



SVENSKT NMR-CENTRUM VID GÖTEBORGS UNIVERSITET

Verksamhetsrapport 2015

Göran Karlsson
Föreståndare

Sammanfattning

Under 2015 har Svenskt NMR-centrum gett stöd till drygt 100 projekt. Projekten fördelas på ett 60-tal forskare (PIs) från Göteborgs universitet samt andra nationella och internationella universitet. Ett 10-tal användare från industri eller annan icke-akademisk organisation har utnyttjat forskningsinfrastrukturen. Användare har fått stöd efter behov, och inom de applikationsområden som forskningsinfrastrukturen erbjuder. NMR-utrustningen har använts under 1120 dygn och den effektiva användningen har ökat jämfört med föregående år.

Svenskt NMR-centrum har organiserat diskussionsmöten för lokala användare samt en flertal nationella och internationella workshops. Verksamheten vid forskningsinfrastrukturen har presenterats vid ett 10-tal inbjudna seminarier, både nationellt och internationellt.

De vetenskapliga resultaten presenteras i 28 granskade artiklar i internationella tidskrifter. Omsättningen har varit 10 MKr och gav ett resultat på 345 kr.

Summary

In 2015, the Swedish NMR Centre provided support for more than 100 projects. The projects were requested by ca 60 researchers (PIs) from University of Gothenburg and other national and international universities. Ca 10 users from industry or other non-academic organization has used the research infrastructure. Support has been provided according to the need of the user, and within the areas of application supported by the research infrastructure. The NMR equipment has been used for 1120 days and the effective use has increased compared to the previous year.

The Swedish NMR Centre has organized local users discussions meeting and several national and international workshops. The activity at the research infrastructure has been presented at ca 10 invited national and international seminars.

The scientific results were published in 28 peer-reviewed articles in international journals. The turnover was 10 MSEK and the result was 345 kSEK.

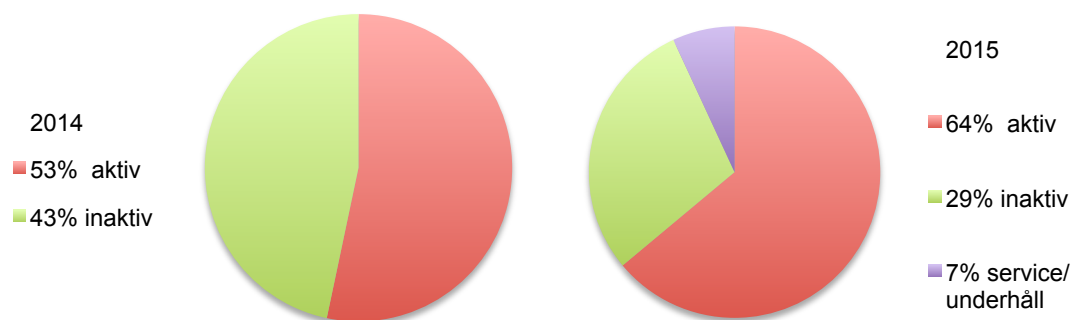
Innehållsförteckning:

Sammanfattning	3
Summary	3
Innehållsförteckning	4
Instrumentanvändning	4
Applikationsområden	5
Publikationer	8
Outreach och övriga aktiviteter	8
Förändring i instrumentering	9
Finansiering och ekonomi	9
Bilagor	
1. Publikationslista för 2015	11

Instrumentanvändning:

Den totala, bokade användningen av *alla* NMR-instrument under 2015 är ca 1120 dygn eller 44% av året. Det är i paritet med den bokade användningen 2014 (-3%). Alla instrument används dock inte i samma omfattning och därför görs nedan en mer specifik analys av olika instrumentgrupper. För vissa instrument avviker även bokad tid från aktivt använd tid, och därför redovisas även den aktivt använda tiden när det är relevant. Så visar t ex den *aktivt* använda tiden på högfältsinstrumenten en kraftigt ökad användning, från 584 dygn 2014 till 700 dygn 2015.

