

===== ПЕРЕВОДЫ ОПУБЛИКОВАННЫХ СТАТЕЙ =====

УДК: 577.3, 548, 519.6

## Исследование одиночных частиц дифракционными методами. Кристаллографический подход

Лунин В.Ю., Лунина Н.Л., Петрова Т.Е.

*Институт математических проблем биологии – филиал Института прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук, Пушкино, Россия*

**Аннотация.** Увеличение мощности источников рентгеновского излучения (в частности, ввод в эксплуатацию рентгеновских лазеров на свободных электронах) открывает возможности практической регистрации рассеяния одиночными макромолекулярными биологическими частицами. Такая возможность создает предпосылки для ослабления (в идеале – снятия) основного ограничения рентгеноструктурного анализа – необходимости приготовления образца исследуемого объекта в виде монокристалла. Однако, в настоящее время возможность практической регистрации рассеяния изолированной частицей ограничена зоной очень низкого разрешения, что является одной из основных проблем при развитии этого подхода. В данной работе обсуждается сходство и отличия в исследовании кристаллических образцов и одиночных экземпляров исследуемых объектов. Показано, что задача определения структуры изолированной частицы может быть сформулирована как стандартная задача биологической кристаллографии, т.е. как задача определения распределения электронной плотности в элементарной ячейке виртуального кристалла по известным модулям комплексных коэффициентов Фурье этого распределения. Это позволяет применять к исследованию изолированных частиц весь арсенал методов биологической кристаллографии. В то же время, возможность регистрации для изолированной частицы непрерывной картины рассеяния (в отличие от дискретного набора "Брэгговских" рефлексов в случае кристалла) существенно увеличивает объем информации, извлекаемой из эксперимента. Аналитические свойства функции, описывающей непрерывное распределение интенсивности рассеянных лучей, создают потенциальную возможность как для решения фазовой проблемы – восстановления потерянных в эксперименте значений фаз коэффициентов Фурье, так и для экстраполяции наблюдаемых значений на более широкую область, позволяющую повысить разрешение получаемых синтезов Фурье.

**Ключевые слова:** биологические макромолекулы, изолированные частицы, рентгеновское рассеяние, рентгеновские лазеры, фазовая проблема, разрешение синтезов Фурье.

### 1. ВВЕДЕНИЕ

Рентгеноструктурный анализ (РСА) является на данный момент основным экспериментальным методом, позволяющим определить структуру биологических макромолекул и их комплексов на атомном уровне. Существующие программные комплексы для обработки экспериментальных данных и расшифровки структуры [1–6]

часто позволяют определять новые структуры в "почти автоматическом" режиме. Количество биологических макромолекулярных структур, определенных методом РСА, исчисляется сотнями тысяч [7]. Однако ключевым ограничением метода является необходимость приготовления образца исследуемого объекта в виде монокристалла. Получение кристаллов исследуемого объекта является сложной, плохо прогнозируемой процедурой. Подбор условий кристаллизации может иногда занимать годы и заканчиваться неудачей. Развитие техники рентгеновского эксперимента, в частности, ввод в строй рентгеновских лазеров на свободных электронах, открывает потенциальную возможность снятия требования кристаллизации исследуемого вещества и определения рентгеновскими дифракционными методами структуры "изолированных частиц" ("single particles") [8–13]. Под изолированными частицами мы имеем в виду образцы, не обладающие внутренней периодичностью и представляющие собой единичные копии исследуемого биологического объекта. Примерами таких частиц могут являться макромолекулы, макромолекулярные комплексы, вирусы, бактериальные клетки и т. п. В данной работе обсуждаются сходство и отличия вычислительных задач, возникающих при исследовании кристаллических образцов и изолированных частиц.

В этой работе мы рассматриваем разные типы функций. Для того, чтобы, при необходимости, подчеркнуть тип функции, мы используем верхний индекс 'cr' для периодических функций (например,  $\rho^{cr}(\mathbf{r})$ ), 'sp' для функций с компактным носителем (например,  $\rho^{sp}(\mathbf{r})$ ), и нижний индекс 'V' для функций, равных нулю вне заданной элементарной ячейки V, и связанных с ними функций (например,  $\rho_V(\mathbf{r})$ ,  $\mathbf{F}_V(\mathbf{s})$ ,  $A_V(\mathbf{r})$ ).

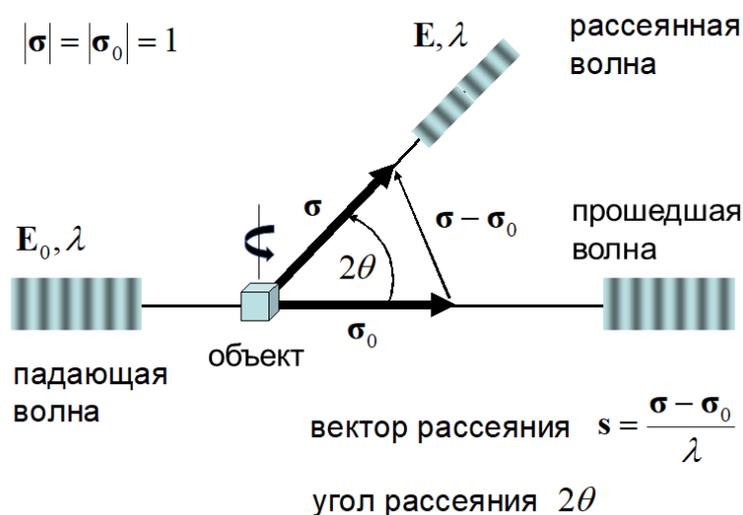


Рис. 1. Схема рентгеновского дифракционного эксперимента.

## 2. ОСНОВЫ МЕТОДА

### 2.1. Рентгеновский дифракционный эксперимент

Схема стандартного дифракционного эксперимента приведена на рисунке 1. Образец облучается первичным пучком рентгеновских лучей, направление которого можно описать вектором единичной длины  $\sigma_0$ . Детектор, помещенный в некоторую точку пространства, измеряет энергию  $E(\sigma_0, \sigma)$  (или, точнее, связанные с энергией характеристики) пучка рентгеновских лучей, распространяющихся от образца к детектору в направлении, описываемом вектором единичной длины  $\sigma$ . Пучки вторичных

(рассеянных) лучей, регистрируемые детектором, обычно называются отражениями или рефлексами. Эта терминология восходит к первым работам по рассеянию рентгеновских лучей кристаллами, где возникновение рассеянных лучей интерпретировалось, как отражение первичного пучка в "кристаллических плоскостях". В процессе эксперимента направление первичного пучка и положение детектора по отношению к исследуемому образцу, задаваемое вектором единичной длины  $\sigma$ , меняются, позволяя измерять энергии  $E(\sigma_0, \sigma)$  для различных сочетаний векторов  $\sigma_0$  и  $\sigma$ . В реальном эксперименте направление первичного пучка относительно объекта изменяется за счет вращения образца, а регистрация энергии рефлексов (в биологической кристаллографии), как правило, осуществляется матричными детекторами, представляющими собой матрицу (например, размером  $1024 \times 1024$ ), составленную из близко расположенных детекторов (с шагом 0.2 мм, как пример), позволяющую одновременно регистрировать энергии для множества различных направлений рассеяния  $\sigma$ .

