

医学生物物理学

核磁共振

NMR 基本原理

- **I: 自旋量子数**

描述原子核固有的自旋角动量，质子和中子的自旋角动量之和

奇原子量	$I=1/2$
偶原子量 + 偶电荷数	$I=0$
偶原子量 + 奇电荷数	$I= \text{整数}$

核磁共振设备只能检测到 $I=1/2$ 的原子核信号； $I=0$ ，无核磁信号； $I= \text{整数}$ ，有核磁信号，但是难以检测到

生物体中常见的大量元素中只有 ^1H 是奇原子量，因此一般核磁共振都是氢谱；其他同位素比如 ^{13}C 也能做核磁

- **m_I : 磁量子数**

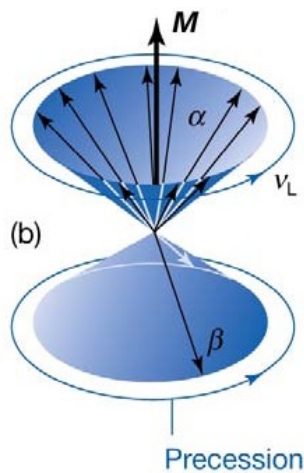
描述自选量子数在 z 方向上的投影，反应核自旋角动量的空间取向，有 $(2I+1)$ 个取值

对于 ^1H ， $I=1/2$ ， $m_I=\pm 1/2$

- **核磁矩**

原子核带电且自旋——产生核磁矩 μ

在外加磁场的作用下，磁矩 μ 最终表现（净磁矩）在 z 轴（外加磁场 M 的方向）上，垂直方向上的分量抵消了



磁矩、进动（类似于陀螺的运动）

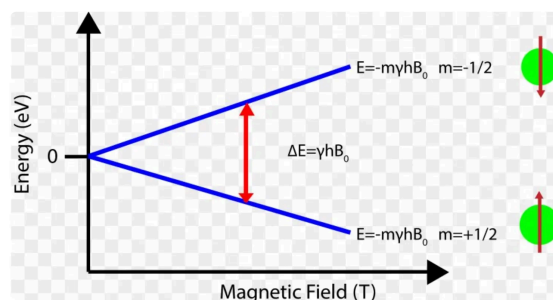
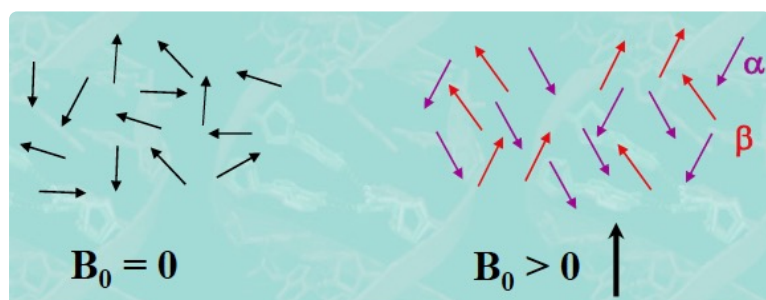
Properties of Selected Nuclei ^a			
Nucleus	<i>I</i>	γ (rad · T ⁻¹ · s ⁻¹)	Natural abundance (%)
¹ H	$\frac{1}{2}$	2.6752×10^8	99.98
² H	1	4.107×10^7	0.02
¹³ C	$\frac{1}{2}$	6.728×10^7	1.11
¹⁴ N	1	1.934×10^7	99.64
¹⁵ N	$\frac{1}{2}$	-2.712×10^7	0.36
¹⁷ O	$\frac{5}{2}$	-3.628×10^7	0.04
¹⁹ F	$\frac{1}{2}$	2.5181×10^8	100.00
²³ Na	$\frac{3}{2}$	7.080×10^7	100.00
³¹ P	$\frac{1}{2}$	1.0841×10^8	100.00
¹¹³ Cd	$\frac{5}{2}$	5.934×10^7	12.26