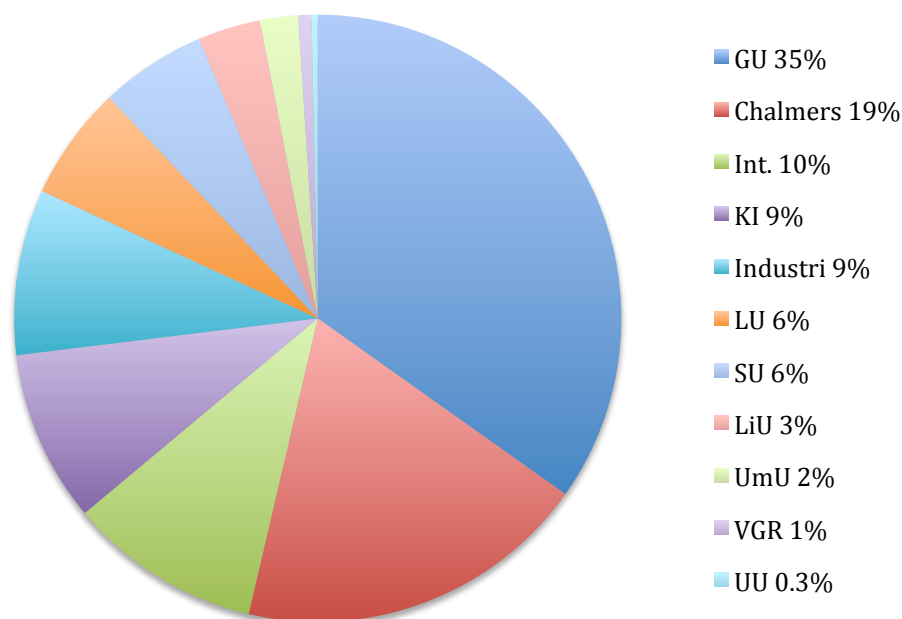
Högfältsinstrumenten (800 MHz och 900 MHz) har använts i jämn och stor omfattning under året. 900 MHz-instrumentet saknar provväxlare, men har använts effektivt 65% (bokad 75%) under året. Den effektiva användningen av de två 800 MHz-instrumenten, båda med provväxlare, har varit 62% (bokad 65%) respektive 64% (bokad 62%). Siffrorna visar tydligt effekten av att mer krävande experiment utförs på 900 MHz-magneten, med åtföljande manuell interaktiv kontroll. Jämfört med 2014 är ändå användningen på samtliga dessa tre instrument högre och total användningsgrad har gått upp ca 10%.



Figur 1. Aktiv användning av högfältsinstrumenten 2014 och 2015. För 2014 ingår tid för service och underhåll i inaktiv tid.

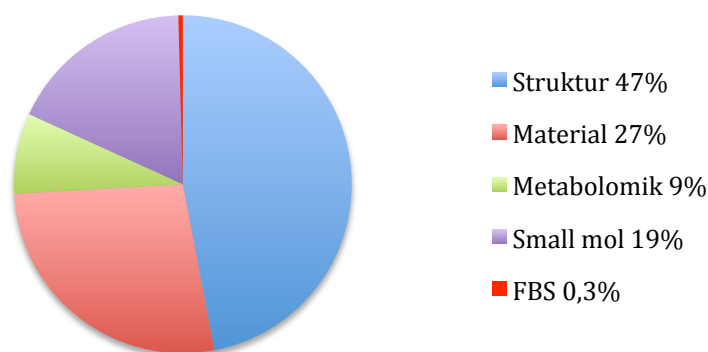
Lågfältsinstrument med specifika tillämpningar, dvs 600#1 och 600#3, har använts i nästan samma omfattning som högfältsinstrumenten. 600#1 har varit bokad 229 dagar för MAS-experiment och 600#3 har varit bokad 135 dagar för diffusionsexperiment. Båda dessa instrument, och särskilt 600#3, har under någon period stått stilla i väntan på service. Under hösten uppdaterades 600#3 till en modern Bruker-spektrometer med utrustning för att mäta avancerad diffusion och micro-imaging. Väsentligt högre användningsgrad förväntas 2016. Användning av 600#2 och 500 MHz-magneten har varit låg och uppgår till 17 resp 14 dagar.

