

24 Juni 2015

Onderzoekers nemen de chirale blinddoek af van Massa Spectrometrie

Wetenschappers hebben voor het eerst laten zien hoe in een mengsel van stoffen de aanwezigheid van chirale molekulen gelijktijdig kan worden gemeten met hun massa zonder dat het chirale mengsel eerst moet worden voorbehandeld.

In het onderzoek, verricht door fysisch chemici van de Vrije Universiteit Amsterdam en de Universiteit van Nottingham, Engeland, en op 24 juni 2015 gepubliceerd in het wetenschappelijk tijdschrift Nature Communications, is een nieuwe manier ontwikkeld waarmee met een laser tegelijk de massa van een molecuul en de draairichting (links- of rechtsdraaiend) wordt bepaald. De doorbraak is belangrijk voor de ontwikkeling van effectieve molekulen in verschillende (industriële) toepassingen, variërend van veilige en effectieve medicijnen, tot medische diagnostiek en milieu-vriendelijke pesticiden.

Veel molekulen komen voor in twee vormen (enantiomeren genoemd) die in alles hetzelfde zijn en elkaars spiegelbeeld vormen. We noemen zulke molekulen chirale molekulen. In biologische systemen, mensen, dieren en planten komt meestal maar een van de twee enantiomeren voor, of de linkse of de rechtse vorm. De bouwstenen van alle eiwitten, de aminozuren, komen in onze aardse levende natuur alleen in de linkshandige vorm voor, hoewel wetenschappers de aminozuren in het lab wel gewoon in beide vormen tegelijk kunnen synthetiseren. Het ontstaan van deze `homochiraliteit van het leven` is nog niet begrepen en is een actief onderzoeksthema binnen de astrobiologie.

De fysische oorsprong van chirale molekulen ligt in de drie-dimensionale ruimtelijke structuur van molekulen en dit werd voor het eerst theoretisch verklaard door de Nederlandse chemicus Jacobus van `t Hoff, winnaar van de eerste Nobelprijs voor de Scheikunde in 1901. Deze ruimtelijke structuur heeft ook grote invloed op de manier waarop (biologische) molekulen reageren op andere molekulen, bijvoorbeeld op chirale medicijnen. In 2010 werden van de tien wereldwijd meest verkochte medicijnen er zeven verkocht in een chiraal zuivere vorm, dus met maar een bepaalde spiegelbeeld vorm, of de linkse of de rechtse; de verkoop van deze medicijnen had een marktwaarde van meer dan 15 miljard Dollar.

Dr Ivan Powis, hoogleraar in de chemische fysica aan de Universiteit van Nottingham, die deeluitmaakte van het internationale onderzoeksteam, legt uit: "Het is hetzelfde met grotere molekulen zoals DNA. Veel mensen zijn wel bekend met de dubbele helix structuur van DNA, maar weten vaak niet dat in de natuur deze helix altijd een bepaalde kant op draait. De chemie van het aardse leven blijkt uiterst selectief en heeft gekozen voor slechts een enkele draairichting van de molekulen. Het is een beetje zoals met handschoenen, de ene handschoen past op je rechterhand en de ander op je linkerhand. Of, probeer maar eens iemand te begroeten door met jouw rechterhand zijn linkerhand te schudden, dat gaat erg ongemakkelijk voor beiden en de begroeting werkt gewoon niet. Zo is het ook met de interactie tussen chirale molekulen, een linksdraaiend molecuul reageert het beste op een van beide enantiomeren van een ander chiraal molecuul."

Chiraliteit beïnvloedt dus de interactie tussen spiegelbeeldmolekulen, en de gevolgen zijn uiterst belangrijk b.v. voor het functioneren van het menselijk lichaam. Er zijn honderden paren van chirale molekulen waarvan de links- en rechtsdraaiende vorm heel anders ruiken. Het molecuul limoneen (ook gebruikt in het mengsel van molekulen in de nieuwe studie), wordt veel gebruikt in huishoudelijke schoonmaakproducten. Het ruikt in de ene vorm als citrus en in de andere vorm als sinaasappel. Voor medicijnen is de draairichting van een chiraal molecuul cruciaal, omdat meestal maar een vorm de gewenste therapeutische werking heeft. De andere vorm doet

niets, of in sommige gevallen leidt het tot (zeer) ernstige bijwerkingen. Het trieste geval (rond 1960) van het Thalidomide (Softenon) medicijn, dat werd voorgeschreven aan zwangere vrouwen voor ochtendmisselijkheid, is maar al te zeer bekend. Gebruik door de aanstaande moeder leidde onverwacht tot zeer ernstige stoornissen in de ontwikkeling van de ledematen van de foetus in de baarmoeder.

Het meten van de draairichting van chirale molekulen is dus zeer belangrijk. Een zeer bekende en veelgebruikte techniek is Circulair Dichroïsme (CD). CD meet de zeer kleine verschillen in absorptie van links- en rechtsdraaiend circulair gepolariseerd licht door een chiraal molecuul. En voor CD zijn die absorptieverschillen miniem, slechts een honderste of een duizendste deel van 1 procent.