γ 是一种原子核的固有性质

$$\mu_z = \frac{\gamma m_I \hbar}{2\pi} \quad (\hbar \text{ 为普朗克常数, } \gamma \text{ 为旋磁比 } \text{rad} \cdot \text{T}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} \text{ 因原子核不同而不同})$$

• 塞曼效应

当原子核被置于外加磁场时，所有核磁矩顺或逆着外加磁场方向，宏观总磁矩分裂为 $2I+1$ 个能级



$$\text{每个能级的能量: } E = -\mu_z B_0 = -\frac{\gamma m_I \hbar B_0}{2\pi}$$

$$\text{当 } I=1/2 \text{ 时, } m_I = \pm 1/2, \text{ 二分裂的两能级之间的能量差: } \Delta E = -\frac{\gamma \hbar B_0}{2\pi}$$

• 拉莫尔频率

能级：跃迁 → 弛豫

跃迁过程：给予电磁脉冲（光子）可以实现塞曼效应下的核量子态跃迁，光子频率 μ ，有

$$h\nu = \Delta E = \frac{\gamma \hbar B_0}{2\pi}, \text{ 因此 } \nu = \frac{\gamma B_0}{2\pi} \text{ (拉莫尔频率) 取决于旋磁比和外加磁场强度 (ps:}$$

脉冲信号是方波信号)

弛豫：电磁脉冲后核自旋回到热平衡态的过程。在弛豫过程中，受激发核会使射频线圈产生感应电流，并随时间衰减至零，该时间被称为自由感应衰减（FID）

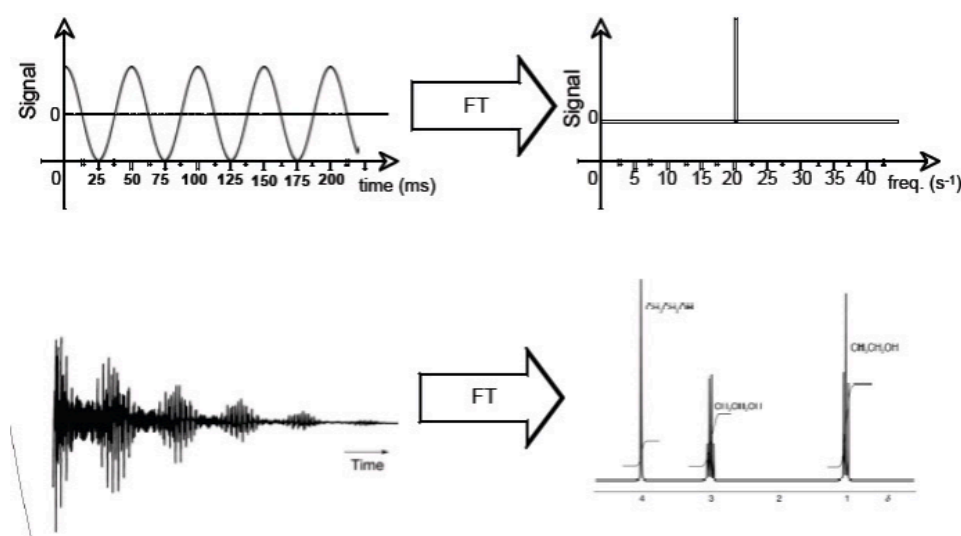
实际上检测的核磁信号就是 FID，自由感应衰减

• 傅里叶变换

任意周期函数都可以分解成振幅不同、频率递增的正弦函数之和

振幅——权重，贡献 contribution

对于复杂周期函数而言，时域信号重复且无规则，我们分析信号需要的数据是该函数可以分解成的正弦函数的组成（频率）、每种频率的振幅（权重）。由此，傅里叶变换（FT，Fourier Transform）应运而生



