

## 一套用于鉴定和监测宿主细胞蛋白以协助单克隆抗体工艺开发的高效LC/MS工作流程

---

Catalin E. Doneanu, Michael Daly, Ying Qing Yu

Waters Corporation

### 摘要

本应用纪要介绍了使用LC-MS分析单克隆抗体中宿主细胞蛋白(HCP)的两种工作流程：HCP发现和HCP监测。HCP发现工作流程如下：使用分析级UPLC™对酶解后的蛋白质进行分离，再使用台式Xevo™ G3 QToF系统鉴定NIST mAb参比物质中低至5 ppm的HCP。HCP监测分析在BioAccord™ UPLC-MS系统上进行，这是一套专为非质谱专家设计，旨在实现高性能常规操作的基础平台，同样采用合规的waters\_connect™软件进行数据采集和处理。

### 优势

- HCP发现分析使用UPLC-QToF MS，能够检测NIST mAb参比物质8671中浓度低至百万分之五(5 ppm)的低浓度HCP
- HCP监测分析在非质谱专家的理想平台上开发，能够在将蛋白质酶解物标准品加标至NIST mAb酶解物的分析中达到相同的检测限(5 ppm)
- HCP发现和HCP监测工作流程均采用ACQUITY™ Premier UPLC系统和Premier CSH™色谱柱填料进行分析级分离，提高了肽分析的整体稳定性

---

## 简介

宿主细胞蛋白(HCP)是生物治疗药物生产过程中从表达系统产生的内源性工艺相关杂质。这些杂质即使只有痕量水平(0.1–100 ppm)，也可能对患者产生不良的免疫原性反应，或者降低治疗药物的安全性、疗效或稳定性。

基于上述原因，监管机构要求制造商必须在产品纯化过程中展示对HCP杂质的清除和控制能力，证明他们充分了解纯化工艺，确保HCP的含量保持在临床研究可接受的低水平。这就需要能够鉴定HCP的分析方法，以及能够定量分析单个和/或聚集体HCP的测定方法。在早期开发阶段，HCP发现分析使用高性能质谱系统，例如Waters™ Cyclic™ IMS和SYNAPT™ HDMS系统，采用复杂的类蛋白质组学工作流程，并且要求操作人员具备丰富的LC-MS专业知识。随着药物开发工作不断进展，逐渐需要更简单、更常规的免疫学分析和LC-MS分析工作流程来帮助分子完成工艺开发再进入商业化生产。

在生物制药行业，HCP总浓度的测定历来依赖于ELISA分析。但近年来，采用质谱法进行HCP分析已成为一种强大的替代方法，能够覆盖更广泛的（蛋白质组范围的）HCP范围，并能够通过测定单个HCP的浓度进一步降低风险<sup>11</sup>。

研究人员使用多种样品富集方案对NIST mAb参比物质8671中的HCP组成进行了全面研究<sup>5-8</sup>。本研究采用了礼来公司最初推出的mAb去除方案，NIST mAb HCP的酶解则使用沃特世公司的新型重组胰蛋白酶 - RapiZyme<sup>5,12</sup>。

本应用纪要重点介绍将分析级UPLC分离与QToF或ToF MS联用进行常规HCP分析时的方法优化操作。本文介绍两个工作流程：1)使用NIST mAb参比物质发现（支持鉴定）以及随后定量分析未知HCP；2)向NIST mAb RM酶解物中添加已知浓度的蛋白质酶解物标准品作为样品背景，监测已知HCP。

第一个工作流程是通过延长肽分离的梯度（90分钟），在MS<sup>E</sup>模式(DIA)下进行HCP发现分析。使用蛋白质组学数据分析软件Progenesis QI (QIP) 4.2处理数据后，通过蛋白质组范围的数据库搜索来鉴定HCP。MS<sup>E</sup>结果可以被汇编到谱库中，包括鉴定出的肽母离子、观察到的电荷态和顶点保留时间。研究中还使用了一款常用的第三方蛋白质组学软件Byonic (Protein Metrics)来处理HCP发现分析的数据，证明数据兼容性好，不同供应商的软件均可兼容。此外，这也有助于独立验证Progenesis QIP的HCP分配结果。

第二个工作流程更为典型，适用于靶向监测在各个纯化阶段收集的mAb样品中的已知HCP。我们在体积小巧、简便易用的BioAccord UPLC系统上，采用MS<sup>E</sup>数据采集开发出一种更高通量的HCP监测分析方法，30 min完成肽分离。使用waters\_connect中专为靶向分析物监测而设计的精确质量数筛查工作流程进行数据处理。HCP监测的处理方法内置于合规软件waters\_connect中，支持对生物制药纯化过程中使用不同纯化方案得到的多个样品（10-50个）定量分析和监测其中所有鉴定出的HCP。在本应用纪要中，我们应用上述HCP工作流程来鉴定和监测NIST单克隆抗体中的HCP和加标的MIX-5蛋白质酶解物标准品。

