



中国物理学会
质谱分会



西安交通大学
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY

第八届华人质谱研讨会 暨2024年无机和同位素质谱学术会议

论文集

主办单位：中国物理学会质谱分会(中国质谱学会)

承办单位：西安交通大学

2024年5月10日-13日 陕西·西安



目录

第一部分 无机质谱的基础及应用研究进展

序号	稿件名称 (Title)	作者	页码
01-1	气相中的内嵌金属富勒烯离子	孔祥蕾	1
01-2	激光共振电离质谱技术及应用进展	王文亮 李志明*	2
01-3	高重频短脉冲激光共振电离质谱中 SEM 死时间标定	张满超 李志明*	3
01-4	Study on the mass spectrometry interference correction scheme for the analysis of trace cadmium in nickel-based superalloys by glow discharge mass spectrometry	OUYANG Yu HU Jingyu*	4
01-5	校正灵敏度因子法应用于高流速离子源辉光放电质谱定量分析镍基高温合金中痕量稀土及贵金属元素	屈华阳 胡净宇*	5
01-6	单细胞二维多参数分析的研究	魏星 王建华*	6
01-7	生命体液中的砷形态分析方法与装置	张晓 于永亮*	7

第二部分 质谱在环境与食品领域的研究进展

序号	稿件名称 (Title)	作者	页码
02-1	辨微识源：细颗粒物的稳定同位素指纹分析	刘倩	8
02-2	环境新污染物的质谱分析与毒理研究	王威 蔡宗苇*	9
02-3	食用海藻中砷形态及其生物利用率分析对砷健康风险评估的影响	付凤富*	10
02-4	微液滴表面催化质谱技术及应用	张洪 姜杰*	11
02-5	Exploring Novel Adsorbents: Nanocomposites and Metal - Organic Frameworks for Dispersive Solid-Phase Extraction Coupled with LC - MS/MS in Food and Biological Samples	Wei-Ting Jung Hui-Ling Lee*	12
02-6	声悬浮微液滴无接触富集 GC-MS 高灵敏测定挥发性有机物	张书胜	13
02-7	Novel Analytical Methods for Aristolochic Acids Analysis and Associated Disease Risk Assessment	Wan Chan	14
02-8	Atmospheric Organic Compounds Measurement using online Chemical Ionization Mass Spectrometry	Zhe Wang	15
02-9	Application of data-independent acquisition on screening unknown pesticides in tea leaves using high-resolution mass spectrometry	Hong-Jhang Chen	16

02-10	面向现场环境分析的机器人质谱装置与方法	胡斌	17
02-11	基于延迟注射的甲基环硅氧烷 GC/MS 无本底干扰定量研究	黄国梁 蒋可志*	18
02-12	便携式质谱技术的研究及在环境监测中的应用	俞建成	19
02-13	基于 ICP-MS 的中部特大城市个人采样 PM _{2.5} 中金属元素的污染特征与健康风险研究	侯士姣 张岩皓*	20
02-14	橄榄油中聚酯低聚物的 LC-MS/MS 检测方法	李佳琦 夏伊宁*	21
02-15	水产品质量安全液相色谱质谱检测技术研究	周锐东 李晋成*	22
02-16	基于 UPLC-EAD-MS/MS 技术和 EAD 特征碎片数据库深度解析不同植物油中的甘油三酯 sn 位置异构体	覃佐剑 魏芳*	23
02-17	基于多孔有机框架复合材料磁固相萃取双酚类污染物的研究	李娜 姜海龙*	24
02-18	无人机采样器与机器学习结合直接质谱分析大气可溶性颗粒物化学特征	刘希萌 胡斌*	25
02-19	面向现场分析的便携式固相微萃取电喷雾电离质谱方法	刘旋 胡斌*	26
02-20	Determination of triazole fungicides in soybeans with cobalt-enhanced lanthanide metal chloride anion magnetic deep eutectic solvents in-situ dispersion extraction	Lingqi Shen Guohua Zhu*	27
02-21	气相中 5-Br-PADAP 与铈酰等金属离子的配位作用: 质谱及 DFT 研究	石四维 秦震*, 廖俊生*	28
02-22	腾冲热泉水中超痕量稀土元素在线分离富集 ICP-MS 分析方法及应用研究	童瑞 郭伟*	29
02-23	无人机载在线质谱仪实时监测高空环境复杂 VOCs	张健锋 胡斌*	30
02-24	Wheatgrass (<i>Triticum aestivum</i>) as an Efficient Phytoremediation Plant for Aristolochic Acid-Contaminated Water and Arable Soil	Hong Ching Kwok Wan Chan*	31
02-25	黄河三角洲地区放射性核素的分布及沉积特征研究	樊凯迪 管永精*	32
02-26	多物理量同时测量的原子光谱分析技术	侯贤灯*	33
02-27	MIL-100(Fe) Porous Solid Phase Microextraction Probe for Benzoate Analysis	Linhui Liu Hongying Zhong*	34
02-28	质谱技术在生态环境监测中研究进展浅谈	吴济舟	35
02-29	电感耦合等离子体质谱联用技术在元素形态分析中的应用进展	于凡 李志明*	36
02-30	化学蛋白质组学方法探究全氟烷基物质的相互作用组	张权青*	37
02-31	基于多质谱平台的不同介质中对苯二胺及其醌类衍生物的污染特征分析	张岩皓*	38
02-32	Effect of <i>Bacillus subtilis</i> on corrosion evolution behaviors of different aluminum alloys as a function of aging	Hailin Zhou Hongying Zhong*	39

第三部分 质谱在核科学领域的应用研究进展

序号	稿件名称 (Title)	作者	页码
03-1	质谱技术在核材料研究领域应用进展	廖俊生	40
03-2	Precise and accurate determination of Pu isotope ratios by ICP-MS	Siqi Guo Zhiming Li*	41
03-3	痕量 Nd 同位素比值的高精度质谱分析方法研究	邵学鹏 卜文庭*	42
03-4	傅里叶变换离子回旋共振质谱测定 BaF ₂ 中的 Ba 同位素比值	崔荣荣 黄卫*	43
03-5	高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱法测定核燃料中锕系元素、稳定及长半衰期裂变产物	梁帮宏	44
03-6	热电离质谱法测量可燃毒物硼同位素丰度	苏冬萍	45
03-7	南海和印度洋沉积物和海水中 ²³⁹⁺²⁴⁰ Pu 的空间分布与迁移模拟	韦小敏 刘志勇*	46
03-8	联用 SEM-EDX 和 ICP-MS 核取证表征铀矿石浓缩物	席瑞阳 李志明*	47

第四部分 同位素质谱的基础及应用研究进展

序号	稿件名称 (Title)	作者	页码
04-1	基于多聚硼酸盐的硼同位素分馏机理及其应用	顾焕恩 马云麒*	48
04-2	铀钍的热致电离增强机制及其在同位素分析中的应用	张凌*	49
04-3	应用飞行时间-二次离子质谱研究电化学中的同位素效应	赵耀*	50
04-4	半导体制冷技术在活性炭吸附分离 Xe 中的应用	关业栋 李志明*	51
04-5	质谱法测量氙同位素研究现状	李萌 韦冠一*, 李志明*	52
04-6	Determination of trace lead in superalloys by isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry	SU Dandan HU Jingyu*	53
04-7	基于高分辨质谱仪的同位素分布及丰度分析方法研究及应用	赵雅梦 雷雯*	54

第五部分 质谱在生命科学中的研究进展

序号	稿件名称 (Title)	作者	页码
05-1	深度代谢组学技术开发的最新进展	Liang Li	56
05-2	Identification of Xenobiotic Biotransformation Products by Mass Spectrometry-Based Metabolomics Approaches and its Applications	Pao-Chi Liao	57
05-3	规模化蛋白质组学研究样品预处理用分离材料的赋磁改性研究	张维冰	58
05-4	Monitoring Disease Onset and Therapy Through Extracellular Vesicles in Biofluids	W. Andy Tao	59
05-5	利用库伦质谱法 (CMS) 绝对定量多肽和蛋白	陈浩	60
05-6	深度, 全组织空间蛋白组学	曲峻	61
05-7	Proteomic Landscape of Alzheimer's Disease: Bridging Human Specimens and Animal Models	Junmin Peng	62
05-8	Advancing Lipidomic Analyses via Innovation in Single-Cell MALDI Mass Spectrometry Imaging (MSI) and Isobaric Tagging Approaches	Lingjun Li	63
05-9	Mass Spectrometry-Based Chemical and Enzymatic Methods to Comprehensively Analyze Protein Glycosylation	Senhan Xu Ronghu Wu*	64
05-10	Integrating ultrasensitive mass spectrometry and microfluidics to study cellular heterogeneity and disease pathology	Ying Zhu	65
05-11	Bioanalytical Approaches toward Revealing Novel Functions of Nucleic Acid-Binding Proteins	Yuxiang Sun Yinsheng Wang*	66
05-12	Developing Novel Mass Spectrometry Techniques for Quantitative Single Cell Analyses	Zhibo Yang	67
05-13	Development of an Energy-related Metabolism Profiling Platform Utilizing Cyanopropyl LC-MS/MS	Wan-Rou Liao Sung-Fang Chen*	68
05-14	Integrated Analysis of Clinical Proteomics Reveals Clinical Significances in Renal Cancer	Yi-Ting Chen*	69
05-15	Unlocking Enigmatic Role of PRL in Plant Biology by MS-Based Peptidomics: Transitioning a Canonical Biomarker to an Essential Cytokine Precursor for Plant Immunity	Yet-Ran Chen	70
05-16	Mapping Nanoscale-to-Single Cell Phosphoproteomic Landscape by Chip-DIA	Gul Muneer	71
05-17	TrxR 蛋白分子第一个变构位点的发现及其在肺癌治疗中的探索	高学云	72
05-18	Functional lipidomics revealed early sulfatide depletion and its sequela in Alzheimer's disease	Xianlin Han	73
05-19	基于质谱的细胞表面功能位点发现新方法	陆豪杰	74
05-20	基于深度学习的质谱数据解析及其在蛋白质组学中的应用	乔亮	75
05-21	RNA 寡聚核苷酸的质谱分析	孙瑞祥	76
05-22	应用于高异质性蛋白结构分析的超分辨非变性质谱	Liang Li	77

05-23	Mass Spectrometry-based Metabolomics in Searching for Gut Microbial Metabolic Products in the Protection against Obesity	来天成 王冠博*	78
05-24	Low molecular weight fucoidan ameliorates radiation-induced skin fibrosis by regulating tight junction and cytoskeletal pathways	Cheng-Chih Richard Hsu*	79
05-25	Discovery of biomarkers for equine doping control by label-free proteomics	Pang-Hung Hsu	80
05-26	蛋白质酪氨酸硝化的基本特性及其特异性和机理表征	Hiu Wing Cheung	82
05-27	Progress in the Use of Liquid Microjunction-Surface Sampling Probe (LMJ-SSP) Mass Spectrometry for Analysis of Biological Samples	Yinan Li Ivan K. Chu*	83
05-28	Development and validation of a novel workflow of integrated nontargeted metabolomics and lipidomics for comparative analysis of maternal and umbilical cord blood metabolome	Tak Wah Dominic Chan*	84
05-29	Data Storage and Retrieval with Amino Acid Sequences and Tandem Mass Spectrometry Sequencing	Wenjie Wu Danyue Zhao*	85
05-30	应用液相-质谱研究蛋白-RNA 的相互作用	Zhongping Yao	86
05-31	Proteogenomic analysis reveals molecular biomarkers of TDP-43 mislocalization in FTD/ALS	张亮*	87
05-32	Advancing top-down proteomics using capillary electrophoresis-mass spectrometry	Sahba Seddighi Michael E. Ward* Yue Andy Qi*	89
05-33	机器学习和深度学习在代谢组学中的应用	Liangliang Sun	90
05-34	神经酰胺 - 更优的心脑血管疾病风险评估和管理标志物	还涛	91
05-35	Quantitative Phosphoproteomics and Multi-faceted Systems Biology Approaches Reveal Brain Functional Clusters Involved in Aberrant Bioenergetics and Synaptic Defects Following Primary Brain Injury	刘锦嵩	92
05-36	Multiplexed LC-MS/MS Analysis of Antibody Glycosylation and Its Application in Infectious Disease Research	Zecong Gu	94
05-37	Identification of Aging Biomarkers and Novel Targets for Anti-Aging Interventions	Chia-Yi Chou I-Lin Tsai*	95
05-38	Study of Copper-driven Self-assembly of Amino Acids by Ion Mobility Mass Spectrometry	Haiteng Deng	96
05-39	Characterization of large protein assemblies using native and charge-detection mass spectrometry	Dong-Qi Han Zhong-Ping Yao*	97
05-40	Site-specific analysis of core and antenna fucosylation on serum glycoproteins	Szu-Hsueh Lai	98
05-41	Integrated High-Throughput Workflow for Plant Phosphoproteomics and N-glycoproteomics	Jun Li Shisheng Sun*	99
05-42	Conformational dynamics of SARS-CoV-2 variant RBDs and their interactions with ACE2: Insights revealed by HDX-MS	Chin-Wen Chen Chuan-Chih Hsu*	100
05-43	蛋白质糖基化质谱分析新方法及应用	张莹	101
05-44	高通量快速 MICROFASP 方法在脊椎动物早期胚胎单细胞蛋白质组学研究中的应用	应国津 张振宾*	102
05-45	应用氧化还原蛋白质组学探寻空气污染物的作用靶点及机制	朱林 蔡宗苇*	103

05-46	单细胞代谢质谱在肝癌自然杀伤细胞失去抗肿瘤功能研究中的应用	侯壮豪 黄光明*	104
05-47	高选择性磷酸化肽分离磁性树脂的制备与评价	汪宇 张维冰*	105
05-48	针对等电点分布的新型富集材料结合 MS 分析的血清蛋白质组学新方法研究	闫志超 张维冰*	107
05-49	Nanometer Resolution Mass Spectro-Microtomography for In-depth Anatomical Profiling of Single Cells	Han-ZhangMou	108
05-50	N-linked glycoproteome analysis reveals central glycosylated proteins involved in response to wheat yellow mosaic virus in wheat	JiaqianYang KeqiTang*	109
05-51	AI-assisted mass spectrometry imaging with in situ image segmentation for subcellular metabolomics analysis	Cong-LinZhao	110
05-52	Probing Metabolic Flux Heterogeneity with Spatially-resolved Isotope Tracing and Imaging Mass Spectrometry	LinWang	111
05-53	LC-MS/MS Quantitation of Formaldehyde - Glutathione Conjugates as Biomarkers of Formaldehyde Exposure and Exposure-Induced Antioxidants: A New Look on an Old Topic	Yat-HingHam WanChan*	112
05-54	用于完整糖肽数据处理的 Glyco-Decipher 软件平台研发	方正 叶明亮*	113
05-55	除了早期标志物尿还能做什么?	高友鹤	114
05-56	Identification of nucleic acid modifications by Tims TOF Flex MALDI2 mass spectrometry	XiaoyuanHu HongyingZhong*	115
05-57	Lipidomics analysis of the egg during the embryonic development of broilers	XingchenHuang HongyingZhong*	116
05-58	一种用于发现肺癌血液生物标志物的深度代谢组学分析方法	李佳	117
05-59	集成化取样/富集/分离-质谱联用平台用于靶向代谢组学分析	李鹏飞 刘震*	118
05-60	纳米材料及其代谢影响的质谱成像研究	聂宗秀	119
05-61	深度有机质谱流式分析平台的构建及其应用	秦少杰 白玉*	120
05-62	基于质谱的单细胞蛋白质组分析新方法研究	秦伟捷	121
05-63	基于集成化样品前处理技术的空间可视化蛋白质组学分析	田瑞军	122
05-64	基于质谱的结构特异糖基化修饰组学及应用	田志新	123
05-65	基于 MRM 靶向定量的细胞外囊泡磷酸化多肽富集评价策略	魏冬 W. AndyTao*	124
05-66	多维自由流电泳结合质谱对尿液中外泌体的溯源研究	于浩然 张维冰*	125
05-67	高通量、高覆盖单细胞代谢组学分析新技术研究	徐天润 许国旺*	126
05-68	基于激光烧蚀电感耦合等离子体质谱的空间多组学技术及应用	郑令娜 丰伟悦*	127

第六部分 质谱新方法、新技术研究进展

序号	稿件名称 (Title)	作者	页码
06-1	单细胞质谱分析与成像研究	张新荣	128
06-2	基于等离子体质谱的单细胞分析新方法及其应用研究	刘美君 陈明丽*	129
06-3	异构体分辨的精准质谱分析	陈素明	130
06-4	基于真空紫外单光子后电离技术的质谱分子成像的最新研究进展	胡勇军	131
06-5	动态生化过程多元原位质谱监测	闵乾昊	132
06-6	常压离子化质谱的诊疗过程监测	那娜	133
06-7	Characterization of Megadalton MALDI Ions with Linear Ion Trap Mass Spectrometry	Wen-Ping, Peng	134
06-8	完整活单细胞电发射电离质谱方法用于单细胞代谢组学分析	刘元星 汪夏燕*	135
06-9	Development of a calculation tool to effectively achieve the best performance in linear MALDI-TOF mass spectrometry	Yi-HongCai Yi-ShengWang*	136
06-10	Masked Reactivity of Hydrated Clusters of Monovalent Manganese Ion: Water Insertion versus Nitrous Oxide Activation - A Density Functional Theory Investigation	ZacharyLam Chi-KitSiu*	137
06-11	激光共振电离质谱的激光诱导同位素歧视校正方法研究	冯磊 李志明*	138
06-12	稳定同位素比值同时测定植物中氮含量及 ^{15}N 同位素丰度方法研究	解龙 雷雯*	139
06-13	D 型蛋白质的规模化质谱鉴定	李功玉	140
06-14	全自动化高灵敏度气体样品中氮浓度测试技术	李军杰	141
06-15	基于代谢组学的环境暴露与健康风险研究	邓洁薇 栾天罡*	142
06-16	痕量镅的 $^{242}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ 和 $^{243}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ 的质谱分析技术研究	汪伟 李志明*	143
06-17	新型混合基质用于大鼠脊髓损伤中活性醛的质谱成像研究	李梦娟 王浩*	144
06-18	LA-ICPMS for direct U/Th dating of millennium stalagmites	Chung-CheWu	145
06-19	固液界面原位质谱分析	张燕燕	146
06-20	玻璃液滴微流控芯片-质谱平台的构建及其在生物样品检测中的应用	赵瑶瑶	147
06-21	Using Thermal Desorption Flame-Induced Atmospheric Pressure Chemical Ionization Mass Spectrometry to Rapidly Characterize Chemical Compounds on Surfaces and in Cosmetic Products	Sy-ChyiCheng	148

06-22	A non-derivatized method for enantiomeric analysis of amino acids in complex sample matrices by LC-MS	XingchengGong YuelinSong*	149
06-23	基于高通量构象分辨质谱的立体化学蛋白组	许霞 李功玉*	150
06-24	基于常压质谱的 C ₃ N ₄ -Mn 单原子材料的光动力治疗机理研究	尹伊颜 那娜*	151
06-25	甲烷氧化形成甲醇的在线质谱分析研究	张小平 陈焕文*	152
06-26	基于常压质谱的多金属氧酸盐单原子纳米酶治疗机制探究	葛喜洋 那娜*	153
06-27	鸡肉组织样品中多种形态硒的内部萃取电喷雾电离质谱检测方法	黄露 王姜*	154
06-28	Exploring spatial metabolic heterogeneity: utilizing high-resolution metabolomics to illuminate differences in idiopathic pulmonary fibrosis and silicosis	ShengxiLi LinWang*	155
06-29	铜-有机配合物催化剂促进 CO ₂ 还原为 CO	李伟杰 张智平*	156
06-30	一种管内纸基双极电化学-质谱原位监测反应机理的方法	李云 张智平*	157
06-31	唾液酸氧化调控糖蛋白构效的结构质谱解析	王雅梅 李功玉*	158
06-32	基于纳秒光化学反应的蛋白质表面结构快速探测	王亚雯 李功玉*	159
06-33	化学驱动的蛋白质二级结构转变	赵瑞 李功玉*	160
06-34	萃取电喷雾电离质谱法检测高盐环境中的代谢物	王新晨 黄光明*	161
06-35	Handwriting identification with mass spectrometry imaging	XinZhou HongyingZhong*	162
06-36	Structure-independent Fragmentation Features of Electronic Excitation Dissociation MS/MS for in-depth Glycosylation Analysis	RuiqingLi JuanWei*	163
06-37	聚合物修饰的化学选择性探针用于血浆中羧基类代谢物检测及生物标志物发现	仇小丹 白玉*	164
06-38	质谱测定配体-金属/金属-配体电子转移和价键互变异构	高安吉 钟鸿英*	165
06-39	电荷生成型衍生化质谱分析技术的开发与应用	郭寅龙	166
06-40	基于重氮化合物的羧酸代谢物衍生化方案开发与应用	李聪	168
06-41	离子淌度质谱驱动的精淮代谢组学技术	罗名都 朱正江*	170
06-42	基于 COF@MXene 复合材料的血清代谢物质谱检测新方法及其应用	石明英 白玉*	171
06-43	几个蛋白质的新维度质谱分析	粟雯 岳磊*	172
06-44	基于 ICP-MS/MS 和 MC-ICP-MS 的“非同位素稀释质谱法”研究	王亚龙 李志明*	174
06-45	单细胞质谱成像	邢蕾 徐静娟*	175

06-46	利用 MC-ICP-MS 测量生物样品的 Fe、Cu、Zn 同位素组成	郭瑞 于慧敏*	176
06-47	A model for calculating dead time and ion counter efficiency from thermal ionization mass spectrometry calibration curves	ZhangPeng-fei LiZhi-ming*	177
06-48	单细胞代谢物质谱流式分析方法研究	张四纯	178
06-49	Multifunctional microfluidic chip platform for online enzymatic hydrolysis and efficient sample preparation of single-cell proteomics	XueZhang YuBai*	179
06-50	皮秒采集速度的多接收磁质谱单颗粒同位素分析方法开发	邢鹏举 朱振利*	180

第七部分 质谱在医药领域的研究进展

序号	稿件名称 (Title)	作者	页码
07-1	Development and Applications of Mass Spectrometry in Doping Control	Terence See Ming WAN*	181
07-2	Nitrilotriacetic acid-conjugated magnetic nanoparticle affinity probe-based mass spectrometry for porphyrin profiling	Mei-Chun Tseng	182
07-3	灯盏乙素靶向灯盏乙素靶向线粒体 PDK2-PDC 调控线粒体代谢机制研究	张金兰	183
07-4	基于多维蛋白质组学的药物新靶点发现及作用机制研究	高婧 张耀阳*	184
07-5	基于质谱的代谢组学技术研发与应用	胡泽平	185
07-6	Comparative proteomic profiling of the interactome and substrates of MEK1 and MEK2	Ying Wang Liang Zhang*	186
07-7	Spatiotemporally resolved proteomics reveals that N-glycosylation modulates protein homeostasis in AD	Xia Gao	188
07-8	UPLC-MS/MS metabolomics-based analysis of the efficacy and molecular mechanism of inhalation of Artemisia argyi essential oil on improving sleep in insomnia mice	Ma Xiaoge Xu Xia*	189
07-9	ToF-SIMS Single Cell Imaging and Its Application to Drug Discovery	Yao ZHAO Fuyi WANG*	191
07-10	Single-sample global xenobiotic profiling by LC-HRMS: Concept, technology, and potential application	Mingshe Zhu	192
07-11	肝脏中白头翁皂苷 B4 代谢产物的直接质谱分析	秦嫚嫚 余军*	194
07-12	HS-SPME-GC-MS, UPLC-Q-TOF-MS 结合机器学习方法筛选贯叶金丝桃的质量控制指标	张智勇 李文龙*	195
07-13	A small-molecule (Azv) alleviates SARS-CoV-2-induced inflammation by regulating NETosis	Yang Li	196
07-14	基于 UHPLC-Q/TOF-MS 技术的注射用大豆油中甘油三酯氧化杂质分析新策略	刘琪 张金兰*	197
07-15	基于 UHPLC-Q/TOF-MS 技术的聚乙二醇组分鉴定和关键质量属性评价新策略	孙钰桐 张金兰*	198

