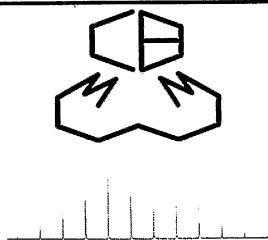

POLSKA AKADEMIA NAUK
CENTRUM BADAŃ MOLEKULARNYCH I
MAKROMOLEKULARNYCH
W ŁODZI
PRACOWNIA MAGNETYCZNEGO REZONANSU
JĄDROWEGO
90-363 ŁÓDŹ; UL. SIENKIEWICZA 112
TEL (0-42) 6803240
FAX (0-42) 684-71-26
E-MAIL; MAREKPOT@cbmm.lodz.pl



POLISH ACADEMY OF SCIENCES
CENTRE of MOLECULAR and
MACROMOLECULAR STUDIES
NMR LABORATORY
90-363 ŁÓDŹ;
SIENKIEWICZA 112 POLAND
TEL (0-42) 6803240
FAX (0-42) 684-71-26
E-MAIL; MAREKPOT@cbmm.lodz.pl

Laboratory equipped with BRUKER® spectrometers

12 kwietnia, 2017.

Prof. dr hab. Marek J. Potrzebowski

Opinia na temat pracy doktorskiej Mateusza Urbańczyka pt;

“Application of the sparse regularization in NMR Diffusometry measurements.”

Analiza złożonych mieszanin produktów naturalnych lub połączeń syntetycznych jest jednym z najbardziej wymagających i skomplikowanych zagadnień, z którymi mierzy się współczesna chemia analityczna. Na przestrzeni ostatnich lat zostały opracowane różne metodologie wykorzystujące szerokie spektrum technik instrumentalnych, umożliwiające określenie składu mieszanin z pominięciem etapu fizycznego rozdziału składowych. Jednym z najbardziej obiecujących i coraz częściej wykorzystywanych narzędzi, które spełnia powyższy warunek jest dyfuzometria NMR. Przedstawiona do oceny dysertacja Mateusza Urbańczyka ulokowana jest we współczesnym, ważnym i atrakcyjnym nurcie badań podstawowych obejmujących wykorzystanie zaawansowanych technik magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) oraz metod komputerowych.

Praca doktorska Mateusza Urbańczyka nie ma typowego układu jaki zwykle oczekiwany jest od tego typu opracowań. Nie ma wyodrębnionej części literaturowej, nie ma części zatytułowanej „Badania własne”, która recenzentowi umożliwia ocenę realnego wkładu pracy doktoranta, szczególnie przy realizacji projektów wieloautorskich. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim dysertacja może być przygotowana w nowej formule jako kompilacja opublikowanych artykułów. W takim przypadku kandydat przedkłada promotorom, oświadczenia wszystkich jej współautorów określające indywidualny wkład każdego z nich w jej powstanie. W przypadku gdy praca zbiorowa ma więcej

niż pięciu współautorów, kandydat przedkłada oświadczenie określające jego indywidualny wkład w powstanie tej pracy oraz oświadczenia co najmniej czterech pozostałych współautorów.

W pracy doktorskiej Mateusza Urbańczyka nie ma oświadczeń, więc nie można jej traktować jako kompilację opublikowanych prac. Kandydat proponuje formułę, którą można uznać za twór pośredni, strukturę hybrydową, rozprawę zawierającą elementy tradycyjnych regulacji i nowych przepisów. W nowatorskim formalizmie doktorant poszedł nawet nieco dalej nie umieszczając w dysertacji nazwiska promotora. Z pracy doktorskiej nie można się dowiedzieć kto był opiekunem naukowym w trakcie jej realizacji.

Z informacji zawartych w tezach wynika że praca była finansowana z czterech różnych źródeł, grantu Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej, projekt TEAM “Towards new applications of NMR spectroscopy in chemical and biomolecular structural studies”, Narodowego Centrum Nauki, grant PRELUDIUM “Sparse regularization in NMR Relaxometry” UMO-2014/13/N/ST4/04085, grant HARMONIA “Regularization algorithms for the processing of NMR spectra of metabolite mixtures” UMO-2013/08/M/ST4/00975 oraz grantu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, PBS2/A27/09/2013. Jest wysoce prawdopodobne, że gdyby zsumować budżet wszystkich projektów mielibyśmy do czynienia z jednym z najbardziej kosztownych doktoratów.

