

На правах рукописи



Лазаренко Владимир Александрович

**СТАНЦИЯ РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА НА
КУРЧАТОВСКОМ ИСТОЧНИКЕ СИНХРОТРОННОГО
ИЗЛУЧЕНИЯ: РАЗВИТИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-
МЕТОДИЧЕСКОЙ БАЗЫ И ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Специальность: 1.3.2. Приборы и методы экспериментальной физики

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт»).

Научный руководитель: **Зубавичус Ян Витаутасович** – доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник ЦКП «СКИФ» ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Институт катализа имени Г.К. Борескова» Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск.

Официальные оппоненты: **Корлюков Александр Александрович** – доктор химических наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории рентгеноструктурных исследований Института элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова, г. Москва;

Лунин Владимир Юрьевич – доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией кристаллографии макромолекул Института математических проблем биологии РАН, г. Пущино, — филиала ФГУ Федеральный исследовательский центр «Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша» Российской академии наук, г. Москва.

Ведущая организация: Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна.

Защита состоится 21 мая 2026 г., начало в 16:30, на заседании диссертационного совета 02.1.003.01 на базе НИЦ «Курчатовский институт» по адресу: 123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИЦ «Курчатовский институт» и на сайте www.nrcki.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
02.1.003.01, к.ф.-м.н.



А.В. Емельянов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

На данный момент монокристалльная дифракция остается самым востребованным и распространенным методом для решения пространственных структур различной сложности для задач координационной, органической, структурной химии и биологии. Использование источника синхротронного излучения для проведения такого типа экспериментов позволяет достигать высокого разрешения и качества получаемых данных за наикротчайшее время.

Исследования в области структурной химии и биологии являются частью огромного количества научных исследований в современном мире. Несмотря на повседневное постоянное увеличение спроса на решение задач координационной химии и, соответственно, работу с малыми молекулами, количество синхротронных станций для исследования монокристалльной дифракции на малых молекулах в мире мало, что делает каждую из них уникальным научным прибором. Для расширения экспериментальных возможностей и исследуемых объектов, одна из установок Курчатовского источника синхротронного излучения была переориентирована для работы с кристаллическими образцами различных типов в режиме массовых потоковых измерений, что позволило ей стать прибором, не имеющим аналогов в России.

Научная новизна

Впервые в России введена в эксплуатацию универсальная дифракционная станция, совмещающая функционал для исследования монокристаллов (как низкомолекулярных, так и макромолекулярных соединений), а также порошковых образцов. Показаны возможности станции «РСА» для проведения дифракционных исследований кристаллических объектов после замены дифрактометра. Решено 28 новых кристаллических структур различной степени сложности для широкого спектра химических и биологических соединений в рамках проведения данной работы.

Постановка задачи

Целью работы было создание и ввод в эксплуатацию универсальной станции рентгеноструктурного анализа на базе Курчатовского источника синхротронного излучения для существенного расширения экспериментальных возможностей при исследовании кристаллических структур белков, малых молекул и порошковых материалов. Для достижения этой цели были решены следующие задачи:

- Выбор оптимальной оптической схемы станции рентгеноструктурного анализа на КИСИ. Проведение пуско-наладочных работ и ввод станции в эксплуатацию
- Оптимизация проведения дифракционного эксперимента и методик обработки экспериментальных данных для разных классов объектов.
- Демонстрация повышения экспериментальных возможностей универсальной станции «РСА» в сравнении со станцией «Белок»
- Тестирование на универсальной станции «РСА» методики решения фазовой проблемы за счет учета радиационного разрушения кристаллов белка в процессе сбора дифракционных данных для расширения экспериментальных возможностей.
- Решение пространственных структур ряда новых соединений различной сложности, в том числе - структур функциональных органических соединений, металлоорганических координационных полимеров, пептидов и белковых молекул.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Созданная и введенная в эксплуатацию на Курчатовском источнике синхротронного излучения (КИСИ) универсальная дифракционная станция обеспечивает возможность проведения экспериментов по решению кристаллических структур различной сложности с разрешением до 0.63 \AA (при длине волны в 0.75 \AA) для кристаллов с минимальным размером 5 мкм , а также кристаллов с элементарной ячейкой объемом до $8 \times 10^6 \text{ \AA}^3$, что подтверждается результатами измерений (полная расшифровка и уточнение структуры) для 28 кристаллов разных классов соединений.
2. Разработанная и оптимизированная стратегия проведения дифракционного эксперимента, адаптируемая под класс сложности образца, за счет оптимизации углов съемки и наклона детектора, позволяет повысить разрешающую способность получаемых данных и сократить время эксперимента по сравнению со стандартными протоколами.
3. Метод решения фазовой проблемы для макромолекулярных кристаллов, основанный на анализе радиационно-индуцированного изменения интенсивностей (RIP-метод) позволяет определять начальные фазы для белковых структур, расширяя экспериментальные возможности станции.

Личный вклад автора

В основу работы положены результаты научных исследований, выполненных автором за время учебы в заочной аспирантуре и работы в должности инженера-исследователя в НИЦ «Курчатовский институт». Автор непосредственно принимал участие во введении станции в эксплуатацию, всех проведенных измерениях с использованием синхротронного излучения, планировании экспериментов, обработки дифракционных данных, решения пространственных структур, расчета прохождения пучком фотонов оптической схемы станции и написании статей.

Апробация работы

Основные результаты диссертации докладывались на следующих конференциях:

- IX Национальная кристаллохимическая конференция, Суздаль, 2020
- Инновационные технологии в электронике и приборостроении, Москва 2020
- X Национальная кристаллохимическая конференция, Черноголовка 2021
- 25th Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography, Прага 2021.
- I Международной конференция Synchrotron Radiation Techniques for Catalysts and Functional Materials, Институт Катализа СО РАН, Новосибирск 2022
- II Международная конференция Synchrotron Radiation Techniques for Catalysts and Functional Materials, Институт Катализа СО РАН, Новосибирск 2023
- Международной конференции “Конгресс пользователей ЦКП СКИФ: перспективные исследования с использованием синхротронного излучения”, Новосибирск 2025

Публикации

Материалы диссертации опубликованы в 30 печатных работах, включая 15 статей в рецензируемых журналах из списка ВАК и 15 тезисов докладов. Также зарегистрирован 1 результат интеллектуальной деятельности (программа для ЭВМ).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения и библиографии, общий объем диссертации 179 страниц, включая 55 рисунков и 19 таблиц. Библиография включает 204 источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цель и задачи, показаны научная новизна и практическая значимость исследований.

