

## 使用离子对反相液相色谱法和BioAccord LC-MS系统快速分析合成的mRNA帽状结构

---

Jennifer M. Nguyen, Siu-Hong Chan, Bijoyita Roy, Martin Gilar, Brett Robb, Weibin Chen, Matthew A. Lauber

Waters Corporation, New England Biolabs Inc.

### 摘要

面对亟待攻克SARS-CoV-2病毒疫情，mRNA疫苗的开发在2020年飞速发展，有两种高效mRNA疫苗获得了紧急使用授权<sup>1</sup>。这些疫苗中包含的合成mRNA包裹在用于递送的脂质纳米颗粒中，这些RNA在接种者体内进行翻译，从而合成稳定版本的病毒刺突蛋白并引发免疫应答。

这些疫苗中的mRNA通过酶促过程产生，此过程被称为体外转录(IVT)。与细胞mRNA非常相似，合成mRNA也需要在其5'端进行修饰，通过5'-5'-键加入一个7-甲基鸟苷酸，形成5'端帽结构。疫苗mRNA也经过修饰，其修饰方式为在3'端加上一条腺苷链，形成poly(A)尾（长度通常约为120个核苷酸）。这些修饰是mRNA结构的关键特征，在细胞因子识别mRNA、合成mRNA的稳定性以及合成mRNA分子的翻译效率中发挥重要作用<sup>2</sup>。因此，通过LC-MS分析确定5'端帽的性质以及测量poly(A)尾的长度对于了解产品质量、确保这些新疫苗的安全性和有效性而言至关重要<sup>3</sup>。

在本应用纪要中，我们开发了一种快速、灵敏的LC-MS方法，适用于合成mRNA加帽分析。此前已有报道介绍了一种分析合成mRNA预定义5'端片段的LC-MS方法<sup>4</sup>。我们之前已经证明ACQUITY Premier色谱柱及其MaxPeak高性能表面(HPS)可以提高寡核苷酸回收率，本研究发现该技术还可以改善mRNA片段分析的性能。将该色谱柱与简便易用、符合法规要求的BioAccord系统结合，一个能够快速分析IVT mRNA制剂的5'端加帽的适宜平台就此诞生。此方法用时不超过5分钟，且已证实其拥有出色的线性，可检测低至目标5'端加帽片段含量0.1%以下的产品相关

杂质。

## 优势

- 合成mRNA 5'端的快速定量分析
- ACQUITY Premier色谱柱采用MaxPeak高性能表面，几乎不需要色谱柱老化操作
- 同时满足开发和QC测试需求的线性、重现性和稳定性
- 采用DIPEA（二异丙基乙胺）流动相生成高质量MS谱图

## 简介

随着Pfizer-BioNTech和Moderna SARS-CoV-2疫苗取得成功，人们对mRNA分子的兴趣激增，同时也对分析方法提出了新要求，以更好地支持新疗法的开发和生产。在关键质量属性(CQA)方面，例如全长mRNA的百分比、非翻译区(UTR)、3' poly(A)尾长、mRNA序列、结构和化学修饰<sup>5</sup>，是否存在正确的5'端帽结构对于确保最大的基因表达、逃避针对外来RNA的先天识别机制以及增加对核酸外切酶降解的抵抗力都至关重要<sup>6</sup>。

在真核生物中，mRNA的5'端修饰是N7-甲基鸟苷通过5'-5'三磷酸基团与5'核苷酸连接而成，通过这种修饰得到的结构称为帽状结构。在酵母菌等低等真核生物中，加帽mRNA的第一个核苷酸没有任何2'-O修饰，这种帽状结构称为Cap-0。在高等真核生物（例如人类）中，加帽mRNA的第一个核苷酸在2'-O位置包含一个甲基，这种哺乳动物帽状结构称为Cap-1<sup>6</sup>。

