

使用DESI XS离子源进行非数据依赖型HDMS^E高通量药物数据库筛选

Lisa Reid, Mark Towers, Michael McCullagh, I.D. Wilson, Robert S. Plumb, Joanne Connolly

Waters Corporation

摘要

将电喷雾解吸电离(DESI)与支持离子淌度分离(IMS)的质谱仪联用,快速分析小分子药物,展示该技术作为数据库筛选工具的潜力。使用DESI入口,共有96种获得FDA批准的小分子药物直接从有孔特氟龙涂层显微镜载玻片上电离。分析采用SYNAPT XS质谱仪,在正离子HDMS^E模式下运行(高和低碎裂能量通道监测,启用IMS),样品通量小于3 s(11个样品/30 s运行周期)。

使用该方法检出了84%所研究的化合物,并成功匹配通过LC生成的数据库。通过比较UNIFI数据库中的母离子质量数、碎片离子数据和分析得出的碰撞截面(CCS)值,确认了各个标准品的鉴定结果。LC与DESI入口方法之间的相关性优异,证明DESI适合用作数据库生成工具并且适用于筛选应用。

优势

- 快速、高通量采集
 - 根据通过LC采集的数据进行CCS数据库匹配
 - 使用MassLynx、HDI快速处理数据,或将数据导入UNIFI中
 - 提供便于定制的筛选数据库
 - 样品前处理过程简单 – 有望实现自动化
-

简介

开发快速、信息量丰富的样品分析方法，有助于快速做出可靠决策。虽然LC-MS为样品分析和组分鉴定提供了一种可靠且可重现的方法，但在某些情况下，LC-MS的通量不足，或者不需要色谱系统的高分离能力。在这些情况下（例如药物化学中的数据库筛选或合成确认），直接进样实施MS分析通常适用于解决手头的挑战。但是，即使采用直接进样，通量也受限于LC自动进样器的速度，进样周期通常在20~40 s的范围内。

DESI MS能够直接从表面（例如载玻片）分析样品，并已成功用作质谱成像工具，直接从表面（例如人和动物组织、植物、片剂或TLC板）分析化合物。由于使用DESI入口进行样品分析时无需自动进样器上样，因此使样品间“进样”时间缩短至1~2 s，有利于快速筛选样品。

近年来，DESI技术的进步（特别是由于新型高性能喷雾器(HPS)的开发）显著改善了离子源的可用性和灵敏度¹。DESI XS离子源及其增强功能的结合意味着与之前的型号相比，现在可以显著提高电离效率。由此能够以明显更高的扫描速度运行分析，同时保持高信号强度²。再加上优化后的用户友好型设置，非专业科学家对这项技术的使用得到了简化，同时仍然保留简单的样品前处理过程。DESI XS离子源的增强功能改善了可用性、性能和速度；从而开启了该技术在本文所述的高通量筛选等应用中进行数据库分析的适用性。

实验

购得一系列获得FDA批准的药物化合物，并用合适的溶剂（通常为甲醇或水:甲醇溶液）制成浓度为约100~250 μ g/mL的样品。在分析时，将各标样移取3 μ L至有孔特氟龙涂层显微镜载玻片（沃特世部件号：700012809）上，置于真空干燥器中直至完全干燥。图1所示为载玻片，图像区域以红线突出显示。