## 2.2. Кинематическая теория рассеяния

Основные расчетные формулы метода РСА выводятся в рамках кинематической теории рассеяния, главные положения которой могут быть сформулированы следующим образом. Первичный рентгеновский пучок является плоской монохроматической электромагнитной волной, под воздействием которой электроны, входящие в состав образца, начинают осциллировать. Осциллирующие электроны становятся источниками вторичных сферических электромагнитных волн. На детекторе вторичные волны от всех электронов суммируются. Измеряемая энергия пропорциональна квадрату модуля комплексной амплитуды суммарной волны. Последовательное решение уравнения Ньютона движения электрона в поле первичной волны и уравнений Максвелла, описывающих излучение осциллирующего электрона [14, 15], приводит к представлению регистрируемой энергии в виде

$$E(\sigma_0, \sigma) = \varepsilon E_0 |\mathbf{F}(\mathbf{s})|^2. \quad (1)$$

Здесь  $\mathbf{s}$  – масштабированная к длине волны рентгеновского излучения  $\lambda$  комбинация направлений  $\sigma_0$  и  $\sigma$

$$\mathbf{s} = \frac{\sigma - \sigma_0}{\lambda}, \quad (2)$$

именуемая вектором рассеяния,  $E_0$  – энергия первичной волны,  $\mathbf{F}(\mathbf{s})$  – комплексная трансформанта Фурье функции  $\rho(\mathbf{r})$ , описывающей плотность распределения электронов в образце:

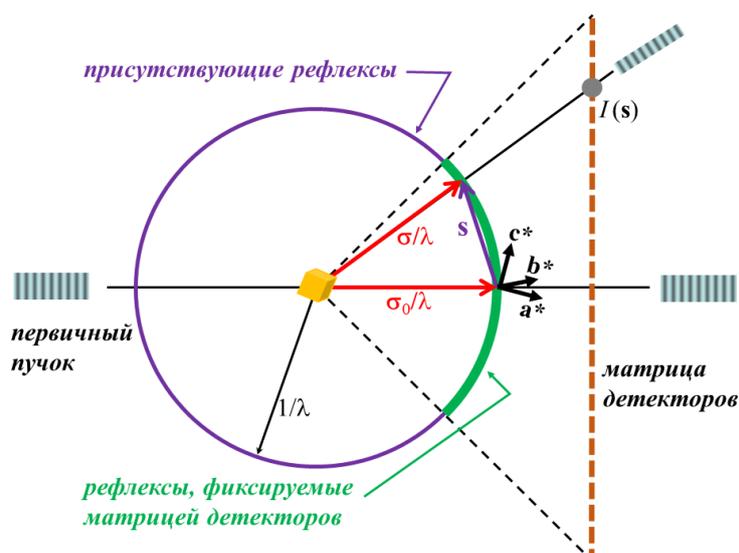
$$\mathbf{F}(\mathbf{s}) = \int_{\mathbf{R}^3} \rho(\mathbf{r}) \exp[i2\pi\mathbf{s} \cdot \mathbf{r}] dV_{\mathbf{r}}, \quad \mathbf{s} \in \mathbf{R}^3 \quad (3)$$

(здесь и далее точка  $\cdot$  обозначает скалярное произведение векторов). Величина  $\varepsilon$  является комбинацией физических констант и параметров эксперимента (например, расстояния от образца до детектора) и не зависит от структуры изучаемого образца. Варьируя направления  $\sigma_0$  и  $\sigma$ , можно получать значения модуля трансформанты Фурье  $F(\mathbf{s})$  для разных точек  $\mathbf{s}$  трехмерного пространства. Совокупность таких значений мы будем называть картиной рассеяния. Пространство векторов рассеяния в кристаллографии принято называть обратным пространством (reciprocal space).

При фиксированном положении объекта векторы рассеяния, соответствующие рефлексам, попадающие на матрицу детектора, заполняют участок сферы радиуса  $1/\lambda$ , проходящей через начало координат обратного пространства (рис. 2). Если диапазон

углов рассеяния, отвечающих физическому размеру матрицы детектора, мал, то можно приближенно считать, что картина, фиксируемая матрицей (фрейм / имидж / рентгенограмма), соответствует плоскости обратного пространства, проходящей через начало координат.

Формулы (1)–(3) дают решение прямой задачи теории рассеяния: зная распределение  $\rho(\mathbf{r})$  электронной плотности в объекте, предсказать картину рассеяния  $\{F(\mathbf{s}), \mathbf{s} \in \mathbf{R}^3\}$ . Целью рентгеноструктурного исследования является решение обратной задачи: зная картину рассеяния, восстановить распределение электронной плотности  $\rho(\mathbf{r})$ . На последующих стадиях исследования найденное распределение электронной плотности "интерпретируется" – представляется в виде суммы вкладов атомов, образующих атомную модель исследуемого объекта. Параметры этой модели далее уточняются минимизацией расхождения модели с экспериментальными данными [16].



**Рис. 2.** Схема Эвальда дифракционного эксперимента. Векторы рассеяния  $\mathbf{s}$ , отвечающие существующим в данный момент времени рефлексам, образуют поверхность сферы (сферы Эвальда) в обратном пространстве (показаны фиолетовым). Рефлексы, фиксируемые детектором, соответствуют части этой сферы (показана зеленым), определяемой физическими размерами матрицы детекторов. Вращение объекта сопровождается вращением базиса обратного пространства  $\{\mathbf{a}^*, \mathbf{b}^*, \mathbf{c}^*\}$ , т. е. изменением положения в обратном пространстве сферы Эвальда и векторов рассеяния регистрируемых рефлексов.

### 2.3. Фазовая проблема

Уравнение (3) позволяет представить распределение электронной плотности в виде обратного преобразования Фурье:

$$\rho(\mathbf{r}) = \int_{\mathbf{R}^3} \mathbf{F}(\mathbf{s}) \exp[-i2\pi\mathbf{s} \cdot \mathbf{r}] dV_{\mathbf{s}}, \quad \mathbf{r} \in \mathbf{R}^3. \quad (4)$$

Первым препятствием для вычисления распределения электронной плотности непосредственно по этой формуле является то, что эксперимент позволяет определять лишь значения модуля  $F(\mathbf{s})$  комплексной трансформанты Фурье

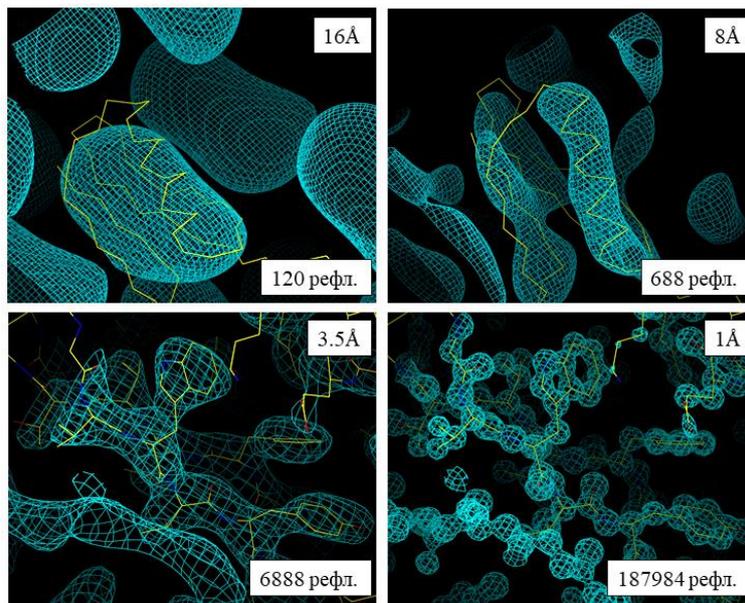
$$\mathbf{F}(\mathbf{s}) = F(\mathbf{s}) \exp[i\varphi(\mathbf{s})], \quad \mathbf{s} \in \mathbf{R}^3. \quad (5)$$

Восстановление потерянных значений фаз  $\varphi(\mathbf{s})$  представляет собой центральную, фазовую проблему РСА. Для решения этой проблемы в биологической кристаллографии обычно используются либо дополнительные эксперименты с химически

модифицированными соединениями (метод изоморфного замещения), либо серия экспериментов, проводимых при разных длинах волн рентгеновского излучения (метод многоволнового аномального рассеяния), либо наличие известной структуры предполагаемого гомолога изучаемого объекта (метод молекулярного замещения).

## 2.4. Разрешение

Второй проблемой на пути восстановления распределения электронной плотности является то, что интегрирование в (4) распространяется на все трехмерное пространство, в то время как экспериментальные значения модуля трансформанты Фурье  $F^{obs}(\mathbf{s})$  доступны лишь для ограниченной области пространства, например, вида  $|\mathbf{s}| \leq s_{max}$ . Дополнительно, в области указанного типа часть значений может быть недоступна в силу специфики организации эксперимента, например, недоступны рефлекссы центральной зоны  $|\mathbf{s}| \leq s_{min}$ . Преобразование (4), рассчитанное по ограниченной области обратного пространства, называется в кристаллографии синтезом Фурье электронной плотности. Синтезы Фурье содержат искажения, тем большие, чем меньшая область обратного пространства включена в расчет преобразования. Характерные типы этих искажений – "расплывание" и слияние пиков электронной плотности, а также появление "волн обрыва ряда". На рисунке 3 показаны синтезы Фурье электронной плотности, рассчитанные для небольшого белка Protein G по наборам данных разной полноты.



