

Такой чувствительный ЯМР

П. С. ШЕРИН,
О. Б. МОРОЗОВА,
К. В. КОВТУНОВ,
И. В. КОПТЮГ,
К. Л. ИВАНОВ,
Н. А. КУЗНЕЦОВ,
Д. А. БАРСКИЙ,
Е. С. ДЬЯКОНОВА,
Л. В. ЯНЬШОЛЕ,
А. В. ЮРКОВСКАЯ,
О. С. ФЕДОРОВА



Сотрудники лаборатории применения магнитного резонанса Новосибирского государственного университета:
слева направо верхний ряд – канд. физ.-мат. наук П. С. ШЕРИН, канд. хим. наук О. Б. МОРОЗОВА, д-р хим. наук К. В. КОВТУНОВ, д-р хим. наук, чл.-корр. РАН И. В. КОПТЮГ и д-р физ.-мат. наук К. Л. ИВАНОВ (Международный томографический центр СО РАН, Новосибирск), д-р хим. наук Н. А. КУЗНЕЦОВ (Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск), канд. хим. наук Д. А. БАРСКИЙ (МТЦ СО РАН);
нижний ряд – канд. хим. наук Е. С. ДЬЯКОНОВА (ИХБФМ СО РАН), канд. хим. наук Л. В. ЯНЬШОЛЕ, д-р физ.-мат. наук А. В. ЮРКОВСКАЯ (МТЦ СО РАН), д-р хим. наук О. С. ФЕДОРОВА (ИХБФМ СО РАН)

В 2011 г. в Новосибирском государственном университете на грант Правительства РФ была создана лаборатория применения магнитного резонанса под руководством проф. Р. Каптейна (Университет Утрехта, Нидерланды). В рамках лаборатории были разработаны новые подходы для значительного повышения чувствительности ЯМР-спектроскопии и томографии, которые открывают новые возможности для исследования быстропротекающих химических реакций в биологических системах, белково-нуклеиновых взаимодействий, а также для дальнейшего развития медицинских приложений, таких как томографическое исследование легких, которое практически невозможно провести с помощью традиционного метода

Ключевые слова: ядерный магнитный резонанс, магнитно-резонансная томография, спиновая гиперполяризация ядер, свободные радикалы, параводород, перенос поляризации, репарация ДНК, катаракта.
Key words: nuclear magnetic resonance, magnetic resonance imaging, spin hyper-polarization, para-hydrogen, polarization transfer, DNA repair, cataract

Слева – новые мощные ЯМР-спектрометры в Международном томографическом центре СО РАН (Новосибирск), один из которых (с рабочей частотой 700 МГц) приобретен на средства мегагранта; слева вверху – МРТ-изображение фантома, наполненного гиперполяризованным пропаном, и шара с водой

© П. С. Шерин, О. Б. Морозова, К. В. Ковтунов, И. В. Коптюг, К. Л. Иванов, Н. А. Кузнецов, Д. А. Барский, Е. С. Дьяконова, Л. В. Яньшолле, А. В. Юрковская, О. С. Федорова, 2023



В первых ЯМР-спектрометрах на образец, помещенный в постоянное магнитное поле, непрерывно подавалось переменное радиочастотное излучение. Сегодня для получения отклика спиновой системы используют короткие радиочастотные импульсы; получили широкое развитие и многоимпульсные методы ЯМР. Таким образом стало возможным получение не только одномерных (т.е. на одной частоте) спектров ЯМР, но и двумерных, трехмерных и даже многомерных. Анализ таких спектров позволяет получить самую

разнообразную и очень детальную информацию о молекулах, включая их ориентацию, пространственную структуру, межмолекулярные взаимодействия и т.п.

В результате современная ЯМР-спектроскопия стала мощным исследовательским инструментом не только в неорганической химии, но и в исследовании биологических макромолекул, таких как белки и нуклеиновые кислоты. Сложно переоценить и важность использования в медицине такого неинвазивного диагностического метода, как *магнитно-резонансная томография*

(МРТ). Поэтому так востребованы и значимы разработки, связанные с повышением чувствительности ЯМР.

К неравновесной поляризации

Несмотря на многочисленные достоинства, ЯМР-спектроскопия обладает одним существенным недостатком – относительно низкой чувствительностью. Это связано, во-первых, с трудностью регистрации квантов электромагнитной волны с низкой энергией, которые поглощаются либо излучаются спиновой системой, а во-вторых, со слабой «поляризацией» спиновой системы, на чем остановимся подробнее.

Дело в том, что даже в самых мощных доступных магнитных полях энергия резонансного поглощения существенно меньше энергии теплового движения частиц. В результате в равновесных условиях вследствие больцмановского распределения по энергиям населенность состояний «спин вдоль поля» и «спин против поля» практически совпадает: разность между ними составляет не более 0,01% от общей суммы населенностей.

Другими словами, в обычных условиях при взаимодействии с электромагнитной волной спиновая система излучает и поглощает практически одинаковое число квантов: фактически лишь 0,01% всех спинов в образце дают вклад в наблюдаемый сигнал ЯМР! В то же время, если каким-либо образом повысить степень поляризации спиновой системы, то сигнал ЯМР пропорционально возрастет. Максимальное возможное усиление сигнала будет соответствовать ситуации, когда все спины будут находиться в одном и том же состоянии.