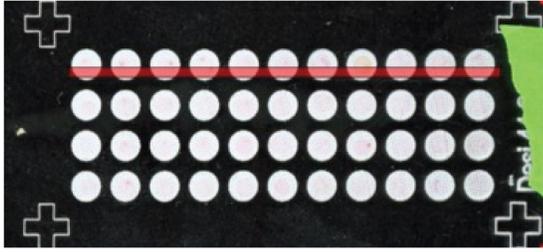


图1.载玻片扫描图，红色框表示分析区域

使用配备DESI XS离子源的SYNAPT XS直接分析载玻片。单次扫描载玻片以采集数据，得到的TIC与LC分析中观察到的结果相当（图2）。

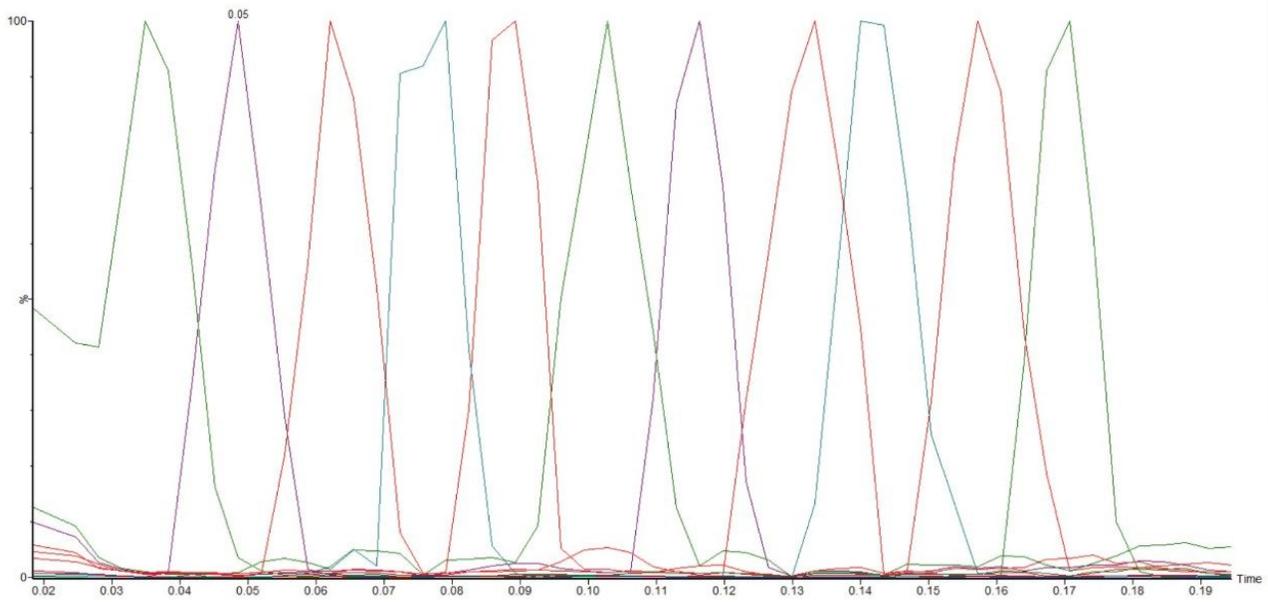


图2.MassLynx XIC叠加图，显示了使用该方法获得的FDA化合物单线图。化合物依次为：利血平、普萘洛尔、阿替洛尔、美托洛尔、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、格列吡嗪、左氧氟沙星、莫西沙星、奥氮平和特非那定。

分析条件

离子源：DESI XS

仪器:	SYNAPT XS
采集模式:	正离子HDMS ^E
溶剂:	98:2甲醇:水, 含0.1%甲酸
毛细管电压:	1.1 kV
锥孔电压:	60 V
锥孔气流速:	15 psi
离子源温度:	150 °C
传输管路温度:	室温
扫描速度:	每秒10次扫描
像素大小:	500 μm
采集范围:	100-1200 Da
软件:	<i>HDI 1.6</i> 版 <i>MassLynx 4.2</i> 版 <i>UNIFI 1.9.2</i> 版

结果与讨论

本分析采用配备市售DESI XS离子源的SYNAPT XS系统, 该离子源使用沃特世高性能喷雾器和标准非加热型入口毛细管。共分析96种化合物, 以实施检测确认和CCS (由通过离子淌度池的漂移时间计算出的碰撞截面), 并将数

据与通过LC生成的数据库比较。这些化合物的类别包括但不限于： β -受体阻滞剂、肌肉松弛剂、抗炎药、合成激素、抗生素和抗抑郁药。

生成的数据表明，使用DESI XS技术能够快速筛选纯药物标准品。在20 s内，总共可以分析11种单标，每个样品的分析时间仅约2 s。各行之间的进样周期为约10 s，因此每44个显微镜载玻片样品阵列的总体运行时间为约2 min，大规模分析中每个样品的运行时间不到3 s。

图2中的数据显示了一次扫描11个孔点得到的XIC叠加图（所示数据未同关联的轴归一化，且信号强度因化合物而异）。图2中显示的数据展示了使用DESI XS离子源执行该分析的速度。如果需要，可延长分析时间以提供更长的扫描时间，由此可以在以下情况下改善信号强度：浓度较低/可电离性较差的化合物；更复杂的样品；或者操作员希望研究的样品之间实现更大程度的基线分离。