07-16	UHPLC-MS/MS 测定人血浆中依库珠单抗浓度：方法开发及临床应用	张智慧 张金兰*	199
07-17	血液 IgG 完整糖肽高通量分析方法研发及其在肺部疾病监测中的应用	周巾煜 王琳*	200
07-18	1,8-Cineole ameliorated mice Staphylococcus aureus pneumonia by modulation of tryptophane-kynurenine pathway based on metabolomics	Qianwen Cao Xia Xu*	202
07-19	基于免疫质谱技术的血清中生长激素的定量检测方法的建立与应用	耿浩 单圆鸿*	203
07-20	基于质谱技术的临床样本核酸修饰研究与应用	洪秀娟 郭成*	204
07-21	冬凌草甲素对异烟肼利福平联合致肝损伤的保护作用及机制研究	刘璐瑶 徐霞*	205

第八部分 质谱相关技术的应用研究进展

序号	稿件名称 (Title)	作者	页码
08-1	Comprehensive Chemoproteomics Deciphers Non-Covalent Binding Sites of Quercetin to Proteins and Its Biological Implications	Xiao TIAN Fuyi WANG*	207
08-2	Millimeter Water-in-Oil Droplet as an Alternative Back Exchange Prevention Strategy for Hydrogen/Deuterium Exchange Mass Spectrometry of Peptide/Protein	Tin Yi Lui	208
08-3	高灵敏实时快响应系列质谱仪器的研发与应用代谢机制研究	段忆翔	209
08-4	非破坏性检测铜基微细线平均内径及表面粗糙度的质谱学方法	方小伟 徐加泉*	210
08-5	液相色谱保留指数和保留规律在低丰度代谢物分析中的应用	冯钰琦	211
08-6	微反应前处理方案在材料痕量分析中的应用研究	李泓冈 胡净宇*	212
08-7	Ultrafast C-C and C-N bond formation reactions in water microdroplets facilitated by the spontaneous generation of carbocations	Ting Wang	213
08-8	One-pot extraction technique for simultaneous analysis of EV protein and miRNA	Yufeng Liu Yefei Zhu*	214

第九部分 质谱仪器新原理及关键技术研究进展

序号	稿件名称 (Title)	作者	页码
09-1	Preparation of affinity magnetic beads and its application in proteomic analysis of plasma EVs	Gui-Yuan Zhang Ye-Fei Zhu*	215
09-2	SHRIMP 发展历史及其在地外样品研究中的应用	车晓超	216
09-3	紧凑型热电离质谱仪	郭冬发	217

09-4	微波诱导等离子体多接收质谱仪在同位素组成测定中的应用	刘勇胜	218
09-5	极紫外激光解离质谱仪器研制及应用	王方军	219
09-6	气相反应研究的离子阱和 FT-ICR 碰撞池的研发和应用	吴晓楠	221
09-7	高分辨多次反射飞行时间二次离子质谱研究	陈平	222
09-8	真空紫外光电离气溶胶质谱仪及其应用研究	唐小锋	223
09-9	基于电喷雾及介质阻挡放电技术的多辅助复合离子源	闫书雄 罗茜*	224
09-10	国产高分辨率辉光放电质谱仪研制进展	李飞腾 李志明*	225
09-11	双聚焦热表面电离质谱设计关键问题研究	袁祥龙 李志明*	226
09-12	无机样品直接质谱分析的原理仪器与应用	方小伟 陈焕文*	227
09-13	MALDI-和谐阱超高分辨质谱仪的研发	洪义 丁力*	228
09-14	质谱仪和加速器质谱仪上存在的物理问题	姜山	229
09-15	真空紫外激光溅射飞行时间质谱方法定量测量硅片中 B 和 As 的含量	史昊宇 莫宇翔*	230

第十部分 质谱在地质科学领域的应用研究进展

序号	稿件名称 (Title)	作者	页码
10-1	青藏高原不同“源-汇”系统盐湖硼和锂同位素示踪	贺茂勇	231
10-2	适用于实验室自研制的自动化控制方案	张万峰	232
10-3	LA-ICP-MS 快速测定硅酸盐样品中的主微量元素	邱晓云 胡兆初*	233
10-4	锡石激光微区 U-Pb 定年与 Hf 同位素标准物质研究进展	杨岳衡	234

第一部分

无机质谱的基础及应用研究进展

气相中的内嵌金属富勒烯离子

孔祥蕾^{1,2,*}

1 南开大学化学学院, 元素有机化学国家重点实验室, 南开大学有机新物质创造前沿科学中心, 天津, 300071

2 南开大学化学学院天津市生物传感与分子识别重点实验室, 天津, 300071

我们介绍了本课题组在过去 10 年中通过质谱和理论计算对子内嵌金属富勒烯 (EMF) 离子进行气相研究的进展。重点是一些新型 EMF 离子的气相合成、反应和产生机制, 以及它们的结构和性质。这些新物种包括具有多个金属原子 (M_xC_{2n} , $x \geq 3$)、或后过渡金属以及包裹的离子键的 EMF。此外, 总结和讨论了自上而下或自下而上模型机制的气相实验和计算支持。这些气相结果不仅为相关新 EMF 物种的存在及其可能的合成方法提供了实验证据, 而且还为限域空间中的化学键提供了新的见解。此外, 展望了气相 EMF 所面临的机遇和进一步的发展方向。

关键词: 内嵌金属富勒烯, 气相, 质谱, 理论计算.

参考文献

1. Y. Wang, L. Ma, J. Ren, L. Mu, X. L. Kong, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2018**, 32, 1396–1402
2. Y. M. Hou, L. Mu, S. Z. Zhou, Y. Xu, X. Kong, *Dalton Trans.* **2023**, 52, 7021–7030
3. Y. Hou, X. Kong, *Inorganics*, **2024**, 12, 68.

激光共振电离质谱技术及应用进展

王文亮, 李志明*, 冯磊, 张鹏飞, 汪伟, 张满超, 方随, 沈小攀, 徐江
西北核技术研究所, 西安 710024

激光共振电离质谱(LRIMS)是了共振电离光谱技术和质谱技术相结合的二维谱学, 具有高元素或同位素选择性、高丰度灵敏度和高探测灵敏度的特点, 能有效克服热表面电离质谱(TIMMS)、电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)等固有的同量异位素、复合离子干扰难题。除了应用于研究原子能级参数、元素第一电离能以及同位素分离等方面外, LRIMS 技术已经被证明是复杂基体干扰下的超痕量或超低丰度核素分析的一种有效方法, 广泛应用于核科学、环境科学、材料科学、新核素探测、天体物理等诸多领域。本报告首先介绍了 LRIMS 的基本原理和关键技术; 然后综述了国际知名科研机构在 LRIMS 技术及应用方面的进展情况; 最后介绍作者所在实验室在 LRIMS 装置研制以及部分长寿命裂变产物分析方面开展的工作, 展示了该装置在强基体干扰下超痕量核素测量方面的优势。

关键词: 激光共振电离质谱; 同量异位素; 元素选择性; 高灵敏度

参考文献

1. Letokhov V S. Laser Photoionization Spectroscopy [M]. London: ACADEMIC PRESS INC, 1987.
2. Trautmann N, Passler G, Wendt K D A. Ultratrace analysis and isotope ratio measurements of long-lived radioisotopes by resonance ionization mass spectrometry (RIMS) [J]. Anal Bioanal Chem, 2004, 378: 348-355
3. 王文亮, 李志明, 沈小攀, et al. 用于原子能级结构研究的激光共振电离光谱系统[J]. 光谱学与光谱分析. 2017, 37(12): 3653-3657.
4. Shen, Xiaopan, Wang, et al. New spectroscopic data on high-lying excited even-parity levels of atomic neodymium[J]. Spectrochimica Acta Part B Atomic Spectroscopy. 2018, 145: 96-98.
5. Schönberg P, Mokry C, Runke J, et al. Application of Resonance Ionization Mass Spectrometry for Ultra-trace Analysis of Technetium[J]. Analytical Chemistry. 2017, 89(17): 9077-9082.

高重频短脉冲激光共振电离质谱中 SEM 死时间标定

张满超, 冯磊, 张鹏飞, 王文亮, 汪伟, 袁祥龙, 徐江, 李志明*
西北核技术研究所, 西安 710024

二次电子倍增器 (SEM) 以其高灵敏度广泛应用于热表面电离质谱、电感耦合等离子体质谱中。在计数模式下, 二次电子倍增器能够实现单离子计数, 在低计数离子下发挥着重要作用。本文研究发现, 在激光共振电离质谱中, 由于激发激光为高重频、短脉冲激光, 产生的离子束具有脉冲特性, 脉冲离子束相对连续离子束 (热离子-热表面电离质谱), 其 SEM 的等效死时间具有极大差异。对于同一脉冲计数系统, 在热表面电离质谱工作模式下, 采用 Sr 同位素比值标定死时间为 18.9 ± 0.9 ns ($k=2$), 在激光工作电离质谱工作模式下, 采用 Sn 同位素比值标定死时间为 1253 ± 47 ns ($k=2$)。脉冲离子束条件下, SEM 等效死时间的增大, 主要是由于脉冲信号存在明显的占空比, 离子流瞬时强度大, 导致脉冲计数系统真实离子计数丢失率增加。该研究结果表面, 对于使用脉冲计数系统的激光共振电离质谱, 在开展高精度高准确度同位素比值分析中, SEM 死时间的准确测量是影响比值测量不确定的重要因素。

关键词: 二次电子倍增器; 死时间; 激光共振电离质谱

参考文献

1. H. Rameback, M. Berglund, D. Vendelbo, R., et al. *J. Anal. At. Spectrom.*, **2001**, 16, 1271–1274.
2. Frank Vanhaecke, Günther de Wannemacker, Luc Moens, et al. *J. Anal. At. Spectrom.*, **1998**, 13, 567–571.

Study on the mass spectrometry interference correction scheme for the analysis of trace cadmium in nickel-based superalloys by glow discharge mass spectrometry

OUYANG Yu¹, HU Jingyu^{*1,2}, SHAO Qiuwen²

1. Central Iron and Steel Research Institute., Beijing 100081, China;

2. NCS Testing Technology Co., Ltd., Beijing 100081, China

ABSTRACT: Fast flow-glow discharge high-resolution mass spectrometry(GDMS) has unique advantages in trace analysis of nickel-based superalloys, but trace cadmium cannot be accurately determined due to interference from oxide ions formed by the alloying element molybdenum. This article comprehensively optimized instrument conditions such as fast flow-glow discharge current, discharge gas flow rate, and pre sputtering time, examined the interference elimination scheme of mass spectrometry in high-resolution mode, selected the optimal analytical isotope ^{114}Cd , studied the relationship between MoO^+ interference intensity and molybdenum content, and obtained the MoO^+ and ^{114}Cd interference correction equation from the fitted correction curve, with a correlation coefficient of 0.999 4. The standard sample of nickel-based wrought superalloy with a Cd certification value of less than $0.1\mu\text{g/g}$ and Mo content of 3% was used as a blank sample. The content of ^{114}Cd was continuously measured 11 times to calculate 3SD and 10SD. The detection and quantification limits for trace cadmium in nickel-based wrought superalloys were obtained to be $0.081\mu\text{g/g}$ and $0.27\mu\text{g/g}$. The established calibration scheme was used to analyze the cadmium content in the certified samples of nickel-based wrought superalloys. The corrected measurement results were in good agreement with the certified values, with a relative standard deviation(RSD, $n=6$) of less than 12%. It was applied to the analysis of cadmium content in three actual samples of nickel-based superalloys with different molybdenum contents, and the results showed good consistency with the reference values obtained from wet analysis.

KEY WORDS: Glow discharge mass spectrometry(GDMS); nickel-based superalloy; trace cadmium; mass spectrometry interference correction

REFERENCES

1. ZHANG Yuexia. Simultaneous determination of trace of bismuth, lead, cadmium and zinc in nickel and nickel-based alloys by differential pulse anodic stripping voltammetry[J]. Journal of Iron and Steel, 1983(2):51-54.
2. Li Bing, Yang Hongxia. Principles and applications of inductively coupled plasma mass spectrometry[M]. Beijing: Geological Publishing House, 2005:85.
3. LIU Yuanyuan, HU Jingyu. Determination of trace cadmium in high-purity molybdenum by inductively coupled plasma tandem mass spectrometry[J]. Metallurgical Analysis, 2018, 38(05):1-6.
4. Hou Yanxia, Yang Guowu, Li Xiaojia, et al. Mass Spectrometry Interference Elimination for Trace Cadmium in Superalloys by ICP-MS/MS[J]. Analytical Laboratory, 2022, 41(03):330-334.

校正灵敏度因子法应用于高流速离子源辉光放电质谱定量分析镍基高温合金中痕量稀土及贵金属元素

屈华阳^{1,2}, 张馨元¹, 胡净宇^{1,2*}, 杨国武², 王海舟

1. 钢铁研究总院, 北京
2. 钢研纳克检测技术股份有限公司, 北京

近年来研究表明, 痕量稀土元素和贵金属元素对镍基高温合金(尤其是单晶高温合金)材料性能的影响极大, 但由于标准物质缺乏而导致 GDMS 技术无法实现计量溯源和准确分析。本文针对镍基高温合金中痕量稀土及贵金属元素的分析, 全面优化 GDMS 仪器试验条件, 系统地研究复杂基体带来的质谱干扰, 选取合适的分析同位素与分辨率, 考察了基体效应的影响及校正方案的基体匹配性, 确定了 GDMS 测定镍基高温合金中稀土元素和贵金属元素的检出限与定量限, 方法检出限为 0.001~0.015 $\mu\text{g/g}$, 定量限为 0.003~0.045 $\mu\text{g/g}$ 。采用自行研制的含量呈梯度的系列变形高温合金标准物质所建立的辉光放电质谱校正灵敏度因子定量分析新方案, 具有良好的准确度和精密度, 应用于变形、单晶、铸造等三种主要类型的高温合金中稀土元素和贵金属元素的准确测定, 相对误差由 80%降低至 20%以内, 测定结果与湿法分析参考值吻合较好, 并提供了可靠的计量溯源依据。

关键词: 辉光放电质谱法 (GDMS); 镍基高温合金; 稀土元素; 贵金属元素; 校正灵敏度因子 RSF

参考文献:

1. 张馨元, 胡净宇, 侯艳霞, 等. 冶金分析, 2022, 42(2):1.
2. 张桢, 刘巍, 郭颖. 理化检验-化学分册, 2016, 52(10): 1201.
3. 高 颂, 庞晓辉, 张 艳, 等. 理化检验-化学分册, 2023, 58(3):257.
4. Plotnikov A, Pfeifer J, Richter S, et al. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2014, 406(29):7463.
5. 杨海岸, 罗舜, 闫豫昕, 等. 冶金分析, 2015, 35(5):1.

单细胞二维多参数分析的研究

魏星, 张璇, 吴成新, 陈明丽, 王建华*

沈阳市和平区文化路 3-11, 东北大学理学院化学系

根据水动力原理及流体惯性效应, 利用惯性流辅助在微通道中操控细胞的排列与聚焦, 实现高通量单细胞进样与 ICP-MS 分析, 以研究细胞对金属纳米聚集体摄取的异质性。在金纳米粒子上修饰特定适配体, 选择性结合循环肿瘤细胞 (CTCs) 表面表达的标志蛋白, 在微流控通道中高效捕获血液中的 CTCs, ICP-MS 检测 Au 同位素, 分析单个 CTC 上肿瘤标志蛋白的表达水平。在此基础上, 发展了单细胞二维分析系统。在微通道中的极端温和流速条件下, 实现单细胞聚焦。激光诱导荧光 (LIF) 和 ICP-MS 二维检测, 分别获取药物摄取及标志蛋白的表达水平。辅之以机器学习, 可从单细胞水平上同时描述标志蛋白的表达及其对抗癌药物摄取的响应。对单细胞进行多维多参数的同时检测, 可提供更多有效信息, 有利于多方位评价细胞内发生的生物化学过程及其相关机理。为此开展了一系列相关研究, 并取得了初步信息。

关键词: 单细胞分析, 二维分析, 荧光, ICP-MS

参考文献

1. X. Zhang, X. Wei, C-X. Wu, X. Men, J. Wang, J-J. Bai, X-Y Sun, Y. Wang, T. Yang, C.T. Lim, M-L. Chen, J-H. Wang. Multiplex Profiling of Biomarker and Drug Uptake in Single Cells Using Microfluidic Flow Cytometry and Mass Spectrometry. *ACS Nano*, **2024**, 18, 6612-6622.
2. C-X. Wu, X. Men, M-J. Liu, Y-J. Wei, X. Wei, Y-L. Yu, Z-R. Xu, M-L. Chen, J-H. Wang. Two-Dimensional Multi-parameter Cytometry Platform for Single Cell Analysis. *Anal. Chem.*, **2023**, 95, 13297-13304.
3. X. Zhang, Y-N. Zhao, X. Wei, X. Men, C-X. Wu, J-J. Bai, T. Yang, M-L. Chen, J-H. Wang. Intolerance of profligacy: an aptamer concentration gradient-tailored unicellular array for high-throughput biologics-mediated phenotyping. *Lab Chip*, **2022**, 22, 4238-4245.

生命体液中的砷形态分析方法与装置

张晓, 姜欣奕, 刘双, 陈帅, 于永亮*, 王建华

东北大学 分析科学研究中心, 沈阳市和平区文化路三巷 11 号, 110819

元素质谱 (ICPMS) 在涉及金属相关的分析中发挥着不可替代的作用, 广泛应用于金属含量、金属形态、金属组学以及疾病标志物分析。金属及其形态在生命体系中扮演着十分重要的生物学作用, 与人体健康及特定疾病密切相关。为实现全血中砷形态的简单、快速、高效提取和分离, 我们设计了集磁辅助分散萃取与超声雾化分离于一体的新型预处理装置, 并将其应用于液相色谱 (LC) -ICPMS 实现全血砷形态分析。该装置可以使离心管中的磁力搅拌棒在磁场作用下进行三维旋转, 从而促进血液与试剂的混合来辅助砷形态的提取。然后, 利用覆盖滤片和超滤膜的超声喷雾片将砷形态从复杂基质中原位分离。对于 100 μL 血液样品, 整个预处理操作可在 10 min 内完成。以血液中 As(III)、As(V)、MMA(V)和 DMA(V)为分析对象, 采用现有的预处理装置几乎不会导致砷形态的损失和转化, 总砷的提取效率可达 96%以上。将预处理装置与 LC-ICPMS 联用, 四种砷形态的检出限为 0.017–0.023 $\mu\text{g L}^{-1}$, 精密度为 2.3–4.2%。相较血液检测, 干血点 (DBS) 具有采血量小 (80 μL)、样品稳定且利于保存的优势 (4 $^{\circ}\text{C}$ 稳定保存 30 天), 为此设计了集磁力混合与离心分离于一体的简易预处理装置, 结合 LC-ICPMS 实现了 DBS 中五种砷形态分析。DBS 中 AsB、As(III)、DMA(V)、MMA(V)、As(V)的检出限为 0.09–0.15 $\mu\text{g L}^{-1}$, 精密度 <11%。尿液作为更易于收集, 且砷代谢物比血液高的分析样本, 除了以上常见砷形态外, 还常常检测到极难保存的不稳定砷形态 MMA(III)和 DMA(III)。为此, 我们设计了一种新型尿液自采样试剂盒 (USS) 和自动预处理-进样器 (APS), 方便地利用 LC-ICPMS 分析砷代谢物。受试者可在家中将尿液收集到采样瓶中, 用自制的注射器抽取氩气置换采样瓶中的氧气, 从而抑制 MMA(III)和 DMA(III)的氧化。经过 USS 和运输后, 采样瓶直接装入 APS 设备, 尿样可在厌氧条件下自动与稀释液混合、过滤并注射到 LC-ICPMS 进行砷形态分析。对于单个样本, 采样和分析时间分别 <8 min 和 <18 min。在 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 24 h 内尿液中 MMA(III)和 DMA(III)的回收率分别为 86%和 67%, 比传统的取样法分别高出 28%和 67%。当 APS 与 LC-ICPMS 联用时, AsC、As(III)、MMA(III)、DMA(V)、MMA(V)、DMA(III)和 As(V)的检出限为 0.03–0.10 $\mu\text{g L}^{-1}$, 精密度 <10%。微塑料可作为环境中砷形态的载体, 随着食物进入胃体并释放, 威胁人类健康。为评估与微塑料相关的砷形态在胃中的释放量及其对人类健康风险, 我们设计了一种一体化动态胃模型 (DSM) -毛细管电泳 (CE) -ICPMS 系统, 用于在线监测负载砷形态的微塑料在人胃中的释放行为。该动态胃模型采用 3D 打印的柔软胃腔, 当食物及含砷微塑料经口摄入后, 自可动化进行胃蠕动、胃液添加、pH 调节及胃排空等行为。消化过程中的胃提取物经取样口进入环形通道和过滤器, 实现在线离心、分离和过滤, 以消除大颗粒物, 使澄清透明的含砷溶液直接进入 CE-ICPMS 系统进行砷形态分析。在整个消化过程中, 无机砷在胃中的释放量较高, 且 ~7%的 As(V)被还原为 As(III), 表明其对人类的潜在危险比有机砷更高。

关键词: ICP 质谱; 预处理装置; 砷形态; 分离分析; 生命体液

参考文献

1. X. Zhang, X.-Y. Jiang, L. Zhao, S. Chen, Y.-L. Yu and J.-H. Wang. *Anal. Chem.*, 2024, 96, 1742-1749.
2. X. Zhang, X.-Y. Jiang, S. Chen, Y.-L. Yu and J.-H. Wang. *Anal. Chem.*, 2023, 95, 2375-2381.
3. X. Zhang, S. Liu, X. Wei, Y.-L. Yu and J.-H. Wang. *Anal. Chem.*, 2021, 93, 10577-10583.