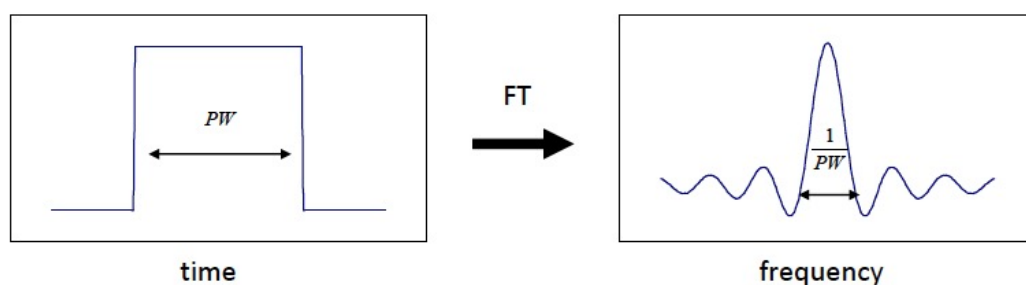
时域：x 轴为时间、y 轴为信号强度

频域：x 轴为频率、y 轴为信号强度（振幅）

时域信号 $\xrightarrow{\text{FT}}$ 频域信号

频域信号的优点：信号种类组成和贡献度大小一目了然（频率和振幅）

对 NMR 的脉冲信号（时域）做傅里叶变换 \rightarrow sinc function: $f(x) = \frac{\sin \pi x}{\pi x}$