Даже относительно небольшой сдвиг в состоянии равновесной поляризации позволяет значительно



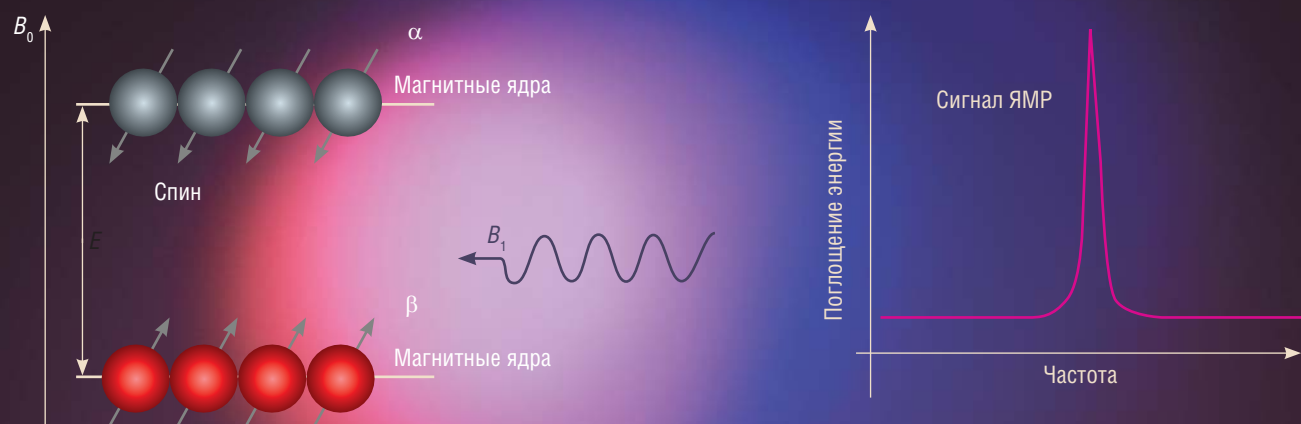
РОБЕРТ КАПТЕЙН – ОДИН ИЗ ОСНОВАТЕЛЕЙ СПИНОВОЙ ХИМИИ

Известный голландский ученый, проф. Р. Каптейн в 1969 г., будучи еще аспирантом, предложил объяснение эффекта *химической поляризации ядер* – возможно, наиболее яркого проявления влияния спиновых степеней свободы на реакционную способность молекул, став одним из основателей нового направления в химии.

В дальнейшем научные интересы Каптейна сместились в сторону биологических приложений спектроскопии ядерного магнитного резонанса, и в 1975 г. он возглавил национальный центр ЯМР-исследований биомолекул при Университете Гронингена (Нидерланды), который приобрел ЯМР-спектрометр, работавший на самой высокой в то время частоте (360 МГц). Затем ученый стал работать в университете Утрехта, где в распоряжении группы Каптейна оказалось лучшее научное оборудование. Сейчас там имеется девять ЯМР-спектрометров, охватывающих диапазон электромагнитных частот от 360 до 900 МГц. Кроме того, там был создан мощный вычислительный кластер и химическая лаборатория для синтеза белков, в том числе изотопно-замещенных.

Уже в 1990-е гг. группа Каптейна стала не только национальным исследовательским центром, но и одной из ведущих био-ЯМР лабораторий в мире, а также одной из трех ЯМР-лабораторий, финансируемых ЕС. Ученые достигли значительного прогресса в изучении белков, участвующих в регуляторных генных процессах, в том числе были установлены структуры генно-регуляторных белков, глюкокортикоидных рецепторов и т.д., а также исследована система контроля синтеза и специфичность действия белка-репрессора лактозы.

Основой организации новосибирской лаборатории в рамках правительственной программы «мегагрантов» стали давние прочные связи Каптейна с Новосибирским научным центром, в частности с тогдашним директором Международного томографического центра (МТЦ) СО РАН академиком Р. З. Сагдеевым, который на момент знакомства с Каптейном в 1970-х гг. был заведующим лабораторией в Институте химической кинетики и горения СО РАН. С момента основания МТЦ в институте сформировался сильный научный коллектив, активно работающий в области спектроскопии и томографии магнитного резонанса, спиновой химии и химической кинетики. Совместно с сотрудниками лаборатории исследования модификации биополимеров Института химической биологии и фундаментальной медицины они и составили костяк лаборатории по применению магнитного резонанса под руководством Р. Каптейна



При помещении в сильное постоянное магнитное поле (B_0) образца, имеющего магнитные ядра, происходит расщепление их спиновых уровней энергии: ядра со спинами, направленными вдоль поля (состояние β), имеют меньшую (на величину E) энергию, чем с направленными против поля (состояние α). Приложение радиочастотного магнитного поля B_1 в направлении, перпендикулярном B_0 , вызовет переходы между спиновыми состояниями, если будет выполнено условие резонанса: $h\nu = E$. При этом в спектре ЯМР (справа) на частоте ν появится линия резонансного поглощения энергии

ЧТО ТАКОЕ ЯМР?

Метод ядерного магнитного резонанса основан на эффекте резонансного поглощения электромагнитных волн веществами, имеющими ядра с не равным нулю собственным моментом импульса – *спином*. Благодаря квантовой природе спин может принимать лишь дискретные, строго определенные значения, представляющие собой произведение целого либо полуцелого числа и постоянной Планка.

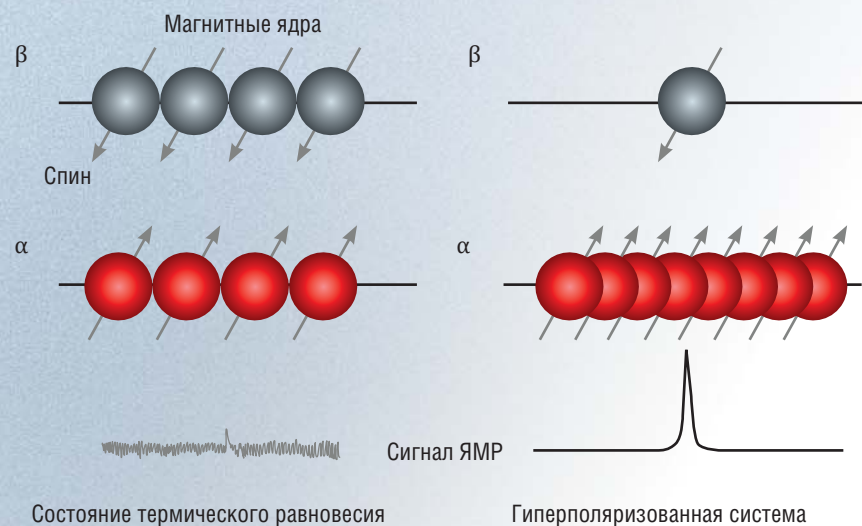
Ненулевым спином обладают многие элементарные частицы (например, спин электрона и протона равен $1/2$), а спин ядра дейтерия равен 1. Для ЯМР-экспериментов наиболее удобными являются ядра со спином $1/2$, например, ^1H , ^{13}C , ^{15}N . «Нужные» изотопы некоторых элементов встречаются в природе в достаточной концентрации, для других требуется изотопное обогащение образца.

