



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Computational tools for the analysis of time-resolved serial X-ray crystallography data

Adams Vallejos

Institutionen för kemi och molekylärbiologi
Naturvetenskapliga fakulteten

Akademisk avhandling för filosofie doktorsexamen i Naturvetenskap med inriktning i biofysik, som med tillstånd från Naturvetenskapliga fakulteten kommer att offentligt försvaras fredagen den 13:e december 2024 kl. 09.15 i hörsal 2403 Stenbrottet, Natrium, Medicinargatan 7B, Göteborg.

ISBN: 978-91-8069-963-1 (tryck)

ISBN: 987-91-8069-964-8 (PDF)

Tillgänglig via <http://hdl.handle.net/2077/83570>



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Svensk summering

Många membranproteiner spelar en avgörande roll genom att underlätta energitransduktion i olika biologiska system. Oavsett om de drivs av ljus, Många membranproteiner spelar en avgörande roll genom att underlätta energitransduktion i olika biologiska system. Oavsett om de drivs av ljus, som i bakteriorodop-sin eller fotosyntetiska reaktionscentrum, eller av syre-reduktion, som i cytokrom *c*-oxidas, möjliggör dessa proteiner riktad protontransport över membranet. För bakteriorodopsin och cytokrom *c*-oxidas uppnås detta genom strukturella förändringar som involverar deras aktiva sidor på membranets båda sidor, och för fotosyntetiska reaktionscentrum genom redoxreaktioner kopplade till elektrontransporter över membranet. Dessa mekanismer gör det möjligt för dessa proteiner att etablera elektrokemiska gradienter som är avgörande för cellens funktioner, inklusive ATP-syntes, fotosyntes och celandning.

I denna forskning använder vi tidsupplöst seriekristallografi för att bestämma de tredimensionella strukturerna av dessa tre molekylära system och undersöka de tidsberoende konformationsförändringar de genomgår efter ljusaktivering. Vi har utvecklat och använt en rad olika beräkningsmetoder för att karakterisera proteindynamik med statistik. Vi undersöker roll av ockupans i populära strukturella förfiningsstrategier, nämligen partiell ockupansförfining eller förfining mot extrapolerade data, för att utvärdera de strukturella skiften som är kopplade till ljusaktivering. Dessutom integrerar vi dessa strukturella förfiningsstrategier med resamplingmetoder för att uppskatta koordinatosäkerheter, vilket säkerställer en robust och tillförlitlig tolkning av dessa övergående tillstånd.

För att ytterligare analysera strukturodynamiken använder vi differens-Fourierkartor, som minimerar fasbias och förbättrar vår förmåga att identifiera subtila men funktionellt viktiga förändringar, samt tillämpar singularvärdesuppdelning för att analysera dem på två sätt: För det första som ett verktyg för att förbättra signalbrusförhållandet i dessa kartor och för det andra i kombination med resamplede kartor för att öka vår tilltro när vi tilldelar tidsberoende differensstäthetsfunktioner. Vi undersöker även reststätheter för transienta vattenmolekyler genom att jämföra differens-Fourier och Polder-omitkartor, vilket gör det möjligt för oss att karakterisera övergående hydreringstillstånd som är involverade i energitransduktionsmekanismerna. Tillsammans utgör dessa metoder ett omfattande ramverk för att förklara de exakta strukturodynamikerna hos dessa proteiner och främjar vår förståelse för hur energitransduktion samordnas på molekylär nivå. Dessa metoder ger värdefulla insikter i mekanismerna bakom viktiga biologiska processer, från fotosyntetisk energifångst till celandning.