



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Breaking the cage – Implementing photocages to address spatiotemporal challenges in chemical biology

Emil Sandelin

Institutionen för kemi och molekylärbiologi
Naturvetenskapliga fakulteten

Akademisk avhandling för filosofie doktorsexamen i Kemi, som med tillstånd från Naturvetenskapliga fakulteten kommer att offentligt försvaras fredagen den 10 Maj, 2024 kl. 09:00 i 3401 Korallrevet, Institutionen för kemi och molekylärbiologi, Medicinaregatan 7B, Göteborg.

ISBN: 978-91-8069-707-1



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Svensk summering

För att förstå livets minsta byggstenar står strukturbiologin inför en enorm utmaning i att visualisera atomer och molekyler i rörelse. Denna enorma uppgift är motiverad av den direkta kopplingen mellan proteiners dynamiska struktur och funktion. Tack vare nyliga teknologiska innovationer har vi kunnat belysa och observera den molekylära dansen av proteiner i rörelse. Detta har möjliggjorts med hjälp av ultrakorta och intensiva röntgenpulser som genereras av moderna synkrotron och frielektronlaserfaciliteter runt om i världen. För första gången har vi, genom att utlösa den naturliga reaktionen i ljuskänsliga proteiner, kunnat följa deras rörelser med hjälp av tidsupplöst röntgenkristallografi för att förstå vilka strukturella delar av proteinet som leder till dess funktion. Men eftersom endast en bråkdel av alla proteiner i naturen är ljusaktiverade, är större delen av proteinernas universum fortfarande dolt för oss. Ett stort mål inom strukturbiologin är att bredda forskningsfältet till att även omfatta proteiner som inte är ljuskänsliga och som i stället har som uppgift att reagera med diverse molekyler i kroppen och i vår omgivning.

I denna avhandling används fotokapslar, molekyler som kan kemiskt frisätta en biologisk aktiv substans genom belysning, som ett hjälpmedel för att möjliggöra studier av naturens fulla repertoar av proteiner. Genom att använda fotokapslar kan vi kontrollerat introducera biologiskt relevanta ämnen till diverse proteiner, och på detta sätt styra när och var reaktionen sker. Denna metod öppnar nya dörrar för att utforska den stora majoriteten av proteiner som tidigare varit utanför vårt räckhåll, och ger oss nya verktyg för att förstå de grundläggande processerna i livet genom att möjliggöra tidsupplösta studier mellan protein och substrat.

Med varje andetag reagerar miljontals av cytokrom c oxidas och konverterar syre till vatten, samtidigt som den frigjorda energin kan användas för essentiella biokemiska processer. Denna livsviktiga reaktion studeras i denna avhandling genom att frigöra syre från en fotokapsel och studera den strukturella dynamiken hos cytokrom c oxidas med tidsupplöst seriekristallografi. Vi tillämpar även liknande fotokapslar för syres energetiska kusin, singlettsyre, i utvecklingen av funktionella gel-material. Avslutningsvis demonstrerar vi att strukturella förändringar kan induceras hos en jonkanal när vi sänker lösningens pH på en mikrosekundskaala med hjälp av en pH-fotokapsel som frigör protoner efter belysning.

Keywords: Photocages, cytochrome c oxidase, time-resolved serial femtosecond crystallography (TR-SFX), spatiotemporal release of oxygen