Av den totala användningen är drygt 50% lokal användning i Göteborg (GU eller Chalmers). Internationella användare utgör därefter största användargrupp (10%), medan övriga svenska universitet tillsammans med industri utgör ca 35% (Figur 2). Här finns nästan samtliga större svenska universitet och högskolor representerade. Totalt har ett 60-tal enskilda forskargrupper utnyttjat Svenskt NMR-centrum. Bland de företag som behövt Svenskt NMR-centrum hör bl a AkzoNobel, AstraZeneca, IRL AB, SARomics Biostructures AB, Medivir, Christiansen AB och Swerea IVF.



Figur 2. Total användning av instrumenttid per universitet

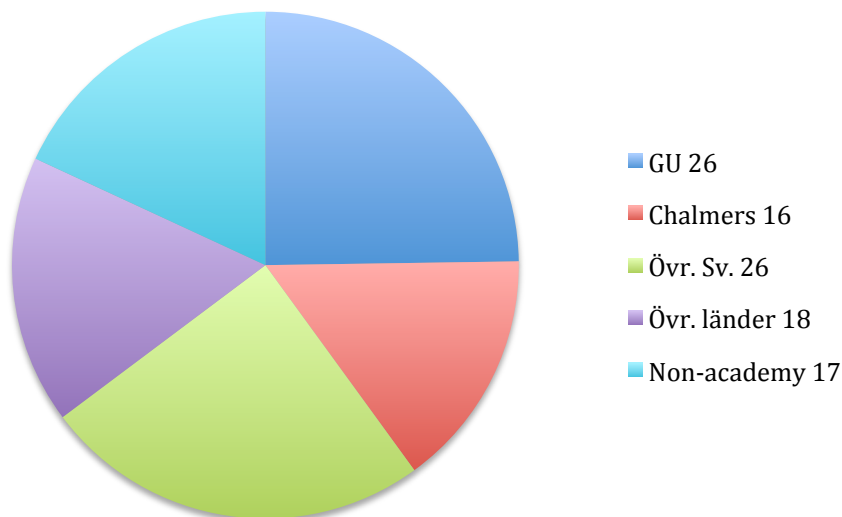
Sett till användningstidens fördelning per applikationsområde så dominerar strukturbiologi stort (47%) följt av materialvetenskap (27%) och små molekyler (18%). Metabolomik har utgjort en mindre del av spektrometertiden (9%). Man bör då ha i åtanke att den experimentella NMR-tiden är den överlägset minsta delen av ett metabolomikprojekt. Under 2015 har fragmentbaserad screen efterfrågats i liten omfattning, totalt 99 h, vilket är mindre än 0.5% av användningen.



Figur 3. Fördelning av spektrometertid per applikationsområde.

Applikationsområden

Under 2015 har aktivitet funnits inom mer än 100 projekt inom de olika applikationsområdena, och med olika grad av stöd från forskningsinfrastrukturen. Antalet projekt är relativt jämnt fördelat mellan lokal, nationell och internationell akademisk användning, samt icke-akademiska användare (Figur 4).



Figur 4. Antal projekt lokalt, nationellt, internationellt och industri.

Under året har 3.25 1:e forskningsingenjörer varit aktiva. Fördelningen på applikationsområden har resurserna fördelats enligt tabell 1. Två nya anställningar av 1:e forskningsingenjörer har gjorts, med huvudsaklig tillämpning inom NMR-spektroskopi (små molekyler/strukturbiologi) respektive metabolomik. Anställningarna har påbörjats under 2016.

Tabell 1. Stöd per applikationsområde

Strukturbiologi	1.4
Metabolomik	0.7
Små Molekyler	0.2
Materialvetenskap	0.25
Kemisk biologi	0.01
Administration	0.1
<u>Metod & kompetensutveckling</u>	<u>0.59</u>
Totalt	3.25

Fördelning av projekt per applikationsområde (Figur 5) avspeglar i någon mån fördelningen i tid per applikationsområde (Figur 3).

