

## Kurzzusammenfassung

Das Ribosom, ein asymmetrischer Komplex mit einem Molekulargewicht von ungefähr 2,2 MDa, ist eins der größten biologischen Makromoleküle, deren dreidimensionale Struktur mit Hilfe von kristallographischen Methoden aufgeklärt werden konnte.

In der vorliegenden Arbeit wird das erste nahezu vollständige Modell der kleinen ribosomalen Untereinheit von *Thermus thermophilus* in atomarer Auflösung präsentiert und die Methoden erläutert, welche zur Strukturbestimmung dieses für die Proteinsynthese essentiellen Partikels führten. Insbesondere wurden Untersuchungen zur optimalen Phasierung der Strukturfaktordaten mit der Methode des multiplen isomorphen Ersatzes unter Verwendung von Schweratomclustern zur Derivatisierung der Ribosomenkristalle durchgeführt. Zur Optimierung der Phasierungsprozedur wurden sowohl simulierte als auch experimentelle Daten zum Vergleich von diversen Phasierungsprogrammen verwendet, um die Näherung des sphärischen Durchschnitts bei der Behandlung von nicht eindeutig orientierbaren Clustern zu untersuchen.

In Anbetracht der schwer zu interpretierenden Elektronendichtekarten im Vorfeld der hier erläuterten Untersuchungen bot speziell die Simulation aufgrund des vorliegenden Referenzmodells eine Möglichkeit, die Phasierung systematisch zu analysieren und zu optimieren.

Basierend auf den so gewonnenen Ergebnissen gelang es, den Aufbau der kleinen ribosomalen Untereinheit zu bestimmen und erste Einblicke in die Funktionsweise dieser faszinierenden 'Proteinfabrik' zu erlangen sowie neue Erkenntnisse im Hinblick auf die Wirkungsweise von Antibiotika zu gewinnen.

## Abstract

The ribosome, an asymmetric particle with a molecular weight of approximately 2.2 MDa, is one of the largest biological macromolecules for which the three-dimensional structure could be solved by crystallographic methods.

In the present work the first nearly complete model of the small ribosomal subunit of *Thermus thermophilus* at atomic resolution as well as the methods which led to the structure determination of this particle essential for protein synthesis are described. In particular, investigations were performed to obtain the optimal phasing of the structure factor data with the method of multiple isomorphic replacement using heavy atom clusters for the derivatisation of the ribosomal crystals. In order to optimize the phasing procedure and to study the approximation of the spherical average in the treatment of not unambiguously orientable clusters, both simulated and experimental data were used to compare various phasing programs.

In view of the rather uninterpretable electron density maps prior to the studies described here, the simulation in particular offered a possibility to analyse and to optimise the phasing systematically using the available reference model.

Based on these results, it was possible to reveal the structure of the small ribosomal subunit and to obtain a first glimpse of the functionality of these fascinating 'protein factories', as well as to gain new insights regarding the method of operation of antibiotics.