Email: yuyi@mail.neu.edu.cn

第二部分

质谱在环境与食品领域的研究进展

辨微识源：细颗粒物的稳定同位素指纹分析

刘倩*

中国科学院生态环境研究中心，环境化学与生态毒理学国家重点实验室，北京，100085

Email: qianliu@rcees.ac.cn

颗粒态污染物（包括大气细颗粒物、人工纳米材料等）是一类对人体健康具有显著危害的环境污染物，如大气细颗粒物（PM_{2.5}）与呼吸系统、循环系统等疾病发生密切相关。环境中颗粒物的来源解析对其正确的健康风险评价及污染控制都至关重要。稳定同位素指纹在污染物的溯源中具有巨大的应用潜力，但是针对纳米材料的溯源，之前的文献报道都认为无法通过同位素指纹实现人造和天然纳米材料的区分。我们首次发现了纳米银在自然转化过程中的银同位素分馏现象，利用这一现象可以揭示纳米银的环境行为。此外，我们首次将 Si 稳定同位素指纹应用于大气 PM_{2.5} 及超细颗粒物（纳米颗粒物）的来源甄别。发现 PM_{2.5} 不同污染源具有显著不同的 Si 同位素指纹信息。我们还将 Si 同位素指纹应用于 SiO₂ 纳米颗粒物的来源甄别，发现不同来源的纳米 SiO₂ 具有显著不同的 Si-O 二维同位素指纹，因此利用 Si-O 二维同位素指纹可以实现纳米 SiO₂ 的来源追溯。结合机器学习方法，我们建立了来源甄别的数学模型，可以给出未知样品中 SiO₂ 纳米颗粒的不同来源的定量概率值。进一步研究发现，利用 Si-O 二维同位素指纹甚至可以在一定程度上甄别人造 SiO₂ 纳米材料的合成方法及生产厂商。这一发现突破了纳米颗粒同位素溯源的传统观念，对于纳米风险评估及纳米产品分析都具有非常重要的价值。

关键词：同位素指纹，MC-ICP-MS，纳米颗粒物，PM_{2.5}，溯源

参考文献

1. Lu, D.; Liu, Q.*; Zhang, T.; Cai, Y.; Yin, Y.; Jiang, G.*, *Nat. Nanotechnol.* 2016, 11 (8), 682-686.
2. Zhang, T.; Lu, D.; Zeng, L.; Yin, Y.; He, Y.; Liu, Q.*; Jiang, G., *Environ. Sci. Technol.* 2017, 51 (24), 14164-14172.
3. Lu, D.; Liu, Q.*; Yu, M.; Yang, X.; Fu, Q.; Zhang, X.; Mu, Y.; Jiang, G.*, *Environ. Sci. Technol.* 2018, 52 (3), 1088-1095.
4. Lu, D.; Tan, J.; Yang, X.; Sun, X.; Liu, Q.*; Jiang, G., *Atmos. Chem. Phys.* 2019, 19, 2861-2870.
5. Yang, X. Z.; Liu, X.; Zhang, A. Q.; Lu, D. W.; Li, G.; Zhang, Q. H.; Liu, Q.*; Jiang, G. B.*, *Nat. Commun.* 2019, 10, 1620.

通讯作者：刘倩，Tel: +86-10-62849124，Email: qianliu@rcees.ac.cn

支持项目：国家自然科学基金

环境新污染物的质谱分析与毒理研究

王威, 曹国栋, 蔡宗苇*

环境与生物分析国家重点实验室(香港浸会大学), 中国香港

随着各类新兴化学品发明和生产的数量和种类逐年增加, 对环境和人类健康造成了严重威胁, 鉴定分析新污染物及其毒理研究变得愈发重要。新污染物的鉴定分析是研究其环境特征及暴露风险的基础。由于新污染物种类多样、浓度低、基质复杂和缺乏标准品, 需要高效、精准、灵敏的分析技术。

2020年,《科学》杂志的一篇文章揭示了北美“城市径流死亡综合症”, 即在降雨时河流中的银鲑鱼(coho salmon)出现急性和大量死亡。作为广泛采用的轮胎橡胶添加剂6PPD的氧化产物6PPQ(6PPD醌)被确认能在较低的剂量下引起银鲑鱼的急性死亡(24小时半致死浓度95 ng/L)。这一研究引发了环境科学学界对于该类新型污染物的特别关注。我们近期的研究通过应用基于高分辨质谱的疑似筛选策略, 首次识别到疑似包含6PPQ在内的一系列新型PPD醌类污染物。我们通过化学合成6PPQ标准物质以及其同位素标记标准物, 确认了PPD/Q在水体, 土壤和大气等多种环境介质的广泛分布, 并依据定量结果对不同人群, 不同场景下的多途径暴露风险进行了评估。

毒理学研究是评估污染物对环境和人类健康影响的重要手段, 但许多新型污染物的毒性机制尚未完全了解。我们通过现代生物学技术和细胞学技术等手段, 探究PPD/Q对生物体的毒性作用机制。此外也深入研究被人类使用多年而造成环境污染的化学物质物的新毒性。例如, 三氯生(TCS)作为一种广谱杀菌剂, 已经被大量生产和使用。我们近期的研究发现了肠道微生物酶会发挥调节作用, 把TCS的无活性葡糖苷酸二相代谢物, 在人体肠道重新激活转化为有毒性的TCS。该结果揭示肠道微生物参与TCS代谢和毒理的重要机制, 对这类新型污染物的毒理学研究提供了重要线索。

新型污染物的鉴定分析和毒理学研究是对其进行风险评估和控制的重要手段。需要采用现代化学分析技术和生物学技术等手段, 深入探究其组分、含量、暴露及毒性影响等方面的特征, 为新型污染物的管理和控制提供科学依据。

关键词: 环境新污染物, 质谱分析, 环境毒理

参考文献

1. Tian, Z., Zhao, H., Peter, K. T., Gonzalez, M., Wetzel, J., Wu, C., Hu, X., Prat, J., Mudrock, E., Hettinger, R., Cortina, A. E., Biswas, R. G., Kock, F. V. C., Soong, R., Jenne, A., Du, B., Hou, F., He, H., Lundeen, R., Gilbreath, A., Sutton, R., Scholz, N. L., Davis, J. W., Dodd, M. C., Simpson, A., McIntyre, J. K. & Kolodziej, E. P. *Science*, **2021**, 371, 185-189.
2. Cao, G., Wang, W., Zhang, J., Wu, P., Zhao, X., Yang, Z., Hu, D., Cai, Z. *Environmental Science & Technology*, **2022**, 56, 4142-4150.
3. Wang, W., Cao, G., Zhang, J., Wu, P., Chen, Y., Chen, Z., Qi, Z., Li, R., Dong, C., Cai, Z. *Environmental Science & Technology*, **2022**, 56, 10629-10637.
4. Wang, W., Cao, G., Zhang, J., Chen, Z., Dong, C., Chen, J., Cai, Z. *Environmental Science & Technology Letters*, **2022**, 9, 712-717.
5. Cao, G., Wang, W., Zhang, J., Wu, P., Qiao, H., Li, H., Huang, G., Yang, Z., Cai, Z. *Environmental Science & Technology*, **2023**, 57, 15635-15643.

Corresponding author email: zwcai@hkbu.edu.hk, Tel. +852-34116673

食用海藻中砷形态及其生物利用率分析对砷健康风险评估的影响

付凤富^{1,*}

1. 福州大学化学学院和食品安全与生物分析教育部重点实验室

海洋生物特别是海藻从海洋环境中摄入无机砷后,可以通过生物转化把毒性较强的无机砷转化为低毒性的有机砷化合物^[1]。因此,食用海藻一般都含有多种不同的砷形态。不同的海洋生物对砷的生物富集和生物转化能力不同,所以不同种类或个体的食用海藻中所含有的砷形态和浓度特征都不相同^[2]。传统上,研究者都是以海藻中总砷含量,并假定海藻中的砷在肠胃消化过程中可被完全释放(生物可及性为100%)、而且可被生物体完全利用(生物利用率为100%),来评估食用海藻来源砷的内暴露水平和潜在健康风险。这种评估方法可能过高估计了食用海藻来源砷的内暴露水平和健康风险,因为食用海藻中的砷在肠胃消化过程中可能无法被完全释放和吸收利用、且不同形态砷化合物的毒性也大不相同^[3]。

在本研究中,我们利用IC-ICP-MS联用技术,结合体外肠胃模拟模型、Caco-2细胞模型和小鼠动物实验模型详细研究了不同食用海藻中砷的形态和浓度特征、以及各形态砷化合物的生物可及性和生物利用率,以期为更加客观、科学评估食用海藻来源砷的内暴露水平和健康风险提供参考。研究表明:(1)食用海藻中的部分三价无机砷(As^{3+})在肠胃消化过程中会被氧化形成五价无机砷(As^{5+}),因此很难单独评估 As^{3+} 和 As^{5+} 的生物可及性,更加合理的方法应该是评估无机砷(iAs, As^{3+} 和 As^{5+} 总和)的生物可及性;(2)虽然不同种类或个体的食用海藻所含有的砷形态和浓度大不相同,但是不同种类或个体的食用海藻中iAs的生物可及性相似,平均约为90%。(3)各形态砷的Caco-2细胞模型生物利用率明显低于纯标,结构复杂的砷糖的Caco-2细胞模型生物利用率极低。(4)小鼠模型的无机砷生物利用率明显高于Caco-2细胞模型生物利用率;小鼠模型的DMA、总砷糖和总砷的生物利用率和Caco-2细胞模型基本一致。本研究结果为更加客观、科学评估食用海藻来源砷的内暴露水平和健康风险提供了有价值的支撑。

关键词: 海产品, 砷, 形态分析, 风险评估, 生物利用率, 生物可及性

参考文献

1. B. Wei, J. Yu, L. Yang, H. Li, Y. Chai, Y. Xia, K. Wu, J. Gao, Z. Guo, N. Cui, *Environ. Geochem. Health*, **2017**, 39, 89-98.
2. Z. Ma, L. Lin, M. Wu, H. Yu, T. Shang, T. Zhang, M. Zhao, *Aquaculture*, **2018**, 497, 49-55.
3. J. Moreda-Piñeiro, E. Alonso-Rodríguez, V. Romarís-Hortas, A. Moreda-Piñeiro, P. López-Mahía, S. Muniategui-Lorenzo, D. Prada-Rodríguez, P. Bermejo-Barrera, *Food Chem.*, **2012**, 130, 552-560..

*通讯作者: fengfu@fzu.edu.cn, +591-13338252906

微液滴表面催化质谱技术及应用

张洪^{1,2}, 鞠昀^{1,2}, 刘亚琦^{1,2}, 姜杰^{1,2,*}

1. 哈尔滨工业大学, 海洋科学与技术学院

2. 哈尔滨工业大学, 城市水资源与水环境国家重点实验室

微液滴因具有较大比表面积而展现出较强的氧化还原能力, 与常规体相反应相比, 具有改变反应能垒、加速反应、浓缩反应物等优点。微液滴在自然环境中可通过云朵、雨、波浪破碎等获得, 数量大、存在形式多, 对于大气化学具有重要的意义。

首先, 团队创新性构建了环境大气微液滴模拟装置, 建立了在线质谱法, 为环境大气中物质传输、转化等研究提供了一种新方法。随后, 在微液滴中实现了氧化反应、还原反应、脱水反应、水合反应, 提出微液滴具有多层结构, 能够同步兼容多种反应的同时进行。最后, 在此基础上开展了应用研究, 揭示了大气中的乙二酸等小分子酸能够固定 CO_2 , 阐明了 CO_2 固定与分子结构的电负性相关; 明确了微液滴对 $\text{C}=\text{C}$ 和 $\text{C}=\text{O}$ 具有选择性, 盐离子等能够改变微液滴中此类反应的速率和效率; 同时, 在微液滴中还实现了全氟化合物的自发降解, 降解半衰期为 25 min 左右, 比体相反应快了 10^6 倍, 阐明了在界面 $\cdot\text{OH}$ 和 e^- 作用下全氟化合物的双碳降解路径。值得注意的是, 微液滴也是早期地球生命演化的重要场所, CO_2 固定、多肽、磷酸等生命关键物质均可在微液滴中自发合成和传递, 为环境大气协同作用提供了一种新的研究手段。

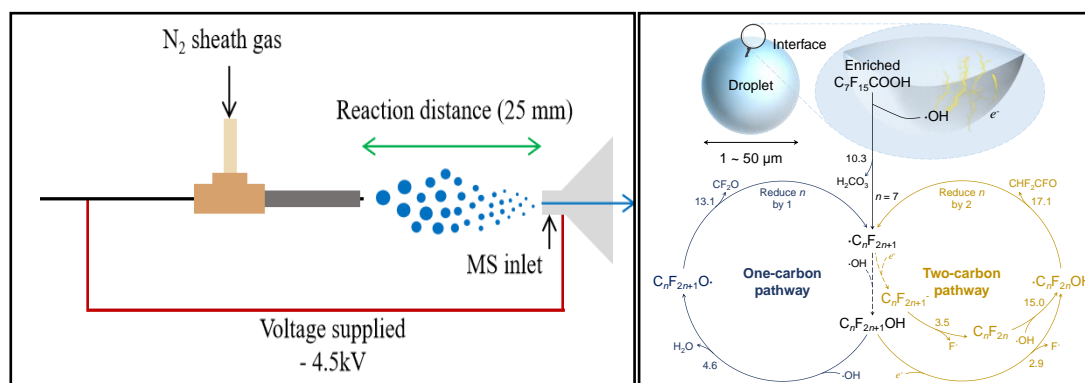


图 1. 微液滴质谱法及全氟化合物自发降解机理

关键词: 微液滴, 界面催化, 质谱, 在线分析.

参考文献 (5 篇以内)

1. Y. Ju, H. Zhang*, Y. Jiang, W. Wang, G. Kan, K. Yu, X. Wang, J. Liu, J. Jiang*, A. *Nat. Ecol. & Evol.*, **2023**, 7, 1892–1902
2. H. Zhang, Z. Wei, J. Jiang, R. Graham Cooks*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 17141–17145
3. Y. Ju, H. Zhang*, X. Wang, Y. Liu, Y. Yang, G. Kan, K. Yu, J. Jiang*, *J. Colloid Interface Sci.*, **2023**, 634, 535–542
4. Y. Ju, H. Zhang*, W. Wang, Q. Liu, K. Yu, G. Kan, L. Liu, J. Jiang*, *J. Phys. Chem. Lett.*, **2022**, 13, 567–573
5. W. Wang, L. Qiao, J. He, Y. Ju, K. Yu, G. Kan, C. Guo, H. Zhang*, J. Jiang*, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2021, 12, 5774–578

Corresponding author email, Tel. jiejiang@hitwh.edu.cn

Exploring Novel Adsorbents: Nanocomposites and Metal–Organic Frameworks for Dispersive Solid-Phase Extraction Coupled with LC–MS/MS in Food and Biological Samples

Wei-Ting Jung, Hui-Ling Lee*

Department of Chemistry, Fu Jen Catholic University, New Taipei City 242, Taiwan

ABSTRACT: Recently, there has been significant interest in nanocomposites and metal–organic frameworks (MOFs) for analytical sample preparation, owing to their exceptional chemical stability, ultrahigh porosity, and customizable structure. A green strategy has been devised to incorporate various materials, such as polydopamine, hydroxyapatite (Hap), PHF-1a, and copper sulfide (Cu-S), aimed at enhancing functionality and properties for efficient extraction in food and biological samples. In this study, novel sample pretreatment methods using polydopamine and Cu-S have been developed for the rapid and efficient extraction and sensitive detection of azobenzene dye compounds and 12 fluoroquinolones (FQs) in food samples, utilizing LC-MS/MS. Additionally, Hap and PHF-1a were employed for dispersive solid-phase extraction, enabling the detection of six steroid compounds and several tryptophan metabolites in human urine and serum. Various optimization parameters, including sample pH, sorbent quantity, extraction time, and solvent selection, were investigated to achieve optimal recoveries. The findings of this study are expected to significantly advance the use of nanocomposites and MOFs in dispersive solid-phase extraction techniques, thereby facilitating future routine analysis across a broad spectrum of applications.

KEY WORDS: metal–organic frameworks (MOFs), dispersive solid extraction, LC-MS/MS

REFERENCES

1. Jung, W.T.; Hsieh, Y.H.; Kuo, Y.J.; Yu, Y.H.; Liu, Y. H.; Lu, K.L.; Lee, H.L. *Talanta*, **2023**, 263

声悬浮微液滴无接触富集 GC-MS 高灵敏测定挥发性有机物

张书胜^{1,2,*}, 马姗姗¹, 罗亚珂¹, 张岩皓^{1,2}, 赵无垠^{1,2}

1 郑州大学, 化学学院, 河南省, 郑州市, 450001

2 郑州大学, 生态与环境学院, 河南省, 郑州市, 450001

鉴于气体采样和预浓缩技术的限制, 环境中痕量挥发性有机化合物 (VOCs) 的分析仍具有挑战性¹。本研究首次提出一种非接触式富集方法, 该方法利用声悬浮装置, 能够高效地将气体样品中的 VOCs 富集于悬浮液滴中, 随后直接进入气相色谱-质谱仪 (GC-MS) 实时分析。声悬浮装置的核心组件为上下两个阵列超声波传感器, 通过稳定声场使液滴精确悬浮于中心位置²。该声悬浮振动液滴富集方法利用非接触式检测, 可以有效避免器壁吸附干扰, 提高 VOCs 检测精准性。由于声悬浮液滴的高比表面积和振动加速萃取效应, 针对尼古丁检测, 该方法相较传统气体直接注入 GC-MS 法, 检测灵敏度显著提高 (信号强度提升 23 倍)。该方法分析香烟燃烧产生 VOCs, 检出化合物种类从 45 种增加到 212 种, 成功鉴定出 22 种具有香气的芳香化合物。为了进一步验证该方法的可行性, 通过对香烟燃烧后环境烟草烟雾中 16 种 VOCs 进行动态监测, 证实这些化合物在 40 分钟后仍稳定存在。对吸烟后人体代谢的呼出气溶胶连续监测表明, 随着体内代谢时间的增加, 尼古丁含量迅速减少, 其代谢物可替宁持续增加, 证明该方法具有跟踪体内代谢变化方面的潜力。该方法利用多元数据分析成功实现了对六种香烟燃烧过程中产生的不同挥发性 VOCs 源的有效区分。综上, 本研究所提出的声悬浮非接触式富集方法兼具多功能性、高灵敏度和实时分析痕量 VOCs 的能力, 在环境监测、代谢研究和 VOCs 溯源分析等领域展现出广阔的应用前景。

关键词: 声悬浮, 非接触富集, 挥发性有机污染物, 痕量检测

参考文献

1. He, C.; Tian, J.; Liu, S.; Ouyang, G.; Zhang, J.; Chen, X. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 351-356.
2. Marzo, A.; Seah, S. A.; Drinkwater, B. W.; Sahoo, D. R.; Long, B.; Subramanian, S. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 8661.

Novel Analytical Methods for Aristolochic Acids Analysis and Associated Disease Risk Assessment

Wan Chan

Department of Chemistry, The Hong Kong University of Science and Technology, Clear Water Bay, Kowloon, Hong Kong

ABSTRACT: Aristolochic acids (AAs)-containing herbs are widely being used as herbal medicine. Accumulating evidence also showed that AA is an emerging class of environmental pollutant, released from the decay of unwanted parts of AA-containing herbs or AA-containing plants in the environment. In view of the public health risk of exposure to carcinogenic and nephrotoxic AAs, through both herbal medicinal products and environmental exposure routes, in July 2022 the World Health Organization is calling for global action to fight against AAs-associated cancers. In this talk, we will introduce our development and application of various analytical methods for detecting AA in herbal medicinal products and in environmental and food samples. Methods for early identification of AA associated disease will also be discussed.

Atmospheric Organic Compounds Measurement using online Chemical Ionization Mass Spectrometry

Zhe Wang^{1,*}, Yi Chen^{1,2}, Penggang Zheng¹, Lirong Hui¹, Xin Feng¹

1. Division of Environment and Sustainability, The Hong Kong University of Science and Technology, Hong Kong SAR

2. Department of Chemistry, The Hong Kong University of Science and Technology, Hong Kong SAR

ABSTRACT: The chemical ionization mass spectrometry (CIMS) is a powerful analytical technique used to detect and characterize complex organic species in trace-levels in the atmosphere. Soft-ionization techniques used in CIMS generally conserve the molecular information of the parent species without significant fragmentation of the product ions, and the combination of selective ionization capability with high sensitivity and mass resolution of time-of-flight MS enables the online monitoring of thousands of organic compounds in real-time. This talk will present the measurements of oxygenated organic molecules (OOMs) in the coastal and urban atmosphere using a high-resolution CI-ToF-MS. Our analysis identified and characterized a thousand OOMs at the molecular level, and investigated their formation pathways and atmospheric impacts. The results revealed abundant anthropogenic low-volatility organic nitrogen species in the atmosphere and their significant roles in the air quality of megacities. The findings can provide valuable insights for understanding complex air pollution problems in China and effectively mitigating the urban air pollution issues.

KEY WORDS: Chemical Ionization Mass Spectrometry, Atmospheric Chemistry, Volatile Organic Compounds, Oxygenated Organic Molecules (OOMs), Air Pollution

REFERENCES

1. Zheng, P.; Chen, Y.; Wang, Z.; Liu, Y.; Pu, W.; Yu, C.; Xia, M.; Xu, Y.; Guo, J.; Guo, Y.; et al. Molecular Characterization of Oxygenated Organic Molecules and Their Dominating Roles in Particle Growth in Hong Kong. *Environ. Sci. & Technol.* **2023**, 57 (20), 7764-7776.
2. Hui, L.; Feng, X.; Yuan, Q.; Chen, Y.; Xu, Y.; Zheng, P.; Lee, S.; Wang, Z. Abundant oxygenated volatile organic compounds and their contribution to photochemical pollution in subtropical Hong Kong. *Environ. Poll.* **2023**, 335, 122287.
3. Nie, W.; Yan, C.; Huang, D. D.; Wang, Z.; Liu, Y.; Qiao, X.; Guo, Y.; Tian, L.; Zheng, P.; Xu, Z.; et al. Secondary organic aerosol formed by condensing anthropogenic vapours over China's megacities. *Nature Geoscience* **2022**, 15 (4), 255-261.
4. Chen, Y.; Zheng, P.; Wang, Z.; Pu, W.; Tan, Y.; Yu, C.; Xia, M.; Wang, W.; Guo, J.; Huang, D.; et al. Secondary Formation and Impacts of Gaseous Nitro-Phenolic Compounds in the Continental Outflow Observed at a Background Site in South China. *Environ. Sci. & Technol.* **2022**, 56 (11), 6933-6943.
5. Xu, Y.; Hui, L.; Zheng, P.; Liu, G.; Yu, J. Z.; Wang, Z. Monitoring techniques of airborne carbonyl compounds: Principles, performance and challenges. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **2023**, 169, 117395.

Corresponding author email: z.wang@ust.hk, Tel. +852-34692523

Application of data-independent acquisition on screening unknown pesticides in tea leaves using high-resolution mass spectrometry

Hong-Jhang Chen*, Gui-Ru Xie, James Chang

Institute of Food Science and Technology, National Taiwan University, Taipei 10617, Taiwan

ABSTRACT: Pesticide management is a crucial issue for sustainable agriculture and food safety. Triple-quadrupole tandem mass spectrometry (QQQ) can accurately quantify the residues of pesticide ensure the food safety, but it cannot detect the unauthorized pesticides out of regulations. Moreover, the metabolites of pesticides converted by microbial in soil or plant may still pose environmental risk. Non-targeted analysis performed by high-resolution mass spectrometry (HRMS) coupled with data-independent acquisition is a novel strategy for effectively monitoring pesticide residues in food or the environment. A total of 845 pesticides could be simultaneously analyzed using HRMS by the Canadian Food Inspection Agency, but the false-negative rate is 10%. In addition, carbofuran has 14% of false-positive rate in the validation experiment. To overcome the excessive false-positive rate and reduce the false-negative rate, we proposed the traceable and integrated pesticide screening (TIPS) to screen 900 pesticides, with the screening limit is 10 ppb, in commercial tea leaves using HRMS. A total of 100 pesticides and metabolites were detected and confirmed in 98 Asia tea samples, including three unauthorized pesticides. In addition, two “known unknown” pesticide metabolites were identified using retrospective analysis. Our study provides a novel strategy to effectively identify the pesticide of concern that pose risks. TIPS could be used as complementary method for regulatory inspection to monitoring the application of pesticide in environmental to assess soil pollution or organic farming, for the sound development of food and agriculture.