Глава 1. Теоретические основы рентгеновской монокристалльной

дифракции. В первой главе описаны теоретические аспекты дифракции рентгеновского излучения, описана теория рассеяния рентгеновского излучения атомом, молекулой и кристаллом. Описаны структура кристалла и обратного пространства, а также влияние температурного фактора. Дано описание теоретических основ методов решения фазовой проблемы. Рассмотрены методы решения фазовой проблемы, в том числе прямые методы - от уравнения Сайяра до методов двойственного пространства и внутреннего фазирования.

Дано описание стратегии проведения монокристалльного эксперимента - методики сбора дифракционных данных от монокристаллических образцов и теоретические аспекты получения данных при «осцилляционном методе». Рассмотрены ошибки и методы борьбы с ними, появляющиеся при проведении эксперимента на реальных кристаллах и на разных источниках излучения.

Освещена процедура обработки экспериментальных монокристалльных данных, получаемых во время эксперимента. Описан процесс обработки данных от первоначального поиска дифракционных пиков до решения структуры и уточнения получаемой модели.

Глава 2. Экспериментальные станции рентгеновской дифракции на источнике синхротронного излучения Курчатовского института.

Во второй главе приведено описание экспериментальной станций по рентгеновской дифракции «РСА» на источнике синхротронного излучения Курчатовского института. Приведены параметры источника синхротронного излучения Курчатовского института и параметры используемых поворотных магнитов. Показаны оптические схемы, а также охарактеризованы главные оптические элементы станций и оборудование окружения образца. Показан результат расчета потока фотонов на станции «РСА». Проведено сравнение с экспериментальными возможностями станции «Белок».

Глава 3. Экспериментальные результаты и решенные структуры.

В этой главе представлены экспериментальные результаты, полученные при работе на экспериментальных станциях станций Курчатовского источника

синхротронного излучения для различных классов химических соединений - от неорганических соединений с небольшим объемом ячейки, до структур пептидов и белков - для демонстрации возможностей станций «Белок» и «РСА» работать с широким диапазоном веществ. Кроме того, показана апробация методики решения фазовой проблемы с помощью накопленной дозы ионизирующего излучения.

Решение фазовой проблемы с помощью R.I.P.

При работе с белковыми кристаллами, возможна реализация метода, схожего с методами изоморфного замещения, основанного на радиационном разрушении образца и процесса декарбонизации аминокислотных остатков аспартата и глутамата, а также разрыва или удлинения дисульфидных связей – метода R.I.P. (radiation damage induced phasing). Собрать несколько полных наборов данных от исследуемого кристалла, можно использовать изоморфную разницу между ними - если два состояния достаточно различны и если различия можно легко идентифицировать и смоделировать, то наборы данных «до» и «после» можно использовать для изоморфной замены (SIR) для определения фазы. Метод R.I.P., для реализации которого достаточно накопить необходимую дозу излучения, является альтернативным методом решения фазовой проблемы. Для демонстрации данного метода, были выращены кристаллы куриного лизоцима.

На станции «РСА» было собрано последовательно с одного кристалла 8 наборов дифракционных данных высокого качества (разрешение 1.62 Å и 1.7 Å для первого и последнего набора соответственно). Для реализации метода были взяты первый и последний набор данных. Для первого и последнего набора R_{merge} составил 11.4 % и 12.2 % соответственно. Структура была решена с использованием протокола R.I.P. программы AUTO-RICKSHAW. Значения $|F_{\text{after}} - F_{\text{before}}|$ были рассчитаны с помощью программы SHELXC. На основе анализа данных максимальное разрешение для определения подструктуры и расчета начальных фаз было установлено на уровне 1,95 Å. С помощью программы SHELXD были найдены 14 участков структуры, получивших

радиационные повреждения. Для того, чтобы в дальнейшем точно знать какое количество дозы излучения должен получить кристалл, для того чтобы в нем произошла декарболизация, все десять наборов были обработаны и по каждому получена и уточнена модель. Показано, что для того, чтобы иметь возможность использовать метод R.I.P. для данного белка необходимо накопить дозу в 3.5 МГр. На станции «РСА» для накопления необходимой дозы требуется около 22 часов.

Сравнение экспериментальных возможностей станции «Белок» и станции «РСА»

Для сравнения возможностей экспериментальных станций «РСА» и «Белок» были исследованы два металлоорганических комплекса. Все измерения проводились при 100 К. Оба соединения изначально были исследованы на станции «Белок». На станции «РСА», благодаря большему потоку фотонов на образце и меньшей расходимости, удалось провести съемку меньших по размеру и менее мозаичных кристаллов в прямой геометрии со временем экспозиции, подобранным для получения соответствующей интенсивности эквивалентных дифракционных отражений.

Первое исследованное соединение является моноядерным медным комплексом пиразолона. Пиразолоны представляют собой важный класс органических соединений, которые вызывают постоянный интерес у исследователей, прежде всего благодаря их высокой биологической активности. Известно, что производные пиразолона обладают антивирусными, бактерицидными и психотропными свойствами. Ацилгидразоны, содержащие пиразолоновый фрагмент, и комплексы на их основе также могут быть использованы в качестве потенциальных средств для борьбы с раком. Широкий набор донорных атомов и наличие подвижных протонов в гидразонах на основе 1-фенил-3-метил-4-формил-5-гидроксипиразола делают их перспективными лигандными системами, которые используются для синтеза комплексных соединений с различными структурными особенностями и свойствами.

Таблица 1 – Основные кристаллографические параметры монокристалльных экспериментов на комплексе гетарилгидразона с хлоридом меди

	Данные со станции «Белок»	Данные со станции «РСА»
Группа	Fdd2	Fdd2
a, Å	17.587(4)	17.484(4)
b, Å	41.103(8)	40.760(8)
c, Å	10.669(2)	10.569(2)
λ , Å	0.9699	0.7927
Размер кристалла, мкм	150×150×30	30×30×10
$2\theta_{\min}$, °	6.83	5.16
$2\theta_{\max}$, °	67.996	61.916
Диапазон значений индексов Миллера	$-22 \leq h \leq 22$ $-52 \leq k \leq 52$ $-13 \leq l \leq 13$	$-22 \leq h \leq 22$ $-52 \leq k \leq 52$ $-13 \leq l \leq 13$
Полнота данных, %	96.3	99.5
Общее число отражений	12180	18022
Независимых отражений	3013	4249
R_{int}	0.1270	0.0326
$R_1 [I > 2\sigma(I)]$	0.0736	0.0914
$wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.1804	0.0914
Goof	1.144	1.039

Качество получаемых данных сильно отличается, хотя сами дифракционные картины максимально схожи. Сравнение основных кристаллографических данных приведено в таблице 1. Уточнение проводилось полноматричным методом наименьших квадратов в программе SHELXL, основанном на интенсивностях с анизотропными температурными параметрами для всех неводородных атомов. Для всех описанных далее низкомолекулярных соединений будет применяться такая же процедура уточнения. Наличие остаточных пиков электронной плотности, которые описываются атомами водорода, свидетельствует о качестве получаемых данных. Как мы можем видеть на рисунке 1, в случае эксперимента на станции «РСА» проявляются все пики для позиций водорода в отличие от эксперимента на станции «Белок». Остальные атомы водорода были помещены в расчетные положения с длиной связи C-H = 0.95 Å и уточнены в модели наездника с фиксированными параметрами изотропного смещения [$U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5 U_{\text{eq}}(\text{C})$ для CH_3 -групп и 1.2 $U_{\text{eq}}(\text{C})$ для других групп].

