

»Michael's Magic Matrices«

Neue Substanzen ermöglichen zehnfach empfindlichere Analytik



von **Beate Meichsner**

Seit einigen Jahrzehnten wollen Biochemiker, Mediziner, Biologen und Pharmazeuten weltweit nicht mehr auf eine bioanalytische Methode verzichten, an deren Entwicklung der Frankfurter Wissenschaftler Prof. Dr. Michael Karas vom Institut für Pharmazeutische Chemie der Goethe-Universität maßgeblich beteiligt war. Die Rede ist von der Matrix-unterstützten Laser-Desorptions-/Ionisations-Massenspektrometrie – kurz MALDI-MS.

Entsprechende Analysegeräte gehören seit Jahren zum Repertoire verschiedener Hersteller. Der Grund ist einfach: MALDI ist besonders effektiv, wenn es darum geht, die Struktur großer Biomoleküle wie etwa Proteine, Peptide, DNA, RNA, Kohlenhydrate oder pharmazeutische Wirkstoffe zerstörungsfrei zu untersuchen.

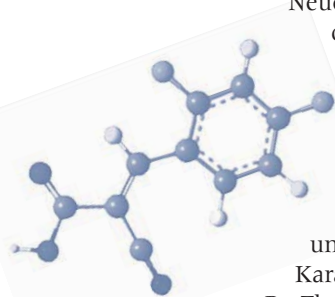
Neue Matrizen werden über die Innovectis GmbH, ein hundertprozentiges Tochterunternehmen der Universität, die sich um die Verwertung des geistigen Eigentums der Hochschule kümmert, jetzt patentiert und vermarktet.

Karas und sein Mitarbeiter Dr. Thorsten Jaskolla haben in den letzten Jahren neue Matrixsubstanzen für MALDI-MS entwickelt, die wesentlich empfindlichere

Messungen ermöglichen und die am Institut zu Recht den Spitznamen »Michael's Magic Matrices« tragen. »Wir können mit den neuen Matrizen die Sensitivität der Messungen mindestens um den Faktor 10, teilweise sogar 100 steigern«, erläutert Jaskolla, der über dieses Thema bei Karas promoviert hat und mittlerweile an das Institut für Medizinische Physik und Biophysik der Universität Münster gewechselt ist. Diese neuen Matrizes hatten allerdings bisher einen entscheidenden Nachteil: Sie führten zwar bei Messungen von positiv geladenen Ionen zu dramatisch besseren Ergebnissen, konnten diese Erwartung bei der Analyse von negativ geladenen Ionen jedoch nur eingeschränkt erfüllen. Diese Problematik ergibt sich aus den MALDI-spezifischen Abläufen in der Gasphase in Kombination mit der Natur der zu untersuchenden Moleküle. Die Folge: MALDI-MS zur Analyse von Anionen war bisher sowohl mit den für den Positiv-Modus optimierten Matrizes als auch mit den Standardverbindungen nur unzureichend möglich. Eine weitergehende Optimierung der Matrixsubstanzen wurde daher notwendig.

Dass dies gelungen ist, verdanken die beiden Wissenschaftler nicht nur ihrer Kreativität, son-

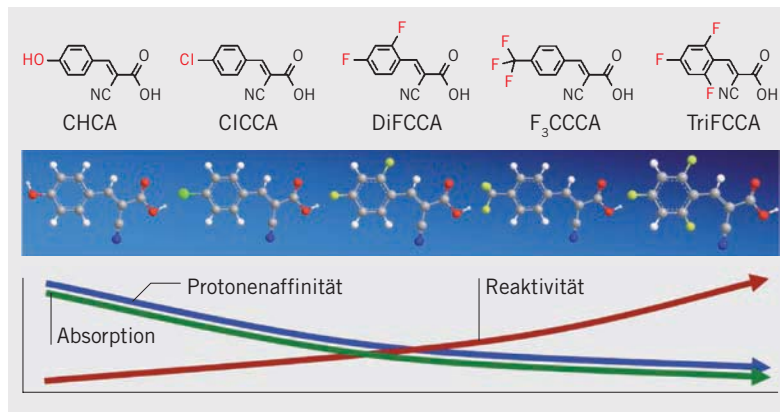
dern auch der finanziellen Unterstützung durch den »Fonds zur Veredelung und Verwertung von Patenten der staatlichen Hochschulen Hessens« in Höhe von knapp 160 000 Euro für zwei Jahre. Dieser Patentfonds, bereitgestellt von der Wirtschafts- und Infrastrukturbank Hessen (WI Bank) in Zusammenarbeit mit der Hessischen Landesregierung, war bundesweit der erste seiner Art und hat das Ziel, die Weiterentwicklung patentgeschützter, besonders praxisrelevanter Erfindungen aus den hessischen Hochschulen in Richtung eines marktreifen Produktes zu unterstützen. »Der Patentfonds ist außerordentlich wichtig, denn mit ihm lässt sich die Entwicklungs- und Finanzierungs-Lücke zwischen wissenschaftlichen Forschungsergebnissen und einem marktreifen Produkt überbrücken«, betont der Vizepräsident der Goethe-Universität und Aufsichtsratsvorsitzende der Innovectis, Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz. »Eine derartige ›Veredelung‹ kann nicht alleinige Aufgabe der Wissenschaft sein.« Und der Geschäftsführer von Innovectis, Dr. Otmar Schöller, ergänzt: »Uns geht es als Innovationsdienstleistungsunternehmen darum, Grundlagenentwicklungen zur technischen Anwendbarkeit zu bringen und die Chancen auf eine



erfolgreiche kommerzielle Verwertung, etwa durch Lizenzvergabe an ein Unternehmen, zu erhöhen.«