Strukturbiologi

Inom applikationsområdet strukturbiologi finns aktivitet inom 41 separata projekt och på nivå som varierar från tillgång till experimenttid till analys av NMR-spektra och strukturbestämning. Under året har 12 projekt avslutats. Tre sekventiella tillordningar har genomförts och 2 strukturer deponerats i pdb-databasen. Ytterligare två strukturer har färdigställts och avvaktar deponering. Ett intressant exempel inom strukturbiologi är projektet som genomfördes tillsammans med Universitetet i Oslo. Proteinet LcnAim, immunitetsproteinet mot lactococcin A, kan inte produceras i *E. coli*. Inmärkt protein producerades därför cell-fritt, NMR-experiment utfördes med NUS-teknik och strukturbestämning gjordes på

traditionellt sätt. Nio artiklar med anknytning till NMR-centrum har publicerats under året.

Metabolomik

Inom metabolomik finns under 2015 aktivitet inom 28 projekt, varav 9 har avslutats under året. Samtliga projekt omfattar datainsamling, men även experimentell design (3 projekt), provberedning och analys har genomförts i de flesta projekt. Totalt har experimentella data från ca 1650 prover insamlats. Mycket arbete har lagts ned på att optimera flödet av prover, som nu inkluderar (semi)-automatisk provberedning, NMR-experiment och dataanalys. En artikel har publicerats under året.

Små molekyler

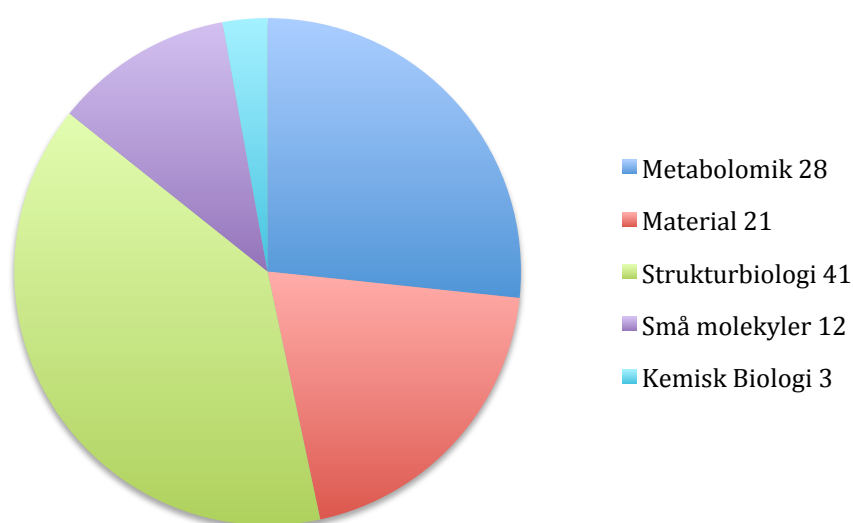
Inom applikationsområdet små molekyler har särskild omsorg lagts vid att tillgängliggöra instrumentering för nya användare från Chalmersområdet. NMR på små molekyler kan spänna från analys av naturliga metaboliter till undersökning av syntesprodukter från organisk kemi. Projekt med industrianknytning har också förekommit. Totalt finns aktivitet inom 12 olika projekt under perioden, och med stor variation av använd spektrometertid. Under året har 8 artiklar publicerats.

Materialvetenskap

Inom området materialvetenskap finns aktivitet inom 21 projekt att redovisa, huvudsakligen med användare från Chalmers eller med användare från industri. NMR har utförts på fasta material, till exempel cement, silica och cellulosa. MAS har använts för att bestämma koordineringen av till exempel Bor i fett. Kristallinitet samt bundna och absorberade substanser har studerats med hjälp av olika polarisationsöverföringar under MAS. Polydispersitet av olika material har bestämts med hjälp av diffusion. 10 artiklar har publicerats under 2015.

Kemisk biologi – fragmentbaserad screen

De 3 projekt inom fragmentbaserad screen som finns att redovisa under 2015 är har efterfrågats av mindre företag. Lokalt, dvs inom Göteborgs universitet eller Chalmers, har detta inte efterfrågats.



Figur 5. Fördelning av projekt per applikationsområde.