W części opisowej Mateusz Urbańczyk wprowadza czytelnika w zagadnienia związane z dyfuzometrią NMR. Omówienie to poprzedzone jest krótką kompilacją na temat podstaw spektroskopii NMR. Czytelnik dowiaduje się jak układają się stany energetyczne spinu w polu magnetycznym, co to jest przesunięcie chemiczne, sprzężenie spinowe, na czym polega zjawisko relaksacji, w jaki sposób transformacja Fouriera jest wykorzystywana w procesowaniu sygnału.

W zasadniczym fragmencie poświęconym zjawisku dyfuzji, wprowadzone są podstawowe pojęcia i definicje. Omówione są wybrane metody mierzenia współczynnika dyfuzji. Szczególna uwaga zwrócona jest na dyfuzyjny NMR. Przedstawione są podstawy metody, sposoby pomiaru oraz ograniczenia z nim związane. Mateusz Urbańczyk dyskutuje też problem odwrotnej transformaty Laplace’a (ILT), procedury numerycznej powszechnie stosowanej w pomiarach współczynników dyfuzji za pomocą spektroskopii NMR. Bardzo interesującym elementem opracowania jest rozdział poświęcony wielowymiarowej spektroskopii NMR. Rozpoczyna się od omówienia eksperymentu HSQC. Jego rozszerzeniem są trójwymiarowe eksperymenty dyfuzyjne oraz relaksacyjne, gdzie jednym z wymiarów jest wymiar Laplace’owski.

Esencją doktoratu Mateusza Urbańczyka są algorytmy matematyczne i procedury, które mogą być wykorzystane w numerycznej „obróbce” danych NMR-owych. Punktem wyjścia do dyskusji nowych rozwiązań metodologicznych jest omówienie klasycznej teorii próbkowania Nyquista-

Shannona. Teoria ta skonfrontowana jest z metodą Oszczędnego Próbkowania (Compressed Sensing, CS) twórczo rozwijaną przez dr hab. Krzysztofa Kazimierczuka. Omówiona jest koncepcja więzów rzadkości i jej zastosowanie do dyfuzyjnych pomiarów NMR na podobieństwo teorii CS. Mateusz Urbańczyk pokazuje możliwość połączenia regularyzacji Tikhonova z więzami rzadkości jako alternatywy dla teorii ILT. Podejście oparte o założenia regularyzacji Tikhonova oraz więzy rzadkości stanowiły podstawę do opracowania nowego algorytmu ITAMeD (Iteracyjny progowy algorytm dla zaników wielowykładniczych). Możliwości nowej procedury zostały przetestowane w relacji do znanych metod takich jak Maksimum Entropii (MaxEnt) oraz CONTIN. Poszerzając zakres stosowalności metody ITAMeD, doktorant rozwija strategię regularyzacji dopasowanej (Tailored norm) czyli procedury, która automatycznie dobiera balans między więzem rzadkości, a „gładkością” rozwiązania. Przedstawia algorytm, który przeprowadza regularyzację dla ILT z automatycznie dobieraną normą p oraz pokazuje potencjalne zastosowanie takiej regularyzacji w symulacjach próbek o różnej polidispersyjności. Nie jest dla mnie zaskoczeniem, że autorzy programu ITAMeD wykazują wyższość swojej metodologii nad dotychczas znanymi rozwiązaniami i programami. Dlatego z dużym zainteresowaniem przeczytałem pracę francuskich autorów, która ukazała się na początku roku 2017 (Afef Cherni, Emilie Chouzenoux and Marc-André Delsuc Analyst, 2017, 142, 772 – 779). Autorzy wprowadzając własną procedurę “Proximal Algorithm for L1 combined with MAXent prior” (PALMA) poddają krytycznej analizie program ITAMeD i tailored-ITAMeD. Do testów porównawczych Delsuc i współpracownicy dołączyli również program TRAIIn (K. Xu and S. Zhang, Anal. Chem., 2013, 86, 592–599). Jednym z zarzutów formułowanych przez francuskich badaczy w stosunku do procedur opisanych w pracy Mateusza Urbańczyka jest arbitralność wyboru parametru p (“...However, the choice of p is somewhat *ad hoc* and has to be adapted to each situation...”). Delsuc at al. podkreślają prostotę, wiarygodność i niezawodność swojej procedury (...“The PALMA algorithm was tested against ITAMeD,²⁵ tailored-ITAMeD²⁶ and TRAIIn²⁸ algorithms, using the same simulated data as above... In our hands, PALMA and TRAIIn present the best results in terms of faithfulness and robustness, in particular for polydisperse datasets, with TRAIN showing better results on the C2 dataset, while PALMA behaving better for data sampled with a small number of data points.”). Wykazują że jakość widm, ich rozdzielczość jest zdecydowanie lepsza gdy stosowany jest program PALMA (...“The quality of these results is in sharp contrast to equivalent analyses presented in the literature. The $\lambda = 1$ mode reproduces the classical MaxEnt regularisation²³ although in less processing time. In the $\lambda = 0$ mode, compared to the l_1 based ITAMeD approach,²⁵ the final resolution resulting from PALMA reconstruction is much higher, as observed in our simulations, in agreement with what has

