

توانایی و هوش MRI و NMR ۱



- : سرشناسه
- : عنوان و پدیدار آور
- : مشخصات نشر : تهران: دعوت، ۱۳۸۷.
- : مشخصات ظاهری
- : شابک
- : وضعیت فهرست‌نویسی : فیپا.
- : موضوع
- : موضوع
- : شناسه افزوده
- : رده بندی کنگره
- : رده بندی دیویی



توانایی و هوش MRI و NMR

جواد صفری

(عضو هیأت علمی دانشگاه کاشان)

مهندس شیوا دهقان خلیلی



توانایی و هوش

MRI و NMR

جواد صفری

مهندس شیوا دهقان خلیلی

صفحه آرایی: معصومه شجاعی

ویراستار: مهندس زهره زرنگار

ناظر چاپ: محمدعلی حیدری

چاپ و صحافی: الهادی

چاپ اول: ۱۳۸۷

شمارگان: ۱۰۰۰ نسخه

قیمت: ۳۵۰۰ تومان

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۲۹۰۹-۲۷-۸

© حقوق چاپ و نشر محفوظ است

توانایی و هوش MRI و NMR ۵

.....
نشر دعوت: تهران ۸۸۳۳۴۰۹۴ کاشان ۴۴۵۵۸۰۳ همراه ۰۹۱۳۲۷۶۳۶۶۸

Email: info@davatpub.comwww.davatpub.com

فهرست و عنوان مطالب

۷	پیش‌گفتار
۹	مقدمه
فصل اول: تاریخچه	
۱۵	تاریخچه
۱۸	سیر تکاملی NMR
فصل دوم: اصول NMR	
۳۱	طیف‌بینی NMR
۳۲	اساس NMR
۳۳	برای NMR به چه چیز احتیاج داریم؟
۳۷	آمار بولتزمن
۳۹	دستگاه‌وری NMR
۳۹	دستگاه موج پیوسته
۴۰	ویژگی طیف CW
۴۰	چگونگی ایجاد رزونانس
۴۱	چگونگی ترسیم طیف
۴۱	دستگاه تبدیل فوریه
فصل سوم: کاربردهای NMR	
۴۵	کاربردهای NMR

توانایی و هوش MRI و NMR ۷

۴۶	تعیین ساختار پروتئین‌ها
۴۹	اندازه‌گیری آروماتیسیت
۵۰	مطالعه‌ی فرایندهای دینامیک و استاتیک
۵۲	پدیده‌ی توتومریسم
۵۳	بررسی پدیده‌ی توتومریسم ظرفیتی

فصل چهارم: تصویربرداری رزونانس مغناطیسی هسته

۵۷	انسان نمونه‌ای برای MRI
۵۹	پیشرفت MRI
۶۳	دستگاه‌وری MRI
۶۶	انواع MRI
۶۹	فن‌آوری نانو و MRI
۷۱	بیشینه‌سازی مغناطش
۷۵	دارورسانی مؤثر
۷۹	هدف مورد نظر
۷۹	مدل‌های دستگاه NMR
۸۲	نصب دستگاه NMR در سال ۲۰۰۱
۸۹	سایت‌های مهم در زمینه‌ی NMR
۹۱	مراجع

پیش‌گفتار

در سال‌های اخیر طیف‌بینی رزونانس مغناطیسی هسته، رشد روزافزونی داشته است. طیف‌بینی رزونانس مغناطیسی هسته‌ای به نسبت سایر روش‌های طیف‌سنجی روش نوینی است که برای شناسایی مواد، تشخیص نوع مولکول‌ها، تعیین جرم مولکولی و همین‌طور فرمول مولکولی به‌کار می‌رود. با پیشرفت فن‌آوری و روی کار آمدن دستگاه‌های طیف‌بین توانمند، کاربردهای رزونانس مغناطیسی هسته از علم شیمی فراتر رفته است. به طوری‌که امروزه با استفاده از فن‌آوری رزونانس مغناطیسی هسته، می‌توان از قسمت‌های گوناگون پیکر آدمی تصویربرداری کرد.

کتابی که در دست دارید، یک مجموعه‌ی کوچک از تاریخچه، اصول و کاربردهای رزونانس مغناطیسی هسته در علوم گوناگون، از قبیل شیمی، زیست‌شیمی و پزشکی می‌باشد. هدف ما آشنایی دانش‌جویان و علاقه‌مندان با اصول این فن‌آوری و کاربردهای آن و همچنین دانشمندانی که برای پیشرفت آن تلاش کرده‌اند، می‌باشد.

در پایان از معاونت پژوهشی و فن‌آوری دانشگاه کاشان به خاطر همیاری ایشان در چاپ این کتاب سپاسگزارم.

جواد صفری

عضو هیأت علمی دانشگاه کاشان

توانایی و هوش MRI و NMR ۹

مقدمه

رزونانس مغناطیسی هسته‌ای، یک روش طیف‌بینی است که برای شیمی‌دانان آلی از اهمیتی والاتر نسبت به طیف‌بینی مادون قرمز برخوردار است. بسیاری از هسته‌ها را می‌توان با روش رزونانس مغناطیسی هسته‌ای مطالعه کرد.

برخی هسته‌ها، مانند الکترون به دور محور خود حرکت چرخشی دارند. در حضور یک میدان مغناطیسی خارجی، یک هسته‌ی در حال چرخش تنها تعداد معدودی جهت‌گیری پایدار دارد. رزونانس مغناطیسی هسته (NMR)^۱ هنگامی ایجاد می‌شود که یک هسته اسپین‌دار با جذب تابش الکترومغناطیسی به مقدار کافی، در حضور یک میدان مغناطیسی از یک جهت‌گیری با انرژی پایین‌تر به یک جهت‌گیری با انرژی بالاتر برانگیخته شود. طیف‌بینی رزونانس مغناطیس هسته شامل اندازه‌گیری میزان انرژی لازم برای تغییر هسته‌های اسپین‌دار از یک جهت‌گیری پایدار به جهت‌گیری ناپایدارتر در یک میدان مغناطیسی است. از آنجا که هسته‌های اسپین‌دار در میدان مغناطیسی در بسامدهای مختلف تغییر جهت می‌دهند، بسامد متفاوتی از تابش جذبی، برای عوض کردن جهت‌گیری هسته‌های اسپین‌دار نیاز می‌باشد. بسامدی که در آن جذب صورت می‌گیرد، برای تجزیه و طیف‌بینی به کار برده می‌شود.

برای اولین بار در سال ۱۹۴۶ میلادی، دو فیزیکدان آمریکایی به نام بلاخ و پارسل متوجه شدند که اگر لوله‌ی آزمایشی را که محتوی ماده‌ای خالص می‌باشد با امواج مغناطیسی انرژی‌دار کرده، مورد بمباران امواج

رادیویی قرار دهند، اتم‌ها تهییج شده و سپس با طیفی که متناسب با اتم‌های مورد آزمایش است، شروع به پاسخ دادن می‌کنند. آن‌ها این علامت‌ها را آشکار کرده، بر اساس مقدار بسامدشان به صورت تصاویر طیف‌بینی ثبت نمودند. به این ترتیب بنیان تشدید مغناطیسی هسته‌ای گذاشته شد. این کشف در ابتدا کاربردهای صنعتی داشت.

امروزه می‌توان بسامد اجزای مولکولی یک ماده‌ی ساده را مورد تجزیه و تحلیل قرار داد. سرانجام بلاخ و پارسل در سال ۱۹۵۲ موفق به اخذ جایزه‌ی نوبل شدند. در پنج ساله‌ی اول پس از کشف روش رزونانس مغناطیسی هسته، شیمیدان‌ها دریافتند که محیط مولکولی اجسام، بر جذب تابش توسط هسته‌ها در حضور یک میدان مغناطیسی اثر می‌گذارد و این اثر می‌تواند به ساختار مولکول ارتباط داده شود. از آن پس رشد روش طیف‌بینی تشدید مغناطیسی هسته انفجارآمیز بوده است و این روش اثر قابل توجهی در توسعه‌ی شیمی آلی، شیمی معدنی و زیست‌شیمی داشته است. در مدت ۲۵ سال پس از این کشف، بیش از هزار دستگاه NMR ساخته و هزاران متخصص طیف‌بینی روانه‌ی عرصه‌ی بین‌المللی شدند و بدین ترتیب طیف‌بینی پیشرفت کرد.

در سال ۱۹۹۹ میلادی یک تیم فیزیکدان کانادایی، موفق به توسعه‌ی یک روش جدید با استفاده از روش رزونانس مغناطیس هسته‌ای بتا^۱ شدند که این روش قادر به نشان دادن ویژگی‌های مغناطیسی و الکتریکی لایه‌ها و سطوح بسیار نازک می‌باشد. از روش‌های Beta NMR در علوم نانو استفاده می‌شود.

امروزه رزونانس مغناطیسی هسته دارای کاربردهای بسیار وسیعی می‌باشد که مهمترین آن‌ها عبارتند از:

۱- تعیین ساختار شیمیایی (شیمی محصول‌های طبیعی، شیمی سنتز آلی)

- ۲- مطالعه‌ی فرایندهای دینامیک (سینتیک واکنش‌ها، مطالعه‌ی تعادل‌های ساختاری و شیمیایی)،
- ۳- مطالعه‌ی ساختارهای سه بعدی
- ۴- طراحی دارو
- ۵- پزشکی (MRI)^۱

در سال ۱۹۷۰ پزشک و فیزیک‌دان آمریکایی به نام دکتر ریموند دامادین تصمیم گرفت اسکنری را برای تصویربرداری از بدن انسان بسازد. و همین مسأله، نقطه‌ی عطفی را در دنیای تصویربرداری به وجود آورد. او و همکارانش جهت تصویربرداری کل بدن انسان، مدت ۷ سال برای طراحی و ساخت اولین اسکنر MRI صرف کردند. پس از فراز و نشیب‌های فراوان، بالاخره در روز سوم ژولای ۱۹۷۷ اولین تصویر دانسیته پروتون از بدن انسان تهیه شد. امروزه بیش از ۲۲۰۰۰ دستگاه تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) در سراسر جهان وجود دارد و تقریباً روزانه ۶۰۰۰۰۰۰۰ تصویر MRI گرفته می‌شود.

فصل اول

تاریخچه

۱-۱: تاریخچه

سقراط برای نخستین بار در ۳۰۰۰ سال پیش از میلاد مسیح، مفهوم اتم به معنی برش نیافته را به کار برد. یونانی‌ها از اولین کسانی بودند که از جذب یا دفع اجسام به وسیله‌ی نیروهای نامرئی که ما امروزه آن‌ها را الکتریسیته ساکن می‌نامیم، شگفت‌زده شدند. آن‌ها ابتدا متوجه شدند که اگر یک تکه کهربا به پوست خز مالیده شود، می‌تواند ذرات یا اشیاء به‌خصوصی را جذب نماید. واژه‌ی کهربا^۱ نیز ترجمه‌ی الکترون می‌باشد. در شهر ماگنزیآ^۲ در آسیای صغیر (ترکیه)، مردم متوجه شدند که اگر برخی از سنگ‌ها بر روی محور خود قرار بگیرند، بلافاصله به حالت اولیه‌ی خود تغییر جهت می‌دهند. آن‌ها از این ساختارهای مغناطیسی که امروزه به نام لوداستون^۳ معروف است در امر دریانوردی، مراسم مذهبی و اهداف جادویی استفاده می‌کردند. واژه‌ی مغناطیس نیز از نام همین شهر ماگنزیآ گرفته شده است.

اصول ریاضی که امروزه برای ترجمه‌ی علامت‌های رزونانس مغناطیسی به موقعیت‌های فضایی^۴ به کار می‌رود، اولین بار توسط فوریه در ۲۰۰ سال قبل مطرح گردید. فوریه که فرد بسیار باهوشی بود، زمانی این روند ریاضی بسیار پیچیده را معرفی کرد که در خدمت امپراطوری ناپلئون بود. نیاکان ما در قبل از میلاد مسیح اولین افرادی بودند که ارتباط بین الکتریسیته (جریان الکترونیکی) و مغناطیس را به صورت نظری بیان نمودند. البته این ارتباط تا ۲۰۰۰ سال بعد به صورت نهفته باقی ماند تا

1-Amber

2-Magnesia

3-Lodestones

4-Location Spatial

این که در سال ۱۸۱۹ میلادی، هانس کریستین اورستد^۱ به طور تصادفی متوجه شد که عقربه‌ی قطب‌نما در کنار یک بار الکتریکی منحرف می‌شود و نتیجه گرفت که الکتریسیته می‌تواند میدان مغناطیسی به وجود آورد.

دوازده سال بعد مایکل فاراده ثابت نمود که عکس این قضیه هم صادق است، یعنی مغناطیس هم می‌تواند الکتریسیته را به وجود آورد. این مسأله باعث تبیین قانون القای مغناطیسی فاراده شد. این قانون نه تنها اساس علامت‌های رزونانس مغناطیسی را تشکیل می‌دهد، بلکه به عنوان پیش‌زمینه‌ای برای رشته‌ی نوین الکترومغناطیس نیز مطرح شد. فاراده متوجه شد که اگر میدان مغناطیسی از میان یک سیم‌پیچ الکتریکی و با زاویه‌ی ۹۰ درجه عبور داده شود، می‌توان ولتاژ و شدت جریانی را در سیم‌پیچ القاء کرد. او هم‌چنین اظهار داشت که در صورتی می‌توان القای مغناطیسی را به طور پیوسته ایجاد کرد که میدان مغناطیسی (یا شدت جریان) قطع و وصل شده یا به صورت تپ درآید. به همین دلیل بسیاری از افراد، مایکل فاراده را به عنوان پدر علم الکتریسیته می‌شناسند.

در دهه‌ی ۱۸۶۰ جیمز کلارک ماکسول^۲ اسکاتلندی متوجه این نکته شد که خطوط نیروهای مغناطیسی را می‌توان به صورت ریاضی بیان نمود. برخی از معادله‌های ماکسول ثابت می‌کند که میدان‌های مغناطیسی و الکتریکی با یک‌دیگر زاویه‌ی ۹۰ درجه می‌سازند. او هم‌چنین نشان داد که میدان مغناطیسی القاشده به صورت فنی^۳ و عمود در خلاف جهت جریان الکترونی که آن را می‌سازد، حرکت می‌کند و سرعت آن در خلأ نیز برابر سرعت نور یعنی 3×10^8 متر بر ثانیه می‌باشد. ماکسول هم‌چنین سرعت و جهت امواج الکترومغناطیس را محاسبه کرد و علاوه بر امواج فرابنفش و زیرقرمز، وجود سایر امواج را نیز پیش‌گویی کرد.

1-Hans Christian Orsted

2-James Clark Maxwell

3-Spiral

هشت سال بعد هانریش هرتز^۱ آلمانی به وجود امواج نامریی الکترومغناطیسی پی برد و اذعان نمود که تمام امواج مذکور را می توان بر اساس مقدار بسامدشان مشخص نمود. از آن پس، طیف امواج الکترومغناطیس و طبقه بندی انرژی امواج بر اساس ویژگی آن ها انجام شد. تمام این حوادث، وضعیت را برای آقای ویلهلم کونراد رونتگن^۲ فراهم آورد تا او اشعه ی ایکس را کشف کند. این اشعه، جزو امواج الکترومغناطیس و با بسامد بالا می باشد. بعد از او در سال ۱۹۸۶ میلادی نیز فردریک ژولیه^۳ و ماری کوری^۴ اشعه ی گاما را کشف کردند. با کشف آن ها، این مسأله روشن شد که انرژی امواج با بسامد بالا را می توان تشخیص و اندازه گیری نمود. هم چنین آسیب های زیست شناختی این تشعشعات نیز به اثبات رسید.

با شروع قرن بیستم، عصر اتم نیز آغاز شد. فیزیکدان ها و دانشمندان زیادی، قسمتی از روش های NMR و MRI را پی ریزی کردند که از مهم ترین آن ها می توان به شخصیت های زیر اشاره نمود:

۱۹۰۵: آلبرت انیشتین اصل بقای انرژی، $E=mc^2$ را که مبین یکسان بودن جرم و انرژی است، اثبات نمود.

۱۹۱۱: ارنست راترفورد هسته ی اتم را مشخص نمود.

۱۹۱۱: جی. جی تامپسون وجود الکترون را اثبات نمود.

۱۹۱۳: نیلز بور خواص و شکل های هندسی الکترون را تعریف کرد و پنجره ای را بر روی فیزیک کوانتوم گشود. او اتم را به منظومه ی شمسی تشبیه نمود.

۱۹۲۶: ولفانگ پاولی اصطلاح تشدید مغناطیسی هسته ای را متداول نمود.