Для регистрации спектров ЯМР образец помещают в сильное магнитное поле: чем сильнее будет поле, тем выше чувствительность и спектральное разрешение. При этом, в соответствии с законами квантовой механики, магнитное ядро со спином $1/2$ будет находиться в одном из двух

состояний: со спином, направленным вдоль либо против направления поля.

Расщепление энергетических спиновых уровней в магнитном поле будет прямо пропорционально его величине. Часто, используя связь энергии E и частоты ν , задаваемую знаменитой *формулой Планка* ($E = h\nu$), расстояние между энергетическими уровнями измеряют не в энергетических, а в частотных единицах. Например, в магнитном поле с индукцией 7 Тл расщепление энергетических уровней протонов соответствует частоте 300 МГц, а ядер ^{13}C – примерно 75 МГц. Таким образом, характерные частоты поглощения попадают в радиодиапазон электромагнитных волн.

Для наблюдения эффекта ЯМР требуется, помимо приложения сильного постоянного магнитного поля, еще и переменное радиочастотное поле с частотой, равной E/h . Тогда спины образца начинают резонировать, «чувствовать» воздействие электромагнитного излучения, и он начинает поглощать энергию. В ином случае образец останется «прозрачным» для электромагнитной волны



В равновесных условиях число спинов магнитных ядер, находящихся в α - и β -состоянии, отличается очень незначительно. Для сильно поляризованной системы разность населенностей состояний значительна: в данном примере почти все спины находятся в одном состоянии. В результате при проведении ЯМР-исследования этого образца отношение сигнал/шум в спектре будет значительно больше, что означает значительное увеличение чувствительности метода

расширить возможности ЯМР-методов, не прибегая ко множеству повторений обычных экспериментов, достаточно медленных.

Хотя в настоящее время имеется целый ряд методов создания спиновой гиперполяризации, упомянем только два из них, которые используют химические реакции для создания «гиперполяризованных» спинов: *химическая поляризация ядер (ХПЯ)* и *индуцируемая параводородом поляризация ядер (ИППЯ)*.

Метод поляризации ядер

В методе ХПЯ поляризация ядерных спинов создается в результате реакции пар радикалов (частиц с неспаренным электроном) в постоянном магнитном поле. Эта реакция идет успешно в том случае, когда электронные спины находятся в строго определенном положении, а именно – антипараллельно. В ином случае первым этапом реакции станет электронная спиновая конверсия, скорость которой будет определяться так называемым *сверхтонким взаимодействием* электронных и ядерных спинов. Получившиеся в конечном итоге продукты реакции оказываются обогащенными определенными спиновыми состояниями магнитных ядер, т.е. неравновесно поляризованными (Salikhov, Molin, Sagdeev, *et al.*, 1984).

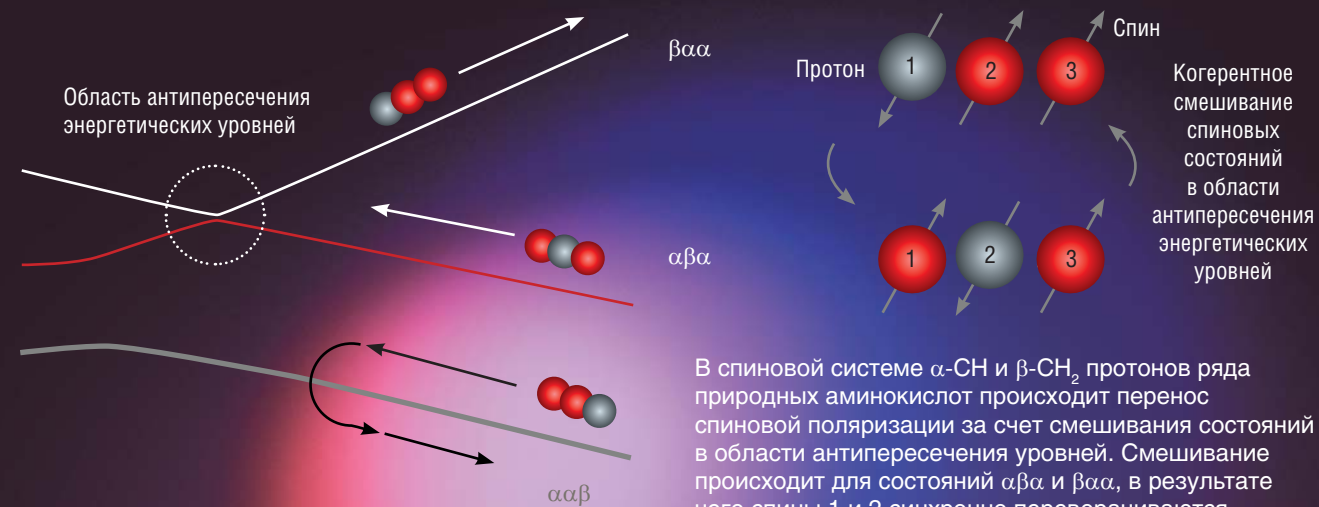
В методе ИППЯ для поляризации ядерных спинов используют молекулы параводорода. Дело в том, что пара ядер молекулы водорода H_2 может находиться в двух разных спиновых состояниях: в триплетном, когда спины ядер сонаправлены (*ортоводород*), и в *синглетном*, если спины направлены противоположно друг другу (*параводород*). В равновесных условиях при комнатной температуре орто- и параводород присутствуют

в газовой фазе в соотношении 3:1, однако это соотношение относительно несложно изменить в пользу параводорода и таким образом поляризовать спиновую систему. Однако здесь есть один нюанс: законы квантовой механики (*правила запрета*) не позволяют воздействовать на синглетное состояние двух спинов при помощи резонансного излучения, поэтому обогащение молекулярного водорода параводородом приведет лишь к падению сигнала от молекулы H_2 .