been published...”). Jestem przekonany, że Mateusz Urbańczyk podejmie krytyczną dyskusję z tezami i konkluzjami sformułowanymi w pracy francuskich autorów. Ideą publicznej obrony tej pracy doktorskiej jest polemika z kontrargumentami.

W końcowej części dysertacji doktorant pokazuje zastosowania opracowanych procedur streszczając wyniki opublikowane w pracach stanowiących jego dorobek naukowy. Ciekawym podejściem metodologicznym jest zastosowanie dyfuzyjnych pomiarów NMR do monitorowania reakcji na przykładzie rozkładu heparyny przez enzym, heparynazę. Bardzo wartościowe są wyniki analizy widm 3D HSQC-iDOSY. Analizie poddano dwa rodzaje próbek. Pierwsza z nich składająca się z alaniny, cytrynianu, TMA oraz tauryny, jest prostym modelem płynu ustrojowego. Druga będąca mieszaniną kwercetyny oraz rutyny jest wyzwaniem dla dyfuzometrii NMR ze względu na zbliżoną strukturę obu związków i superpozycję pików, co jest dodatkowym utrudnieniem w analizie widma. Należy podkreślić, że zaproponowana metodologia w pełni potwierdza swą przydatność.

W dorobku publikacyjnym Mateusza Urbańczyka znajduje się sześć prac z czego cztery (poniżej) są podstawą pracy doktorskiej

1. M. Urbańczyk, D. Bernin, W. Kozminski, and K. Kazimierczuk, “Iterativa Thresholding Algorithm for Multiexponential Decay applied to PGSE NMR data,” *Anal. Chem.*, vol. 85, no. 3, pp. 1828–1833, 2013.

2. M. Urbańczyk and K. Kazimierczuk, “A method for joint sparse sampling of time and gradient domains in diffusion-ordered NMR spectroscopy,” in *Signal Processing Symposium (SPS) 2013*, , pp. 1–6, 2013.

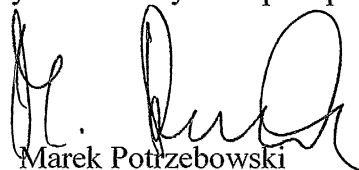
3. M. Urbańczyk, W. Kozminski, and K. Kazimierczuk, “Accelerating Diffusion- Ordered NMR Spectroscopy by Joint Sparse Sampling of Diffusion and Time Dimensions,” *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 53, no. 25, pp. 6464–6467, 2014.

4 M. Urbańczyk, D. Bernin, A. Czuron, and K. Kazimierczuk, “Monitoring polydispersity by NMR diffusometry with tailored norm regularization and moving-frame processing,” *Analyst*, vol. 141, no. 5, pp. 1745–1752, 2016.

Publikacje ukazały się w bardzo wymagających czasopismach o wysokim prestiżu w środowisku naukowym. We wszystkich tych pracach Mateusz Urbańczyk jest pierwszym autorem. W nieformalnym kodzie naukowym, pozycja ta jest uprzywilejowana i jest zarezerwowana dla głównego wykonawcy, często inicjatora idei. Szkoda, że w formule jaką wybrał kandydat do konstrukcji pracy doktorskiej i opisu badań ten element zaginął.

Po zapoznaniu się z dysertacją M. Urbańczyka proponuję aby pewne formalne uchybienia, związane z brakiem informacji o promotorze, czy okresie wykonywania doktoratu zostały uzupełnione w formie erraty.

Oceniając zawartość merytoryczną, jakość i poziom pracy naukowej uważam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia wymogi stawiane tego typu opracowaniom w Ustawie o stopniach i tytule naukowym z 14 marca 2003 r. (Dz. U. nr 65, poz 595). Uwzględniając powyższe fakty, wnioskuję o dopuszczenie Mateusza Urbańczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Marek Potrzebowski