬の必要性

構造解析へ

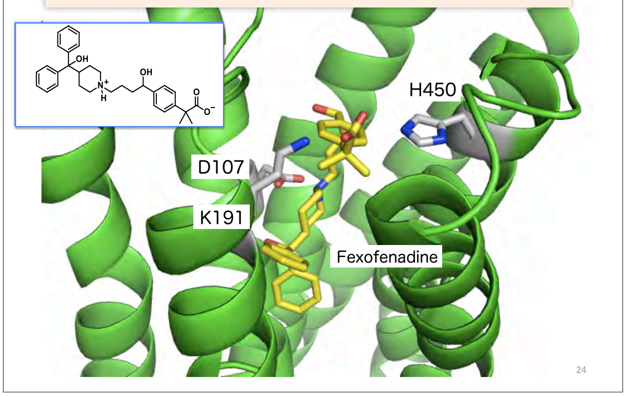
結晶構造



Levocetirizine結合部位



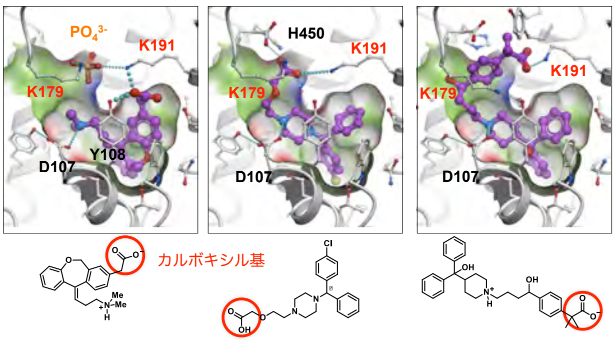
Fexofenadine結合部位



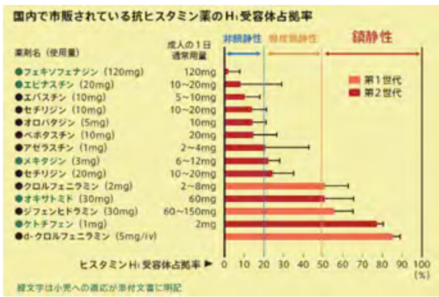
24

第二世代抗ヒスタミン薬の複合体構造

オロパタジン　レボセチリジン　フェキソフェナジン



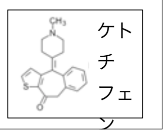
抗ヒスタミン薬のH1 受容体占拠率による脳内移行性の評価

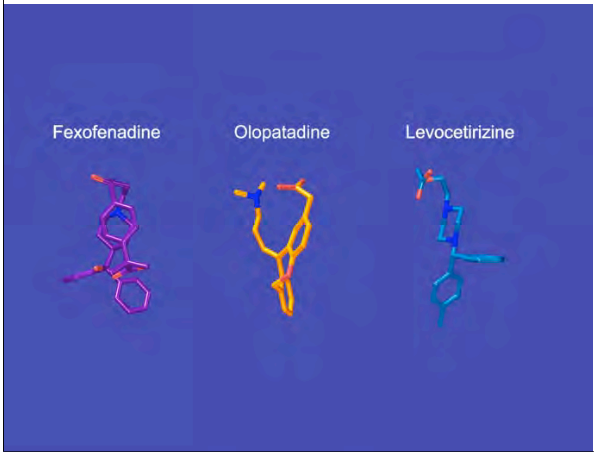


結合が弱い

内皮細胞に強く結合

中枢に結合

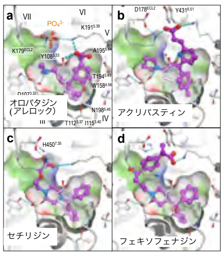




各種リガンドの親和性（K_i)の比較

- 第一世代の抗ヒスタミン薬は親和性が高い
- 第二世代の中でオロパタジンは高い親和性を示す
- オロパタジンの結合はリン酸によって安定化される

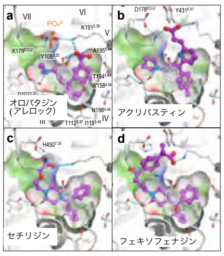
		1.5mM リン酸存在化 (nM)	リン酸非存在化 (nM)
アゴニスト	ヒスタミン	130±30	240±30
第一世代	ピリラミン	4.2±0.4	15±2
	ドキセピン	2.2±0.5	2.3±0.3
第二世代	オロパタジン	25±20	37±0.7
	セチリジン	160±20	100±30
	フェキソフェナジン	300±50	410±22