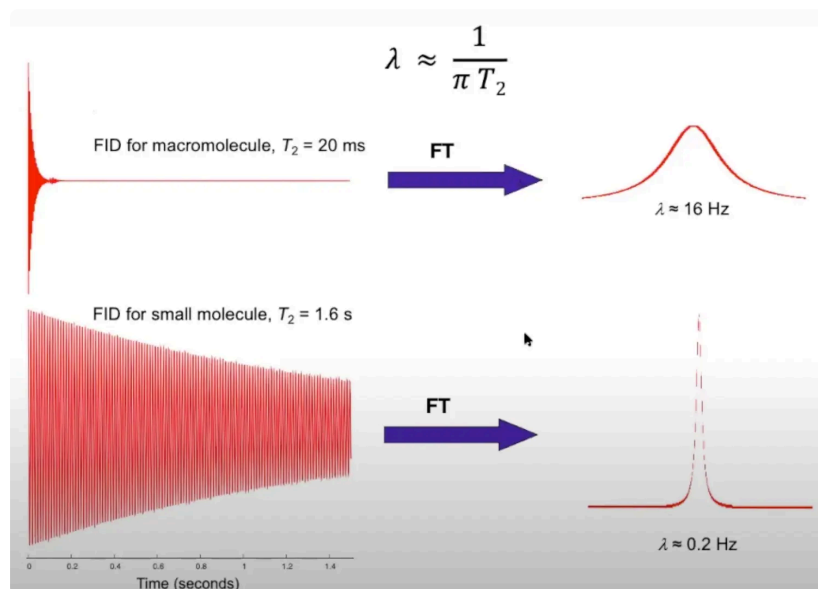


- 频域信号中，“中央明纹”信号远强于其他频段信号，意味着时域中的方波信号几乎只代表着频域中“中央明纹”处的那部分频率

为了让尽可能多种原子核被激发（不同环境的 ^1H 、 ^{13}C 等），希望中央明纹宽，因此需要脉冲信号窄而强，PW 小

• 弛豫时间

弛豫时间 T 决定核磁谱分辨率



λ 越小，峰窄且强 \rightarrow 分辨率高

样品分子量越大， T 越小， λ 越大；样品分子量越小， T 越大， λ 越小

\Rightarrow 核磁共振只能测小分子化合物

NMR 设备情况

NMR 工作频率： ^1H 核在其场强下的拉莫尔频率 ν

这是 NMR 设备最重要的参数，工作频率越高，灵敏度、分辨率越高

仪器价格随之越高，电磁脉冲的保护措施相应提高

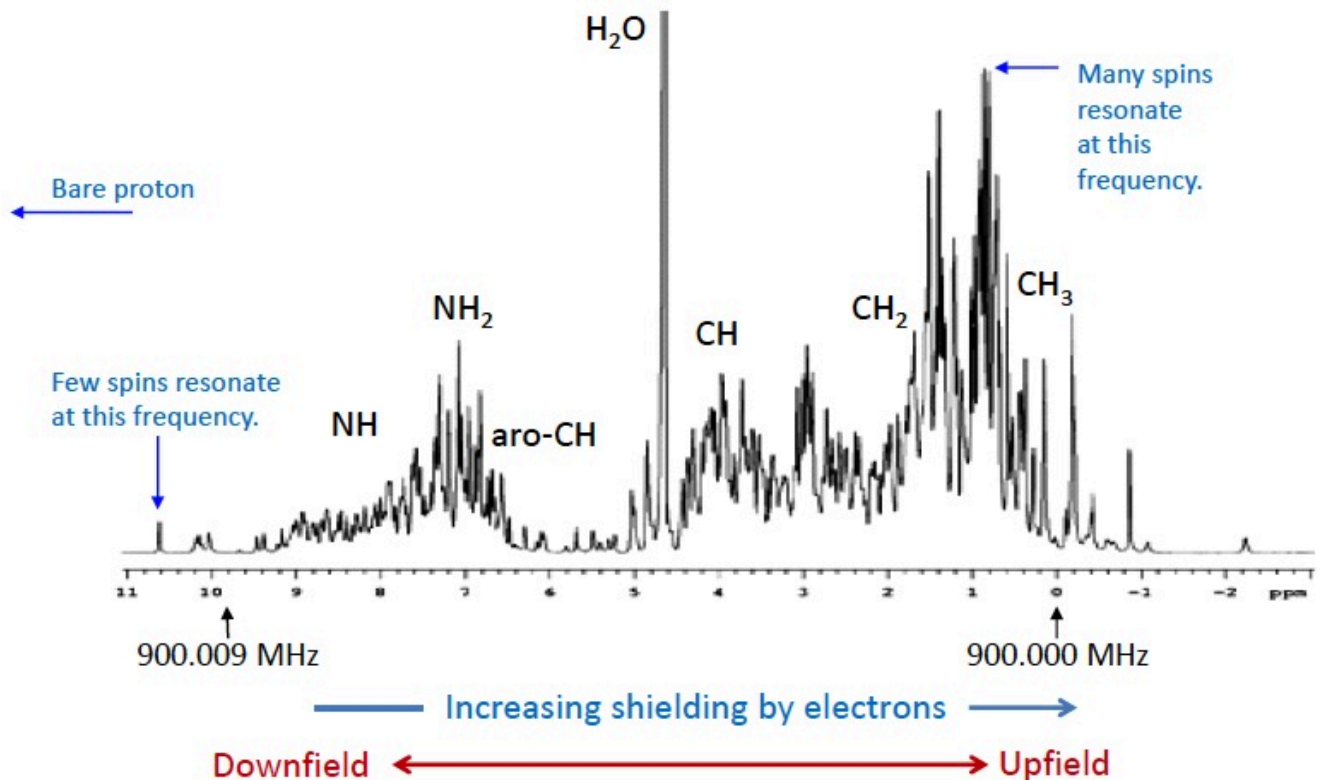
一维 ^1H NMR

• 化学位移 δ

零点定义：将四甲基硅烷 TMS 的化学位移定义为 0（四甲基硅烷的电子密度高，实测出的拉莫尔频率是相对而言最小的）

定义式: $\delta = \frac{V_{sample} - V_{TMS}}{V_{NMR}} \times 10^6$ (parts per million/ppm)