1-Hanrish Hertz

2-Wilhelmkonrad Rontgen

3-Fredric Joliot

4-Mari Curic

۱۹۳۲: اتو استرن روشی را برای اندازه‌گیری دو قطبی‌های مغناطیسی ابداع کرد.
 ۱۹۳۷: اسحاق رابی اولین آزمایش تشدید مغناطیسی هسته‌ای را انجام داد.

۲-۱: سیر تکاملی NMR

آلبرت انیشتین که در آن زمان فیزیکدان مشهوری نبود، معادل بودن انرژی و ماده را مطرح و ثابت می‌کند که این دو، تظاهرات گوناگونی از یک چیز می‌باشند. نظریه‌ی نسبیت مشهور او یکسان بودن جرم و انرژی را معرفی نمود. البته نظریه‌ی نسبیت انیشتین، برای سال‌ها مسکوت باقی ماند؛ زیرا اولاً دستگاه‌ها و وسایل مجیزی برای اثبات آن وجود نداشت و ثانیاً دیدگاه‌های نظری و علوم آن زمان برای اثبات یا نفی آن کافی نبود. یکی از دست‌آوردهای فرمول انیشتین ($E=mc^2$) که باعث شد تا عصر انرژی دوره‌ی تأسف‌باری را نظاره‌گر باشد، هنگامی بود که انیشتین در سال ۱۹۳۲ نامه‌ای را به رییس جمهور وقت، روزولت نوشت و او را از قدرت خارق‌العاده‌ی اتم آگاه کرد. به این ترتیب روزولت نیز متقاعد می‌شود که مقدار اورانیومی به اندازه‌ی یک توپ گلف، می‌تواند مقدار انرژی معادل چند میلیون پوند ذغال سنگ داشته باشد و به همین دلیل، کمیته‌ی پروژه منهن^۱ را برای انجام پژوهشی برای ساخت بمب اتم پایه‌گذاری می‌کند. پنج سال بعد یعنی در ششم آگوست ۱۹۴۵ میلادی، بمب اتم که حاصل آن پژوهش‌ها بود، بر روی شهر هیروشیما ژاپن فرود آمد. پس از جنگ جهانی دوم برخی از پیشرفت‌های فن‌آوری که در جنگ جهانی دوم اتفاق افتاد، به عنوان پیش‌زمینه‌هایی برای تصویربرداری از انسان مورد استفاده قرار گرفت. به عنوان مثال، از امواج صوتی برای پیدا کردن زیردریایی‌های غرق شده استفاده می‌شد. در مدت ۲۵ سال پس از این کشف، بیش از هزار دستگاه NMR ساخته و هزاران متخصص

فصل اول ۱۹

طیف‌بینی، روانه‌ی عرصه‌ی بین‌المللی شدند و بدین ترتیب طیف‌بینی پیشرفت کرد.

در سال ۱۹۲۶ پاولی اسپین هسته را پیش‌بینی کرد و در سال ۱۹۳۲ میلادی ممان مغناطیسی هسته، توسط استرن با استفاده از شعله‌ی مولکولی دیده شد. در سال ۱۹۳۶ میلادی اولین پیش‌بینی نظری از NMR توسط آقای گورتر انجام شد؛ ولی تلاش‌های او برای دیدن اولین رزونانس مغناطیسی هسته برای ترکیب $\text{LiF} \& \text{K}[\text{Al}(\text{SO}_4)_2]_{12}\text{H}_2\text{O}$ در دمای پایین نتیجه‌ای نداشت.



پروفسور ایزاک رابی

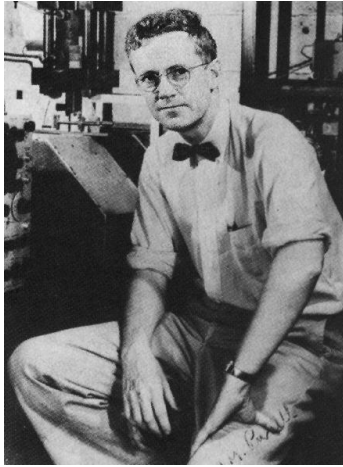
در سال ۱۹۳۷ میلادی رابی رزونانس مغناطیسی هسته را پیشنهاد و مشاهده کرد. رابی پروفسور دانشگاه کلمبیا و برنده‌ی جایزه‌ی نوبل به واسطه‌ی پژوهش‌هایش در رزونانس مغناطیس مولکولی شعله شد.

در سال ۱۹۴۶ میلادی دو فیزیک‌دان آمریکایی به نام‌های فلیکس بلاخ^۱ از دانشگاه استانفورد و ادوارد پارسل^۲ از دانشگاه هاروارد که به طور جداگانه بر روی اتم‌ها کار می‌کردند، متوجه شدند که اگر لوله‌ی آزمایشی

1-Felix Bloch

2-Edward Purcell

را که محتوی ماده‌ای خالص می‌باشد، با امواج مغناطیسی انرژی‌دار کرده، مورد بمباران امواج رادیویی قرار دهند، اتم‌ها تهییج شده و سپس با طیفی که متناسب با اتم‌های مورد آزمایش است، شروع به پاسخ دادن می‌کنند. آن‌ها این علامت‌ها را آشکار کرده، بر اساس مقدار بسامدشان به صورت تصاویر طیف‌بینی ثبت نمودند.



ادوارد پارسل

به این ترتیب بنیان تشدید مغناطیسی هسته‌ای گذاشته شد. بلاخ و همکارانش موفق به گرفتن اولین طیف NMR مایع از مولکول‌های آب (شکل ۱) و پارسل و همکارانش موفق به گرفتن اولین طیف NMR جامد از پارافین شدند (شکل ۲). این دو دانشمند به خاطر کشف بزرگشان در سال ۱۹۵۲ میلادی موفق به اخذ جایزه نوبل در رشته‌ی فیزیک شدند.



فلیکس بلاخ

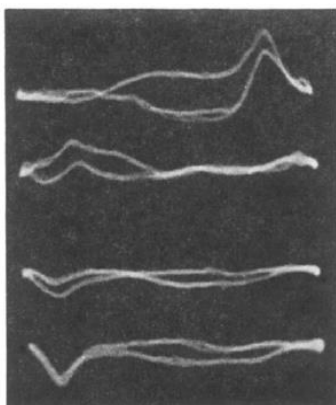
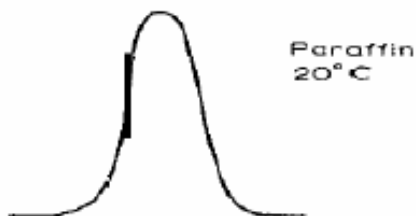


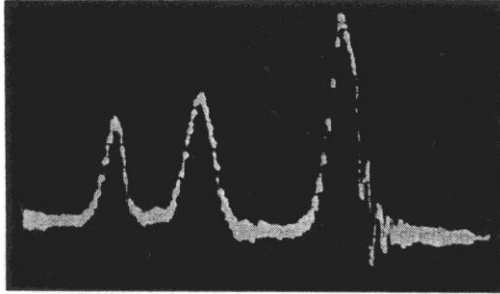
FIG. 10. Photographic record of the proton signal in water. The four traces from top to bottom correspond to the times t_1 , t_2 , t_3 , t_4 of Fig. 9. In the text they are referred to as a , b , c , d , respectively.

(شکل ۱) اولین طیف NMR نمونه‌ی مایع (آب)

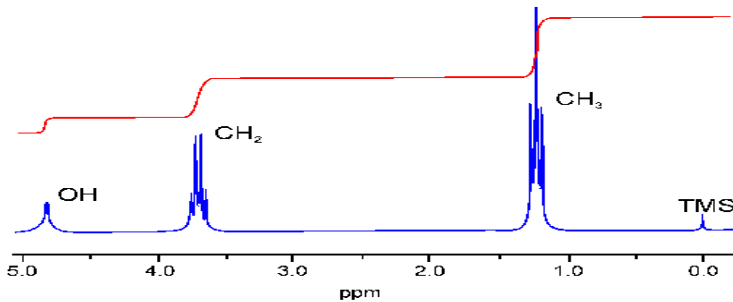


(شکل ۲) اولین طیف NMR نمونه‌ی جامد (پارافین)

با مشاهده‌ی سه قله در طیف NMR اتانول (شکل ۳)، دانشمندان متوجه شدند که پروتون‌های متفاوت دارای بسامد رزونانس متفاوتی از یک‌دیگر هستند و همین امر منجر به کشف جابه‌جایی شیمیایی در سال ۱۹۴۹ میلادی شد.



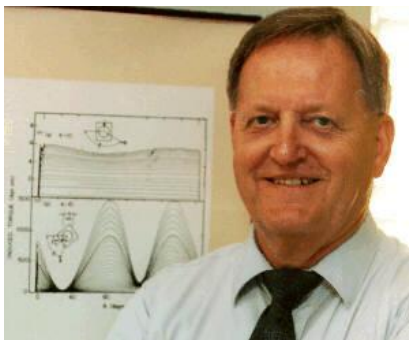
(شکل ۳) اولین طیف NMR نمونه‌ی اتانول



(شکل ۴) طیف NMR مدرن اتانول

فصل اول ۲۳

در سال ۱۹۵۳ میلادی پروفسور اورهازر اثر معروف ^1NOE یا همان تقویت هسته‌ای اورهازر را معرفی کرد. امروزه اثر NOE یک وسیله‌ی قدرتمند برای تشخیص ساختار مولکول‌های زیست‌شناختی پیچیده به کار می‌رود.



پروفسور آلبرت اورهازر

در همان سال اولین طیف‌بین NMR تجارتي که یک دستگاه ۶۰ مگاهرتز بود، توسط شرکت واریان عرضه گردید. در این دستگاه‌ها از مغناطیس دایم یا الکترومغناطیس استفاده شده بود و چون حساسیت کمی داشتند، تنها قادر به گرفتن طیف NMR هسته‌های ^1H ، ^{19}F بودند. تمامی دستگاه‌های بالاتر از ۱۰۰ مگاهرتز به مغناطیس‌های (سلنوئید) ابررسانا که با هلیوم مایع سرد می‌شوند، مجهز هستند و با سیستم ضربان FT کار می‌کنند.

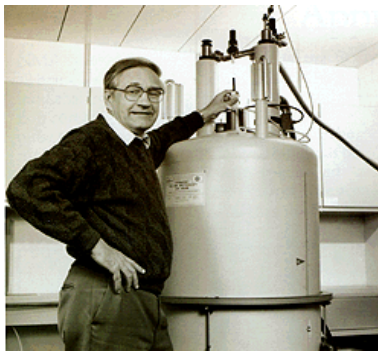
در ۱۹۵۸ میلادی NMR حالت جامد با تفکیک بالا ابداع شد. در ۱۹۶۴ میلادی اولین تپ (پالس) $^2\text{FT-NMR}$ توسط ارنست و اندرسون که هر دو در واریان بودند، انجام شد.

-
- 1-Nuclear Overhauser Enhancement
 - 2-Fourier Transform NMR



اولین دستگاه طیف‌بین NMR

دکتر ریچارد روبرت ارنست که یک شیمی‌فیزیکدان بود، در وینتر دور سوییس متولد شد و در سال ۱۹۹۱ میلادی به خاطر توسعه و گسترش تبدیل فوریه در طیف‌بینی رزونانس مغناطیسی هسته، موفق به اخذ جایزه‌ی نوبل شد. وی هم‌اکنون در مرکز فن‌آوری زوریخ سوئیس مشغول به فعالیت است.



دکتر ریچارد روبرت ارنست شیمی‌فیزیکدان سوئیسی

در سال ۱۹۷۱ میلادی پروفیسور جینر^۱ آزمایش‌های دو پالسی دو بعدی را پیشنهاد کرد. پروفیسور جینر در سال ۱۹۳۱ میلادی در بلژیک

در راستای پژوهش‌هایش با عنوان «NMR پروتئین‌ها و نوکلئیک‌اسیدها» در سال ۱۹۸۶ منتشر کرد. در آن زمان وودریخ معتقد بود که ابعاد پروتئین، تعیین ساختار آن را با NMR محلول محدود می‌کند و مولکول‌هایی با جرم کم‌تر از ۵۰۰۰۰ دالتون (دالتون جرم یک اتم هیدروژن است) با این روش قابل تشخیص می‌باشند.



پروفسور کورت وودریخ

در سال ۱۹۹۰ میلادی، NMR سه بعدی و رزونانس $^1\text{H}/^{15}\text{N}/^{13}\text{C}$ برای تشخیص ساختار پروتئین‌ها با وزن ۳۰ کیلو دالتون به کار برده شد. در سال ۱۹۹۷ میلادی با استفاده از دستگاه‌های میدان قوی (۸۰۰ مگاهرتز) و تکنیک TROSY^۱ تشخیص ساختار پروتئین‌هایی با جرم ۱۰۰ کیلو دالتون میسر شد

در سال ۲۰۰۲ ساختار پروتئین‌ها در جامدات و هم‌چنین ساختار پروتئین آمیلوئید به وسیله‌ی NMR حالت جامد تعیین شد. در همان سال پروفسور وودریخ به خاطر پژوهش‌هایش در تعیین ساختار پروتئین‌ها، موفق به اخذ جایزه‌ی نوبل در رشته‌ی شیمی شد.



پروفسور وودریخ و جایزه‌ی نوبلش

در جدیدترین پژوهش‌های صورت گرفته در سال ۲۰۰۷، دانشمندان توانستند ساختار پروتئین‌هایی با جرم یک مگادالتون را تعیین کنند. با افزایش کاربرد NMR، شرکت‌های سازنده، دستگاه‌های پیشرفته‌تری با قدرت میدان مغناطیسی بالاتر به بازار عرضه می‌کنند؛ به طوری که در سال ۲۰۰۱ دستگاه طیف‌بین NMR ۹۰۰ مگاهرتز، توسط هر دو شرکت واریان و بروکر به بازار عرضه شد. افزایش فوق‌العاده‌ی حساسیت طیف‌بین‌های NMR با افزایش بسیار بالای قیمت آن‌ها همراه است؛ به طوری که دستگاه طیف‌بین NMR ۹۰۰ مگاهرتز قیمتی معادل ۴ میلیون دلار دارد. همچنین دستگاه‌هایی با تلفیقی از کروماتوگرافی مایع و ^1NMR برای نمونه‌هایی در اندازه‌ی ۱۰ نانومتر و دستگاه‌هایی با تلفیق طیف‌سنج جرمی^۲ به بازار آمده است.

1-LC/NMR

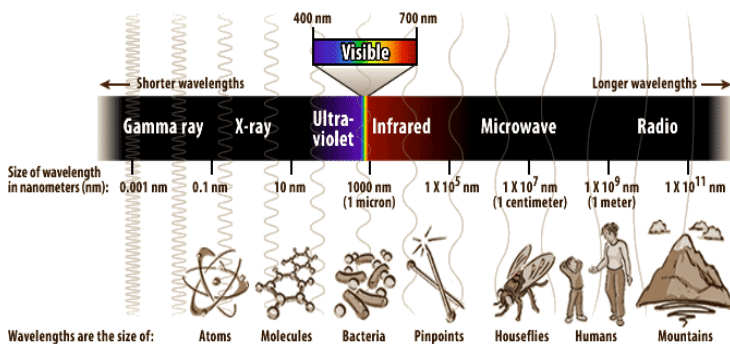
2-LC/NMR/MS

فصل دوم

NMR اصول

۲-۱: طیف‌بینی NMR

طیف‌بینی رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) شکل دیگری از طیف‌بینی جذبی همانند طیف‌بینی فرابنفش و فروسرخ می‌باشد. در شرایط مناسب یک نمونه می‌تواند تابش الکترومغناطیس را در ناحیه‌ی بسامد رادیویی که در حدود ۴-۹۰۰ مگاهرتز و طول موج ۱-۱۰۰ متر می‌باشد، جذب کند. عمل جذب بستگی به هسته‌ی معینی در مولکول دارد. منحنی تغییرات شدت پیک‌های جذبی بر حسب بسامد آن‌ها، طیف NMR را ایجاد می‌کند. در شکل مقابل یک طرح‌واره‌ی کلی از قسمت‌های گوناگون طیف الکترومغناطیس را مشاهده می‌کنید (شکل ۵).

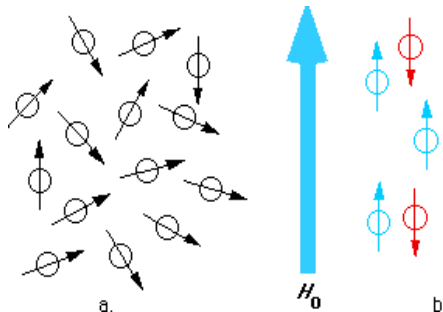


(شکل ۵) طرح‌واره‌ی از طیف الکترومغناطیس

اگر بخواهیم طول موج قسمت‌های گوناگون این طیف را با یکدیگر مقایسه کنیم، امواج رادیویی در اندازه‌ی یک کوه، ریزموج در اندازه‌ی انسان، زیرقرمز در اندازه‌ی حشرات، مریی در اندازه‌ی سرسوزن، فرابنفش در اندازه‌ی باکتری‌ها و اشعه‌ی ایکس و گاما به ترتیب در اندازه‌ی مولکول‌ها و اتم‌ها هستند.