---

## 实验

### 样品前处理

使用小鼠细胞培养物生产的高纯度mAb（NIST mAb候选参比物质LRM 8671，浓度10 mg/mL）购自Millipore Sigma（美国密苏里州圣路易斯）。本研究中采用的NIST mAb酶解方案对之前发布的酶解方案进行了改良，旨在利用蛋白沉淀去除高丰度mAb物质<sup>5</sup>。在一支500  $\mu$ L Protein LoBind Eppendorf试管（货号022431064）中，将200  $\mu$ L NIST mAb与20  $\mu$ L 1 M Tris HCl缓冲液（含有1 M  $\text{CaCl}_2$ ）和10  $\mu$ L 4  $\mu$ M RapiZyme胰蛋白酶（沃特世 P/N: 186010107 <<https://www.waters.com/nextgen/global/shop/standards--reagents/186010107-rapizyme-trypsin-ms-grade1-pk-with-buffer.html>>）混合，在37 °C下酶解过夜（约16 h）。如前所述，该酶解方案规避了mAb变性、还原和烷基化步骤，这样做的目的是优先酶解HCP，保护更稳定的NIST mAb，使其保持天然（非变性）构象<sup>5</sup>。将经过16 h酶解过程后未酶解的mAb通过加热并用4 mM DTT还原（90 °C，15分钟）的方式使之变性，从而产生沉淀。将样品在12000 g下离心5分钟，回收上清液（约200  $\mu$ L酶解物）并用1  $\mu$ L甲酸（Millipore Sigma）酸化。

HCP发现分析在Xevo G3 QToF上以LC-MS<sup>E</sup>模式进行，使用了四种蛋白质酶解物标准品（MIX-4：ADH - 酵母乙醇脱氢酶、BSA - 牛血清白蛋白、ENL - 酵母烯醇酶、PHO - 免磷酸化酶b），在酶解后加入NIST mAb酶解物中。

HCP监测分析在BioAccord LC-MS系统上以LC-MS<sup>E</sup>模式进行，使用了五种蛋白质酶解物（MIX-5：ADH、BSA、ENL、PHO和CLP-B - 伴侣蛋白大肠杆菌酶解物），在酶解后以不同浓度水平加入NIST mAb中（见图6插图）。

LC-MS级乙腈(ACN)购自Thermo Fisher Scientific（美国马萨诸塞州沃尔瑟姆）。LC-MS级水和甲醇购自Honeywell（美国北卡罗来纳州夏洛特）。

### 液相色谱条件

液相色谱系统：	ACQUITY™ UPLC Premier BSM
色谱柱：	ACQUITY Premier CSH 2.1 x 150 mm，装填1.7 $\mu$ m CSH C18颗粒（P/N：186009462）
柱温：	60 °C
流速：	200 $\mu$ L/min

流动相：	溶剂A：LC-MS级水，含0.1%甲酸 溶剂B：LC-MS级乙腈(ACN)，含0.1%甲酸
进样体积：	50 $\mu$ L（HCP发现分析）；20 $\mu$ L（HCP监测分析） 固定定量环进样，使用100 $\mu$ L进样定量环
清洗溶剂：	灌注溶剂：50%甲醇 样品管理器清洗溶剂：50%甲醇

### 质谱条件（HCP发现分析）：

质谱系统：	Xevo G3 QToF质谱仪
电离模式：	ESI+
毛细管电压：	2.8 kV
锥孔电压：	25 V
离子源补偿：	60 V
离子源温度：	120 $^{\circ}$ C
脱溶剂气温度：	450 $^{\circ}$ C
锥孔气流速：	50 L/h
脱溶剂气流速：	500 L/h
TOF质量范围：	400–2000（MS <sup>F</sup> 采集）

采集速率:	0.5 s
低能量CE:	6 V
高能量CE梯度:	15~45 V
数据采集软件:	UNIFI™ 3.0.0.21
数据处理软件:	蛋白质组学数据分析软件 Progenesis Q1 v 4.2 Protein Metrics Byonic v 5.2.31

## 质谱条件 (HCP监测分析)

质谱系统:	BioAccord LC-MS系统
电离模式:	ESI+
毛细管电压:	1.5 kV
锥孔电压:	40 V
离子源补偿:	30 V
离子源温度:	120 °C
脱溶剂气温度:	450 °C
TOF质量范围:	50–2000 (MS <sup>E</sup> 采集)

采集速率:	0.5 s
低能量CV:	40 V
高能量CV梯度:	60~80 V
数据采集软件:	UNIFI 2.1.2.4
数据处理软件:	UNIFI 2.1.2.4