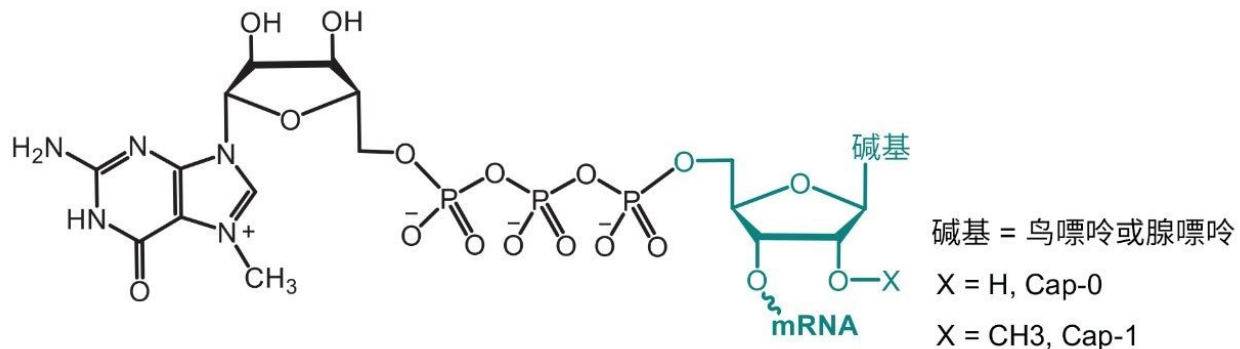


图1.mRNA帽状结构。

正确的帽状结构在mRNA翻译和先天免疫应答中发挥重要作用，因此在生产加帽RNA时必须确保有效性。要在合成mRNA中引入Cap-1结构，可以通过IVT酶促方法，使用牛痘mRNA加帽酶(VCE)（反应1.1、1.2和1.3，图2）与牛痘Cap-2'-O-甲基转移酶（反应2，图2）协同反应，也可以在IVT期间使用适当的加帽类似物。然而，验证RNA加帽程度并非易事。RNA加帽是将单个核苷酸添加到长度通常为千碱基的RNA中，例如，BioNTech/Pfizer BNT162b2的长度为4,284 nt。迄今为止，还没有有效的分析方法可用于检测和定量完整RNA分子物理性质的这种微小变化。诺华生物医学研究所的Beverly及其同事报告了一种液相色谱联用质谱(LC-MS)方法，可用于鉴定5'端帽结构并定量合成mRNA的加帽效率<sup>4</sup>。该方法采用生物素化探针来引导RNase H从合成mRNA的5'端裂解预定义片段。通过链霉亲和素磁珠富集后，可利用LC-MS分析5'端裂解片段，检查5'端加帽的程度。

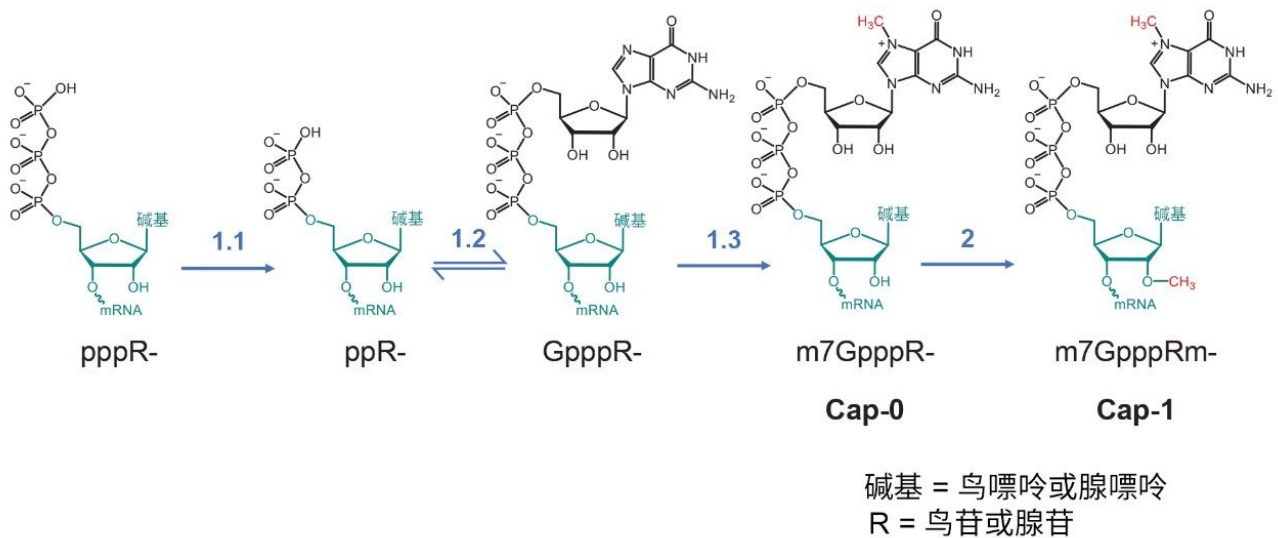


图2. RNA的酶促加帽过程。

在本应用纪要中，我们证明了LC-MS法在评估合成mRNA 5'端加帽效率方面的优势，该方法使用简便易用、符合法规要求的BioAccord LC-MS系统以及搭载MaxPeak高性能表面技术的ACQUITY Premier BEH C<sub>18</sub>寡核苷酸分析专用柱。这种有机/无机杂化表面技术已被证明可以通过阻止分析物与金属表面相互作用大幅减少吸附损失<sup>7, 8</sup>。本研究表明，与传统色谱柱的性能相比，MaxPeak Premier技术大幅提高了首次进样后mRNA 5'端片段的回收率。将此技术与BioAccord LC-MS系统相结合，有助于通过MS定量分析合成mRNA的5'端帽状结构。

---

## 实验

### 样品前处理

在本应用纪要中，我们证明了LC-MS法在评估合成mRNA 5'端加帽效率方面的优势，该方法使用简便易用、符合法规要求的BioAccord LC-MS系统以及搭载MaxPeak高性能表面技术的ACQUITY Premier BEH C<sub>18</sub>寡核苷酸分析专用柱。这种有机/无机杂化表面技术已被证明可以通过阻止分析物与金属表面相互作用大幅减少吸附损失<sup>7, 8</sup>。本研究表明，与传统色谱柱的性能相比，MaxPeak Premier技术大幅提高了首次进样后mRNA 5'端片段的回收率。将此技术与BioAccord LC-MS系统相结合，有助于通过MS定量分析合成mRNA的5'端帽状结构。



25 nt = GUAGAACUUCGUCGAGUACGCUCAA

---

图3.本研究使用的RNA寡核苷酸。

用水制备Cap-1和靶向寡核苷酸的等摩尔溶液，浓度为2.5 pmol/μL。用水制备四种前体寡核苷酸与Cap-1的1:10、1:100和1:1000稀释系列，Cap-1浓度恒定为2.5 pmol/μL。