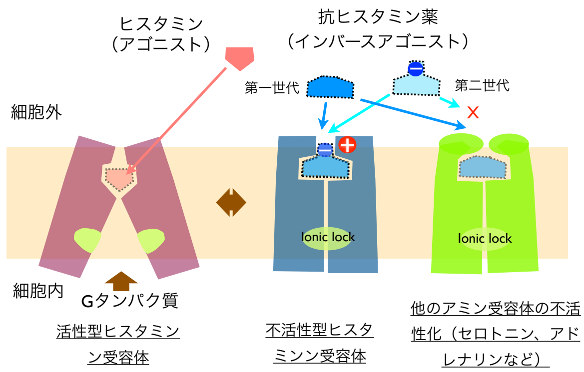
リン酸の受容体の熱変性温度（Tm）に対する効果

- ドキセピン及びオロパタジン存在下ではリン酸で熱安定性が向上する
- セチリジン存在下ではリン酸は熱安定性に効果がない。
- オロパタジンの結合はリン酸の結合を阻害しないと考えられる。

		1.5mM リン酸存在化 (度)	リン酸非存在化 (度)
第一世代	ドキセピン	56.0	51.1
第二世代	オロパタジン	53.9	50.4
	セチリジン	45.4	45.5



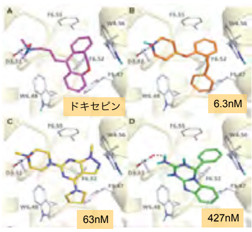
第一世代と第二世代の抗ヒスタミン薬の違い

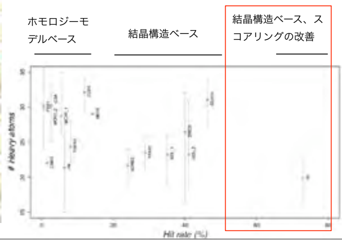


結晶構造は薬剤開発に役立つのか？

ヒト・ヒスタミンH1受容体体に対するFragment-like化合物のスクリーング (Amsterdam VU, Leursらとの共同研究)

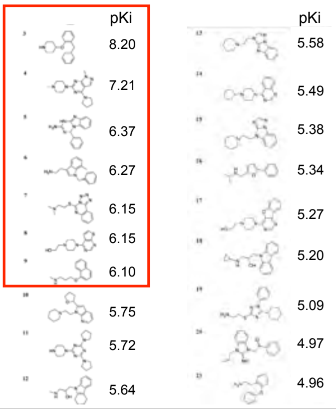
- 構造解析後、一ヶ月で終了（JMC2011）
- １０万個のフラグメントを用いたバーチャルスクリーニングで２６個の化合物がヒット
- ライブラリーのスクリーニングの結果これらの化合物の内１９個が実際に結合。
- 全く新しい骨格を含む。解離定数>6.3nM
- ヒットレートは74%と非常に高い。



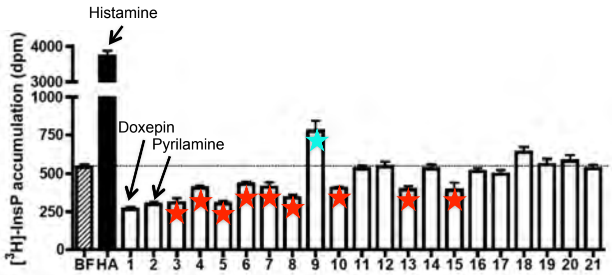


19/26 compounds have high affinities (Ki ≤ 10μM)

7 show submicromolar affinity



Inositol phosphate accumulation assay



9 out of 19 compounds are characterized as inverse agonists.
1 out of 19 compounds are characterized as a partial agonist.