## 梯度表：HCP监测分析

时间 (min)	流速 (mL/min)	溶剂A含量 (%)	溶剂B含量 (%)	曲线图
0.00	0.2	100	0	初始
1.00	0.2	100	0	6
31.00	0.2	55	45	6
34.00	0.2	55	45	6
35.00	0.2	15	85	6
36.00	0.2	15	85	6
37.00	0.2	100	0	6
45.00	0.2	100	0	6

HCP发现分析(A)和HCP监测分析(B)所用的梯度条件。

## 结果与讨论

### HCP发现工作流程

本应用纪要针对HCP的LC-MS分析提出了两个独立的工作流程。HCP分析的首要任务之一是鉴定，因为每种生物制药蛋白质的HCP组成应该是唯一的，这与纯化所用的纯化方案有关。

如图1中的流程图所示，HCP发现分析负责鉴定每种（之前未知的）HCP污染物。只有LC-MS分析可以提供这种特定信息，而亲和免疫法(ELISA)无法鉴定单个工艺相关污染物。此外，HCP发现分析还可提供每种HCP的定量信息。只要鉴定出低至指定阈值（通常表达为相对于丰度相当高的生物治疗性蛋白质的水平，例如10 ppm水平）的所有HCP，就可以追踪通过不同细胞培养条件或纯化方案生产的多个生物制药样品中的HCP。

既往的研究中已经表征了市售NIST mAb（参比物质8671）中包含的HCP杂质，其中丰度最高的蛋白质是果糖二磷酸醛缩酶A，浓度范围为200~300 ppm<sup>1,2,5-9</sup>。图2显示了在HCP发现分析的实验条件（90 min梯度，上样量大，约50 µg）下记录的NIST mAb酶解物分离的基峰色谱图。除了较高丰度的醛缩酶外，这种一维的UPLC-MS<sup>E</sup>分析还能够鉴定六种低丰度HCP，浓度范围为40 ppm-（低至）5 ppm。

图3显示了两种肽母离子的提取质量色谱图，其中一种来自β-2-微球蛋白，实测浓度为13 ppm；另一种来自低亲和IgG γ Fc受体蛋白质，实测浓度为19 ppm。Premier CSH色谱柱经过专门设计，在色谱柱过载的条件下仍可保持良好的色谱分离度，即使mAb酶解物的柱上载样量较高(50 µg)，也能为所有低丰度HCP肽提供对称峰形（10%峰高处的峰宽约20 s）。