**Рис. 3.** Синтезы Фурье электронной плотности для небольшого белка (Protein G). Приведенные числа указывают разрешение синтеза и число Брэгговских рефлекссов, включенных в расчет ряда Фурье. Показаны области высоких значений в рассчитанных синтезах.

Для оценки объема включенных в расчет данных используется характеристика, именуемая разрешением. Эта характеристика изначально вводится для отдельной гармоники Фурье  $H_s(\mathbf{r}) = \exp[-i2\pi\mathbf{s} \cdot \mathbf{r}]$ . Вещественная и мнимая части этой гармоники, рассматриваемые как функции вектора  $\mathbf{r}$ , сохраняют постоянные значения на плоскостях, перпендикулярных вектору  $\mathbf{s}$ , и меняются синусоидально вдоль направления  $\mathbf{s}$ . Период этой синусоиды, равный

$$d = \frac{1}{|\mathbf{s}|} = \frac{\lambda}{2\sin\theta} \quad (6)$$

называется разрешением, отвечающим вектору рассеяния  $\mathbf{s}$  и соответствующему ему рефлексу. Говорят, что набор данных собран или синтез Фурье рассчитан с разрешением  $s_{\max}$ , если в него включены все (или почти все) рефлексы с  $|\mathbf{s}| \leq s_{\max}$ . Помимо введенного формального разрешения для характеристики качества синтеза Фурье используются и иные концепции – реального, оптического, эффективного и т. п. разрешения, учитывающие не только отсутствие части рефлексов, но и искажения, вносимые ошибками в значениях модулей и фаз трансформанты Фурье [17].

## 2.5. Возможность экспериментальной регистрации рассеяния

Основная сложность в практическом использовании метода рентгеновской дифракции является величина константы  $\varepsilon$ , входящей в выражение (1). В случае рассеяния единичным электроном эта величина может быть оценена величиной  $10^{-24}$ . Это создает серьезные проблемы при попытках регистрации рассеянного излучения, в частности, до последнего времени это делало практически невозможной регистрацию рассеяния отдельными белковыми молекулами. Основным выходом из этой ситуации до настоящего времени является приготовление образца в виде монокристалла, играющего роль усилителя рассеянных волн.

## 3. РАССЕЯНИЕ КРИСТАЛЛОМ

### 3.1. Математический кристалл

Для идеального (математического) бесконечного трехмерного кристалла распределение электронной плотности  $\rho^{cr}(\mathbf{r})$  обладает тремя некопланарными периодами  $\{\mathbf{a}, \mathbf{b}, \mathbf{c}\}$ , т. е.

$$\rho^{cr}(\mathbf{r}) = \rho^{cr}(\mathbf{r} + \mathbf{a}) = \rho^{cr}(\mathbf{r} + \mathbf{b}) = \rho^{cr}(\mathbf{r} + \mathbf{c}), \quad \mathbf{r} \in \mathbf{R}^3. \quad (7)$$

Тройку векторов  $\{\mathbf{a}, \mathbf{b}, \mathbf{c}\}$  будем называть базисом прямого пространства, координаты вектора в этом (вообще говоря, косоугольном) базисе – относительными координатами, а решетку  $\mathfrak{R}$ , образованную точками с целочисленными координатами – решеткой прямого пространства:

$$\mathfrak{R} = \{x\mathbf{a} + y\mathbf{b} + z\mathbf{c}, \quad x, y, z - \text{целые}\}. \quad (8)$$

В качестве базиса обратного пространства выберем базис  $\{\mathbf{a}^*, \mathbf{b}^*, \mathbf{c}^*\}$ , сопряженный к  $\{\mathbf{a}, \mathbf{b}, \mathbf{c}\}$ , т. е. такой, что

$$\begin{aligned} \mathbf{a} \cdot \mathbf{a}^* &= \mathbf{b} \cdot \mathbf{b}^* = \mathbf{c} \cdot \mathbf{c}^* = 1, \\ \mathbf{a} \cdot \mathbf{b}^* &= \mathbf{a} \cdot \mathbf{c}^* = \mathbf{b} \cdot \mathbf{a}^* = \mathbf{b} \cdot \mathbf{c}^* = \mathbf{c} \cdot \mathbf{a}^* = \mathbf{c} \cdot \mathbf{b}^* = 0. \end{aligned} \quad (9)$$

Будем называть координаты точки в этом базисе Миллеровскими индексами рефлекса, а целочисленную решетку

$$\mathfrak{R}' = \{h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^*, \quad h, k, l - \text{целые}\} \quad (10)$$

решеткой обратного пространства или Брэгговской решеткой. Рефлексы, отвечающие векторам рассеяния из решетки  $\mathfrak{R}'$ , будем называть Брэгговскими рефлексами. Если  $(x, y, z)$  – относительные координаты вектора  $\mathbf{r}$ , а  $(h, k, l)$  – Миллеровские индексы

вектора  $\mathbf{s}$ , то скалярное произведение векторов может быть вычислено как  $\mathbf{s} \cdot \mathbf{r} = hx + ky + lz$ . В кристаллографии принято говорить о векторах, представленных в координатах базиса  $\{\mathbf{a}, \mathbf{b}, \mathbf{c}\}$ , как о векторах прямого пространства, в то время как векторы рассеяния, представленные координатами в базисе  $\{\mathbf{a}^*, \mathbf{b}^*, \mathbf{c}^*\}$ , именуется векторами обратного пространства.

Будем называть элементарной ячейкой  $V$  построенный на векторах  $\{\mathbf{a}, \mathbf{b}, \mathbf{c}\}$  параллелепипед, центр которого лежит в начале координат. Обозначим  $\rho_V(\mathbf{r})$  сужение функции  $\rho(\mathbf{r})$  на элементарную ячейку  $V$ :

$$\rho_V(\mathbf{r}) = \begin{cases} \rho^{cr}(\mathbf{r}), & \mathbf{r} \in V \\ 0, & \mathbf{r} \notin V \end{cases}. \quad (11)$$

Набор гармоник Фурье  $H_s(\mathbf{r}) = \exp[-i2\pi\mathbf{s} \cdot \mathbf{r}]$  с  $\mathbf{s} \in \mathfrak{R}'$  образует полный ортогональный базис в пространстве  $L^2(V)$  функций, заданных в области  $V$ , поэтому функции  $\rho^{cr}(\mathbf{r})$  и  $\rho_V(\mathbf{r})$ , могут быть представлены внутри  $V$  в виде ряда Фурье

$$\rho^{cr}(\mathbf{r}) = \rho_V(\mathbf{r}) = \frac{1}{|V|} \sum_{\mathbf{s} \in \mathfrak{R}'} \mathbf{F}_V(\mathbf{s}) \exp[-i2\pi\mathbf{s} \cdot \mathbf{r}], \quad \mathbf{r} \in V, \quad (12)$$

где  $|V|$  – объем элементарной ячейки, а

$$\mathbf{F}_V(\mathbf{s}) = \int_V \rho(\mathbf{r}) \exp[i2\pi\mathbf{s} \cdot \mathbf{r}] dV_r = \int_{\mathbf{R}^3} \rho_V(\mathbf{r}) \exp[i2\pi\mathbf{s} \cdot \mathbf{r}] dV_r. \quad (13)$$

Отметим, что для функции  $\rho^{cr}(\mathbf{r})$  равенство (12) имеет место для всех  $\mathbf{r} \in \mathbf{R}^3$ , в то время как для  $\rho_V(\mathbf{r})$  оно имеет место лишь в элементарной ячейке. В кристаллографии комплексные коэффициенты Фурье  $\mathbf{F}_V(\mathbf{s})$  принято называть структурными факторами. Из представления (12) следует, что для определения кристаллической структуры достаточно знать структурные факторы только для Брэгговских рефлексов.