显然 $\delta_{TMS} = 0$



注: 1. 零点靠右 2. 右边是高场, 左边是低场 (这意味着化学位移越大越是低场) 3. 高场意味着电子密度大

• 影响化学位移的因素

同种同位素化学位移一样? 并不是

实测化学位移 (拉莫尔频率) 会受到原子核化学环境影响, 包括电子屏蔽、标量耦合、偶极耦合

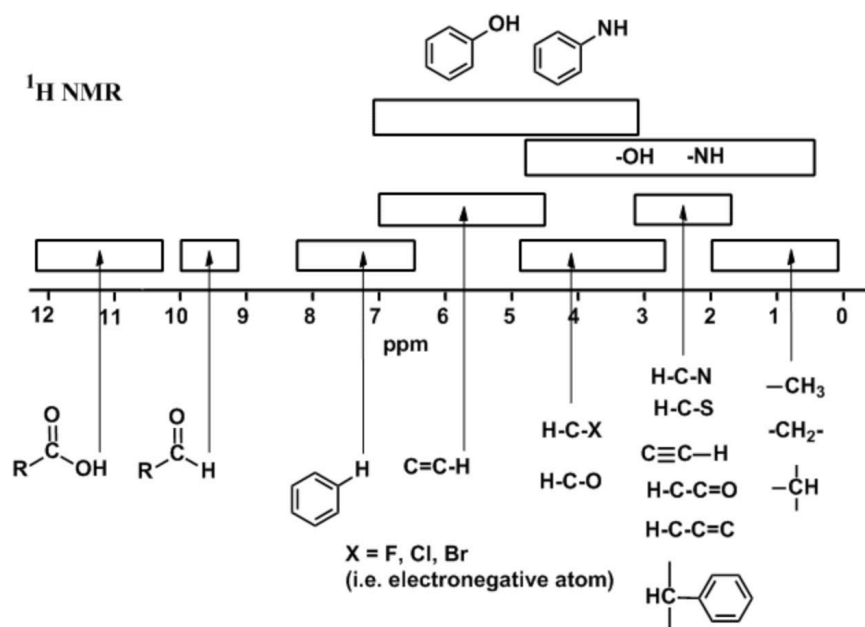
$$H = \underbrace{\sum_j \gamma B_0 (1 - \sigma_j) I_z^j}_{\text{Electron shielding}} + \underbrace{\sum_{j \neq k} 2\pi J_{jk} I_z^j I_z^k}_{\text{J coupling Through covalent bond (1-3)}} + \underbrace{\sum_{j \neq k} 2\pi D_{jk} I_z^j I_z^k}_{\text{Dipolar coupling Through space (~7\AA)}}$$

电子屏蔽 (化学位移的主要影响因素)