### 数据处理和分析：

## 液相色谱条件

液相色谱系统:	BioAccord LC-MS
检测条件:	UV检测 (波长260 nm)
样品瓶:	聚丙烯样品瓶 (部件号186002639)
色谱柱:	ACQUITY Premier BEH C <sub>18</sub> , 130 Å, 1.7 μm, 2.1 × 50 mm寡核苷酸分析专用柱 (部件号 : 186009484) ACQUITY UPLC BEH C <sub>18</sub> , 130 Å, 1.7 μm, 2.1 × 50 mm寡核苷酸分析专用柱 (部件号 : 186003949)
柱温:	60 °C
样品温度:	4 °C
进样体积:	5.0 μL (样品)
流速:	0.3 mL/min
流动相A:	1.0%六氟异丙醇(HFIP)、0.1% N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)的水溶液
流动相B:	含0.75% HFIP和0.0375% DIPEA的65:35 乙腈:水
梯度:	流动相B在5、10或20 min内从5%增加到25%

## 质谱条件

质谱系统： BioAccord LC-MS

电离模式： 全扫描，ESI-

采集范围： 400-5000 *m/z*

毛细管电压： 0.8 kV

锥孔电压： 40 V

脱溶剂气温度： 400 °C

## 数据管理

色谱和质谱软件： 搭载UNIFI v1.9.12的waters\_connect

---

## 结果与讨论

### 色谱柱的初始性能

在开发用于分析5'端加帽效率的LC-MS方法之前，我们评估了LC-MS方法分析mRNA片段的色谱回收率。如文献和此前发布的应用纪要所述，我们已经证明寡核苷酸以及磷酸化化合物会吸附到不锈钢等金属表面，而采用MaxPeak Premier色谱柱可以缓解这种不必要的作用<sup>9-11</sup>。对于RNA 5'端帽状结构分析，我们使用传统的ACQUITY UPLC BEH C<sub>18</sub>寡核苷酸分析专用柱或装填同一批固定相的ACQUITY Premier BEH C<sub>18</sub>寡核苷酸分析专用柱研究了Cap-1（5'端包含m7GpppGm基团）的LC-UV-MS分离。已证实，配备MaxPeak高性能表面的ACQUITY Premier色谱柱具有更高回收率和开箱即用性能等优势，无需进行老化或钝化操作。

在寡核苷酸的LC-MS分析中，使用胺流动相添加剂的离子对反相(IP-RP)分离由于分离能力强大且能与MS技术联用，因此是首选的色谱分析方法。然而，携带酸性配对离子的胺（如醋酸盐或碳酸氢盐）在有效分离所需的浓度下会产生过多的离子抑制，降低IP试剂的浓度仅能小幅改善这种情况。1997年，Apffel及其共同作者推出六氟异丙

醇(HFIP)的使用，此后该试剂一直是IP-RP分离与MS技术联用时的理想选择<sup>12</sup>。HFIP是一种弱酸，可以帮助缓冲含胺的流动相，而不会显著降低电离效率。此外，理论上烷基胺更有可能吸附到固定相上，因此采用HFIP可以打造更好的IP系统，并在ESI-MS中对寡核苷酸的脱溶剂化产生积极影响<sup>13</sup>。在本研究中，我们使用了用HFIP缓冲的胺N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)，因为已证实其相比于三乙胺可以大幅增加MS信号强度并改善峰形<sup>14</sup>。

利用第1次进样的峰面积评估传统ACQUITY UPLC色谱柱与ACQUITY Premier色谱柱对Cap-1片段的回收率。图4显示了ACQUITY Premier色谱柱第1次进样和传统ACQUITY UPLC色谱柱第1次至第5次进样的代表性UV色谱图。传统色谱柱在初次使用时未观察到代表Cap-1物质的峰(图4)。与之相比，ACQUITY Premier色谱柱在第1次进样即出现高强度峰，并且在后续进样中得到可重现的峰面积。在传统色谱柱上，即使连续进样Cap-1后，到第5次进样时，Cap-1片段的峰面积仍仅为在ACQUITY Premier色谱柱所得峰面积的37%。