KEY WORDS: Non-targeted analysis, high-resolution mass spectrometry, data-independent acquisition, pesticide

REFERENCES

1. Wang, J.; Chow, W.; Wong, J. W.; Leung, D.; Chang, J.; Li, M., *Anal. Bioanal. Chem.*, **2019**, 411, 7, 1421-1431.
2. Wong, J.W., *et al.*, *J. Agric. Food Chem.*, **2021**, 69(44), 13200–13216.
3. Xie, G.-R.; Huang, J.-T.; Sung, G.; Chang, J.; Chen, H.-J., *Anal. Chem.*, **2022**, 94(48), 16647–16657.

面向现场环境分析的机器人质谱装置与方法

胡斌^{1,*}

暨南大学 环境与气候学院 质谱仪器与大气环境研究所, 广州, 510632

有毒、易燃、易爆的污染物对污染区域的生态环境和生命健康具有毁灭性的作用特征。因此, 环境污染物的现场、快速、精准的测定在污染物的作用特征、影响评估、处置措施等过程具有重要的科学意义和应用价值。质谱分析技术是众多环境分析方法中具有灵敏度高、鉴定精准、信息丰富的技术, 然而, 传统环境质谱分析策略主要依赖于人员的现场采样与实验室的质谱分析, 极大地限制了剧毒和爆燃等危化环境现场的采样, 也极大地限制了环境污染物分析的时效性。在前期研究中, 针对现场环境分析的需求, 我们团队发展了原位采样与现场质谱分析技术, 实现了复杂环境的快速质谱分析^[1-5]。在本工作中, 我们进一步地整合了多种机器人技术和微型质谱技术的优势和特色, 建立了新型的、远程的、智能的机器人质谱分析系统与方法学, 适用于陆地、大气、和水体环境的现场监测。

关键词: 现场环境分析; 质谱; 无人机; 无人船; 机器人

参考文献

- [1] Zhang, J.; Huang, W.; Wu, R.; Yan, Z.; Tan, G.; Zhu, C.; Gao, W.; Hu, B. *Environ. Sci. Technol.*, **2023**, *57*, 20864-20870.
- [2] Chen, W.; Zou, Y.; Mo, W.; Di, D.; Wang, B.; Wu, M.; Huang, Z.; Hu, B. *Environ. Sci. Technol.*, **2022**, *56*, 17100-17107.
- [3] Liu, X.; Yi, M.; Mo, W.; Huang, Q.; Huang, Z.; Hu, B. *Anal. Chem.*, **2023**, *95*, 10769-10776.
- [4] Hu, B. *TrAC Trends in Anal. Chem.*, **2022**, *151*, 116600.
- [5] Cai, S. H.; Di, D.; Yuan, Z. C.; Chen, W.; Hu, B. *Anal. Chem.*, **2021**, *93*, 13743-13748.

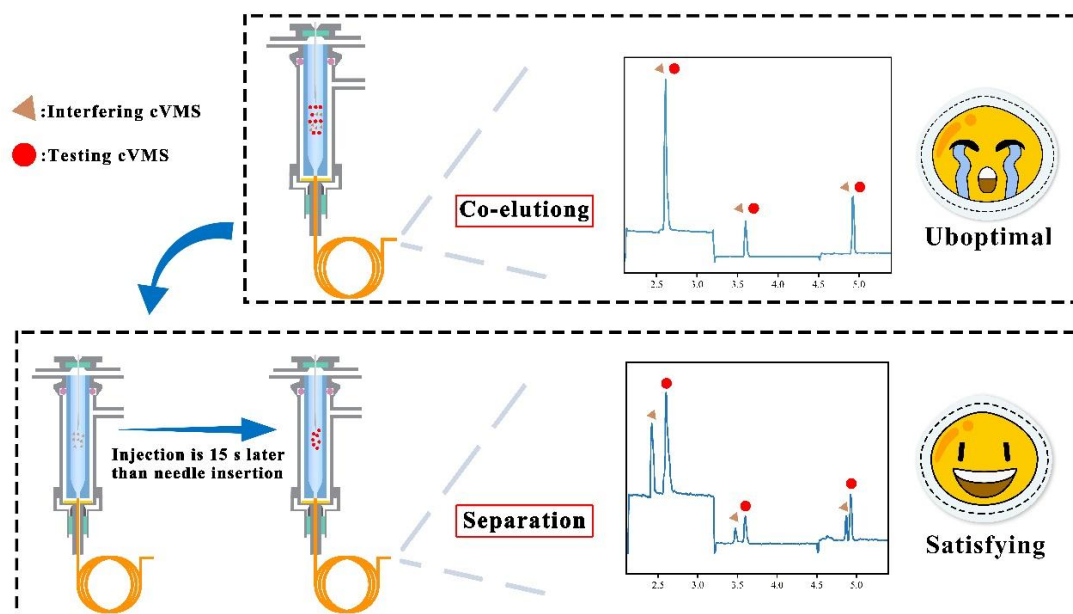
基于延迟注射的甲基环硅氧烷 GC/MS 无本底干扰定量研究

黄国梁, 张宝山, 李云娜, 姜多好, 蒋可志*

杭州师范大学 材料与化学化工学院 有机硅化学及材料技术教育部重点实验室,
浙江 杭州 311121

因其合成聚合物如硅油、硅橡胶等广泛应用工农业生产和人们日常生活, 挥发性环状甲基硅氧烷(DCM)普遍存在于各类环境介质中。近年来, 由于其毒性被逐渐发现, DCM 被作为新型污染物被人们所日益关注。气质联用是目前进行 DCM 检测的主要手段, 但气质联用的进样隔垫等配件是由硅橡胶制备的, 在气质分析过程中就会产生 DCM 本底。因而, 痕量 DCM 的准确定量仍存在严重挑战。本文采用延迟注射进样技术, 实现了进样隔垫的本底甲基环硅氧烷与待测甲基环硅氧烷的色谱分离 (相邻色谱峰分离 >98%, $R > 1.00$), 避免了仪器背景本底对 DCM 定量的干扰, 从而建立了一种痕量八甲基环四硅氧烷 (D4)、十甲基环五硅氧烷(D5)和十二甲基环六硅氧烷(D6)的无本底干扰的 GC-MS 定量方法。上述三个组分分析的日内重现性 (RSD%) 在 0.2~1.8%之间, 日间 RSD% 在 1.3~3.6%之间; 检出限在 0.40~0.52 $\mu\text{g/L}$ 之间; 在 1.88~190 $\mu\text{g/L}$ 浓度范围内相关系数在 0.998~0.999。结果表明, 该方法重复性和回收率良好, 所建立分析方法的可靠性, 可用于痕量 DCM 的准确定量。

关键词: 甲基环硅氧烷; 气相色谱质谱联用分析; 延迟注射进样; 背景干扰; 准确定量。



参考文献:

1. H. Yuichi and K. Kurunthachalam, *Arch. Environ. Con. Tox.*, **2008**, 55(4): 701-10.
2. L. A. Quinn, A. Dalu, S. L. Meeker, et al., *Reprod. Tox.*, **2007**, 23(4): 532-540.
3. D. Capela, V. Homem, A. Alves, et al., *Talanta*, **2016**, 15594-100.
4. L. Zhang, R. Jiang, W. Li, et al., *Chemosphere*, **2020**, 250, 126304.
5. G. Huang, Y.a Li, J. Liu, D. Jiang, K. Jiang, *J. Chromatogr. A*, **2024**, accepted.

便携式质谱技术的研究及在环境监测中的应用

俞建成*

宁波大学 质谱技术与应用研究院

针对环境监测中走航质谱体积大和响应速度慢的问题,研究了采用非连续进样的便携式光电离质谱仪,具有灵敏度高和响应速度快的特点,解决了常规膜进样质谱响应速度慢、选择性强,以及常规走航质谱的体积大功耗高的问题,并结合 GIS 系统,可适应大气的现场走航监测,也适应高沸点有机物的监测。

基于 ICP-MS 的中部特大城市个人采样 PM_{2.5} 中 金属元素的污染特征与健康风险研究

侯士姣^{1,3}, 张岩皓^{2*}, 张书胜³, 蔡宗菁⁴

¹ 郑州大学化学学院, 中国郑州, 450001

² 郑州大学生态与环境学院, 中国郑州, 450001

³ 郑州大学现代分析与基因测序中心, 中国郑州, 450001

⁴ 香港浸会大学环境与生物分析国家重点实验室, 中国香港, 999077

郑州作为我国最重要的交通枢纽和工业基地之一, 地处中原, 长期遭受严重的 PM_{2.5} 污染。然而, 针对 PM_{2.5} 多是大尺度研究, 对于人类个体采样 PM_{2.5} 相关研究较少。本工作利用个人便携式采样器, 对郑州市民进行了长期 PM_{2.5} 个体采样, 并基于电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 对样本中 24 种金属元素进行分析。结果表明围绕郑州市民本身, 其个体周围 PM_{2.5} 中金属元素浓度总和在 $1.088 \times 10^3 - 3.471 \times 10^3 \text{ ng/m}^3$ 之间, 其中冬季和夏季污染较为严重。金属 Al 浓度最高, 为 $1.19 \times 10^3 \text{ ng/m}^3$, 其次为金属 Fe ($2.45 \times 10^2 \text{ ng/m}^3$) 和 Mg ($1.46 \times 10^2 \text{ ng/m}^3$)。本研究为郑州市民个体周围 PM_{2.5} 中的金属元素污染现状提供了实用信息, 为我国中部地区人群空气污染暴露风险评估提供了数据支撑。

关键词: 重金属元素; 个人暴露采样; PM_{2.5}; 污染特征; 健康风险

参考文献:

1. X. Li, J. Baumgartner, C. Barrington-Leigh, S. Harper, B. Robinson, G. Shen, T. Sternbach, S. Tao, X. Zhang, Y. Zhang, E. Carter, Socioeconomic and Demographic Associations with Wintertime Air Pollution Exposures at Household, Community, and District Scales in Rural Beijing, China, *Environ. Sci. Technol.* 56 (2022) 8308-8318.
2. J. Mastin, A. Saini, J.K. Schuster, T. Harner, E. Dabek-Zlotorzynska, V. Celo, E.O. Gaga, Trace Metals in Global Air: First Results from the GAPS and GAPS Megacities Networks, *Environ. Sci. Technol.* 57 (2023) 14661-14673.
3. K. Cheng, Y. Chang, X. Lee, D. Ji, L. Qiao, Z. Zou, Y. Duan, R.-J. Huang, Life-Course Health Risk Assessment of PM_{2.5} Elements in China: Exposure Disparities by Species, Source, Age, Gender, and Location, *Environ. Sci. Technol.* 58 (2024) 3629-3640.

橄榄油中聚酯低聚物的 LC-MS/MS 检测方法

李佳琦, 夏伊宁*

中国农业科学院农产品加工研究所
北京市海淀区圆明园西路 2 号, 100193

聚酯塑料指的是聚对苯二甲酸乙二醇酯 (PET) 和聚对苯二甲酸丁二醇酯 (PBT) 等线型热塑性树脂, 具有强度高、回弹好、高阻隔等优良性能, 被广泛用于食品包装材料。聚酯材料用于食品包装可能存在潜在风险, 主要表现为材料内危害物向食品中的迁移。聚酯低聚物是聚酯材料中一类代表性危害物, 来自材料自身, 在材料制备和加工过程中产生, 聚合度通常在 2-7, 分子量在 1000 Da 以下。常见的聚酯低聚物包括 PET 低聚物和 PBT 低聚物, 按结构可划分为环状低聚物和线性低聚物, 具有不同的毒理学特征。这些低聚物可能从包装材料迁移到食品中, 尤其是油性食品, 威胁食品安全。因此, 有必要建立油性食品中聚酯低聚物的检测方法, 为相关风险监测提供技术手段。

本研究以橄榄油为油性食品模拟物, 建立聚酯低聚物的检测方法。共选取 7 种聚酯低聚物, 包括 3 种环状 PET 低聚物 (2~4 聚体), 3 种环状 PBT 低聚物 (2~4 聚体), 1 种线性 PET 低聚物 (2 聚体+乙二醇)。首先, 建立基于溶剂萃取和净化的样品前处理方法。考察不同甲醇 (萃取液) 使用量, 甲酸或乙二醇添加量, 二氯甲烷 (辅助萃取剂) 添加量对聚酯低聚物提取效果的影响。样品经涡旋后离心, 取一半上清液过 C18 净化柱 (容量 6mL, 填料量 250 mg) 去除油脂 (控制流速约 3 秒/滴), 用 1 mL 甲醇洗脱, 滤液经氮气吹干后用 1 mL 乙醇复溶上机分析。其次, 建立基于液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 的仪器分析方法。采用 Agilent ZORBAX C8 (3.0×100 mm, 1.8 μm) 色谱柱分离不同化合物。流动相 A 为水 (含 0.1%甲酸和 2 mM 甲酸铵), 流动相 B 为甲醇 (含 0.1%甲酸和 2 mM 甲酸铵), 梯度洗脱, 时间不超过 20 min。采用 ESI 离子源在多反应监测 (MRM) 模式下扫描, 优化质谱参数以达到最佳检测效果。实验结果表明, 当橄榄油质量为 1.0 g, 二氯甲烷使用量为 0.2 mL, 甲醇 (含 0.1%) 使用量为 20 mL 时, 萃取效果最佳。空白基质中 7 种聚酯低聚物的检测限均在 2 μg/L 以下, 线性范围为 10~500 μg/L ($R^2 > 0.99$), 5 个添加浓度 (50、100、200、500、1000 μg/kg) 下的回收率均在 70%~120%之间。

本研究建立了橄榄油中 7 种聚酯低聚物的 LC-MS/MS 检测方法。该方法操作简单、灵敏度高, 可为包装材料中聚酯低聚物的迁移检测提供技术支撑, 以确保包装材料使用安全及食品安全。

关键词: 橄榄油, 聚酯低聚物, 样品前处理, LC-MS/MS

参考文献

1. 史红兰, 朱谷焕, 翁江赉, 等. 液相色谱-质谱法测定油性食品模拟物中月桂内酰胺迁移量 [J]. 中国口岸科学技术, 2023, 5(11):68-75.
2. 钱凯, 李伟涛, 葛文秀, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定纸制食品接触材料中丙烯酰胺的迁移量 [J]. 分析测试学报, 2021, 40(11):1645-1650.

水产品质量安全液相色谱质谱检测技术研究

周锐东^{1,2,3}, 文字鹏^{1,2,3}, 刘欢^{2,3}, 李晋成^{2,3*}

1. 上海海洋大学, 水产与生命学院, 上海 201306

2. 中国水产科学研究院, 北京 100141

3. 农业农村部水产品质量安全控制重点实验室, 北京 100141

水产品基质复杂、干扰物质含量高, 对其中农药残留的液相色谱-质谱分析准确度造成影响, 发展高效净化填料是降低基质干扰的有效途径之一。本研究针对水产品中农药残留分析过程中基质干扰强的现状, 发展一种多壁碳纳米管/海藻酸钠 (MWCNTs-SAL) 材料, 并将其作为震荡型净化柱净化材料, 建立一种高效液相色谱-三重四极杆/复合线性离子阱质谱仪快速分析水产品中 66 种农药残留的方法。采用喷雾和钙离子快速交联的方法制备得到 MWCNTs-SAL 颗粒, 并将其作为净化填料。使用乙腈作为提取溶剂, 基于推杆式震荡型净化技术对乙腈提取液进行净化。采用高效液相色谱对目标化合物进行分离, 多反应监测模式下采用三重四极杆/复合线性离子阱质谱采集数据, 基质匹配标准曲线法定量分析。利用扫描电镜对 MWCNTs-SAL 的形貌进行表征, 比较了 MWCNTs-SAL 与商品化填料对南美白对虾提取液的净化效果, 并考察了相关参数对 MWCNTs-SAL 净化效果的影响。结果表明, 66 种农药在 0.5~50.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 范围内的线性良好, 相关系数 >0.99 , 其检出限和定量限分别为 0.5~1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 1.0~2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$; 在低、中、高浓度下, 对南美白对虾的阴性样品进行加标回收率测试, 回收率在 64.07~107.34% 范围内, 日内和日间的精密度均小于 20.39%。该方法经济、快速、简便高效, 具有较高的灵敏度和重复性, 可作为水产品中农药残留检测的可行方法。

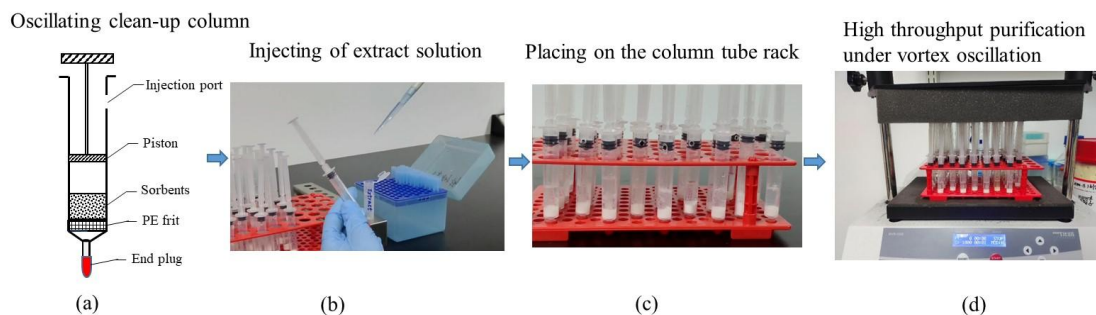


图 1. 推杆式震荡型净化柱净化操作流程

参考文献

1. R. D Zhou, C. Kong, Y. P. Wen, G. X. Yang, W. D. Huo, C. Y. Zhang, H. W. Sun, H. Liu, D. M. Huang, J. C. Li, *Food Chem.*, **2024**, 443, 138493.
2. J. C. Li, R. D Zhou, G. X. Yang, F. E. Kouadio, T. W. Feng, H. W. Sun, D. M. Huang, C. Kong, H. Liu, *Food Chem X.*, **2023**, 19, 100846.
3. R. D Zhou, S. H. Mu, T. W. Feng, H. Liu, H. W. Sun, J. C. Li, *J Food Compos Anal.*, **2022**, 109, 104506.

基于 UPLC-EAD-MS/MS 技术和 EAD 特征碎片数据库深度解析不同植物油中的甘油三酯 sn 位置异构体

覃佐剑, 王杰, 吕昕, 王丹, 陈洪, 魏芳*

中国农业科学院油料作物研究所, 农业部油料加工重点实验室, 农业部油料作物生物学与遗传育种重点实验室, 油料脂质化学与营养湖北省重点实验室, 湖北, 武汉, 430062

甘油三酯 (TAG) 是食用油的主要成分, 占 95% 以上。甘油三酯的脂肪酸组成和 sn 位置分布决定了食用油的营养品质。不同甘油三酯位置异构体的脂肪酸组成和 sn 位置, 以及双键的数量和位置, 大大增加了甘油三酯准确结构表征的挑战。EAD (电子活化解离) 是一种新的解离技术, 可以选择性地碎裂甘油三酯主链上的碳-碳键, 产生用于识别甘油三酯中脂肪酰基 sn 位置的特征片段离子, 已被用于脂质分子的精确结构表征。本研究将 UPLC-EAD-MS/MS 技术应用于甘油三酯标准品 (OPO、OOP 和 OOL_n 等) 的分析, 通过甘油三酯标准品探明了其 EAD-MS/MS 碎裂机制及其特征 sn 位置诊断离子对。结合甘油三酯碎裂机制及其特征 sn 位置诊断离子对, 建立了近 11000 个 EAD-MS/MS 的 TAG 特征碎片数据库和自动匹配系统, 用于识别 EAD 模式下的甘油三酯 sn 位置异构体 (电子活化解离特征碎片离子数据库, EAD-CFID)。将 UPLC-EAD-MS/MS 技术应用于不同食用油样品的甘油三酯分析, 包括菜籽油、葵花籽油、亚麻籽油和紫苏油等, 结合 EAD-CFID 数据库自动匹配方法, 从不同食用油中准确鉴定和定量了约 70 种甘油三酯 sn 位置异构体, 为食用油的营养质量评价提供了新的依据。

关键词: 甘油三酯, UPLC-EAD-MS/MS, 位置异构体, 植物油

基于多孔有机框架复合材料磁固相萃取双酚类污染物的研究

李娜¹, 李慧娟¹, 姜海龙^{1,*}

1. 齐鲁工业大学, 山东省分析测试中心, 济南, 250014

发展新型样品前处理材料与技术是实现复杂基质样品中新污染物痕量分析的关键。基于共价有机框架 (COFs) 和金属有机框架 (MOFs) 的诸多特性: 大比表面积、高稳定性、孔径可调、金属活性位点、易于官能团修饰等等, 本文通过将 COFs 和 MOFs 结合, 设计合成了一种兼具二者特性的新型 COFs/MOFs 复合材料 ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{TAPB-COF}@ZIF-8$), 以用作磁固相萃取 (MSPE) 剂, 建立了基于 MSPE 技术的液质分析新方法 (图 1)。结果表明, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{TAPB-COF}@ZIF-8$ 对 BPs 类污染物表现出良好的富集能力, 该方法对 BPs 类污染物的检测限低, 线性范围宽, 具有简便、高效、环境友好等优点。最终该方法成功应用于环境和食品中双酚 (BPs) 类污染物的痕量分析。

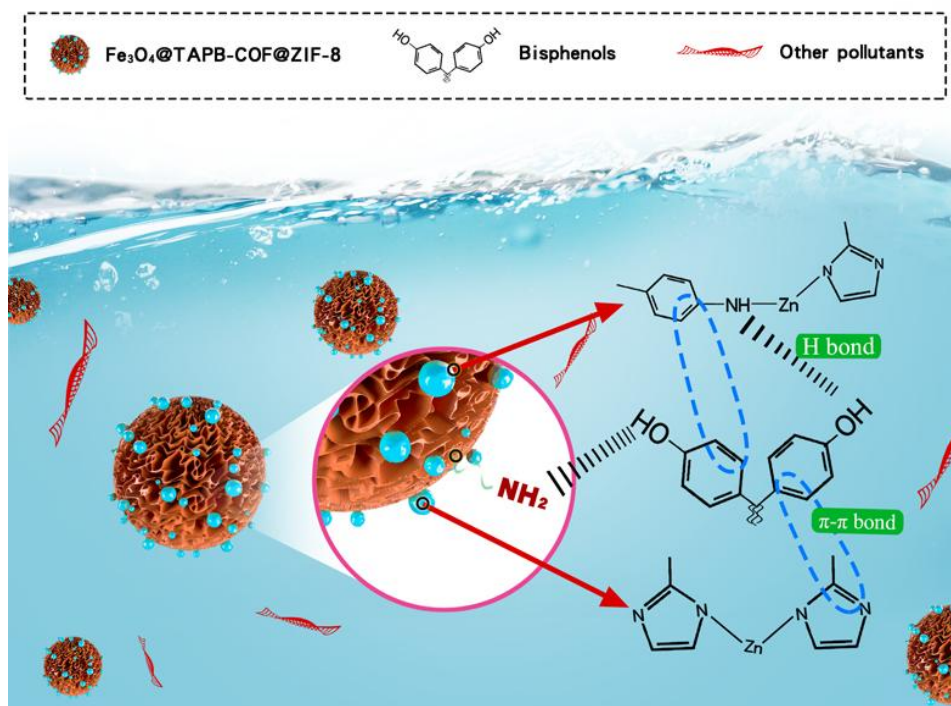


图 1 COFs/MOFs 复合材料磁固相萃取 BPs 类污染物的示意图。

关键词: 新污染物, 样品前处理, 磁固相萃取, 多孔有机框架, 复合材料。

参考文献

1. H. L. Qian, C. X. Yang, and X. P. Yan, *Nat. Commun.*, **2016**, 7, 12104-12112.
2. S. Huang, X. X. Kou, J. Shen, G. S. Chen, and G. F. Ouyang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 8786-8798.
3. J. R. Fu, S. Das, G. L. Xing, T. Ben, V. Valtchev and S. L. Qiu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 7673-7680.
4. Y. F. Huang, W. H. Zhang, M. D. Bai, and X. J. Huang, *Chem. Eng. J.*, **2020**, 380, 122392.