Трансформанта Фурье периодической функции не существует в рамках обычных функций, но её можно определить при переходе к обобщенным функциям [18]. Распределение электронной плотности  $\rho^{cr}(\mathbf{r})$  можно представить в виде

$$\rho^{cr}(\mathbf{r}) = \sum_{\mathbf{u} \in \mathfrak{R}} \rho_V(\mathbf{r} - \mathbf{u}) = \rho_V * \sum_{\mathbf{u} \in \mathfrak{R}} \delta_{\mathbf{u}}, \quad \mathbf{r} \in \mathbf{R}^3, \quad (14)$$

где  $\delta_{\mathbf{u}}(\mathbf{r}) = \delta(\mathbf{r} - \mathbf{u})$  – трехмерная  $\delta$ -функция Дирака, сосредоточенная в точке  $\mathbf{u}$ ,  $*$  – операция свертки. Применим преобразование Фурье к левой и правой частям равенства (14). Используя свойства преобразования Фурье переводить свертку в произведение и переводить  $\mathfrak{R}$ -решетку  $\delta$ -функций в сопряженную  $\mathfrak{R}'$ -решетку  $\delta$ -функций, получаем равенство

$$\mathbf{F}(\mathbf{s}) = \mathbf{F}_V(\mathbf{s}) \sum_{\mathbf{u} \in \mathfrak{R}'} \delta_{\mathbf{u}} = \sum_{\mathbf{u} \in \mathfrak{R}'} \mathbf{F}_V(\mathbf{u}) \delta_{\mathbf{u}}, \quad \mathbf{s} \in \mathbf{R}^3. \quad (15)$$

Из последней формулы следует, что в случае бесконечной кристаллической структуры трансформанта Фурье существует только как обобщенная функция и равна нулю в точках, отвечающих не-Брэгговским рефлексам. В точках, отвечающих Брэгговским рефлексам, она является дельта-функциями, модулированными величинами соответствующих структурных факторов. Таким образом, кристалл

существенно усиливает модуль трансформанты Фурье для Брэгговских рефлексов. В то же время, полностью подавляется информация о прочих, не-Брэгговских рефлексах.

### 3.2. Конечный кристалл

Рассмотрим теперь случай реального кристалла конечных размеров. Пусть кристалл состоит из конечного числа копий элементарной ячейки  $V$ , сдвинутых на векторы решетки  $\mathfrak{R}$ . Обозначим  $Q$  совокупность узлов решетки  $\mathfrak{R}$ , для которых сдвинутая на этот вектор ячейка принадлежит кристаллу. В таком случае распределение электронной плотности в кристалле может быть представлено в виде

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{\mathbf{u} \in Q} \rho_V(\mathbf{r} - \mathbf{u}), \quad \mathbf{r} \in \mathbf{R}^3. \quad (16)$$

В этом случае формула (15) для трансформанты Фурье приобретает вид

$$\mathbf{F}(\mathbf{s}) = \mathbf{F}_V(\mathbf{s}) \Omega_Q(\mathbf{s}), \quad \mathbf{s} \in \mathbf{R}^3, \quad (17)$$

где

$$\Omega_Q(\mathbf{s}) = \sum_{\mathbf{u} \in Q} \exp(i2\pi\mathbf{s} \cdot \mathbf{u}), \quad \mathbf{s} \in \mathbf{R}^3. \quad (18)$$

Соответственно, для интенсивности рефлексов имеем

$$|\mathbf{F}(\mathbf{s})|^2 = |\mathbf{F}_V(\mathbf{s})|^2 |\Omega_Q(\mathbf{s})|^2. \quad (19)$$

Функция  $\Omega_Q(\mathbf{s})$  – периодическая функция с теми же периодами  $\{\mathbf{a}^*, \mathbf{b}^*, \mathbf{c}^*\}$ , что и решетка  $\delta$ -функций  $\sum_{\mathbf{u} \in \mathfrak{R}} \delta_{\mathbf{u}}$ , но является "обычной" функцией и зависит от формы и размеров образца. Для всех Брэгговских векторов значение этой функции одинаково и равно числу элементарных ячеек, участвующих в рассеянии. В случае, когда кристалл является параллелепипедом с размерами  $N_x \times N_y \times N_z$  ячеек, вычисление дает

$$\left| \Omega_Q(h\mathbf{a}^* + k\mathbf{b}^* + l\mathbf{c}^*) \right|^2 = \frac{\sin^2(\pi N_x h)}{\sin^2(\pi h)} \cdot \frac{\sin^2(\pi N_y k)}{\sin^2(\pi k)} \cdot \frac{\sin^2(\pi N_z l)}{\sin^2(\pi l)}. \quad (20)$$

Поскольку  $|\Omega_Q|^2 = (N_x N_y N_z)^2$ , если  $h, k, l$  – целые, использование кристалла приводит к увеличению энергии рассеянной волны для Брэгговских рефлексов в  $(N_x N_y N_z)^2$  раз по сравнению с рассеянием единичной элементарной ячейкой. Для примера, в случае физических линейных размеров кристалла 0.1 мм и размера элементарной ячейки 100 Å имеем  $N_x = N_y = N_z = 10^4$ , т. е. коэффициент усиления интенсивности составляет  $10^{24}$ . Это делает возможной практическую регистрацию рассеянных лучей.

Из представления (19) следует несколько важных выводов:

- трансформанта Фурье  $\mathbf{F}(\mathbf{s})$  пропорциональна структурным факторам с множителем, зависящим только от размеров и внешней формы реального кристалла;
- для каждого из Брегговских рефлексов (т. е. для узлов решетки  $\mathfrak{R}$  обратного пространства) коэффициент пропорциональности один и тот же и равен числу элементарных ячеек, участвующих в рассеянии; это приводит к практической возможности измерения интенсивностей рефлексов  $I(\mathbf{s}) = |\mathbf{F}_V(\mathbf{s})|^2$  в некоторой относительной шкале;

- для промежуточных (не-Брегговских) векторов рассеяния коэффициент пропорциональности  $Q(\mathbf{s})$  достаточно мал и носит, практически, случайный характер; это препятствует измерению интенсивностей не-Брегговских рефлексов.

#### 4. РАССЕЯНИЕ ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧАСТИЦЕЙ

Рассмотрим теперь случай, когда образец представляет из себя частицу, не имеющую периодичности. В таком случае, трансформанта Фурье не имеет характера  $\delta$ -функций, и все рефлексy являются, в этом плане, равноправными. В то же время, не происходит и усиления рефлексов, что делает задачу их измерения чрезвычайно сложной. Только в последнее десятилетие прогресс в развитии техники эксперимента позволил практически получать рентгенограммы изолированных частиц, как при работе с синхротронным ускорителем [19], так и при использовании рентгеновских лазеров [20, 21].

Распределение электронной плотности для изолированной частицы  $\rho^{sp}(\mathbf{r})$  отлично от нуля лишь в ограниченной области  $M$  пространства, которую мы будем называть областью молекулы:

$$M = \text{supp } \rho^{sp}(\mathbf{r}) = \{ \mathbf{r} \in \mathbf{R}^3 : \rho^{sp}(\mathbf{r}) \neq 0 \} . \quad (21)$$

Для произвольно выбранного базиса  $\{\mathbf{a}, \mathbf{b}, \mathbf{c}\}$  определим, как и ранее, элементарную ячейку  $V$ , сужение  $\rho_V(\mathbf{r})$  функции  $\rho^{sp}(\mathbf{r})$  на область  $V$ , сопряженный базис и решетки прямого и обратного пространства.

Предположим теперь, что ячейка  $V$  выбрана достаточно большой, так что (при надлежащем выборе начала координат и помещении в него центра ячейки) область молекулы целиком содержится в ячейке

$$M \subset V . \quad (22)$$

В этом случае функции  $\rho_V(\mathbf{r})$  и  $\rho^{sp}(\mathbf{r})$  тождественно совпадают, и структурные факторы, отвечающие  $\rho_V(\mathbf{r})$ , совпадают с трансформантой Фурье функции  $\rho^{sp}(\mathbf{r})$

$$\mathbf{F}_V(\mathbf{s}) = \int_V \rho_V(\mathbf{r}) \exp(i2\pi\mathbf{s} \cdot \mathbf{r}) dV_r = \int_{\mathbf{R}^3} \rho(\mathbf{r}) \exp(i2\pi\mathbf{s} \cdot \mathbf{r}) dV_r = \mathbf{F}(\mathbf{s}) . \quad (23)$$

Внутри элементарной ячейки функция  $\rho^{sp}(\mathbf{r})$ , как и ранее, может быть представлена в виде ряда Фурье (12). Однако такое представление не имеет места вне области  $V$ , где функция  $\rho^{sp}(\mathbf{r})$  равна нулю. Определим периодическую функцию  $\rho^{cr}(\mathbf{r})$  равенством (12) для всех  $\mathbf{r} \in \mathbf{R}^3$ . Будем называть эту функцию распределением электронной плотности в виртуальном кристалле с элементарной ячейкой  $V$ . Задача, как и ранее, заключается в определении распределения  $\rho^{cr}(\mathbf{r})$  по модулям структурных факторов Брегговских рефлексов. С этой точки зрения, задача определения пространственной структуры образца по картине рассеяния изолированной частицей эквивалента задаче определения кристаллической структуры [22, 23].