De nieuw ontwikkelde techniek heeft een veel grotere chirale gevoeligheid, typisch een factor honderd tot duizend beter dan CD. Tevens kan met de nieuwe techniek direct de massa van het molecuul gemeten worden, zonder enige voorbereiding van het mengsel. Tot nu toe moeten eerst speciale scheidingstechnieken voor de twee enantiomeren worden uitgevoerd (bv. chirale vloeistofchromatografie) waarna van de twee ruimtelijk gescheiden enantiomeren, de hoeveelheid in het mengsel b.v. met massa spectrometrie kan worden gedetecteerd.

De nieuwe techniek heeft de naam Mass-Selected PhotoElectron Circular Dichroïsme (MS-PECD) gekregen, en gebruikt een circulair gepolariseerde laser puls om een chiraal molecuul te ioniseren. Hierbij wordt een electron uit het molecuul gestoten en blijft er een positief geladen ion achter. De ruimtelijke richting waarin de electronen het molecuul verlaten wordt nauwkeurig gemeten, gaan de electronen meer in de voorwaartse richting met de laserstraal mee, of gaan ze meer terug tegen de richting van de laserstraal in. Het verschil in aantal wegvliegende electronen tussen de voor- en terugwaartse richting is voor een chiraal molecuul heel groot, tot wel enkele tientallen procenten, PECD is dus veel gevoeliger dan CD.

De meting van de richting van het electron wordt gecombineerd met de meting van de massa van het positieve ion. Een elektrisch veld versnelt electron en ion naar twee tegenover elkaar geplaatste detectoren. Wanneer beide detectoren iets meten, een electron op de ene en een ion op de andere, is het zeer waarschijnlijk dat ze bij elkaar horen en van hetzelfde neutrale molecuul afkomen, electron en ion zijn gecorreleerd. De massa van het ion wordt bepaald uit de vluchttijd naar de ion-detector. Uit de sterkte van het PECD effect van het gecorreleerde electron kan de verhouding tussen de hoeveelheid van links- versus rechtsdraaiende vorm van het molecuul in het mengsel worden vastgesteld. En ieder gemeten ion in het mengsel heeft zijn eigen gecorreleerde electron PECD effect, dus je kunt van meerdere molekulen in het mengsel tegelijk de massa en de chirale zuiverheid bepalen.

Omdat de MS-PECD meting in de gasfase gebeurt kan er met de nieuwe techniek ook nog veel andere informatie worden verkregen. Via metingen aan clusters van het chirale molecuul met andere molekulen, b.v. ook met water, kan gekeken worden naar de interacties tussen chirale molekulen. Tevens is er veel spectroscopische informatie (naast de massa) over het molecuul te verkrijgen door de keuze van de golflengte van de laser, en uit de analyse van het energiespectrum van het electron, hebben ze veel of weinig energie als ze uit het molecuul wegschieten.

Dr. Maurice Janssen, de voormalige hoogleraar Moleculaire Fotodynamica en Energieoverdracht van het LaserLaB Amsterdam, leidde het experimentele team aan de Vrije Universiteit Amsterdam waar de opstelling is ontwikkeld en de experimenten zijn uitgevoerd, en hij vertelt: “We zijn erg verheugd met de richting die ons onderzoek is opgegaan. Oorpronkelijk was het meer fundamenteel van karakter, maar de laatste vijf jaar hebben we ook deze geheel nieuwe technologie voor chirale massa spectrometrie ontwikkeld. We hebben de chirale blinddoek van massa spectrometrie kunnen afnemen. De financiële ondersteuning van ons onderzoek door Chemische Wetenschappen van NWO was daarbij cruciaal. Het begon allemaal in 2002 met een VICI grant waarbij ik niets van de huidige resultaten had kunnen voorzien. Maar de wetenschap volgt nu eenmaal haar eigen onplanbare pad, en we zijn nu hier aangekomen. We gaan de nieuwe technologie nu snel verder doorontwikkelen om allerlei toepassingen op een veel breder gebied mogelijk te maken, zowel binnen de academische onderzoekswereld, als voor allerlei commerciële toepassingen.”