Запрет можно обойти, если с помощью каталитического гидрирования присоединить два водородных атома к молекуле-субстрату таким образом, чтобы у них появилось разное химическое окружение. Это позволит получить от продукта реакции сигналы ЯМР весьма высокой интенсивности (Natterer, Bargon, 1997).

Итак, создать неравновесную поляризацию спинов можно в ходе химических реакций. Но на это обстоятельство можно посмотреть и с другой стороны: спиновая гиперполяризация несет информацию о химических процессах, которые привели к ее формированию. Быстрые же реакции с участием радикальных частиц играют важную роль во многих химических и биологических процессах, и тот же метод ХПЯ является крайне полезным, а в некоторых случаях и единственным инструментом для их изучения.

Как правило, химическая поляризация ядер сохраняется в продуктах реакции в течение нескольких секунд и несет информацию о частицах, реагирующих в интервале от нано- до микросекунд. При этом в спектре ЯМР можно выделить сигналы отдельных атомов в молекуле и анализировать поляризацию каждого из них, что дает возможность устанавливать тонкие детали строения короткоживущих радикалов и определять скорости и пути радикальных реакций.



В спиновой системе α -CH и β -CH₂ протонов ряда природных аминокислот происходит перенос спиновой поляризации за счет смешивания состояний в области антипересечения уровней. Смешивание происходит для состояний $\alpha\beta\alpha$ и $\beta\alpha\alpha$, в результате чего спины 1 и 2 синхронно переворачиваются и обмениваются поляризацией

УРОВНИ ДОЛЖНЫ БЫТЬ АНТИПЕРЕСЕЧЕННЫМИ!

За последние десять лет в области спиновой гиперполяризации были достигнуты большие успехи, но применение неравновесно поляризованных спинов по-прежнему сталкивается с рядом трудностей. Актуальной проблемой является перенос поляризации со спинов, поляризованных непосредственно в процессе приготовления неравновесной спиновой системы, на другие ядра, более удобные для регистрации ЯМР-сигналов. Например, в случае ИППЯ (индуцируемой параводородом поляризации ядер) поляризация создается только между протонами 1H , в то время как для наблюдения часто предпочтительнее ядра ^{13}C . В рамках работ по мегагранту был достигнут значительный прогресс в развитии методов переноса неравновесной спиновой поляризации на основе концепции так называемых *антипересечений уровней спиновой системы*. Ю. Вигнер и Дж. фон Нейман еще в 1929 г. установили, что подобное явление в квантовомеханической системе возникает, когда энергетические уровни ее элементов в первом приближении совпадают («пересекаются»). Однако в присутствии

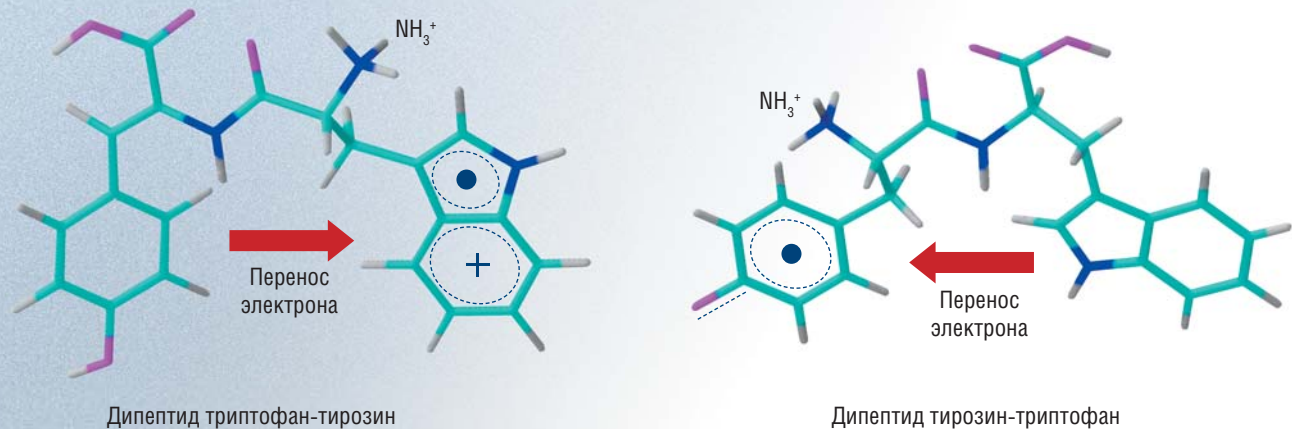
возмущения (в нашем случае – взаимодействия между спинами), которое смешивает исходные состояния, условие пересечения уровней выполнить невозможно: происходит их своеобразное «расталкивание» (антипересечение). Важно, что в областях антипересечения уровней происходит эффективное смешивание исходных состояний системы, поэтому последние можно определенным образом менять, т.е. переносить спиновую поляризацию.

В Новосибирске было разработано несколько схем экспериментов по переносу спиновой гиперполяризации. Для выполнения условий пересечения уровней либо перекрывалось внешнее магнитное поле (для чего была создана уникальная установка ЯМР с переключением поля), либо включались радиочастотные поля со строго определенными параметрами. Все это позволило сформулировать весьма простые правила наиболее эффективного переноса поляризации и определить его пути (Ivanov, Pravdivtsev, Yurkovskaya *et al.*, 2014).

Примером служит проведенное в Новосибирске исследование внутримолекулярного переноса электрона в окисленных дипептидах, содержащих аминокислоты тирозин, триптофан и глицин. Для изучения реакций радикалов тирозина и триптофана из-за их короткого времени жизни традиционные методы (например, регистрация сигналов магнитного резонанса их неспаренных электронов), как правило, непригодны. Методы же оптической спектроскопии, обладая хорошим

временным разрешением, не позволяют различить формы радикальных частиц.