Принципиальным отличием от случая кристалла является то, что в случае изолированной частицы существует значительная свобода в выборе базиса элементарной ячейки  $\{\mathbf{a}, \mathbf{b}, \mathbf{c}\}$  и, соответственно, сопряженного базиса  $\{\mathbf{a}^*, \mathbf{b}^*, \mathbf{c}^*\}$ , определяющего шаги дискретизации экспериментальных данных, т.е. выбора набора Брегговских структурных факторов  $\mathbf{F}(\mathbf{s}), \mathbf{s} \in \mathcal{R}'$  из непрерывной картины рассеяния. Необходимо лишь выполнение условия (22). Пусть диаметр частицы оценивается величиной  $D_{sp}$ , тогда достаточно выбрать кубическую элементарную ячейку с длинами ребер не меньше

этого диаметра. Это соответствует дискретизации непрерывной картины рассеяния  $I(\mathbf{s}), \mathbf{s} \in \mathbf{R}^3$  на ортогональную трехмерную сетку  $\mathfrak{R}'$  с шагом не более  $1/D_{sp}$  по всем осям. Отметим, что существует и экспериментальное ограничение на минимальную величину этого шага, определенное размерами пиксела детектора. Величина этого минимально возможного шага дискретизации может быть оценена как  $\Delta s_{\min} \approx h/L\lambda$ , где  $h$  – размер пиксела,  $L$  – расстояние от образца до детектора,  $\lambda$  – длина волны излучения и предполагается, что  $h/L \ll 1$ .

## 5. ФУНКЦИЯ ПАТТЕРСОНА И АВКОРРЕЛЯЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ

### 5.1. Автокорреляционная функция

Помимо функции, описывающей распределение электронной плотности в объекте, в теоретическом рассмотрении важную роль играют связанные с ней функция Паттерсона и автокорреляционная функция, выражающиеся непосредственно через данные, получаемые в дифракционном эксперименте.

Для произвольной функции  $\rho = \rho(\mathbf{r})$  будем обозначать  $\check{\rho}$  ее энантиомер:

$$\check{\rho}(\mathbf{r}) = \rho(-\mathbf{r}), \mathbf{r} \in \mathbf{R}^3. \quad (24)$$

Определим автокорреляционную функцию равенством

$$A(\mathbf{r}) = \rho * \check{\rho} = \int_{\mathbf{R}^3} \rho(\mathbf{u})\rho(\mathbf{u}-\mathbf{r})dV_{\mathbf{u}}, \mathbf{r} \in \mathbf{R}^3. \quad (25)$$

Преобразование Фурье автокорреляционной функции есть квадрат модуля трансформанты Фурье распределения  $\rho(\mathbf{r})$

$$\int_{\mathbf{R}^3} A(\mathbf{r})\exp[i2\pi\mathbf{s} \cdot \mathbf{r}]dV_{\mathbf{r}} = |\mathbf{F}(\mathbf{s})|^2, \mathbf{s} \in \mathbf{R}^3. \quad (26)$$

Для иллюстрации связи автокорреляционной функции с распределением электронной плотности, которому она соответствует, рассмотрим специальный случай "атомизированного" распределения плотности, являющегося суммой вкладов одинаковых атомов, находящихся в различных точках пространства

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{j=1}^N g_0(\mathbf{r}-\mathbf{r}_j). \quad (27)$$

Здесь  $\{\mathbf{r}_j, j=1, \dots, N\}$  – положения центров атомов,  $g_0(\mathbf{r})$  – функция, имеющая характер пика, описывающая распределение электронной плотности в отдельном атоме, помещенном в начало координат,  $N$  – количество атомов в объекте. Автокорреляционная функция в этом случае имеет вид

$$A(\mathbf{r}) = \sum_{j,k=1}^N g_2(\mathbf{r}-(\mathbf{r}_j-\mathbf{r}_k)), \quad (28)$$

где  $g_2 = g_0 * \check{g}_0$ , т. е. представляет из себя сумму пиков, находящихся в точках, отвечающих межатомным векторам  $\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_k$ . Полная интерпретация автокорреляционной функции, т. е. определение всех  $N^2$  межатомных векторов  $\{\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_k, j, k=1, \dots, N\}$ , позволяет, теоретически, восстановить значения координат атомов  $\{\mathbf{r}_j, j=1, \dots, N\}$ . Этот

характер автокорреляционной функции сохраняется, в целом, и в общем случае: максимумы  $A(\mathbf{r})$  соответствуют векторам между локальными максимумами функции  $\rho(\mathbf{r})$ .

В случае изолированной частицы, т. е. в случае, когда носитель функции  $\rho^{sp}(\mathbf{r})$  ограничен, автокорреляционная функция также имеет ограниченный носитель. Предположим, что виртуальная элементарная ячейка  $W$  выбрана настолько большой, что вмещает в себя носитель автокорреляционной функции:  $\text{supp } A \subset W$ . В этом случае  $I(\mathbf{s}) = |\mathbf{F}_V(\mathbf{s})|^2 = |\mathbf{F}(\mathbf{s})|^2$  и автокорреляционная функция может быть представлена внутри ячейки  $W$  в виде ряда Фурье

$$A(\mathbf{r}) = \frac{1}{|W|} \sum_{\mathbf{s} \in \mathfrak{R}^3} I^{obs}(\mathbf{s}) \exp[-i2\pi\mathbf{s} \cdot \mathbf{r}], \quad \mathbf{r} \in V, \quad (29)$$

где  $I^{obs}(\mathbf{s})$  – величины, непосредственно измеряемые в эксперименте. Достаточным условием для выполнения требования  $\text{supp } A \subset W$  является выбор размеров элементарной ячейки  $W$ , вдвое превышающими размеры объекта.

## 5.2. Функция Паттерсона

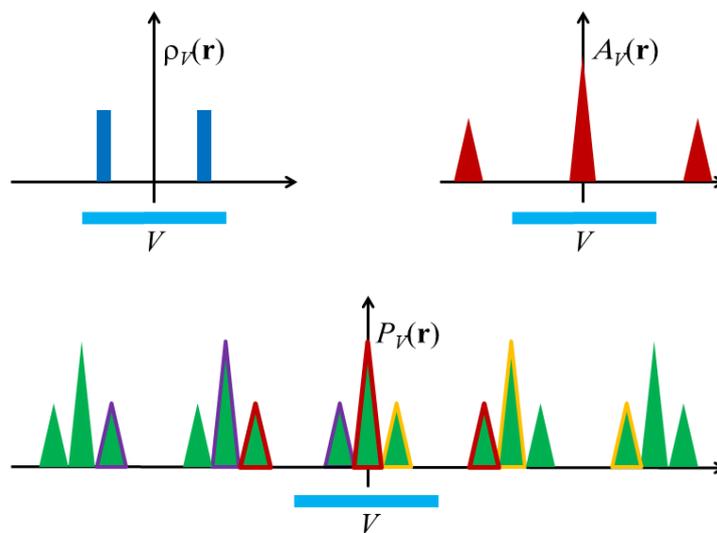
В случае кристаллического образца  $\rho^{cr}(\mathbf{r})$  элементарная ячейка не может быть выбрана произвольно большой, но определяется периодами  $\{\mathbf{a}, \mathbf{b}, \mathbf{c}\}$ . Будем называть функцией Паттерсона сумму ряда Фурье, вычисляемого с использованием квадратов модулей структурных факторов в качестве коэффициентов ряда

$$P_V(\mathbf{r}) = \frac{1}{|V|} \sum_{\mathbf{s} \in \mathfrak{R}^3} |\mathbf{F}_V(\mathbf{s})|^2 \exp[-i2\pi\mathbf{s} \cdot \mathbf{r}], \quad \mathbf{r} \in \mathbf{R}^3. \quad (30)$$

Функция Паттерсона может быть представлена как

$$P_V(\mathbf{r}) = \rho^{cr} *_V \check{\rho}^{cr} = \int_V \rho^{cr}(\mathbf{u}) \rho^{cr}(\mathbf{u} - \mathbf{r}) dV_{\mathbf{u}}, \quad \mathbf{r} \in \mathbf{R}^3, \quad (31)$$

где  $*_V$  – свертка периодических функций, определяемая равенством (31).



