

Lunedì 9/7/18

9-11: Introduzione agli operatori prodotto

G. Pileio, Department of Chemistry, University of Southampton

La dinamica degli spin nucleari è descritta da un insieme di oggetti matematici e regole che appartengono alle teorie quantistiche e che quindi coinvolgono e mescolano aspetti statistici e regole deterministiche. Di fondamentale importanza in questo ambito è il concetto di operatore densità che contiene l'informazione statistica di cui sopra e l'equazione di Liouville-von Neumann che invece descrive l'aspetto deterministico della dinamica degli spin.

In questa lezione introdurrò il concetto di operatore densità per un singolo spin- $\frac{1}{2}$ e la sua rappresentazione matriciale nota come matrice densità discutendo il significato delle sue componenti e l'equazione per espandere l'operatore densità in una serie di operatori di spin. Su queste basi costruirò gli operatori prodotto nella base dei quali verrà espanso l'operatore densità per sistemi con più di uno spin (con particolari esempi di sistemi contenenti due spin- $\frac{1}{2}$). Infine, introdurrò l'equazione di Liouville-von Neumann per discutere come predire la dinamica degli operatori prodotto (e quindi dell'operatore densità) durante intervalli di tempo in presenza dell'Hamiltoniana di sistema o durante impulsi a radiofrequenze, eventi che costituiscono i blocchi fondamentali per costruire sequenze di impulsi NMR.

11.30-12-30: Operatori prodotto: applicazioni a sequenze di impulsi

M. Piccioli, Centro Risonanze Magnetiche e Dipartimento di Chimica, Università di Firenze

Il formalismo degli operatori prodotto offre una descrizione quantomeccanica completa e rigorosa degli esperimenti NMR. Al contempo, ogni termine degli operatori prodotto ha un chiaro significato fisico; gli effetti di impulsi e delays sono descritti come semplici rotazioni ed i vari termini possono essere visualizzati attraverso un formalismo vettoriale. Inoltre, gli operatori prodotto si prestano ad una descrizione schematica che permette di individuare i termini significativi per l'esperimento in esame, offrendo una lettura semplificata dell'intero pattern di evoluzione del sistema di spin. A questo proposito si introdurrà il formalismo "ad albero" per la descrizione degli operatori prodotto.

Successivamente, dando per acquisite le regole di evoluzione dei vari termini degli operatori prodotto sotto l'effetto delle principali perturbazioni (impulsi, chemical shift, accoppiamento scalare..), si affronteranno le più comuni sequenze di impulsi bidimensionali, quali COSY ed HSQC, e si osserveranno in dettaglio i più comuni building blocks di sequenze: spin echoes e creazione di coerenze a singolo e doppio quanto.

14.30-15-30: Algebra di sequenze di impulsi

M. Piccioli, Centro Risonanze Magnetiche e Dipartimento di Chimica, Università di Firenze

Definite tutte le regole di evoluzione ed i principali building blocks delle sequenze, lo schema può essere ulteriormente semplificato utilizzando una vera e propria algebra delle sequenze di impulsi, con la quale ogni termine che evolve in una sequenza può essere analizzato singolarmente ed in modo immediato.

Questa chiave di lettura ci permette di scomporre sequenze di impulsi multidimensionali in blocchi relativamente semplici da studiare, di modificare il design di una sequenza di impulsi, di minimizzare la durata complessiva dell'esperimento e di utilizzare il minimo numero di impulsi necessario.

15.30-17.00: Esercizi

M. Piccioli, Centro Risonanze Magnetiche e Dipartimento di Chimica, Università di Firenze

Martedì 10/7/2018

9-11: Comprendere una sequenza di impulsi

D. Cicero, IRBM Sci Pk SpA e Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Le sequenze di impulsi, che costituiscono il programma che definisce un esperimento NMR, sono costruite a partire da un numero limitato di elementi semplici o "building-blocks". Riconoscere questi elementi può aiutare a comprendere come funziona una sequenza di impulsi e semplifica molto nel caso di voler affrontare un'analisi dettagliata. Le nuove sequenze di impulsi si disegnano abitualmente unendo questi building-block.