С помощью ХПЯ удалось выяснить, что скорость переноса электрона с остатка тирозина на радикал триптофана изменяется на два порядка в зависимости от заряда и положения концевой аминокислотной группы. В то же время для рН-зависимой скорости переноса электрона в обратном направлении разница не столь существенна: максимальная и минимальная константы скорости



С помощью метода химической поляризации ядер установлены особенности внутримолекулярного переноса электрона в пептидах, содержащих важнейшие аминокислоты триптофан и тирозин, в кислотных водных растворах. Оказалось, что перенос не определяется окислительно-восстановительными потенциалами аминокислотных остатков, а всегда происходит в направлении положительно заряженной аминогруппы

при фиксированном значении рН различаются только в 4 раза. Полученные результаты объясняются более существенным дестабилизирующим влиянием положительного заряда аминогруппы на радикал триптофана, чем на радикал тирозина. Кроме того, было обнаружено, что наличие глицинового разделителя уменьшает разность окислительно-восстановительных потенциалов триптофана и тирозина. Следовательно, все эти факторы могут влиять на выбор пути при миграции электрона в белковых молекулах, находящихся в определенных функциональных состояниях, т. е., другими словами, влиять на работу фермента.

МРТ на пропане

Существенным прорывом новосибирских исследователей стало развитие подхода, позволяющего использовать метод ИППЯ для получения поляризованных «неблагородных» газов и их применения в МРТ.

Говоря о медицинской МРТ, необходимо упомянуть, что магнитно-резонансная томографическая диагностика традиционно ориентирована на использование сигнала ЯМР протонов, в составе воды и жиров широко присутствующих в тканях живого организма. Однако легкие, например, имеют низкую концентрацию атомов водорода, поскольку большая часть их объема занята воздухом, и, соответственно, чувствительность традиционного МРТ будет очень низкой.

В этом случае для усиления сигнала МРТ обычно используют контрастные агенты – благородные газы ^{129}Xe и ^3He . Однако их перевод в гиперполяризованное состояние осуществляется путем дорогостоящей процедуры

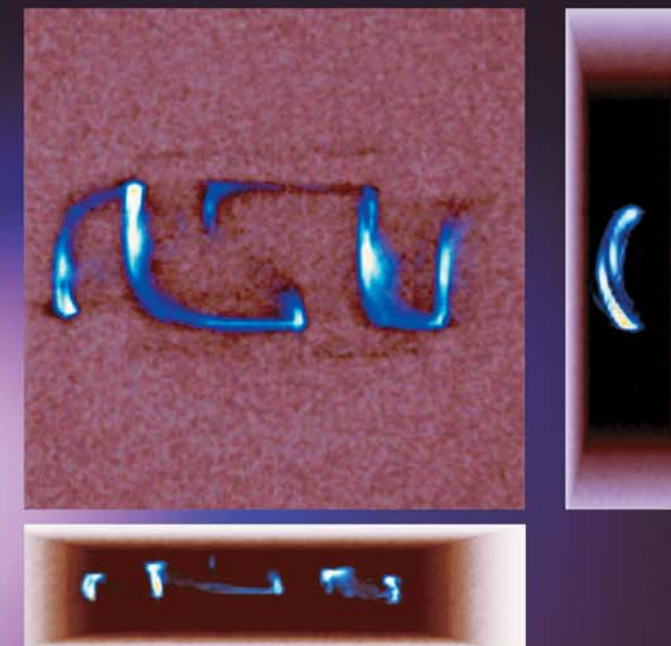
оптической накачки, причем число позволяющих это сделать установок в мире меньше сотни. Важно и то, что большинство клинических МРТ-томографов в принципе не способны детектировать сигналы ядер гелия и ксенона. Поэтому использование других гиперполяризованных газов, таких как пропан, не только открывает путь к разработке новых приложений, но и делает такие прикладные исследования существенно дешевле.

Новосибирским исследователям удалось с помощью уже упомянутого метода ИППЯ (индуцируемой параводородом поляризации ядер) получить такие гиперполяризованные контрастные газовые агенты, с помощью которых была успешно проведена МРТ-визуализация различных объектов. Для сравнения была осуществлена визуализация тех же объектов, но заполненных не газом, а водой. Нужно отметить, что сигнал пропана оказался всего лишь в 1,5–2,0 раза ниже, чем сигнал воды, хотя концентрация молекул пропана была в тысячи раз меньше!

При этом в клиническом томографе с сильным (4,7 Тл) магнитным полем были получены трехмерные МРТ-изображения объектов, заполненных поляризованным пропаном, с очень высоким пространственным разрешением. Это достижение, не имеющее аналогов в мировой практике, свидетельствует, что полученный в результате гидрирования параводородом пропан может быть успешно использован для трехмерной МРТ-визуализации человеческого легкого, что намного более информативно, чем флюорография.

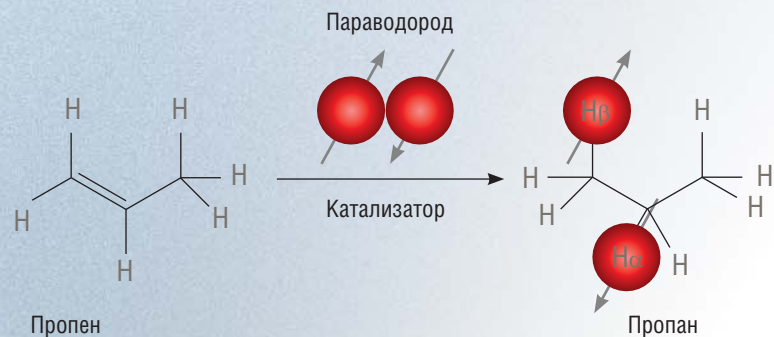
Были также проведены эксперименты с томографией газов в низких магнитных полях. И в этом случае сигнал гиперполяризованного пропана оказался даже выше,

В высоком (4,7 Тесла) магнитном поле клинического томографа были впервые в мире получены трехмерные МРТ-изображения объектов, заполненных поляризованным пропаном, с очень высоким пространственным разрешением. Слева – МРТ-изображение газового фантома NSU (НГУ – Новосибирский государственный университет)