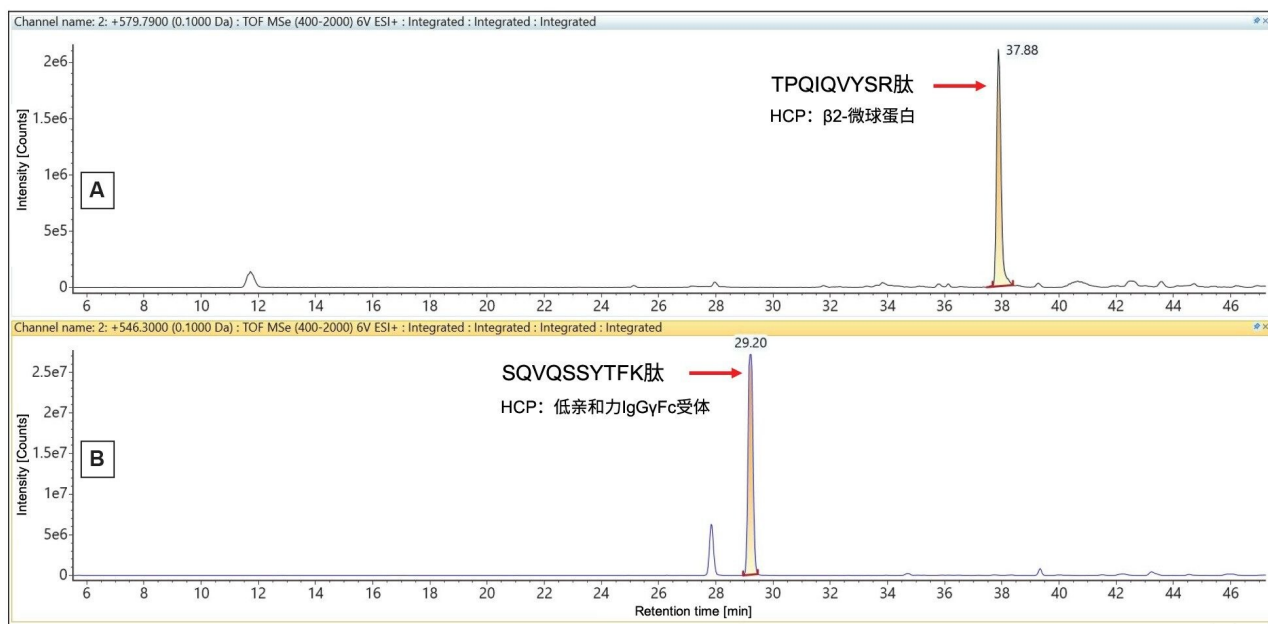



图3.使用HCP发现分析在NIST mAb酶解物中鉴定出的两种低丰度HCP肽的提取质量色谱图：(A)来自低亲和力IgG  $\gamma$  Fc受体蛋白质的肽段SQVQASYTFK（母离子579.79，+2）；(B)来自 $\beta$ -2-微球蛋白的肽段TPQIQVYSR（母离子546.30，+2）。根据表I中的数据，在NIST mAb中鉴定出的这两种HCP的浓度分别为19 ppm（低亲和力IgG）和13 ppm（ $\beta$ -2-微球蛋白）。

将NIST mAb酶解物重复分析三次，使用两个不同的软件平台：Progenesis QIP和Byonic (Protein Metrics)，比小鼠蛋白质组数据库（16,644个蛋白质条目）搜索每个数据集。图4显示了分析一次酶解重复样所获得的Progenesis QIP结果截图。同一进样中由Byonic软件鉴定出的相同蛋白质用星号(\*)突出显示。这两个搜索引擎使用截然不同的蛋白质鉴定算法，但得到的HCP鉴定结果非常一致，均在NIST mAb中鉴定出7种低丰度HCP（表I）。





No filter applied Create...

Accession	Peptides	Unique peptides	Confidence score	Description
Adenylate *	6	6	43.1	kinase 2_mitochondrial OS=Mus musculus GN=Ak2 PE=1 SV=5
Alcohol *	24	24	195	dehydrogenase 1 OS=Saccharomyces cerevisiae (strain ATCC 204508 / S288c) GN=ADH1 PE=1 SV=5
Beta-2-microglobulin *	4	4	31.5	OS=Mus musculus GN=B2m PE=1 SV=2
Fructose-bisphosphate *	61	61	563	aldolase A OS=Mus musculus GN=Aldoa PE=1 SV=2
Glucose-6-phosphate *	25	25	242	isomerase OS=Mus musculus GN=Gpi PE=1 SV=4
Glycogen *	24	24	205	phosphorylase_muscle form OS=Oryctolagus cuniculus GN=PYGM PE=1 SV=3
Low *	5	5	49.6	affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor II OS=Mus musculus GN=Fcgr2 PE=1 SV=2
mAb *	109	109	825	Light Chain OS=Mus musculus GN=LC PE=1 SV=1
Methyl-CpG-binding	1	1	6.06	domain protein 3-like 1 OS=Mus musculus GN=Mbd3l1 PE=2 SV=1
Negative	1	1	11.8	elongation factor E OS=Mus musculus GN=Neife PE=1 SV=2
Nucleoredoxin-like	1	1	10.4	protein 2 OS=Mus musculus GN=Nxn12 PE=2 SV=1
Protein *	16	16	44.4	disulfide-isomerase A6 OS=Mus musculus GN=Pdia6 PE=1 SV=3

图4. Progenesis Q1P结果，图中显示了在Xevo G3仪器上执行HCP发现分析在NIST mAb中鉴定出的HCP。由PMI Byonic软件鉴定出的相同HCP用星号(\*)突出显示。

利用“Hi3”方法定量分析NIST mAb中的HCP以及MIX-4加标蛋白质<sup>13</sup>。“Hi3”蛋白质定量分析方法的原理是找出每种蛋白质中在ESI-MS电离后产生最佳MS1响应的前三种肽段。然后将这三种电离性最高的肽的ESI-MS响应相加，并与已知浓度的加标蛋白质（本例中为加标42 ppm的PHO蛋白质）的响应进行比较（表I），来计算在NIST mAb中检出的所有HCP的浓度。

表I显示了三个重复样的其中两个使用Progenesis和Byonic鉴定出的HCP完整列表。总共在NIST mAb中鉴定并定量了七种HCP。腺苷酸激酶2的最低测定浓度为4 ppm，表明一维的HCP发现分析能够以一致的方式鉴定低ppm范围内（低至约5 ppm）的未知HCP。