Metod- och kompetensutveckling

Här kan bl a redovisas

- implementering av pulssekvenser, för små molekyler; ^1H perfect echo, ^{13}C zg z-restore spin echo, varianter av kvantitativt HSQCs, etc.
- implementering av pulssekvenser för makromolekyler; ^{13}C , ^{13}C 4D HMQC-NOESY-HSQC, ^{13}C , ^{15}N HMQC-NOESY-HSQC samt diagonalfri ^{13}C - ^{13}C 3D NOESY-HSQC.
- utveckling och karaktärisering av ny, ultrakänslig 3mm-prob.
- utveckling av en ny algoritm för processing och rekonstruktion av non-uniformly sampled (NUS) data
- optimering av targeted acquisition NUS (TA-NUS) för sekventiell tillordning av $\text{U}\{^2\text{H}, ^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}\}$ -märkta proteiner
- optimering av NUS för tillordning av metylgrupper i $\text{U}\{^2\text{H}, ^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}\}$ -märkta proteiner
- utveckling av standardiserade operativa procedurer (SOP) för metabolomik-prover
- implementering av CS-Rosetta vid strukturberäkningar
- implementering av pulssekvenser för tillämpningar inom materialvetenskap, särskilt för polarisationstransfer (CP, INEPT), återkoppling av heteronukleära dipolära kopplingar (R-PDLF) och saturation recovery spin-relaxation under MAS
- systematisk avsökning ("grid search") av parametrar för digital låskontroll
- implementering av internt LIMS-system (Confluence)

Publikationer

Under 2015 finns 28 publikationer (se appendix 1) som har medförfattare från NMR-centrum eller där NMR-centrum finns omnämnt i acknowledgement.

Outreach och övriga aktiviteter

Lokalt

NMR-centrum har bjudit in till diskussion i en lokal användargrupp vid fyra tillfällen (april, juni, oktober och december) och i denna gruppering också erbjudit en halvdags introduktionskurs (september) med fokus på automatisering.

Nationellt

-Tillsammans med Umeå-gruppen organiserades ett diskussionsmöte om metabolomik den 4 juni.

-Ett nationellt symposium för kvalitetskontroll av biobanksprover (metabolomik) organiserades den 19 november, med ett 25-tal deltagare från hela Sverige.

-Ett invigningssymposium för den nyinstallerade microimagingutrustningen organiserades den 8 december och attraherade ett 20-tal deltagare från hela Sverige.

Internationellt

-NMR-centrum (Pedersen) ledde en del av workshop om proteinproduktion, 4-12 augusti, i Jyväskylä, Finland. Deltagande utgör en aktivitet inom Nordic NMR Network.

-En workshop för strukturbiologi med ett 30-tal deltagare genomfördes under perioden 12-16 oktober. Även denna aktivitet genomfördes inom ramen för Nordic NMR Network, NMR for Life och SwedStruct. Under workshopen anordnades ett mini-symposium med fokus på "Molekylär Interaktion". Inbjudna talare var Alex Grishaev (NIH, USA) och Alexander Bonvin (Utrecht, Nederländerna).

Forskningsinfrastrukturen och dess verksamhet har presenterats i nationella och internationella sammanhang. NMR-centrum presenterades vid det nationella mötet för strukturbiologi i Tällberg, vid en hearing om proteinproduktion för strukturbiologi arrangerad av SciLifeLab i Stockholm samt vid NMR-symposium vid LuTH (Karlsson).

Internationellt har verksamheten presenterats genom föredrag vid Bruker pre-ENC meeting, Asilomar, USA, FinnBox meeting, Helsinki, 3e CCPN-konferensen, Buxton, UK, samt Bruker User Meeting, Ettlingen, Tyskland (Karlsson), Oslo Universitet (Pedersen), vid Workshop om diffusion, Karlsruhe Institute of Technology (Bernin), ISMAR 2015, Shanghai (Mayzel), vid HD3-2015-mötet, Kyoto, TRANSACT workshop, Brno och vid University of Leeds (Orekhov)

Verksamheten har också presenterats med poster vid ett flertal tillfällen (bl a Tällberg, EUROMAR, ISMAR, och Uppsala Metabolomics Meeting).

Förändring av instrumentering

Under 2015 uppgraderades 600#3 med en Bruker Avance III HD-konsol med två kanaler och ett avancerat microimaging-system med 3 st GRAD60-gradientförstärkare.