Для проверки эффективности МРТ с использованием гиперполяризованных газов на клиническом томографе были проведены сравнительные томографические исследования различных полостей-фантомов (слева), наполненных поляризованным пропаном и водой. Внизу – МРТ-изображения трубки, скрученной в спираль, через которую пропускали поляризованный пропан или жидкую воду



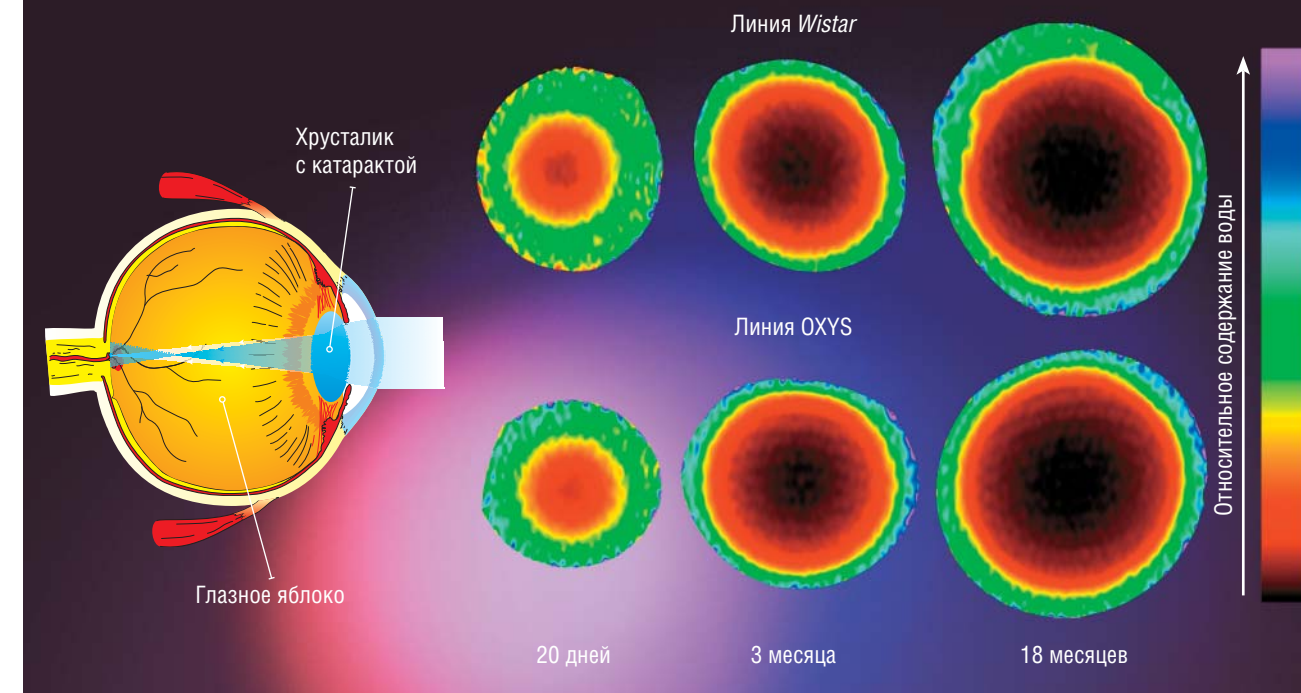
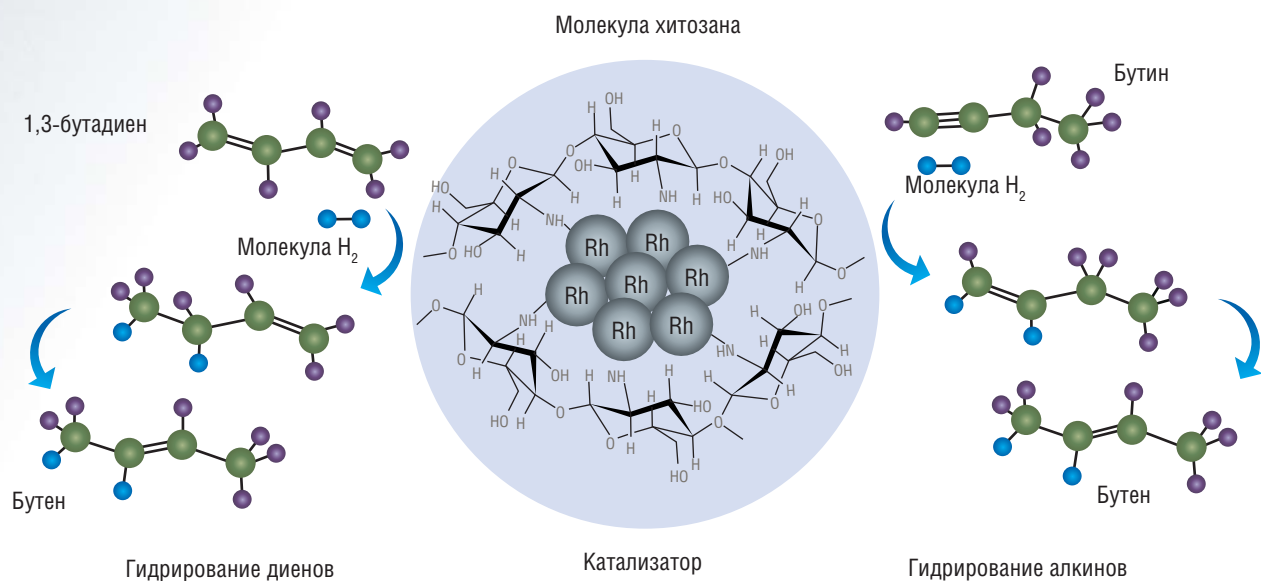


Контрастные газовые агенты для МРТ можно получить методом ИППЯ (индуцируемой параводородом поляризации ядер) в результате каталитического гидрирования параводородом доступных и дешевых непредельных углеводородов, таких как пропен (слева). При этом происходит перенос поляризации с протонов на атомы углерода

чем сигнал воды! Причина заключается в том, что гиперполяризация газа, полученная методом каталитического гидрирования, не зависит от величины приложенного магнитного поля, сигнал же воды зависит от него линейно. Поэтому в случае применения для МРТ гиперполяризованных газов выгодно использовать слабые поля, к тому же низкопольные томографы могут быть очень дешевыми, поскольку им не требуются сверхпроводящие магниты.

