

## **Rozwijając krystalografię kwantową w celu lepszego wejrzenia w strukturę i właściwości kryształów**

**Cel projektu i opis badań.** Celem projektu jest przygotowanie, oraz weryfikacja, nowych metod uzyskiwania bardziej wiarygodnej (dokładnej i precyzyjnej) informacji strukturalnej (parametrów geometrycznych, elektronowych i termicznych) niż obecnie jest to możliwe na podstawie pomiarów rentgenowskich. Chcemy rozwinąć i zmodyfikować obecnie stosowane metody udokładnienia monokrystalicznych danych rentgenowskich, w szczególności, udokładnienie od niedawna wprowadzoną metodą atomów Hirshfelda. Modyfikacje polegają na wprowadzeniu nowych asferycznych atomowych czynników rozpraszania, które wydają się być bardziej obiecujące niż te obecnie używane, rozszerzeniu możliwości udokładnienia struktury kryształów metodą atomów Hirshfelda na duże molekuly (w szczególności białka i ich kompleksy. Proponujemy także przygotowanie bazy asferycznych hirshfeldowskich fragmentów atomowych, które umożliwią rekonstrukcję gęstości elektronowej w białkach i innych dużych molekułach (ale także w małych cząsteczkach), a tym samym pozwolą obliczać energię oddziaływań elektrostatycznych w kryształach. Proponowane badania wymagają stworzenia nowego oprogramowania do udokładnienia struktury kryształów. Oprogramowanie to będzie realizowało nowe rozwiązania proponowane w tym projekcie (użycie nowych partycji gęstości elektronowej prowadzących do nowych atomowych czynników rozpraszania). Chcemy także integracji tego nowego oprogramowania z istniejącymi, powszechnie używanymi programami krystalograficznymi. Planujemy eksperymentalne przetestowanie precyzji i dokładności uzyskiwanych parametrów geometrycznych, elektronowych i termicznych uzyskiwanych w wyniku realizacji naszych nowych pomysłów i proponowanych metodologii poprzez badania serii modelowych kryształów prostych i złożonych związków organicznych, nieorganicznych i makromolekularnych (także na podstawie wielokrotnych pomiarów). Proponowana do badań seria składa się z monokryształów następujących związków: kwasu szczawiowego i innych kwasów karboksylowych i ich soli, glicyny i innych aminokwasów, związków metaloorganicznych z różnymi coraz cięższymi jonami, oraz mniejszych i większych białek i ich kompleksów poczynając od lizozymu i krabiny, a skończywszy na bardziej złożonych białkach i ich kompleksach. Ponieważ proponowane udoskonalenia metody powinny dawać dobre wyniki także dla danych niskorozdzielczych, proponuje walidację metody oprócz także na wynikach badań monokryształów modelowych związków w wysokim ciśnieniu. Badania precyzji proponujemy oprócz na wielokrotnych pomiarach rentgenowskich, a uzyskiwane wyniki będziemy porównywać z precyzją i dokładnością obecnie powszechnie stosowanych metod udokładnienia.

**Powody podjęcia tematyki badawczej.** Rozwój nauki, a poprzez badania aplikacyjne, także rozwój gospodarki i pomyślności społeczeństw, opiera się na informacji naukowej. Większość osiągnięć, odkryć na pograniczu biol/chem/phys, a także w farmacji, medycynie, badaniach materiałowych, inżynierii krystalicznej, chemii i fizyce ciała stałego wykorzystuje informację strukturalną. Informacja strukturalna to znajomość budowy przestrzennej (struktury i geometrii cząsteczek i kryształów) i symetrii setek tysięcy związków i kryształów związków organicznych, nieorganicznych i makromolekularnych (najczęściej bardzo ważnych z biologicznego/biochemicznego punktu widzenia). W sumie dotychczas przebadano strukturę ok. 1.4mln kryształów związków małowcząsteczkowych i makromolekularnych. Ta informacja strukturalna jest zgromadzona w bazach danych strukturalnych takich jak baza struktur związków organicznych CSD, baza struktur związków nieorganicznych ICSD czy też baza struktur białek PDB. Prawie cała ta informacja została uzyskana poprzez udokładnienie modeli struktur względem rentgenowskich danych dyfrakcyjnych. Ca. 99.7% wszystkich udokładnień wykonywanych było przy zastosowaniu modelu sferycznych atomów (IAM) nie oddziałujących ze sobą, a także nie wymieniających gęstości elektronowej. Model ten był wprowadzony ponad 100 lat temu. Są to bardzo mocne i nieadekwatne założenia ponieważ z faktu, że atomy tworzą dane molekuly wynika, że muszą ze sobą oddziaływać (a jak oddziałują to przestają by sferyczne). Dlatego informacja strukturalna uzyskana przy pomocy IAM charakteryzuje się niską dokładnością i precyzją. Jedynie 0.3% wszystkich struktur udokładnionych jest metodami wykorzystującymi asferyczne modele gęstości elektronowej. Zdecydowana większość takich bardziej nowoczesnych metod (udokładnienie multipolowe) wymaga dobrego rozpraszania promieni X przez kryształy i bardziej złożonych pomiarów co nie zawsze jest możliwe. Ostatnio, na pograniczu chemii kwantowej i krystalografii, pojawiły się nowe metody krystalografii kwantowej umożliwiające uzyskiwanie informacji strukturalnej dla kryształów o wyższej dokładności i precyzji. Taką metoda jest udokładnienie struktury metoda atomów Hirshfelda. Metoda ta wykorzystuje asferyczne atomowe czynniki rozpraszania i dostarcza znacznie lepszych wyników niż inne metody udokładnienia struktury. Poprzez nas projekt chcemy ulepszyć metodę udokładnienia struktury za pomocą atomów Hirshfelda poprzez stworzenie i weryfikację różnych, naszym zdaniem, lepszych wariantów tej metody. Dzięki czemu uzyskamy informację strukturalną znacznie lepszej jakości. Mamy nadzieje, że użycie hirshfeldowskich atomowych fragmentów gęstości elektronowej w udokładnianie struktur białek będzie efektywne i dostarczy lepszej jakości informacji strukturalnej niezbędnej w badaniach mechanizmów chorób i projektowaniu nowych leków, a także na innych polach nauki.