COVID Information Commons (CIC) Research Lightning Talk

Transcript of a Presentation by Sarah Bowman (Hauptman-Woodward Medical Research Institute, University at Buffalo), January 2022

Title: RAPID Enhanced SARS-CoV-2 High-Throughput Crystallization for Structural Studies

Sarah Bowman CIC Database Profile

NSF Award #: 2029943

Youtube Recording with Slides

January 2022 CIC Webinar Information

Transcript Editor: Saanya Subasinghe

Transcript

Sarah Bowman:

स्लाइड *1*

क्या आप मेरी स्क्रीन देख सकते हैं?

Florence Hudson:

हां, हम आपको सुन सकते हैं, हम आपको देख सकते हैं, बहुत अच्छा लग रहा है।

Sarah:

त्रुटिरहित बनाना। ठीक। ठीक है, आप जानते हैं, मैं सबसे पहले सीआईसी वेबिनार में आने और बात करने के इस अवसर के लिए धन्यवाद कहना चाहता हूं - सीआईसी वेबिनार पर फिर से, मैं उत्साहित हूं कि हमने जो प्रगति की है, उस पर सभी को अपडेट करने का मौका मिला है, मुझे लगता है कि अक्टूबर 2020, जब हमने पहली बार - जब मैंने पहली बार बात की थी। इसलिए मेरा रैपिड अवार्ड स्ट्रक्चरल स्टडीज के लिए एन्हांस्ड *SARS-CoV-2* हाई-थ्रूपुट क्रिस्टलाइजेशन के लिए है। और मैं बफेलो, न्यूयॉर्क में स्थित राष्ट्रीय उच्च-थ्रूपुट क्रिस्टलीकरण केंद्र का निदेशक हूं।

स्लाइड *2*

और इसलिए, पहली बात जो आप खुद से पूछना चाहते हैं वह है: संरचनात्मक जीव विज्ञान क्या है? और संरचनात्मक जीव विज्ञान वास्तव में संरचना का अध्ययन है कि विभिन्न प्रोटीन या SARS-CoV-2 वायरस के टुकड़े और कुछ हिस्से और अन्य चीजें कैसी दिखती हैं। तो आज मैं आपको जो कुछ भी बताने जा रहा हूं वह SARS-CoV-2 वायरस के बारे में

है। और आप क्या देख सकते हैं, क्या आप मेरा सूचक देख सकते हैं? शानदार। आप जानते हैं, हर कोई गेंद से बहुत परिचित है, जिसमें से लाल बिंदु स्पाइक्स निकलते हैं, और वह, वह SARS-CoV-2 वायरस है। जाहिर है, यह इससे काफी छोटा है। और बाहर आने वाले लाल स्पाइक्स वास्तव में स्पाइक प्रोटीन कहलाते हैं। और यही टीकों को एक तरह से बातचीत करने के लिए डिज़ाइन किया गया है। बड़ी संख्या में अन्य प्रोटीन हैं जो वायरल जीनोम द्वारा एन्कोड किए गए हैं। और संरचनात्मक जीव विज्ञान में हमारा लक्ष्य यह समझना है कि वे संरचनाएं कैसी दिखती हैं, ताकि हम वास्तव में उन चीजों के खिलाफ लड़ने के लिए चिकित्सीय और दवाओं को डिजाइन कर सकें। तो ऐसा करने के प्रमुख तरीकों में से एक मैक्रोमोलेक्युलर एक्स-रे क्रिस्टलोग्राफी नामक तकनीक के माध्यम से है। और क्रिस्टलोग्राफी में, हम क्या करते हैं कि हम अपने प्रोटीन के नमूने लेते हैं, हमें उन्हें कई अलग-अलग स्थितियों के माध्यम से स्क्रीन करना होगा ताकि क्रिस्टल उत्पन्न हो सके, एक बार जब हमारे पास क्रिस्टल हो, तो हम उस पर एक्स-रे शूट कर सकते हैं, अन्य सामानों का एक गुच्छा कर सकते हैं और संरचनाओं को हल कर सकते हैं। और वे वही हैं जो आप यहां स्क्रीन पर इन बड़े कार्टूनों में देख रहे हैं। मेरी प्रयोगशाला वास्तव में इस पर ध्यान केंद्रित करती है, यह बिंदु यहीं, जो इस पूरी प्रक्रिया में अड़चन है, जो उन स्थितियों को ढूंढ रही है जो एक क्रिस्टल बनाएंगी।