Развитие новых методов получения гиперполяризованных газов стало возможным благодаря созданию принципиально новых каталитических систем, позволяющих получать непрерывный поток поляризованных флюидов. Здесь нужно отметить, что именно в МТЦ СО РАН впервые в мировой практике была продемонстрирована возможность наблюдения эффектов ИППЯ при использовании гетерогенных катализаторов при гидрировании ненасыщенных углеводородов как в жидкой, так и в газовой фазе. В рамках проекта была исследована и новая каталитическая система, в которой в качестве носителя для наночастиц металла выступает природный полисахарид хитозан.

Катализатор, представляющий собой атомы родия Rh, нанесенные на полисахарид хитозан, обладающий высокой селективностью при гидрировании тройных и сопряженных двойных углерод-углеродных связей (внизу), можно использовать для получения гиперполяризованных газов для МРТ



От ДНК до катаракты

Как известно, на клетки живых организмов постоянно воздействует ионизирующее и ультрафиолетовое излучение и различные химические мутагены; кроме того, в процессах клеточного метаболизма образуются активные формы кислорода. Все это в первую очередь действует на геномную ДНК, вызывая ее повреждение и приводя к возникновению раковых, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний.

Для защиты генетической информации в клетках имеются системы репарации («ремонта») ДНК. С помощью ЯМР-спектроскопии новосибирским исследователям удалось изучить структуры ДНК, содержащей различные повреждения, а также комплексов ДНК с ферментами репарации. Традиционно такие исследования проводятся методом рентгеновской спектроскопии на ДНК и белково-нуклеиновых комплексах, находящихся в кристаллической форме. Однако строение биологических объектов в растворе и в кристалле могут значительно отличаться, поэтому проведение ЯМР-исследований очень актуально для понимания природы высокой специфичности действия ферментов репарации ДНК.

Важнейшим «биологическим» приложением ЯМР стало установление и анализ фотохимических и биохимических процессов, протекающих в хрусталике глаза, ответственных за нормальное старение и развитие катаракты.

В настоящее время катаракта (помутнение хрусталика глаза) развивается более чем у половины людей

ЯМР-визуализация распределения воды в хрусталике лабораторных крыс линий Wistar и преждевременно стареющих животных линии OXYS разного возраста показала, что возрастные изменения в хрусталике, включая катаракту, не связаны с видимым изменением содержания и диффузии молекул воды и других малых молекул

старше 65 лет и является наиболее распространенной причиной снижения и потери зрения у людей старшего возраста. Более того, помутнение хрусталика нередко рассматривают как неизбежное проявление старения. Сегодня это заболевание диагностируется, как правило, на необратимой стадии заболевания, когда терапевтическое вмешательство малоэффективно. Поэтому единственным средством восстановления зрения при катаракте на сегодняшний день является оперативное удаление хрусталика и замена его на искусственный. Неполнота знания о механизмах развития катаракты затрудняет поиск лекарственных препаратов, способных предотвратить ее развитие и восстанавливать прозрачность хрусталика.

Работы новосибирских исследователей показали, что с развитием катаракты в хрусталике существенно уменьшается содержание молекул, выполняющих функцию УФ-фильтров, которые предотвращают повреждение светочувствительных клеток сетчатки («колбочки» и «палочки»). Этот процесс сопровождается увеличением содержания аминокислоты триптофана – «сырья» для ферментативного производства молекулярных УФ-фильтров.



Один из первых спектрометров ЯМР (на 200 МГц) исследовательского арсенала Международного томографического центра СО РАН (Новосибирск)

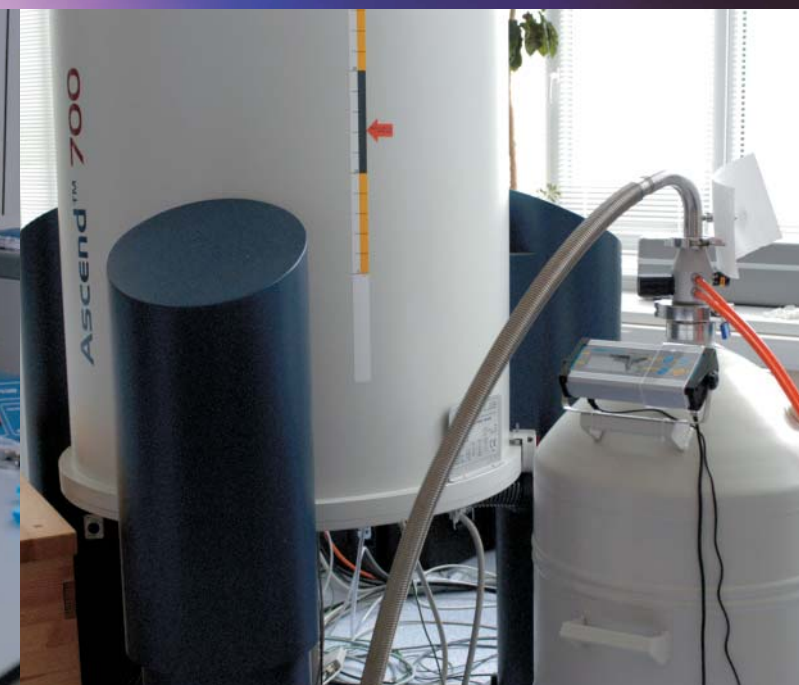
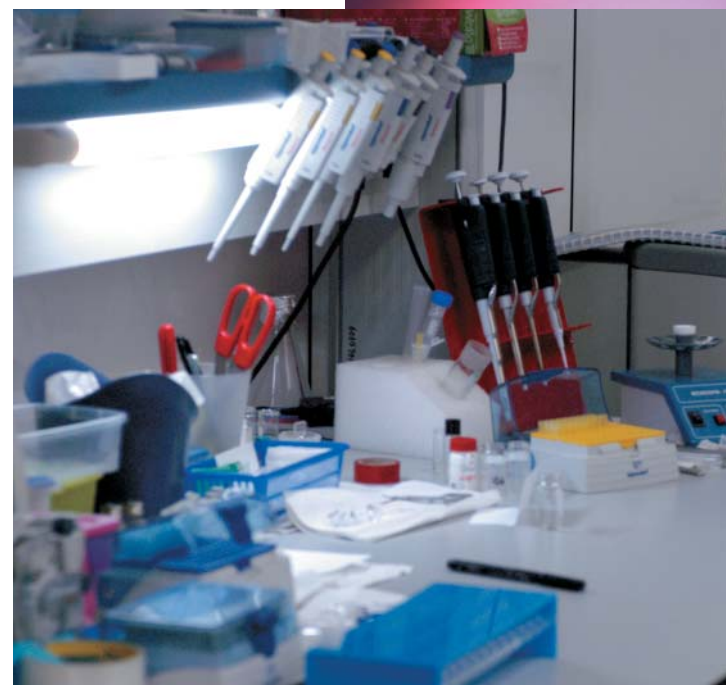
Важнейшая часть ЯМР-спектрометра – электромагнит, создающий постоянное магнитное поле благодаря электрическому току в соленоиде. Чем больше ток, тем сильнее поле, однако при очень больших значениях тока провод соленоида может расплавиться. Поэтому для высокопольных ЯМР-спектрометров используются сверхпроводящие магниты, поскольку электрическое сопротивление сверхпроводящего провода равно нулю. Сверхпроводящее же состояние можно получить только при очень низких температурах (температуре жидкого гелия). Преимущество таких магнитов заключается и в том, что сами они не потребляют энергии: после запуска магнита ток бежит по сверхпроводящим проводам практически без каких-либо потерь в течение многих лет. Сверхпроводящий магнит построен по принципу термоса-матрешки. В центре, в вакуумной камере находится соленоид, окруженный оболочкой, содержащий жидкий гелий. Затем следует оболочка, наполненная жидким азотом с температурой $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$. Устройство изолировано от внешней среды еще одной вакуумной оболочкой. Такая система способна сохранять низкую температуру сверхпроводящего магнита очень долго, однако ее не так просто поддерживать. Именно этим обусловлены основные технические трудности при производстве таких магнитов и их высокая цена