۲-۲: اساس NMR

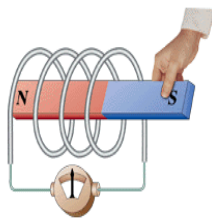
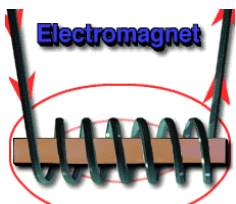
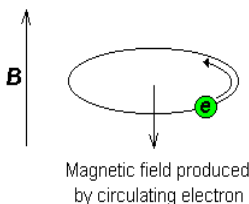
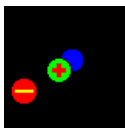
تمامی هسته‌ها دارای بار هستند. این بار در برخی هسته‌ها روی محور هسته به دور خود می‌چرخد و این چرخش بار هسته، ایجاد دوقطبی مغناطیسی در طول محور چرخش می‌نماید. مقدار اندازه‌ی حرکت زاویه‌ای بار در حال چرخش را می‌توان بر حسب اعداد کوانتومی اسپین توضیح داد. عدد اسپین I ، تعداد جهت‌هایی را که یک هسته در یک میدان مغناطیسی خارجی می‌تواند به خود بگیرد بر اساس فرمول $2I+1$ تعیین می‌نماید. در غیاب میدان مغناطیسی تمام حالات اسپین یک هسته، ترازهای انرژی برابری دارند و به طور تصادفی جهت‌گیری می‌کنند. در یک میدان مغناطیسی، حالات اسپین انرژی یکسانی نخواهند داشت و هسته‌ها، گشتاور مغناطیسی خود را یا در جهت میدان و یا در خلاف جهت آن قرار می‌دهند (شکل ۶).



(شکل ۶) حالات اسپین پروتون در غیاب میدان مغناطیسی (a)

و در حضور میدان مغناطیسی اعمال شده (b)

زیرا هسته ذره‌ای باردار بوده، هر ذره‌ی باردار متحرک طبق قانون القای مغناطیسی فارادی خود تولید میدان مغناطیسی می‌کند. فارادی متوجه شد که اگر میدان مغناطیسی از میان سیم‌پیچ الکتریکی و با زاویه‌ی 90° درجه عبور داده شود، می‌توان ولتاژ و شدت جریانی را در سیم‌پیچ القا کرد (شکل ۷).



(شکل ۷) قانون القای مغناطیسی فارادی

۲-۳: برای NMR به چه چیز احتیاج داریم؟

برای مشاهده‌ی رزونانس مغناطیسی، هسته‌ها باید دارای اسپین باشند و در حقیقت هسته‌هایی که دارای عدد جرمی فرد، عدد اتمی فرد و یا هر دو باشند، دارای گشتاور زاویه‌ای اسپین کوانتایی و گشتاور مغناطیسی هستند و در NMR فعال می‌باشند. تعداد حالات اسپین مجاز کوانتایی بوده، به وسیله‌ی عدد کوانتومی اسپین هسته‌ی I تعیین می‌گردد که این عدد یک ثابت فیزیکی برای یک هسته است و I می‌تواند مقادیر صحیح یا کسری را داشته باشد. به صورت یک قانون کلی اگر عدد اتمی و عدد جرمی هر دو فرد باشند، I عدد صحیح است و اگر یکی از آن‌ها فرد باشد، I کسری می‌باشد (جدول ۱).

در جدول شماره‌ی ۲ نیز عدد اسپین هسته‌هایی از قبیل ^{31}P , ^{195}Pt , ^1H , ^{13}C , ^{14}N , ^{19}F , ^{29}Si به همراه فراوانی طبیعی، نسبت ژیرومغناطیس، بسامد رزونانس و حساسیت نسبی آن‌ها آورده شده است. همان‌طور که در جدول مشاهده می‌شود، حساسیت نسبی ^1H از همه‌ی این هسته‌ها بیش‌تر و ^{13}C از همه کم‌تر می‌باشد.

اطلاعات مفیدی را می‌توان از این جدول استخراج کرد. به عنوان مثال نسبت ژیرومغناطیس هسته‌ی ^{13}C به ^1H $\frac{1}{4}$ می‌باشد. به همین دلیل بسامد رزونانس ^{13}C ، $\frac{1}{4}$ بسامد رزونانس ^1H می‌باشد. هم‌چنین فراوانی

طبیعی هیدروژن ۹۹٫۹۸٪ می‌باشد که دلیل اصلی حساسیت بالای هسته‌ی ^1H می‌باشد (جدول ۲).

(جدول ۱)

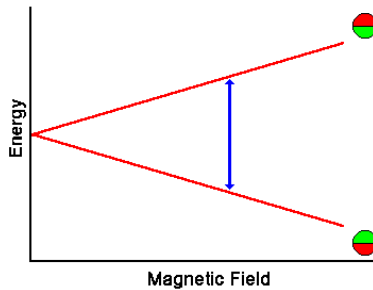
تعداد پروتون	تعداد نوترون	عدد کوانتومی اسپین هسته
زوج	زوج	صفر
فرد	فرد	عدد صحیح (۱، ۲، ۳، ...)
زوج	فرد	عدد کسری (۱/۲، ۳/۲، ۵/۲، ...)
فرد	زوج	عدد کسری (۱/۲، ۳/۲، ۵/۲، ...)

(جدول ۲)

هسته	فراوانی طبیعی	عدد اسپین هسته I	نسبت ژیرومغناطیه س 10^7 رادیا ن بر تسلا	بسامد رزونانس (مگاهرتز)	حساسیت نسبی
^1H	۹۹/۹۸	۱/۲	۲۶٫۷۵	۵۰۰	۱٫۰۰
^{13}C	۱/۱۱	۱/۲	۶٫۷۳	۱۲۵٫۷۲	$۱٫۷۶ \times 10^{-۴}$
^{14}N	۹۹/۶۳	۱	۱٫۹۳	۳۶٫۱۲	$۱٫۰۱ \times 10^{-۳}$
^{19}F	۱۰۰	۱/۲	۲۵٫۱۸	۴۷۰٫۳۹	۰٫۸۳
^{29}Si	۴/۷	۱/۲	-۵٫۳۲	۹۹٫۵	$۷٫۸ \times 10^{-۳}$
^{31}P	۱۰۰	۱/۲	۱۰٫۸	۲۰۲٫۴۰	$۶٫۶۳ \times 10^{-۳}$
^{95}Pt	۳۳/۸	۱/۲	۵٫۸۳	۱۰۷٫۵	$۹٫۹ \times 10^{-۳}$

برای هسته‌ای با $I = 1/2$ دو تراز انرژی وجود دارد (شکل ۸)، اختلاف انرژی بین دو تراز به صورت معادله‌ی زیر تعیین می‌شود (معادله‌ی ۱) که در آن h ثابت پلانک و B° نشان‌دهنده‌ی قدرت میدان مغناطیسی خارجی می‌باشد. این رابطه به سادگی بیان می‌دارد که ΔE متناسب با B° است.

$$1. \Delta E = h \gamma B^\circ / 2\pi$$



(شکل ۸) اختلاف انرژی حالات اسپین به عنوان تابعی از B°

حال که دو تراز انرژی برای پروتون اختصاص داده شده است، می‌توان انرژی را به صورت پرتو در بسامد رادیویی ν_1 به آن عرضه کرد تا سبب انتقال بین این دو تراز انرژی در میدان مغناطیسی ساکن به قدرت B° گردد (معادله‌ی ۲).

$$2. \nu_1 = \gamma B^\circ / 2\pi$$

ثابت تناسب γ نسبت ژیرومغناطیس نامیده می‌شود که یک ثابت هسته‌ای اساسی است و ثابت تناسب بین گشتاور مغناطیسی μ و عدد اسپین I می‌باشد (معادله‌ی ۳).

$$3. \gamma = 2\pi\mu / hI$$

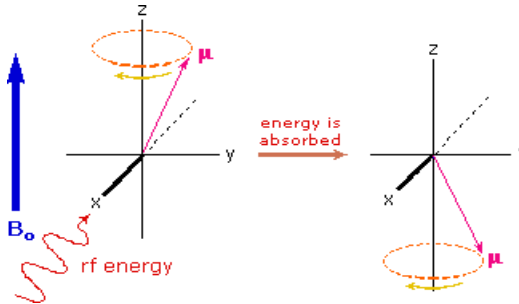
وقتی انرژی فوتون برابر اختلاف انرژی بین دو تراز انرژی می‌شود، جذب انرژی صورت می‌گیرد. در آزمایش‌های NMR محدوده‌ی بسامد

رادیویی برای هسته‌ی هیدروژن بین ۶۰ تا ۸۰۰ مگاهرتز و برای آزمایش‌های MRI برای تصویربرداری پروتون بین ۱۵ تا ۸۰ مگاهرتز می‌باشد.

پروتون در حال چرخش حول محور میدان مغناطیسی B° حرکت فرفره‌ای دارد (همان‌طور که یک ژيروسکوپ در حال چرخش وقتی تحت تأثیر جاذبه‌ی زمین قرار می‌گیرد، به‌طور فرفره‌ای حرکت می‌کند) (شکل ۹). وقتی بسامد تابش رادیویی به‌کار برده شده برابر بسامد حرکت فرفره‌ای پروتون‌های معادل باشد، انرژی تابش ورودی به هسته منتقل می‌گردد و موجب تغییر اسپین می‌شود و حالت رزونانس مغناطیس هسته‌ای برقرار می‌شود (شکل ۱۰).



(شکل ۹) یک فرفره چرخنده در میدان جاذبه‌ی زمین



(شکل ۱۰) فرایند رزونانس مغناطیسی هسته

۴-۲: آمار بولتزمن

اگر قدرت میدان مغناطیسی اعمال شده برای پروتون تقریباً معادل ۱۴ ر تسلا باشد رزونانسی در حدود ۶۰ مگاهرتز رخ خواهد داد و با بهره‌گیری از رابطه $E = hv$ می‌توان محاسبه کرد که اختلاف انرژی بین دو حالت اسپینی پروتون حدود ۲۳۹×10^{-5} کیلو ژول بر مول است. انرژی حرارتی کسب شده از دمای اتاق برای اشغال این سطوح انرژی کافی است؛ زیرا جدایی انرژی بین دو تراز اندک است. اما تراز اسپینی با انرژی کم‌تر دارای اندکی مزاد هسته است. میزان این اختلاف را می‌توان با استفاده از معادلات توزیع بولتزمن^۱ محاسبه کرد. نسبت بولتزمن اسپین‌های هسته‌ای در سطوح فوقانی و زیرین را می‌توان با استفاده از معادله‌ی زیر به دست آورد (معادله‌ی ۴) که در این معادله:

$$\frac{N^-}{N^+} = e^{-\Delta E/kT} = e^{-hv/kT}$$

N^- تعداد اسپین‌ها در تراز انرژی بالایی

N^+ تعداد اسپین‌ها در تراز انرژی پایینی

$$k = ۱,۳۸۰,۵ \times 10^{-۲۳} \text{ ژول بر کلوین}$$

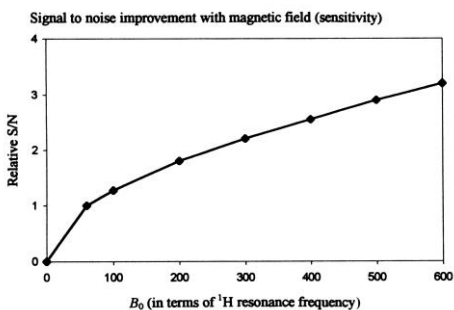
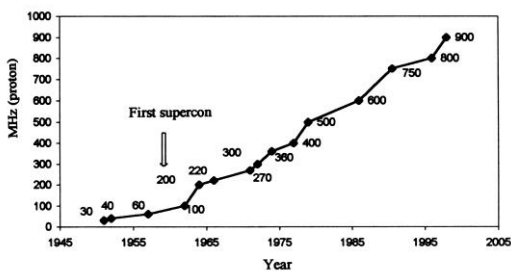
$$h = ۶,۶۲۴ \times 10^{-۳۴} \text{ و } T \text{ دما بر حسب کلوین می‌باشد.}$$

در ۶۰ مگاهرتز جمعیت مزاد برابر ۹ می‌باشد. هسته‌های مزاد آن‌هایی هستند که اجازه‌ی مشاهده‌ی رزونانس را می‌دهند. اگر بسامد عمل‌کننده‌ی دستگاه NMR را افزایش دهیم اختلاف انرژی بین دو حالت فزونی می‌یابد که این خود موجب افزایش مزاد جمعیت خواهد شد. به عبارت بهتر با افزایش بسامد عمل‌کننده حساسیت دستگاه بالاتر رفته، علامت‌های رزونانس قوی‌تر می‌شوند؛ چرا که در بسامد بالاتر هسته‌های بیش‌تری می‌توانند تحت انتقال قرار بگیرند. همان‌طور که در جدول شماره‌ی ۳ مشاهده می‌نماید در یک دستگاه ۶۰ مگاهرتز تعداد هسته‌های مزاد ۹ و در دستگاه ۶۰۰ مگاهرتز این تعداد به ۹۶ افزایش یافته است

(جدول ۳)

تعداد هسته‌های مازاد	بسامد (مگاهرتز)
۹	۶۰
۱۶	۱۰۰
۳۲	۲۰۰
۴۸	۳۰۰
۶۴	۴۰۰
۹۶	۶۰۰

در دو نمودار شکل ۱۱ سیر افزایش قدرت میدان مغناطیسی و به دنبال آن افزایش حساسیت طیف‌بین‌های NMR یا افزایش نسبت علامت به نویز نشان داده شده است.

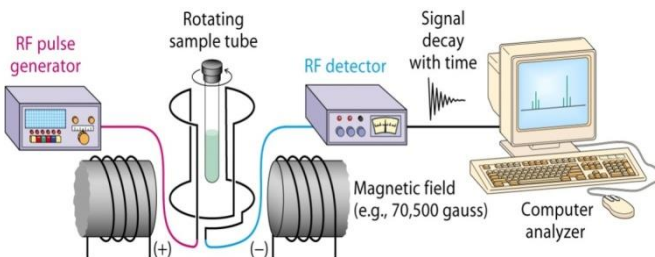


(شکل ۱۱) افزایش حساسیت طیف‌بین NMR

۵-۲: دستگاه‌وری NMR

۱-۵-۲: دستگاه موج پیوسته (CW)^۱

نمونه را در حلالی که فاقد پروتون باشد، حل کرده، مقدار کمی TMS (تترا متیل سیلان $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$)، به عنوان شاهد داخلی به آن اضافه می‌نمایند. سلول نمونه یک لوله‌ی شیشه‌ای استوانه‌ای شکل است که در فضای ما بین دو قطب مغناطیس قرار می‌گیرد. نشانه‌ی اطمینان از این‌که تمام قسمت‌های محلول، میدان مغناطیسی نسبتاً یکنواختی را احساس می‌کند، چرخش نمونه حول محور خود است. در فضای میانی مغناطیس یک سیم‌پیچ قرار دارد که به مولد بسامد رادیویی متصل است. این سیم‌پیچ انرژی لازم برای تغییر جهت اسپین پروتون‌ها را فراهم می‌سازد. سیم‌پیچ آشکارکننده عمود بر سیم‌پیچ رادیویی است. اگر جذب انرژی صورت نگیرد، سیم‌پیچ آشکارکننده هیچ گونه انرژی خروجی از سیم‌پیچ رادیویی را دریافت نخواهد کرد. هنگامی که نمونه انرژی جذب نماید جهت‌گیری مجدد اسپین‌ها تولید یک علامت بسامد رادیو در صفحه‌ی سیم‌پیچ آشکارکننده کرده، دستگاه آن را به صورت یک علامت رزونانس یا پیام نمایش می‌دهد (شکل ۱۲).



(شکل ۱۲) طیف‌سنج رزونانس میدان مغناطیسی هسته‌ای

۱-۵-۲: ویژگی طیف CW

یک ویژگی بارز که باعث تشخیص یک طیف CW می‌گردد، این است که قله حاصل از یک دستگاه CW دارای زنگ زدن هستند؛ یعنی، یک سری از نوسان‌های در حال کاهش که پس از پیمایش دستگاه از روی قله پدید می‌آید. پدیده‌ی زنگ زدن به این دلیل اتفاق می‌افتد که هسته‌های برانگیخته شده فرصت آسایش و بازگشت به حالت تعادلی خود را پیش از آن که میدان (و قلم) دستگاه به موقعیت جدید برود، ندارند. دسته‌های برانگیخته شده دارای سرعت آسایش آهسته‌تری از سرعت پویش هستند. در نتیجه آن‌ها در حال نشر یک پیام نوسان‌کننده، به سرعت در حال زوال بوده که به صورت الگوی زنگ زدن در حال ثبت هستند. الگوی زنگ زدن پدیده‌ی مطلوبی در دستگاه CW است و برای نشان دادن تنظیم خوب همگنی میدان از آن استفاده می‌شود. هنگامی که قله به صورت یک تک شاخه باشد، این الگو به خوبی قابل مشاهده است.

