

Magnetyczny rezonans jądrowy (ang. nuclear magnetic resonance - NMR) jest zjawiskiem fizycznym polegającym na oddziaływaniu momentów magnetycznych jąder atomowych z zewnętrznym polem magnetycznym. Wykorzystując to zjawisko badać można strukturę przestrzenną i dynamikę cząsteczek w szerokim zakresie wielkości - od małych związków organicznych (jak etanol czy kwas mrówkowy) aż do makrocząsteczek biologicznych takich jak białka, czy kwasy nukleinowe (nośniki informacji genetycznej). Oparte o NMR techniki pomiarowe stanowią ważne narzędzie wykorzystywane do badań molekularnego podłoża zjawisk biologicznych, w tym procesów chorobowych. Szczególne znaczenie ma tu możliwość badania lokalnej i globalnej struktury białek, jednych z głównych grup cząsteczek biologicznych. Poznanie struktury przestrzennej białka jest często niezbędne do zrozumienia jego funkcji, a w przypadku białek związanych z procesami chorobowymi także do racjonalnego projektowania leków. NMR jest obok rozpraszania promieniowania Roentgena główną powszechnie stosowaną metodą pozwalającą na określanie struktury cząsteczek z dokładnością atomową i jedyną pozwalającą na określenia tej struktury w warunkach zbliżonych do występujących w żywych komórkach.

Dominującym problemem w badaniach rezonansu magnetycznego jest czułość eksperymentów, przekładająca się czas trwania eksperymentów. Jest to szczególnie problematyczne z uwagi na wysoki koszt aparatury do badań NMR oraz trudności w otrzymywaniu stężonych próbek badawczych. W chwili obecnej dobrze rozwinięte są jedynie metody dokładnego badania dość małych białek oraz inne, pozwalające na uzyskanie zgrubnych informacji o strukturze nawet bardzo dużych białek czy kompleksów molekularnych składających się z większej ilości białek i/lub innych cząsteczek. Przyczyną takiego stanu rzeczy jest fakt, że wraz ze wzrostem wielkości badanej cząsteczki oddziaływania między momentami magnetycznymi wewnątrz cząsteczki stają się na tyle silne, że sygnał, który chcemy zmierzyć w eksperymencie NMR, ulegnie znacznemu osłabieniu zanim zdążymy go zarejestrować. Sposobem na obejście tego problemu jest zastąpienie większości występujących w cząsteczce protonów (jąder wodoru) przez deuterony (inny izotop wodoru, składający się z protonu i neutronu), obdarzony znacznie słabszymi właściwościami magnetycznymi. Prowadzi to do znacznego wzrostu intensywności sygnału rejestrowanego od pozostałych protonów cząsteczki, ale ponieważ w klasycznej metodzie większość indywidualnych pozycji w cząsteczce ulega całkowitej deuteracji znacznie zmniejsza się możliwość osiągnięcia dokładności informacji o strukturze cząsteczki. Problem ten rozwiązać można przez selektywne wprowadzanie protonów w określone pozycje w cząsteczkach (przez odpowiedni dobór pożywek dla bakterii, w których produkowane są białka), ale jest to rozwiązanie drogie i często związane z dużym nakładem pracy.

Celem niniejszego projektu jest opracowanie metod eksperymentalnych (sekwencji impulsów pola magnetycznego) umożliwiających otrzymywanie szczegółowych informacji strukturalnych o białkach większych niż w przypadku metod klasycznych, przez wykorzystanie białek częściowo losowo deuterowanych, to jest takich, w których protony z poszczególnych pozycji są wymienione na deuterony w np. 70% cząsteczek. Choć sygnał zbierany dla takiej pozycji będzie wyjściowo odpowiednio osłabiony (tu do 30%), to mniejsza ilość protonów w poszczególnych cząsteczkach częściowo rekompensuje tę stratę. Sam ten efekt nie jest jednak wystarczający do znacznego podwyższenia czułości metody. W metodach, które mamy zamiar opracować wykorzystane zostaną inne efekty, w szczególności związane z możliwością wyeliminowania głównego powodu zaniku sygnału w cząsteczce (niezależnie od jej wielkości) - oddziaływań dipolowych między protonami i jądrami atomów, z którymi są połączone wiązaniem chemicznym - węglami lub azotami. Eliminacja tego efektu przez wykorzystanie tak zwanych koherencji wielokwantowych ma ograniczone zastosowanie dla białek niedeuterowanych z uwagi na problemy związane z bardzo niekorzystnym wpływem sąsiednich protonów na koherencje wielokwantowe - ilość tych protonów w białku częściowo losowo deuterowanym będzie jednak znacznie niższa! Wykorzystanie tego zjawiska wraz z innymi optymalizacjami sposobu wykonywania eksperymentów powinno znacząco podnieść jakość informacji strukturalnych, jakie można uzyskać dla białek, które są obecnie zbyt duże do dokładnego scharakteryzowania metodami NMR, a często nie tworzą kryształów umożliwiających ich badanie metodami rentgenowskimi.