图3所示的质谱图显示了获得的普萘洛尔(m/z 260.3 Da)数据，展示了使用该入口方法所实现的信号清晰度和强度。还可以看出，作为软电离离子源，DESI XS在电离过程中几乎不产生碎裂，为操作员提供了更清晰的谱图；如果需要碎裂以改善鉴定可信度，可以选择使用高能碎裂。

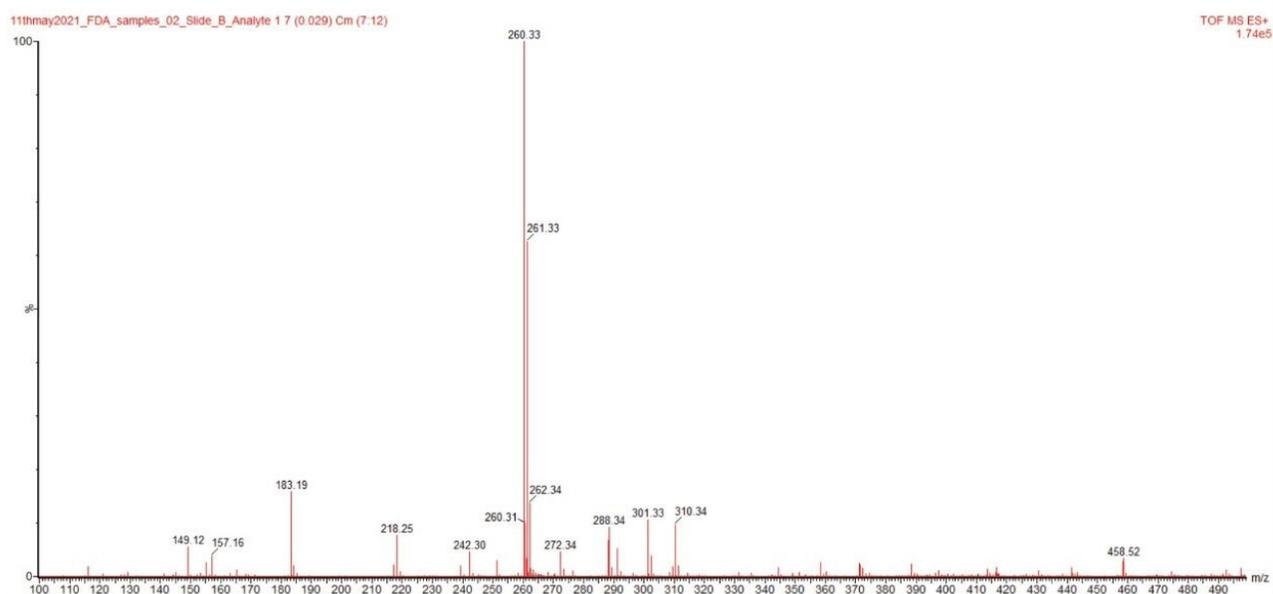


图3.由纯普萘洛尔孔点得到的示例谱图，表现出优异的信号强度和易于处理的谱图

将采集的DESI数据传输至UNIFI信息学平台处理，根据这些数据，所分析的96种化合物中有73种(76%)可以得到明确鉴定（当使用通过LC生成的数据库进行搜索时）。当手动评估数据时，还揭示了与所分析化合物相对应的少量

额外的m/z值，本研究中考察的96种化合物的成功电离率为84%（81种化合物）。通过手动考察发现的四种化合物是：维生素E、氯化乙酰甲胆碱、盐酸甲磺米隆和醋酸亮丙瑞林，这些化合物在LC分析中未得到鉴定，因此不存在于UNIFI数据库中。采用LC分析相同的96种化合物时，观察到化合物鉴定率为88%（85种化合物），并根据通过LC生成的相同UNIFI数据库进行鉴定。

DESI XS能够可靠提供与LC分析相当的数据，所有化合物均通过两种离子源得到电离和鉴定。图4显示了UNIFI的典型“审查”窗格，清楚地显示了已鉴定化合物（在本例中为莫西沙星）。表格部分提供了鉴定状态以及有关实测质量数和CCS值的详细信息，让用户对拟定的谱库匹配结果充满信心。其他可用的列选项包括但不限于响应强度和加合物信息。下方显示屏显示了鉴定信号，以及鉴定峰的高能量谱图和低能量谱图。可以进行分析推导或理论碎裂（来自MOL文件），其中高能量谱图中的母离子和碎片离子可能在外观上与低能量谱图（显示在高能量谱图上方）匹配。蓝色标记表示高能量谱图的特征之一是明确得到鉴定的碎片离子，这些标记可以扩展以显示拟定的对应化学结构（如图所示）。