۲-۵-۱-۲: چگونگی ایجاد رزونانس

در قدرت میدان ثابت، انواع گوناگون پروتون‌ها در یک مولکول، با سرعت‌های متفاوتی حرکت تقدیمی می‌کنند. برای به رزونانس درآوردن پروتون‌های گوناگون یک مولکول، طیف سنج NMR به‌جای بسامد رادیویی، پیام آن را ثابت نگه‌داشته و قدرت میدان مغناطیسی را تغییر می‌دهد. با افزایش قدرت میدان مغناطیسی، بسامد حرکت تقدیمی تمامی پروتون‌ها فزونی می‌یابد. مثلاً در یک دستگاه ۶۰ مگاهرتز، هنگامی که بسامد حرکت تقدیمی یک نوع پروتون به ۶۰ مگاهرتز برسد، آن پروتون دارای رزونانس خواهد بود. مغناطیس دستگاه در واقع یک وسیله‌ی دو قسمتی است. یک مغناطیس اصلی وجود دارد که به وسیله‌ی دو قطب الکترومغناطیسی پوشانده شده است و با تغییر جریان از طریق این دو قطب می‌توان قدرت میدان اصلی را افزایش داد. با تغییر میدان بدین طریق می‌توان پروتون‌های گوناگون نمونه را به رزونانس درآورد.

۳-۱-۵-۲: چگونگی ترسیم طیف

در حالی که قلم بر روی کاغذ حرکت می کند، قدرت میدان نیز افزایش می یابد. هرگاه پروتونی که محیط شیمیایی آن فرق می کند به رزونانس درآید، آن پروتون به صورت یک قله بر روی کاغذ ثبت می گردد. قله ای که در جابه جایی مساوی صفر ظاهر می گردد، مربوط به آن ترکیب شاهد داخلی (TMS) است. چون پروتون هایی که به شدت پوشیده شده اند، با سرعت کم تری نسبت به پرتون های ناپوشیده می چرخند، بنابراین ضروری است که میدان را افزایش داده، تا آن ها را مطابق بسامد دستگاه به چرخش محوری واداشت. پس پروتون های به شدت پوشیده (محافظت شده از طرف الکترون ها) در طرف راست کاغذ و پروتون های کم پوشیده یا ناپوشیده در طرف چپ کاغذ ظاهر می شوند. ناحیه ی چپ کاغذ را گاهی میدان پایین (یا میدان ضعیف) و ناحیه راست آن را میدان بالا یا میدان قوی می نامند. تغییر میدان مغناطیسی در طیف سنج به مثابه تغییر بسامد رادیویی می باشد.

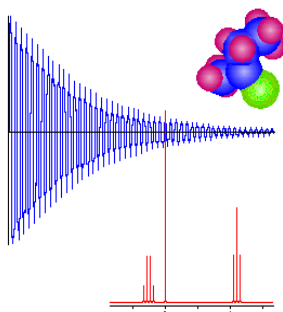
بنابراین، فقط مسأله طرح دستگاه است که قدرت میدان به جای بسامد رادیویی تغییر کند. دستگاه هایی که میدان مغناطیسی را به شیوه ای پیوسته تغییر می دهند، دستگاه های موج پیوسته (CW) خوانده می شوند؛ یعنی از انتهای میدان پایین تا انتهای بالا را پیمایش می کنند. چون تغییر مکان های قله در این طیف از اختلاف بسامد با TMS محاسبه می گردند، به آن طیف قلمرو فرکانس نیز گفته می شود.

۳-۱-۵-۲: دستگاه تبدیل فوریه

دستگاه NMR نوع CW، بر اساس تهییج گونه به گونه ی هسته های ایزوتوپ مورد مطالعه کار می کند. هر نوع از پروتون های نوع اول (فنیل، وینیل، متیل و ...) به طور مجزا تهییج گشته، قله ی رزونانسی آن به گونه ای مستقل از دیگران مشاهده و ثبت می گردد. همین طور در حال پیمایش (رویش)، ما ابتدا به اولین نوع از هیدروژن و سپس به دیگری نگاه

می‌کنیم و آن قدر روبش را ادامه می‌دهیم تا تمامی انواع هیدروژن‌ها به رزونانس درآیند.

راه دیگر که در دستگاه‌های جدیدتر و پیشرفته‌تر معمول است، استفاده از یک انفجار انرژی قدرتمند ولی کوتاه به نام t_p^1 است که کلیه هسته‌های مغناطیسی در مولکول را به طور هم‌زمان تهییج می‌کند. وقتی t_p متوقف می‌گردد، در آن صورت هسته‌های تهییج شده شروع به از دست دادن انرژی تهییجی خود می‌کنند و آسایش می‌یابند^۲. آن‌گاه که هسته‌ی برانگیخته شده آسایش می‌کند، شروع به تابش اشعه‌ی الکترومغناطیس می‌نماید. چون مولکول حاوی هسته‌های گوناگون بسیاری است، لذا بسامدهای گوناگون بسیاری از اشعه‌ی الکترومغناطیسی به طور هم‌زمان تابش خواهند نمود. این تابش را پیام زوال القای آزاد (FID)^۳ می‌نامند. همان‌گونه که در نهایت تمامی هسته‌ها انرژی تهییجی خود را از دست می‌دهند، شدت FID نیز با گذشت زمان کاهش می‌یابد. به طور معمول بسامدهای منفرد مربوط به هسته‌های گوناگون را با استفاده از یک رایانه و یک روش ریاضی به نام آنالیز تبدیل فوریه FT به دست می‌آورند (شکل ۱۳).



(شکل ۱۳) پیام زوال القای آزاد (FID)

1-Pulse

2-Relax

3-Free Induction Decay

فصل سوم

کاربردهای NMR

۳-۱: کاربردهای NMR

در این فصل به بررسی برخی کاربردهای NMR می‌پردازیم. در ابتدا این کاربردها را به اختصار معرفی خواهیم کرد و سپس به بررسی بیشتر برخی از آنها خواهیم پرداخت. در فصل بعدی، به طور مفصل به بررسی تصویربرداری رزونانس مغناطیسی هسته که یکی از مهم‌ترین کاربردهای NMR است، می‌پردازیم.

کاربردهای NMR عبارتند از:

۱. مطالعه‌ی ساختار میکرومولکول‌های کوچک و ترکیب‌های آلی موجود در محلول‌ها
۲. مطالعه‌ی ساختار شیمیایی مواد با استفاده از NMR یک بعدی
۳. مطالعه‌ی فرایندهای دینامیک (سینتیک واکنش‌ها، مطالعه‌ی تعادل‌های ساختاری و شیمیایی)
۴. مطالعه‌ی ساختار مولکول‌های بسیار پیچیده با استفاده از NMR دو بعدی (DNA، RNA، پروتئین‌ها، کمپلکس‌های لیگاند- پروتئین، کمپلکس‌های پروتئین - DNA، پلی‌ساختارها).
۵. تعیین ساختار مولکول‌های مواد جامد با استفاده از NMR حالت جامد
۶. مطالعه‌ی فیزیولوژی سلول‌ها و غلظت درون یاخته‌های سلولی
۷. آرایه‌ی اطلاعات ساختاری با دقت نانومتر از ساختارهای پیچیده بیولوژیک مانند ویروس‌ها
۸. در پزشکی (MRI).

روش‌های NMR معمولی قادر به تعیین ویژگی‌های ساختار نانویی یا پدیده‌های همراه با جداسازی با درجه‌ی خلوص در مقیاس نانو نیستند. زیرا که اندازه‌های نانویی نیاز به 10^{18} اسپین هسته‌ای برای تولید علامت‌های قابل ملاحظه دارد. از این‌رو روش‌های رزونانس مغناطیسی

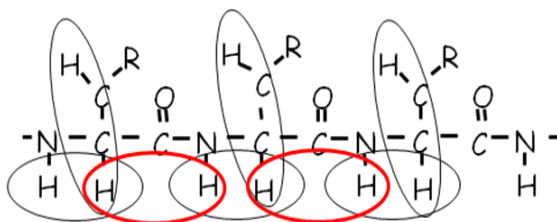
هسته‌ای Beta که بعداً توسعه پیدا کرده، علامت‌های دریافتی آن بسیار حساس و در حدود ۱۰ برابر روش‌های معمولی است، برای تعیین خصوصیات مغناطیسی و الکتریکی لایه‌ها و سطوح بسیار نازک در مقیاس نانو به کار می‌رود.

۲-۳: تعیین ساختار پروتئین‌ها

امروزه طیف‌بینی رزونانس مغناطیسی هسته یک ابزار قدرتمند برای تشخیص ساختار پروتئین‌ها می‌باشد. با توسعه‌ی روش‌های دو بعدی و روی کار آمدن دستگاه‌های NMR جدید با قدرت میدان مغناطیسی بالا تعیین ساختار پروتئین‌هایی با جرم زیاد نیز میسر شده است. روش‌هایی که برای تعیین ساختار پروتئین‌ها استفاده می‌شوند، عبارتند از:

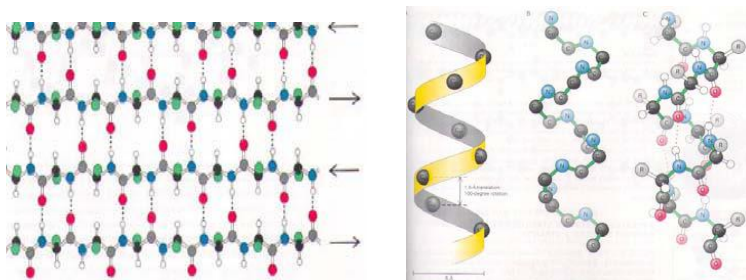
- COSY
- NOESY
- TROSY
- زوایای پیچشی
- زوایای پیوندی
- ثابت‌های جفت شدن
- جفت شدن‌های دوقطبی
- جابه‌جایی شیمیایی

ساختار شیمیایی پروتئین‌ها، توالی آمینواسیدهای تشکیل دهنده‌ی آن می‌باشد (شکل ۱۴). ساختاری که در دو انتهای زنجیر آن گروه‌های عاملی COOH و NH₂ وجود دارد، ساختار اولیه نامیده می‌شود که فقط توالی پپتیدها می‌باشد. برای تعیین ساختار اولیه‌ی پروتئین‌ها فن COSY بسیار سودمند می‌باشد. با استفاده از این فن می‌توان ثابت‌های جفت شدن J^3 بین هیدروژن‌های کربن‌های مجاور و در نهایت توالی آمینواسیدها را به دست آورد. هم‌چنین با استفاده از فن NOESY کوپلاژ بین پروتون‌هایی با فاصله‌ی کم‌تر از ۵ آنگستروم در فضا تشخیص داده می‌شود.



(شکل ۱۴) ساختار اولیه‌ی پروتئین‌ها

ساختاری که در آن زنجیره‌ی پپتیدی پروتئین‌ها نوآرایی می‌کنند و به وسیله‌ی پیوندهای هیدروژنی قوی پایدار می‌شوند، ساختار ثانویه‌ی پروتئین نام دارد. مهم‌ترین ساختارهای ثانویه‌ی پروتئین‌ها، آلفاهلیکس و بتاشیت هستند که هر دو به صورت موازی و غیر موازی وجود دارند (شکل ۱۵).



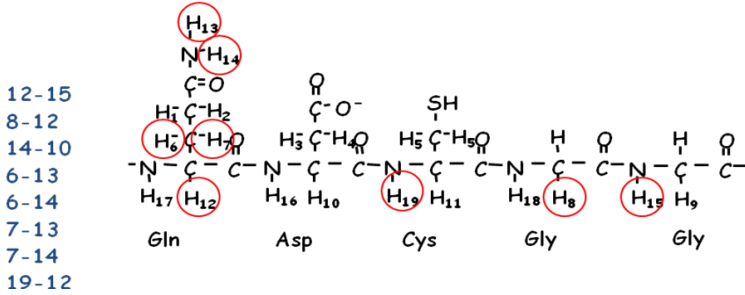
بتاشیت

آلفاهلیکس

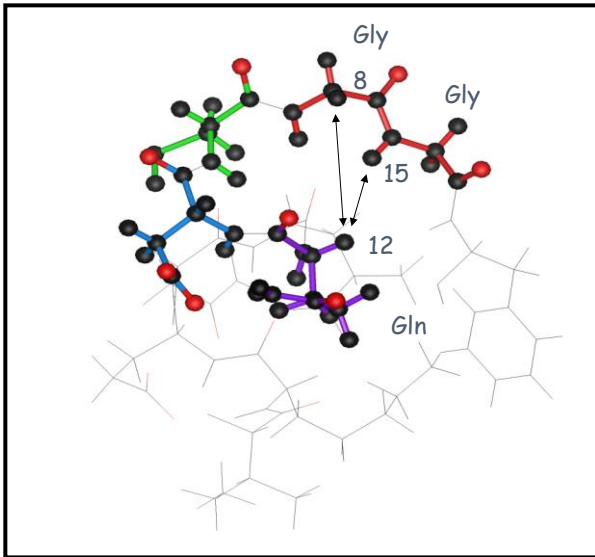
(شکل ۱۵) ساختارهای ثانویه‌ی پروتئین‌ها

این ساختارها به وسیله‌ی پیوندهای هیدروژنی قوی پایدار شده‌اند. این دو ساختار در جابه‌جایی شیمیایی اتم‌ها، زوایای پیچشی، زوایای پیوندی، ثابت‌های جفت شدن و همچنین فاصله‌ی بین اتم‌ها در فضا متفاوت هستند و به راحتی به وسیله‌ی فنون NMR قابل تشخیص می‌باشند. ساختار سومین پروتئین‌ها یک ساختار سه بعدی حاصل تاب‌خوردگی زنجیره‌های پپتیدی و برقراری پیوندهای هیدروژنی قوی بین آن‌ها است.

مهم‌ترین فن در تشخیص این ساختار با استفاده از NMR، روش NOESY می‌باشد. همان‌گونه که در شکل ۱۶ مشاهده می‌شود، کوپلاژ بین پروتون‌هایی که با پیوندهای زیادی از هم فاصله دارند، وجود دارد که این امر نشانه‌ی نزدیکی این پروتون‌ها در فضا به وسیله‌ی یک ساختار سه بعدی است (شکل ۱۷).



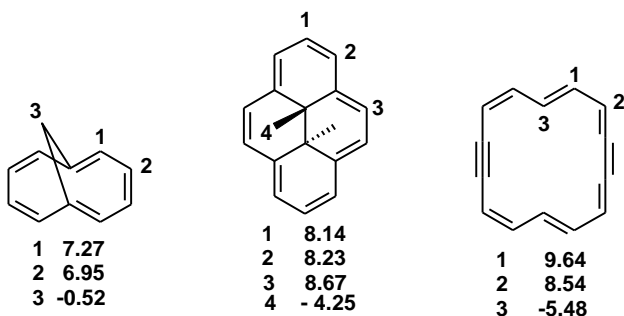
(شکل ۱۶) کوپلاژ بین پروتون‌ها در پروتئین



(شکل ۱۷) کوپلاژ بین پروتون‌ها دلیلی بر ساختار سه بعدی پروتئین

۳-۳: اندازه‌گیری آروماتیسینتهی

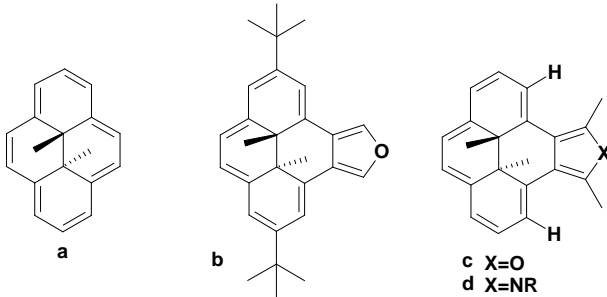
NMR غالباً یک وسیله‌ی آزمایشگاهی در تعیین آروماتیسینتهی ترکیب‌ها می‌باشد. یکی از راه‌های تشخیص آروماتیسینته، استفاده از جابه‌جایی شیمیایی است. سه مولکول همراه با جابه‌جایی شیمیایی آن‌ها در شکل ۱۸ نشان داده شده است. جابه‌جایی شیمیایی این سه مولکول به وضوح نشان می‌دهد که این مولکول‌ها آروماتیک هستند. زیرا همه‌ی پروتون‌های خارجی ناپوشیده و پروتون‌های داخلی پوشیده شده‌اند. جریان حلقه و اثرات آنیزوتروپیک به طور مؤثری می‌توانند روی جابه‌جایی شیمیایی پروتون‌ها در دی‌هیدروآنولن‌ها و چندحلقه‌ای‌های آروماتیک اثر داشته باشند (شکل ۱۸).