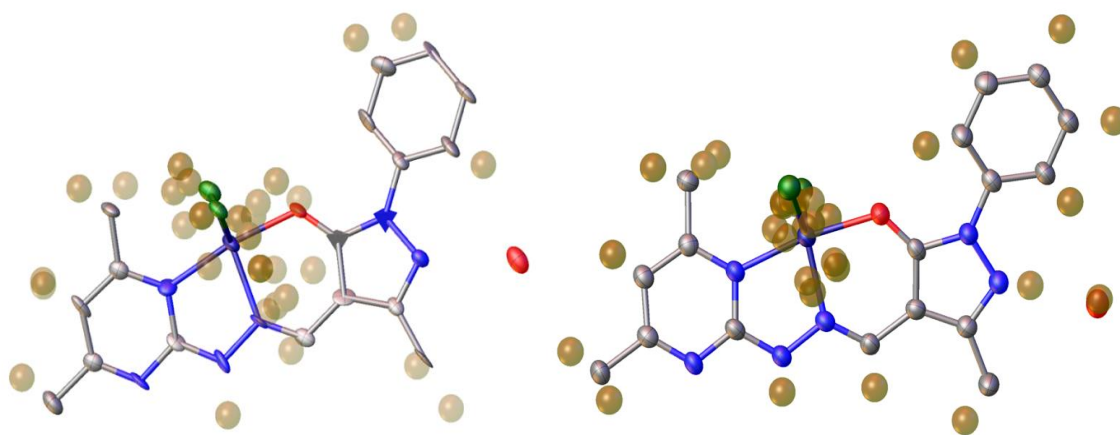


Рисунок 1 – Структуры комплекса гетарилгидразона с хлоридом меди, полученный по результатам эксперимента на станции «Белок» (слева) и станции «РСА» (справа), а также изображения остаточных пиков электронной плотности. Темно-синим, зеленым, синим, красным и серым показаны атомы Zn, Cl, N, O и C соответственно. Желтым показаны остаточные пики электронной плотности.

Как можно видеть из данных в таблице 1, экспериментальные данные, полученные на станции «РСА», значительно лучше по всем показателям, кроме минимального и максимального значения угла 2θ , что является следствием проведения первого и второго эксперимента в наклонной и прямой геометрии соответственно.

Кроме того, для первого эксперимента, несколько из анизотропно уточняемых атомов имеют отрицательные параметры смещения, что свидетельствует о некачественном наборе данных. Так же, при обработке первого массива данных было выявлено, что кристалл является рацемическим двойником с матрицей hkl по закону инверсии $[(-100)(0-10)(00-1)]$. Двойникованная часть составляет 0.47. Поскольку закон двойникования совпадает с элементом симметрии – инверсией, изначально предполагалось, что произошла ошибка при определении пространственной группы симметрии, но данные более высокого качества полностью опровергли данное предположение.

Второе исследованное соединение является мооядерным комплексом Zn(II) с основанием Шиффа и продуктами конденсации 2-

тозиламинобензальдегида с аминспиртом. Данная структура является новым соединением комплекса Zn(II) с основанием Шиффа и продуктами конденсации 2- тозиламинобензальдегида с аминспиртом.

Таблица 2 – Основные параметры монокристалльных экспериментов для нового комплекса Zn(II) с основанием Шиффа и продуктами конденсации 2-тозиламинобензальдегида с аминспиртом

	Данные со станции «Белок»	Данные со станции «РСА»
a, Å	17.587(4)	17.434(4)
b, Å	41.103(8)	40.760(8)
c, Å	10.669(2)	10.569(2)
$\alpha, \beta, \gamma, ^\circ$	83.94(3); 79.19(3); 74.98(3)	83.85(3); 79.16(3); 74.93(3)
$\lambda, \text{Å}$	0.9699	0.7927
Размер кристалла, мкм	150×150×30	30×30×10
$2\theta_{\min}, ^\circ$	6.826	5.156
$2\theta_{\max}, ^\circ$	67.996	61.916
Диапазон значений индексов Миллера	$-22 \leq h \leq 22$	$-22 \leq h \leq 22$
	$-52 \leq k \leq 52$	$-52 \leq k \leq 52$
	$-13 \leq l \leq 13$	$-13 \leq l \leq 13$
Общее число отражений	12180	18022
Независимых отражений	3013	4249
R_{int}	0.1270	0.0326
$R_1 [I > 2\sigma(I)]$	0.0736	0.0361
$wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.1804	0.914
Goof	1.144	1.039

Соединения такого типа полезны тем, что являются металлосодержащими люминофорами. Благодаря своим фото- и электролюминесцентным свойствам, синтетической доступности, высокой термостойкости, возможности вакуумной сублимации для получения однородных пленок при производстве слоев OLED, комплексы цинка с азометиновые лигандами являются предметом многочисленных исследований в качестве перспективных материалов для эмиссионных или проводящих слоев в технологии OLED. Поэтому синтез новых комплексов цинка с азометиновыми лигандами, обладающих координационным узлом ZnN_4 и проявляющих EL свойства и биоактивность, рационален и является важной и актуальной проблемой современной координационной химии. Более того изучено, что максимумы

фотолюминесцентной активности наблюдаются в диапазоне 400-475 нанометров при комнатной температуре, что еще больше увеличивает потенциал их использования, поскольку люминесцентные материалы, излучающие в синем участке оптического спектра, являются основным компонентом при формировании белого излучения комбинацией синего и оранжевого цветов. Тогда как разнообразие соединений, излучающих в синей области спектра, намного меньше, чем красных и зеленых люминофоров.

Как и в рассмотренном случае с первым соединением, модели, полученные после стандартного уточнения решенных структур, совпадают с предполагаемой синтетиками, а по сравнению кристаллографических данных представленных в таблице 2 можно видеть заметное улучшение данных, полученных на станции «РСА».

