

mgr Dariusz Gołowicz

Warszawa, 12.05.2022

Laboratorium Spektroskopii NMR

Centrum Nowych Technologii

Uniwersytet Warszawski

Autoreferat rozprawy doktorskiej pt.

**Novel methods for acquiring and processing NMR signals with combined sampling of Fourier and non-Fourier dimensions**

Promotor: dr hab. Krzysztof Kazimierczuk, prof. ucz

Tytuł w języku polskim: Nowe metody rejestracji i przetwarzania sygnałów NMR z połączonym próbkowaniem wymiaru Fourierowskiego i nie-Fourierowskiego.

Spektroskopia jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR) jest ważnym narzędziem w badaniach struktury i dynamiki cząsteczek oraz procesów/reakcji chemicznych. Do rozwiązania wielu problemów badawczych konieczna jest rejestracja serii widm NMR w funkcji wybranej zmiennej (np. czasu postępu reakcji, temperatury, długości trwania bloku sekwencji impulsowej). Utworzony przez daną zmienną pseudo-wymiar nie jest poddawany transformacji Fouriera (wymiar nie-Fourierowski), a jego analiza odbywa się najczęściej poprzez dopasowanie odpowiedniej funkcji do zmian intensywności/pozycji pików w kolejno rejestrowanych widmach. Wymiary nie-Fourierowskie są źródłem cennych informacji o badanej próbce, ale ich pomiary są bardzo czasochłonne, szczególnie kiedy konieczna jest rejestracja serii dwuwymiarowych widm NMR.

Głównym celem moich badań było rozwinięcie nowych metod pozwalających na efektywny pomiar różnych wymiarów nie-Fourierowskich. Celem była również prezentacja zastosowań opracowanych metod i porównanie ich z konwencjonalnym podejściem do badania wymiarów nie-Fourierowskich. Opracowano metodę przemiatanego transferu koherencji (ang. SCoT - Swept Coherence Transfer) oraz przeplatane czasorozdzielczego niejednorodnego próbkowania (ang. interleaved TR-NUS).

Metoda przeplatane TR-NUS została opracowana z myślą o badaniu reakcji chemicznych i procesów z wysoką rozdzielczością czasową, przy użyciu kilku eksperymentów NMR (jedno i dwuwymiarowych) jednocześnie. W przeciwieństwie do klasycznego TR-NUS, losowe próbki sygnału są mierzone dla różnych eksperymentów NMR w trakcie trwającej reakcji zgodnie z odpowiednimi tablicami niejednorodnego próbkowania. Co istotne, próbki sygnału są zbierane

naprzemiennie dla różnych tablic próbkowania, a następnie grupowane w kategorii rodzaju eksperymentu i przetwarzane przy użyciu algorytmów oszczędnego próbkowania. Opracowana metoda przeplatanego TR-NUS została skutecznie zastosowana do monitorowania reakcji addycji aza-Michaela benzyloaminy i akrylamidu oraz monitorowania wzmocnienia sygnału w reakcji uwodornienia fenylopropiolanu etylu i 2-butyneanu etylu przy użyciu hiperpolaryzacji jądrowej.

W pierwszym przypadku udało się wykazać znaczną przewagę przeplatanego TR-NUS nad monitorowaniem przy użyciu konwencjonalnych widm 2D NMR w dokładności wyznaczania parametrów kinetycznych reakcji. W drugim przykładzie zastosowanie metody przeplatanego TR-NUS umożliwiło monitorowanie prowadzonej reakcji uwodornienia przy pomocy widm 2D NMR, której towarzyszyła gwałtowna zmiana amplitudy sygnałów NMR, związana ze wzmocnieniem hiperpolaryzacją jądrową.

Metoda SCoT została zaproponowana z myślą o pomiarze wymiarów nie-Fourierowskich, które są kontrolowane przez zmianę odpowiedniego parametru w sekwencji impulsowej. W metodzie SCoT, wymiar nie-Fourierowski jest związany z transferem koherencji. Wraz z kontrolowanym przemiataniem wybranego parametru sekwencji, rejestrowane są kolejne, losowe punkty z tablicy niejednorodnego próbkowania. Zmierzone dane są następnie odpowiednio przetwarzane przy pomocy algorytmów oszczędnego próbkowania. Opracowana metoda SCoT była z powodzeniem zastosowana do poprawy ilościowości w widmach  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC poprzez optymalizację transferu INEPT na przykładzie mieszaniny  $17\alpha$ -etynyloestradolu i 3-metoksy benzaldehydu, badania równowagi konformacyjnej białka SH3 G48A poprzez rejestrację bardziej szczegółowych profili CEST oraz poprawy procedury przypisania sygnałów  $^1\text{H}$  NMR w łańcuchach bocznych peptydu TAU domena-R4 poprzez przyspieszoną rejestrację krzywych transferu TOCSY.

W zaprezentowanych przykładach użycie metody SCoT pozwoliło kilkukrotnie skrócić czas pomiaru wymiaru nie-Fourierowskiego. Ponadto, na przykładzie rejestracji profili CEST wykazano, że w zbliżonym do konwencjonalnego podejścia czasie pomiaru, można uzyskać znacznie wyższą rozdzielczość w wymiarze nie-Fourierowskim.

Zaproponowane metody zostały wdrożone w postaci darmowego programu TReNDS (ang. Time-Resolved N-Dimensional Spectroscopy), który za pośrednictwem interfejsu graficznego pozwala na łatwą realizację pomiarów przeplatanego TR-NUS i SCoT na różnych spektrometrach NMR. Dodatkowo program umożliwia przetwarzanie rejestrowanych danych i wyświetlanie wyników w czasie rzeczywistym (na przykład w trakcie monitorowania reakcji chemicznej).

Opublikowano siedem prac związanych z tematyką rozprawy doktorskiej w czasopismach z listy JCR:

1. Gołowicz, D., Kaźmierczak, M., Kazimierczuk, K. Benefits of time-resolved nonuniform sampling in reaction monitoring: The case of aza-Michael addition of benzylamine and acrylamide (2021) *Magnetic Resonance in Chemistry*, 59 (3), pp. 213-220.
2. Romero, J.A., Kazimierczuk, K., Gołowicz, D. Enhancing benchtop NMR spectroscopy by means of sample shifting (2020) *Analyst*, 145 (22), pp. 7406-7411.
3. Gołowicz, D., Kasprzak, P., Kazimierczuk, K. Enhancing compression level for more efficient compressed sensing and other lessons from NMR spectroscopy (2020) *Sensors (Switzerland)*, 20 (5), art. no. 1325.
4. Gołowicz, D., Kasprzak, P., Orekhov, V., Kazimierczuk, K. Fast time-resolved NMR with non-uniform sampling (2020) *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 116, pp. 40-55.
5. Gołowicz, D., Kazimierczuk, K., Urbańczyk, M., Ratajczyk, T. Monitoring Hydrogenation Reactions using Benchtop 2D NMR with Extraordinary Sensitivity and Spectral Resolution (2019) *ChemistryOpen*, 8 (2), pp. 196-200.
6. Urbańczyk, M., Shchukina, A., Gołowicz, D., Kazimierczuk, K. TReNDS—Software for reaction monitoring with time-resolved non-uniform sampling (2019) *Magnetic Resonance in Chemistry*, 57 (1), pp. 4-12.
7. Gołowicz, D., Urbańczyk, M., Shchukina, A., Kazimierczuk, K. SCoT: Swept coherence transfer for quantitative heteronuclear 2D NMR (2018) *Journal of Magnetic Resonance*, 294, pp. 1-6.