(شکل ۱۸) جابه‌جایی شیمیایی پروتون‌های خارجی و داخلی

هم‌چنین از NMR می‌توان در تعیین جریان حلقه و مقایسه‌ی آن در ترکیب‌های گوناگون استفاده کرد. در شکل ۲۰، ترکیب a آنولن ۱۴ و ترکیب‌های b, c و d مشتق‌های آن می‌باشند. آنولن ۱۴ آروماتیک است. جریان حلقه‌ی مشتق‌های ضدآروماتیک آن اندازه‌گیری شده و با جریان حلقه‌ی آنولن ۱۴ مقایسه شده است. در ترکیب c ممانعت فضایی بین پروتون‌های متیل و پروتون‌های ۱۱ حلقه به طور مؤثری مسطح بودن آن را کم می‌کند و باعث کاهش جریان حلقه‌ی c می‌شود؛ تا جایی که جریان حلقه‌ی آن ۷٪ جریان حلقه‌ی ترکیب a می‌باشد در صورتی که جریان

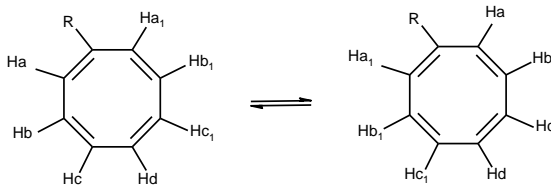
حلقه‌ی b که مشتق بدون متیل است، حدود ۱۶٪ جریان حلقه‌ی ترکیب a می‌باشد. هم‌چنین با مقایسه‌ی جریان حلقه‌ی c و d با a ثابت شد که آنولن‌های شبیه پیرول، از آنولن‌های شبیه فوران آروماتیسیته‌ی بیشتری دارند (شکل ۱۹).



(شکل ۱۹) آنولن ۱۴، b، c و d مشتق‌های a

۳-۴: مطالعه‌ی فرایندهای دینامیک و استاتیک

بررسی فرایندهای دینامیک و استاتیک یکی از کاربردهای مهم طیف‌بینی رزونانس مغناطیسی هسته می‌باشد. باید بین فرایندهای دینامیک و استاتیک تفاوت قایل شویم. به عنوان مثال مولکول سیکلواکتاتران را بررسی می‌نماییم. در شکل زیر یکی از مشتق‌های این مولکول که یکی از هیدروژن‌های آن به وسیله‌ی گروه R جانشین شده، نشان داده شده است (شکل ۲۰).

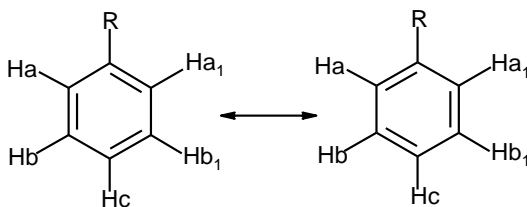


(شکل ۲۰) مشتقی از سیکلواکتاتران

در دمای اتاق پیوندهای دوگانه‌ی موجود در سیکلواکتاتتران جابه‌جا می‌شوند. هم‌چنین وارونگی خودبه‌خودی در مورد حلقه‌ای که به شکل وان است، وجود دارد. هر دو فرایند در مقیاس زمانی NMR سریع است به طوری که به جای ۸ اتم کربن متفاوت در حلقه و ۷ اتم هیدروژن متفاوت فقط ۵ پیام ^{13}C و ۴ پیام ^1H مشاهده می‌شود.

در اثر سرد کردن سیکلواکتاتتران حرکت پیوندهای دوگانه و به صورت جدا، وارونگی حلقه کندتر شده و سرانجام متوقف می‌شود. بنابراین در دمای پایین در طیف ^{13}C ، ۸ اتم کربن متفاوت و در طیف ^1H ، ۷ اتم هیدروژن متفاوت مشاهده می‌شود. بنابراین یک وابستگی دمایی در طیف‌های NMR مولکول سیکلواکتاتتران وجود دارد و این مثالی از یک پدیده‌ی دینامیک است که با پدیده‌های استاتیک موجود در مولکول‌هایی همانند بنزن متفاوت است.

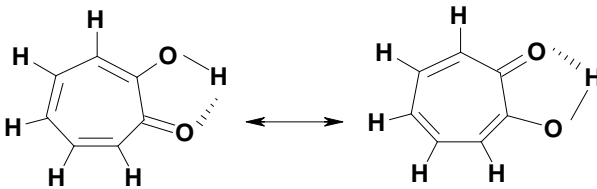
در یک مشتق بنزن تک‌استخلافی، پروتون‌هایی که نسبت به استخلاف R در موقعیت ارتو قرار دارند و نیز پروتون‌های متا از نظر شیمیایی معادل هستند. این مسأله را می‌توان در مورد اتم‌های کربن مربوطه نیز به کار برد و این مثالی از یک پدیده‌ی استاتیک است (شکل ۲۱). رزونانس در مولکول‌های مسطح با فرایند دینامیک موجود در سیکلواکتاتتران تفاوت دارد. در مشتق بنزن وابستگی دمایی طیف‌های NMR وجود ندارد. بنابراین رزونانس در بنزن یک پدیده‌ی استاتیک است.



(شکل ۲۱) پروتون‌های معادل شیمیایی

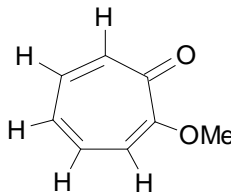
۵-۳: پدیده‌ی توتومریسم

پدیده‌های توتومریسم (تغییر مکان برگشت‌پذیر پروتون) از جمله پدیده‌هایی هستند که به وسیله‌ی NMR قابل تشخیص می‌باشند. تعادل بین گونه‌های توتومری باعث تشخیص توتومریسم توسط NMR می‌گردد. به عنوان مثال تروپولون ترکیبی است که یک هیدروژن متحرک دارد و این هیدروژن روی دو اتم اکسیژن سرگردان است (شکل ۲۲).



(شکل ۲۲) پدیده‌های توتومریسم

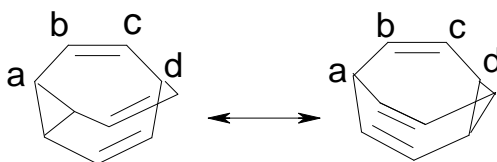
طیف ^1H NMR ترکیب شکل ۲۲، یک سیستم اسپینی AA'BB'C را نشان می‌دهد. در صورتی که پروتون متحرک را به وسیله‌ی یک گروه متیل که نمی‌تواند مهاجرت کند جایگزین کنیم، طیف ABCDE ایجاد می‌شود (شکل ۲۳).



(شکل ۲۳) سیستم اسپینی ABCDE

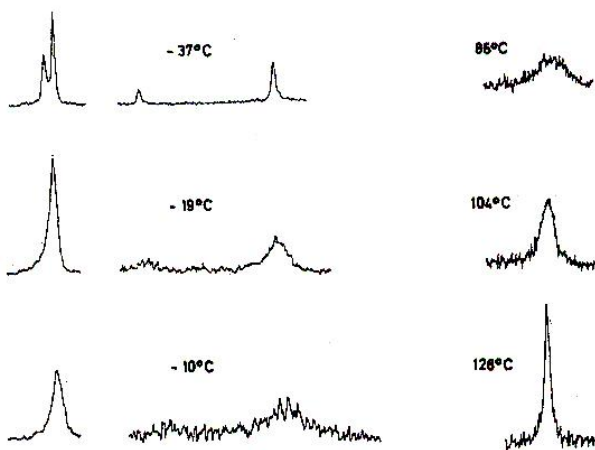
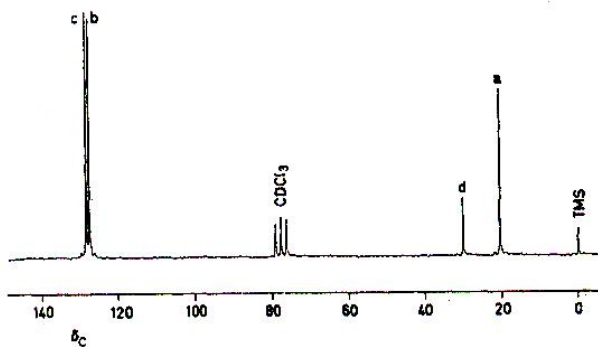
۳-۶: بررسی پدیده‌ی توتومریسم ظرفیتی (تغییر مکان برگشت‌پذیر الکترون)

در سال‌های اخیر رشد این‌گونه واکنش‌ها بدون طیف‌سنجی NMR ناممکن بود. بولوالن به عنوان یک مثال مناسب شرح داده خواهد شد. به طوری که یک نوآرایی کوپ هم‌انرژی انجام می‌دهد (شکل ۲۴). این فرایند در دمای ۱۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به قدری سریع است که یکتایی کامل برای تمامی ۱۰ پروتون و ۱۰ کربن دیده می‌شود.



(شکل ۲۴) نوآرایی کوپ در بولوالن

پایین‌تر از ۶۰- درجه‌ی سانتی‌گراد به تبادل کند می‌رسیم. چهار پیام مشخص در طیف ^{13}C NMR این ترکیب مشاهده می‌شود، (مولکول بولوالن یک محور تقارن C_3 دارد، بنابراین ۲ نوع کربن وینیلی، و ۲ نوع کربن آلیفاتیک نشان می‌دهد) (شکل ۲۵). اصطلاح ساختار فلوکسینال برای تشریح چنین موقعیت‌هایی به کار می‌رود. سیستم‌های فلوکسینال را باید به دقت از سیستم‌های رزونانس تفکیک کرد.



شکل ۲۵ طیف ^{13}C NMR بولوالن در دماهای مختلف

فصل چهارم

تصویربرداری رزونانس

مغناطیسی هسته

(MRI)

۴-۱: انسان نمونه‌ای برای MRI

پژوهش‌گران، انواع و اقسام آزمایش‌ها و تجزیه و تحلیل‌های NMR را درون لوله‌ی آزمایش^۱ انجام دادند. اما به‌کارگیری آن برای تصویربرداری از بدن انسان از لحاظ آن‌ها نه تنها غیرممکن بلکه امری بسیار احمقانه بود. در سال ۱۹۷۰ پزشک و فیزیکی‌دان آمریکایی به نام دکتر ریموند دامادین^۲ که فردی بسیار فهیم و آینده‌نگر بود، تصمیم گرفت اسکتری را برای تصویربرداری از بدن انسان بسازد. و همین مسأله، نقطه‌ی عطفی را در دنیای تصویربرداری به وجود آورد.

او در آزمایش‌های خود، سلول‌های بدخیم را از طریق جراحی، وارد بدن موش‌ها نمود و آن‌ها را مورد آزمون NMR قرار داد. دامادین متوجه شد که بافت توموری موش‌ها، به تحریک مغناطیسی پاسخ می‌دهد و اگر موش‌ها را با یک تپ تشدیدکننده بمباران کند، هنگامی که گشتاور دوقطبی‌های مغناطیسی به حالت تعادل و آرامش می‌رسند، هر یک از بافت‌های سالم و توموری یک نوع علامت خاصی را از خود منتشر می‌کنند. این علامت‌ها بر حسب این‌که مربوط به بافت‌های سالم یا ناسالم باشند، می‌توانند تباین و وضوح خاصی را بر روی تصویر ایجاد کنند. همین مسأله باعث شد تا فکر ساخت دستگاه تصویربرداری به مغز وی خطور کند.

البته سال‌ها قبل از دامادین، فلیکس بلاخ، اصطلاحات T_1 ، T_2 را برای نشان دادن مقدار زمان‌های آسایش به‌کار برده بود. دکتر دامادین در اوایل دهه‌ی ۱۹۷۰ متوجه شد که ساختار آب در تصویربرداری MRI عنصری بسیار حیاتی است. زیرا هر مولکول آب در واقع یک دوقطبی بسیار قوی

1-In Vitro

2-Raymond Damadian

است (قطب شمال و جنوب). علت آن است که الکترون‌های مدار هیدروژن زمان بیشتری را در مدارهای اطراف اتم اکسیژن می‌گذارند. این وضعیت باعث ایجاد یک منبع قوی برای تولید علامت‌های رزونانس مغناطیسی می‌شود. دامادین ثابت کرد علامت‌های فوق را می‌توان به صورت تصویری مخصوص، آشکار کرد و ثبت نمود. دامادین به ارزش تشخیصی این اشعه‌ی مغناطیسی القاشده پی برد.

او و همکارانش جهت تصویربرداری کل بدن انسان^۱ مدت ۷ سال را برای طراحی و ساخت اولین اسکنر MRI صرف کردند. پس از فراز و نشیب‌های فراوان، بالاخره در روز سوم ژولای ۱۹۷۷ اولین تصویر دانسیته‌ی پروتون^۲ از بدن انسان تهیه شد. این تصویربرداری که به صورت محوری بود به مدت ۴ ساعت و ۴۵ دقیقه طول کشید. در این آزمون بیمار بایستی در هنگام تصویربرداری از لحاظ فیزیکی ۱۰۶ مرتبه بر روی یک تخت حرکت داده می‌شد تا تهییج فضایی^۳ صورت می‌گرفت. به گفته‌ی دکتر دامادین، چیزی که او را در این مدت ۷ سال یاری می‌داد تنها قدرت و ایمان مذهبی درونیش بود. دکتر دامادین نام اولین اسکنر خود را سرکش^۴ گذاشت که در واقع نشان‌دهنده‌ی عزم، بی‌باکی و خستگی‌ناپذیری او در ساخت دستگاه مذکور بود. این دستگاه اکنون در مرکز فن‌آوری اسمیتسون واشنگتن^۵ قرار دارد.

1-Whole Body

2-Poroton Density

3-Spatital Excitation

4-Indomitable

5-Smithson Institute of Technology



دکتر دامادین و اولین اسکنر خود

۲-۴: پیشرفت MRI

دکتر پل لاتربور^۱ در حیطه‌ی طیف‌بینی با لوله‌های آزمایش، دارای موفقیت‌های چشمگیری بود. اما نمی‌توانست مسأله ضروری بودن خلوص ماده را برای به دست آوردن تجزیه‌ی طیف‌بینی نادیده بگیرد. او می‌دانست که با استفاده از اصول NMR می‌توان یک سری راه‌کارهای عملی، جهت تهیج قسمت‌هایی از نمونه‌ی مورد آزمایش ارائه داد، سرانجام او به این نتیجه رسید که اگر بتوان میدان مغناطیسی گرادیان‌دار ضعیف و کنترل شده‌ای را بر روی میدان مغناطیسی استاتیک^۲ قوی‌تری هم‌پوشان کرد، آن‌گاه می‌توان برشی از نمونه با همان مقدار بسامد را مجزا نمود؛ علامت‌های آن را آشکار کرد و در نهایت به صورت یک تصویر در

1-Paul Lauterbur

2-Static

آورد. برای اثبات این اندیشه، او به مدت چند هفته پژوهش‌ها و آزمایش‌های طاقت فرسایی را انجام داد و بالاخره متقاعد شد که :

۱- با استفاده از علامت‌های NMR می‌توان برش مغناطیسی را به وجود آورد.

۲- مقدار این علامت‌ها جهت به‌کارگیری اصول انتقال فوریه برای تشکیل تصویر کافی است.

۳- برای بهبود کیفیت تصاویر، باید میدان مغناطیسی به اندازه‌ی کافی یکنواخت باشد.

در سال ۱۹۷۲ دکتر لاتربور به منظور تصویربرداری از قسمت‌های دلخواه حیوانات و گیاهان گوناگون، گرادپان‌های G_x ، G_y و G_z را طراحی و از آن‌ها استفاده نمود و بدین ترتیب قسمتی از وظیفه‌ی دشوار امتزاج و تکمیل سه نظریه‌ی ذکر شده را به انجام رساند.

در سال ۱۹۸۸ رونالد ریگان^۱ رییس جمهور وقت آمریکا، نشان ملی فن‌آوری^۲ را به دکتر دامادین و دکتر لاتربور، تقدیم کرد. این جایزه که ارزنده‌ترین جایزه‌ی ملی آمریکا محسوب می‌شود، به دلیل سهم قابل توجه آن‌ها در ارتقای فن‌آوری و گسترش رفاه ملی تقدیم ایشان گردید. دانشمندان و فیزیکدان‌های سراسر جهان پژوهش‌هایی را به طور مداوم انجام می‌دهند و دانش پیشینیان خود را بهبود می‌بخشند. دنیای MRI مرهون افراد بی‌شماری است که از برجسته‌ترین آن‌ها می‌توان به این افراد اشاره کرد.