En BRAVO pipetteringsrobot (Agilent) levererades i december. Installation skedde 2016.

Ett avtal undertecknades tillsammans med AirLiquide avseende leverans och installation av ett återvinningssystem för heliumgas. Systemet omfattar rörledningar, ballong och kompressorer. Leverans och installation sker i Q1 och uppstart sker under Q2 2016.

Ansökningar och ekonomi

Ansökan om att bli SciLifeLab-satellit bifölls och från 2016 är svenskt NMR-centrum en del av SciLifeLab. Svenskt NMR-centrum var medsökande till VR/RFI om fortsatt stöd för SWEDSTRUCT (bifölls ej), NBILS (bifölls) och BBMRI (bordlagd).

Resultaträkning för verksamhetsåret redovisas i tabell 2. Utfallet är 345 kkr, vilket är mycket nära det budgeterade 350 kkr. Utfallet följer också budget relativt väl, med

smärre avvikelser. "Övrig drift" är dock missvisande pga omföringar i samband med tidigare riskbokningar, men ger inte påverkan på utfallet. Glädjande är att årets resultat medför att det ackumulerade resultatet för NMR-centrum inte längre är negativt.

Tabell 2.

Resultaträkning	Budget	Utfall	Anslag	Bidrag	Int
Bidrag	4 199	5 099	5 099		
Försäljning	450	562	462	100	
Interna bidrag	1 500	1 609	1508	97	3
Bidrag	3 800	6 799		6 799	
Finansiella intäkter	240	184		184	
Periodisering påg proj	-594	-3 414		-3 414	
Täckn. avs BF anlägg.	3 519	3 517		3 517	
Avsättn BF anlägg		-4 288		-4 288	
Intäkter	13 114	10 068	7 070	2 995	3
Lönekostnader	4 712	4 174	2 308	1 269	597
Förändr. semesterskuld	20	-24	-17	1	-8
Övr personalkost	120	100	57	43	
Övrig Drift	2 934	-72	2 233	-2 337	32
Indir kost int bidr			804	-186	-618
Lokalkostnader	1 845	1 841	1 153	688	
Finanisella kostnader		10	10		
Avskrivningar	3 484	3 694	177	3 517	
Kostnader	13 115	9 723	6 725	2 995	
Totalt		345	345	-0	

1. Zhu, W., G. Westman, and H. Theliander, *The molecular properties and carbohydrate content of lignins precipitated from black liquor*. *Holzforschung*, 2015. **69**(2): p. 143-152.
2. Zhu, W. and H. Theliander, *Precipitation of lignin from softwood black liquor: an investigation of the equilibrium and molecular properties of lignin*. *BioResources*, 2015. **10**(1): p. 1696-1714.
3. Wallin, M., et al., *Meso-ordered PEG-based particles*. *Langmuir*, 2015. **31**: p. 13-16.
4. Thorson, R.A., et al., *Intramolecular Halogen Bonding in Solution: ¹⁵N, ¹³C, and ¹⁹F NMR Studies of Temperature and Solvent Effects*. *European Journal of Organic Chemistry*, 2015. **2015**(8): p. 1685-1695.
5. Steglich, T., et al., *Bran particle size influence on pasta microstructure, water distribution and sensory properties*. *Cereal Chemistry*, 2015. **92**(6): p. 617-623.
6. Qu, X., et al., *Accelerated NMR Spectroscopy with Low - Rank Reconstruction*. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015. **54**(3): p. 852-854.
7. Nyandoro, S.S., et al., *N-Cinnamoyltetraketide Derivatives from the Leaves of *Toussaintia orientalis**. *Journal of natural products*, 2015. **78**(8): p. 2045-2050.
8. Niklasson, M., et al., *Fast and Accurate Resonance Assignment of Small-to-Large Proteins by Combining Automated and Manual Approaches*. *PLoS computational biology*, 2015. **11**(1): p. e1004022.
9. Kazimierczuk, K. and V. Orekhov, *Non - uniform sampling: post - Fourier era of NMR data collection and processing*. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 2015. **53**(11): p. 921-926.
10. Jansson, H., D. Bernin, and K. Ramsler, *Silicate species of water glass and insights for alkali-activated green cement*. *AIP Advances*, 2015. **5**(6): p. 167.
11. Irungu, B.N., et al., *Antiplasmodial And Cytotoxic Activities Of The Constituents Of *Turraea Robusta* And *Turraea Nilotica**. *Journal of ethnopharmacology*, 2015. **174**: p. 419-425.
12. Hennig, J., et al., *Local Destabilization of the Metal-Binding Region in Human Copper-Zinc Superoxide Dismutase by Remote Mutations Is a Possible Determinant for Progression of ALS*. *Biochemistry*, 2015. **54**(2): p. 323-333.
13. Helander, S., et al., *Pre-Anchoring of Pin1 to Unphosphorylated c-Myc in a Fuzzy Complex Regulates c-Myc Activity*. *Structure*, 2015. **23**(12): p. 2267-2279.
14. Hassanieh, H., et al., *Fast multi-dimensional NMR acquisition and processing using the sparse FFT*. *Journal of Biomolecular NMR*, 2015. **63**(1): p. 9-19.
15. Gårdebjer, S., et al., *Solid-state NMR to quantify surface coverage and chain length of lactic acid modified cellulose nanocrystals, used as fillers in biodegradable composites*. *Composites Science and Technology*, 2015. **107**: p. 1-9.
16. Garaga, M.N., M. Nayeri, and A. Martinelli, *Effect of the alkyl chain length in 1-alkyl-3-methylimidazolium ionic liquids on inter-molecular interactions and rotational dynamics: A combined vibrational and NMR spectroscopic study*. *Journal of Molecular Liquids*, 2015. **210**: p. 169-177.
17. Ekebergh, A., P. Sandin, and J. Mårtensson, *On the photostability of scytonemin, analogues thereof and their monomeric counterparts*. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2015. **14**(12): p. 2179-2186.