Другим важным аспектом развития катаракты являются многочисленные модификации белков хрусталика, которые могут приводить к потере растворимости и, как следствие, к выпадению в осадок. Используя линию преждевременно стареющих крыс OXYS, созданную в Институте цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск), удалось установить типы изменения химических модификаций белков, что важно для понимания биохимических реакций, приводящих к таким патологическим изменениям.

МРТ-исследования транспорта малых молекул в хрусталике крыс дали неожиданные результаты: оказалось, что развитие катаракты не приводит к изменению содержания и скорости диффузии молекул воды. По-видимому, изменение в содержании других соединений, таких как аминокислоты и молекулярные УФ-фильтры, обусловлено существованием некоторого «барьера», который задерживает большие по размеру молекулы. На сегодняшний день природа этого явления остается неизвестной.

Дальнейшие исследования изменений в составе белков и малых молекул в хрусталике глаз человека при нормальном старении и развитии катаракты позволят дать рекомендации для ранней диагностики, профилактики и лечения этого распространенного заболевания.

Проект, осуществленный на средства мегагранта, завершился, но не закончилась работа мультидисциплинарного научного коллектива. Для поддержки своих исследований в 2014–2016 гг. его участники получили финансирование Российского научного фонда на сумму 60 млн руб. А МТЦ СО РАН получил грант РНФ для создания новой лаборатории для исследования мозга с помощью МРТ, в том числе с применением новых методов гиперполяризации.



ОТЧЕТ В ЦИФРАХ

На средства мегагранта было приобретено несколько дорогостоящих исследовательских приборов, и в первую очередь – современный ЯМР-спектрометр с магнитным полем 16,4 Тесла (рабочая частота для протонного резонанса – 700 МГц) для проведения исследований биомолекул, с набором датчиков для измерения сигналов от различных магнитных ядер. При содействии Р. Каптейна фирма Bruker впервые изготовила для данной частоты криодатчик Prodigy, чувствительность которого в 3–4 раза выше обычного. Применение этого датчика позволит в десять раз сократить время, необходимое для получения многомерных спектров ЯМР биомолекул. Также было закуплено значительное количество другого лабораторного оборудования, включая устройство для приготовления тонких срезов образцов при сверхнизкой температуре и генератор параводорода. При финансовой поддержке немецкого фонда Александра фон Гумбольдта была проведена конференция по проблемам применения магнитного резонанса. Новосибирские исследователи вошли в число участников проекта 7-й Рамочной программы Евросоюза COST (*Cooperation in Science and Technology*), направленной на развитие и применение методов спиновой гиперполяризации ядер в ЯМР-спектроскопии и томографии. За время работы по проекту его участники опубликовали 45 статей в высокорейтинговых научных журналах. Были разработаны курсы лекций по ЯМР-спектроскопии, в том числе ЯМР-спектроскопии биомолекул. Защищено две докторские и две кандидатских диссертации, а молодые сотрудники лаборатории (12 человек) получили возможность стажироваться в ведущих иностранных исследовательских центрах в Нидерландах, Германии, Франции и США

Литература

- Ivanov K. L., Pravidtsev A. N., Yurkovskaya A. V., Vieth H.-M., Kaptein R. *The role of level anti-crossings in nuclear spin hyperpolarization* // *Prog. NMR Spectrosc.* 2014. V. 81. P. 1–36.
- Natterer J., Bargon J., *Parahydrogen induced polarization* // *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectr.* 1997. V. 31. P. 293–315
- Salikhov K. M., Molin Y. N., Sagdeev R. Z., Buchachenko A. L. *Spin Polarization and Magnetic Effects in Chemical Reactions.* Elsevier, Amsterdam, 1984.

Работа поддержана Грантом правительства РФ № 11.G34.31.004 и грантами РНФ № 14-13-01053, 14-14-00056, 14-14-00063, 14-13-00445