دهه‌ی ۱۹۵۰، دکتر اروین هان^۳: تپ (پالس) سکانس اسپیناکوی هان به عنوان کشف این دانشمند، چنان دگرگون‌کننده بود که نمی‌توان آن را با سایر کشفیات مقایسه نمود. او هم اکنون در دانشگاه برکلی^۴ است.

1-Ronald Reagan

2-National Medical of Technology

3-Ervin Hahn

4-Brekeley

دهه‌ی ۱۹۶۰، دکتر ارنست^۱: او با ابداع محور مختصاف فاز^۲ و بسامد^۳ بر روی شبکه‌ی ماتریکس رزونانس مغناطیسی، حساسیت آشکارسازی علامت‌های MRI را افزایش داده، همین‌طور از تبدیل فوریه در روند تصویربرداری فضایی^۴ استفاده نمود. علاوه بر آن، حساسیت و تعادل بین زاویه چرخش^۵ را افزایش داد. قابل ذکر است که زاویه‌ی چرخش، اساس تصویربرداری سریع را تشکیل می‌دهد. دکتر ارنست هم‌اکنون در شهر زوریخ سوئیس زندگی می‌کند.

دهه‌ی ۱۹۸۰، سرپیتر منزفیلد^۶: منزفیلد اهل ناتینگهام انگلستان بوده، به دلیل کشف تصویربرداری گرادیان اکو در مقابل تصویربرداری مولتی اکو مشهور است. تصویربرداری گرادیان اکو مقدمه‌ای ضروری برای تصویربرداری MRI به طریق Real time می‌باشد. سرپیتر منزفیلد به دلیل سهم زیادی که در تصویربرداری MRI داشت از طرف ملکه‌ی الیزابت دوم مفتخر به دریافت لف شوالیه^۷ شد. بلافاصله بعد از ابداع سیستم MRI، دستگاه‌های مذکور با سرعتی بی‌سابقه طراحی و ساخته شدند و بدین ترتیب دامادین و لاترور توانستند افراد بیش‌تری را نسبت به این سیستم خوشبین نمایند.

امروزه بیش از دو هزار دستگاه MRI در ایالات متحده‌ی امریکا و تقریباً همین مقدار در دیگر کشورها وجود دارد. در ابتدا دستگاه‌های MRI تنها در ایالات متحده ساخته می‌شدند، اما طولی نکشید که این صنعت به سایر نقاط جهان نیز کشیده شد.

1-R. R. Ernst

2-Phase

3-Frequency

4-Spatial Imaging Process

5-Flip Angle

6-Sir Peter Mansfield

7-Knighte

امروزه بیش از ۲۲۰۰۰ دستگاه MRI در سراسر جهان وجود دارد و تقریباً روزانه ۶۰۰۰۰۰۰۰ تصویر MRI گرفته می‌شود. هر یک از صادرکنندگان دستگاه‌های MRI نیز می‌خواستند که در بازار رقابت، موفقیت بهتری را به دست آورند و بدین ترتیب بازار رقابت بین المللی MRI گرم شد و در نتیجه‌ی آن، اصطلاحات جدید و واژه‌های گیج‌کننده به حوزه‌ی فن‌آوری آن وارد شد.

اپراتورها نیز در ابتدا با مشکلات زیادی توانستند زبان MRI را تثبیت کنند. در نهایت با افزایش تولید دستگاه‌های MRI و پراکندگی زیاد آن در سراسر کشور ایالات متحده، شکاف بین بخش صنعت و مرکز تصویربرداری MRI زیاد شد. سازندگان دستگاه‌های MRI برنامه‌های آموزشی پر سر و صدایی را به مدت یک تا دو هفته برای کارکنان ثابت MRI ترتیب دادند، اما برخی از آن‌ها هیچ‌گونه آشنایی با مشاغل بهداشتی نداشتند. مشکلاتی که در رابطه با پروتکل‌ها و مسایل حفاظتی پیش می‌آمد، به طور معمول از طریق تلفن به نزدیک‌ترین اداره‌ی مرکزی کارخانه‌ی سازنده اطلاع می‌دادند و پاسخ می‌گرفتند. حتی با تجربه‌ترین اپراتورها نیز نمی‌توانستند که در هنگام مواجهه با بیماران مبتلا به هیجان‌های کلاستروفوبیا (تونل ترسی) چگونه از کامپیوتر استفاده کنند و یا در چه مواردی باید تباین و وضوح تصویر را برای مشاهده‌ی ضایعه‌ای خاص افزایش دهند.

امروزه قدرت مغناطیسی دستگاه‌های MRI را در سه سطح ضعیف، متوسط و قوی می‌سازند که هر کدام دارای مزایا و نقص‌های ویژه‌ی خود می‌باشند، اما با ابداع مواد حاجب تزریقی، دستگاه‌های MRI فوق‌هادی^۱ با قدرت مغناطیسی بالا به عنوان مطلوب‌ترین روش تصویربرداری برای مشاهده‌ی ضایعات عصبی مطرح شدند. این مواد حاجب به منظور افزایش تباین تصاویر ساخته شده، در سال ۱۹۸۸ مورد تأیید FDA قرار گرفتند.

پیشرفت‌هایی که در زمینه‌های الکترونیک و نرم‌افزارهای کامپیوتری MRA اتفاق افتاده، باعث شد تا موارد کاربرد تصویربرداری نیز افزایش پیدا کند. به عنوان مثال امکان تصویربرداری از رگ‌هایی که به نام آنژیوگرافی تشدید مغناطیسی یا MRA^۱ معروف است، فراهم شد. با به‌کارگیری صحیح گرادیان اکو^۲، پیش‌اشباع^۳، اسکن سریع^۴، پالس spoiler reminder و پالس آماده‌کننده^۵ می‌توان کیفیت تصاویر را افزایش داد. استفاده از MRI در فاصله‌ی چند سال کاربرد گسترده‌ای در علم پزشکی در تشخیص جراحات و دیگر اشکال غیرعادی داشته است. به‌کارگیری MRI در بررسی بافت‌های نرم یا بی‌نظمی‌های متابولیکی از ویژگی‌های این دانش می‌باشد.

۳-۴: دستگاه‌وری MRI

دستگاه‌وری MRI مشابه دستگاه‌وری NMR می‌باشد. هر دو دارای یک مگنت قوی می‌باشند (شکل ۲۶). بدن انسان درون یک حفره بین دو قطب مغناطیس و مولد امواج رادیویی قرار می‌گیرد. بدین ترتیب برای ایجاد یک تصویر سه بعدی، بدن از سه جهت تحت تابش یک میدان مغناطیسی قوی قرار می‌گیرد که شدت آن گاهی ۶۰۰۰۰ برابر شدت میدان مغناطیسی زمین می‌باشد.

در تمام اندام‌های بدن به میزان معینی آب وجود دارد، بدیهی است که هیدروژن‌های موجود در آب که دو قطبی هستند، تحت تأثیر میدان مغناطیسی قرار گیرند و تقریباً در یک جهت به خط شوند که اگر در این حالت به بدن امواج رادیویی با بسامد معین بتابانیم، سبب تولید یک

1-Magnetic Resonance Angiography

2-Gradient Echoes

3-Presaturation

4-Fast Scan

5-Preparatory Pulses

جریان الکتریکی توسط هیدروژن خواهد شد و می‌توان با یک تقویت‌کننده و رایانه تصویری از آن ناحیه‌ی معین به وجود آورد. هر یک از پروتون‌ها تباین ویژه‌ای را بر روی تصویر ایجاد می‌نمایند. بافت‌های گوناگون بدن بسته به میزان تراکم آب در آن‌ها، تصاویر متفاوتی را ایجاد می‌کنند. هم‌اکنون از مواد تزریقی بی‌خطر برای افزایش تباین تصویر استفاده می‌گردد. هنگامی که بیماری برای تصویربرداری به این روش آماده می‌شود، باید دقت شود که همراه وی هیچ‌گونه فلزی نباشد؛ زیرا سبب اختلال در تصویر می‌شود. هم‌چنین افرادی که در دست‌ها یا پاهایشان پلاتین کار گذاشته شده یا افرادی که از باطری‌های قلب استفاده می‌کنند، نباید از این روش برای تصویربرداری استفاده نمایند. زیرا وسایل فلزی تحت تأثیر میدان می‌توانند در بدن حرکت کنند.



(شکل ۲۶) دستگاه‌وری MRI

بسیاری از کارشناسان امور پزشکی بر این باورند که در مجاورت تشعشعات دستگاه‌های تصویربرداری MRI قرار گرفتن، لطمه‌های زیادی را به بدن وارد می‌کند. ویلیام کارلزون، از پزشکان برجسته‌ی آمریکایی معتقد است که این نوع پرتوها می‌توانند برای بیماران مضر باشد. وی معتقد است هنگامی که بدن انسان در مجاورت پرتوهای بسیار شدیدتر MRI قرار می‌گیرد، تا پزشکان بتوانند تصاویر بهتری از مغز انسان تهیه کنند، در آن موقع است که بدن در معرض خطرات بیش‌تری قرار می‌گیرد.

گفته می‌شود هنگامی که مردم در مجاورت پرتوهای اسکنرهای MRI قرار می‌گیرند، چنین فرض می‌کنند که هیچ چیزی اتفاق نمی‌افتد و تنها تصویر ساده‌ای از مغز آن‌ها گرفته می‌شود؛ با این حال باید این حقیقت علمی را پذیرفت که بدن آن‌ها در واقع در معرض حوزه‌های الکتریکی و مغناطیسی قرار دارد که این تشعشعات می‌تواند اثرات زیان‌باری برای بدن داشته باشند که تا کنون اطلاعی از آن‌ها در دست نبوده است.

البته تاکنون هیچ آثار زیان‌بار زیست‌شناختی دراز مدتی در اثر قرار گرفتن در معرض MRI گزارش نشده است. با این وجود دانشمندان آمریکایی مدرسه‌ی دارویی هاروارد، در پژوهش‌های اخیر خود کشف کردند که اسکنرهای MRI به‌کار گرفته شده در معالجات پزشکی و درمانی که تصاویر درونی از بدن ارابه می‌دهند، می‌تواند اثرات مشابهی با دیگر راه‌های درمانی کاهش افسردگی داشته باشند. این گروه از دانشمندان متوجه شدند که موش‌های آزمایشگاهی که دچار افسردگی بوده، درمانی برای آن‌ها پیدا نشده است، در مقایسه با موش‌های افسرده دیگر که تحت تشعشعات اسکنرهای MRI قرار نگرفته‌اند، بهبود قابل توجهی در خصوص کاهش اثرات افسردگی یافته‌اند. نتایج این پژوهش‌ها در مجله‌ی درمان‌های زیست‌شناختی آمریکا به چاپ رسیده است و پژوهش‌های گسترده‌تر در این زمینه در حال انجام است. با این حال تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی هسته مزایایی دارد که نمی‌توان آن‌ها را نادیده گرفت. برخی از این مزایا عبارتند از:

- استفاده از تابش غیر یونیزه‌کننده و غیرتهاجمی
- تفکیک هندسی بالا
- تباین و وضوح ذاتی بالا در بافت‌های سالم و تمایز بافت‌های متفاوت در تصویر
- دادن اطلاعات اساسی و ریخت‌شناختی از بدن انسان
- بدون درد بودن این روش برای بیمارانی که در معرض MRI قرار می‌گیرند.

۴-۴: انواع MRI

MRI انتشاری: این نوع MRI میزان انتشار آب را در بافت‌های بدن مشخص می‌کند. از این طریق می‌توان انتشار مولکول‌های گوناگون را در ارگان‌ها و سلول‌های مختلف بررسی کرد. نوع جدید MRI انتشاری (DT1) می‌تواند میزان انتشار را در جهات گوناگون مشخص کند و این روش در تشخیص بیماری‌هایی مثل MS که طی آن نورون‌ها از بین می‌روند، به کار گرفته می‌شود.

MRA: روشی است که از طریق آن اشکالات عروقی بررسی می‌شود. اصلی‌ترین مورد استفاده از MRA بررسی عروق گردن و نابه‌جایی آنورت و عروق کلیوی است.

البته با وجود این که MRA هنوز در مراحل ابتدایی خود می‌باشد، اما موضوعی است که علاقه و نظر بسیاری از افراد را به خود جلب کرده، در برخی موارد به عنوان راه حل نهایی انتخاب می‌شود. به طور کلی امروزه سیستم‌های تصویربرداری به طرف تصویربرداری غیرتهاجمی از شبکه‌ی عروقی بدن پیش می‌روند. این نوع تصویربرداری‌ها قادرند که آناتومی رگ‌های مغزی را نشان دهند و همین‌طور میزان جریان خون آن‌ها را نیز محاسبه می‌نمایند. در حال حاضر چند نوع تصویربرداری MRA وجود دارد که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به دو فن TOF^۱ و کنتراست فاز^۲ اشاره نمود.

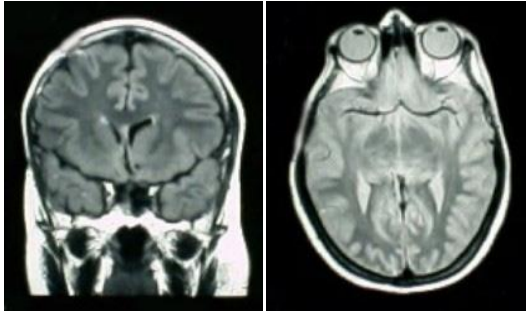
یک مورد استفاده‌ی دیگر از MRI در تصویربرداری از بافت‌های نرم، تعیین دقیق محل تومور در بدن است که با تعیین دقیق محل آن می‌توان رادیوتراپی را آغاز کرد. محل دقیق و اندازه‌ی تومور به این ترتیب مشخص می‌شود و محل آن خال کوبی یا نشانه‌گذاری شده، درمان در آن محل به طور خاص آغاز می‌شود. زیرا میزان هیدروژن تومور با میزان هیدروژن‌های اطراف فرق می‌کند. بنابراین پس از تابش امواج رادیویی، علامت‌ها و در

1-Time of Flight

2-Phase contrast

فصل چهارم ۶۷

نتیجه تصویر مربوط به آن که به صورت لکه‌ای در تصویر ظاهر خواهد شد و رنگش با سایر نقاط سر متفاوت است، ایجاد می‌شود. در شکل‌های زیر تصاویر MRI از مغز انسان و تصویری از کل بدن انسان نشان داده شده است (شکل ۲۷).



(شکل ۲۷) تصاویر MRI از بدن انسان

با توجه به این که MRI روشی بسیار دقیق برای تشخیص بیماری است، در سال ۲۰۰۳ آقایان پل لاتربور و سر پیتر منزفیلد برنده‌ی جایزه‌ی نوبل پزشکی شدند. لاتربور متوجه شد که میدان مغناطیسی می‌تواند تصویر دو بعدی ایجاد کند و منزفیلد محاسبات ریاضی شیب‌های مغناطیسی را انجام داد. کمیته‌ی نوبل، ریموند دامادین را نادیده گرفت. دامادین در سال ۱۹۷۴ استفاده از NMR را در تشخیص سرطان ثبت کرده است. او در سال ۱۹۹۷ از شرکت جنرال الکتریک بابت استفاده‌ی بدون اجازه از اختراعش به دادگاه شکایت کرد و ۱۲۹ میلیون دلار از جنرال الکتریک دریافت کرد. اولین دستگاه اسکنر وی هیچ‌گاه به بازار عرضه نشد. در سال ۲۰۰۱ جایزه‌ی ویژه‌ی^۱ مؤسسه‌ی MIT به دامادین اهدا شد.



پروفسور لاتربورد
از دانشگاه لنویس اورینا



پروفسور منزفیلد
از دانشگاه ناتینگهام انگلستان

۵-۴: فن آوری نانو و MRI

نانوذرات مغناطیسی برای انتقال دارو در کاربردهای عملی بسیار مورد توجه هستند. این نانوذرات زیست‌سازگار که قابلیت حرکت به سمت یک آهن‌ربا را دارند، به عنوان عامل‌های انتقال‌دهنده‌ی دارو مورد مطالعه هستند. ردیابی سلول‌ها به کمک نانوذرات مغناطیسی قابل رؤیت با MRI، راه جدیدی را برای مشاهده‌ی تجربی درمان‌های سلولی ارائه می‌دهد. در واقع یافتن نانوذرات مناسب برای کاربردهای خاص می‌تواند پتانسیل‌های این نانوحامل‌ها را آشکار کند.