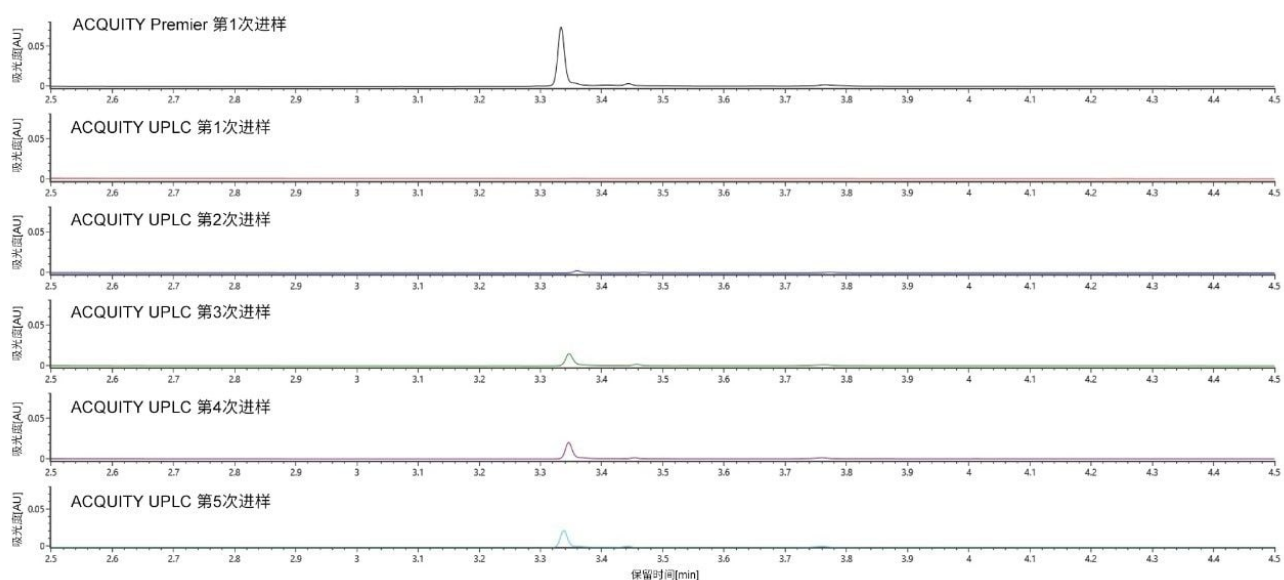


图4.使用ACQUITY Premier BEH  $C_{18}$ ,  $1.7 \mu\text{m}$ ,  $2.1 \times 50 \text{ mm}$ 寡核苷酸分析专用柱第1次进样和使用ACQUITY UPLC BEH  $C_{18}$ ,  $1.7 \mu\text{m}$ ,  $2.1 \times 50 \text{ mm}$ 寡核苷酸分析专用柱第1次至第5次进样获得的Cap-1片段的UV色谱图。分离系统为BioAccord LC-MS，流速 $0.3 \text{ mL/min}$ ，柱温 $60^\circ\text{C}$ ，使用DIPEA-HFIP改性流动相，载样量 $2.5 \text{ pmol}$ 。

## 快速LC-MS方法的开发

我们希望开发一种使用ACQUITY Premier色谱柱在BioAccord系统上进行5'端帽定量和质量数确认的LC-MS方法。BioAccord系统作为简便易用的LC-光学-MS平台，专为生物治疗药物的全面分析而设计，降低了MS仪器操作的复杂性<sup>15-17</sup>。借助BioAccord LC-MS系统，可以开发出稳定高效的LC-光学-MS方法用于寡核苷酸分析，在不影响



产品质量的情况下降低基因疗法开发的成本和时间。虽然一些无法使用MS仪器的分析人员通常倾向于利用UV方法定量分析5'端帽片段，但我们选择使用BioAccord基于MS信号优化定量方法，这样做的好处是可以缩短运行时间，同时发挥MS检测的准确度优势。

基于这一策略，我们使用较短的50 mm ACQUITY Premier色谱柱开发了一种快速LC-MS方法。我们的目标是快速洗脱物质并使用高质量质谱图进行质量数确认和相对定量。如图5所示，已证实此方法用时不超过5分钟，且Cap-1的回收损失很少或没有损失。此外，图5A表明，运行时间甚至可以少于5分钟；不过，当运行时间较短时，丰度较低的物质与主峰的分度会降低，这可能会干扰质谱解析。

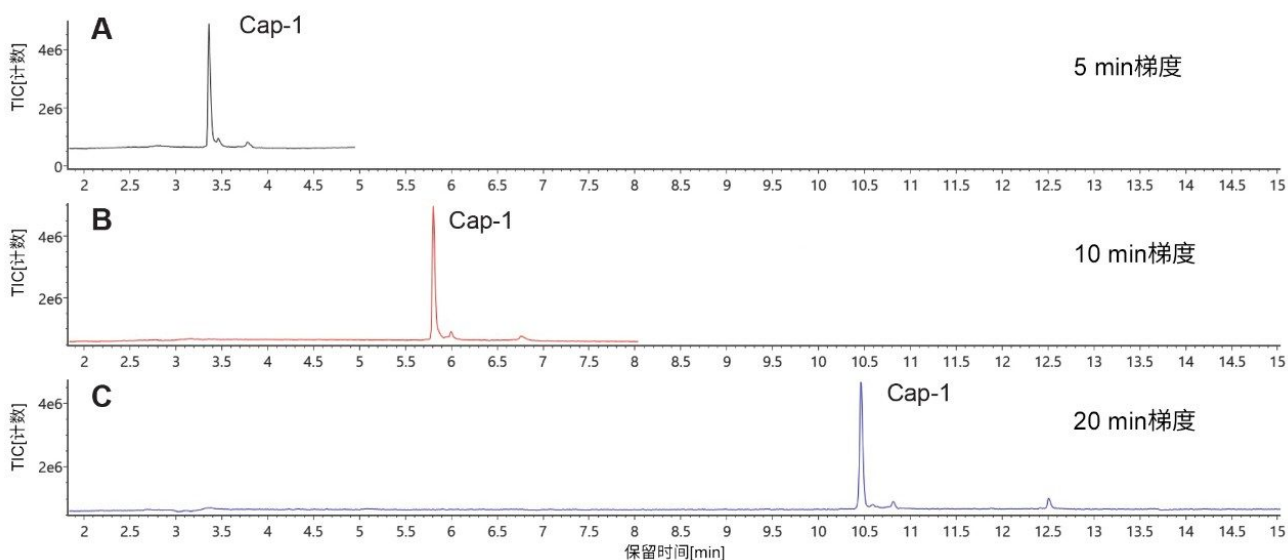


图5. 使用ACQUITY Premier BEH  $C_{18}$ ,  $1.7 \mu\text{m}$ ,  $2.1 \times 50 \text{ mm}$ 寡核苷酸分析专用柱获得的Cap-1片段的TIC色谱图。分离系统为BioAccord LC-MS，流速 $0.3 \text{ mL/min}$ ，柱温 $60^\circ\text{C}$ ，使用DIPEA-HFIP改性流动相，载样量 $2.5 \text{ pmol}$ ，梯度为流动相B在(A) 5、(B) 10或(C) 20 min内从5%增加到25%。