*Email: j05hx121@126.com (H.L. Jiang), Tel: 0531-82605340.

无人机采样器与机器学习结合直接质谱分析大气可溶性颗粒物化学特征

刘希萌, 胡斌*

暨南大学 环境与气候学院, 广州

大气中的可溶性颗粒物是由各种化学物质组成的微小颗粒, 其存在对人类健康和环境造成严重威胁。这些颗粒物具有较小的直径, 易被人体吸入并深入到呼吸道和肺部, 可能引发一系列健康问题。此外, 颗粒物也导致雾霾和光学散射, 影响空气质量和能见度。因此, 迅速准确地识别复杂环境中的可溶性颗粒物化学成分至关重要, 以便采取有效的控制和治理措施。

在前期工作中, 我们发展了无人机采样技术和机器学习-质谱分析方法, 为现场识别污染物组成和空间分布提供了新方法。在本研究中, 我们设计了一种无人机采样器, 快速而高效地收集复杂环境中的可溶性颗粒物, 通过纸喷雾质谱方法进行分析。借助可解释性机器学习算法, 我们成功地对这些颗粒物进行了准确的识别和分类, 同时揭示了它们独特的化学特征。

研究结果显示, 我们的方法成功实现了对大气中可溶性颗粒物的准确识别和分类, 并进一步探究了它们之间的相互关系。这为快速识别复杂环境中的燃烧物提供了一种新方法, 并揭示了不同大气来源可溶性颗粒物的重要特征, 为大气颗粒物化学特征研究提供了新的策略, 有助于更全面地理解和应对大气污染问题。

关键词: 无人机采样; 纸喷雾; 机器学习; 质谱分析; 可溶性颗粒物

参考文献

1. J. Zhang, W. Huang, R. Wu, Z. Yan, G. Tan, C. Zhu, W. Gao and B. Hu, *Environ. Sci. Technol.*, **2023**, 57, 20864.
2. W. Chen, Y. Zou, W. Mo, D. Di, B. Wang, M. Wu, Z. Huang and B. Hu, *Environ. Sci. Technol.*, **2022**, 56, 17100.
3. B. Hu, *TrAC Trends Anal. Chem.*, **2023**, 168, 117320.
4. S. Cai, D. Di, Z. Yuan, W. Chen and B. Hu, *Anal. Chem.*, **2021**, 93, 13743.
5. X. Liu, M. Yi, W. Mo, Q. Huang, Z. Huang and B. Hu, *Anal. Chem.*, **2023**, 95, 10769.

面向现场分析的便携式固相微萃取电喷雾电离质谱方法

刘旋¹, 胡斌^{1,*}

暨南大学 环境与气候学院 广州, 510632

现场环境的污染物分析为理解污染物的作用特征具有重要的意义。质谱分析是一种常用环境分析方法, 然而传统的实验室质谱难以用于现场环境痕量污染物的分析。我们在前期工作基础上发展了微萃取质谱分析方法^[1-3], 实现了复杂样品的选择性分析。在本工作, 我们进一步地发展了固相微萃取 (SPME) 在现场环境富集复杂样品中的痕量污染物, 并通过便携式纳升电喷雾电离 (nESI) 质谱 (PMS) 实现现场环境的直接、快速、高效的检测, 成功建立了基于SPME-nESI-MS的便携式微萃取质谱分析方法, 并优化了微萃取和质谱分析的条件, 考察了灵敏度、重现性、准确性和定量能力等分析性能, 并开展了复杂环境水体与土壤样品中痕量污染物的现场、快速、灵敏的检测。

关键词: 现场环境; 质谱分析; 固相微萃取; 微分析; 微型质谱

参考文献

1. Zhang, J.; Huang, W.; Wu, R.; Yan, Z.; Tan, G.; Zhu, C.; Gao, W.; Hu, B. *Environ. Sci. Technol.* 2023, 57: 20864.
2. Chen, W.; Zou, Y.; Mo, W.; Di, D.; Wang, B.; Wu, M.; Huang, Z.; Hu, B. *Environ. Sci. Technol.* 2022, 56: 17100.
3. Hu, B. *TrAC Trends Anal. Chem.* 2023, 168: 117320.

Determination of triazole fungicides in soybeans with cobalt-enhanced lanthanide metal chloride anion magnetic deep eutectic solvents in-situ dispersion extraction

Lingqi Shen¹, Yu Wang¹, Bincheng Gong¹, Zuguang Li^{1*}, Guohua Zhu^{2*}

1. College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, 310014, Hangzhou;

2. School of Environment, Hangzhou Institute for Advanced Study, University of Chinese Academy of Sciences, 310024, Hangzhou

ABSTRACT: Deep eutectic solvents (DESs) as functional liquid media have received increasing attention in recent years.^[1, 2] In this work, we synthesized a series of magnetic deep eutectic solvents (MDESs) with lanthanide metal chlorides as paramagnetic metal centers and developed a reversed-phase dispersive liquid-liquid microextraction method (DLLME) based on the in-situ dispersion of MDESs for the extraction and preconcentration of triazole fungicides (TFs) from bean samples. The dissolution of short chain carboxylic acids as hydrogen bond donors in n-hexane leads to the in-situ dispersion of MDES, replacing the toxic dispersants of traditional DLLME species and shortening the extraction time. Cobalt powder was added to encapsulate MDESs to enhance the magnetic properties for the purpose of easy phase separation. Various parameters were optimized, including volume of MDES, extraction time, amount of cobalt powder, and volume of elution solvent. Under the optimal conditions, the detection limits (LODs) and quantification limits (LOQs) of the technique varied between 0.097-0.13 ng·g⁻¹ and 0.32-0.43 ng·g⁻¹, respectively. The range of spiked recovery rates for the method at three concentration levels was 88.97-113.7%. To summarize, this study represents the initial application of in-situ dispersed lanthanide metal chloride anion-MDESs for analyzing bean samples and the proposed DLLME technique is rapid, straightforward, and efficient.

KEY WORDS: Magnetic deep eutectic solvents; Reversed-phase dispersive liquid-liquid microextraction; Lanthanum metal chlorides; Triazole fungicides



REFERENCES

1. J. Zhang, Z. Zhang, L. Yao, M. Qian, Z. Li, Y. Han, S. Bai, M. Lee, pH-responsive switchable deep eutectic solvents to mediate pretreatment method for trace analysis of triazole fungicides in peel wastes. *Food Chem.*, 2023, 411, 135486.
2. J. Zhang, S. Li, L. Yao, Y. Yi, L. Shen, Z. Li, H. Qiu, Responsive switchable deep eutectic solvents: A review. *Chin. Chem. Lett.*, 2023, 34, 107750.

Corresponding author email: lzg@zjut.edu.cn, Tel: 13857129890

国家自然科学基金项目(22174129).

气相中 5-Br-PADAP 与铀酰等金属离子的配位作用：质谱及 DFT 研究

石四维, 秦建伟, 吴昊曦, 张凌, 秦震*, 廖俊生*

中国工程物理研究院材料研究所, 四川省江油市华丰新村 9 号, 621907

环境中重金属离子的污染问题一直备受研究者的关注。2-(5-溴-2-吡啶偶氮)-5-二乙氨基酚 (5-Br-PADAP) 配体是水中痕量重金属离子比色检测的高灵敏显色剂之一, 可与铁、钴、铜、铀酰等金属离子形成络合物从而实现了水相或有机相中金属离子的痕量甚至超痕量检测。但不同金属离子与 5-Br-PADAP 配体形成络合物的结构及相互作用机制等相关信息尚未形成统一结论。本文利用电喷雾串联质谱 (ESI-MS) 研究了 5-Br-PADAP 配体与铁、钴、铜、铀酰等不同金属离子的配位作用, 评价了络合物的组成、结构、稳定性等特性, 并通过密度泛函理论计算 (DFT) 对实验结果进行了验证和补充。

研究表明, Fe^{3+} 、 Co^{3+} 、 Cu^{2+} 、 UO_2^{2+} 离子与配体主要形成化学计量比为 1:1 或 1:2 的络合物。通过串联质谱与计算方法分析了金属离子与配体结合形成络合物的结构, 结果表明络合物中金属与配体的结合位点为 5-溴-2-吡啶偶氮基中吡啶环上的氮原子、与吡啶环连接的偶氮原子及酚羟基氧原子。实验结果与 DFT 计算结果相一致。此外, CID 结果也表明了所有络合物的稳定性 ($\text{L}=5\text{-Br-PADAP}$): $\text{Co}(\text{L-H})_2^+ > \text{Fe}(\text{L-H})_2^+ > \text{UO}_2\text{L}(\text{L-H})^+ > \text{UO}_2(\text{L-H})^+ > \text{Cu}(\text{L-H})^+$ 。

电喷雾串联质谱方法在金属离子与有机分子配体形成络合物的结构、结合强度等方面的测定中具有独特的优势, 本项研究能够加深对金属与有机配体间的非共价作用和配位行为等基础化学问题的认识。

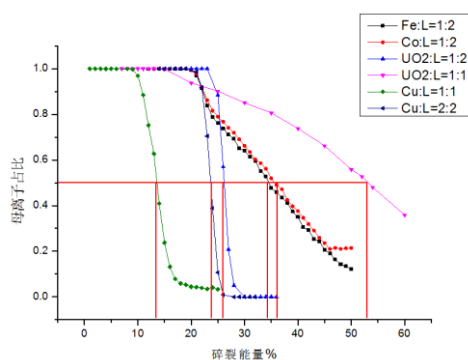


图 1 络合物碎裂曲线

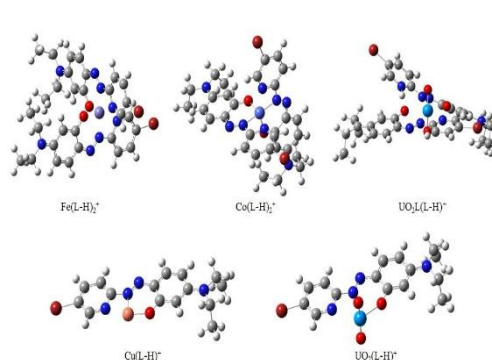


图 2 络合物结构 DFT 计算结果

关键词: 铀酰, 5-Br-PADAP, 配位作用, ESI-MS, DFT

腾冲热泉水中超痕量稀土元素在线分离富集 ICP-MS 分析方法及应用研究

童瑞¹, 郭伟^{1*}, 靳兰兰¹, 胡圣虹¹

中国地质大学(武汉)生物地质与环境地质国家重点实验室, 湖北武汉 430074

稀土元素因其特殊性质, 可作为地球化学的敏感指标, 被广泛应用于环境示踪研究。稀土元素可用于研究热泉形成和流动过程中的水化学特征, 识别热泉水来源、探究水热活动成因, 对地热资源的勘探有着重要意义^[1]。但由于热泉水中稀土元素含量极低(为 ng/L 级别)、变化范围大, 且存在严重的来自 Ba、S 和 Cl 的联合质谱干扰, 对热泉水中的稀土元素进行精确测定一直是一大难题。为解决上述问题, 本研究基于流动注射和离子交换分离的思路, 研制了一款自动分离富集装置(ELSPE-2), 与 ICP-MS 在线联用实现了 ng/L 级超痕量的稀土元素的快速准确定量^[2]。并开发了一种在线分离富集 ICP-MS 联用分析热泉中稀土元素分析方法, 有效消除了热泉水中 Ba、S、Cl 等共存基体对 REEs 检测的质谱干扰, 并应用于腾冲地区热泉样品中稀土元素的分布特征及来源研究。得到主要结论如下:

(1) 基于流动注射和离子交换分离技术, 成功研制了一套在线分离富集系统(ELSPE-2)。利用该装置能有效地消除了地热地下水中共存的高含量 Ba、S、Cl 等对稀土 ICP-MS 检测造成的多原子离子质谱干扰。(2) 基于该装置开发了一种新的热泉中超痕量稀土元素分析方法并应用于腾冲热泉研究, 该方法的检出限为 0.02 (Tm) ~0.225 ng/L (Sm)、流程空白为 0.009 (Lu) ~1.891 ng/L (Ce)、热泉样品中 REE 加标回收率为 104%~115%。(3) 将此方法应用于腾冲地区热泉样品中稀土元素的分布特征研究, 结果表明: ①腾冲热泉中稀土元素球粒陨石归一化配分曲线呈右倾型, 且有 Eu 负异常, 与围岩的球粒陨石 REE 配分形状大体一致, 表明热泉水与围岩之间存在复杂的水岩相互作用; ②热泉水中稀土元素含量与 pH 显著相关: pH 值在 2~8 之间时, 稀土元素含量与 pH 值呈显著负相关, 而当 pH 值较高时, 稀土含量略有上升, 这一现象或许与不同 pH 下矿物的溶解有关; ③热泉水中 Eu 的负异常也与 pH 相关, 可能是酸性热泉中, 对围岩的蚀变加剧, 而碱性泉中, Eu 含量较高的长石的继续溶解导致碱性泉水中 Eu 异常相对较平缓。

关键词: 超痕量稀土元素, 在线分离富集分析, 腾冲热泉水, Ba、S、Cl 联合质谱干扰。

参考文献

1. Li, B., Kong, Q., Wang, G., Liu, F., Guo, L., Liu, C., Liao F, Shi, Z. Applied Geochemistry, 2020, 143, 105379.
2. Li, H.; Tong, R.; Guo, W. Xu, Q.; Tao, D.; Lai, Y.; Jin, L.; Hu, S. RSC. Adv. 2022, 12: 24003.

无人机载在线质谱仪实时监测高空环境复杂 VOCs

张健锋¹, 胡斌^{1,*}, 周振^{1,*}

暨南大学环境与气候学院, 质谱仪器与大气环境研究所, 中国广州, 510632

有毒、有害的挥发性有机物 (VOCs) 是常见和易发的环境污染物, 因其对生态环境和人体健康具有严重危害性而受到人们广泛的关注。特别是在涉及大量化学品的事故中, 污染物产生、扩散和变化的速度快、复杂度高, 对环境造成了灾难性的影响。及时、准确地测定环境现场释放的化合物及其浓度对于早期预警和协助救援行动至关重要。目前, VOCs 主要依赖于实验室分析, 这涉及重型设备, 劳动密集型的样品制备和耗时的分析程序, 限制了大气环境中 VOCs 的现场检测。因此, 进一步发展面向现场环境的灵敏度高、响应速度快、准确性好的分析技术与方法学具有十分重要的科学意义和应用价值。

在前期工作中, 我们发展了面向现场环境痕量化合物的采样和质谱分析方法技术[1-3]。在本工作中, 我们发展了基于无人机载微型质谱在线监测系统, 开展了大气中 VOCs 的空间分布和空间扩散规律研究, 探索了高空大气污染物的现场环境分析。实验考察了环境现场分析的分析性能, 包括灵敏度、重现性、线性范围、样品采集时间等。结果表明, 该系统适用于实时在线监测不同大气环境中有毒有害 VOCs 的浓度和分布, 为有效保障大气环境安全提供了重要技术和数据支持。

关键词: 现场检测; 实时监测; 质谱分析

参考文献

1. Jiangfeng Zhang, Wenjie Huang, Riwei Wu, Z Yan, Guofeng Tan, Chenghui Zhu, Wei Gao*, Bin Hu*. *Environ Sci & Technol*, **2023**, 57, 20864-20870.
2. Weni Chen, Yingtong Zou, Wenzheng Mo, Dandan Di, Bin Wang, Manman Wu, Zhegnxu Huang, Bin Hu*. *Environ Sci & Technol*, **2022**, 56, 17100-17107.
3. Ximeng Liu, Man Yi, Wenzheng Mo, Qiaoyun Huang, Zhengxu Huang*, Bin Hu*. *Anal Chem*, **2023**, 95, 10769-10776.

Wheatgrass (*Triticum aestivum*) as an Efficient Phytoremediation Plant for Aristolochic Acid-Contaminated Water and Arable Soil

Hong Ching Kwok, Wan Chan*

Department of Chemistry, The Hong Kong University of Science and Technology, Clear Water Bay, Hong Kong

ABSTRACT: Dietary exposure to aristolochic acids (AAs) through AA-contaminated foods has long been identified as one of the main causes of Balkan endemic nephropathy (BEN), which is a slowly progressive renal fibrotic disease affecting numerous people living in the farming villages along Danube River in the Balkan Peninsula. Recently, we discovered that the farmland soil and groundwater in endemic areas were contaminated by AAs, released from the decay of *Aristolochia clematitis*, increasing the risk of human exposure to this class of highly potent phytotoxins. Therefore, it is vital to develop remediation methods for AA-tainted water and arable soil. In this study, we investigated the efficiency of the phytoextraction of AAs from AA-polluted water and soil by using some frequently used phytoremediation plants. From the experimental results, it indicated that wheatgrass is greatly efficient in extracting AAs from both contaminated water and soil among the selected plants and metabolizing AAs to the less toxic aristolactams (ALs). Moreover, it showed that an acidic environment, which is typical of endemic villages, increases both the phytoextraction and plant metabolism efficiencies, underlining the applicability of the developed method for affected areas.

黄河三角洲地区放射性核素的分布及沉积特征研究

樊凯迪¹, 王深圳¹, 崔良佳¹, 王慧娟¹, 刘志勇², 管永精^{1,*}

1. 广西大学物理科学与工程技术学院, 南宁, 530004;
2. 苏州大学放射医学与防护学院, 苏州, 215123

为了研究黄河三角洲 $^{239+240}\text{Pu}$ 和 ^{137}Cs 的分布特征及其影响因素以及黄河的输运对核素沉积的影响, 测量了黄河三角洲沉积物中 $^{239+240}\text{Pu}$ 和 ^{137}Cs 比活度。结果表明 (1) 黄河口表层沉积物中放射性核素 $^{239+240}\text{Pu}$ 和 ^{137}Cs 没有明显的空间分布特征, 现代黄河口表层沉积物中 $^{239+240}\text{Pu}$ 的比活度约是 1964-1976 年黄河口表层沉积物中 $^{239+240}\text{Pu}$ 的比活度的两倍; (2) 沉积物柱样中 $^{239+240}\text{Pu}$ 和 ^{137}Cs 的垂直分布不是典型的单峰分布, 但具有明显的 1964 年最大沉积峰; (3) 通过对比黄河口沉积物柱样和森林土壤柱样中 $^{239+240}\text{Pu}$ 和 ^{137}Cs 的沉积通量, 推断黄河口地区有黄河输入的放射性核素; (4) 沉积物粒径和有机质含量不是影响黄河口沉积物中 $^{239+240}\text{Pu}$ 和 ^{137}Cs 垂直分布的决定性因素, 黄河河道的变迁和黄河年平均含沙量是影响沉积物中 $^{239+240}\text{Pu}$ 和 ^{137}Cs 垂直分布的决定性因素。

关键词: 黄河三角洲; $^{239+240}\text{Pu}$; ^{137}Cs ; 沉积

参考文献

1. Y. Muramatsu, T. Hamilton, S. Uchida, K. Tagami, S. Yoshida, W. Robison, *Sci. Total. Environ.*, **2001**, 278, 151-159.
2. Y. Xu, J. Qiao, S. Pan, X. Hou, P. Roos, L. Cao, *Sci. Total. Environ.*, **2015**, 511, 176-185.
3. Y. Guan, W. Chen, S. Wang, Y. Hua, Q. Jing, Z. Liu, C. Huang, D. Wang, H. Wang, X. He, M. De Cesare, L. Cui, H. He, K. Fan, Z. Guo, *Nucl. Sci. Tech.*, **2023**, 34, 51.
4. J. Wang, M. Baskaran, X. Hou, J. Du, J. Zhang, *Earth Planet. Sci. Lett.*, **2017**, 466, 32-42.
5. Q. Zhuang, G. Li, F. Wang, L. Tian, X. Jiang, K. Zhang, G. Liu, S. Pan, Z. Liu, *Mar. Pollu. Bull.*, **2019**, 138, 604-617.

多物理量同时测量的原子光谱分析技术

侯贤灯*

四川大学分析测试中心

一直以来，痕量元素分析在各领域都有广泛需求。原子光谱分析法（包括原子吸收光谱分析、原子发射光谱分析、原子荧光光谱分析、元素质谱分析等）是痕量元素分析和金属组学研究不可或缺的方法。这次主要汇报我们课题组在原子光谱分析仪器（部件）、方法与技术及其应用方面的一些研究工作。主要包括原子光谱分析仪器部件，如激发源和光化学蒸气发生进样技术；特别是多物理量同时测量的原子光谱分析技术及其应用。

MIL-100(Fe) Porous Solid Phase Microextraction Probe for Benzoate Analysis

Linhui Liu¹, Hongying Zhong^{2, *}

¹Laboratory of Mass Spectrometry, College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan, Hubei 430079, P. R. China
Key Laboratory of Pesticides and Chemical Biology, Ministry of Education, P. R. China

²State Key Laboratory for Conservation and Utilization of Subtropical Agro- Bioresources, College of Life Science and Technology, Guangxi University, Center for Instrumental Analysis of Guangxi University, Nanning, Guangxi 530004, P. R. China

ABSTRACT: Benzoates are small hydrophobic volatile esters that are widely used in the cosmetic industry as raw materials for flavors and as preservatives. Benzoates are small hydrophobic substances, and hydrophobic chemicals can be harmful in the human body above a certain concentration limit, so the concentration of these benzoates should be lower than the safe range when they are used in the human body.

MIL-100(Fe) is a mesoporous, environmentally friendly and water-stable material with a variety of hydrophilic and hydrophobic centers, which has been widely studied as an adsorbent material. In this paper, a rapid method for the detection of parabens in personal care products such as cosmetics and perfumes was established. Uniform MIL-100(Fe) solid-phase microextraction fibers were prepared by electrodeposition, and a SPME-GC-MS method was established for the qualitative and quantitative analysis of the parabens.