स्लाइड *3*

और इसलिए हम क्या करते हैं कि हमारे पास एक उच्च-थ्रूपुट पाइपलाइन है, हम दुनिया में एकमात्र सुविधा हैं जो वास्तव में एक प्रयोगात्मक परख में 1,536 विभिन्न स्थितियों को करने की क्षमता रखते हैं। और हम रोबोटिक्स इमेजिंग उपकरण और विशेषज्ञता प्रदान करते हैं। हम 21 साल से दौड़ रहे हैं। हम समय के साथ क्रिस्टल विकास की निगरानी करते हैं। और इसलिए पहली चीज जो हम करते हैं, जो मैं आपको यहां दिखा रहा हूं, वह एक सप्ताह में निगरानी किए गए 1,536 में से एक है, हम इसकी तस्वीरें लेते हैं, यह आपके सेल फोन के साथ चित्रों को देखने जैसा है, सिवाय इसके कि हमें वास्तव में यह देखने में सक्षम होने के लिए थोड़ा और बारीकी से ज़ूम करना होगा कि यहां क्या हो रहा है। और फिर हमारे पास अतिरिक्त इमेजिंग तौर-तरीके भी हैं जो हमें इन क्रिस्टल को वास्तव में जल्दी से पहचानने में मदद करते हैं। और इसलिए हम इन विवरणों में नहीं जा रहे हैं। लेकिन हमारे पास एक बहुत ही अनूठा सेटअप है, अनिवार्य रूप से, ये - ये वास्तविक छवियां पहले नमूने से हैं जो हमारी प्रयोगशाला में भेजी गई थीं, वास्तव में 2020 के मार्च में भेजी गई थीं। और एनएसएफ रैपिड द्वारा समर्थित था जो हमें प्राप्त हुआ और पहली संरचना जो हमारे उपयोगकर्ता समूहों से निकली। और इसलिए मैं आपको क्षण भर में संरचना दिखाऊंगा।

स्लाइड *4*

इसलिए इस बिंदु पर, दो साल में, हमने अब संरचनात्मक अध्ययन के लिए कई अलग-अलग कोरोनावायरस प्रोटीन को क्रिस्टलीकृत किया है। मैं देश भर में छह अलग-अलग समूहों से छह अलग-अलग प्रोटीनों का एक स्नैपशॉट दिखा रहा हूं। और आप उनमें से प्रत्येक के लिए देख सकते हैं कि तीन अलग-अलग इमेजिंग तौर-तरीके हैं। इनमें से कुछ ऐसे दिखते हैं जिन्हें आप क्रिस्टलीय मानते हैं, जैसे ये अच्छे छोटे क्रिस्टल, और कुछ को देखना कठिन होता है। लेकिन हमारे इमेजिंग तौर-तरीकों के साथ, हम उन्हें बहुत जल्दी देख सकते हैं। और यही कारण है कि यह ऐसा करने का एक बहुत ही कुशल, तेज़ तरीका है।

स्लाइड *5*

इसलिए हमने बहुत सारे कोरोनावायरस प्रोटीन को क्रिस्टलीकृत किया है, और हमारे उपयोगकर्ता जो हमें इस बिंदु पर पूरे देश से नमूने भेजते हैं, पूरी दुनिया में बहुत सारी संरचनाएं उत्पन्न की हैं। और इसलिए यहां शीर्ष पर, मैं उन उपयोगकर्ताओं से चार अलग-अलग प्रतिनिधि संरचनाएं दिखा रहा हूं जिन्होंने हमें नमूने भेजे हैं। इनमें से कई में अवरोधक होते हैं। तो यह SARS-CoV-2 मुख्य प्रोटीज के लिए एक संभावित अवरोधक है, यह एक प्रमुख चिकित्सीय लक्ष्य है। यह स्पाइक प्रोटीन का एक हिस्सा है जिसमें एक संभावित नैनो है जो इसके साथ बातचीत करने में मदद कर सकता है। और इसलिए हमारे परिणामों के लिए इस बिंदु पर, हमारे पास प्रोटीन डेटा बैंक में जमा 33 उपयोगकर्ता

