

^{19}F MRI kodování pomocí chemického posunu

Martin Vít <martin.vit@tul.cz>, Daniel Jiráček

Poptávka po uchování a bezdrátové komunikaci informací se zařízeními, která jsou stále menší roste, ve snaze spojit digitální s živým. Molekulární měřítko je konečnou hranicí, kde k takovému spojení může dojít, ale naše schopnost psát a číst molekulární kód kompatibilní se současnou technologií zůstává omezená. Zde ukazujeme, že magnetické vzory lze synteticky zakódovat do molekulárních lešení pomocí paramagnetických lanthanidových iontů, což umožňuje psaní a čtení digitálního molekulárního kódu.

Klíčová slova: MRI, Lanthanoidy, Kodování, Chemický posun, Peptid

Úvod

Díky směrovému charakteru tenzorů magnetické susceptibilitě každá sekvence lanthanoidů vytváří jedinečný magnetický výstup čitelný nukleární magnetickou rezonanční spektroskopií (MRS) a zobrazováním (MRI). Kód ukrytý ve f-elektronovém obalu lanthanoidů lze v radiofrekvenčním spektru přenášet analogicky s makroskopickou technologií radiofrekvenční identifikace. Počet kódů, které lze generovat z omezeného počtu chemických stavebních bloků, překonává aktuálně dostupné metody. Tato práce je průkopníkem nového směru k programovatelným molekulárním systémům založeným na paramagnetismu.

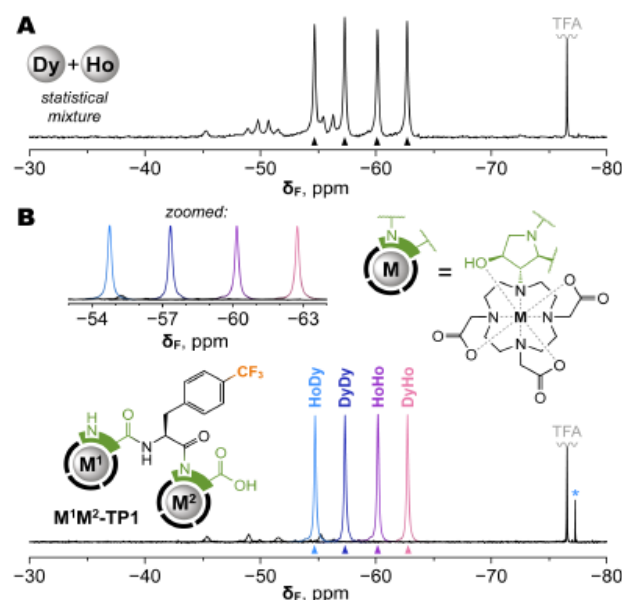
Metodika

Speciálně vytvořená dipeptidová molekula Obr.2, vynikající poměrně silnou chemickou vazbou vykazuje vysokou stabilitu v cizích prostředích. Na každou část peptidu je navázáno jedno magnetické jádro předem zvolených lanthanoidů Dysprosia a Holmia, které v okolí molekuly vytváří lokální magnetické pole a posouvá tak Larmorovu rezonační frekvenci dané molekuly. Díky nesymetrické struktuře molekuly je výsledný chemický posuv závislý na kombinaci. Při použití 2 magnetických center je možné vytvořit 4bitový systém (Obr.1), kdy jednotlivé peaky jsou odlišeny zhruba o 2.5ppm.

„102“	HoDy-TP1	: $M^1 = \text{Ho}$ and $M^2 = \text{Dy}$
„101“	DyDy-TP1	: $M^1 = \text{Dy}$ and $M^2 = \text{Dy}$
„103“	HoHo-TP1	: $M^1 = \text{Ho}$ and $M^2 = \text{Ho}$
„104“	DyHo-TP1	: $M^1 = \text{Dy}$ and $M^2 = \text{Ho}$