تا امروز اکسید آهن به دلیل پایداری شیمیایی و تطبیق‌پذیری زیست‌شناختی و نیز فرایند تولید نسبتاً ساده نانوذرات مگنتیت (Fe_3O_4) و ماگمیت، ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) در پزشکی بیش‌ترین توجه را به خود جلب کرده است. مخلوط‌هایی از این دو نانوذره را می‌توان از طریق رسوب‌دهی آلکالاین‌ها از نمک‌های یون‌های آهن (Fe^{3+} ، Fe^{2+})، طی یک فرایند تک‌مرحله‌ای سنتز کرد. این فرایند به‌طور معمول در یک محلول آبی از درشت‌مولکول‌های ویژه انجام می‌گیرد. درشت‌مولکول‌ها، فرایند رشد هسته‌های ذرات مغناطیسی را از طریق ایجاد پوششی که قابلیت کنترل پراکندگی و به هم چسبیدن ذرات را دارد، کنترل می‌کنند.

آزمایش‌های عملی نشان می‌دهد که بازیابی ترکیب‌های اکسید آهن از چنین مخلوط‌هایی به‌طور طبیعی و منظم امکان‌پذیر است. ترکیبات بدن انسان از قبیل پروتئین‌ها و هموگلوبین‌ها حاوی سه تا چهار گرم آهن هستند. هنگامی که نانوذرات مغناطیسی درون بدن، شروع به تجزیه شدن می‌کنند، آهن‌های قابل حل وارد مخازن آهن موجود در بدن شده و در آن‌جا میزان آهن را تنظیم می‌کنند.

ذرات نانومتری Fe_3O_4 و $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ، در دمای اتاق رفتاری آبرپارامغناطیسی از خود نشان می‌دهند. به عبارت دیگر، آن‌ها تحت یک میدان مغناطیسی تا حد زیادی مغناطیده می‌شوند که این مغناطش دایمی نیست و با حذف میدان از بین می‌رود. به کمک این رفتار

مغناطیسی نانوذرات اکسید آهن از طریق حمل عوامل درمانی و تحت اعمال یک میدان مغناطیسی می‌توانند توانایی دارورسانی را بدون انحراف مسیر در بدن اصلاح کنند. سوئیچ on/off در این سیستم به معنای بعید بودن احتمال چسبیدن ذرات به یکدیگر در حین فرایند ساخت بوده و یا این‌که این ذرات پس از حذف میدان مغناطیسی به راحتی قابل پراکندگی باشند.

استفاده از نانوذرات مغناطیسی که می‌توانند به دارورسانی کمک کنند، هنوز فاصله زیادی تا مراحل عملی دارد. با این وجود استفاده‌ی عملی از ترکیب‌های $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3 / \text{Fe}_3\text{O}_4$ فقط به استفاده از آن‌ها به عنوان عوامل مورد استفاده در تصویربرداری MRI منحصر می‌شود. نانوذرات با تغییر در آهنگ هم‌جهت شدن پروتون‌های آب با میدان مغناطیسی اعمال شده (این میدان از طریق تپ‌هایی با بسامدرادیویی ایجاد می‌گردند) به فرایند تصویربرداری کمک می‌کنند. ذرات اکسید آهن بر روی زمان تضعیف عرضی^۱ یا همان فرسایش T_2 تأثیر می‌گذارند؛ این امر منجر به ایجاد تباین^۲ منفی یا نقاط تاریک بر روی تصاویر در MRI می‌گردد. آن‌ها هم‌چنین بر روی تضعیف طولی یا فرسایش T_1 نیز اثر ضعیفی دارند.

اگر ذرات مجزا، بزرگ‌تر از ۵۰ نانومتر باشند، به صورت اکسیدهای آهن ابرپارامغناطیس (SPIO) رفتار می‌کنند و اگر دارای قطری کوچک‌تر از ۵۰ نانومتر باشند، ذرات اکسید آهن ابرپارامغناطیس فوق‌ریز هستند (USPIO). ذرات SPIO بیش‌تر در تصویربرداری ارگان‌های وابسته به سیستم‌های رتیکولاندوتلیال استفاده می‌شوند؛ در حالی که عوامل‌های کوچک‌تر (USPIO) به خاطر تمایل به جمع شدن در گره‌های لنفاوی، برای تصویربرداری سیستم‌های لنفاتیکی مناسب هستند.

بنابراین می‌توان گفت که ذرات اکسید آهن می‌توانند توانایی تصویربرداری بر پایه MR در سیستم‌های سلولی را توسعه دهند. این

1-Relaxation time transverse

2-Contrast

کاربرد عملی نوظهور، حوزه‌ی کاربرد ابزارهای MRI در تصویربرداری‌های پیشرفته از رفتارهای سلولی را توسعه می‌دهد. به عنوان مثال پژوهشگران دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه جونز هاپکینز در بالتی مور، در حال بررسی قوانین موجود در تصویربرداری SPIO با استفاده از سلول‌های دندریتی در محیط بافت‌های بدن هستند. سلول‌های دندریتی بالغ در صورت همراه شدن با آنتی‌ژن یک تومور خاص، می‌توانند در گره‌های لنفاوی عکس‌العمل حفاظتی ایجاد کنند

تصویربرداری MRI در هشت فرد مبتلا به نوعی سرطان پوستی^۱ به کمک سلول‌های دندریتی نشان‌دار شده با SPIO، مشکلاتی در زمینه‌ی روش تزریق اولیه‌ی تحت هدایت اولتراسونیک را آشکار ساخت. این فرایند از طریق MR هدایت شده، انجام گرفته و با تزریق سلول‌های نشان‌دار شده با SPIO نیز آغاز می‌گردد. آن‌ها از SPIO برای نشان‌دار کردن و ردیابی سلول‌های مغز استخوان سگ و تزریق به داخل بافت قلب استفاده نموده‌اند. جف بالت، استاد رادیولوژی در جان هاپکینز، می‌گوید: "کسب اطمینان از انتقال صحیح سلول‌ها در همه‌ی این درمان‌ها ضروری است، این کار از طریق مشاهده هم‌زمان تزریق هدفمندشده در MRI قابل انجام است.

۱-۵-۴: پیشینه‌سازی مغناطش

آیا نانوذرات اکسید آهن بهترین مواد برای ردیابی سلول‌ها در MR هدایت‌شده هستند؟ به عقیده‌ی هیون^۲، مدیر پژوهش‌های ملی سرطان و مواد نانوبلوری اکسیدی در دانشگاه ملی سئول کره، پاسخ این سوال منفی است؛ زیرا تباین منفی نانوذرات اکسیدی گاهی اوقات به پس‌زمینه که تا حد زیادی به خود زمینه نزدیک است، گسترش یافته، منجر به ایجاد بی‌نظمی‌هایی در تصویر پس‌زمینه می‌شود که ساختمان‌های آناتومیک

1-Melanoma

2-Taeghwan Hyeon

مجاور را تحت تأثیر قرار می‌دهد و این مسأله می‌تواند مانعی بزرگ در استفاده از ذرات SPIO در ردیابی سلول‌های بدن یا سلول‌های پیوندی باشد، زیرا در این موارد مکان دقیق و گسترش سلول‌ها در بدن از عوامل مهم محسوب می‌شود. به همین دلیل هنوز در مورد مناسب بودن استفاده از $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ و Fe_3O_4 در دارورسانی هدفمند مغناطیسی تردیدهایی وجود دارد.

رفتارهای نانوذرات اکسیدی در میدان مغناطیسی خارجی می‌تواند به افزایش موارد استفاده از آن‌ها در تصویربرداری کمک کند؛ اما آیا واقعاً می‌توان با استفاده از این ویژگی آن‌ها را به وسیله نیروهای مغناطیسی در بدن جابه‌جا کرد؟ به نظر جین-پینگ وانگ^۱، استاد مرکز میکرومغناطیس دانشگاه مینسوتا، پاسخ این سوال احتمالاً منفی است، زیرا اشباع مغناطیسی و در نتیجه گشتاور مغناطیسی در واحد حجم نانوذرات SPIO بسیار پایین است (میزان جذب میدان مغناطیسی پایین خواهد بود). بی‌شک افزایش اندازه‌ی ذرات به جذب بیش‌تر میدان مغناطیسی خارجی کمک می‌کند؛ اما افزایش بیش از اندازه‌ی ذرات SPIO می‌تواند باعث افزایش احتمال انسداد رگ‌ها شود و خروج این ذرات از بدن را تسریع می‌بخشد. ولی در مقابل، ذرات کوچک‌تر، سطح ویژه‌ی نسبتاً بیش‌تری برای جذب دارند و همین امر میزان حامل‌های مغناطیسی لازم برای میزان مصرف مشخصی از دارو را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، حامل‌های مغناطیسی احتمالاً راندمان بالاتری در جذب سلولی خواهند داشت.

این سؤال مطرح است که چه ماده‌ای در این مسیر مناسب‌تر است؟ یک راه، استفاده از نانوذرات فلزات واسطه مانند: آهن خالص، کبالت و یا ترکیب‌ها و آلیاژهای آن‌ها مثل FeCo است؛ این دسته از نانوذرات فلزی در مقایسه با اکسید آهن، تمایل بیش‌تری به حفظ گشتاور مغناطیسی و

جذب میدان مغناطیسی دارند، به عنوان مثال اشباع مغناطیسی $FeCo$ به طور چشمگیری بالاست. استفاده از جرم مشابهی از این حامل‌ها در مقایسه با حامل‌های دیگر، می‌تواند نیروی پیشران قوی‌ای را ایجاد کرده، و باعث بالارفتن راندمان فرایند دارورسانی شود. در عین حال برای داشتن اثری یکسان از یک میدان مغناطیسی مشخص می‌توان از غلظت کم‌تر یا ذرات کوچک‌تر از این حامل‌ها استفاده نمود. وانگ می‌گوید: "این مواد می‌توانند استفاده از نانوذرات فوق‌ریز (شاید کوچک‌تر از پنج یا ده نانومتر) را برای رساندن مولکول‌های بسیار کوچک یا حتی قسمتی از DNA ممکن سازند".

به هر حال این دسته از مواد مشکلات خاص خود را دارند؛ به عنوان مثال، سنتز پایدار و تک‌سایز بودن این دسته از نانوذرات فلزی (فلزات واسطه که برای استفاده در محیط‌های آبی نیز مناسب هستند)، با توجه به فعالیتشان چندان ساده به نظر نمی‌رسد. نانوذرات این فلزات در دمای اتاق فرومغناطیس هستند، به این معنی که این مواد با یک بار مغناطیده شدن به طور دائمی و حتی بدون حضور میدان، حالت مغناطیسی خود را حفظ می‌کنند و همین امر باعث افزایش احتمال جذب آن‌ها به یک‌دیگر می‌شود، این در حالی است که اکسیدهای آهن در حالت قبلی ابرپارامغناطیس بودند.

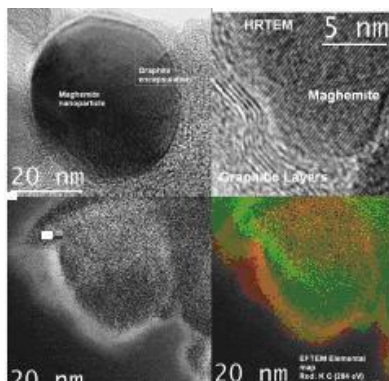
برخی از پژوهشگران، در حال جستجو برای یافتن پوششی مناسب برای جلوگیری از جذب و یکی شدن ذرات و هم‌چنین حفظ پایداری شیمیایی آن‌ها هستند، در این مسیر فلزات بی‌اثر مثل طلا، نقره، سیلیکا و لیگاندهای کلاهی پتید بسیار مورد توجه هستند. پژوهشگران **انستیتو علوم نانو^۱** و **انستیتو مهندسی مواد^۲** آراگن^۳ دانشگاه زاراگوزای اسپانیا، در حال بررسی کربن به عنوان گزینه‌ی احتمالی برای پوشش مورد نظر

1-INA

2-ICMA

3-Aragon

نانوذرات فلزات واسطه و تهیه‌ی نانوذرات Fe@C به روش تخلیه‌ی قوس الکتریکی هستند؛ این روش مشابه فرایند مورد استفاده در تولید نانولوله‌های کربنی و فولرین‌هاست. تبخیر هم‌زمان آهن و گرافیت در پلاسمای آرگون منجر به تولید ذرات آهن و اکسید آهن پوشیده از مخلوط کربنی با ابعاد متوسط ۲۰۰ نانومتر می‌شود (شکل ۲۸).



(شکل ۲۸) تصاویر HRTEM و EFTEM از نانوذرات اکسید آهن و آهن پوشیده شده با کربن

آزمایش‌های عملی مقدماتی بر روی نمونه‌های خون انسان و خرگوش‌ها نشان داده که ذرات پوشیده شده با کربن که برای انتقال دارو در شیمی‌درمانی به روش‌های مغناطیسی استفاده می‌شوند، سازگاری زیستی مناسبی با محیط دارند. تخلخل و سطح ویژه‌ی بالای این دسته از پوشش‌های معدنی، سرعت جذب سطحی عوامل درمانی را افزایش می‌دهد و تا حد زیادی باعث کاهش سرعت تجزیه‌ی سطحی مولکول‌های دارویی می‌شود.

به لحاظ نظری می‌توان از کربن برای پوشش‌دهی کبالت نیز استفاده کرد؛ اما پژوهشگران در مورد آزمایش این عناصر برای کاربردهای عملی

نگران هستند، زیرا این مواد برخلاف آهن چندان در بدن وجود ندارند. به گفته نینا ماتوسویچ^۱ که در حال فعالیت در زمینه‌ی تولید نانوذرات زیست‌سازگار Fe، Co، و FeCo **انستیتو** شیمی مرکز پژوهش‌های کارلسروهه در آلمان می‌باشد، سمی بودن عناصری مانند کبالت، یکی از مهم‌ترین مشکلات دانشمندان در این زمینه است. در این مورد نظریات مختلفی وجود دارد که تا امروز نظریه‌ی قانع‌کننده‌ای ارائه نشده است.

تان^۲ از دانشگاه لیورپول انگلستان، نسبت به استفاده‌ی پزشکی از نانوذرات فلزات واسطه پوشش داده شده مطمئن‌تر به نظر می‌رسد. او می‌گوید: "مقادیر اندک کبالت برای سلامت انسان مفید است. به عنوان مثال، این ترکیب در تشکیل ویتامین B₁₂ لازم است. به طور کلی ترکیبات کبالت در بدن دفع شده و جمع نمی‌شوند." به گفته‌ی او دلیلی برای سمی بودن نانوذرات کبالت وجود ندارد و برای پی بردن به این مطلب تحقیقات بیش‌تری نیاز است.

۲-۵-۴: دارورسانی مؤثر

علی‌رغم نقاط ضعف و قوت نانوذرات اکسید آهن در کاربردهای عملی، SPIO و USPIO ها تنها نانوذرات مغناطیسی تأیید شده برای کاربردهای پزشکی هستند. پژوهشگران در حال بررسی برای یافتن راهی مناسب برای توسعه‌ی روشی بهتر در درمان هدایت شده مغناطیسی هستند؛ اما ممکن است موانع موجود را نتوان کاملاً حل کرد، به عنوان مثال یکی از راه‌های رفع مشکل ضعف پاسخ مغناطیسی نانوذرات، بیشینه کردن میدان مغناطیسی در نقطه‌ی هدف است.

البارا گارسیا^۳ و همکارانش، از طریق نشاندن آهن‌رباهای دایمی از صفحات طلا درون اندام مورد نظر کار مشابهی را انجام دادند. این فرایند

1-Nina Matoussevitch

2-Nguyen T. K. Thanh

3-Lbarra garsia

آن‌ها را به استفاده از این حامل‌های مغناطیسی نانومتری در رساندن عوامل‌های شیمی‌درمانی به تومورهای درون بدن امیدوار ساخته است. مطالعات اساسی در این زمینه به استفاده از ذرات 20 نانومتری $Fe@C$ و یا 80 نانومتری تا دو میکرومتر $Fe_3O_4/\gamma-Fe_2O_3$ پوشیده شده از سیلیکا به عنوان عوامل شیمی‌درمانی نظر دارد. نتایج اولیه پژوهش‌ها در بافت‌های بدن موجودات زنده با نانوذرات پوشیده شده با کربن، نویدبخش آینده‌ی روشنی در این زمینه است.