编号	登记号	蛋白质描述	序列覆盖率 (%)	平均分子量 (kDa)	柱上进样量		浓度		RSD (%)
					fmol	ng	ng/mL	ppm	
1	P05064	果糖二磷酸醛缩酶A	55.5	39.3	3032	119	2562	256	5.7
2	P00330	酵母乙醇脱氢酶(ADH) - 1000 fmol	39.2	36.7	1323	49	1044	104	15.2
3	P00489	免糖原磷酸化酶(PHO) - 200 fmol	43.2	97.1	200	19	418	42	0.0
4	P06745	6-磷酸葡萄糖异构酶	22.4	62.7	242	15	326	33	8.7
5	P08101	低亲和力免疫球蛋白γFc区受体	19.7	36.7	237	9	187	19	14.8
6	P01887	β-2-微球蛋白	18.3	13.8	444	6	132	13	7.5
7	Q922R8	蛋白质二硫键异构酶A6	8.8	48.1	121	6	125	13	12.4
8	Q9ER00	突触融合蛋白-12	3.4	31.2	120	4	80	8	4.7
9	Q9WTP6	腺苷酸激酶2线粒体	7.8	26.5	65	2	37	4	14.3
10	P02769	牛血清白蛋白(BSA) - 20 fmol	-	66.3	20	1	29	3	-
11	P00924	酵母烯醇酶1 (ENL) - 10 fmol	-	46.6	10	0	75	1	-

表I. 在Xevo G3仪器上执行HCP发现分析在NIST mAb中鉴定并定量的HCP。三次重复进样中至少两次鉴定出七种HCP和两种加标蛋白质 (ADH和PHO)。分析的检测限为5 ppm。

## HCP监测工作流程

如图1中的单独流程图所示，HCP监测分析在合规条件下运行，能够以更高通量从大量样品（20-50个）中检测多种HCP肽。

根据图1的流程图，HCP发现分析的结果可用于编制HCP肽数据库，内容包含肽序列、母离子 $m/z$ 和电荷态以及保留时间。HCP监测分析用于靶向监测各种mAb生产方案中的部分HCP肽。MIX-5加标肽的HCP监测数据集模拟了包含各种水平HCP衍生肽的数据集，用于开发监测分析方法。

为模拟HCP监测实验，我们将四种蛋白质酶解物（ADH、BSA、ENL和PHO）以四种不同的浓度水平加入四种NIST mAb酶解物中，同时在四个样品中都加入一种恒定浓度水平(120 ppm)的蛋白质酶解物(CLP-B)。本研究通过监测几种浓度已知的加标蛋白质酶解物来模拟mAb纯化所得到的典型样品，这些样品采用各种纯化方案，得到的HCP浓度各不相同。

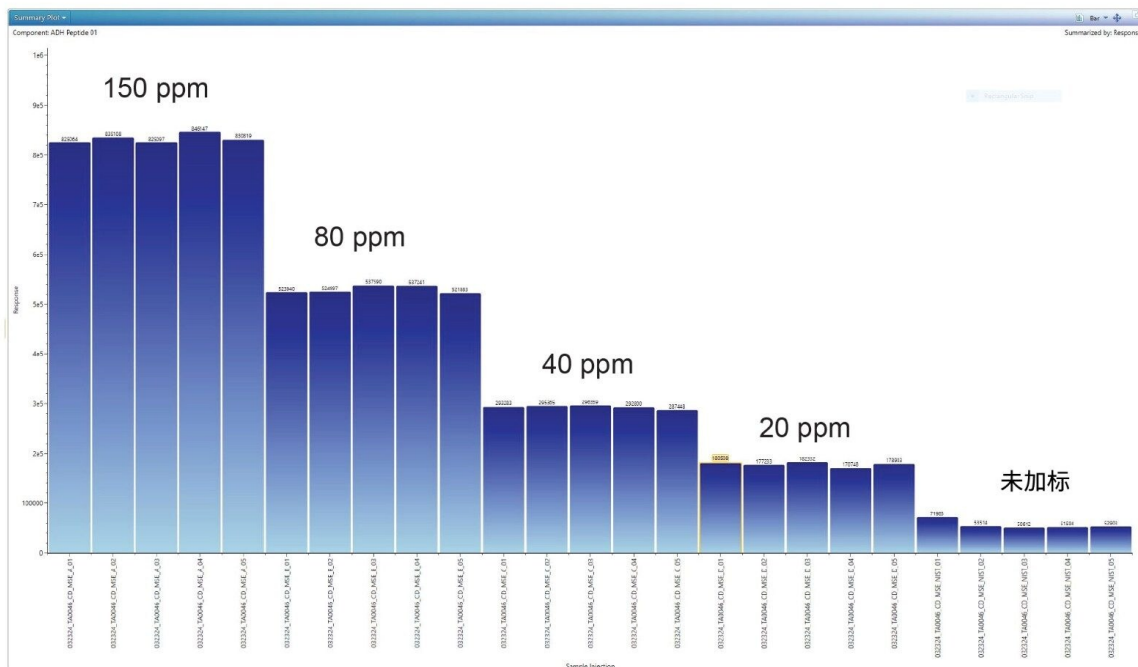
在BioAccord LC-MS系统上，使用30 min梯度，以 $MS^E$ 模式采集LC-MS数据。然后使用waters\_connect中的UNIFI应用程序精确质量数筛查工作流程处理MIX-5加标NIST mAb酶解物数据集，其中包含25次运行（每个样品5个重复样）的结果。waters\_connect平台上的数据采集和处理可在GMP实验室环境中常规完成，满足所有行业要求<sup>11,12</sup>。