Collaborators

Imperial College London
/ Diamond Light Source (MPL)
/ Kyoto University (ERATO)

Tatsuro Shimamura (ERATO)
Mitsunori Shiroishi (ERATO)
Hirokazu Tsujimoto (ERATO)
Simone Weyand (MPL)
Takuya Kobayashi (ERATO)
So Iwata

Diamond Light Source
GraemeWinter

The Scripps Research Institute

Vadim Cherezov
Wei Liu
GyeWon Han
Raymond C. Stevens

University of California, San Diego

Vsevolod Katritch
Ruben Abagyan

GPCRの構造を決めるのに必要な時間?（膜蛋白質の構造ベース創薬の問題点）

- 構造解析手法が確立 しているClass Aで内在性リガンドがあるもの（２７０個）
- 最も重要なクラスの創薬ターゲット、リガンドも豊富で安定化に有効
- 相同性が高く構造が類似しており設計がしやすい

受容体の安定化 → 受容体の結晶化 → 受容体結晶からのデータ測定 → 化合物スクリーニング

７ヶ月（2009/3−2009/11）　７ヶ月（2009/11−2010/05）　７ヶ月（2010/5−2010/1）　1ヶ月（2011/7−2011/8）

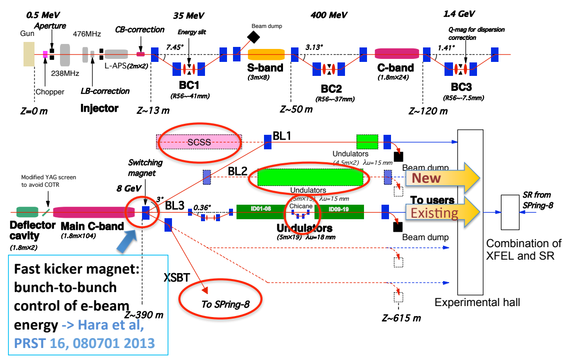
H₁の例　２１ヶ月，（２７０個：４７２年）

今から５年で解析できる早さ　３ヶ月　３ヶ月　１ヶ月以下　７ヶ月

270個：6チーム、５個並列　ー＞５年間

自由電子レーザーSACLAを用いた膜蛋白質構造解析の迅速化

レイアウト

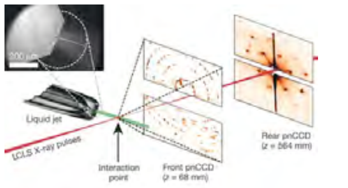


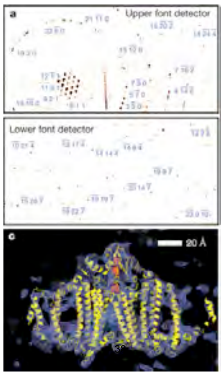
XFELと放射光でのデータ測定の違い

	放射光	SACLA
結晶のサイズ	50-100ミクロン程度	10ミクロン程度
データの測定法	振動写真法（一つの結晶を回しながら、多くのイメージを測定する）	非常に多くのランダムな方位の結晶からデータを測定する
サンプルの導入法	凍結させた状態で一つづつマウントする。	インジェクターを用い分散させた結晶を噴霧する
放射線損傷	小さい結晶、強いビームでは著しい	１回のパルスで破壊されるが、１枚のイメージは損傷を受ける前に測定される
測定時間	放射腺損傷の激しい場合には非常に多くの結晶および長い時間が必要	自動かつ高速（３０分程度）
サンプル要求量	通常最低数mgの蛋白質が必要	非常に多量のサンプルが必要だったが、インジェクターの改良により、数１００μg程度（新インジェクターではその1/4)までに低減した。