KEY WORDS: MIL-100(Fe); Solid Phase Microextraction; GC-MS

REFERENCES

1. Bunch, H.; Park, J.; Choe, H., et al. Evaluation cytotoxicity of methyl benzoate in vitro. *[J]. Heliyon*. 2020, 6(2): e03351.
2. Quijia, C. R.; Lima, C.; Silva, C., et al. Application of MIL-100(Fe) in drug delivery and biomedicine. *[J]. J. Drug Deliv. Sci. Tec.* 2021, 61

质谱技术在生态环境监测中研究进展浅谈

吴济舟^{1*}

1. 国检测试控股集团京诚检测有限公司, 广州 511400

质谱技术是一种基于质荷比差异对离子进行分离和检测的分析方法, 具有高分辨率、高灵敏度和高准确性等优点, 被广泛应用于化学、生物学、医学等多个领域。近年来, 随着生态文明建设的日益重要, 质谱技术在生态环境领域的应用也取得了显著的进展。本文旨在综述质谱技术在生态环境领域的研究进展, 为生态文明建设和可持续发展提供技术支持和参考。随着环境保护意识的日益增强, 生态环境领域对于精准、高效的分析技术需求日益迫切。质谱技术, 作为一种能够提供化合物分子量、结构等关键信息的分析手段, 在环境领域的应用日益广泛。本文综述了近年来质谱技术在生态环境领域的研究进展, 包括在大气污染监测、水体污染分析、土壤污染评估以及生物标志物检测等方面的应用。文章重点介绍了质谱技术在环境样品前处理、仪器分析以及数据处理等方面的技术创新, 并探讨了质谱技术在环境领域面临的挑战与未来的发展趋势。研究结果表明, 质谱技术在生态环境领域的应用不仅能够提供精确的化学组成信息, 还为生态环境污染的源头追溯、污染过程的机理研究以及污染控制策略的制定提供了有力支持。未来, 随着质谱技术的不断发展和完善, 其在环境保护和可持续发展中将发挥更加重要的作用。

关键词: 质谱技术; 生态环境监测; 大气污染; 水体污染; 土壤污染; 生物标志物

电感耦合等离子体质谱联用技术在元素形态分析中的应用进展

于凡, 汪伟, 徐江, 郭思琪, 席瑞阳, 王亚龙, 李志明*
西北核技术研究所, 西安 710024

元素的生理活性或毒性很大程度上取决于它的存在形态,因而在测定元素含量时不仅仅只是检测元素的总量,对元素的多个化学形态进行定性或定量分析在生物、化学和环境等研究领域具有重要的应用意义。单一的检测仪器或技术通常很难完成元素的形态分析,因此联用技术成为了元素形态分析的重要手段。联用技术的发展以电感耦合等离子体质谱技术(ICP-MS)与色谱技术联用发展最为完善,目前该技术已广泛应用于 Hg、Br、As、Se 和 I 等元素的形态分析,其中色谱用于元素形态的高效分离,ICP-MS 用于分离核素的高灵敏度准确探测。本文主要介绍了近年来利用不同 ICP-MS 联用技术进行元素形态分析的研究进展,主要包括毛细管电泳-电感耦合等离子体质谱联用技术(CE-ICP-MS)、离子色谱-电感耦合等离子体质谱联用技术(IC-ICP-MS)、气相色谱-电感耦合等离子体质谱联用技术(GC-ICP-MS),以及高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱联用技术(HPLC-ICP-MS)。其中,IC-ICP-MS 对 Cr 的检出限已达到 0.05 ng/g 水平,HPLC-ICP-MS 的检出限可达 pg/g 水平。最后对电感耦合等离子体质谱联用技术在元素形态分析特别是锕系元素(如铀、钚)中的应用前景进行了展望。

关键词: 元素形态分析; 联用技术; 电感耦合等离子体质谱技术

参考文献 (5 篇以内)

1. 唐安娜*, 石宜灵, 杜瑾, 孔德明, *大学化学*, **2023**, 38, 98-104.
2. 冯先进, 杨斐, *冶金分析*, **2023**, 43, 1-13.
3. 刘崴, 胡俊栋, 杨红霞, 陈俊良, *岩矿测试*, **2021**, 40, 327-339.
4. 王中瑗, 张宏康*, 陈思敏, 李蔼琪, 林小可, *理化检验-化学分册*, **2016**, 52, 1359-1364.

化学蛋白质组学方法探究全氟烷基物质的相互作用组

张权青^{1, 2*}, 汪寅生²

1. 加州大学河滨分校蛋白质组中心
2. 加州大学河滨分校化学系

全氟和多氟烷基物质 (PFASs) 广泛用于工业产品和消费品中¹⁻³。由于它们极其难以降解的性质以及潜在的生物富集和毒性, 人类和野生动物暴露于 PFASs 可能导致不良健康后果^{4,5}。在这项研究中, 我们开发了一种基于稳定同位素标记的脱硫生物素-全氟辛基磷酸 (PFOPA) 探针和液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 分析的化学蛋白质组学策略, 用于鉴定与 PFOPA 结合的蛋白质。

目标蛋白质被脱硫生物素-PFOPA 探针标记, 用胰蛋白酶消化, 接着产生的脱硫生物素偶联肽被用亲和素珠子富集进行 LC-MS/MS 分析。我们鉴定出 469 个拟定的 PFOPA 结合蛋白。通过使用低 (10 微摩尔) 和高 (100 微摩尔) 浓度的稳定同位素标记的 PFOPA 探针进行竞争性结合实验, 我们进一步鉴定出来自 75 个独特蛋白的 128 个非冗余肽段, 这些肽段对 PFOPA 表现出特异性结合。此外, 我们证明了其中一个蛋白质, 即脂肪酸结合蛋白 5 (FABP5), 可以直接与 PFOPAs 相互作用。此外, 脱硫生物素标记的赖氨酸残基位于 FABP5 的脂肪酸结合口袋附近。不同的 PFASs 的结构不同, 与该蛋白的结合亲和力也不同。

综上所述, 我们开发了一种新的化学蛋白质组学方法来探究与 PFAS 相互作用的蛋白质组。这些蛋白质的鉴定为理解 PFASs 暴露如何导致不良人类健康影响的机制奠定了基础。

关键词: 全氟化物, 稳定同位素标记, 化学蛋白质组

参考文献 (5 篇以内)

1. Van den Bergh, M.; Krajnc, A.; Voorspoels, S.; Tavares, S. R.; Mullens, S.; Beurroies, I.; Maurin, G.; Mali, G.; De Vos, D. E. *Angew Chem Int Ed Engl.*, **2020**, 59, 14086-14090.
2. Klemes, M. J.; Ling, Y.; Ching, C.; Wu, C.; Xiao, L.; Helbling, D. E.; Dichtel, W. R. *Angew Chem Int Ed Engl.*, **2019**, 58, 12049-12053.
3. Greenhill, C. *Nat Rev Endocrinol* 2017, 13, 377. C. Monnereau, P. Ramos, A. Deutman, J. Elemans, R. Nolte and A. Rowan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 1529-1531.
4. Beach, S. A.; Newsted, J. L.; Coady, K.; Giesy, J. P. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology.*, Vol 186 **2006**, 186, 133-174.
5. Rao, U.; Su, Y.; Khor, C. M.; Jung, B.; Ma, S.; Cwiertny, D. M.; Wong, B. M.; Jassby, D. *Environ Sci Technol.*, **2020**, 54, 10668-10677.

基于多质谱平台的不同介质中对苯二胺及其醌类衍生物的污染特征分析

张岩皓^{1,3,*}, 张文芬², 彭子芳^{1,2}, 张许^{1,2}, 蔡宗苇³

1. 郑州大学生态与环境学院, 中国郑州, 450001;
2. 郑州大学现代分析与基因测序中心, 中国郑州, 450001;
3. 香港浸会大学环境与生物分析国家重点实验室, 中国香港, 999077

对苯二胺 (PPDs) 被广泛用作润滑剂、染料、聚合物中的抗臭氧剂和抗氧化剂, 其大规模应用增大了排放量, 对环境和人类健康构成了潜在威胁, 是一类新型污染物。PPDs 的醌类衍生物 PPDQs 最近也被发现广泛存在于不同环境介质中。*N*-(1,3-二甲基丁基)-*N'*-苯基-1,4-苯二胺 (6PPD) 的一种新型醌类转化产物 6PPDQ 也被发现对溪流中银鲑鱼存在急性毒性, 表明 PPDQs 可能存在生态风险。为了全面了解 PPDs/PPDQs 在环境中的污染特征和暴露风险, 开发了基于多质谱平台的两类新污染物检测方法。在发展液质联用 (LC-ESI-MS/MS) 满足定量需求的同时, 进一步使用表面辅助激光解吸/电离飞行时间质谱 (SALDI-TOF MS) 实现了不同介质中 PPDs 与 PPDQs 的简便、高通量分析。不同质谱平台以各自优势, 为这两类新污染物在环境中的分布、来源、转化、健康风险研究提供了方法学基础。

关键词: 对苯二胺及其醌类衍生物; LC-ESI-MS/MS; SALDI-TOF MS; 污染特征

参考文献 (5 篇以内)

1. Z. Tian, H. Zhao, T. Peter Katherine, M. Gonzalez, J. Wetzel, C. Wu, X. Hu, J. Prat, E. Mudrock, R. Hettlinger, E. Cortina Allan, G. Biswas Rajshree, C. Kock Flávio Vinicius, R. Soong, A. Jenne, B. Du, F. Hou, H. He, R. Lundeen, A. Gilbreath, R. Sutton, L. Scholz Nathaniel, W. Davis Jay, C. Dodd Michael, A. Simpson, K. McIntyre Jenifer and P. Kolodziej Edward, *Science.*, **2021**, 371, 185-189.
2. Y. Zhang, C. Xu, W. Zhang, Z. Qi, Y. Song, L. Zhu, C. Dong, J. Chen and Z. Cai, *Environ. Sci. Technol.*, **2021**, 56, 6914-6921.
3. Z. Peng, W. Zhang, D. Yin, X. Zhang, S. Liu, W. Zhao, J. Mao, Y. Zhang and J. Xie, *Chem. Eng. J.*, **2023**, 454, 139978.

Effect of *Bacillus subtilis* on corrosion evolution behaviors of different aluminum alloys as a function of aging

Hailin Zhou¹, Hongying Zhong^{2,*}

¹College of Life Science and Technology, Guangxi University, Center for Instrumental Analysis of Guangxi University, Nanning, Guangxi, P. R. China, 530004

²Laboratory of Mass Spectrometry, College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan, Hubei, P. R. China, 430079

ABSTRACT: Aluminum and aluminum alloys are second only to steel as important metals in industry and are widely used in many products including car parts, airplane components, and building features. automotive parts and aircraft components. and one of the most widely used non-ferrous metals¹. Microbiologically influenced corrosion (MIC) is a major problem involved in several industries. All materials in contact with the natural environment are affected by MIC to varying degrees². Microorganisms provide more complex biofilm environments and produce different metabolites and corrosion products, and a key factor in understanding the control of the rate and extent of corrosion in each environment is to identify the reactions that may occur within the corrosive biofilm³. This study used DESI-MS imaging to explore the evolution of *Bacillus subtilis* on the surface of aluminum alloys, with the attendant corrosion. To elucidate the relationship between microbial colonisation, biofilm morphology, and corrosion characteristics.

KEY WORDS: Microbiologically influenced corrosion; Aluminum alloy; *Bacillus subtilis*

REFERENCES

1. Van den Eynde, S.; Bracquené, E.; Diaz-Romero, D.; Zaplana, I. *Waste Manag* **2022**, *137*, 231-240.
2. Xu, D.; Gu, T.; Lovley, D. R. *Nat Rev Microbiol* **2023**.
3. Noell, P. J.; Schindelholz, E. J.; Melia, M. A. *npj Materials Degradation* **2020**, *4* (1), 32.

第三部分

质谱在核科学领域的应用研究进展

质谱技术在核材料研究领域应用进展

廖俊生, 秦震, 魏兴俭, 张海路, 张凌, 吴昊曦, 荣文辉, 石四维, 王丽萍, 熊鹏辉
中国工程物理研究院材料研究所, 四川省江油市华丰新村 9 号, 621907

核材料是核工业中的基础原料, 其相关科学与技术 在能源等领域有着重要的应用需求。基于核材料各项理化特征的研究对于提升其性能具有重要意义, 质谱技术能够提供特定元素含量、同位素丰度及其他化学信息, 因此在核材料研究中发挥了重要作用。

质谱技术在核材料研究领域应用方面, 本文主要汇报了以下内容: 1、在核材料同位素分析方面, 通过改进全蒸发方法 (MTE), 应用热电离质谱 (TIMS) 实现了铀的高、低丰度同位素同时准确测量, 大大提高了同位素丰度检测的灵敏度; 基于热电离质谱 (TIMS) 中的灯丝碳化技术, 通过氧化石墨烯负载在灯丝上进行碳化, 降低了离化温度的同时提高了铀/钚的电离效率; 基于同位素稀释法, 建立了不分离铀钚直接实现铀钚含量比准确测量的方法。2、在核材料杂质元素分析方面, 建立了微流控芯片与 ICP-MS 联用在线测量铀中杂质元素的方法; 建立了基于通用灵敏度因子的辉光放电质谱方法, 实现了铀、LaNi₅ 等金属/合金中杂质元素的测量。3、在锕系元素配位化学研究方面, 应用电喷雾离子阱质谱 (ESI-MS) 研究了铀的气相行为, 揭示了芳香羧酸、偕胺肟类配体与铀酰离子形成配合物的组成、结构、相互作用机制等。4、在核材料组织结构和腐蚀行为方面, 通过飞行时间-二次离子质谱 (ToF-SIMS) 研究了铀等合金中夹杂物及其生成机制、合金元素分布、氢化/氧化腐蚀等行为。5、在核取证研究中, 通过多种质谱分析手段结合, 完成了某黄饼样品分析; 实现铀微粒同位素分析、铀/钚材料年龄分析等。

在上述研究工作中, 建立了一系列针对特定需求的质谱分析方法, 加深了对核材料物理化学性能的认知水平, 相关机理研究为工艺优化、材料防腐等工程问题提供了解决思路。

关键词: 核材料, 质谱技术, 同位素, 杂质分析, 核取证

Precise and accurate determination of Pu isotope ratios by ICP-MS

Siqi Guo, Jiang Xu, Wei Wang, Yalong Wang, Ruiyang Xi, Lei Feng, Zhiming Li*
Northwest Institute of Nuclear Technology, Xi'an, China, 710024

Pu isotopes are of significant concern in several fields: the nuclear fuel cycle, spent fuel disposal, nuclear contamination traceability study and nuclear standards development. ICP-MS is a potentially high-precision technique for analyzing trace Pu isotope ratios, but few studies and applications have been reported. This work focuses on developing an accurate and precise analytical method for Pu isotope composition based on ICP-MS. An integrated analysis scheme is proposed.

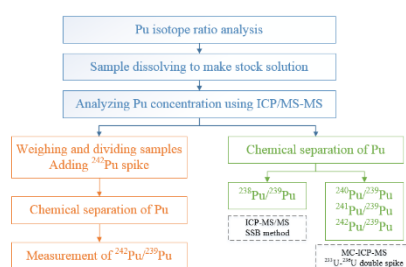


Fig.1 Flow chart for obtaining high-quality Pu isotopic data.

To the best of our knowledge, this is the first report of measuring all Pu ratios using ICP-MS. The results are as follows:

1. The measurements of $^{238}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ are conducted by using the CRC in ICP-MS/MS. Accurate isotope ratio measurement is obtained at $^{238}\text{U}/^{238}\text{Pu} < 10^4$, and the RSD of $^{238}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ is around 3%.
2. The instrumental mass fractionation of U and Pu is studied by mixing IRMM290-F1 with IRMM3636. It shows that U isotopes and Pu isotopes have similar mass discrimination effects in MC-ICP-MS within the measuring uncertainty (0.005%). An external normalization method by using U to correct Pu (just like using Tl to correct Pb) is built.
3. The developed methods are applied to investigate the $^{238}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$, $^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$, $^{241}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$, and $^{242}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ in ministerial standards $\text{PuSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (named S074). The RSDs % for $^{238}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$, $^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$, $^{241}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ and $^{242}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ of S074 standard is 5%, 0.003%, 0.04% and 0.2%, respectively. It is the method with the highest precision reported for measuring $^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$. The results are shown in Table 1.

Table 1 Pu isotopic composition of S074

Sample code	$^{238}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$	$^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$	$^{241}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$	$^{242}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$
S074	7.9E-05	5.8045E-02	8.520E-04	1.45E-04

KEYWORDS: Nuclear forensics; MC-ICP-MS; Plutonium isotope composition

REFERENCES

1. Larsson C L., Haslip D. S., Defence Research and Development Canada-Ottawa, 2004.
2. L. L. Li, Y. G. Zhao, Z. Y. Chang et al. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2009,30(6):327-333(in Chinese).

Corresponding author email: zhiming_li218@sina.com

痕量 Nd 同位素比值的高精度质谱分析方法研究

邵学鹏, 卜文庭*

中国工程物理研究院核物理与化学研究所, 四川绵阳, 621999

近年来,核材料的走私与非法贩卖催生了核取证学科的产生与发展,其核心目的是确认截获核材料的来源与扩散路径,为最终加强核安保措施与打击核恐怖活动提供有力证据。常用的特征指纹信息主要包括形貌分析、杂质含量与同位素组成等信息。其中, $^{143}\text{Nd}/^{144}\text{Nd}$ 同位素比值由于基本不受矿冶过程的影响,成为核取证分析的重要指纹信息。然而由于 $^{143}\text{Nd}/^{144}\text{Nd}$ 比值变化较小,因此痕量水平的高精度分析是其成功应用于核取证领域的关键。

采用 Nd^+ 电离形式进行Nd同位素组成测量,具有同量异位素干扰少且无需复杂的氧同位素校正的优点,然而 Nd^+ 灵敏度与测量精度的不足严重限制了其在核取证领域的应用。本文开发并制备了新型离子源——薄膜多孔离子源(FPIE),采用新型薄膜多孔离子源与简化的化学分离流程相结合的方法,实现了 Nd^+ 电离形式下 $^{143}\text{Nd}/^{144}\text{Nd}$ 同位素比值的高精度质谱分析。在新型薄膜多孔离子源条件下, Nd^+ 的离子产额可达传统方法的10倍,纳克量级的JNdi-1标准物质的 $^{143}\text{Nd}/^{144}\text{Nd}$ 测量值为 0.512113 ± 33 (2SD, n=9),与文献参考值在误差范围内相一致。应用建立的质谱分析方法对多种国际标准岩石样品与不同地理来源的铀矿石样品中的 $^{143}\text{Nd}/^{144}\text{Nd}$ 比值进行分析,结果表明可以满足核取证应用的精度要求^[1]。新建立的痕量Nd同位素比值的高精度质谱分析方法不仅可以用于核取证新兴领域,还可以拓展 Nd^+ 同位素分析方法在地球化学、地质学、环境科学等传统领域的应用。

关键词: 热电离质谱; 同位素分析; 薄膜多孔离子源; 核取证

参考文献

1. X. P. Shao, W. T. Bu, K. M. Long, L. Tang, X. M. Liu, H. Yan and F. H. Hao, *Spectrochimica Acta B*, 2019, 159, 105656.

傅里叶变换离子回旋共振质谱测定 BaF₂ 中的 Ba 同位素比值

崔荣荣¹, 陈秀婷¹, 黄卫^{1*}, 龚昱¹

1. 中国科学院上海应用物理研究所, 上海市嘉定区嘉罗公路 2019 号

Ba 广泛分布于地壳及海洋中, 它有 7 个稳定的同位素, 这些同位素的准确测定在海洋生物学、地球化学和地质学等领域有重要意义。同时, Ba 是核燃料高裂变产额的裂变产物核素之一, 且由于 Ba 与 Ra 具有相似的化学性质, 在 Ra 的迁移行为研究中也常用 Ba 代替 Ra 进行研究。因此, Ba 的同位素在核能、环境保护等方面都具有重要的研究价值。近年来, 随着质谱分析技术的日益完善, Ba 同位素的测量得到了更多关注。目前, 高精度 Ba 同位素比值测定一般使用 TIMS 或者 MC-ICP-MS, 虽然他们的质量分辨率也达到了几百~几千, 但由于二者的离子源均为强电离源, 所以必须分离掉基体中的质谱干扰元素, 否则同量异位素、多原子离子、二价离子等干扰等均会影响同位素测定的准确度。因此, 这两种方法均对样品有严格的分离前处理要求, 上机前需要达到一定的分离纯度, 且需要特殊的涂带、点样等制样技术, 冗繁的前处理增加了测试的时间及人力成本。

傅里叶变换离子回旋共振质谱 (FT-ICR-MS) 是一种超高分辨质谱, 其分辨率可达到百万到千万级别, 是目前分辨率最高的质谱仪。该设备的离子源是软电离, 质量分析器分析的对象是分子离子或基团。目前该设备广泛用于化学反应机理研究、合成样品的纯度分析、油品的成分分析、未知样品 (一般为有机样品) 的成分分析等, 但鲜有同位素分析的应用报道。

本工作通过实验设计, 使用 FT-ICR-MS 负离子模式测定络合物的方法, 进行 BaF₂ 样品中的 Ba 同位素比值分析。由于 FT-ICR-MS 的高分辨率, Ba 的七个同位素对应的络合物物质谱峰可以较好的分开。而且一些同时存在的 Ba 同位素的同量异位素干扰元素 (如 Ce、La 等), 由于形成的负离子配位数不一样, 也不影响测试结果。因此, 利用该方法测定钡的同位素比值, 几乎不受其他质谱测量方法中存在的干扰元素的影响。

研究表明, 优化条件下的测定结果与标准值基本一致 (相对偏差在 0.09%~1%之间), 多次测定的所有同位素比值的校正因子 (标准值与测量值之比) 在 0.98~1.12 范围内。此外, 使用该方法还准确测定了 CeF₄ 溶液中的 Ce 同位素比值。该工作表明: 使用 FT-ICR-MS 可以快速准确测定同位素比值, 不受常规质谱干扰元素的影响, 且不用进行繁杂的样品纯化前处理。

关键词: FT-ICR-MS, 同位素比值测定, 高分辨

参考文献

1. 龙开明, 贾宝亭, 刘雪梅. *核化学与放射化学*, 2004, 26(2), 122-122.
2. A Z C, A Y L, A X R, et al., *GEOCHIM COSMOCHIM AC*, 2020, 288, 120-137.
3. Nan, X. Y., Wu, F., Zhang, Z., Hou, Z., & Yu, H. M.. *J. Anal. At. Spectrom.*, 2015, 30, 2307-2315.