- 18.** Edwin, A., et al., *Structure of the N - terminal domain of the metalloprotease PrtV from Vibrio cholerae*. Protein Science, 2015. **24**(12): p. 2076-2080.
19. Deyou, T., et al., *Rotenoids, Flavonoids, and Chalcones from the Root Bark of Millettia usaramensis*. Journal of Natural Products, 2015. **78**(12): p. 2932-9.
20. Carlsson, D.O., et al., *Susceptibility of I α -and I β -dominated cellulose to TEMPO-mediated oxidation*. Biomacromolecules, 2015. **16**(5): p. 1643-1649.
21. Brath, U., et al., *Paramagnetic Ligand Tagging to Identify Protein Binding Sites*. Journal of the American Chemical Society, 2015. **137**(35): p. 11391-11398.
22. Boldbaatar, D., et al., *Synthesis, Structural Characterization, and Bioactivity of the Stable Peptide RCB-1 from Ricinus communis*. Journal of natural products, 2015. **78**(11): p. 2545-2551.
23. Björkegren, S.M.S., et al., *Surface activity and flocculation behavior of polyethylene glycol-functionalized silica nanoparticles*. Journal of colloid and interface science, 2015. **452**: p. 215-223.
24. Bergonzini, G., C. Cassani, and C.J. Wallentin, *Acyl Radicals from Aromatic Carboxylic Acids by Means of Visible - Light Photoredox Catalysis*. Angewandte Chemie, 2015. **127**(47): p. 14272-14275.
25. Bedin, M., et al., *Counterion influence on the N-I-N halogen bond*. Chemical Science, 2015. **6**(7): p. 3746-3756.
26. Ahlner, A., et al., *Fractional enrichment of proteins using [2-13C]-glycerol as the carbon source facilitates measurement of excited state 13C α chemical shifts with improved sensitivity*. Journal of biomolecular NMR, 2015: p. 1-11.
27. Abrahamsson, G., et al., *Magnetic orientation of nontronite clay in aqueous dispersions and its effect on water diffusion*. Journal of colloid and interface science, 2015. **437**: p. 205-210.
- 28.** Andersson Hall, U., et al., *Whole-body fat oxidation increases more by prior exercise than overnight fasting in elite endurance athletes*. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 2015.

Understruken fetstil i löpnumret anger att person från NMR-centrum har varit medförfattare.