在数据处理方法的“组分表”中自动导入了43个在ESI-MS中响应最佳的肽段的列表，其中包括来自每种蛋白质（ADH、BSA、ENL和PHO）的10个肽段，以及来自CLP-B蛋白质酶解物标准品的3个肽段，这些肽段被指定用于靶向定量分析。该列表仅包含每种肽丰度最高的母离子电荷态。生成所有43种加标肽的提取质量色谱图，并对相应

的色谱峰自动积分，按峰面积排序。选择每种蛋白质中丰度最高的肽段（基于峰面积计数）进行Hi3蛋白质定量分析<sup>13</sup>。根据以恒定浓度水平(120 ppm)加标的CLP-B蛋白质酶解物测定所有样品中四种加标蛋白质（ADH、BSA、ENL和PHO）的浓度。

在所有加标样品中，四种加标蛋白质全都可以轻松追踪到相应的最低加标浓度，如图5中的A-E图所示。图中显示了每种加标蛋白质的趋势图，每种蛋白质监测一种肽段：来自ADH的肽段VVGLSTLPEIYEK（母离子724.41，+2，图5A）；来自BSA的肽段LVNELTEFAK（母离子582.32，+2，图5B）；来自CLP B的肽段LPQVEGTGGDVQPSQDLVR（母离子665.68，+3，图5C）；来自ENL的肽段TAGIQIVADDLTVTNPK（母离子585.99，+3，图5D）和来自PHO的肽段VAAAFPGDVDR（母离子559.29，+2，图5E）。显然，HCP监测分析能够检出NIST mAb酶解物中的所有加标蛋白质，对于ADH，其达到的检测限与HCP发现分析一致(5 ppm)（参见图5A）。

# 5A



# 5B

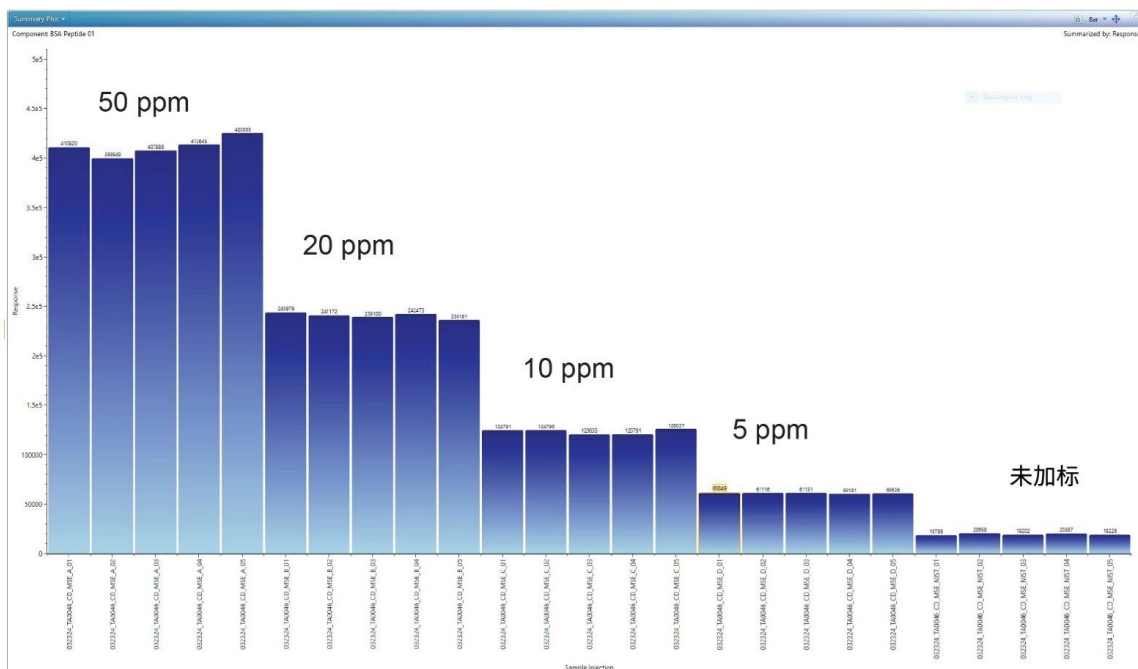


图5.HCP监测分析的肽水平结果。将四种蛋白质标准品（ADH、BSA、ENL和PHO）以四种不同的浓度水平加入四

种NIST mAb酶解物中，同时在四个样品中都加入一种恒定浓度水平的蛋白质酶解物(CLP-B)。图A-E展示了每种加标蛋白质中一种肽段的汇总图：(A)来自ADH的VVGLSTLPEIYEK (724.41, +2)；(B)来自BSA的LVNELTEFAK (582.32, +2)；