自由電子レーザーによる構造解析の迅速化

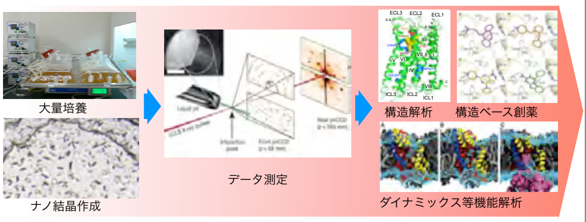
- スタンフォードで先行実験が行われており、すでに３Åを超えるデータが測定されている（論文では8.5Å）
- ジェットを使いインジェクトする事により、１時間で２０万個（60Hz時）程度の結晶の測定が可能（例では112,725イメージより、15,445を選びだして用いている）
- 微結晶からのデータ測定の早さを1000倍以上加速できる、可能性がある
- オーダーの悪い結晶からも十分な分解能のデータを得られる可能性がある。





研究開発の内容

膜蛋白質などの創薬ターゲットの構造決定は難しくかつ時間を要する。本提案では測定装置開発グループと創薬ターゲット蛋白質構造研究グループを緊密に連携させることにより、５年以内にその迅速構造解析法の確立を目指す。多数の結晶をインジェクター等を用いて供給しそれにXFELパルスを当て、化学結合の切断されるより短い時間（<10fs）でデータを測定する装置を技術開発の核とする。本実験および装置開発の為には凍結しない状態で大量の結晶を調製することが必要であり、分担機関がon　siteの大量調製施設と連携してサンプルを供給し、また構造解析及び機能研究を担当する。



研究開発の実施体制

(2)受容体及びABC輸送体の迅速構造解析法の確立

京都大学

薬学研究科　加藤博章

医学研究科　島村達郎

(1) 測定装置の開発とon siteでのサンプル大量供給施設の確立

ンター　岩田　想／初井宇記

JASRI 登野健介

東大総文研　真船文隆

兵庫県立大学　木下博雄

(4)創薬標的膜輸送体・チャネルの迅速構造解析と分子動力学シミュレーション

東京大学　大学院理学系研究科　濡木理

(3) フレキシブルなマルチモジュール難結晶性蛋白質の解析法の確立

大阪大学　蛋白質研究所　高木淳一

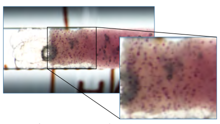
(5)細胞内でのタンパク質結晶の生産および構造解析技術開発

高エネルギー加速器研究機構

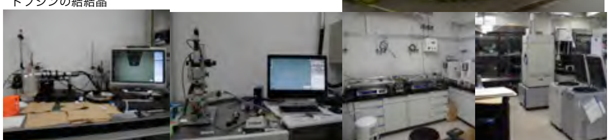
シャバス　レオナルド、湯本史明

on siteのサンプル大量調製施設の設立

- 構造生物棟およびハイスループットファクトリー内に昆虫細胞培養やキュービックフェーズ結晶化が可能な蛋白質生産施設を設営した。
- オンサイト結晶の作成及びサイズ管理を行い、インジェクターのオフラインテストに供し、装置の開発の促進を行っている。
- 凍結しないの結晶の輸送が難しいため、共同実験者の実験に用いる結晶の作製も行っている。

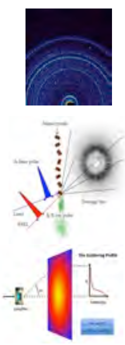


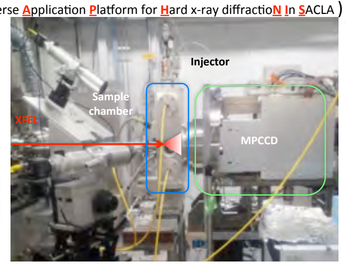
インジェクタに装填されたLCP中で得られたバクテリオロドプシンの結晶



回折装置DAPHNIS

(Diverse Application Platform for Hard x-ray diffractioN In SACLA)