In questa lezione analizzeremo soltanto gli elementi che si usano nelle sequenze per l'NMR in stato liquido per sistemi accoppiati scalarmente. Considereremo un sistema formato da due spin $\frac{1}{2}$ accoppiati. Inizieremo con un veloce ripasso del metodo degli operatori prodotto, che utilizzeremo per descrivere ogni building-block, e cercheremo di scoprire quanti più building-blocks sia possibile. Infine, faremo due esempi di sequenze di complessità media e alta e analizzeremo come funzionano.

11.30-12.30: Riepilogo dei concetti di base per NMR allo stato solido

R. Gobetto, Dipartimento di Chimica e NIS Centre, Università di Torino

Nella lezione si analizzano le cause che provocano l'allargamento di banda nei solidi rispetto alla soluzione e le differenze tra spettri NMR di cristalli singoli e di polveri. Successivamente si presentano le tecniche di alta risoluzione per nuclei rari (es. ^{13}C): Disaccoppiamento ad alta potenza, rotazione all'angolo magico, Cross Polarization Magic Angle Spinning (CPMAS). Verrà analizzato l'effetto della rotazione all'angolo magico su nuclei abbondanti (es. ^1H) Infine verranno presentate tecniche di spectral editing su nuclei rari e tecniche di alta risoluzione su nuclei abbondanti.

14.30-15.45: Applicazioni allo studio di piccole molecole in soluzione

A. Mucci, Dipartimento di Scienze Chimiche e Geologiche, Università di Modena

Verrà trattato l'approccio all'identificazione di una molecola organica di piccole dimensioni, con gli esperimenti 1D e 2D (COSY, TOCSY, HSQCeditati, HMBC e NOESY). si tratterà di casi di simmetria molecolare, confronto tra esperimenti simili, scelta dei parametri. cenni a tecniche selettive e all'identificazione delle piccole molecole in miscele complesse.

15.45-17: Metodi FAST per l'acquisizione di spettri NMR

F. Benevelli, Bruker Italia

Durante la lezione si presenteranno alcuni dei principali metodi di acquisizione veloce sviluppati negli ultimi anni. In particolare si discuteranno strategie basate sull'uso dei gradienti, sull'ottimizzazione del relaxation delay, sull'applicazione di impulsi selettivi, su alternative alla trasformata di Fourier nelle dimensioni indirette e infine sul esperimenti con multireceiver.

Mercoledì 11/7/18

9-11: Iperpolarizzazione tecniche e applicazioni

E. Cavallari, Centro di Imaging Molecolare e Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute, Università di Torino

L'iperpolarizzazione è un metodo che permette di superare i limiti legati alla bassa sensibilità della risonanza magnetica 'classica'.

L'aumento di segnale ottenuto permette la visualizzazione *in vivo* di processi metabolici in tempo reale (es. è possibile osservare l'attività metabolica di specifici enzimi).

Dal punto di vista delle future applicazioni cliniche, questa strategia comporta una notevole innovazione rispetto alle metodologie attualmente utilizzate per rilevare cambiamenti anatomici macroscopici.

Questa lezione illustrerà le principali tecniche utilizzate per l'ottenimento della iperpolarizzazione nucleare: DNP (Dynamic Nuclear Polarization), PHIP (ParaHydrogen-Induced Polarization) e SEOP (Spin-Exchange Optical Pumping).

Ripercorrendo l'evoluzione di questa metodologia, verranno evidenziate le differenze e le peculiarità delle diverse strategie, nonché i risultati già raggiunti e le prospettive future.

11.30-12.30: Studi dinamici (moti molecolari) in soluzione

D. Cicero, IRBM Sci Pk SpA e Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, Università di Roma Tor Vergata, Roma

In questa lezione affronteremo il collegamento tra rilassamento del segnale NMR e la presenza di moti molecolari in soluzione. Si parte dall'analisi della natura del rilassamento, i vari meccanismi che contribuiscono ad esso, e le funzioni che si sono sviluppate per quantificare il loro comportamento: funzioni di autocorrelazione, la densità spettrale e i tempi di correlazione. Analizzeremo i contributi della precessione di spin e del moto molecolare su queste funzioni, e l'effetto che le fluttuazioni di campo che ne conseguono ha sui meccanismi di rilassamento. Definiremo la velocità delle transizioni che causano il rilassamento e come si correlano con le funzioni prima definite. Infine, rivolgeremo l'attenzione ai sistemi eteronucleari, in particolare il sistema H-N, che risulta il più utilizzato per studiare i moti molecolari di proteine in soluzione, presentando qualche esempio di studio di rilassamento su sistemi di interesse biologico.