## 通过5'端帽片段变体的相对定量评估5'端加帽效率

如前所述，Cap-1 mRNA分子通过IVT生成，其百分比是一个重要的CQA，必须准确测定，以了解和预测合成mRNA制剂的有效性。为证明BioAccord LC-MS系统对此测量的能力，我们制备了一系列溶液，这些溶液中Cap-1与四种前体物质之比分别为1:10、1:100和1:1000，Cap-1的浓度在所有溶液中保持恒定。从系列溶液中获得的电荷态分布如图6所示。

在图6中，Cap-1丰度最高的电荷态为 $[\text{M}-10\text{H}]^{10-}$ 电荷态。当分析包含每个单独mRNA片段的样品时（数据未显示



)，10倍去质子化离子也是每个片段中丰度最高的物质，在1:10稀释样品中可以直观地观察到这些电荷态。因此，我们选择这种电荷态，使用提取离子色谱图(XIC)进行数据分析和定量。

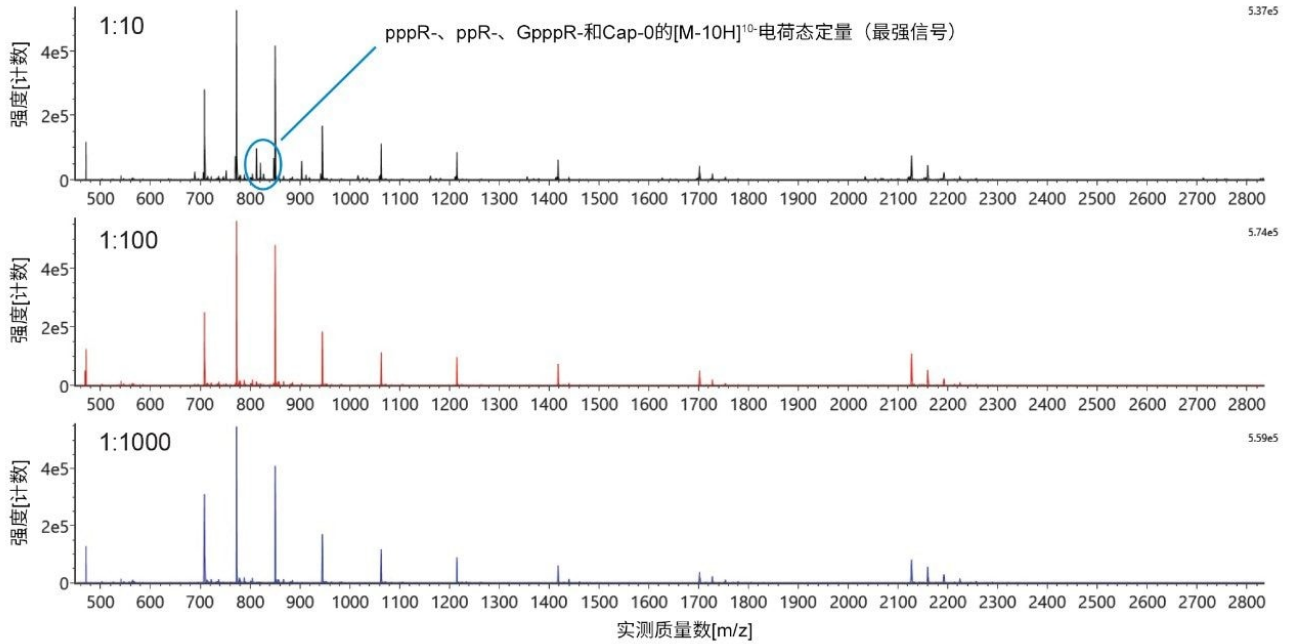


图6.使用ACQUITY Premier BEH C<sub>18</sub>, 1.7 μm, 2.1 x 50 mm寡核苷酸分析专用柱获得的Cap-1片段及其产物相关杂质片段 (pppG、ppG、GpppG和m7GpppG, 或Cap-0) 的质谱图。分离系统为BioAccord LC-MS, 流速0.3 mL/min, 柱温60 °C, 使用DIPEA-HFIP改性流动相和1:10、1:100和1:1000稀释系列 (Cap-1浓度为12.5 pmol/μL)。

图7显示了各稀释溶液中Cap-0的[M-10H]<sup>10-</sup>电荷态的代表性XIC。在每个稀释水平下都可以清楚地观察到电荷态的同位素分布，且XIC取自整个同位素质量数，质量数偏差为10 ppm。即使在1:1000稀释水平下，此时产品相关杂质的柱上载样量仅12.5 fmol，Cap-0的XIC也很容易生成和积分。