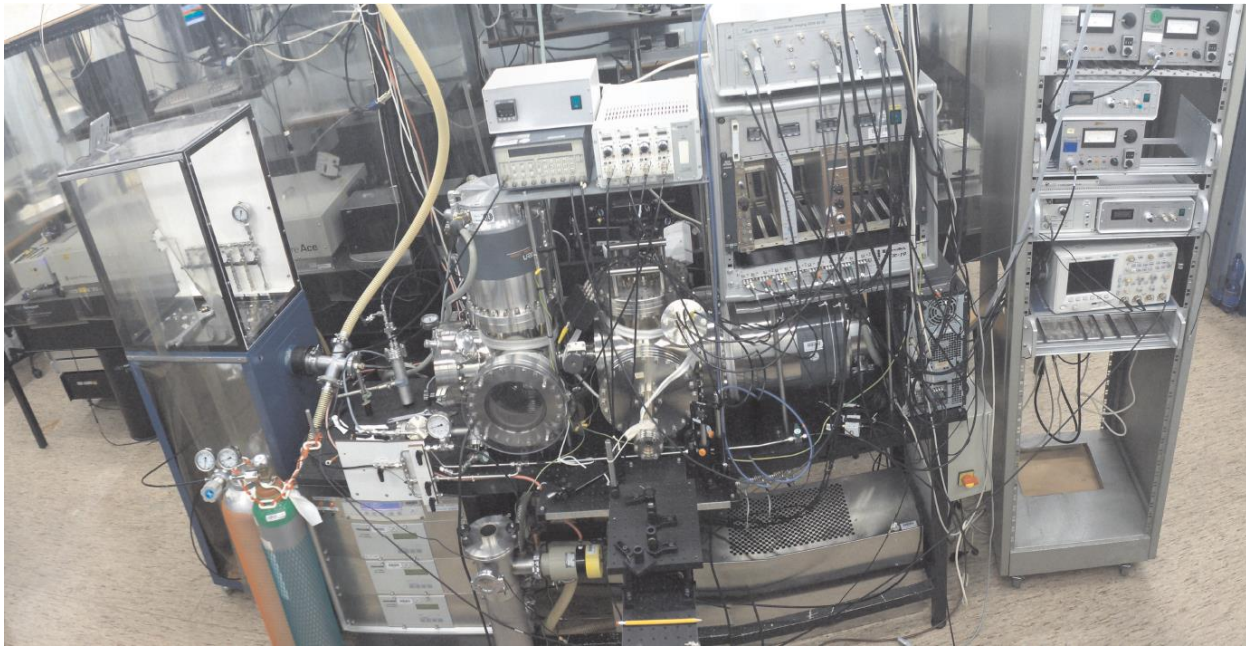
De nieuwe techniek heeft veel potentie. Behalve voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen en medische diagnostiek kan het ook bijdragen aan de ontwikkeling van `groene` pesticiden die gebruik maken van speciale feromonen die bv schadelijke insecten afstoten. Sommige planten en bomen scheiden ook chirale molekulen uit als ze stress ervaren in hun leefomgeving, en via de detectie van de hoeveelheid van die chirale stress-molekulen kan een ecosystem (preventief) in de gaten worden gehouden voordat wellicht grotere schade optreedt. In de voedings- en geur-industrie kan de techniek bijdragen aan de verdere ontwikkeling van reuk- en smaakstoffen.

Het onderzoek is gefinancierd door Chemische Wetenschappen van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek, met additionele Europese financiering via Laserlab-Europe en het Marie Curie Trainings-Netwerk ICONIC (Imaging and Control in Chemistry).

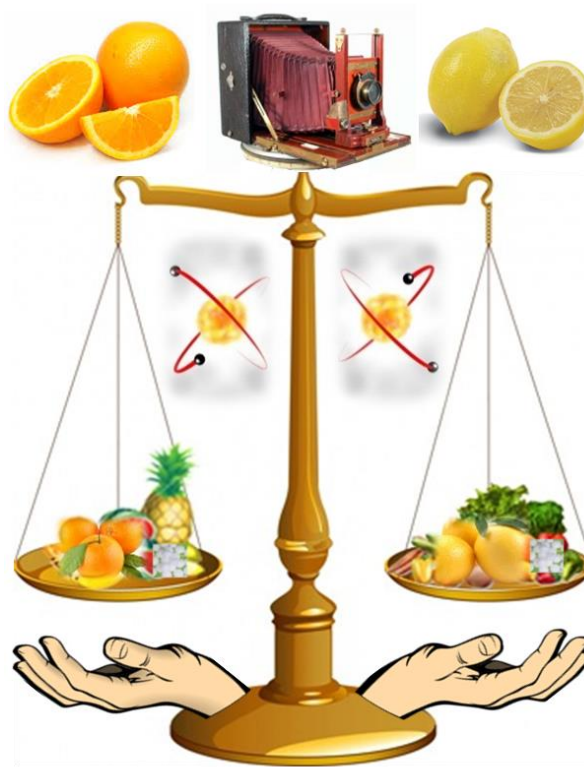
De publicatie *Enantiomer Specific Analysis of Multi-Component Mixtures by Correlated Electron Imaging-Ion Mass Spectrometry*, door Mohammad M. Rafiee Fanoode, N. Bhargava Ram, C. Stefan Lehmann, Ivan Powis en Maurice H.M. Janssen, is op 24 Juni 2015 gepubliceerd in Nature Communications en kan via deze link als OPEN ACCESS artikel worden opgevraagd: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms8511>

Tevens is meer informatie te vinden op www.massspecpecd.com

dr. Maurice H.M. Janssen, SciTechAdvisors, The Netherlands;
email: info@scitechadvisors.com , phone: +31611050769, www.scitechadvisors.com



De MS-PECD spectrometer in LaserLaB Amsterdam, Vrije Universiteit, waarmee het onderzoek is uitgevoerd.



Een cartoon van de nieuwe techniek voor massa spectrometrie van chirale molekulen.