**Рис. 4.** Одномерный пример двухатомной структуры в элементарной ячейке  $V$ . Показаны автокорреляционная функция и функция Паттерсона. Функция Паттерсона в элементарной ячейке является суперпозицией трех сдвинутых экземпляров автокорреляционной функции.

Если предположить, что носитель функции  $\rho_V(\mathbf{r})$  столь мал, что в ячейку помещается не только он, но и носитель автокорреляционной функции

$$A_V(\mathbf{r}) = \rho_V * \tilde{\rho}_V = \int_{\mathbf{R}^3} \rho_V(\mathbf{u}) \rho_V(\mathbf{u} - \mathbf{r}) dV_{\mathbf{u}}, \quad \mathbf{r} \in \mathbf{R}^3, \quad (32)$$

то внутри элементарной ячейки функция Паттерсона совпадает с автокорреляционной функцией. Такая ситуация возможна при работе с изолированными частицами, но в реальном кристалле такое невозможно ввиду плотной упаковки молекул.

Поскольку внутри  $V$  имеем  $\rho^{cr}(\mathbf{r}) = \rho_V(\mathbf{r})$  и функция  $\rho^{cr}(\mathbf{r})$  может быть записана в виде

$$\rho^{cr}(\mathbf{r}) = \sum_{\mathbf{w} \in \mathfrak{R}} \rho_V(\mathbf{r} - \mathbf{w}), \quad (33)$$

то из (31) и (33) следует, что

$$P_V(\mathbf{r}) = \int_{\mathbf{R}^3} \rho_V(\mathbf{u}) \sum_{\mathbf{w} \in \mathfrak{R}} \rho_V(\mathbf{u} - \mathbf{r} - \mathbf{w}) dV_{\mathbf{u}} = \sum_{\mathbf{w} \in \mathfrak{R}} A_V(\mathbf{r} + \mathbf{w}). \quad (34)$$

Учитывая, что размер носителя  $\text{supp } A_V$  не превышает удвоенного размера ячейки, то в последнем равенстве присутствует лишь небольшое число членов, соответствующих "хвостам" автокорреляционной функции  $A_V(\mathbf{r})$  в ячейках, соседних с  $V$ :

$$P_V(\mathbf{r}) = \sum_{j,k,l=-1}^1 A_V(\mathbf{r} - (j\mathbf{a} + k\mathbf{b} + l\mathbf{c})), \quad \mathbf{r} \in V. \quad (35)$$

Таким образом, в случае кристаллической структуры функция Паттерсона является, вообще говоря, наложением 27 сдвинутых экземпляров автокорреляционной функции содержимого элементарной ячейки (32). Как следствие, наличие пика в точке  $\mathbf{u}$  у функции Паттерсона не обязательно означает наличие у функции  $\rho_V(\mathbf{r})$  такого межатомного вектора, а может означать наличие, как межатомного вектора, одного из векторов, получающихся его сдвигом на периоды решетки (рис. 4).

## 6. ИНТЕРПОЛЯЦИЯ И ЭКСТРАПОЛЯЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ

### 6.1. Интерполяция экспериментальных интенсивностей

Пусть виртуальная элементарная ячейка  $W$  с базисом  $\{\mathbf{a}, \mathbf{b}, \mathbf{c}\}$  выбрана настолько большой, что она содержит внутри носитель автокорреляционной функции

$$\text{supp } A \subset W. \quad (36)$$

В этом случае внутри элементарной ячейки автокорреляционная функция может быть представлена в виде ряда Фурье (30). Вне ячейки  $W$  автокорреляционная функция равна нулю. Поэтому, ограничивая в интеграле (26) область интегрирования элементарной ячейкой, подставляя выражение (30) и вычисля элементарные интегралы, мы получаем (с учетом того, что центр ячейки находится в начале координат) для произвольного вектора  $\mathbf{u}$  обратного пространства интерполяционную формулу

$$I(\mathbf{u}) = \sum_{\mathbf{s} \in \mathfrak{R}'} \text{sinc}(\mathbf{u} - \mathbf{s}) I(\mathbf{s}), \quad \mathbf{u} \in \mathbf{R}^3, \quad (37)$$

где

$$\text{sinc}(ha^* + kb^* + lc^*) = \frac{\sin\pi h}{\pi h} \cdot \frac{\sin\pi k}{\pi k} \cdot \frac{\sin\pi l}{\pi l}. \quad (38)$$

Из этой формулы следует, что при выполнении условия (36) значение интенсивности в любой точке трехмерного пространства является линейной комбинацией интенсивностей Брэгговских рефлексов с фиксированными (не зависящими от функции  $I(\mathbf{s})$ ) коэффициентами.

Формула (38) играет важную роль в теории передачи информации и связывается, обычно, с именами В.А. Котельникова, Э. Уиттекера, К. Шеннона и Г. Найквиста, хотя раннее упоминание ее может быть найдено в математических работах Э. Бореля [24, 25]. Перспективы использования этой формулы в биологической кристаллографии обсуждались в работах Д. Сэйра и Ж. Брикопя [26–28]. Достаточным для выполнения условия (36) является выбор размеров ячейки, вдвое превышающих диаметр частицы, или, что то же, шага дискретизации экспериментальных данных меньше, чем  $1/2D_{sp}$ . Этот шаг часто именуется пределом Найквиста.

Из формулы (38) следует, что знание величин интенсивностей Брэгговских рефлексов с шагом дискретизации  $1/2D_{sp}$  однозначно определяет интенсивности для всех остальных рефлексов. Однако следует заметить, что суммирование в (38) идет по полному бесконечному набору рефлексов. Если для части Брэгговских рефлексов интенсивности неизвестны или известны с ошибкой, формула становится приближенной. В этом случае каждое известное из эксперимента значение интенсивности  $I^{obs}(\mathbf{u})$  не-Брэгговского рефлекса порождает уравнение, связывающее неизвестные значения Брэгговских рефлексов

$$\sum_{\mathbf{s} \in \mathfrak{R}'} \text{sinc}(\mathbf{u} - \mathbf{s}) I(\mathbf{s}) = I^{obs}(\mathbf{u}), \mathbf{u} \notin \mathfrak{R}', \quad (39)$$

и может быть использовано для их определения или уточнения [29].

## 6.2. Интерполяция структурных факторов

Аналогичная (37) интерполяционная формула может быть выписана и для структурных факторов. Пусть элементарная ячейка удовлетворяет условию  $\text{supp } \rho \subset V$ . Представляя функцию  $\rho_V(\mathbf{r})$  внутри элементарной ячейки  $V$  в виде ряда Фурье и вычисляя далее интеграл (3) для произвольного (не-Брэгговского) вектора  $\mathbf{u}$ , получаем интерполяционную формулу для комплексных структурных факторов

$$\mathbf{F}(\mathbf{u}) = \sum_{\mathbf{s} \in \mathfrak{R}'} \text{sinc}(\mathbf{u} - \mathbf{s}) \mathbf{F}(\mathbf{s}), \mathbf{u} \in \mathbf{R}^3. \quad (40)$$

Предположим теперь, что в качестве элементарной ячейки выбрана минимально возможная ячейка  $V_{\min}$  из содержащих внутри себя носитель функции  $\rho^{sp}(\mathbf{r})$ . При наличии измеренных значений модулей структурных факторов для соответствующей этой ячейке решетки обратного пространства  $\{F^{obs}(\mathbf{s}), \mathbf{s} \in \mathfrak{R}'_{\min}\}$  функция  $\rho^{sp}(\mathbf{r})$  полностью определена в  $V_{\min}$ , а значит, и во всем пространстве значениями фаз  $\{\varphi(\mathbf{s}), \mathbf{s} \in \mathfrak{R}'_{\min}\}$ . Наличие измеренного модуля структурного фактора  $F^{obs}(\mathbf{u})$  с  $\mathbf{u} \notin \mathfrak{R}'_{\min}$  порождает уравнение, связывающее значения фаз

$$\left| \sum_{\mathbf{s} \in \mathcal{R}_{\min}^3} \text{sinc}(\mathbf{u} - \mathbf{s}) F^{obs}(\mathbf{s}) \exp[i\phi(\mathbf{s})] \right| = F^{obs}(\mathbf{u}). \quad (41)$$

Выписывая аналогичные уравнения для других не-Брэгговских рефлексов, мы получаем систему уравнений, связывающих неизвестные значения фаз структурных факторов. Эти уравнения могут быть использованы для поиска значений фаз структурных факторов [30]. Следует отметить, что, как и в случае с интенсивностями, уменьшение шага выборки не-Брэгговских  $\mathbf{u}$  в уравнениях (41) до величины меньшей, чем половина ребра ячейки  $V_{\min}$ , приводит к формальной комплексной линейной зависимости коэффициентов уравнений. Однако, даже использование только векторов  $\mathbf{u}$  с полуцелыми значениями хотя бы одной из координат дает семикратное превышение количества уравнений вида (41) над числом определяемых фаз.