电子运动产生的磁场会抵消外加磁场

电子密度	电子屏蔽	化学位移
高	高	δ 小, NMR 谱线右移

影响H原子电子密度主要因素：诱导效应



注：苯环上氢是个例外，因为苯环形成电子环路进而感生磁场，在苯环外侧加强外加磁场，导致化学位移更高

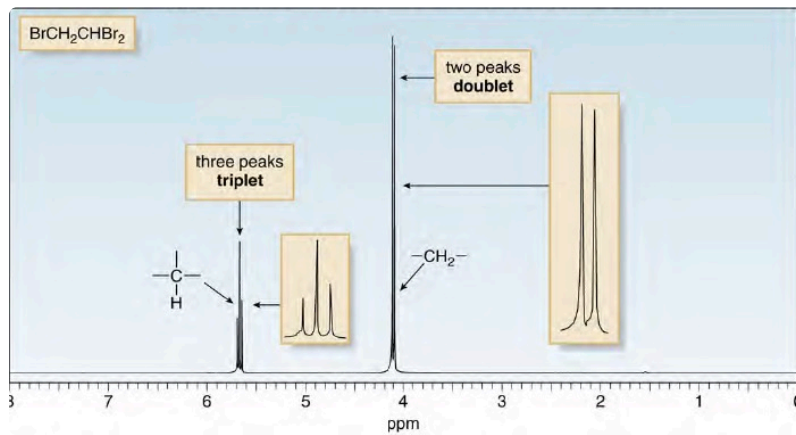
- ¹H 核磁峰的积分面积代表了地位等同的¹H 原子数比例

由于一般峰很窄，积分面积也可由峰高度等效

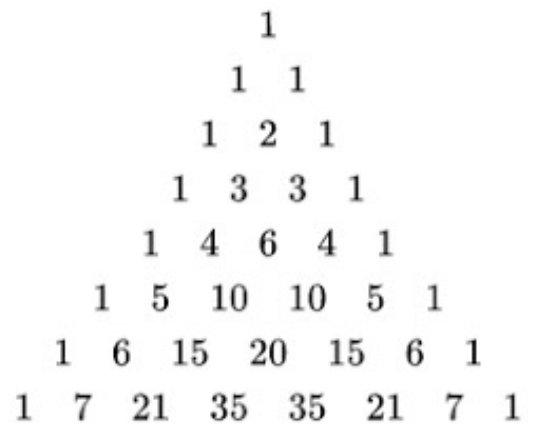
- ¹H 核磁峰的分裂

¹H 峰的分裂数 = 相邻碳氢原子数量 + 1

¹H 峰分裂后没格子风的高度符合帕斯卡三角规律

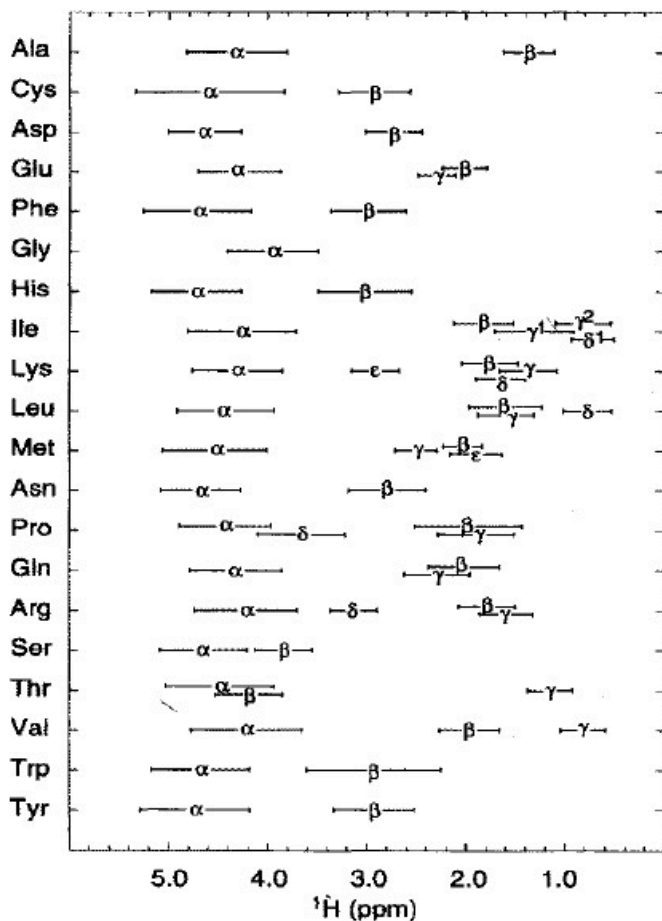


在(1,1,2)-三溴代乙烷中，1号碳上的氢峰会三分裂，2号碳上的氢峰会二分裂



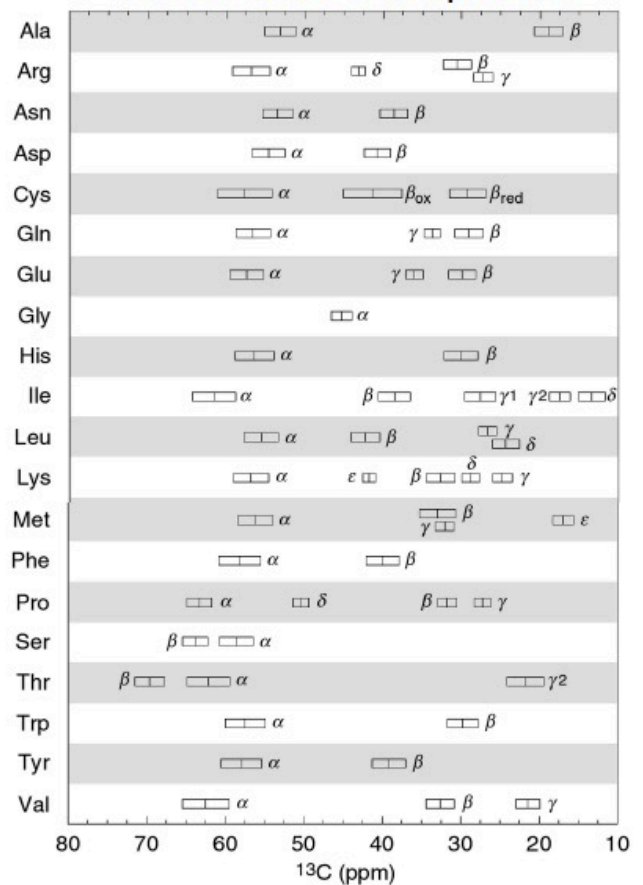
帕斯卡三角

● 氨基酸的核磁谱



氢谱（相对重要，可能要会看会分析）

¹³C chemical shifts in proteins



碳谱

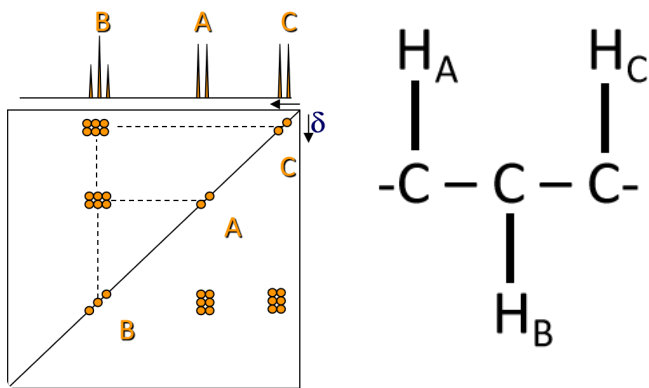
二维 NMR

由于蛋白质等生物大分子太过复杂，仅凭一维 NMR 不足以确定结构，因此引入另外两个参数