高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱法测定核燃料中铀系元素、稳定及长半衰期裂变产物

梁帮宏^{1*} 苏冬萍¹ 程宇² 蔡天培² 郭志谋² 甘泉¹ 罗婷¹ 李顺涛¹ 张劲松¹ 陈云明¹ 曹骥¹

¹中国核动力研究设计院第一研究所, 四川成都 610005

²中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁大连 116000

辐照后核燃料样品的组成复杂, 含有多种裂变产物和铀系元素, 这些核反应产物的分析对基础研究和工程应用都具有重要意义。本文采用高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱联用法 (HPLC-ICP-MS) 开展了核燃料中铀系元素、稳定及长半衰期裂变产物分析研究, 旨在建立一种核燃料中多种核素的高效分析方法, 达到简化样品流转步骤、提高分析效率、减少样品量、降低人员受照剂量的目的。

为了避免使用双柱耦合系统及添加离子对试剂, 设计出混合模式的色谱分离材料, 其结构中的苯乙基和磺酸基分别具有良好的疏水作用和阳离子交换作用, 实现裂片元素与铀在单根色谱柱上保留与分离。洗脱液的pH和浓度是影响组分保留时间的两个重要因素, 当 α -羟基异丁酸 (HIBA) 浓度400mM、pH 3.5~4.0时, 铀先流出色谱柱, 升高pH后再进行镧系元素的分离。铀与镧的分离度为3.8, 镧系元素间分离度2.2~7.6, 实现基线分离, 见图1。

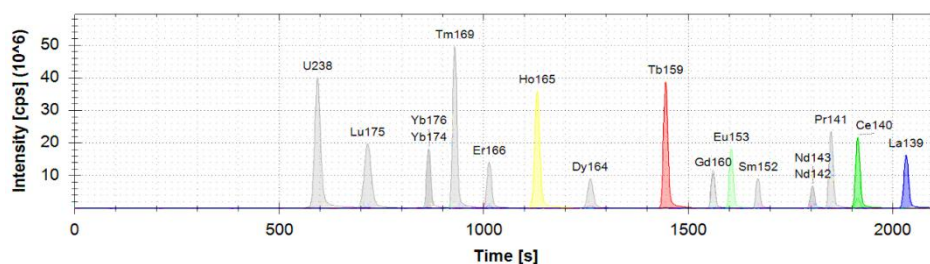


图1 IC-ICP-MS分离铀和镧系元素的色谱流出曲线图

设计了色谱与质谱连接的流路, 主要包括比例阀、组分收集器、样品切换阀, 具备色谱与质谱独立使用和联用模式切换、流量控制、质谱分析和组分收集等功能。

开展了辐照后核燃料芯体样品的分析, 获得了La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Y、Rb、Mo、Zr、Cs、U、Np、Pu等元素相关同位素的色谱流出曲线和部分半定量结果, 展示出效率高、定性定量和抗干扰能力强、可用于同位素比值和形态价态分析等优点, 表明采用双功能色谱柱的HPLC-ICP-MS在铀系元素、稳定及长半衰期裂变产物的多核素快速分析中具有巨大潜力。由于该方法具备目标组分的定性识别和在线监控能力, 还可以应用于乏燃料及靶件中少量组分的提纯制备中。

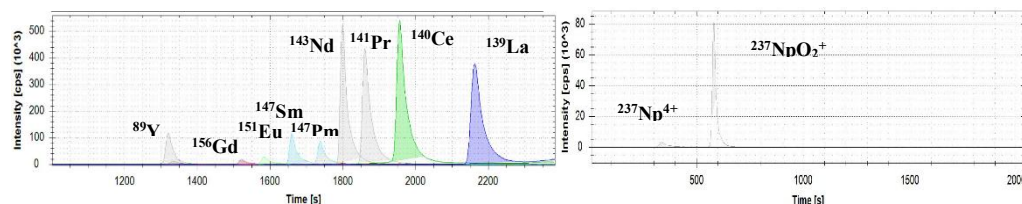


图2 部分裂变产物及铀系元素色谱图

关键词: 核燃料, 铀系元素, 裂变产物, 高效液相色谱-电感耦合等离子体质谱联用, 镧系元素

热电离质谱法测量可燃毒物硼同位素丰度

苏冬萍*, 甘泉, 梁帮宏, 张劲松, 曹骐, 冯伟伟, 罗婷, 李顺涛, 李凌峰
(中国核动力研究设计院第一研究所, 成都, 610005)

添加可燃毒物是反应性控制的重要手段, 可有效抑制过剩反应性, 展平堆芯功率, 延长元件寿命。硼是一种经典的可燃毒物, 由两个稳定的同位素 (^{10}B 和 ^{11}B) 组成, 其主要中子吸收体是 ^{10}B , 具有中子吸收截面较大, 中子能力吸收能力强, 燃耗链简单等优点。而碳化硼是一种硬度高、耐磨性好、比重小、耐酸碱、理化性能稳定的优良材料。将碳化硼加入锆中经高温焙烧制成的锆硼陶瓷材料已成为反应堆燃耗控制的典型硼可燃毒物。该类锆硼陶瓷可燃毒物具有溶解困难, 硼含量低等特点, 而开展辐照后燃料元件中硼可燃毒物的同位素丰度测量技术研究, 为可燃毒物元件设计改进、运行评价提供基础数据。

硼同位素的测定方法有很多, 包括四极杆电感耦合等离子体质谱法(Q-ICP-MS)、正热电离质谱法(PTIMS)、负热电离质谱法(NTIMS)、多接收电感耦合等离子体质谱法(MC-ICP-MS)和二次离子质谱法(SIMS)等。而硼的正热电离质谱法以其测试精度高, 被认为是测定硼同位素组成最精确的方法。

本文建立了反应堆燃耗控制所用的锆硼陶瓷材料中低含量的硼可燃毒物分析全流程。首先采用浓硫酸体系将锆硼陶瓷材料完全溶解, 避免混酸体系氟离子的引入, 防止生成 BF_3 , 从而导致低含量硼的进一步损失。再采用硼特效树脂进行硼的分离提纯, 采用氨水进行酸度的调节, 可实现大量锆基中低含量硼的分离提纯和浓集。针对分离提纯所得的硼样, 加入碳酸钠进行正热电离质谱法所需样品的制备, 并开展了B:Na、硼浓度、加热方式等对测量精度的影响, 通过监测 Na_2BO_2^+ 离子, 从而实现可燃毒物硼的同位素丰度准确测量, 测量内重复性达0.02%。

关键词: 可燃毒物; 碳化硼; 锆硼陶瓷材料; 柱分离; 正热电离质谱法

参考文献:

1. Duchateau N L, De Bievre P. Boron isotopic measurements by thermal ionization mass spectrometry using the negative BO_2^- ion[J]. Int .J .Mass Spectrom .Ion Processes, 1983, 54 :289-297.
2. Hemming, N. G.; Hanson, G. N. A procedure for the isotopic analysis of boron by negative thermal ionization mass spectrometry[J]. Chem. Geol., 1994, 114, 147-156.
3. 肖应凯, 刘卫国. 硼特效树脂离子交换法分离硼的研究[J]., 盐湖研究, 1997, 5(2): 1-6.
4. 张宁, 程原原等. 硼同位素的正热电离质谱法测定新进展[J]., 地球化学, 网络首发, DOI: 10.19700/j.0379-1726.2023.01.011.
5. Radhika M. Rao,* Ankush R. Parab and Suresh Kumar Aggarwal. The preparation and use of synthetic isotope mixtures for testing the accuracy of the PTIMS method for $^{10}\text{B}/^{11}\text{B}$ isotope ratio determination using boron mannitol complex and NaCl for the formation of Na_2BO_2^+ [J]. Analytical Methods., 2012, 4, 3593-3599.

南海和印度洋沉积物和海水中 $^{239+240}\text{Pu}$ 的空间分布与迁移模拟

韦小敏^{1, 2}, 张睿涵¹, 刘志勇^{1,*}

1. 苏州大学省部共建放射医学与辐射防护国家重点实验室;
2. 广西相对论天体物理重点实验室

为了研究 $^{239+240}\text{Pu}$ 在海洋中的潜在影响, 并开发一种快速监测放射性污染的新方法, 利用高分辨率质谱 (ELEMENT2) 分析 Pu 在中国南海和印度洋沉积物中的空间分布。结果发现在中国南海、印度洋东部和阿拉伯海的沉积物中, Pu 的平均放射性活度分别为 0.413 ± 0.333 mBq/g、 0.128 ± 0.044 mBq/g 和 0.483 ± 0.606 mBq/g。南海沉积物中 Pu 放射性活度的空间分布受海流、海水中 Pu 的垂直分布和颗粒物迁移的影响。印度洋沉积物中 Pu 放射性活度的空间分布可能受到南极海水的影响。在南海、印度洋东部和阿拉伯海沉积物中, $^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ 原子比的平均值分别为 0.258 ± 0.034 、 0.219 ± 0.031 和 0.212 ± 0.028 。南海和印度洋中的 $^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ 原子比值表明, 来自太平洋核试验场的 Pu 通过南海内流和印度尼西亚的横向洋流被输送到印度洋。此外, 根据放射性核素在海水中的物理过程, 建立了海水平流-扩散方程 (S-ADE) 模型, 并获得了良好的拟合结果 (图 1)。利用 Pu 分析数据和采样点的地理信息来校正海水中的 Pu 分布。计算得到的表层海水中 Pu 平均浓度在南海和印度洋东部海水中分别为 2.465 和 2.205 mBq/m³, 结果与之前的观测结果一致。根据该模型, 估计在南海和印度洋东部研究区域内储存的 Pu 约为全球海洋的 1.0-1.4%。这项研究为指导和设计未来的核燃料 Pu 和其他放射性污染监测提供了一个有益的模式。

关键词: 质谱分析, 放射化学分析, 锕系元素, 核素迁移模拟。

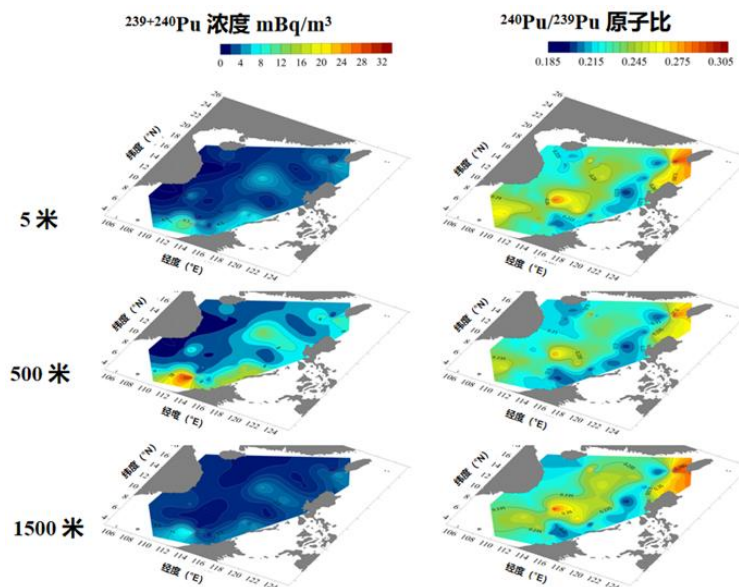


图 1 南海不同海水深度中 Pu 的分布模拟结果

参考文献

1. X. Wei, R. Zhang, J. Zhu, S. Wang, Y. Guan, G. Li, Y. Yin and Z. Liu, *Environ. Pollut.*, **2023**, 343, 123244.
2. 《钚元素在环境中的迁移分布和模拟预测》, 刘志勇编著, 科学出版社, **2021** 年 5 月。

Email: liuzy@suda.edu.cn Tel:13951935287.

联用 SEM-EDX 和 ICP-MS 核取证表征铀矿石浓缩物

席瑞阳, 王亚龙, 郭思琪, 汪伟, 徐江, 凡金龙, 王玉凤, 何亚姣, 李志明*
西北核技术研究所, 陕西 西安 710024

铀矿石浓缩物 (UOC) 是核法证学中的重要研究对象, 通过对其携带的特征属性, 包括表面形貌、杂质含量等特征信息的表征分析, 可溯源其产地、生产工艺等信息, 为识别非法走私的核材料来源提供信息支持。

SEM-EDX 是对铀矿石浓缩物表面形貌及其基体元素组成分析的有力工具。电感耦合等离子体质谱分析速度快、灵敏度高, 可获得主微量至痕量元素种类和含量信息。

本研究以实际铀矿石浓缩物为例, 联合 SEM-EDX 和 ICP-MS 开展研究, 结果如下:

(1) 不同来源的 UOC 粉末微区分析表明, 酸浸取、碱浸取和煅烧产生铀矿石浓缩物的形貌存在一定差别, 酸浸取沉淀产物表面可能出现微晶。

(2) 联合全溶-ICP-QQQ-MS 和 TBP-ICP-QQQ-MS 技术途径, 可提供 UOC 中六十余种杂质元素的种类和含量信息, 对重点关注的稀土元素的检测限可达 10^{-9} g/g 量级。其中, 全溶-ICP-MS 在 Cd、Mo 和 W 等流程易丢失元素分析方面表现出良好应用潜力。

(3) 对不同来源的铀矿石浓缩物中稀土元素分布模式进行分析, 发现存在显著差异, 其分布模式与成矿机制存在关联, 可为鉴别不同来源的铀矿石浓缩物提供直观证据。

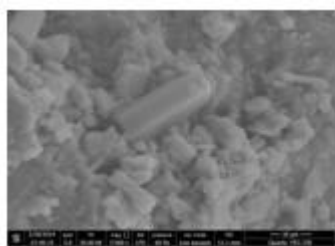


图 1 酸法地浸巴彦乌拉 UOC 的 SEM 成像

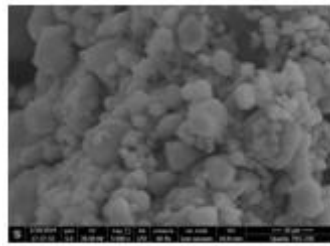


图 2 堆浸锦原 UOC 的 SEM 成像

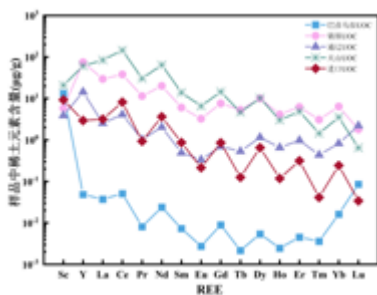


图 3 5 种 UOC 中稀土元素的含量

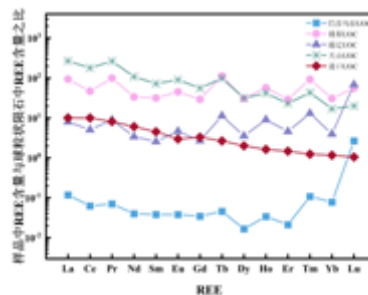


图 4 5 种 UOC 的稀土元素分布模式

关键词: 核取证; 铀矿石浓缩物; 形貌; 杂质元素; 稀土分布模式.

参考文献

- 姜小燕, 李力力, 杜志明. *原子能科学技术*, **2020**, 54, 2014-2023.
- M. Lin, Y. Zhao, L. Zhao, L. Li, F. Wang, L. Zhu, X. Hu, W. Ning, *J. Anal. At. Spectrom.*, **2015**, 30, 396-402.
- A. Vesterlund and H. Ramebäck, *J. Radioanal Nucl. Chem*, **2019**, 322, 941-948.

Corresponding author email: lizhiming@nint.ac.cn.

第四部分

同位素质谱的基础及应用研究进展

基于多聚硼酸盐的硼同位素分馏机理及其应用

顾焕恩^{1,2}, 魏琦¹, 马云麒^{1,*}, 朱发岩¹

1. 中国科学院青海盐湖研究所, 青海西宁, 810008

2. 中国科学院大学, 北京, 100049

硼元素及同位素是一种良好的环境指示剂,被广泛应用于水-岩相互作用过程和地球表生过程的研究。硼在自然水体中通常以平面三角形结构的 $B(OH)_3$ 和空间四面体结构的 $B(OH)_4^-$ 两种基本形态存在。现有对硼同位素分馏机理的认识,源于对海水中硼存在形态和分布的研究,其认为海水中硼只以 $B(OH)_3$ 和 $B(OH)_4^-$ 两种形态存在,二者间配分函数的差异造成了 $B(OH)_3$ 中富集 ^{11}B 而 $B(OH)_4^-$ 富集 ^{10}B 的特性,海水 pH 通过影响 $B(OH)_3$ 和 $B(OH)_4^-$ 的相对占比控制着硼同位素的分馏^[1,2]。然而,已有研究发现海洋和盐湖中硼的存在形态并不相同。具体表现为,盐湖中的硼除了 $B(OH)_3$ 和 $B(OH)_4^-$ 之外还以 $B_3O_3(OH)_4^-$ 、 $B_3O_3(OH)_5^{2-}$ 、 $B_4O_5(OH)_4^{2-}$ 、 $B_5O_6(OH)_4^-$ 等多聚硼酸根离子形态存在^[3,4]。海洋和盐湖之间的硼同位素分馏差异是否与两者之间硼的存在形态有关,以及盐湖中以多聚硼酸根离子形态存在的硼对盐湖成盐过程中的硼同位素分馏有何影响目前尚不明确,严重阻碍了硼同位素在盐湖成矿过程及古环境研究中的应用。

本研究采用化学计算、模拟实验以及天然样品分析等多种手段研究了卤水中硼-氧化合物的分布演化及其硼同位素特征。并以此为基础建立了多聚硼酸根离子存在条件下的硼同位素分馏模型。上述研究发现,当盐湖/咸水湖硼浓度达到某一阈值(对纯硼酸盐溶液的研究显示该阈值为 108 mg/L,在天然样品中可能会更低),其中的 $B(OH)_3$ 和 $B(OH)_4^-$ 会沿着特定的路径聚合成为多聚硼酸根离子,最终溶液中的硼主要以 $B(OH)_3$ 、 $B(OH)_4^-$ 、 $B_3O_3(OH)_4^-$ 、 $B_3O_3(OH)_5^{2-}$ 、 $B_4O_5(OH)_4^{2-}$ 、 $B_5O_6(OH)_4^-$ 六种形态存在于湖水中,且他们的分布(即相对占比)受湖水的 pH、温度、硼含量、盐度、阳离子种类及含量等因素控制^[5]。同时,量子化学计算给出了上述硼-氧化合物之间平衡硼同位素分馏因子。结合碳酸盐沉积过程中不同形态的硼掺入其中的比例研究,构建了含多聚硼酸根离子湖水碳酸盐沉积过程的硼同位素分馏模型。借助该模型,有望通过分析沉积盐类矿物的硼同位素组成,定量计算其沉积时湖水中不同硼-氧化合物的分布和部分成盐离子的含量,进而反演盐湖演化历史及成盐成矿作用。

关键词: 盐湖、多聚硼酸盐、硼同位素、分馏模型

参考文献

- [1] Hemming, N. G., Reeder, R. J., Hanson, G. N. (1995). Mineral-fluid partitioning and isotopic fractionation of boron in synthetic calcium carbonate. *Geochimica Et Cosmochimica Acta*, 59(2), 371-379.
- [2] Hemming, N. G., Hanson, G. N. (1992). Boron isotopic composition and concentration in modern marine carbonates. *Geochimica Et Cosmochimica Acta*, 56(1), 537-543.
- [3] Zhu, F. Y., Miao, J. T., Zhou, Y. Q., Liu, H. Y., Fang, Y., Fang, C. H. (2021). A Study of the Structure of Aqueous Rubidium Tetraborate Solutions. *Journal of Solution Chemistry*, 50(1), 19-30.
- [4] Zhou, Y. Q., Fang, C. H., Fang, Y., Zhu, F. Y. (2011). Polyborates in aqueous borate solution: A Raman and DFT theory investigation. *Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 83(1), 82-87.
- [5] Gu, H., Ma, Y., Peng, Z., Zhu, F., & Ma, X. (2023). Influence of polyborate ions on the fractionation of B isotopes during calcite deposition. *Chemical Geology*, 622.

通讯作者: 马云麒, yqma@isl.ac.cn, 0971-6301684.

铀钷的热致电离增强机制及其在同位素分析中的应用

张凌*, 陈禄敏, 许杰, 秦震, 廖俊生
中国工程物理研究院材料研究所, 四川江油

热电离质谱法 (TIMS) 已广泛应用于铀、钷同位素的分析, 然而, 经典双带源下锕系核素的电离率普遍不高 ($<0.05\%$), 限制了其在痕量核素及低丰度同位素分析的准确性和精密度。近年来, 各国发展了多种电离增强技术来提升铀钷的电离率, 但这些方法对电离率提升有限, 且操作繁琐。对于铀钷电离增强的机制亦缺乏研究。

本组率先提出了热电离质谱“纳米发射剂”, 发展了基于氧化石墨烯电离增强剂的单带源铀钷加载技术。铀钷的电离效率分别达到了 0.2% 和 0.44% , 是经典双带源的 10 倍和 16 倍。进一步研究了铀钷的热表面电离增强机理。一方面, 发现了在电离过程中生成的中间产物——铀或钷的碳化物, 是提升总体电离率的关键, 而纳米碳材料的微纳结构及较大的比表面积促进了碳化物的生成。另一方面, 铯碳固溶体的形成可提升铯带的表面功函数, 亦可提升目标核素的电离率。

该 TIMS 电离增强技术操作简便, 快速, 重现性好, 在痕量铀钷同位素分析中精度高, 检测限为 fg 水平。该方法已应用于核设施擦拭样、环境样和生物样品的分析, 并有望应用于核安保与放射性环境监测等领域。

关键词: 热电离质谱, 铀, 钷, 电离增强, 同位素分析

应用飞行时间-二次离子质谱研究电化学中的同位素效应

赵耀^{1,*}, 丑佳², 李雪婷², 张羽², 辛森², 汪福意³

¹中国科学院化学研究所, 怀柔研究中心, 北京市怀柔区雁栖镇永乐大街1号

²中国科学院化学研究所, 分子纳米结构与纳米技术实验室, 北京市海淀区中关村北一街2号

³中国科学院化学研究所, 活体分析化学实验室, 北京市海淀区中关村北一街2号

二次离子质谱在同位素的平面和深度分布分析中具有其他谱学方法无法比拟的优势, 可以更好地揭示电化学中的同位素效应。我们基于飞行时间-二次离子质谱 (ToF-SIMS), 开发了一系列新方法新技术, 在同位素电化学领域开展了一系列探索性前沿研究工作。

我们针对制备的基于重水 (D₂O) 和轻水 (H₂O) 的水系电解质, 发现重水基电解质表现出比轻水基电解质更宽的电化学窗口、更高的配位水百分比和更长的氢键寿命, 显示出明显的同位素效应。¹ 我们使用 ToF-SIMS 对其中的机制开展研究, 发现钴酸锂阴极在含重水的电解液中充放电循环一次后, 显示出比在轻水的电解液中更高的 Co 及 Li 含量, 更低的氘嵌入量。我们认为由于氢和氘原子质量的显著差异在物理化学性质上的呈现出了放大的同位素效应, 此项工作为重水基电解液更优的电化学性质提供了至关重要的实验依据。

我们还开发了基于 ToF-SIMS 的微米颗粒 3D 成像新方法, 对锂离子电池的微观机制和构效关系开展了深入研究。充分发挥质谱在同位素分析中的优势, 通过 ⁶Li/⁷Li 的同位素示踪法, 在 60°C 下老化试验过程中发现了锂离子从石墨电极到 SiO_x 电极的迁移, 为含硅电池的老化机制提供了重要的实验依据。²

我们还开发了可以保护空气敏感样品的 ToF-SIMS 进样新装置, 从而实现了对于锂硫电池中硫同位素 (³²S/³⁴S) 间的电化学同位素效应的探索。我们以等量 ³⁴S/³²S 的初始正极作为模型体系, 通过 ToF-SIMS 结合 ICP-MS 分析, 对比研究了 Li-S 电池循环前后正负极侧、电解质、隔膜中 ³²S 和 ³⁴S 两种硫同位素的含量和深度分布的差异。结果表明, 循环后负极和电解质中 ³²S 的含量高于 ³⁴S, 比值在 1.5–2.0 左右, 说明 ³⁴S 在正极侧形成的多硫化物的穿梭被有效减缓。³ 基于硫同位素穿梭效应的差别, 我们提出了一种新的硫稳定同位素的分离方法, 即通过 Li-S 电池分离 ³²S/³⁴S。

我们相信, 得益于二次离子质谱强大的质量分辨能力, ToF-SIMS 在电化学的同位素效应研究领域将发挥更加巨大的作用。

关键词: 飞行时间-二次离子质谱, 同位素比分析, 锂离子电池, 同位素电化学, 同位素分离新方法

参考文献

1. J. Chou, Y. Zhao, X.-T. Li, W.-P. Wang, S.-J. Tan, Y.-H. Wang, J. Zhang, Y.-X. Yin, F. Wang, S. Xin* and Y.-G. Guo*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, 61, e202203137.
2. Y. Zhang, W.-P. Wang, Y. Zhao*, X. Zhang, H. Guo, H. Gao, D.-X. Xu, Y.-M. Zhao, G. Li, J.-Y. Liang*, S. Xin* and Y.-G. Guo, *Adv. Funct. Mater.*, **2024**, 34, 2310309.
3. X.-T. Li[#], Y. Zhao[#], Y.-H. Zhu, W.-P. Wang, Y. Zhang, F. Wang, Y.-G. Guo, S. Xin* and C. Bai*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2024**, 121, e2316564121.