Tono (SACLA) *et al* in preparation

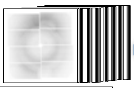
Suppo FEL Programme

- Versatile platform for SFX (diffraction/scattering) experiments for various samples
- Various injectors can be easily attached
- Ready for pump and probe experiments

データ測定まとめ

インジェクタタイプ	測定されたタンパク数	構造解析されたタンパク数
ジェット式	15	4
循環型	11	5
LCP	4	1

データの処理の流れ（リゾチームの例）



7 runs (14,000枚)
測定時間　約12分
(3 ml, 45 mg)

ヒット画像の抽出

Pythonスクリプト作成。水リングの内側の領域に10000カウント以上のピクセルがあるものを抽出し、個々のファイルに分割（6148枚）

指数付けと積分

Program : Indexamajig (CrystFEL)
3520枚が積分可能

マージ

Program: process_hkl (CrystFEL)
同じ指数の積分強度の平均を計算し、その指数の強度とする。

統計値の計算

Program: check_hkl (CrystFEL)
完全性、I/σ、多重度等の算出

インジェクタまとめ

理研（Song、岩田）
東大（真船）、JASRI（登野）

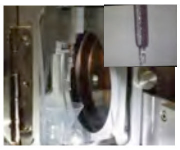
サンプル循環型インジェクタ

溶液に懸濁した結晶
（例：可溶性タンパク質）

5mL（およそ100mg程度）のサンプルが必要

ルーチン測定可能。年度末までに温度制御、吐出の安定化を行う。

脂質キュービックフェーズ法（LCP法）用インジェクタ



粘稠なゲル中で得られた結晶（例：LCP中で結晶化させた膜タンパク質）

30 μL（100μg程度）のサンプルが必要

測定可能。現在温度制御機能を追加。年度末までに専用機の仕様を決定。

液滴インジェクタ

溶液に懸濁した結晶（例：界面活性剤存在中で結晶化させた膜タンパク質）

~50μL（100μg程度）のサンプルが必要

開発中：今年度内にSACLAを利用した試行実験を実施する。

検出器システムの開発

理研（初井）
兵庫県立大（木下）

実験利用：早期の成果創出
新規開発の装置で対応

0　1　2　3　4　5 年

検出器　既存の装置で対応

供用　feedback　現在

ナノ結晶用MPCCDプロトタイプ：既存装置の大幅改造　散乱角 < ～ ±45°

専用カメラヘッド・専用ソフトウェア群の開発

要改善項目の顕在化

ソフトウェア

ハード

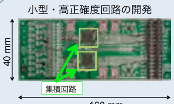
(A) 60 Hz運転対応

(B) 10-12 keV領域での感度向上

(C) 8センサー超大面積検出器

(D) データの正確度の向上

小型・高正確度回路の開発



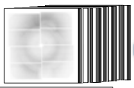
成果
- プロトタイプの供用による早期の成果創出に貢献

課題
- データの正確度の担保に課題あり
  （特にナノ結晶実験では課題がある）
- ソフトウェアによる各種補正の導入によって顕著な問題を対処したところ
- ハードウェアの対処も近々に必要。ただし費用と時間が必要で鋭意取り組んでいるところ
- 本課題では広角対応にむけた小型化、および正確度が向上した読み出し回路の開発を実施中

データ測定まとめ

インジェクタタイプ	測定されたタンパク数	構造解析されたタンパク数
ジェット式	15	4
循環型	11	5
LCP	4	1

データの処理の流れ（リゾチームの例）



7 runs (14,000枚)
測定時間　約12分
(3 ml, 45 mg)