संरचनाएं हैं और उन 33 में से, हमें 24 संभावित अवरोधक और एक नैनोबॉडी मिला है। हमारे आठ उपयोगकर्ताओं ने अब तक पेपर प्रकाशित किए हैं। और हम सक्रिय रूप से अधिक नमूनों पर काम कर रहे हैं। हम वास्तव में, सचमुच जब मैं आज हस्ताक्षर कर रहा था, मुझे पता चल रहा था कि हमारे पास अगले सप्ताह चार और नमूने आ रहे हैं। तो यह एक सतत ऑपरेशन है जहां हम हैं - हम इन सेवाओं को प्रदान कर रहे हैं।

स्लाइड *6*

दूसरी चीज जिसके लिए हम अपने रैपिड फंडिंग का उपयोग कर रहे हैं, वास्तव में हमें अपने डेटा के साथ थोड़ा बेहतर करने में मदद करने के लिए है। इसलिए जब हम किसी भी प्रकार के उच्च-थ्रूपुट प्रयोग करते हैं, तो आप जबरदस्त मात्रा में डेटा उत्पन्न करते हैं। और हमारे लिए, इसका मतलब है कि प्रति नमूना लगभग 14,000 छवियां जो हमें प्राप्त होती हैं। और इसलिए हमने वास्तव में एक विशेष सॉफ्टवेयर ग्राफिकल यूजर इंटरफेस बनाया है, जिसे हम मार्को पोलो कहते हैं। इसमें क्रिस्टलीकरण परिणामों की एक मशीन मान्यता शामिल है। और यह वास्तव में एक बहुत ही प्रतिभाशाली पोस्ट स्तर के छात्र, एथन होलमैन द्वारा बनाया गया था, जो अब यूसी डेविस में स्नातक छात्र है। और आप देख सकते हैं कि हमें अपना 1,536 प्लेटफ़ॉर्म मिल गया है, हम कुछ क्षेत्रों में ज़ूम कर सकते हैं, हम समय के साथ क्रिस्टल को बढ़ते हुए देख सकते हैं, हमें मेटाडेटा की जबरदस्त मात्रा मिली है। और इसलिए, यह सक्षम बनाता है - यह वास्तव में सहयोग को सक्षम करने में भी मदद करता है क्योंकि हम कर सकते हैं, हम इस जानकारी को अपने उपयोगकर्ताओं के साथ साझा कर सकते हैं। और इसलिए हम सॉफ्टवेयर के बारे में वास्तव में उत्साहित हैं।

स्लाइड *7*

एक और बात जो मुझे अच्छी लगेगी, वह यह है कि पिछले दो वर्षों में SARS-CoV-2 के खिलाफ टीकों और चिकित्सीय या दवा उपचार दोनों के विकास के लिए संरचनात्मक कार्य बिल्कुल महत्वपूर्ण रहा है। इसलिए मैंने शुरुआत में कुछ संरचनाओं का एक उदाहरण दिखाया जिन्हें हल किया गया है। और इस बिंदु पर, SARS-CoV-2 जीनोम द्वारा एन्कोड किए गए कई प्रोटीन - हमारे पास संरचनाएं हैं, हमारे पास इनमें से कई संरचनाएं विभिन्न प्रकार के राज्यों में अलग-अलग चीजों के साथ पाई जाती हैं। और वास्तव में, एचडब्ल्यूआई डॉ. लिंच और डॉ. स्नेल में मेरे सहयोगियों और मैंने कुछ महीने पहले यह पेपर लिखा था, वास्तव में यह विवरण देते हुए कि SARS-CoV-2 महामारी में संरचनात्मक जीव विज्ञान का क्या योगदान रहा है।