12.30-15.30: Misure di diffusione in soluzione

R. Esposito, Dipartimento di Scienze Meiche e Biologiche, Università di Udine e New York University Abu Dhabi - UAE

La lezione tratterà le misure di diffusione in soluzione a partire dagli esperimenti storici con impulsi di gradient campo (PGF NMR) applicati alle sequenze spin eco. Successivamente verranno analizzate le sequenze in dettaglio, sottolineando il concetto e l'importanza dell'eco stimolata. Verranno poi illustrati i moderni esperimenti DOSY con gli accorgimenti sperimentali per la correzione di artefatti da correnti parassite dei gradienti e da effetti di convezione. Infine verranno descritte le applicazioni pratiche con particolare riguardo agli studi su proteine, ricordando gli effetti dello scambio chimico.

15.30-17: Studi dinamici allo stato solido

M. Geppi, Dipartimento di Chimica e Chimica Industriale, Università di Pisa

In questa lezione saranno presentate le basi teoriche, le tecniche sperimentali e di analisi dei dati necessarie per ottenere informazioni sulla dinamica molecolare in fasi solide da esperimenti NMR a stato solido.

Inizialmente saranno discusse le tipologie di moti in grado di influenzare i parametri nucleari misurabili mediante NMR, con particolare attenzione alle geometrie dei moti ed ai loro tempi caratteristici, ed alla loro classificazione nei regimi lento, intermedio e veloce.

Saranno poi mostrati i diversi possibili approcci sperimentali per lo studio dei moti molecolari: analisi della forma di riga in spettri ad alta risoluzione e statici per investigare l'effetto dei moti molecolari sulle varie interazioni nucleari (schermo chimico, dipolare e quadrupolare), studio dei processi di scambio mediante tecniche 1D e 2D, analisi dei vari tipi di tempi di rilassamento (T_1 , T_2 , $T_{1\rho}$).

I vari casi saranno discussi con l'ausilio di esempi di applicazione a varie categorie di sistemi (molecole organiche a basso-medio peso molecolare, polimeri, modelli di membrane, zeoliti, ecc.) e introducendo alcuni cenni degli aspetti teorici necessari a comprendere: il modo in cui possono essere modellizzati i moti molecolari, il funzionamento degli esperimenti, la dipendenza delle osservabili sperimentali dai moti e le modalità di trattamento dei dati sperimentali per ottenere informazioni dinamiche.

Giovedì 12/7/18

9-11: NMR allo stato solido in bassa risoluzione

M. Geppi, Dipartimento di Chimica e Chimica Industriale, Università di Pisa

In questa lezione verranno presentate tecniche NMR a stato solido applicate in condizioni "statiche", cioè senza far ricorso alla tecnica di Magic Angle Spinning (MAS) per eliminare la componente anisotropa delle varie interazioni nucleari. In queste tecniche, spesso applicate a campi magnetici esterni poco intensi, si opera in condizioni di risoluzione spettrale bassa (o del tutto assente), andando a determinare parametri nucleari diversi dal chemical shift isotropo, come le anisotropie di alcune interazioni di nuclei rari o i tempi di rilassamento di nuclei abbondanti.

Saranno discussi i casi in cui queste tecniche possono fornire informazioni importanti e comunque complementari rispetto a quelle, più note e più "moderne", in alta risoluzione.

Saranno illustrati le tipologie di strumenti impiegati e le loro peculiarità, nonché alcuni principali metodi basati sullo studio di nuclei abbondanti: 1) analisi di FID "on resonance"; 2) misura di tempi di rilassamento spin-reticolo (T_1 e $T_{1\rho}$), anche mediante tecniche Fast Field Cycling; 3) esperimenti tipo Goldman-Shen, che sfruttano il fenomeno della spin diffusion.

I vari metodi saranno descritti fornendo i concetti teorici basilari che consentano di comprendere il funzionamento e l'applicabilità, e facendo riferimento ad applicazioni su vari tipi di sistemi (farmaci, materiali polimerici e ibridi, ecc.).