COSY 与 NOESY

COSY: Correlated Spectroscopy

标量耦合：三个以内共价键的耦合（相邻的 C、O、N 上的 H 才会在三键以内）

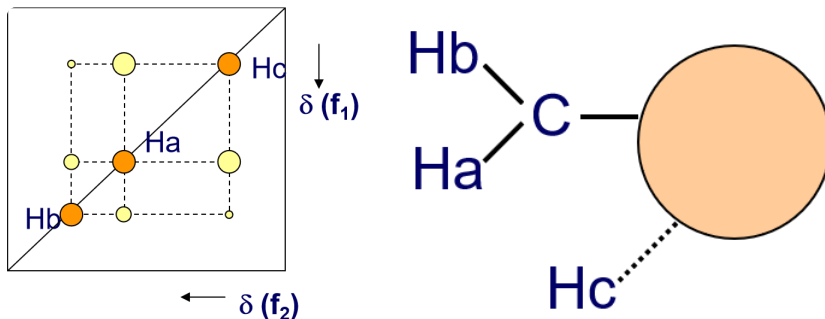


坐标轴绕右上角逆时针旋转
90°，这张图显示，BC、BA
间有COSY信号，意味着他们
在三键以内

二维 NMR-COSY 图沿对角线对称，图中一共有两种信号：自我耦合、三键之内耦合，自我耦合的信号都会在对角线上。

NORSY: Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

偶极耦合：空间上相近的同种原子核（比如说 H）相互干扰，信号强度 $\propto \frac{1}{r^6}$ ，且 $r \leq 6\text{\AA}$



蛋白质结构与 COSY、NOESY 谱

对角峰：每个氢原子对应一种对角峰

COSY 交叉峰： $C^{\alpha}H_i, NH_i$ （同一氨基酸内交叉），形成的图案也被称为指纹谱

NOESY 交叉峰： $NH_{i+1}, C^{\alpha}H_i$ 、 NH_i, NH_{i+1} （不同氨基酸间交叉），与空间结构相关

COSY、NOESY 谱按对角线各取一半，即得到包含全部信息的二维 NMR 谱图