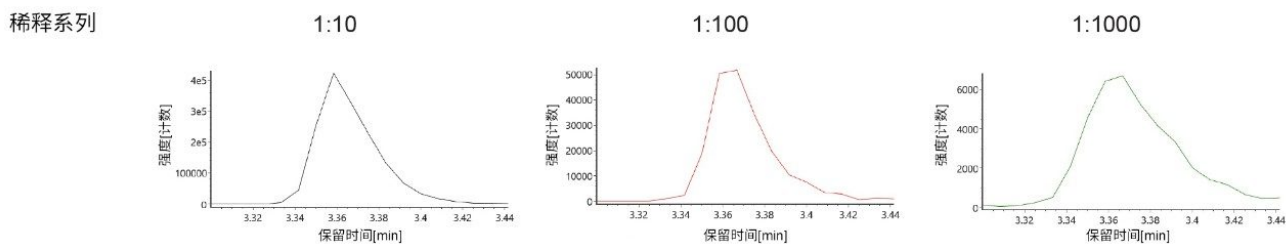


图7. 使用ACQUITY Premier BEH  $C_{18}$ ,  $1.7 \mu\text{m}$ ,  $2.1 \times 50 \text{ mm}$ 寡核苷酸分析专用柱从Cap-0片段的 $[M-10H]^{10-}$ 电荷态获得的XIC。分离系统为BioAccord LC-MS, 流速 $0.3 \text{ mL/min}$ , 柱温 $60^\circ\text{C}$ , 使用DIPEA-HFIP改性流动相和1:10、1:100和1:1000稀释系列 (Cap-1浓度为 $12.5 \text{ pmol}/\mu\text{L}$ )。

可以根据稀释系列的XIC生成校准曲线, 各前体片段的校准曲线如图8所示。如图所示, 每个图表的线性回归得到的R平方值均为1.000, 表明这种快速LC-MS方法足以用于评估5'端加帽程度。

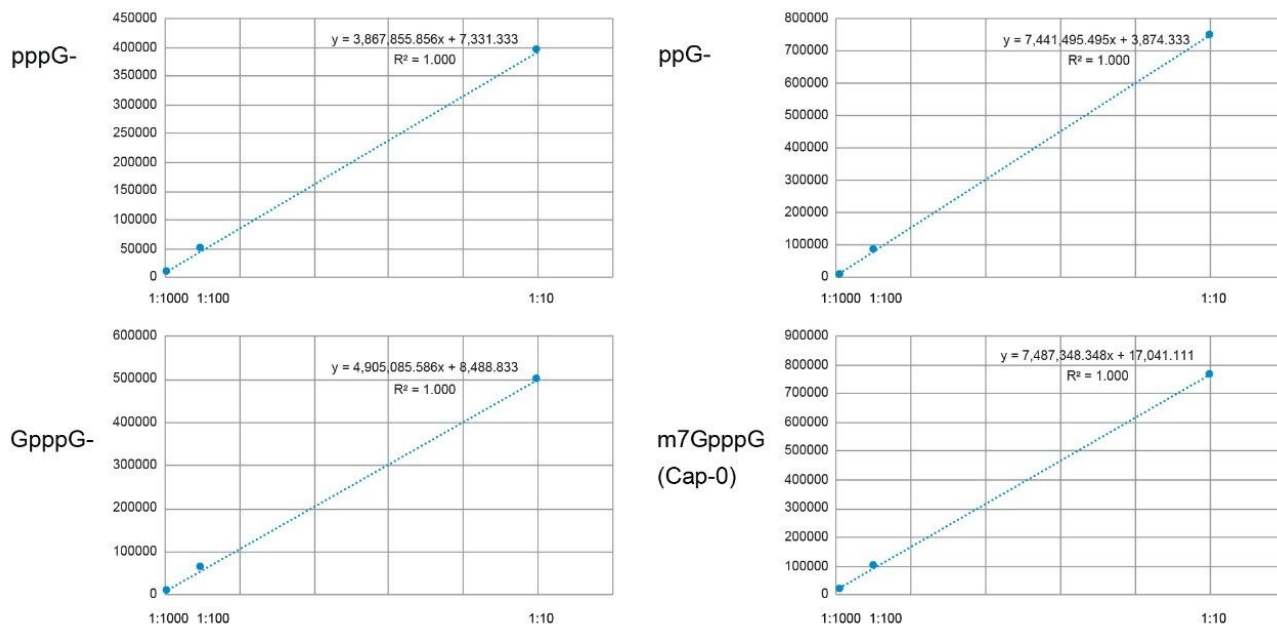


图8. 由 $12.5 \text{ pmol}/\mu\text{L}$  Cap-1与其产品相关杂质片段 (pppG、ppG、GpppG和m7GpppG或Cap-0) 1:10、1:100和1:1000稀释系列生成的校准曲线。

## RNase H探针 (靶向寡核苷酸) 和RNA 5'端片段的分离

在分析基于RNase H的mRNA片段时，一个重要的考虑因素是RNase H探针或靶向寡核苷酸与分析物之间的LC分离。在本例中，RNase H探针是一个3'脱硫生物素亲和标记修饰的RNA:DNA嵌合体，其长度与裂解的5'端片段大致相同。探针设计为目标5'端片段的补足物，使两者在溶液中杂交形成双链RNA-DNA双链体结构。在预定位点进行RNase H裂解后，探针和5'端片段在溶液中仍以双链体形式结合，因此，有必要从预计存在于样品混合物中的RNase H寡核苷酸探针上分离目标物质。

为验证RNase H探针和分析物片段的LC分离，我们设计并合成了一种可通过较长的RNA生成25-nt RNA寡核苷酸的RNase H探针。如图9所示，快速LC-MS方法可以在两种物质的等摩尔溶液中分离Cap-1 RNA寡核苷酸和RNase H探针。