11.30-12.30: Applicazioni allo studio di piccole molecole allo stato solido

M.R. Chierotti, Dipartimento di Chimica e NIS Centre, Università di Torino

Verranno presentate le informazioni strutturali che possono essere ottenute nello studio delle piccole molecole e le tecniche necessarie per estrarle. Particolare attenzione verrà data ai seguenti parametri strutturali: numero di molecole indipendenti, disordine, impaccamento cristallino, etc. esaltando la complementarità con la diffrazione di raggi X. Saranno parte fondamentale anche lo studio delle interazioni deboli e l'approccio di NMR crystallography per la risoluzione di struttura di polveri microcristalline combinando raggi X da polveri, NMR allo stato solido e calcoli DFT.

14.30-15.30: Stato Solido: nuclei quadrupolari

M.R. Chierotti, Dipartimento di Chimica e NIS Centre, Università di Torino

La lezione tratterà i metodi per l'acquisizione di spettri di nuclei quadrupolari allo stato solido. Un'introduzione sull'Hamiltoniano quadrupolare permetterà di capire quali sono i parametri che influenzano la larghezza di riga e la loro dipendenza dal numero di spin, dall'orientazione del tensore e dalla simmetria del sito. Di seguito verranno illustrati gli effetti del primo e secondo ordine sullo spettro e le principali tecniche di acquisizione: dalla quadrupolar echo all'eccitazione selettiva della transizione centrale per rimuovere gli effetti del primo ordine e dalla spin echo alle tecniche più complesse come DOR, DAS, MQMAS e QCPMG per rimuovere gli effetti del secondo ordine.

15.30-17: Tecniche NMR per lo studio di macromolecole

M. Fragai, Centro Risonanze Magnetiche e Dipartimento di Chimica, Università di Firenze

Lo sviluppo delle tecniche di risonanza magnetica accompagnato dalla costante evoluzione delle metodiche di arricchimento isotopico di biomolecole, permettono oggi la caratterizzazione di sistemi di interesse biologico sempre più complessi. Nell'ambito della lezione verranno illustrati alcuni esempi significativi derivanti dall'attività di ricerca condotta sia mediante tecniche NMR in soluzione che di stato solido. In particolare verranno trattati esempi relativi: i)

allo studio dell'attività collagenolitica delle metalloproteinasi di matrice; ii) alla caratterizzazione di enzimi e proteine immobilizzate su matrici solide; iii) allo studio di proteine coniugate con polisaccaridi, polimeri sintetici e nanoparticelle.

Venerdì 13/7/18

9-11: Riepilogo dei concetti di base diffusion-MRI – MRS

A. Fringuello Mingo, Bracco Imaging s.p.a.

La tecnica di Risonanza Magnetica per Immagini (RMI o MRI) viene comunemente utilizzata in clinica per produrre immagini ad alta definizione del corpo umano. La scoperta e la successiva introduzione nella pratica clinica dell'imaging mediante Risonanza Magnetica ha profondamente modificato ed ampliato la diagnostica per immagini. L'MRI rappresenta infatti una metodica non invasiva e sostanzialmente sicura per il paziente poiché utilizza campi magnetici, quindi completamente priva di radiazioni ionizzanti, ed inoltre si basa sul principio fisico di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), ossia sulle proprietà fisiche dell'atomo di idrogeno sottoposto a campi magnetici ed impulsi a radio-frequenza. Nella lezione si affronteranno le seguenti tematiche: localizzazione spaziale (i.e. frequency e phase encoding), i principi dello spazio k, la slice selection, imaging 3D, la diffusione ed alcuni principi introduttivi alle tecniche di trattografia e di spettroscopia localizzata.

11.30-12.30: Agenti di contrasto

E. Terreno, Centro di Imaging Molecolare e Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute, Università di Torino

Sebbene uno dei vantaggi della risonanza magnetica per immagini (MRI) è quello di poter generare immagini ad alto contenuto diagnostico sfruttando il contrasto endogeno tra i protoni dell'acqua tra i tessuti sani e quelli malati, circa il 40% degli esami clinici richiedono la somministrazione di un mezzo di contrasto al fine di aumentare ulteriormente la capacità diagnostica della tecnica.

In questa lezione saranno presentate e descritte le più importanti classi di agenti di contrasto per MRI: agenti T₁, agenti T₂, agenti CEST (Chemical Exchange Saturation Transfer), agenti contenenti ¹⁹F e agenti iperpolarizzati.

Per ogni classe di composti, saranno discussi i meccanismi di generazione del contrasto, verranno mostrate alcune strutture rappresentative e saranno presentati alcuni esempi applicativi.