Obrázek 1: Znázornění kombinací magnetických jader molekuly

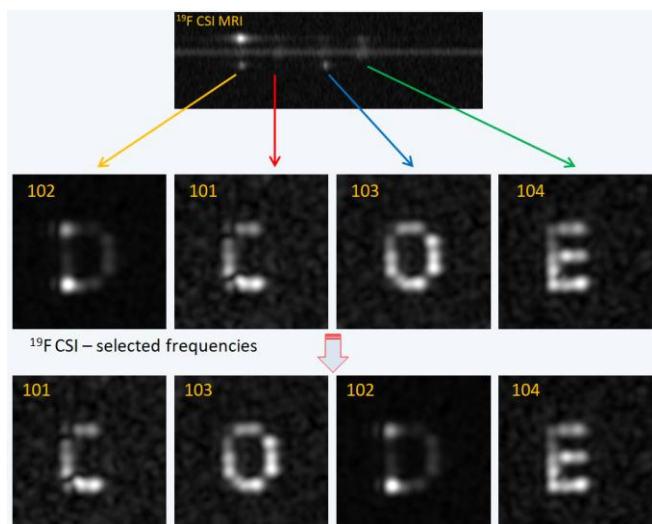
Pro dosažení vysokého kontrastu ve výsledném zobrazení je využito principu X-nuclei MRI, přičemž zvoleným jádrem je ^{19}F fluor pro svou vysokou citlivost a relativně nízký výskyt v přírodě [1]. Pro měření MRI byla zvolena sekvence Chemical Shift Imaging (CSI) umožňující jak prostorové tak frekvenční zobrazení parametry: Repetiční čas=800ms, Šířka frekvenčního okna=56ppm, rozlišení 512p 64x64px. , Field of view=4x4cm, čas měření=22h. Experiment proveden na stroji Bruker Biospec 47/20 při poli 4.7T, případně na NMR Bruker Avance 11.7T. Pro potřeby experimentu byla zkonstruována speciální $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ radiofrekvenční cívka [2].



Obrázek 2: (a) 4 výrazné peaky odpovídající jednotlivým modifikacím molekuly (nelokalizované MR spektrum), (b) Znázornění struktury molekuly s magnetickými jádry a 4 separátně naměřené peaky.

Výsledky a diskuze

Vlastnosti paramagneticky kódovaných molekul se odchyľují od typických chemických systémů a přibližují se makroskopickému hardwaru a softwaru. Jelikož jsou zakódované informace ukryty v chemicky nepřístupných f-elektronech lanthanoidů, hardware (molekula) zůstává fyzicky nezměněn (izostrukturálně), když je načten jiným softwarem (sekvence kovových iontů).



Obrázek 3: Pohled na Chemical Shift Imaging (CSI) sekvenci s extrahovanými částmi v nichž je zakódována informace CODE, v principu lze zakodovat např. quick response kod (QR kod).

Jednoduchá a jasná programovací pravidla poskytují předvídatelné chování molekulárního kódu. Spektroskopické čtení v rádiovém frekvenčním spektru vytváří paralely s technologií tagů RFID (Radio Frequency Identification), protože funguje opakovaně, nedestruktivně, v prostoru a bez přímé viditelnosti. Bezkontaktní identifikace objektů od mikro do molekulární velikosti je velmi žádoucí v oblasti objevování léčiv, nanotechnologií a dalších oblastí. Paramagnetické kódy zde uvedené jsou chemicky nerozeznatelné a jsou založeny na prvcích se zanedbatelným biologickým pozadím (lanthanoidy, fluor). Tyto vlastnosti jsou příznivé pro značení biologických předmětů nebo umělých předmětů v biologickém prostředí.

Závěr

Systém M1M2-TP1 označujeme jako prototyp, protože mnoho aspektů jeho modulární konstrukce lze optimalizovat pro vytváření pokročilejších systémů

s vylepšenou funkcí. Na pilotním experimentu (Obr. 3) byla prokázána možnost 4bitového kodování na matici 4x5px. Pouze s malými vylepšeními je možné 64bitové a vyšší kodování na matici 10x10px i větší. Hlavní překážkou okamžitého praktického použití je nízká citlivost čtení konvenční technologií NMR. Rychlý pokrok v NMR senzorech však může brzy učinit detekci jednotlivých molekul rutinní realitou [3], což otevírá dveře k programovatelnému značkování paramagneticky kódovanými molekulami.

Poděkování

Práce byla vytvořena ve spolupráci se skupinou Dr. Poláška z UMCH a realizována na přístrojích IKEM a UMCH.

Tato práce byla podpořena z projektu Studentské grantové soutěže (SGS) na Technické univerzitě v Liberci v roce 2021.

Reference

- [1] Jirak D, Galisova A, Kolouchova K, Babuka D, Hruby M. Fluorine polymer probes for magnetic resonance imaging: quo vadis? MAGMA. 2019 Feb;32(1):173-185. doi: 10.1007/s10334-018-0724-6. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30498886; PMCID: PMC6514090.
- [2] M. Vít, M. Burian, Z. Berková, J. Lacik, O. Sedlacek, R. Hoogenboom, Z. Raida, D. Jirak, A broad tuneable birdcage coil for mouse 1H/19F MR applications, Journal of Magnetic Resonance, Volume 329, 2021, 107023, ISSN 1090-7807, <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2021.1070>
- [3] Hosseinneshadian S, Frass-Kriegel R, Goluch-Roat S, Pichler M, Sieg J, Vít M, Poirier-Quinot M, Darrasse L, Moser E, Ginefri JC, Laistler E. A flexible 12-channel transceiver array of transmission line resonators for 7 T MRI. J Magn Reson. 2018 Nov;296:47-59. doi: 10.1016/j.jmr.2018.08.013. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30205313.