

# 应用台式 MALDI-TOF MS 分析 mRNA 药物递送基质 DMG-PEG2000 的分子量分布及组成

MALDI-032

**摘要：**本文应用岛津台式 MALDI-TOF 质谱仪 MALDI-8020 对 mRNA 药物及疫苗生产所用的脂质纳米粒 (LNPs) 成分 DMG-PEG2000 进行质谱分析，可直接检测到不同来源原料样品的分子量分布及组成信息。本方法操作简便、分析速度快，结果直接可靠，为 mRNA 药物及疫苗递送介质原料的质量控制提供了参考。

**关键词：** MALDI-TOF 脂质纳米粒 DMG-PEG2000 分子量

脂质纳米粒 (LNPs) 是目前 mRNA 药物和疫苗研究应用最多的递送系统，通常由辅助性中性脂质、胆固醇、PEG 修饰脂质、阳离子脂质四种成分组成。LNP 组装时，PEG 修饰脂质位于脂质纳米粒表面，它的疏水端与阳离子脂质的疏水端结合，亲水端 (PEG 链) 则向外形成脂质纳米粒的保护性外壳，可以阻止血清蛋白吸附和单核吞噬细胞系统的摄取，延长了体内的循环时间，同时防止 LNP 颗粒聚集，提高 LNP 的稳定性。常用的 PEG 修饰脂质包括 DMG-PEG2000、DSPE-mPEG2000 等，其中 DMG-PEG2000 (1,2-二肉豆蔻酰 -rac- 甘油 -3- 甲氧基聚乙二醇 2000) 随着新冠肺炎 mRNA 疫苗的火热研制而迅速蹿红。

不同来源的 DMG-PEG2000 原料样品的分子量

分布可能有所不同，而这些分子组成上细小的变化可能会造成 LNP 形态及 mRNA 包裹效果的差异，最终对 mRNA 药物和疫苗的有效性及作用发挥的稳定性产生影响。因此，对作为 LNP 主要原料的 DMG-PEG2000 的分子量分布进行监测，保证原料批次间的一致性与稳定性，对保障 mRNA 药物临床效果的有效性及稳定性具有重要意义。

本文应用台式 MALDI-TOF 质谱仪 MALDI-8020 对 5 份不同来源的 DMG-PEG2000 原料样品的分子量组成进行检测，结合聚合物分析软件 Polymerix，获得了各原料样品的分子量信息，确认了样品间分子量组成差异的存在。该检测方法操作简单、分析速度快，结果直接可靠，可作为核酸药物和疫苗 PEG 类辅料质控的参考。

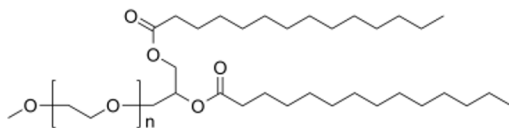


图 1 DMG-PEG2000 的结构式

## ■ 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

激光器：355 nm 固态激光器

扫描范围：m/z 500-10000

激光能量：80

离子门阈值：500

脉冲引出质量 (Da)：2500

### 1.3 样品前处理

将称取好的样品使用甲醇溶解，配制为 1 mg/mL 的样品溶液。取 0.2  $\mu\text{L}$  NaTFA 溶液、1  $\mu\text{L}$  样品溶液和 1  $\mu\text{L}$  葱三酚基质溶液依次点靶，自然干燥后将靶板送入质谱分析。