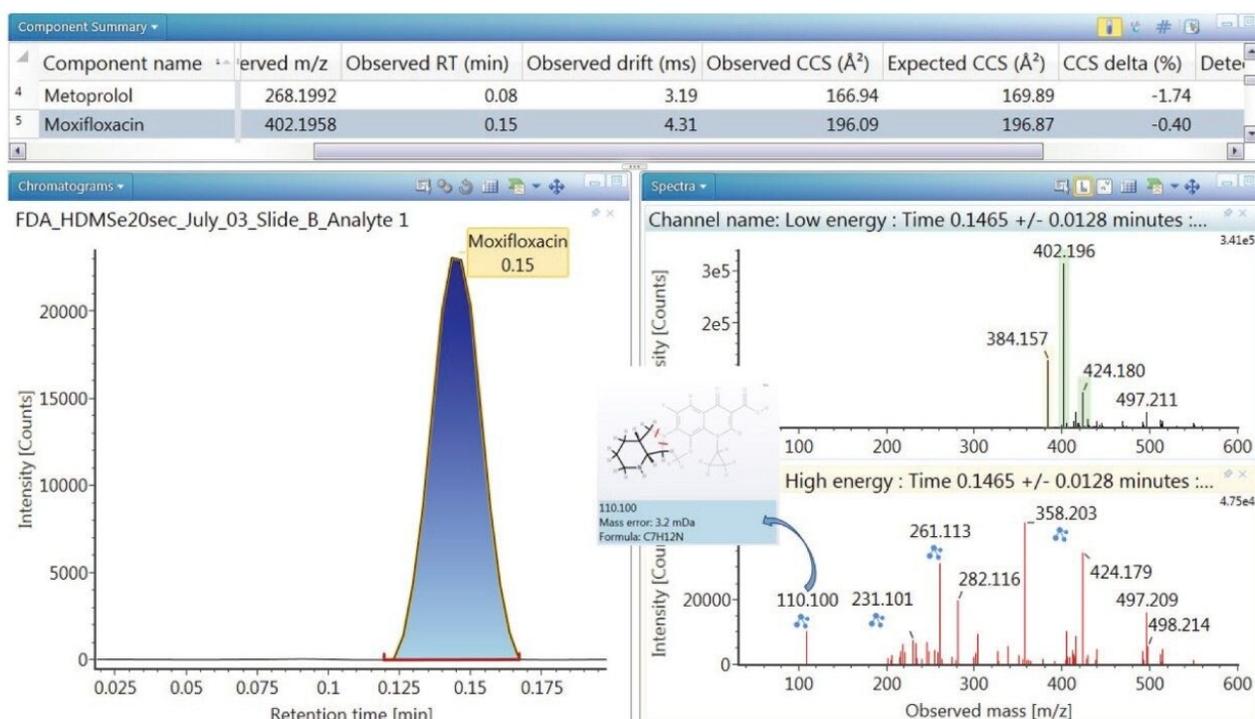


图4.UNIFI“查看”窗格示例，显示了莫西沙星的HDMS^E分析和鉴定结果

UNIFI处理工具还能够对“不明”组分制表。不明化合物可以被筛选入或筛选出处理环节，具体取决于需要确认已

知成分还是进行降解、复合物形成或结合研究。

DESI分析化合物的数据库鉴定不仅在精确质量数和碎裂模式上匹配，而且与通过LC分析推导的CCS值匹配。这些数据表明，由LC得出的CCS值与通过DESI获得的CCS值之间具有出色的一致性，表明通过一种方法获得的CCS值可用于筛选和鉴定使用替代入口电离的化合物。这些结果说明DESI不仅有望用于数据库筛选应用，还可用于数据库生成。图5显示了本研究所分析的化合物通过LC与DESI得出的CCS值之间的兼容性图表，数据表明两种类型的离子源之间CCS相关性高于0.997。