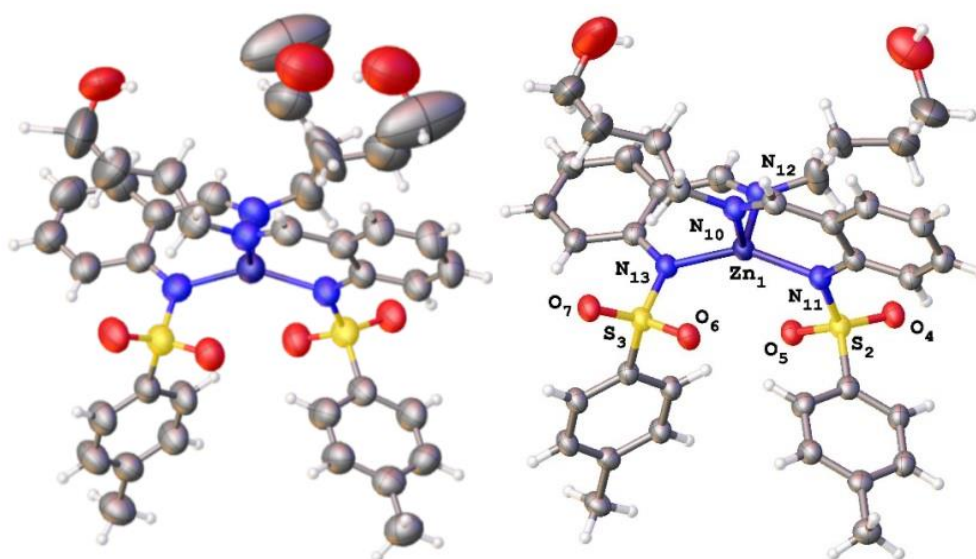


Рисунок 2 – Структура комплекса цинка с основанием Шиффа и продуктами конденсации 2- тозиламинобензальдегида с аминспиртом. Слева показана модель, полученная по данным со станции «Белок», а справа с данным со станции «РСА». Температура измерения одинаковая

На рисунке 2 показано сравнение кристаллографических моделей второго соединения, решенных по дифракционным данным, полученным на станции «Белок» (слева) и станции «РСА» (справа). Для модели, полученной по данным со станции «РСА», показано только одно положение для остатка аминспирта.

Как можно видеть, из-за высокого качества получаемых на станции «РСА» данных, тепловые колебания всех атомов полученной модели почти в два раза меньше, а также удалось точнее локализовать конформационно гибкий остаток одного из аминоспиртов, который находится в двух положениях с заселенностью в 47 и 53 процента по результатам уточнения.

Эксперимент в наклонной геометрии

Для более детального анализа структуры кристалла требуется получение экспериментальных данных с высоким разрешением (лучше 0.75 \AA). Это позволяет уточнить позиции атомов и описать положения несколькими элементами. Такие эксперименты, сочетающие прямую и наклонную геометрию, чаще применяются для порошковых образцов, так как монокристаллическая дифракция и так предоставляет достаточно данных для решения фазовой проблемы. Кроме того, целесообразность таких исследований зависит от рассеивающей способности кристалла, что делает их актуальными в основном для неорганических кристаллов с малыми параметрами ячейки.

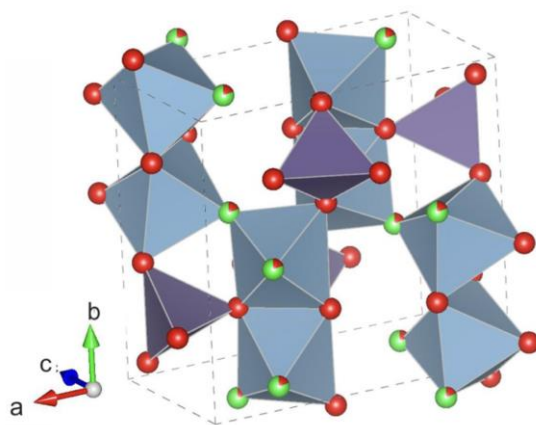


Рисунок 3 – Фрагмент модели кристаллической структуры кризелита.

Красный - O; зеленый с красным - (F,OH); серый - Al; фиолетовый - (Ge, Si)

При проведении экспериментов с расстоянием образец-детектор равным 43 мм на станции «РСА», максимальный возможный угол наклона детектора составляет 26.5° . Для длины волны в 0.75 \AA , данный угол наклона позволяет повысить разрешение до 0.63 \AA что повышает точность получаемых данных.

Кристаллы нового варианта кризелита (Ge-аналог топаза) с химической формулой $\text{Al}_2[(\text{Ge}_{0.75}\text{Si}_{0.25})\text{O}_4](\text{F}_{1.63}\text{OH}_{0.37})$ были предоставлены институтом проблем физической химии РАН. Кристаллы были синтезированы термоградиентным гидротермальным методом при температуре 600/650 °С. и давлении 100 МПа. Полученные параметры элементарной ячейки: $a = 8.9732(8) \text{ \AA}$, $b = 8.4823(7) \text{ \AA}$, $c = 4.7379(5) \text{ \AA}$, $V = 360.62(6) \text{ \AA}^3$, пространственная группа Pnma . Модель структуры изображена на рисунке 3.

В последующих разделах диссертации (6.5-6.16) представлены результаты проведенных автором структурных исследований соединений различной сложности (от простых неорганических соединений, до металлоорганических каркасов и сложных макромолекулярных структур) для демонстрации экспериментальных возможностей станции. В автореферате будут освещены лишь некоторые из них.

Йодид формамидиния

Соединения с общей формулой ABX_3 (где А обозначает органический катион, например, метиламмоний (MA , CH_3NH_3^+) или формамидиний ($\text{FA} = \text{CH}(\text{NH}_2)_2^+$); $\text{B} = \text{Pb}$, Sn ; $\text{X} = \text{I}$, Br , Cl) относятся к классу гибридных органо-неорганических перовскитов и обладают чрезвычайно высоким показателем поглощения света. Эти соединения дали начало новой области фотовольтаики - солнечным элементам на основе перовскитов - когда Кодзима и соавторы впервые использовали (MA) PbI_3 в качестве сенсбилизатора света в солнечных элементах и показали эффективность 3.8 %.

С тех пор в этой области произошел революционный прорыв, и теперь максимальная эффективность достигла 22.1 %. В 2014 году катион формамидиния был предложен для замены метиламмония, и дальнейшие исследования (FA) PbI_3 раскрыли его превосходство над (MA) PbI_3 .

Понимание кристаллической структуры (FA) I дает ценную информацию для понимания кристаллизации перовскитов на основе галогенида свинца с формамидинием.