## ■ 结果与讨论

应用 MALDI-8020 对 5 份不同来源的 DMG-PEG2000 原料进行检测，质谱图见图 2。由图可见，样品在  $m/z$  1800-3300 范围内检测到一系列分子量依次相差 44 Da 的聚合物离子峰。使用聚合物软件 Polymerix (Sierra Analytics) 分析样品，分析结果示例见图 3，样品由两个离子峰系列组成，主峰系列 (S1) 的化学式为  $\text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{O}_5(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n\cdot\text{Na}$ ，副峰系列 (S2) 的化学式为  $\text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{O}_5(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n\cdot\text{K}$ ，分别对应 DMG-PEG2000 (分子式  $\text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{O}_5(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n$ ) 的钠离子与钾离子加合峰。Polymerix 软件自动计算得到的数均分子量  $M_n$ 、重均分子量  $M_w$ 、质均分子量  $M_z$ 、多分散度 PD、聚合度 DP 等相关信息见表 1，5 份样品的分子量分布存在一定差异。

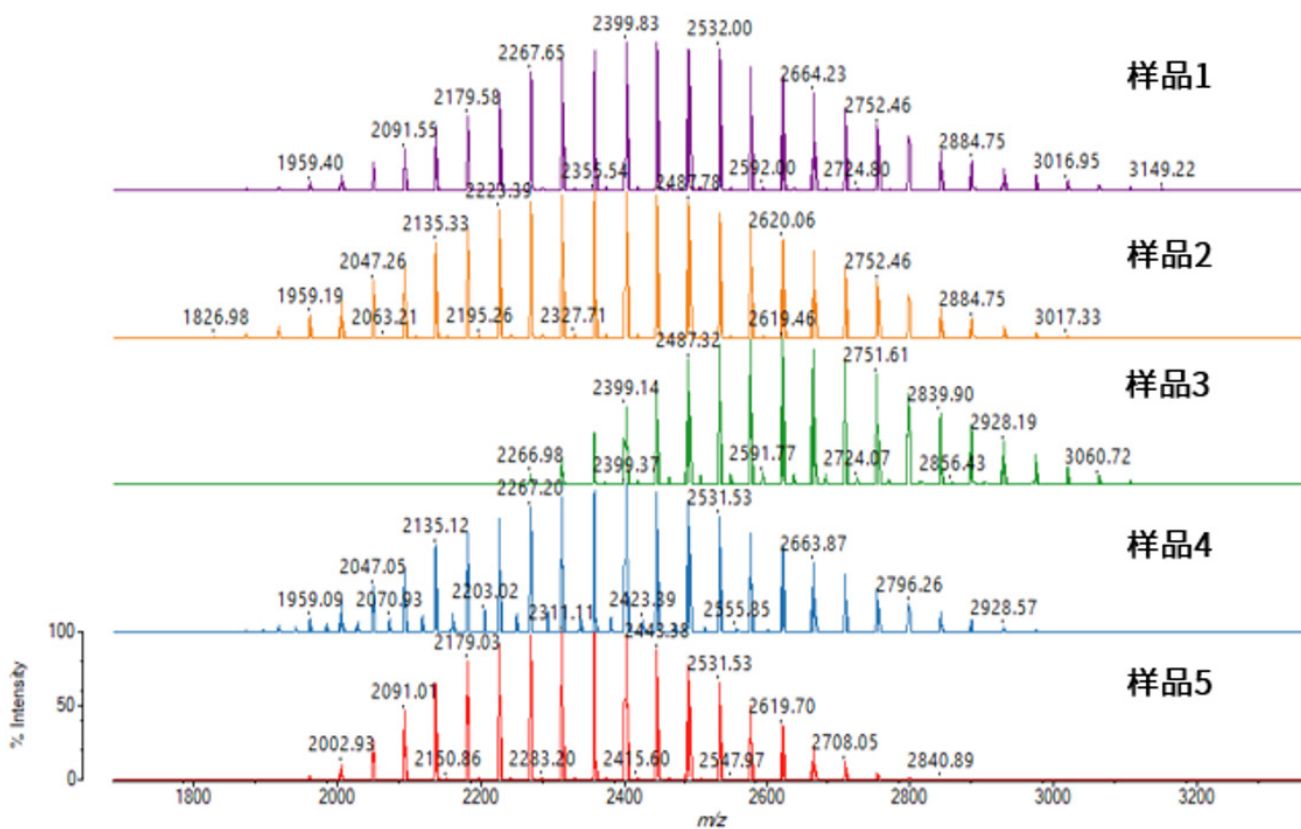


图 2 DMG-PEG 样品质谱图

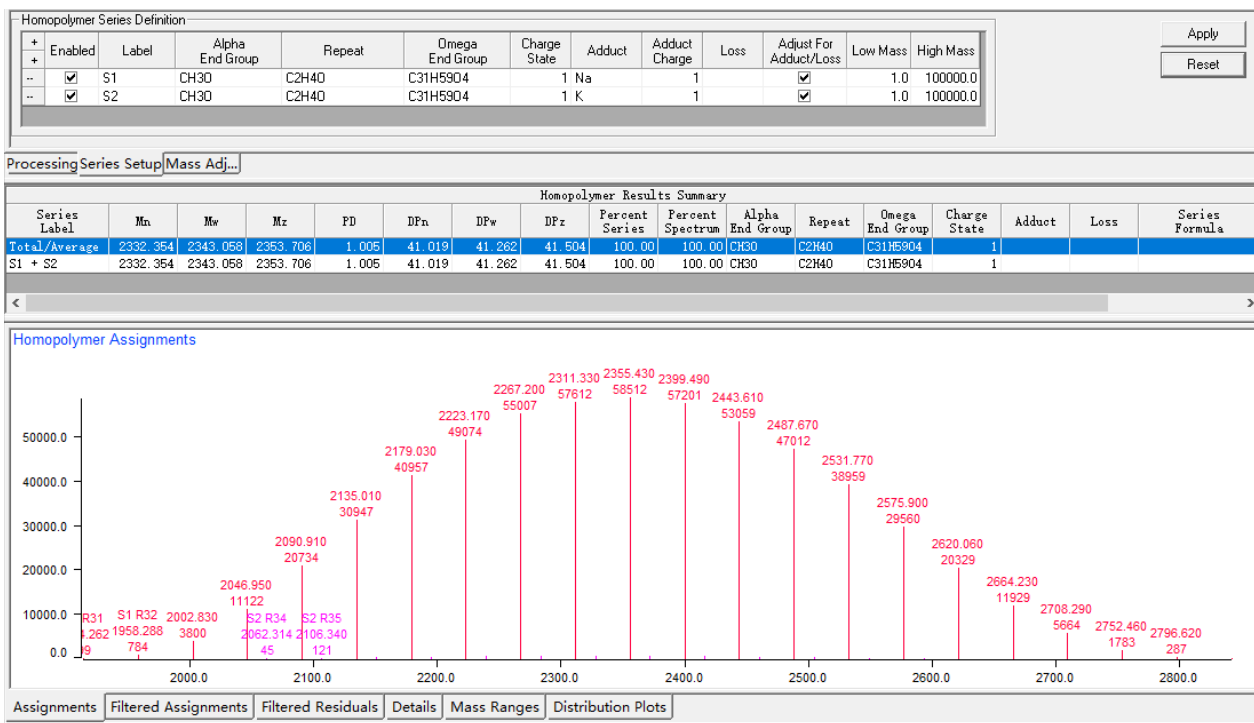


图3 Polymerix 分析界面示例（样品5）

表1 样品分子量统计信息（分析软件：Polymerix）

名称	$M_n$	$M_w$	$M_z$	PD	$DP_n$	$DP_w$	$DP_z$
样品 1	2462.05	2480.54	2498.95	1.008	43.97	44.39	44.80
样品 2	2390.19	2409.59	2428.78	1.008	42.33	42.77	43.21
样品 3	2610.60	2620.92	2631.28	1.004	47.34	47.57	47.81
样品 4	2391.86	2407.48	2422.98	1.007	42.37	42.73	43.08
样品 5	2332.35	2343.07	2353.71	1.005	41.02	41.26	41.50

