

MALDI-8020 快速检测寡核苷酸药物的分子量及杂质

MALDI-037

摘要： MALDI-TOF 质谱技术具有前处理简单、分析速度快、分析质量范围宽、图谱简单易解析等优点，本文介绍了应用岛津台式基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱 MALDI-8020 快速检测寡核苷酸药物的分子量及杂质的案例，该方法除直接测定样品精确分子量外，还可对可能含有的杂质情况进行监测。

关键词： MALDI-TOF 寡核苷酸 分子量 杂质

技术特点：

- ❖ 分析速度快，可以进行高通量检测。
- ❖ 前处理简单，可直接测定样品分子量，并对杂质含有情况进行监测。

MALDI-TOF 质谱技术因其前处理简单、分析速度快、检测通量高、分析质量范围宽、提供的分子量准确、图谱简单易解析等优点，被广泛用于蛋白质、多肽、核酸、聚合物等样品的分子量检测工作。传统的 MALDI-TOF 质谱仪体积较大、价格昂贵，限制了该类设备的普及。岛津台式 MALDI-TOF 质谱仪 MALDI-8020 体积小，在线性正离子模式下与传统的 MALDI-TOF 质谱仪具有同等性能。该质谱仪配备了 200 Hz 的固态

激光器和一个快速进样的负载锁定室，实现了样品的快速检测。

本文介绍了应用 MALDI-8020 快速测定寡核苷酸药物分子量及杂质的案例。取 0.5 μL 样品溶液直接点在 MALDI 靶板上并在其上覆盖基质，使用 MALDI-8020 进行检测，最快几秒钟即可完成一份样品的检测分析，除精确分子量外，还可获得含有的杂质相关信息，结果直接可靠，可作为寡核苷酸药物合成快速质控的参考。

■ 实验部分

1.1 仪器

台式基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪 MALDI-8020

1.2 分析条件

调谐模式：	线性正离子模式	激光能量：	95
激光器：	355 nm 固态激光器	离子门阈值：	1000
扫描范围：	m/z 1000-10000	脉冲引出质量 (Da)：	8000

1.3 样品前处理

取样品加水稀释为 100 μM ，作为样品工作液。吸取 0.5 μL 3-HPA 基质溶液 (50 mg/mL)、0.5 μL 样品工作液依次点靶，自然干燥后将靶板送入质谱分析。在质谱采集软件上选择待分析的样品靶点，可在几分钟内实现数十个样品的批量采集。

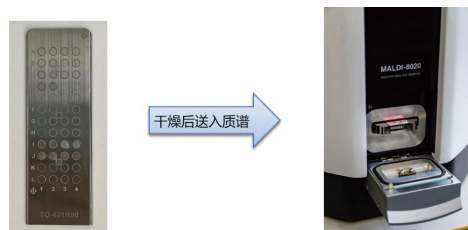


图 1 样品靶板及仪器样品室

■ 结果与讨论

2.1 单链 DNA 药物分子量及杂质检测

应用 MALDI-8020 对 4 份不同长度的单链 DNA 药物进行分子量检测, 结果见图 2, 样品的理论分子量及实测分子量见表 1。4 份样品均检测到寡核苷酸药物的带一个正电荷 $[M+H]^+$ 及带两个正电荷 $[M+2H]^{2+}$ 的离子形式, 其中 $[M+H]^+$ 具有较高信号强度。质谱图信噪比良好, 实测分子量与理论值一致。杂质方面, 4 份样品均未检测到明显杂质。

表 1 单链 DNA 药物分子量及杂质情况检测结果

样品链长	$[M+H]^+_{ave}$ 理论值	$[M+H]^+_{ave}$ 实测值 (m/z)	杂质检测情况
15nt	4553.05	4553.18	-
16nt	4882.26	4881.84	-
20nt	6118.06	6118.68	-
25nt	7667.06	7666.23	-