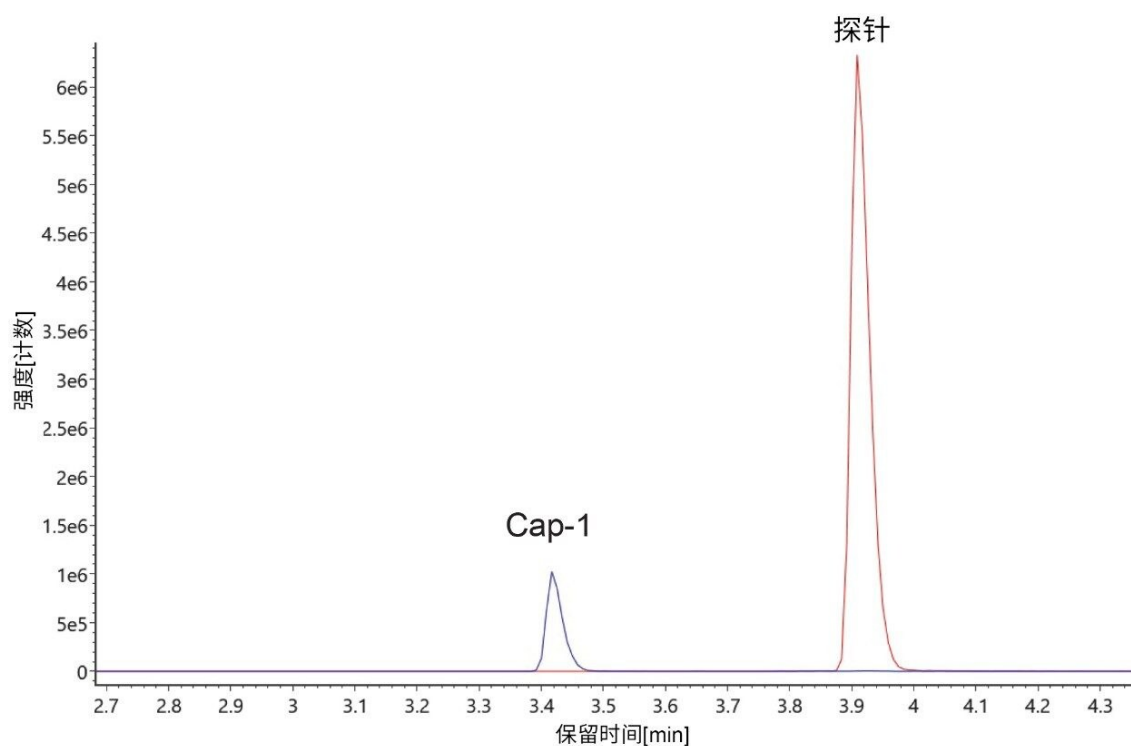


图9.使用ACQUITY Premier BEH C<sub>18</sub>, 1.7 μm, 2.1 x 50 mm寡核苷酸分析专用柱分析Cap-1和等摩尔溶液的代表性探针得到的XIC叠加图。分离系统为BioAccord LC-MS，流速0.3 mL/min，柱温60 °C，使用DIPEA-HFIP改性流动相，载样量12.5 pmol。

---

## 结论

针对COVID-19的mRNA疫苗目前在全球的接种率已超过25%，其高效性证明了mRNA疫苗疗法的价值所在。可靠的分析方法对于确保疫苗的正确设计、开发和可重现生产而言至关重要。在本应用纪要中，我们介绍了一种采用ACQUITY Premier BEH C<sub>18</sub>寡核苷酸分析专用柱结合BioAccord LC-MS系统的快速LC-MS方法，该方法适用于评估合成mRNA的5'端加帽程度，这也是合成mRNA的一项重要CQA。采用MaxPeak高性能表面技术的ACQUITY Premier色谱柱可以显著改善首次进样的RNA回收率。与BioAccord LC-MS结合使用时，即使在检测限较低的情况下也能准确定量，可用于验证Cap-1 mRNA分子的生产以及可能存在的产物前体相关杂质。此外，这些结果凸显了MS定量方法在高通量分析中的潜力，有助于加速mRNA疗法的开发。

---

## 参考资料

1. Padda, I. S.; Parmar, M. COVID (SARS-COV-2) Vaccine.StatPearls.Treasure Island (FL), 2021.
2. Jackson, N. A. C.; Kester, K. E.; Casimiro, D.; Gurunathan, S.; DeRosa, F. The Promise of mRNA Vaccines: A Biotech and Industrial Perspective.*NPJ Vaccines* 2020, 5:11.doi:10.1038/s41541-020-0159-8.
3. Muttach, F.; Muthmann, N.; Rentmeister, A. Synthetic mRNA Capping.*Beilstein J. Org. Chem.* 2017, 13, 2819–32.doi:10.3762/bjoc.13.274.
4. Beverly, M.; Dell, A.; Parmar, P.; Houghton, L. Label-Free Analysis of mRNA Capping Efficiency Using RNase H Probes and LC-MS.*Anal.Bioanal.Chem.* 2016, 408, 5021-30.doi:10.1007/s00216-016-9605-x.
5. Alelyunas, Y.; Shion, H.; Wrona, M. High Sensitivity Intact Monoclonal Antibody (mAb) HRMS Quantification.Waters Application Note, [720006222 <https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2018/high-sensitivity-intact-monoclonal-antibody-hrms-quantification.html>](https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2018/high-sensitivity-intact-monoclonal-antibody-hrms-quantification.html) , 2018.
6. Ramanathan, A.; Robb, G. B.; Chan, S. H. mRNA Capping: Biological Functions and Applications. *Nucleic Acids Research* 2016, 44, 7511–26.doi:10.1093/nar/gkw551.