Das WI-Projekt »Optimierung von MALDI-MS Matrices zur erhöhten Detektionsempfindlichkeit vorzugsweise von Biomolekülen« von Jaskolla und Karas konnte als erstes der vier an der Goethe-Universität laufenden WI-Projekte im Januar erfolgreich abgeschlossen werden: Alle Projektziele wurden erreicht, und die patentierten Matrixsubstanzen sind nun auch für den Negativ-Ionen-Modus optimiert. »Außerdem haben wir weitere Matrixsubstanzen entwickelt und über Innovectis zum Patent angemeldet. Das wird das Anwendungsspektrum dieser Technologie noch deutlich erweitern«, betont Karas, »denn jetzt lassen sich auch labile oder in biologischen Proben nur sehr niedrig konzentrierte Analytklassen, beispielsweise Glyko- oder Phosphopeptide, sehr sensitiv messen oder gänzlich neue Anwendungsgebiete, etwa chlorierte Lipide, die bei der Immunabwehr eine wichtige Rolle spielen, erschließen. »Allerdings«, darüber ist sich Karas im Klaren, »reich wird man mit solchen Patenten nicht. Aber warum sollen nur die anderen daran verdienen? Es wäre doch wunderbar, wenn wir mit den Einnahmen unsere weitergehende Forschung finanzieren können.«

Am liebsten wäre es ihm, wenn ihre Substanzen möglichst vielen Anwendern zur Verfügung stün-



Optimierung der Ausgangs-Matrix α-Cyan-4-hydroxycimtsäure (CHCA, links): Der Einbau elektronenziehender Halogene wie Chlor oder Fluor führt zu sensitiveren Matrices wie Chlor-α-cyanzimtsäure (ClCCA) oder α-Cyan-difluorzimtsäure (DiFCCA). Dabei wird das Optimum zwischen Reaktivität und Absorption gesucht: Je geringer die Protonenaffinität der Matrix ist, desto höher ist deren Sensitivität. Da andererseits mit abnehmender Protonenaffinität auch eine Abnahme der Absorption bei den für MALDI-MS meist eingesetzten Laserwellenlängen von 337 und 355 nm erfolgt, lassen sich taugliche Matrices mit extremen Sensitivitäten nur durch exakte Anpassung an beide Bedürfnisse erreichen. Weitergehende Fluoridierungen zu F₃CCA oder TriFCCA führen zu weiter gesteigerten Reaktivitäten mit jedoch ungenügender Absorption.

den. So sieht es auch Jaskolla, der in seiner Forschungsarbeit über 100 neue Matrixsubstanzen synthetisiert und getestet hat – immer auf der Suche nach dem Optimum zwischen Absorption des Laserlichts und Reaktivität der Matrix und damit der Sensitivität der Messung für positive und negative Ionen. »Ausgangspunkt war die typische Matrix-Verbindung Cyanzimtsäure«, erklärt der kurz vor seiner Disputation stehende Chemiker. »Wir haben dieses Molekül derivatisiert und die Auswirkungen ihrer jeweiligen funktionellen Gruppen genau studiert. Nachdem

wir erkannt hatten, dass Matrix-Substanzen umso reaktiver sind, je niedriger ihre Protonenaffinität ist und verstanden hatten, welche Gasphasen-Prozesse hohe Sensitivitäten für die Analyse von negativ geladenen Biomolekülen bewirken, konnten wir die Ursprungssubstanz gezielt verändern und so letztlich Derivate entwickeln, die höhere Sensitivitäten und ausreichend hohe Absorptionsvermögen bei den Analysen von positiv und negativ geladenen Analyten bieten.«

Bleibt zu wünschen, dass »Michael's Magic Matrices« möglichst bald ihre Wege in breite technische Anwendungen finden, zumal diese Komponenten bereits in mehr als 50 Arbeiten weiterer Forschergruppen weltweit erfolgreich verwendet wurden – in nur zwei Jahren. Erste Gespräche hinsichtlich der kommerziellen Verwertung sind jedenfalls bereits geführt worden. ♦

MALDI – was ist das?

Normalerweise werden Moleküle im Massenspektrometer ionisiert, also elektrisch geladen, und dann in der Gasphase nach ihrer Masse sortiert. Bei großen Biomolekülen wie Proteinen funktioniert das nicht, da sie bei Überführung in die Gasphase zerstört werden. Mit MALDI (Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation) ist es möglich, diese großen Biomoleküle intakt in die Gasphase zu bringen. Der Trick: Man mischt zu einer Lösung der Biomoleküle einen Überschuss an kleinen organischen Molekülen, der Matrix. Die kristallisierte Mischung wird im Vakuum des Massenspektrometers mit Laserlicht bestrahlt. Da die zahlreichen kleinen Matrixmoleküle nicht nur das Laserlicht absorbieren, sondern auch das Biomolekül mit einer schützenden Hülle umgeben, bricht das große Biomolekül beim Übergang in die Gasphase nicht auseinander. Durch weitere Reaktionen entstehen geladene Matrixmoleküle, die ihre Ladung auf die zu analysierenden Biomoleküle übertragen, wodurch deren Analyse möglich wird. So lassen sich mit der MALDI-Technik Rückschlüsse auf die Struktur der untersuchten Moleküle ziehen.

Die Autorin

Dr. Beate Meichsner, 55, arbeitet seit 1999 als freie Wissenschaftsjournalistin, sie hat bereits mehrere Beiträge in »Forschung Frankfurt« und im UniReport insbesondere zu naturwissenschaftlichen Themen geschrieben [weitere Informationen siehe Seite 6].

beate.meichsner@t-online.de