स्लाइड *8*

और इसके एक आकर्षण के रूप में, मैं शिकागो के बाहर उन्नत फोटॉन स्रोत पर एपीएस में आईएमसीए-कैट बीमलाइन में अपने एचडब्ल्यूआई [हपटमैन-वुडवर्ड मेडिकल रिसर्च इंस्टीट्यूट] सहयोगियों द्वारा किए गए कुछ कार्यों को उजागर करना चाहता हूं। यह एक बीमलाइन है जो वास्तव में फाइजर सहित दुनिया की कुछ प्रमुख दवा कंपनियों के साथ काम करती है। और जैसा कि आप में से कई, मुझे यकीन है, जानते हैं, एफडीए ने हाल ही में Paxlovid को मंजूरी दी है। और यह Paxlovid की संरचना है। यह SARS-CoV-2 मुख्य प्रोटीज और अपवर्तन डेटा के लिए एक अवरोधक है जिसे वास्तव में इस तरह दिखने वाली संरचना को हल करने में सक्षम होने के लिए एकत्र किया गया था, और इस दवा को डिजाइन करने में मदद की गई थी जिसे IMCA-CAT बीमलाइन पर एकत्र किया गया था जिसे हम HWI पर निर्देशित करते हैं।

स्लाइड *9*

तो अंत में, आप जानते हैं, COVID-19 के बारे में अनूठी चीजों में से एक यह रहा है कि यह निश्चित रूप से वास्तव में भयानक रहा है, लेकिन वैज्ञानिक होने और आउटरीच करने और विज्ञान के बारे में बात करने के लिए वास्तव में एक अद्भुत समय भी है। और इसलिए, आप जानते हैं, पहली चीजों में से एक, जो आप जानते हैं, मैं उस काम के साथ करने में सक्षम था जो हम कर रहे थे वास्तव में अक्टूबर 2020 में सीआईसी बिजली की बात थी। मैंने तब से

पॉडकास्ट, साक्षात्कार किए हैं, जिसमें सुपर बाउल के बाद के दिन को बफ़ेलो न्यूज़ के फ्रंट पेज पर दिखाया गया है। हमारे पास वास्तव में एक छात्र था जिसने लोम्बार्डी ट्रॉफी पर एक क्रिस्टल लगाने के लिए फ़ोटोशॉप किया था। हम सोशल मीडिया में सक्रिय रहे हैं, मुझे सीआईसी और अन्य वार्ताओं के साथ भाग लेने में सक्षम होने में खुशी हुई है, जिसमें एनआईएच भी शामिल है, हमारे पास बहुत सारे छात्र जुड़ाव हैं।

स्लाइड *10*

और फिर बहुत, हाल ही में, हम वास्तव में रेवेन द साइंस मेवेन द्वारा दौरा किया गया था, और आप में से कोई भी जो उसके काम से परिचित है, वह एक विज्ञान संचारक है। और हमने प्रयोगशाला में कुछ क्रिस्टलीकरण प्रयोग किए, जिन्हें तब वाशिंगटन पोस्ट में चित्रित किया गया था। इसलिए हम वास्तव में उस काम को लेकर उत्साहित हैं जो हम SARS-CoV-2 के खिलाफ कर रहे हैं। हम दुनिया भर में संरचनात्मक जीव विज्ञान के प्रयासों के बारे में बहुत उत्साहित हैं, जिन्होंने वास्तव में यह पता लगाने में मदद की है कि SARS-CoV-2 वायरस में प्रोटीन वास्तव में कैसा दिखता है।

स्लाइड *11*

और इसके साथ, मैं, आप जानते हैं, आपके ध्यान के लिए धन्यवाद। हमारे क्रिस्टलीकरण केंद्र उपयोगकर्ताओं को धन्यवाद जो आते हैं, वे दुनिया भर से आते हैं। हमारे पास पूरे देश के बहुत से लोग वास्तव में स्क्रीनिंग के लिए हमारी सेवाओं का उपयोग करते हैं। और हम एनआईएच, जीएमएस और एनएसएफ से हमारे वित्त पोषण के लिए बहुत आभारी हैं। और इसलिए आपके ध्यान के लिए धन्यवाद। मैं हर किसी के बात करने के बाद किसी भी प्रश्न प्राप्त करने के लिए तत्पर हूं। धन्यवाद!