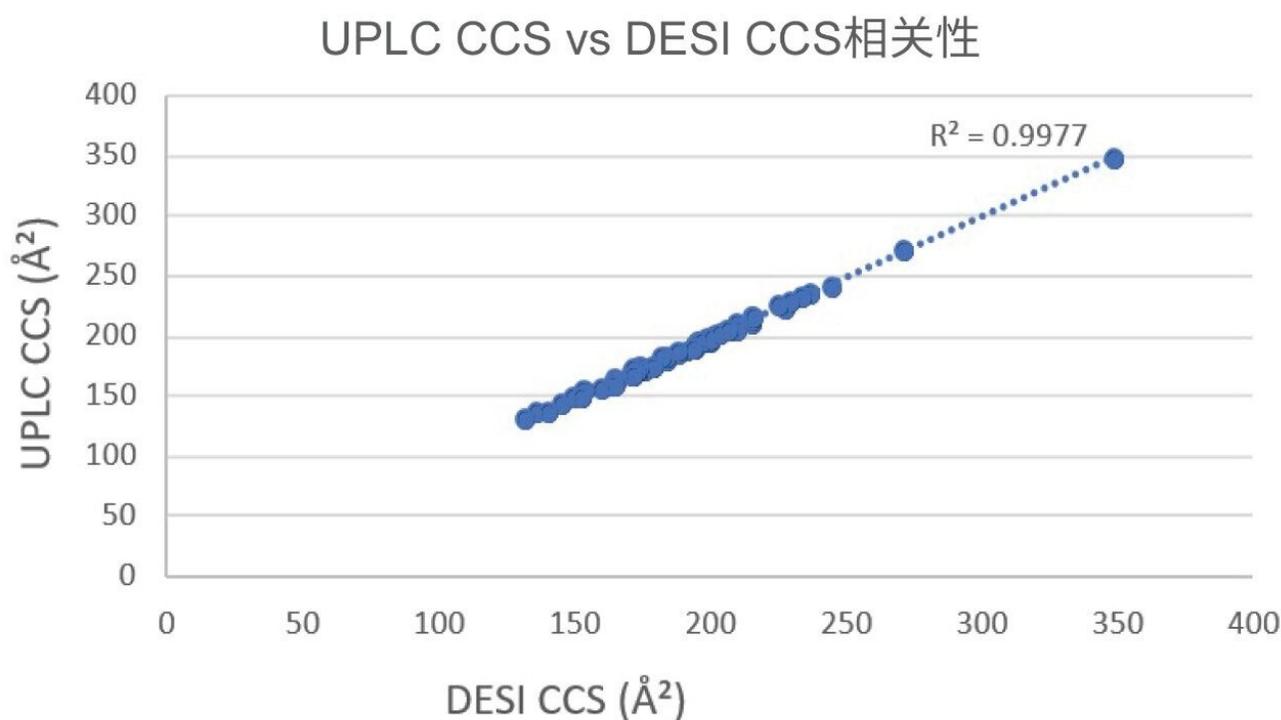


图5.分析的各种化合物通过DESI获得的CCS值与通过LC-MS分析获得的CCS值之间的相关性

结论

SYNAPT XS与DESI XS的结合简化了与大规模数据库筛选相关的流程。本应用纪要展示了DESI技术进步所带来的实用性和速度，使我们能够创建完整且简便易用的工作流程，同时使用UNIFI药物数据库和处理工具实现快速准确

的化合物鉴定。DESI XS入口将传统的MS分析与准确的化合物特异性CCS信息的优势相结合，经证明与通过LC得出的值吻合，在数据库生成和筛选方面发挥重要作用。

参考资料

1. Waters Brochure [720007236EN](#) <
<https://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/720007236en.pdf>> : A Combination of High Sensitivity and High Mass Resolution Imaging at Speed, With DESI XS on the SYNAPT XS HDMS.
2. Nicolás M. Morato, R. Graham Cooks, Inter-Platform Assessment of Performance of High-Throughput Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry, Talanta Open, Volume 4, 2021, 100046, ISSN 2666-8319.

特色产品

SYNAPT XS高分辨率质谱仪 <<https://www.waters.com/waters/nav.htm?cid=135020928>>

MassLynx MS软件 <<https://www.waters.com/513662>>

UNIFI科学信息系统 <<https://www.waters.com/134801648>>

DESI XS <<https://www.waters.com/waters/nav.htm?cid=135047466>>

720007363ZH, 2021年9月

© 2023 Waters Corporation. All Rights Reserved.

[使用条款](#) [隐私](#) [商标](#) [网站地图](#) [招聘](#) [Cookie](#) [Cookie设置](#)

沪ICP备06003546号-2 京公网安备 31011502007476号