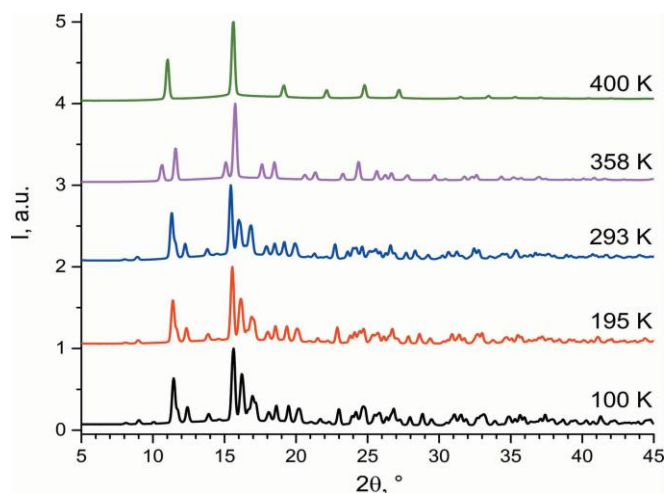


Рисунок 4 – Порошковые дифрактограммы йодида формамидиния при различных температурах

Несмотря на сотни публикаций, опубликованных за последние несколько лет, в которых упоминается (FA)I в качестве основного предшественника гибридных перовскитов галогенида свинца, его кристаллическая структура до сих пор оставалась неизвестной.

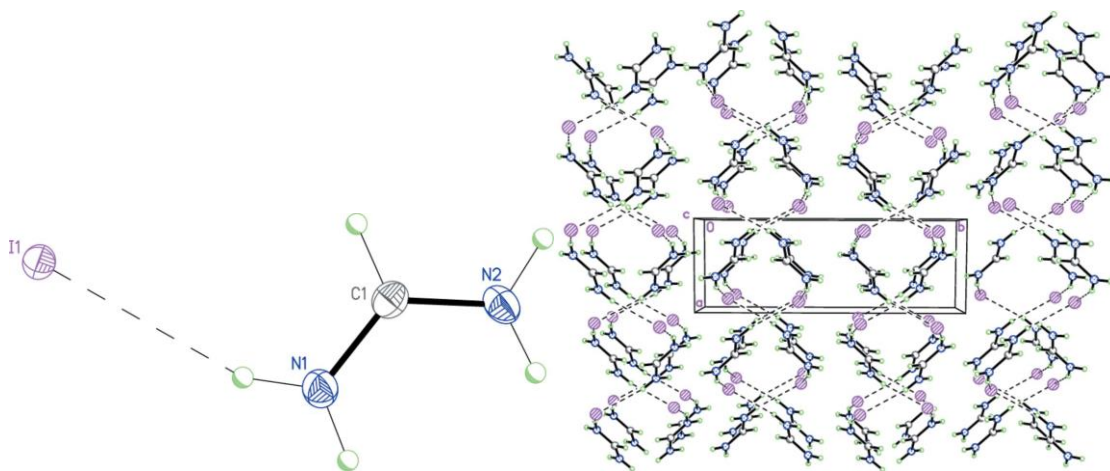


Рисунок 5 – Модель структуры йодида формамидиния в моноклинной фазе и ее модель кристаллической упаковки, показывающая зигзагообразную модель структуры кристалла, образованную водородными связями N—H...I

Данные рентгеновской порошковой дифракции, собранные при различных температурах, указывают на существование структуры **5** в моноклинной (100–346 K), ромбической (346–387 K, $a = 7.3915(8) \text{ \AA}$, $b =$

6.3358(8) Å, $c = 5.2391(9)$ Å) и кубической (387–525 К, $a = 5.0571(5)$ Å) полиморфных модификаций, что можно видеть из дифрактограмм на рисунке 4.

С помощью монокристаллической дифракции была установлена пространственная структура йодида формамидиния в моноклинной фазе. К сожалению, в двух других фазах, из-за сильного увеличения мозаичности кристалла, определить пространственную структуру не удалось. Полученная модель пространственной структуры моноклинной фазы и ее пространственная упаковка изображены на рисунке 5.

Теноксикам

Оксикамы, включая теноксикам (ТХМ), относятся к нестероидным противовоспалительным препаратам, применяемым для лечения остеопороза и, в последнее время, онкологических заболеваний. Однако их низкая растворимость в воде и органических растворителях затрудняет пероральное применение.

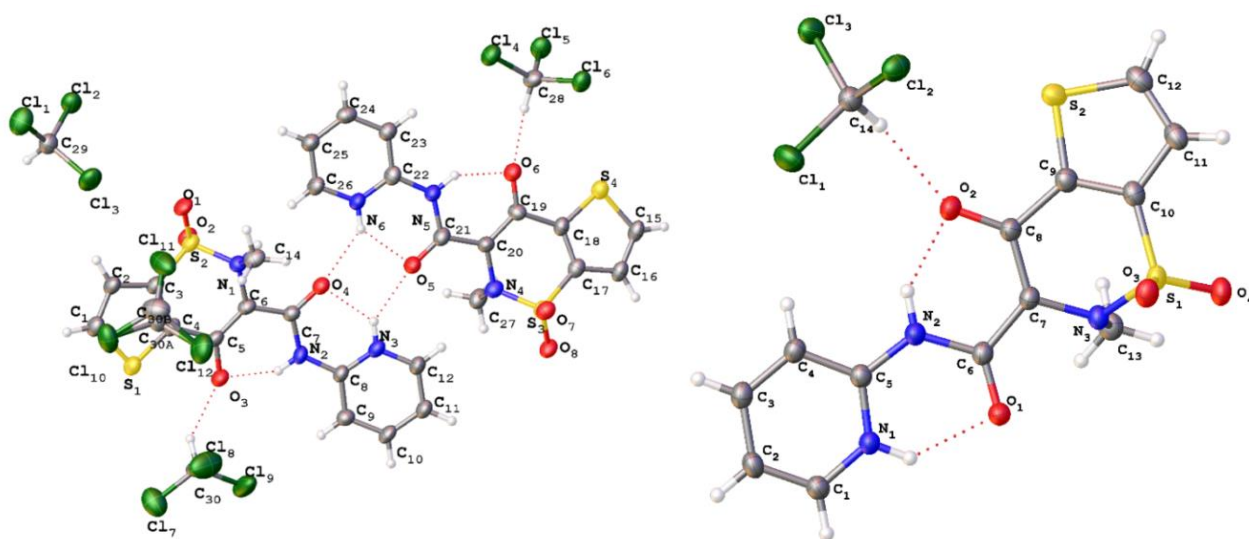


Рисунок 6 – Моноклинный сольватоморф теноксикама и ромбический сольватоморф (не предсказанная структура) ТХМ в цвиттер-ионных формах

Растворимость же сокристалла теноксикама с органическими дикарбоновыми кислотами в воде выше и является достаточной для фарминдустрии. ТХМ уникален среди оксикамов: он может существовать в цвиттер-ионной, катионной и анионной формах, тогда как другие оксикамы

обычно стабилизируются в β -кетоенольной форме. Квантово-химические расчёты, проведённые в НГУ (Новосибирск), предсказали возможность образования двух различных кристаллических структур ТХМ, растворенного в хлороформе.