备注: “-” 代表未检测到明显杂质。

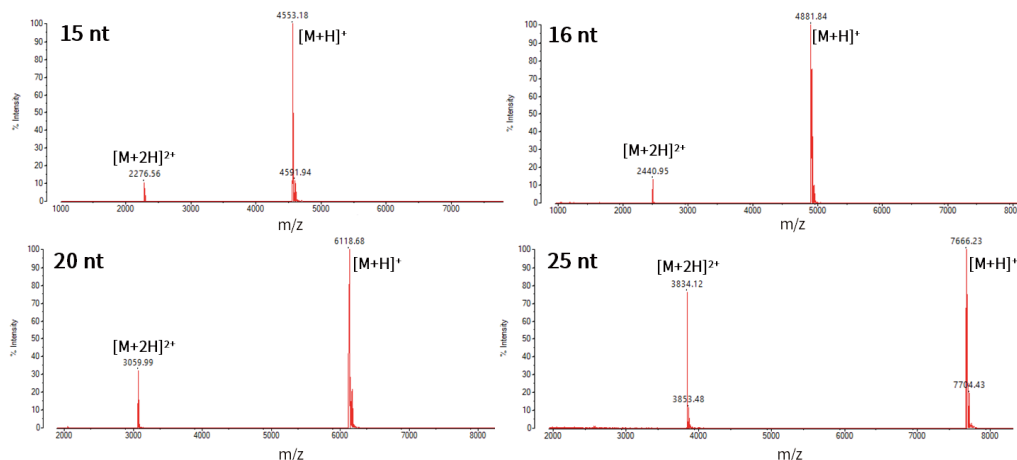


图 2 单链 DNA 药物的质谱图

2.2 单链 RNA 药物分子量及杂质检测

应用 MALDI-8020 对 4 份单链 RNA 药物进行分子量检测, 结果见图 3, 样品的理论分子量及实测分子量见表 2。4 份样品均检测到寡核苷酸药物的带一个正电荷 $[M+H]^+$ 及带两个正电荷 $[M+2H]^{2+}$ 的离子形式, 其中 $[M+H]^+$ 具有较高信号强度。质谱图信噪比良好, 实测分子量与理论值一致。

杂质方面, 样品 S1 未检测到明显杂质信号; 样品 S2 检测到微弱 m/z 5159.67 与 m/z 5464.81 信号; 样品 S3 质谱图上检测到 m/z 3805.81、m/z 4480.03、m/z 4786.22、m/z 5092.05 等多个质谱峰; 样品 S4 检测到微弱 m/z 5678.67 信号。

表 2 单链 RNA 药物分子量及杂质情况检测结果

样品链长	$[M+H]^+_{ave}$ 理论值	$[M+H]^+_{ave}$ 实测值 (m/z)	可能的杂质 (m/z)
S1	6299.00	6299.88	-
S2	5771.39	5770.92	5159.67, 5464.81
S3	6031.70	6031.60	3805.81、4480.03、4786.22、5092.054
S4	6008.66	7666.23	5678.67

备注: “-” 代表未检测到明显杂质

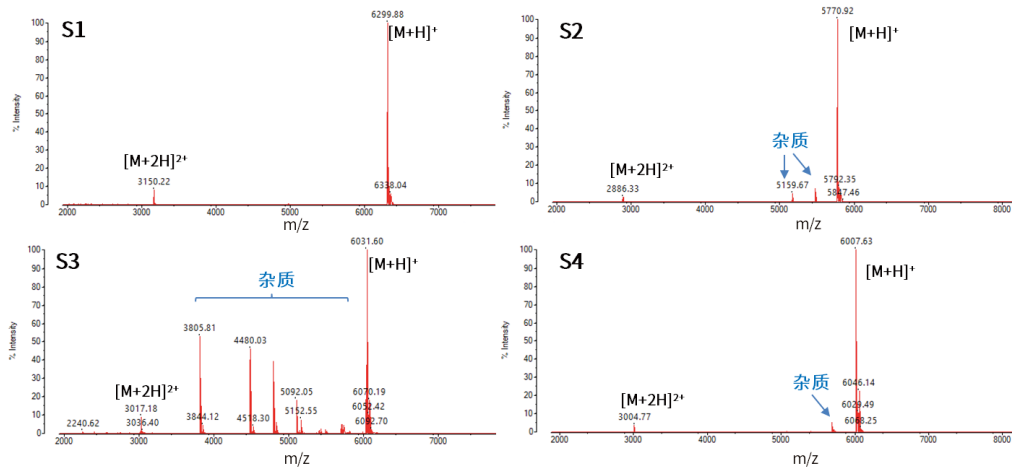


图 3 单链 RNA 药物的质谱图

■ 结论

本文应用台式基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱 MALDI-8020 对 4 份不同长度的单链 DNA 药物及 4 份单链 RNA 药物进行分析，可以直接测定样品的精确分子量，并对杂质含有情况进行监测。本方法前处理简单，分析速度快，可以在几分钟时间内完成数十个样品的批量检测，结果直接、准确、可靠，可作为寡核苷酸药物合成快速质控的参考。

岛津应用云