将样品质谱图局部放大（图4），可以观察到样品1、2、3、5均由 $C_{32}H_{62}O_5(C_2H_4O)_n$ 的钠离子与钾离子加合峰组成，样品4检测到比S1依次大24 Da的离子峰，表明样品中可能存在端基结构与主峰不同的聚合物形式，该聚合物形式也可能是主成分一定程度的降解产物。

由以上结果可知，每种样品的PEG组成成分有所不同，而这些成分上的差异可能会对LNP形态及mRNA药物包裹的效果造成影响，因此，对DMG-PEG2000的分子量分布及组成进行监测是mRNA药物和疫苗生产重要的质量控制依据。

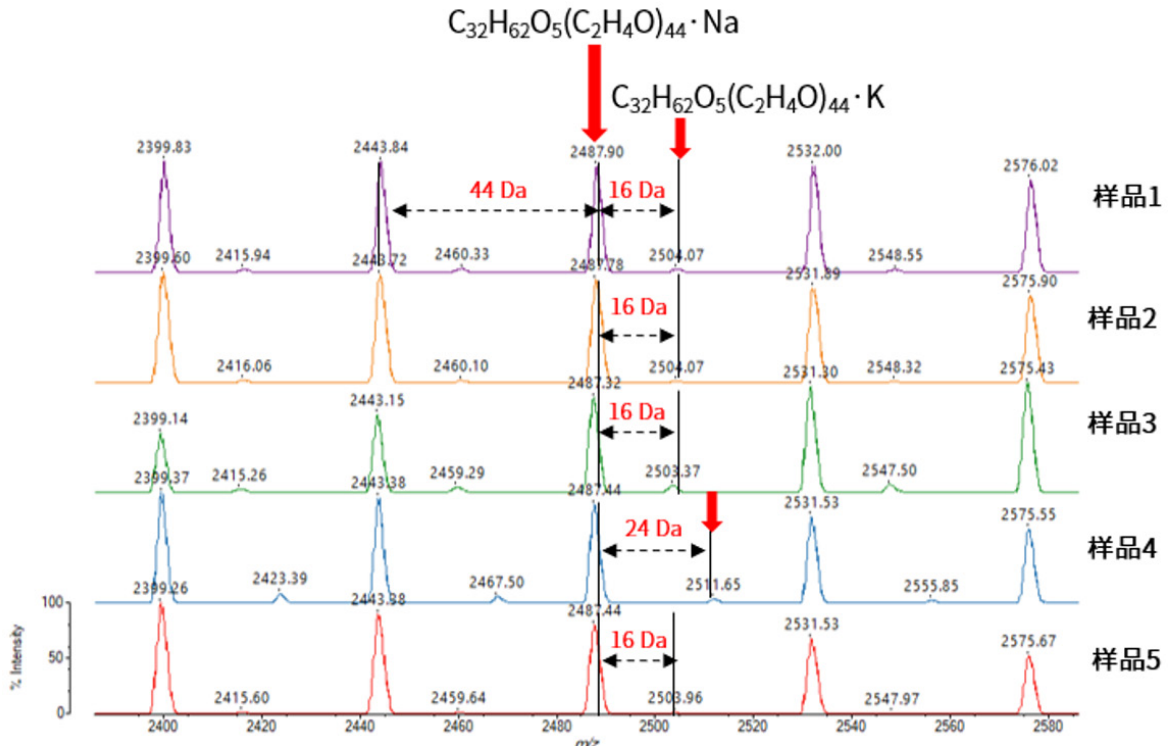


图4 DMG-PEG 样品质谱局部放大图

## ■ 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 检测了 5 份不同来源的 DMG-PEG2000 原料样品，得到了具体的分子量分布及组成信息，为 DMG-PEG2000 的质量控制提供了依据。本方法操作简单、检测成本低、分析速度快，结果直接、准确、可靠，可作为 mRNA 药物及疫苗递送介质中 PEG 类原料质控的参考。

岛津应用云