## 5E

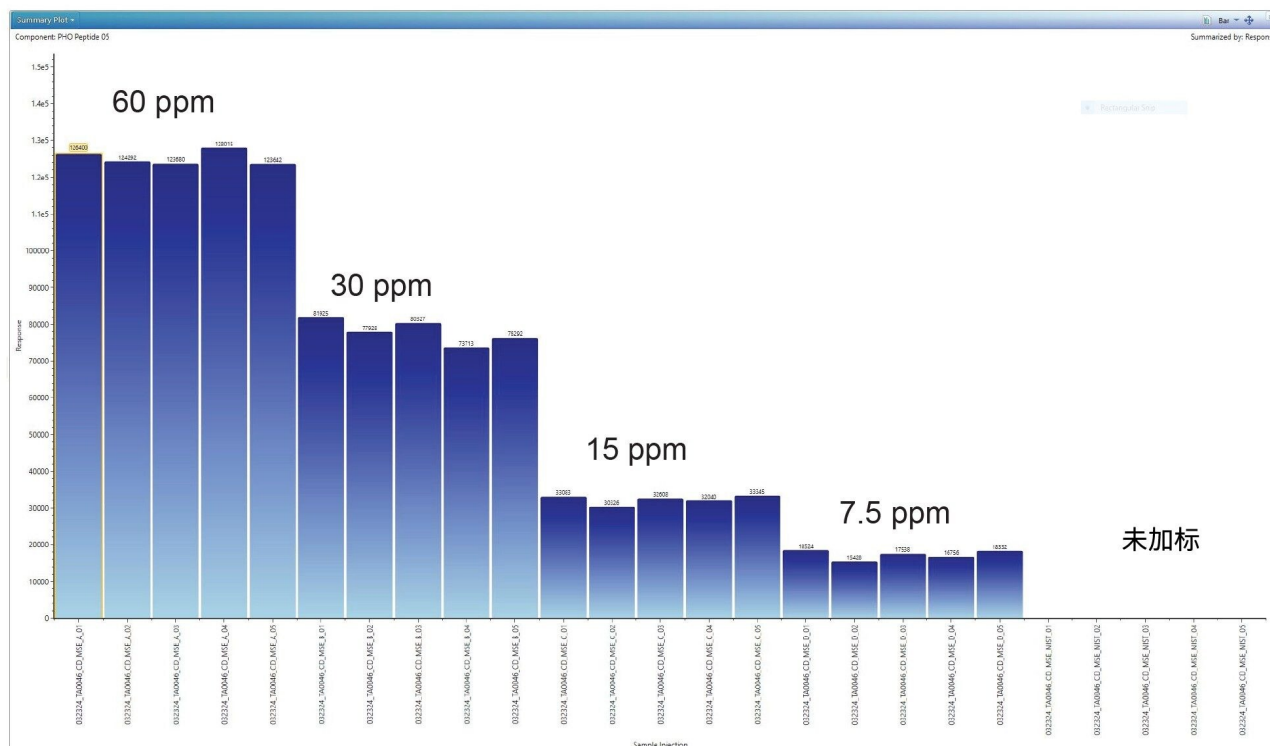


图5.(E)来自PHO的VAAAFPGDVDR (559.29, +2)。

## 结论

- 我们为HCP分析开发了两种分析级LC-MS工作流程：1)HCP发现工作流程，用于在开发过程中鉴定和定量未知

HCP; 2)HCP监测工作流程，通常在GMP环境中定量已知HCP，用于支持生物治疗药物的生产和质量分析。

- HCP发现分析利用Xevo G3 QTof仪器进行非数据依赖性LC-MS<sup>E</sup>采集，从NIST mAb参比物质中鉴定并定量了两种加标参比蛋白质以及7种内源性HCP，LLOQ为5 ppm。
- HCP监测分析使用BioAccord LC-MS系统和waters\_connect的精确质量数筛查工作流程，定量分析了NIST mAb酶解物样品中的四种加标蛋白质(MIX-4)，LLOQ同样为5 ppm。
- 两种分析均在合规的信息学平台上进行，因此可以在受监管的环境（例如QC或生产环境）或重视内部数据可靠性的环境中使用。
- 本文所述的两个工作流程均采用耐用的2.1 mm内径分析级分离，避免了纳升级LC与HRMS联用工作流程在重现性和稳定性方面的问题。