На лабораторном источнике в НГУ была решена лишь одна из них, т.к. рост второго типа кристаллов (моноклинный сольватоморф) проходит при $-18\text{ }^\circ\text{C}$ и их невозможно было исследовать без криопроставки и удалось лишь определить параметры ячейки.

В НИЦ КИ автором была проведена еще одна кристаллизация ТХМ. В результате кристаллизации было получено два сольватоморфа. Для одного из них параметры ячейки совпали с ранее исследованным на лабораторном источнике кристалле (моноклинный сольватоморф). Вторым оказался новой кристаллической формой (ромбический сольватоморф), показав ошибку, проделанных ранее, квантово-химических расчетов. Модели полученных соединений представлены на рисунке 6.

Fe(III) с салицилальдегид семикарбозоным лигандом

Для железа (III) (d^5) характерен термически индуцированный обратимый переход между низкоспиновым ($S = 1/2$) и высокоспиновым ($S = 5/2$) состояниями. Железосодержащие комплексы SCO отличаются стабильностью и широким выбором лигандов, что делает их перспективными для применения в дисплеях, датчиках, молекулярных переключателях и устройствах хранения информации. Особый интерес представляют комплексы железа (III) с тридентатными O, N, S-координирующими тиосемикарбонатными лигандами. Они демонстрируют уникальные свойства: многошаговые спиновые переходы (до 8 стадий), светоиндуцированное возбуждение спинового состояния и аномальную температурную зависимость диэлектрической проницаемости.

Полученное в Институте Проблем Химической Физике соединение изначально можно было изучать лишь методом порошковой дифракции, но

благодаря высокой интенсивности потока фотонов на станции «РСА» удалось провести монокристалльный эксперимент (размер кристалла ~ 10 мкм).

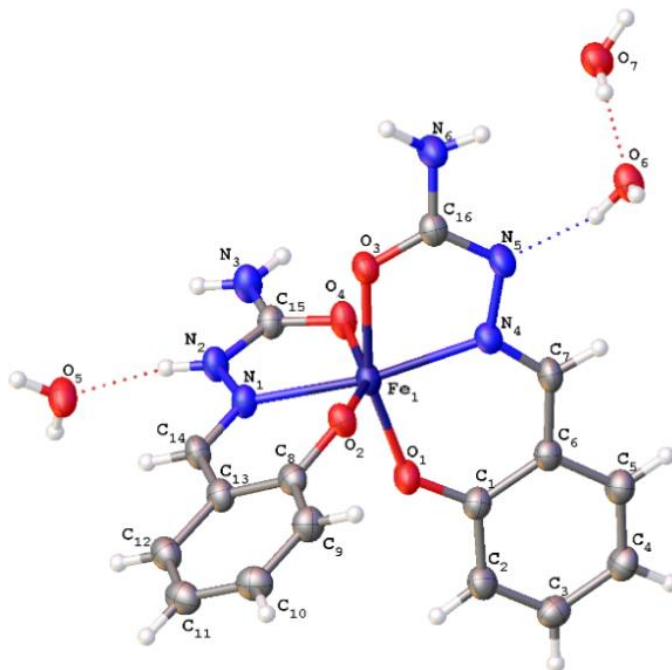


Рисунок 7 – Модель структуры комплекса Fe(III) с салицилальдегид семикарбозоновым лигандом. Пунктиром показаны водородные связи

Анализ длин связей в модели структуры показывает, что комплекс Fe(III) с салицилальдегид семикарбозоновым лигандом при 100 К находится в высокоспиновом состоянии.

МОФ на основе додекануклеиновых Zn(II)-карбоксилатных колес

Макроциклические молекулы являются универсальной платформой для селективного молекулярного распознавания посредством слабых, но многочисленных комплементарных супрамолекулярных взаимодействий. Криптанты, краун-эфиры, каликсарены, циклодекстрины, кукурбитурилы и т.д. являются хорошо известными классами макроциклических кавитандов. Пористые металлоорганические каркасы (MOF) и макроциклические молекулы имеют одинаковые фундаментальные свойства с точки зрения химии хозяин-гость, однако системы на основе макромолекул гораздо более продвинуты с точки зрения селективности по отношению к ионам и сил супрамолекулярных взаимодействий. В институте неорганической химии им. А.В. Николаева СО

РАН были получены бесцветные кристаллы 5-ти различных соединений металлоорганических каркасов из смеси $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, тиофен-2,5-дикарбоновой кислоты (H_2tdc) и 1,4-диазо [2.2.2] бициклооктан ($dabco$) в комплексном растворителе, состоящем из N,N-диметилформамида (ДМФА) и многоатомного спирта.

Структуру двух из них не удалось получить на лабораторном источнике и сбор дифракционных данных проводился на станции «РСА». По полученным данным были решены структуры двух новых MOF. Также была получена структура одного из комплексов с молекулой бензола в качестве молекулы-гостя (рисунок 8).

Получение структуры комплекса с бензолом в качестве молекулы-гостя важно для изучения возможности разделения с использованием данного MOF смеси циклогексана и бензола. Циклогексан является важным промежуточным звеном в производстве полимеров. Его получают гидрированием бензола, поэтому необходимо разделять эти соединения, что является непростой задачей, поскольку физические свойства C_6H_{12} и C_6H_6 очень похожи.

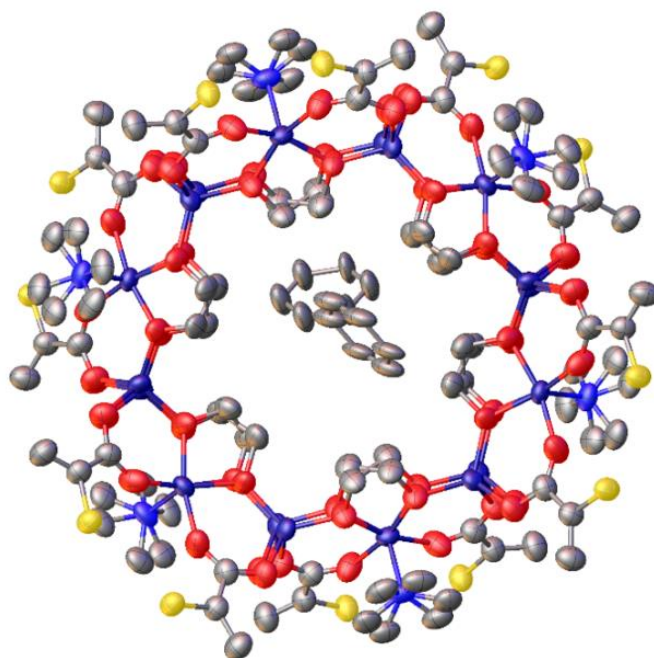


Рисунок 8 – Zn_{12} карбоксилатное колесо с бензолом в качестве молекулы-гостя. Атомы Zn показаны темно-синим цветом. Показано два положения молекулы бензола из 4 возможных

Аналог соматостатина

Соматостатин это тетрадекапептид, ингибирующий высвобождение гормона роста, вырабатываемый в гипоталамусе, в центральной нервной системе, а также в большинстве периферических органов. Соматостатин воздействует на множество мишеней через пять типов рецепторов, что делает его важным объектом для исследований.