ヒット画像の抽出

Pythonスクリプト作成。水リングの内側の領域に10000カウント以上のピクセルがあるものを抽出し、個々のファイルに分割（6148枚）

指数付けと積分

Program : Indexamajig (CrystFEL)
3520枚が積分可能

マージ

Program: process_hkl (CrystFEL)
同じ指数の積分強度の平均を計算し、その指数の強度とする。

統計値の計算

Program: check_hkl (CrystFEL)
完全性、I/σ、多重度等の算出

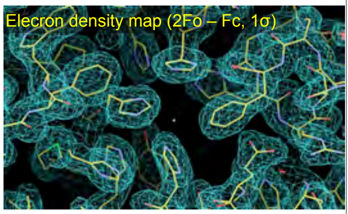
チロシナーゼの構造解析（ジェット型インジェクター）

Conditions
- λ = 1.23 Å (10.0 keV).
- 40 mg of microcrystals in 8ml solution.
- P212121
- a = 67.00, b = 95.09, c = 63.40 Å

Data processing with CrystFEL

d(Å)	No. Refs	Possible	Compl.	Meas	Multi	S/N	Std dev	Mean
5.51	10108	10121	99.87	760913	75.3	7.92	15347.76	10861.02
2.51	9648	9755	98.9	532335	55.2	3.36	864.17	1700.28
2.1	9481	9695	97.79	507219	53.5	2.54	485.62	1006.21
1.87	9327	9642	96.73	502127	53.8	2.28	358.54	685.64
1.72	9265	9648	96.03	503657	54.4	2.17	304.29	553.43
1.61	9030	9552	94.54	518559	57.4	2.04	247.52	418.32
1.52	8455	9587	88.19	527761	62.4	1.65	128.69	196.02
1.45	7726	9566	80.77	295063	38.2	1.39	119.82	163.94
1.39	7063	9569	73.81	161928	22.9	1.27	123.92	124.76
1.34	8140	9526	85.45	106012	13	1.11	55.28	16.06

Refinement with REFMAC5
- Resolution: 20 – 1.7 Å (1.74 – 1.70 Å).
- Reflections: 43,010.
- Completeness: 100% (100%).
- Mean B: 30.3 $Å^2$.
- R-work: 29.1% (47.0%).
- R-free: 35.2% (47.2%).
- CC Fo-Fc: 0.930.
- CC Fo-Fc free: 0.888.



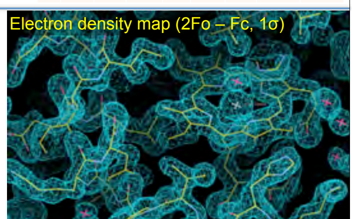
Nativeミオグロビンの構造解析（循環型インジェクター）

Conditions
- λ = 1.22 Å.
- 30 mg of microcrystals in 15ml solution.
- Collected for 120 min.
- More than 1000 ml solution circulated.
- P21
- a = 35.41, b = 28.59, c = 62.78 Å, β = 105.99°

Data processing with CrystFEL

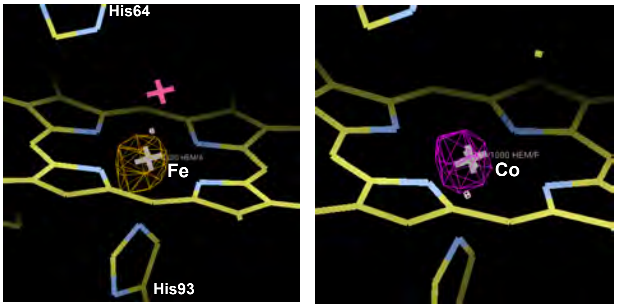
d(Å)	No. Refs	Possible	Compl.	Meas	Multi	S/N	Std dev	Mean
4.99	6468	6561	98.58	66484	10.3	3.09	90602.79	79241.53
2.38	6456	6570	98.26	51974	8.1	3.39	24037.76	25695.53
1.99	6270	6518	96.20	41796	6.7	3.57	10104.23	9777.60
1.78	6198	6552	94.60	35729	5.8	4.68	4818.43	4229.51
1.63	6166	6524	93.75	33490	5.5	4.72	1700.28	2858.26
1.53	5755	6657	86.45	27268	4.7	6.11	1547.07	2630.91
1.44	3670	6506	56.41	12699	3.5	7.24	1309.11	2149.02
1.38	2025	6522	31.05	5669	2.8	7.76	1074.14	1862.49
1.32	555	6571	8.45	1317	2.4	5.98	1069.81	1733.87
1.27	7	6538	0.11	14	2.0	2.06	735.20	777.11