7. Lauber, M.; Walter, T. H.; Gilar, M.; DeLano, M.; Boissel, C. A.; Smith, K.; *et al.* Low Adsorption HPLC Columns Based on MaxPeak High Performance Surfaces. Waters White Paper, [720006930EN <https://www.waters.com/waters/library.htm?cid=511436&lid=135074404&lcid=135074403>](https://www.waters.com/waters/library.htm?cid=511436&lid=135074404&lcid=135074403), 2020.
8. Smith, K. M.; Wilson, I. D.; Rainville, P. D. Sensitive and Reproducible Mass Spectrometry-Compatible RP-UHPLC Analysis of Tricarboxylic Acid Cycle and Related Metabolites in Biological Fluids: Application to Human Urine. *Anal. Chem.* 2020. doi:10.1021/acs.analchem.0c03863.
9. DeLoffi, M.; Nguyen, J. M.; Izzo, G. S.; Lauber, M.; Savaria, M. Premier C<sub>18</sub>肽分析专用柱与钛内衬C<sub>18</sub>色谱柱相比具有更高的色谱性能. 沃特世应用简报, [720007022ZH <https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2020/improved-chromatographic-performance-with-a-premier-peptide-c18-column-versus-a-titanium-lined-c18-column-technology.html>](https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2020/improved-chromatographic-performance-with-a-premier-peptide-c18-column-versus-a-titanium-lined-c18-column-technology.html), 2020.
10. DeLano, M.; Walter, T. H.; Lauber, M. A.; Gilar, M.; Jung, M. C.; Nguyen, J. M.; *et al.* Using Hybrid Organic-Inorganic Surface Technology to Mitigate Analyte Interactions with Metal Surfaces in UHPLC. *Anal. Chem.* 2021. doi:10.1021/acs.analchem.0c05203.
11. Gilar, M.; DeLano, M.; Gritti, F. Mitigation of Analyte Loss on Metal Surfaces in Liquid Chromatography. *J. Chromatogr., A* 2021; 1650, 462247. doi:10.1016/j.chroma.2021.462247.
12. Apffel, A.; Chakel, J. A.; Fischer, S.; Lichtenwalter, K.; Hancock, W. S. Analysis of Oligonucleotides by HPLC-Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Anal. Chem.* 1997, 69, 1320-5. doi:10.1021/ac960916h.
13. Gilar, M.; Fountain, K. J.; Budman, Y.; Holyoke, J. L.; Davoudi, H.; Gebler, J. C. Characterization of Therapeutic Oligonucleotides Using Liquid Chromatography with On-Line Mass Spectrometry Detection. *Oligonucleotides* 2003, 13, 229-43. doi:10.1089/154545703322460612.
14. Gong, L.; McCullagh, J. S. Comparing Ion-Pairing Reagents and Sample Dissolution Solvents for Ion-Pairing Reversed-Phase Liquid Chromatography/Electrospray Ionization Mass Spectrometry Analysis of Oligonucleotides. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2014, 28, 339-50. doi:10.1002/rcm.6773.
15. Li, W.; Lauber, M. 剖析新型冠状病毒病(COVID-19): 利用肽图分析对SARS-CoV-2刺突蛋白进行初步检测. 沃特世应用纪要, [720006909ZH <https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2020/comprehending-covid-19-preliminary-examination-of-the-sars-cov-2-spike-protein-by-peptide-mapping.html>](https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2020/comprehending-covid-19-preliminary-examination-of-the-sars-cov-2-spike-protein-by-peptide-mapping.html), 2020.

16. Doneanu, C.; Fox, J.; Harry, E.; Knowles, C.; Yu, Y. Q.; Fredette, J.; *et al.* 使用BioAccord LC-MS系统对各种经过大量修饰的寡核苷酸进行完整质量数确认分析. 沃特世应用纪要, 720007028ZH <<https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2020/intact-mass-confirmation-analysis-on-the-bioaccord-lc-ms-system-for-a-variety-of-extensively-modified-oligonucleotides.html>> , 2020.
17. Shion, H.; Berger, S. J.; Yu, Y. Q. 质量数确认工作流程在生物治疗药物筛选中的应用. 沃特世应用纪要, 720007027ZH <<https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2020/application-of-a-mass-confirmation-workflow-for-biotherapeutics-screening.html>> , 2020.

## 致谢

Jennifer Nguyen, Weibin Chen, Matthew Lauber, Martin Gilar (Waters Corporation, Milford, MA, USA).

Siu-Hong Chan, Bijoyita Roy, Brett Robb (New England Biolabs Inc., Ipswich, MA, USA).

---

## 特色产品

ACQUITY UPLC I-Class PLUS系统 <<https://www.waters.com/134613317>>

ACQUITY UPLC可变波长紫外检测器 <<https://www.waters.com/514228>>

生物制药领域专用的BioAccord LC-MS系统 <<https://www.waters.com/waters/nav.htm?cid=135005818>>

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

ACQUITY Premier色谱柱 <<https://www.waters.com/waters/nav.htm?&cid=513206>>

720007329ZH, 2021年8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