В современной медицине соматостатин и его аналоги активно изучаются для применения в радионуклидной и нейтронозахватной терапии. Они позволяют доставлять радионуклиды к патологическим очагам, минимизируя побочные эффекты. Однако, природный соматостатин не подходит для медицинского использования из-за короткого периода полураспада (<3 мин). Среди сотен аналогов наиболее перспективен октреотид, который обладает значительно большей продолжительностью действия (период полураспада 72–98 мин).

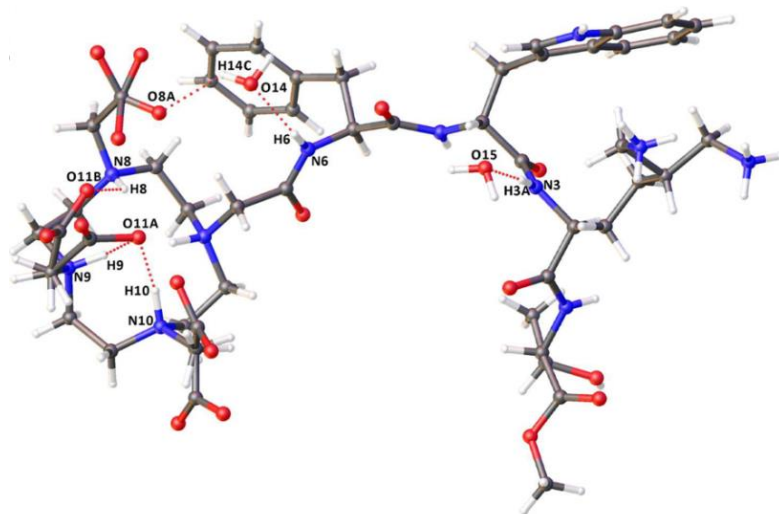


Рисунок 9 – Модель структуры полипептида - аналога соматостатина связанного с додекантетрауксусной кислотой

Известно, что более короткие пептиды, производные от октреотида, также могут обладать биологической активностью, схожей с последним. Одним из изучаемых в институте химических реактивов и особо чистых химических веществ (ИРЭА) аналогов является тетрапептид Phe-D-Trp-Lys(ϵ -Boc)-Thr.

В лаборатории природных соединений ИРЭА, был синтезирован пептид-аналог соматостатина и начато изучение его ингибирующих свойств. Для полного понимания работы соединения в НИЦ Курчатовский институт были выращены кристаллы пептида-аналога и с помощью монокристаллической дифракции решена его пространственная структура.

Новый кальциевый индикатор NCaMP7

Генетически кодируемые кальциевые индикаторы представляют собой химерные белки на основе комбинирования флуоресцентного белка с белком-сенсором кальция. Такие белки обладают способностью флуоресцировать в ответ на изменение в окружающей среде концентрации ионов кальция. Они позволяют *in vivo* наблюдать за клеточными процессами, связанными с изменением внутриклеточной концентрации кальция, к примеру, за процессами передачи нервного импульса.

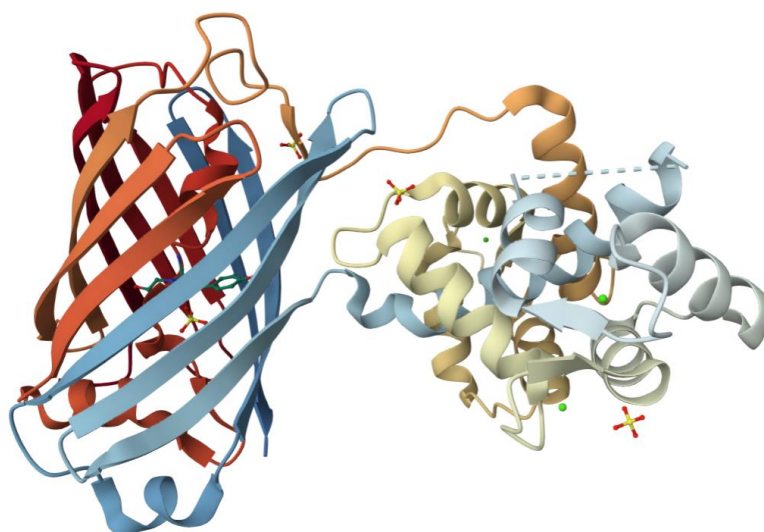


Рисунок 10 – Структура NCaMP7. Зелеными сферами показаны атомы Ca

Полученный в лаборатории Белковой Фабрики на его базе кальциевый индикатор NCaMP7 (содержащий в себе флуоресцентный белок mNeonGreen) превосходит по яркости свой аналог на основе eGFP-GCaMP6 более, чем в полтора раза, что делает его одним из самых ярких индикаторов, разработанных на данный момент. С помощью метода монокристаллической

дифракции на станции «РСА» была получена пространственная структура исследуемого белка (Рисунок 10). Пространственная группа $P2_12_12_1$. Было зарегистрировано 38947 отражений, из которых 14356 независимых. Среднее значение $I/\sigma = 12.35$. $R_{int} = 0.093$. Структура уточнялась в изотропном приближении с помощью программы Refmac5, входящей в состав пакета программ CCP4 до $R1 = 0.165$ и $R_{int} = 0.193$.

Информация о структуре данного белка-химеры позволяет анализировать структурные основы флуоресценции при связывании кальция и влияние точечных мутаций на характеристики индикатора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Введена в эксплуатацию новая универсальная экспериментальная станция рентгеноструктурного анализа «РСА» на Курчатовском источнике синхротронного излучения, на данный момент позволяющая решать до 500 новых пространственных структур кристаллических материалов различной сложности в год.
2. Расширение экспериментальных возможностей станции рентгеноструктурного анализа «РСА» продемонстрированы на примере сравнения со станцией Белок при исследовании структур мооядерного комплекса гетарилгидразона с хлоридом меди и комплекса цинка с азометиновым лигандом.
3. На кристаллах лизоцима продемонстрирована возможность использования метода решения фазовой проблемы, основанного на специфических радиационных повреждениях в качестве альтернативного непрямого метода решения фазовой проблемы
4. По дифракционным данным, полученным на станции «РСА», решено 28 новых пространственных структур относящихся к широкому спектру различных функциональных соединений, значимых в таких областях, как катализ, люминесценция, магнетизм, хранение и транспортировка газов, хранение энергии, проектирование молекулярных переключателей, фотовольтаика и фармакология.

ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Lazarenko, V.A.**, Dorovatovskii, P.V., Zubavichus, Y.V., Burlov, A.S., Koshchienko, Y.V., Vlasenko, V.G., Khrustalev, V.N. High-throughput small-molecule crystallography at the 'Belok' beamline of the Kurchatov synchrotron radiation source: Transition metal complexes with azomethine ligands as a case study // *Crystals*. – 2017. – Т. 7, № 11. – Art. no. 325.
2. Rudnitskaya, O.V., Kultyshkina, E.K., Dobrokhotova, E.V., Podvoyskaya, V.S., Dorovatovskii, P.V., **Lazarenko, V.A.**, Zubavichus, Y.V., Khrustalev, V.N. The synthesis, characterization, and structure of (ThioH)₂[OsX₆] (X = Cl, Br) // *Polyhedron*. – 2017. – Т. 134. – С. 114–119.
3. Burlov, A.S., Mal'tsev, E.I., Vlasenko, V.G., Garnovskii, D.A., Dmitriev, A.V., Lypenko, D.A., Vannikov, A.V., Dorovatovskii, P.V., **Lazarenko, V.A.**, Zubavichus, Y.V., Khrustalev, V.N. Synthesis, structure, photo- and electroluminescent properties of bis{(4-methyl-N-[2-[(E)-2-pyridyliminomethyl]phenyl]benzenesulfonamide}zinc(II) // *Polyhedron*. – 2017. – Т. 133. – С. 231–237.
4. Petrov, A.A., Goodilin, E.A., Tarasov, A.B., **Lazarenko, V.A.**, Dorovatovskii, P.V., Khrustalev, V.N. Formamidinium iodide: Crystal structure and phase transitions // *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*. – 2017. – Т. 73. – С. 569–572.
5. Zubkov, F.I., Kvyatkovskaya, E.A., Nikitina, E.V., Amoyaw, P.N.-A., Kouznetsov, V.V., **Lazarenko, V.A.**, Khrustalev, V.N. Comment on "an unexpected formation of the novel 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene skeleton during the reaction of furfurylamine with maleimides and their bioprospection using a zebrafish embryo model" by C. E. Puerto Galvis and V. V. Kouznetsov, : *Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 407 // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – 2017. – Т. 15, № 30. – С. 6447–6450.
6. Cheplakova, A.M., Fedoseev, I.S., Dorovatovskii, P.V., **Lazarenko, V.A.**, Zubavichus, Y.V., Khrustalev, V.N., Fedin, V.P. Crystal Structure of Tris-(2,3,5,6-

- Tetrafluorobenzoato)Scandium [Sc(C₆F₄HCO₂)₃] // Journal of Structural Chemistry. – 2018. – T. 59, № 2. – C. 494–496.
7. Cheplakova, A.M., Kovalenko, K.A., Samsonenko, D.G., **Lazarenko, V.A.**, Khrustalev, V.N., Vinogradov, A.S., Karpov, V.M., Platonov, V.E., Fedin, V.P. Metal-organic frameworks based on octafluorobiphenyl-4,4'-dicarboxylate: Synthesis, crystal structure, and surface functionality // Dalton Transactions. – 2018. – T. 47, № 10. – C. 3283–3297.
8. Spitsyna, N. G., Blagov, M. A., **Lazarenko, V. A.**, Zorina, L. V., Vasiliev, A. N., Krapivin, V. B., Khasanov, S. S., Simonov, S. V., Nelyubina, Y. V., & Yagubskii, E. B. Spin-crossover behavior of neutral iron (III) complexes with salicylaldehyde thio-, seleno- and semicarbazone ligands: experiment and theoretical analysis // Dalton Transactions. – 2019. – Vol. 48. – No. 45. – P. 16879-16891
9. Rudnitskaya, O. V., Dobrokhotova, E. V., Kultyshkina, E. K., Dorovatovskii, P. V., **Lazarenko, V. A.**, & Khrustalev, V. N.: A balance of redox and ligand-exchange processes in the reaction of H₂[OsCl₆] with thiourea: Isolation and characterization of a novel osmium complex [(NH₂)₂CSSC(NH₂)₂]₂[OsIVCl₆]Cl₂·3H₂O // Inorganica Chimica Acta. – 2019. – T. 484. – C. 352–356.
10. Litvinova Y. M., Gayfulin Y. M., Van Leusen J., Samsonenko D. G., Lazarenko V. A., Zubavichus Y. V., Mironov Y. V. et al. Metal–organic frameworks based on polynuclear lanthanide complexes and octahedral rhenium clusters // Inorganic Chemistry Frontiers. – 2019. – Vol. 6, no. 6. – P. 1518–1526.
11. Chernyshev A.V., Voloshin N.A., Solov'eva E.V., Gaeva E.B., Zubavichus Ya.V. 2 , **Lazarenko V.A.**, Vlasenko V.G., Khrustalev V.N. 5 , Metelitsa A.V. : Ion-dependent photochromism of oxadiazole containing spiropyrans // Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 2019. – T. 378. – C. 201–210.
12. Kokorin, A.I., Gromov, O.I., Dorovatovskii, P.V., **Lazarenko, V.A.**, Khrustalev, V.N., Hideg, K., Kálai, T. The Structure and Internal Dynamics of R₆-p-C₆H₄-R₆ Biradical: EPR, X-ray Crystallography and DFT Calculations // Applied Magnetic Resonance. – 2019. – T. 50, № 1–3. – C. 425–439.

13. Svetogorov, R.D., Dorovatovskii, P.V., **Lazarenko, V.A.** Belok/XSA diffraction beamline for studying crystalline samples at Kurchatov Synchrotron Radiation Source // *Crystal Research and Technology*. – 2020. – T. 55, № 5. – Art. no. 1900184.
14. Subach, O. M., Sotskov, V. P., Plusnin, V. V., Gruzdeva, A. M., Barykina, N. V., Ivashkina, O. I., **Lazarenko V.A.**, Dorovatovskii P.V., Nikolaeva A.N., ... & Subach, F. V. et al. Novel genetically encoded bright positive calcium indicator NCaMP7 based on the mNeonGreen fluorescent protein // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – T. 21, № 5. – Art. no. 1644.
15. Diusenova, S., Arkhipov, S., Avdeev, D., Dorovatovskii, P., Khachatryan, D., **Lazarenko, V.**, Khrustalev, V. & Zubavichus, Y.: The crystal structure elucidation of a tetrapeptide analog of somatostatin dota-phe-d-trp-lys-thr-ome // *Crystals*. – 2021. – T. 12, № 1. – Art. no. 12.