Альтернативным путем использования избыточности экспериментального набора модулей структурных факторов для решения фазовой проблемы при исследовании изолированных частиц является разработанный авторами *ab initio* подход, основанный на использовании связанных масок области молекулы [22, 23, 31–33].

### 6.3. Экстраполяция экспериментальных интенсивностей

Важность интенсивностей не-Брэгговских рефлексов подчеркивается фундаментальной теоремой Шварца – Пэли – Винера, которая гласит, что преобразование Фурье функции с компактным носителем является целой голоморфной функцией. В нашем случае это, в частности, означает, что задание функции  $I(\mathbf{s})$  в сколь угодно малом шаре  $B$  пространства  $\mathbf{R}^3$  полностью определяет ее значения во всех остальных точках. Теоретически, такая экстраполяция может быть осуществлена, например, рядом Тэйлора, построенного во внутренней точке шара. Для его построения необходимы значения частных производных, определяемые сколь угодно малой окрестностью центра разложения. При этом ряд сходится в любой другой точке в силу того, что функция  $I(\mathbf{s})$  целая. Однако такая процедура трудно реализуема на практике. Построение алгоритмов, позволяющих эффективно осуществлять экстраполяцию значений интенсивностей рефлексов на более широкую область, является вызовом для методов вычислительной математики.

Следует сделать два замечания. Во-первых, теоретическая возможность экстраполяции значений распространяется на все векторы  $\mathbf{s} \in \mathbf{R}^3$ , в том числе на векторы, находящиеся за пределом экспериментально возможного разрешения  $\lambda/2$ . Это снимает экспериментальное ограничение на потенциальное разрешение получаемых результатов. С другой стороны, возможный шаг дискретизации экспериментальных данных ограничен снизу размерами пиксела детектора. Поэтому задача экстраполяции может быть сформулирована в более узком смысле: зная интенсивности на достаточно мелкой сетке в ограниченной области  $B \subset \mathbf{R}^3$ , распространить их на максимально возможную область трехмерного пространства.

## 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При рентгеноструктурном исследовании, как кристаллического образца, так и отдельной частицы, задача расшифровки структуры методами рентгеновской дифракции сводится к определению распределения электронной плотности в некотором параллелепипеде в трехмерном пространстве (в элементарной ячейке). При этом эксперимент позволяет определить (с точностью до некоторого общего коэффициента) интенсивности рефлексов, являющиеся квадратами модулей комплексных коэффициентов Фурье (структурных факторов) в разложении распределения

электронной плотности в элементарной ячейке в ряд Фурье. Таким образом, в обоих случаях задача определения структуры объекта может быть переформулирована как задача восстановления значений фаз структурных факторов в предположении, что модули их известны.

Различие заключается в том, что в случае кристаллической структуры базис элементарной ячейки (периоды распределения плотности) жестко определен физическими характеристиками кристалла и эксперимент позволяет определить значения модулей структурных факторов лишь для рефлексов, имеющих целочисленные координаты в базисе, сопряженном к базису ячейки (Брэгговских рефлексов). При отсутствии дополнительной информации о распределении электронной плотности в ячейке, все структурные факторы являются взаимно независимыми. Потерянные в эксперименте значения фаз структурных факторов является невозполнимыми, в том смысле, что они не могут быть восстановлены без привлечения дополнительной информации (экспериментальной или теоретической) об исследуемом объекте.

В идеализированном случае бесконечного кристалла, определяющая картину рассеяния трансформанта Фурье периодического распределения электронной плотности в кристалле не существует в рамках обычных функций, но может быть определена в рамках теории обобщенных функций и является Брэгговской решеткой дельта-функций, модулированных структурными факторами. Ситуация радикально меняется при работе с отдельной частицей. В этом случае, трансформанта Фурье является целой голоморфной функцией, что открывает существенные возможности для восстановления фазовой части трансформанты Фурье и расширения набора вовлеченных в работу структурных факторов.

Выбор элементарной ячейки при работе с отдельной частицей является достаточно произвольным и должен лишь удовлетворять требованию, чтобы виртуальная ячейка была достаточно велика, чтобы вместить объект. Набор фаз Брэгговских рефлексов, отвечающих минимально возможной вмещающей объект элементарной ячейке, является достаточным для того, чтобы восстановить распределение электронной плотности в объекте. Использование информации о модулях трансформанты Фурье для небрэгговских рефлексов приносит в работу дополнительную информацию, ограничивающую значения фаз структурных факторов Брэгговских рефлексов. Эта информация может являться основой для восстановления неизвестных значений фаз.

Увеличение размеров элементарной ячейки означает уменьшение шага дискретизации экспериментальных данных, что приводит к увеличению количества экспериментальных данных, вовлеченных в работу, и создает возможность определения неизвестных значений фаз структурных факторов за счет избыточного набора модулей. Выбор размеров элементарной ячейки, вдвое превышающих размер объекта, позволяет вычислять неискаженную автокорреляционную функцию в виде ряда Фурье на основе экспериментально определяемых интенсивностей Брэгговских рефлексов. При превышении этого размера ячейки, интенсивности вовлекаемых в работу рефлексов, теоретически, становятся линейно зависимыми (в предположении работы с бесконечным набором рефлексов). В условиях отсутствия информации об интенсивностях части Брэгговских рефлексов, дополнительные измерения порождают уравнения, связывающие неизвестные величины, что может быть использовано для их восстановления.

Аналитические свойства трансформанты Фурье в случае изолированной частицы дают теоретическую возможность неограниченной экстраполяции значений интенсивности из центральной зоны трехмерного пространства на все пространство. Однако эта возможность остается для биологической кристаллографии чисто теоретической и на сегодняшний день не подкреплена практически работающими