Refinement with REFMAC5
- Resolution: 10 – 1.5 Å (1.53 – 1.50 Å).
- Reflections: 18,333.
- Completeness: 96.6% (63.1%).
- Mean B: 14.2 $Å^2$.
- R-work: 20.3% (25.0%).
- R-free: 23.9% (25.4%).
- CC Fo-Fc: 0.916.
- CC Fo-Fc free: 0.899.



異常分散フーリエ図（4σ）：Fe 及びCo原子の例

Nativeミオグロビン(Fe)　　**改変ミオグロビン (Co)**



- λ = 1.60 Å （7.74 keV）

LCP中で作成したリゾチームの構造解析（LCPインジェクター）

データ処理・統計

Run149761-149775 14データセット（7万枚）

↓

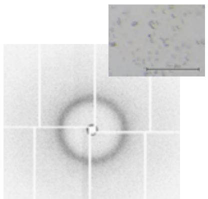
21723枚（5000カウント以上の反射強度がある画像）をピックアップ

↓

13912枚が積分可能 → 統計値shells.datファイル →

1/d centre	# refs	Possible	Compl	Meas	Red	SNR	Std dev	Mean	d(A)
2.016	941	941	100.00	189739	201.6	14.61	21614.36	20455.00	4.96
2.803	904	904	100.00	172247	190.5	14.68	13476.05	11871.53	3.57
3.274	880	880	100.00	160222	182.1	12.55	5584.69	4736.24	3.05
3.636	891	891	100.00	151739	170.3	9.83	2338.45	2148.24	2.75
3.936	868	868	100.00	145788	168.0	8.20	1432.34	1299.85	2.54
4.196	866	866	100.00	147214	170.0	6.64	995.47	831.72	2.38
4.427	867	867	100.00	146305	168.7	5.60	740.86	597.81	2.26
4.636	852	852	100.00	144524	169.6	4.48	450.33	394.26	2.16
4.827	860	860	100.00	143912	167.3	3.51	279.60	252.76	2.07
5.004	859	859	100.00	143816	167.4	2.78	217.85	174.04	2.00