---

## 参考资料

1. Doneanu CE, Anderson M, Williams BJ, Lauber MA, Chakraborty A, Chen W. Enhanced Detection of Low-Abundance Host-Cell Protein Impurities in High-Purity Monoclonal Antibodies Down to 1 ppm Using ion Mobility Mass Spectrometry Coupled with Multidimensional Liquid Chromatography, *Anal Chem*, 2015, 87, 10283–10291.
2. Weibin C, Doneanu CE, Lauber MA, Koza S, Prakash K, Stapels M, Fountain KJ. Improved Identification and Quantification of Host Cell Proteins (HCPs) in Biotherapeutics Using Liquid Chromatography-Mass Spectrometry, book chapter in *Technologies for Therapeutic Monoclonal antibody characterization*, Vol 3, ACS Symposium Series, 2015, 357–393.
3. Molden R, Hu M, Yen ES, Saggase D, Reilly J, Mattila J, Qiu H, Chen G, Bak H, Li N. Host Cell Protein Profiling of Commercial Therapeutic Protein Drugs as a Benchmark for Monoclonal Antibody-based Therapeutic Protein Development, *MABS*, 2021, 13, e1955811.
4. Ito T, Lutz H, Tan L, Wang B, Tan J, Patel M, Chen L, Tsunakawa Y, Park B, Banerjee S. Host Cell Proteins in Monoclonal Antibody Processing: Control, Detection, and Removal, *Biotechnol Prog*, 2024, DOI: 10.1002/btpr.3448.
5. Huang L, Wang N, Mitchell CE, Brownlee T, Maple SR, De Felippis MR. A Novel Sample Preparation for Shotgun Proteomics Characterization of HCPs in Antibodies, *Anal Chem*, 2017, 89, 5436–5444.

6. Chen IH, Xiao H, Daly T, Ning L. Improved Host Cell Protein Analysis in Monoclonal Antibody Products through Molecular Weight Cutoff Enrichment, *Anal Chem*, 2020, 92, 3751–3757.
7. Wang Q, Slaney TR, Wu W, Ludwig R, Tao Li, Leone A. Enhancing Host-Cell Protein Detection in Protein Therapeutics using HILIC Enrichment and Proteomic Analysis, *Anal Chem*, 2020, 92, 10327–10335.
8. Yang F, Li D, Kufer R, Cadang L, Zhang J, Dai L, Gua J, Wohlrab S, Greenwood-Goodwin M, Shen A, Duan D, Li H, Yuk IH. Versatile LC-MS-based Workflow with Robust 0.1 ppm Sensitivity for Identifying Residual HCPs in Biotherapeutic Products, *Anal Chem*, 2021, 93, 723–731.
9. Doneanu C, Gomes A, Williams B, Yu YQ, Chen W. 使用SYNAPT XS质谱仪鉴定单克隆抗体中亚ppm级的宿主细胞蛋白(HCP), 2021, 沃特世应用纪要 [720007101ZH](#).
10. Pilely K, Johansen MR, Lund RR, Kofoed T, Jorgensen TK, Skriver L, Mortz E. Monitoring process-related impurities in biologics – host cell protein analysis, *Anal & Bioanal Chem*, 2022, 414, 747–758.
11. Guo J, Kufer R, Li D, Wohlrab S, Greenwood-Goodwin M, Yang F. Technical advancement and practical considerations of LC-MS/MS-based methods for host cell protein identification and quantitation to support project development, *MABS*, 2023, 15, 2213365.
12. Ippoliti S, Zampa N, Yu YQ, Lauber MA. 使用RapiZyme™胰蛋白酶在生物制药表征中提供通用的快速酶解方案, 2023, 沃特世应用纪要 [720007840ZH](#).
13. Silva JC, Gorenstein MV, Li GZ, Vissers JP, Geromanos SJ. Absolute quantification of proteins by LCMS<sup>E</sup>: a virtue of parallel MS acquisition, *Mol Cell Proteomics*, 2006, 5, 144–156.

---

## 特色产品

BioAccord LC-MS系统 <<https://www.waters.com/nextgen/global/products/mass-spectrometry/mass-spectrometry-systems/bioaccord-lc-ms-system.html>>

Xevo G3 QToF <<https://www.waters.com/nextgen/global/products/mass-spectrometry/mass-spectrometry-systems/xevo-g3-qtof.html>>

waters\_connect软件解决方案 <<https://www.waters.com/nextgen/global/products/informatics-and->

[software/waters\\_connect.html](#)>

蛋白质组学数据分析软件Progenesis QI <<https://www.waters.com/nextgen/global/products/informatics-and-software/mass-spectrometry-software/progenesis-qi-software/progenesis-qi-for-proteomics.html>>

720008448ZH, 2024年7月



© 2024 Waters Corporation. All Rights Reserved.

[使用条款](#) [隐私策略](#) [商标](#) [招聘](#) [法律和隐私声明](#) [危险化学品生产经营许可证](#) [Cookie](#) [Cookie 设置](#)

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