مورد دیگر، بهینه‌سازی شکل و قدرت آهن‌ربای خارجی مورد استفاده است که در دانشگاه تگزاس و در مرکز سرطان اندرسون هوستون، با همکاری شرکت نانوبیومغناطیس^۱، مورد تحقیق قرار گرفته است. آن‌ها در حال بررسی واکنش‌های مغناطیسی نانوذرات مورد استفاده در درمان سرطان پیشرفته‌ی تخمدان و کنترل عملکرد عوامل شیمی‌درمانی به کمک نانوذرات مغناطیسی دارای پوشش سیلیکا تحت اعمال مستقیم یک آهن‌ربای خارجی (میدان مغناطیسی) هستند. از فواید پیش‌بینی شده این کار، کم بودن میزان آسیب‌رسانی این نوع دارورسانی هدفمند نسبت به داروهای آزاد است. آزمایش‌های اولیه‌ی انجام شده بر روی موش با استفاده از آهن‌رباهای استوانه‌ای G56 و 22 نانومتر، رسیدن ذرات به داخل حفره‌های مورد نظر را تأیید می‌کنند

بانک^۲ و کلسترگارد^۳ استاد آنکولوژی مولکولی سلولی در مرکز سرطان اندرسون^۴ نوع آهن‌ربا در تصویر MRI را بررسی کردند. شکل (۲۹) تصویر MRI از موشی را نشان می‌دهد که سلول‌های غده‌های درونی تخمدان^۵ انسان به صورت درمانی به آن تزریق شده است. یک تومور در نزدیکی

1-NanoBioMagnetics

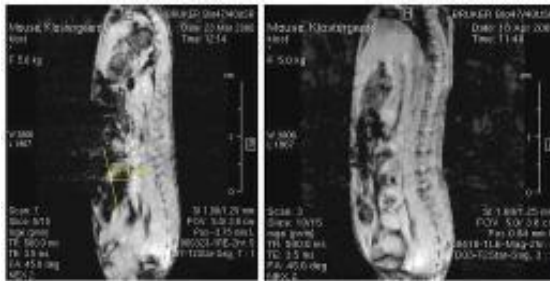
2-Jam Bank

3-Jim Klostergaard

4-MD Anderson

5-HEY

دیواره‌های شکمی قرار گرفته است. علاوه بر این، نانوذرات پاسخگو به میدان مغناطیسی نیز به بدن این موش‌ها تزریق شده است و یک آهن ربای دائمی نیز در دو ساعت ابتدایی MRI نزدیک محل تومور قرار گرفته است. در تصویر سمت چپ یک آهن‌ربای دائمی استوانه‌ای با قطر ۲۲ میلی‌متر استفاده شده که در آن محور استوانه در راستای مرکز تومور است. اما در تصویر سمت راست، آهن‌ربای استوانه‌ای با یک آهن‌ربای هرمی جایگزین شده که قطر نوک آن در حدود ۳ میلی‌متر است و در مرکز تومور قرار گرفته است. این آهن‌ربا (هرمی) انتخاب‌پذیری بیش‌تری را در حرکت نانوذرات در ناحیه تومور در ناحیه دیواره‌های شکمی از خود نشان می‌دهد.



شکل ۴) تصاویر MRI از بدن موش با دو نوع آهن‌ربا در MRI

طبق گفته‌های کریستین پلانک^۱ از انستیتو آزمایشگاهی آنکولوژی، دانشگاه فنی مونیخ آلمان، بهینه‌سازی طراحی آهن‌ربا، تنها راه حفظ خاصیت آهن‌ربایی نیست. وی در حال بررسی این موضوع است که میکروحباب‌های پرشده از گاز هم می‌توانند به افزایش پاسخ‌دهی مغناطیسی عوامل دارورسانی مبتنی بر SPID کمک کنند. در این‌جا باید گفت که ذرات می‌توانند با هم و بدون انبوه شدن یا مسدود کردن رگ‌های خونی در یک نقطه خاص متمرکز شوند. آن‌ها معتقدند که قطر

متغیر میکروحوبابها (از دو تا پنج میکرون) می‌تواند در استفاده‌ی آنها تأثیر مثبتی داشته باشد.

امروزه به منظور بهبود تصاویر اولتراسونیک از میکروحوبابها در علوم پزشکی استفاده می‌شوند. رزونانس آنها با امواج اولتراسونیک می‌تواند تصویر محلی که این حبابها در آن قرار دارند را بهبود دهد. در عین حال آزمایش‌های گوناگونی برای بررسی قدرت و توانایی میکروحوبابها به عنوان عامل دارورسانی در نقاط مختلف بدن مورد ارزیابی قرار گرفته است. به گفته‌ی پلانک، بررسی پاسخ‌دهی مغناطیسی میکروحوبابها در دارورسانی کاملاً جدید است.

دانشمندان و پژوهشگران آلمانی در حال استفاده از نانوذرات ۲۰۰ تا صد نانومتری حاوی مقدار زیادی Fe_3O_4 هستند؛ این ذرات وارد پوسته‌های لیپیدی از حباب‌های پرشده با C_3F_8 و یک عامل دارویی می‌شوند. آزمایش‌ها حاکی از آن است که ثبات مغناطیسی حبابها بسیار بیش‌تر از ثبات مغناطیسی دوز مشابه از نانوذرات مغناطیسی آزاد است. آزمایش‌های عملی نیز نشان داده‌اند که تپ‌های اولتراسونیک یک مگاهرتز می‌توانند حبابها را ترکانده، باعث آزاد شدن مولکول‌های دارویی یا مواد ژنتیکی درون آنها شود. برای پی‌بردن به این نکته که ساختار عامل درمانی در اثر اعمال اولتراسونیک برای انتقال دارو، ثابت می‌ماند یا خیر، مطالعات بیش‌تری بر روی حیوانات لازم است.

اکسل روزنگارت، استاد جراحی اعصاب دانشگاه شیکاگو، می‌گوید: "ما هم اکنون قادر به ترکیب مقدار زیادی مگنتیت با حامل‌هایی هستیم که مقدار مغناطیده شده‌ی آنها از تمام حامل‌های گزارش شده بیش‌تر است؛" به این معنا که حامل راحت‌تر به سمت هدف مورد نظر حتی بر خلاف جریان خون حرکت می‌کند. همانند قبل، استفاده از اولتراسونیک با شدت خاصی که بسپارهای دانه‌ای را تشدید کند، منجر به شکسته شدن آنها و آزادسازی عوامل درمانی می‌گردد.

۳-۵-۴: هدف مورد نظر

به گفته‌ی اتین داگت^۱، استاد **انستیتو** بردیوکس^۲ شیمی مواد چگال فرانسه طراحی عوامل‌های مغناطیسی احتیاج به نگرشی مناسب چند بعدی دارد. در این کار سؤالاتی به ذهن می‌رسد؛ اولین سؤال مربوط به ترکیبات هسته است. آیا رفتارهای مغناطیسی آن‌ها مناسب و کافی است؟ آیا احتمالاً این مواد در دوز تعیین شده سمی هستند؟ یا پوشش وجود دارد؟ برهم‌کنش ذرات پوشش داده شده با سیال‌های داخل بدن، زیست‌مولکول‌ها و یا سلول‌ها چگونه است؟ آیا مولکول‌های دارویی می‌توانند در جایی که نیاز است بچسبند و رها شوند؟

یورس هافلی^۳ به طراحان پیشنهاد می‌کند که به جای این‌که ابتدا نانوذرات مغناطیسی هوشمند را سنتز کنند و بعد برای آن استفاده‌های عملی را در نظر بگیرند، از کاربرد شروع کرده، مسیر کاری را وارونه طی کنند. هیچ یک از قسمت‌های فرایند دارورسانی نسبت به بخش‌های دیگر آن مهم‌تر نیست. ما نمی‌توانیم هم‌زمان بیش‌ترین خاصیت مغناطیسی ذرات و بهترین ماتریس رهاسازی دارو و ایجاد ذرات کاملاً تک سایز را با هم داشته باشیم. هر دارو و کاربردهای مختلف به خاطر نیازمند بودن به هماهنگی با فضای اطراف خود، به خواص شیمی فیزیکی خاصی نیاز دارند؛ ولی باید اشاره کرد که این فضا هنوز کاملاً شناخته شده نیست.

۶-۴: مدل‌های دستگاه‌های NMR

در جدول ۴ جدیدترین مدل‌های دستگاه NMR و در جدول ۵ دانشگاه‌های کشور که مجهز به دستگاه‌های رزونانس مغناطیسی هسته هستند، معرفی شده‌اند.

1-Etienne Duguet

2-Bordeux

3-Urs Hafeli

جدول ۴- لیست جدیدترین مدل‌های دستگاه‌های NMR

قابلیت‌های جدید	شرکت و کشور سازنده	مدل	ردیف
	Bruker آلمان	Avance 500 MHz	۱
تعیین ساختار پروتئین‌های بزرگ‌تر از ۱۰ تا ۱۵ کیلو دالتون	Bruker آلمان	Avance 600 MHz	۲
	Bruker آلمان	Avance 750 MHz	۳
تعیین ساختار پروتئین‌های بزرگ‌تر از ۲۰ تا ۲۵ کیلو دالتون	Bruker آلمان	Avance 800 MHz	۴
	Bruker آلمان	Avance 900 MHz	۵
از ترکیب کروماتوگرافی مایع و NMR ساخته شده است در مدل‌های ۴۰۰، ۵۰۰ و ۶۰۰ موجود می‌باشد برای اندازه‌گیری نمونه‌های در محدوده‌ی ۱۰ نانو متر در کم‌تر از ۱ ساعت کاربرد دارد.	Bruker آلمان Bruker امریکا Bruker ژاپن Bruker انگلستان	LC-NMR	۶
از ترکیب کروماتوگرافی مایع و طیف‌سنجی جرمی با NMR ساخته شده است	Bruker آلمان	LC-NMR/MS	۷
	Bruker آلمان	Avance 1G	۸

جدول ۵- لیست دستگاه‌های NMR موجود در ایران

مدل	دانشگاه	ردیف
Avance 400 MHz	پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران	۱
Avance 300 MHz	دانشگاه شهید بهشتی پژوهشکده گیاهان دارویی	۲
Avance 300 MHz	دانشگاه تربیت معلم	۳
Avance 80 MHz	دانشگاه سیستان و بلوچستان	۴
Avance 500 MHz	دانشگاه تربیت مدرس	۵
Avance 300 MHz	دانشگاه صنعتی امیرکبیر	۶
Avance 200 MHz	دانشگاه رازی کرمانشاه	۷
Avance 400 MHz	دانشگاه تبریز	۸
Avance 400 MHz	دانشگاه کاشان	۹
Avance 80 MHz	دانشگاه اصفهان	۱۰
Avance 100 MHz	دانشگاه تهران	۱۱
Avance 500 MHz	دانشگاه صنعتی شریف	۱۲

۸۲ تصویربرداری رزونانس مغناطیسی هسته

۷-۴: نصب دستگاه NMR ۹۰۰ مگاهرتز در سال ۲۰۰۱

تصاویری از مراحل نصب دستگاه NMR ۹۰۰ مگاهرتز در دانشگاه اتاوا کانادا که ۲۵ روز به طول می‌انجامد را مشاهده می‌نمایید.

۱. روز اول، (۱ ژوئن) ۲۰۰۱



۲. روز دوم، (۲ ژوئن) ۲۰۰۱





۳. روز سوم، (۳ ژوئن) ۲۰۰۱



۸۴ تصویربرداری رزونانس مغناطیسی هسته

۴. روز چهارم تا ششم (۴-۶ ژوئن) ۲۰۰۱، خط هلیوم نصب می‌شود و در ابتدا ۱۰۰ لیتر هلیوم مایع تزریق می‌گردد.



۵. روز هفتم، (۷ ژوئن) ۲۰۰۱، خنک کردن مگنت با نیتروژن مایع آغاز می‌شود.



فصل چهارم ۸۵



۶. روز هشتم تا شانزدهم (۸-۱۶ ژوئن) ۲۰۰۱، خنک کردن مگنت با نیتروژن مایع ادامه می‌یابد. روزانه ۷۰۰-۸۰۰ لیتر نیتروژن مایع احتیاج است.



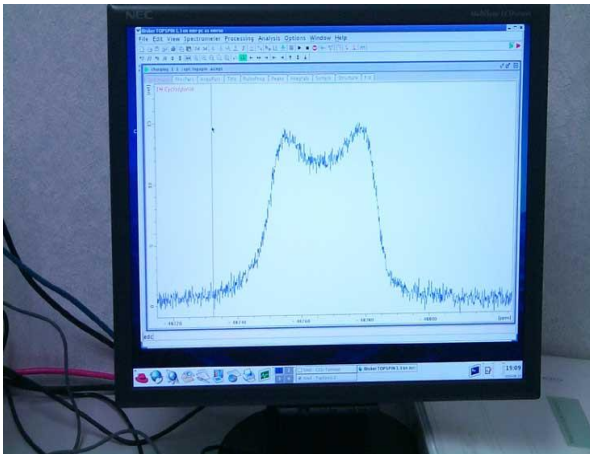
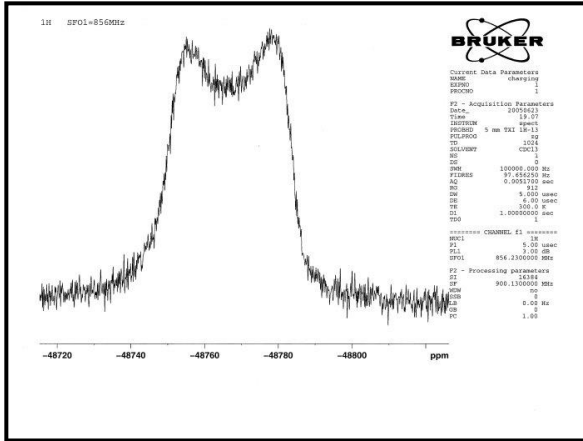


۷. روز هفدهم تا بیست و دوم (۱۷-۲۲ ژوئن) ۲۰۰۱، انرژی‌دار کردن مگنت آغاز می‌شود.



فصل چهارم ۸۷

۸. روز بیست و سوم (۲۳ ژوئن) ۲۰۰۱، میدان مغناطیسی در ۸۵۶ مگاهرتز تنظیم می‌شود و اولین طیف ^1H NMR از مولکول‌های آب گرفته می‌شود.



۸۸ تصویربرداری رزونانس مغناطیسی هسته

۹. روز بیست و چهارم (۲۴ ژوئن) ۲۰۰۱، میدان مغناطیسی در ۹۰۰ مگاهرتز تنظیم می‌شود.



۱۰. روز بیست و پنجم (۲۵ ژوئن) ۲۰۰۱، اکنون دستگاه آماده است.



۸-۴: سایتهای مهم در زمینهی NMR

برخی سایتهای مهم برای مراجعهی علاقه‌مندان جهت کسب اطلاعات بیش‌تر در زمینهی NMR عبارتند از:

1. The Basics of NMR by J. P. Hornak Hypertext based NMR course.
<http://www.cis.rit.edu/htbooks/nmr/nmr-main.htm>
2. Integrated Spectral Data Base System for Organic Compounds.
<http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/menu-e.html>
3. Educational NMR Software
All kinds of NMR software
<http://www.york.ac.uk/depts/chem/services/nmr/edusoft.html>
4. NMR Knowledge Base
A lot of useful NMR links
<http://www.spectroscopynow.com/>
5. NMR Information Server
News, Links, Conferences, Jobs
<http://www.spincore.com/nmrinfo/>
6. Technical Tidbits
Useful source for the art of shimming
http://www.acornnmr.com/nmr_topics.htm
7. BMRB (BioMagResBank)
Database of NMR resonance assignments
<http://www.bmrwisc.edu/>

مراجع

1. K. Darrow, P. Bankart, W. Bogge, Proceeding of The American Physical Society, *Physical Review*, **1950**, 79, 27-29.
2. F. Bloch, W. W. Hansen, M. Packard, "The nuclear induction experiment", *Physical Review*, 1946, 70, 474-85.
3. J. T. Arnold, S. S. Dharmatti, M. E. Packard, *J. Chem. Phys.*, **1951**, 19, 507.
4. K. Wuthrich, "NMR studies of structure and function of biological macromolecules", *Nobel Lecture*, December 8, **2002**.
5. J. I. Wahara, J. M. Wojciak, R. T. Clubb, "Improved NMR spectra of a protein-DNA complex through rational mutagenesis", *Journal of Biomolecular NMR*, **2001**, 19, 231-241.
6. D. Ajami, O. Oeckler, A. Simon, R. Herges, "Synthesis of a Möbius aromatic hydrocarbon", **2003**, 426, 819-821.
7. R. H. Mitchell., "Measuring aromaticity by NMR", *Chem Rev*, **2001**, 101:1301-15.
8. F. Castellani, B. J. Rossum, A. Diehl, K. Rehbein, H. Oschkinat, "Determination of solid-state NMR structures of proteins by means of three-dimensional ^{15}N - ^{13}C - ^{13}C dipolar correlation spectroscopy and chemical shift analysis", *Biochemistry*, **2003**, 42, 11476-11483.
9. G. Moyna, R. J. Zauhar, "Comparison of ring current methods for use in molecular modeling refinement of NMR derived three-dimensional structures", *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2006**, 38 (4), 702 -709.