Lysozyme LCP結晶と反射イメージ　**電子密度図（2Fo-Fc, 1σ）**



RefmacでTLS&restrained refinementを20サイクルずつ流した結果.溶媒分子は置いていない。

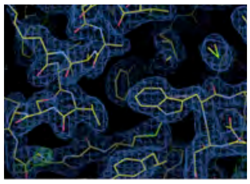
Res = 20-2.0 Å

*C*ompl = 99.9%

*R*work = 20.6%

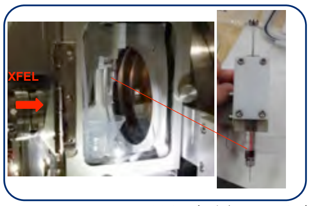
*R*free = 22.2%

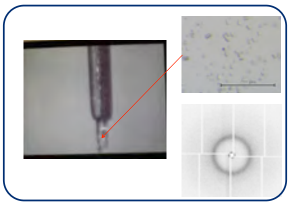
Mean *B* = 41.7Å²



高粘度溶液およびLCP（脂質キュービック層）用インジェクタ

理研（Song、岩田）
JASRI（登野）





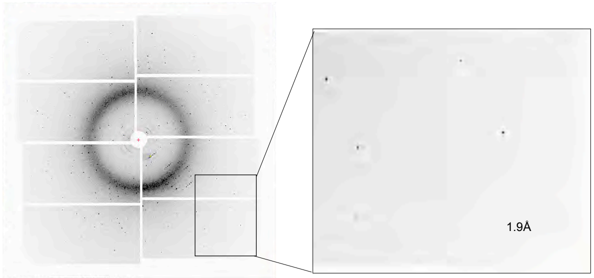
LCP用インジェクタのシステム（左）とサンプル吐出の様子（右）

成果

- LCP法で成長させた結晶など高い粘度の溶液を、小容量液体用シリンジから吐出させる手法を開発した。
- グリース等と混ぜることで通常の可溶性蛋白質にも応用できる
- 低速（1 mm/s程度）で吐出させることにより、サンプル消費量を現実的に許容できるレベル（マイクログラムのオーダー）まで低減させた。
- 実証実験においては、先端内径110 μmの針を利用し、サンプル重量100 μg程度（吐出物の容量約30 μL ）で2万枚以上の回折データを取得することができた（測定時間は約1時間）。これにより、少量サンプルを対象とした実用的な測定システムの設計を進めることが可能となった。

SACLAにおけるバクテリオロドプシン結晶X線回折パターン（モノオレインLCP中）

SACLA beam measurement (131209)

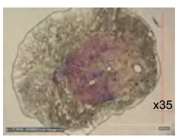


bR-LCP Diffraction Pattern (169839_537650346.h5)

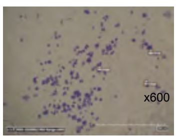
バクテリオロドプシン結晶からのデータ測定 （モノオレインLCP中）

BR-LCP statistics (run no. 179517-179530 : d=53.0mm , needle φ=110 um , 7 keV , att=0.2 mm , 20℃) 14Run:70,000 images , 30 μl

In injector



in the sandwich plates (x35)



in the sandwich plates (x600)

Crystal size 10-30 um , 20 pps
(30Hz : 30 um distance of between interaction point)

27328 of 116550 shots
images indexed and processed

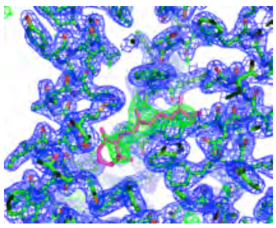
Hit rate 39.0% , 16.6% Indexed

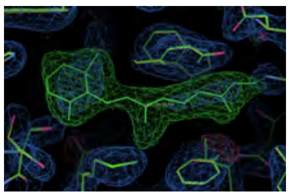
Space group $P6_3$

1/d centre	# refs	Possible	Compl	Meas	Red	SNR	Std dev	Mean	d(A)
1.224	1686	1686	100.00	263652	156.4	8.46	17456.64	19940.62	8.17
2.664	1647	1647	100.00	231701	140.7	8.00	8854.43	10091.56	3.75
3.186	1652	1652	100.00	204098	123.5	7.47	2616.78	3234.52	3.14
3.572	1638	1638	100.00	175951	107.4	7.06	1095.73	1531.46	2.80
3.887	1641	1641	100.00	163477	99.6	7.18	514.50	900.17	2.57
4.158	1648	1648	100.00	157652	95.7	7.94	225.70	592.44	2.40
4.398	1625	1625	100.00	166388	102.4	7.93	121.34	420.34	2.27
4.613	1649	1649	100.00	229277	139.0	5.78	67.29	179.34	2.17
4.810	1630	1630	100.00	220812	135.5	4.36	33.92	104.25	2.08
4.992	1622	1622	100.00	136791	84.3	3.39	45.04	102.28	2.00

バクテリオロドプシン電子密度図(モノオレインLCP中)

At 2.0Å, blue; $2F_0$-F_c (1.0 σ), green; F_0-$F_{c\ map}$ (3.0 σ), R= 20.2%, R free =25.9%





BL2

- 新たな硬X線FELビームライン
- 2014年夏: アンジュレータのインストール
- 10月: コミッショニング (BL3の利用運転と並行)
- 2015年1月: 試験利用

  3月: 供用開始
- BL3とのビーム振り分け: 供用開始直後は一定時間毎に交互に運転。早期に動的振り分けに移行し、実効ビームタイムの倍増を図る
- PX、BIOを中心に、ルーチン的な実験を想定
- 多様な試料を可能とし、産業利用も含む一層の汎用化を図る