алгоритмами экстраполяции. Создание работающих алгоритмов такой экстраполяции является вызовом для специалистов в области вычислительной математики.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adams P.D., Afonine P.V., Bunkóczi G., Chen V.B., Davis I.W., Echols N., Headd J.J., Hung L.-W., Kapral G.J., Grosse-Kunstleve R.W. et al. PHENIX: a comprehensive Python-based system for macromolecular structure solution. *Acta Crystallographica D*. 2010. V. 66. P. 213–221. doi: [10.1107/S0907444909052925](https://doi.org/10.1107/S0907444909052925).
2. Winn M.D., Ballard C.C., Cowtan K.D., Dodson E.J., Emsley P., Evans P.R., Keegan R.M., Krissinel E.B., Leslie A.G.W., McCoy A. et al. Overview of the CCP4 suite and current developments. *Acta Crystallographica D*. 2011. V. 67. P. 235–242. doi: [10.1107/S0907444910045749](https://doi.org/10.1107/S0907444910045749).
3. Sheldrick G.M. A short history of SHELX. *Acta Crystallographica A*. 2008. V. 64. P. 112–122. doi: [10.1107/S0108767307043930](https://doi.org/10.1107/S0108767307043930).
4. Bricogne G., Vornrhein C., Flensburg C., Schiltz M., Paciorek W. Generation, representation and flow of phase information in structure determination: recent developments in and around SHARP 2.0. *Acta Crystallographica D*. 2003. V. 59. P. 2023–2030. doi: [10.1107/S0907444903017694](https://doi.org/10.1107/S0907444903017694).
5. Blanc E., Roversi P., Vornrhein C., Flensburg C., Lea S.M., Bricogne G. Refinement of severely incomplete structures with maximum likelihood in BUSTER-TNT. *Acta Crystallographica D*. 2004. V. 60. P. 2210–2221. doi: [10.1107/S0907444904016427](https://doi.org/10.1107/S0907444904016427).
6. Minor W., Cymborowski M., Otwinowski Z., Chruszcz M. HKL-3000: the integration of data reduction and structure solution—from diffraction images to an initial model in minutes. *Acta Crystallographica D*. 2006. V. 62. P. 859–866. doi: [10.1107/S0907444906019949](https://doi.org/10.1107/S0907444906019949).
7. Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*. 2000. V. 28. P. 235–242. doi: [10.1093/nar/28.1.235](https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235).
8. Lunin V.Y., Lunina N.L., Petrova T.E. The biological crystallography without crystals. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2017. V. 12. No. 1. P. 55–72. doi: [10.17537/2017.12.55](https://doi.org/10.17537/2017.12.55).
9. Spence J.C.H. XFELs for structure and dynamics in biology. *IUCrJ*. 2017. V. 4. P. 322–339. doi: [10.1107/S2052252517005760](https://doi.org/10.1107/S2052252517005760).
10. Standfuss J., Spence J. Serial crystallography at synchrotrons and X-ray lasers. *IUCrJ*. 2017. V. 4. P. 100–101. doi: [10.1107/S2052252517001877](https://doi.org/10.1107/S2052252517001877).
11. Aquila A., Barty A., Bostedt C., Boutet S., Carini G., dePonte D., Drell P., Doniach S., Downing K.H., Earnest T. et al. The linac coherent light source single particle imaging road map. *Structural Dynamics*. 2015. V. 2. doi: [10.1063/1.4918726](https://doi.org/10.1063/1.4918726).
12. Ayyer K., Geloni G., Kocharyan V., Saldin E., Serkez S., Yefanov O., Zagorodnov I. Perspectives for imaging single protein molecules with the present design of the European XFEL. *Structural Dynamics*. 2015. V. 2. doi: [10.1063/1.4919301](https://doi.org/10.1063/1.4919301).
13. Daurer B.J., Okamoto K., Bielecki J., Maia F.R.N.C., Muhlig K., Seibert M.M., Hantke M.F., Nettelblad C., Benner W.H., Svenda M. et al. Experimental strategies for imaging bioparticles with femtosecond hard X-ray pulses. *IUCrJ*. 2017. V. 4. P. 251–262. doi: [10.1107/S2052252517003591](https://doi.org/10.1107/S2052252517003591).
14. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. *Механика*. М.: Наука, 1973. 208 с.
15. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. *Теория поля*. М.: Наука, 1973. 504 с.
16. Urzhumtsev A.G., Lunin V.Y. Introduction to crystallographic refinement of macromolecular atomic models. *Crystallography Reviews*. 2019. V. 25. P. 164–262. doi: [10.1080/0889311X.2019.1631817](https://doi.org/10.1080/0889311X.2019.1631817).

17. Urzhumtseva L., Klaholz B., Urzhumtsev A. On effective and optical resolutions of diffraction data sets. *Acta Crystallographica D*. 2013. V. 69. P. 1921–1934. doi: [10.1107/S0907444913016673](https://doi.org/10.1107/S0907444913016673).
18. Рудин У. *Функциональный анализ*. М.: Мир, 1975. 443 с. (перевод с англ. Rudin W. *Functional analysis*. McGRAW-HILL BOOK COMPANY, 1973).
19. Rodriguez J.A., Xu R., Chen C.-C., Huang Z., Jiang H., Chen A.L., Raines K.S., Pryor Jr.A., Nam D., Wiegart L. et al. Three-dimensional coherent X-ray diffractive imaging of whole frozen-hydrated cells. *IUCrJ*. 2015. V. 2. P. 575–583. doi: [10.1107/S205225251501235X](https://doi.org/10.1107/S205225251501235X).
20. Ekeberg T., Svenda M., Abergel C., Maia F.R. N. C., Seltzer V., Claverie J.-M., Hantke M., Jönsson O., Nettelblad C., van der Schot G. et al. Three-Dimensional Reconstruction of the Giant Mimivirus Particle with an X-Ray Free-Electron Laser. *Physical Review Letters*. 2015. V. 114. doi: [10.1103/PhysRevLett.114.098102](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.114.098102).
21. Munke A., Andreasson J., Aquila A., Awel S., Ayyer K., Barty A., Bean R.J., Berntsen P., Bielecki J., Boutet S. et al. Coherent diffraction of single Rice Dwarf virus particles using hard X-rays at the Linac Coherent Light Source. *Scientific Data*. 2016. V. 3. doi: [10.1038/sdata.2016.64](https://doi.org/10.1038/sdata.2016.64).
22. Lunin V.Y., Lunina N.L., Petrova T.E., Baumstark M.W., Urzhumtsev A.G. Mask-based approach to phasing of single-particle diffraction data. *Acta Crystallographica D*. 2016. V. 72. P. 147–157. doi: [10.1107/S2059798315022652](https://doi.org/10.1107/S2059798315022652).
23. Lunin V.Y., Lunina N.L., Petrova T.E., Baumstark M.W., Urzhumtsev A.G. Mask-based approach to phasing of single-particle diffraction data. II. Likelihood-based selection criteria. *Acta Crystallographica D*. 2019. V. 75. P. 79–89. doi: [10.1107/S2059798318016959](https://doi.org/10.1107/S2059798318016959).
24. Meijering E. A chronology of interpolation: from ancient astronomy to modern signal and image processing. *Proceedings of the IEEE*. 2002. V. 90. P. 319–342. doi: [10.1109/5.993400](https://doi.org/10.1109/5.993400).
25. Котельников В.А. О пропускной способности "эфира" и проволоки в электросвязи. *Успехи физических наук*. 2006. Т. 176. С. 762–770. doi: [10.3367/UFNr.0176.200607h.0762](https://doi.org/10.3367/UFNr.0176.200607h.0762).
26. Sayre D. Some implications of a theorem due to Shannon. *Acta Crystallographica*. 1952. V. 5. P. 843. doi: [10.1107/S0365110X52002276](https://doi.org/10.1107/S0365110X52002276).
27. Bricogne G. Geometric sources of redundancy in intensity data and their use for phase determination. *Acta Crystallographica A*. 1974. V. 30. P. 395–405. doi: [10.1107/S0567739474010722](https://doi.org/10.1107/S0567739474010722).
28. Bricogne G. Methods and programs for direct-space exploitation of geometric redundancies. *Acta Crystallographica A*. 1976. V. 32. P. 832–847. doi: [10.1107/S0567739476001691](https://doi.org/10.1107/S0567739476001691).
29. Lunin V.Y., Lunina N.L. Repairing of the diffraction pattern in the X-ray freeelectron laser study of biological particles. *Advanced Mathematical Models & Applications*. 2018. V. 3. P. 117–127.
30. Misnovs A., Mishnev A. On phasing of oversampled diffraction data. In: *32-nd European Crystallographic Meeting (Vienna, Austria, 18.-23.08)*: Book of abstracts. 2019. P. 706.
31. Лунин В.Ю., Лунина Н.Л., Петрова Т.Е. Использование связанных масок в задаче восстановления изображения изолированной частицы по данным рентгеновского рассеяния. *Математическая биология и биоинформатика*. 2014. Т. 9. № 2. С. 543–562. doi: [10.7537/2014.9.543](https://doi.org/10.7537/2014.9.543).
32. Лунина Н.Л., Петрова Т.Е., Уржумцев А.Г., Лунин В.Ю. Использование связанных масок в задаче восстановления изображения изолированной частицы по данным рентгеновского рассеяния. II. Зависимость точности решения от шага

- дискретизации экспериментальных данных. *Математическая биология и биоинформатика*. 2015. Т. 10. № 2. С. 508–525. doi: [10.17537/2015.10.508](https://doi.org/10.17537/2015.10.508).
33. Лунина Н.Л., Петрова Т.Е., Уржумцев А.Г, Лунин В.Ю. Использование связанных масок в задаче восстановления изображения изолированной частицы по данным рентгеновского рассеяния. III. Стратегии отбора решений по результатам максимизации правдоподобия. *Математическая биология и биоинформатика*. 2017. Т. 12. № 2. С. 521–535. doi: [10.17537/2017.12.521](https://doi.org/10.17537/2017.12.521).

Рукопись поступила в редакцию 09.11.2019.  
Дата опубликования 25.11.2019.