半导体制冷技术在活性炭吸附分离 Xe 中的应用

关业栋, 韦冠一, 李萌, 方随, 徐江, 李志明*
西北核技术研究所, 西安 710024

Xe 及其同位素核素具有特殊的物理化学性质, 在不同的应用场景下 Xe 气体浓度、同位素比值的分析测试具有重要意义, 可广泛应用于核工业、核军备控制、前沿科学等领域。但是 Xe 在空气稀有气体组分中的含量最低, 特别是在样品量极少的情况下, 所以对 Xe 的分离成为了非常大的难点和挑战。本文简要阐述了国内外 Xe 分离的方法, 并着重介绍了一种基于半导体制冷技术设计的小型活性炭冷阱装置, 以及在低温下活性炭对 Xe 吸附性能测试。该装置具有结构紧凑、造价低、制冷速度快、控温精度高 ($\pm 0.1^\circ\text{C}$) 等特点, 制冷最低温度可达 -40°C , 可高效地将 Xe 吸附下来, 其余气体抽真空去除, 再通过升温 (250°C) 将吸附的 Xe 释放出来, 经过纯化后引入气体静态质谱仪测量。在保持样品取样量、分离纯化流程、离子源参数等条件不变的情况下, 通过对比不同吸附温度下质谱仪检测到的 ^{132}Xe 离子流绘制回收率曲线。实验结果表明: 在 -35°C 的温度下 Xe 回收率大于 90%, 该冷阱装置稳定可靠, 可应用于复杂混合气体中 Xe 的分离提取。最后分析和讨论影响该装置 Xe 吸附分离性能的因素。

关键词: 活性炭; Xe 分离; 半导体制冷; 静态质谱

参考文献 (5 篇以内)

1. 陈莉云;张昌云;武山;曾宝珠;刘龙波;杨静;. 低温下活性炭吸附分离 Kr 和 Xe [J]. 原子能科学技术, 2013. (03).
2. 李萌;韦冠一;方随;关业栋;李志明;徐江;李雪松;栗永阳;. 基于静态气体质谱仪的 Xe 稳定同位素高精度分析 [J].同位素, 2023. (06).
3. 熊顺顺;闫钊通;刘博煜;刘强;吴晓楠;龚有进;杨楚汀;汪小琳;. 放射性惰性气体分离与分离材料研究进展 [J]. 核化学与放射化学, 2020. (06).

质谱法测量氙同位素研究现状

李萌, 韦冠一*, 方随, 关业栋, 徐江, 汪伟, 李志明*
西北核技术研究所, 西安 710024

自然界中的氙 (Xe) 有九种稳定同位素, 在地球科学、核物理学、环境科学等领域具有重要研究用途, 近年来在生物医学、食品安全、天文学等其他领域应用愈加广泛, 准确、高精度的 Xe 同位素质谱分析方法具有重要研究和应用潜力。然而, Xe 的含量极低 (空气中约 0.87ppm)、分离纯化难度高、九种稳定同位素质量差异较大 (约 9.6%), 对质谱分析测试具有较大挑战性。

本文综述了目前国内外 Xe 同位素质谱分析的研究现状, 包含: (1) 主要研究领域的测试对象、Xe 的形态和含量; (2) 质谱仪器种类、结构、测试原理和进样方式, 侧重质量歧视效应校正方法和精密度水平; (3) 重点针对固体、液体、气体等不同形态样品中 Xe 的提取方式、分离纯化装置、分离材料等进行分类总结。

综上, 本文对 Xe 同位素质谱分析仪器种类、原理、测试方法和应用领域等方面进行了综述和展望, 同时发现 Xe 同位素丰度比高精密度质谱准确分析的广度和深度仍需开拓, 在样品处理手段、测试技术与校正方法方面需进一步开发完善。

关键词: Xe 同位素; 质谱; 研究现状; 分离纯化; 测试方法。

参考文献

1. 曹金浩, 杨凤诚, 等. 同位素, 2023, 36, 201-208.
2. 汪伟, 席瑞阳, 等. 分析测试学报, 2023, 42, 473-479.
3. 李萌, 韦冠一, 等. 同位素, 2023, 36, 351-357.

Determination of trace lead in superalloys by isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry

SU Dandan¹ HU Jingyu^{*1,2} YANG Guowu² QI Rong² Shen Xuejing^{1,2}

1. Central Iron and Steel Research Institute, Beijing 100081, China;

2. NCS Testing Technology Co., Ltd., Beijing 100081, China

ABSTRACT: Isotope dilution and inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) can be used for the accurate determination of ultra-low lead content in superalloys. Isotope dilution mass spectrometry is a highly accurate and authoritative method that does not rely on certified reference material calibration. The $^{207}\text{Pb}/^{208}\text{Pb}$ in the natural isotope diluent and the standard isotope diluent are 0.4218 and 5.4963, respectively. The standard isotope diluent is diluted step by step to the required concentration, and the weight of the isotope diluent is calculated according to the optimal dilution ratio of the isotope dilution method. The measured results are put into the formula to calculate the Pb concentration in the sample. The matrix effect was solved by matrix matching method, the instrument parameters were selected and optimized, and measured by ICP-MS isotope method. The limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) were $0.9 \times 10^{-5}\%$ and $0.2 \times 10^{-4}\%$, respectively. According to the experimental method, the result of the determination of the superalloy standard material is consistent with the certified value. The recovery rate of the actual sample with $0.2 \times 10^{-4}\%$ lead content is 98.7%, and the relative standard deviation is 2.1%. The results are in good agreement with the reference values, and provide a method reference for the determination of other elements by isotope dilution mass spectrometry.

KEY WORDS: isotope dilution; Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS); Superalloy; lead

REFERENCES

1. A. A. Krata, M. Wojciechowski, M. Kalabun and E. Bulska, *J. Microchem.*, 2018, 142(11):36-42
2. YANG Guowu, LIU Xiaobo, SU Dandan, HOU Yanxia, HU Jingyu and LI Xiaojia, *J. Chinese Journal of Analysis Laboratory*, 2023, 42(04):551-557.

基于高分辨质谱仪的同位素分布及丰度分析方法研究及应用

赵雅梦, 范若宁, 雷雯*

上海化工研究院生物医药检测中心, 上海市稳定同位素检测及试剂专业技术服务平台, 上海, 200062

随着我国生物医药领域的高速发展和进步, 代谢组学、蛋白质组学等多组学分析检测技术得以迅速发展。其中, 基于稳定同位素示踪的代谢流分析技术^[1-2]因无辐射、高通量、高灵敏度等特点, 逐渐成为了生物体内代谢物分析的重要手段, 已广泛应用于肿瘤代谢异质性、治疗新靶点及耐药性等研究中^[3]。代谢物同位素分布及丰度值是影响流量计算准确性的重要因素。高分辨质谱具有高灵敏度及超高分辨率, 可检出化合物多种同位素标记模式, 因此同位素丰度检测方面具有独特优势。田甜等^[4]建立了氘标记试剂的同位素分布及丰度检测方法, 而同位素示踪的代谢流分析多以 $^{13}\text{C}_6$ -葡萄糖、 $^{13}\text{C}_5$ -谷氨酰胺等 ^{13}C 标记化合物为示踪剂, 对于这类标记化合物的丰度及分布, 目前尚未有系统的分析研究。

本文以 $^{13}\text{C}_6$ -葡萄糖、 $^{13}\text{C}_2$, ^{15}N -甘氨酸等同位素标记化合物为例, 建立了基于高分辨液质联用仪的同位素丰度计算方法, 考察了样品浓度、扫描次数及背景干扰等对同位素丰度计算值的影响; 此外, 以 $[1,2-^{13}\text{C}_2]$ 葡萄糖和 $[\text{U}-^{13}\text{C}_6]$ 葡萄糖的混合溶液模拟了低、中和高丰度三种不同丰度标记化合物, 通过对模拟丰度化合物及同位素相对偏差的考察验证该方法的准确性和稳定性。最佳条件下, 测得三种样品 ^{13}C 丰度分别为 51.93%、66.90%、83.60%且 $\text{RSD} < 0.61\%$ (如表 1 所示), 与理论计算值一致。

基于上述研究同时开发了基于 R 语言的同位素丰度计算软件 (软著登字第 10962398 号), 可实现同位素丰度的批量化处理, 简单快捷, 为海量数据的分析处理提供了基础。最终将所形成的代谢物含量及同位素丰度分析方法应用于 $^{13}\text{C}_6$ -葡萄糖示踪的黄色短杆菌 (异亮氨酸产生菌) 代谢网络分析。

Tab.1 高、中、低三种 ^{13}C -葡萄糖同位素丰度计算

同位素丰度 (atom% ^{13}C)	同位素丰度 (atom%)					平均值
	1	2	3	4	5	
样品名称						
低丰度葡萄糖混合溶液	51.76	51.66	52.13	51.65	52.46	51.93
中丰度葡萄糖混合溶液	66.62	66.78	66.78	67.09	67.25	66.90
高丰度葡萄糖混合溶液	83.69	83.79	83.65	82.99	83.87	83.66

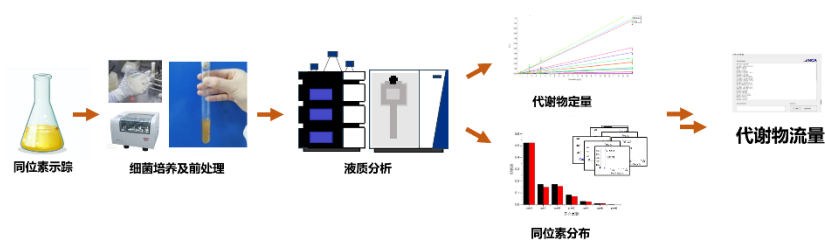


图 1: $^{13}\text{C}_6$ -葡萄糖示踪黄色短杆菌代谢流量分析图

关键词:同位素示踪, 同位素分布及丰度计算, 高分辨质谱仪, 分析检测

参考文献

1. Fernandez-Garcia, J.; Altea-Manzano, P.; Pranzini, E.; Fendt, S. M., Stable Isotopes for Tracing Mammalian-Cell Metabolism In Vivo[J]. *Trends Biochem Sci*, **2020**, *45* (3), 185-201.
2. 李文杰, 胡泽平, 代谢流分析在肿瘤代谢研究中的应用进展[J]. *中国医学前言杂志* **2019**, *11* (2), 18-22.
3. Liang, L.; Sun, F.; Wang, H.; Hu, Z., Metabolomics, metabolic flux analysis and cancer pharmacology[J]. *Pharmacol Ther*, **2021**, *224*, 107827.
4. 田甜, 刘书好, 李双青, 高分辨质谱测定氘标记化合物同位素分布与丰度的方法研究[J]. *分析化学* **2021**, *49*(4), 563-580.

国家重点研发计划-典型同位素试剂研发及科研试剂技术标准研究(2021YFF0701900)资助

第五部分

质谱在生命科学中的研究进展

深度代谢组学技术开发的最新进展

Liang Li^{1,*}

1. The Metabolomics Innovation Centre of Canada, Department of Chemistry, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

代谢组学是“组学”家族中的一个新分支，专注于生物系统小分子成分的综合表征。该领域的核心挑战在于鉴定和量化样品中的大量代谢物，以实现完整的代谢组覆盖。如此广泛的分析对于推进系统生物学、疾病生物标志物识别和健康分析等领域的研究具有巨大的潜力。尽管前景广阔，但实现高代谢组覆盖率的任务仍然艰巨，因为需要复杂的分析技术、大量的设备投资和专业知识。传统方法合并来自各种分析平台的数据，通常无法提供所需的代谢物分析定量广度。

为了应对这些挑战，本演讲将重点介绍深度代谢组学的最新进展，特别是通过化学同位素标记 (CIL) 与液相色谱-质谱 (LC-MS) 相结合的视角。通过采用 CIL LC-MS 技术，我们可以显著地改进代谢物的检测和定量，从而促进更有效的疾病生物标志物识别并支持各种生物学研究。

关键词: Metabolomics, High-Coverage Analysis, Chemical Isotope Labeling, LC-MS.

Identification of Xenobiotic Biotransformation Products by Mass Spectrometry-Based Metabolomics Approaches and its Applications

Pao-Chi Liao

Department of Environmental and Occupational Health, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan 704, Taiwan

ABSTRACT: Ubiquitous xenobiotics exposed to humans and a potential threat to human health. These xenobiotics undergo intricate and dynamic metabolic transformations within the human body, presenting a challenge for the comprehensive identification and understanding of their impact on health. Using the mass defect filtering (MDF) and reported multiple-group comparison approach¹, signals of biotransformation product candidates with narrow mass defect ranges and concentration-dependent relationships were filtered, and their MS/MS data were also acquired. A high-resolution mass spectrometry (HRMS)-based metabolomics strategy integrated with a novel metabolite structure elucidation approach was proposed. FragAssembler² software subsequently assigned the possible metabolic reactions, annotated the fragment ions corresponding to the mass differences of biotransformation reactions, calling fragment signatures, and illustrated the moieties with biotransformation reactions on the xenobiotics through the assembly of fragment signatures. The feasibility of HRMS-based metabolomics strategy and FragAssembler were demonstrated by the identification of the biotransformation products of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and 4'-Methoxy- α -pyrrolidinopentiophenone (4-MeO- α -PVP). A total of 24 and 13 biotransformation product candidates of DEHP and 4-MeO- α -PVP could be calculated with at least one explainable chemical structure. Compared to the biotransformation product in silico prediction software, BioTransformer 3.0, the structure candidates of 9 of 13 identified biotransformation products of 4-MeO- α -PVP were reduced, indicating that the proposed strategy could reduce the number of possibilities and enhance the confidence of structural elucidation during xenobiotic biotransformation product identification. The FragAssembler software and tutorial are freely available at <https://cosbi.ee.ncku.edu.tw/FragAssembler/>. A few applications of such an approach will be discussed.

KEY WORDS: Xenobiotic biotransformation, high-resolution mass spectrometry, metabolomics.

REFERENCES

1. Y.-Y. Pan, Y.-C. Chen, W. C.-W. Chang, M.-C. Ma and P.-C. Liao, *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, **2021**, 210, 104271.
2. Y.-C. Chen, H.-Y. Wu, W.-S. Wu, J.-Y. Hsu, C.-W. Chang, Y.-H. Lee and P.-C. Liao, *Anal. Chem.*, **2023**, 95, 14279-14287.

规模化蛋白质组学研究样品预处理用分离材料的赋磁改性研究

张维冰*, 潘旖旎, 许森, 汪宇, 张凌怡

华东理工大学, 上海市功能性材料化学重点实验室, 上海, 200237

高性能分离材料的发展是液相色谱、固相萃取等分离技术能够普及应用的基础。随着后基因组时代的到来, 蛋白质组学研究得到了快速发展。针对规模化、高通量蛋白质组学的研究需求, 发展快速、高效的分离富集方法具有重要意义。磁性材料在分离领域中的研究已经取得了显著的进展, 其应用范围也在不断拓宽。基于磁性材料在外加磁场下能够实现快速分离富集的特性, 将磁性材料与传统分离材料结合形成相应的复合新材料, 不仅能够保留传统分离材料的优异特性, 也能够保留磁性材料固有的属性, 在改善传统分离材料性能的同时还保证了其可以适用传统的使用环境和方法策略, 拓宽诸多已有经典研究方法的应用领域。本文对具有特定形貌的聚合物微球、新型金属框架结构材料 (MOFs)、功能化修饰的二氧化硅微球以及树脂材料四种具有代表性的分离材料进行赋磁改性, 制备得到新型磁性分离材料, 并应用于蛋白质组学研究中。

采用溶剂热法在市面易得的聚合物微球表面原位生长纳米级磁性颗粒, 通过调节原料种类及配比制备出表面附着不同数量和尺寸磁球的磁性多孔聚合物微球。对蛋白 BSA 吸附能力的测试结果表明, 采用溶剂热法将中等数量粒径约 200 nm 的磁球包覆在聚苯乙烯类聚合物微球制备出的材料效果最好。合成后进一步加以功能化修饰也有望制备出对特定结构蛋白质选择性更佳的蛋白质组学研究预处理材料。

采用合成后修饰策略制备出多级孔 MOF HP-UiO-66 和 HP-HKUST-1 衍生的磁性离子交换材料。BSA 蛋白吸附能力测试结果表明两种材料均具有 $>30 \mu\text{g}/\text{mg}$ 的蛋白质结合能力。将两种材料应用于对血浆样品的预处理, 其蛋白质组学分析结果与目前具有良好应用效果的商品化离子交换聚合物微球的效果相当。

以正硅酸乙酯为硅源, 采用合成后修饰策略制备了二氧化硅和介孔二氧化硅包覆的磁性纳米离子交换材料。BSA 蛋白和血浆样品中总蛋白质的吸附能力测试结果表明, 所制备的具有微孔或介孔结构的纳米材料因孔道结构过小阻碍蛋白质的传质, 具有蛋白质筛选的功能, 在生物样品中小蛋白、多肽等分离富集中具有较好的应用前景, 在样品中小分子肽的去除和大蛋白的规模化富集方面也具有显著优势。

采用一锅合成法在市面易得的树脂材料表面生长磁球, 制备得到一系列磁性树脂材料, 通过电镜表征, 发现只有两种材料 (FPA90CL@Fe₃O₄ 和 MTS9200@Fe₃O₄) 能够保持其原有的形貌特征与结构, 且树脂表面生长的磁球粒径约 200 nm。树脂材料本身具有大孔结构、大的比表面积以及特殊修饰基团, Fe₃O₄ 更赋予了其分离选择性和磁学特性, 可实现蛋白质、多肽和磷酸化肽的多功能、快速、高选择性富集。

关键词: 磁性材料; 多孔材料; 分离富集; 蛋白质组学

Corresponding author email: weibingzhang@ecust.edu.cn

Monitoring Disease Onset and Therapy Through Extracellular Vesicles in Biofluids

W. Andy Tao^{1,*}

1. Departments of Chemistry and Biochemistry, Purdue University. USA

ABSTRACT: Circulating extracellular vesicles (EVs) have emerged as promising surrogates for tissue biopsy, enabling non-invasive, real-time disease monitoring. In one study, we investigated using urinary EV as a potential source for diagnosing Parkinson Disease (PD). We analyzed urine samples from 138 individuals and found several proteins and phosphoproteins involved in PD development that could serve as biomarkers for early detection. We used various techniques to validate our findings, including machine learning and clinical correlation. In another study, we introduced a quantitative proteomics strategy to monitor drug metabolic pathways by profiling metabolic enzymes in plasma EVs upon drug exposure. Mass spectrometry (MS)-based measurement revealed that changes in metabolic enzyme abundance in EVs paralleled those in hepatic cells isolated from liver tissue. Coupling with multiplexed isotopic labeling, we temporally quantified the change of 34 proteins involved in drug absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) pathways in response to drug treatment.

KEY WORDS: Proteomics; Phosphorylation; Extracellular vesicles; ADME; Mass spectrometry

REFERENCES

1. Aguilar HA, Iliuk AB, Chen IH, Tao WA (2020). *Nature Protocol*. 15(1):161-180.
2. Kao DS, Du Y, DeMarco AG, Min S, Hall MC, Rochet JC, Tao WA (2022). *Mol Cell Proteomics*. 21(12):100441.
3. Hadisurya M, Li L, Kuwarananchaoen K, Wu X, Lee ZC, Alcalay RN, Padmanabhan S, Tao WA, Iliuk (2023). *Commun Med (Lond)*. 3(1):64.
4. Wu X, Quan M, Hadisurya M, Hu J, Liu YK, Zhuang Y, Li L, Iliuk AB, Yang JJ, Kuang S, Tao WA (2024). *PNAS Nexus*. 3(2): pgae023.

利用库伦质谱法 (CMS) 绝对定量多肽和蛋白

陈浩^{1,*}

1. 新泽西理工学院化学与环境科学系, 纽瓦克, 新泽西州, 美国

利用质谱绝对定量多肽和蛋白现已取得较大进展。主要流行的方法是利用标准的多肽或者同位素标记的多肽做出定量标准曲线。但是, 合成标准的多肽或者同位素标记的多肽不但昂贵, 而且费时。为了解决这一难题, 我们提出利用库伦法结合质谱来进行定量, 此方法称为“库伦质谱法 (CMS)”, 它可以避免使用标准的多肽或者同位素标记的多肽。在这个方法中, 含有可氧化残基目标多肽经过色谱分离之后, 进一步流过电极进行电化学氧化, 所得电流可积分得到氧化电量。根据库伦法, 氧化电量可以用来计算出氧化的那部分多肽摩尔数。在另一方面, 多肽质谱信号在氧化之后有所降低, 降低幅度可以用来计算氧化产率。因此, 根据氧化的那部分多肽摩尔数以及氧化产率, 我们就可以算出目标多肽的含量。此方法最显著优点是无需标准进行绝对定量多肽。由于蛋白可以酶解成多肽, 此方法也可以用来绝对定量蛋白。此方法也要求目标多肽含有可氧化残基。对于不需要含有可氧化残基多肽, 利用化学标记获得电化学活性的标签之后, 也可以定量。此方法目前已用于同时绝对定量多个蛋白, 定量抗体所含宿主细胞不纯蛋白以及测量一些脱氨基化的多肽, 为蛋白组学提供新的定量工具。

关键词: 质谱, 电化学, 蛋白绝对定量

参考文献

1. P. Zhao, R. N. Zare, H. Chen, Absolute Quantitation of Oxidizable Peptides by Coulometric Mass Spectrometry. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2019, 30 (11), 2398-2407.
2. P. Zhao, Q. Wang, M. Kaur, Y.-I. Kim, H. D. Dewald, O. Mozziconacci, Y. Liu, H. Chen, Absolute Quantitation of Proteins by Coulometric Mass Spectrometry. *Anal. Chem.* 2020, 92, 7877-7883.
3. Y. Ai, P. Zhao, P. I. J. Fnu, H. Chen, Absolute Quantitation of Tryptophan-Containing Peptides and Amyloid β -Peptide Fragments by Coulometric Mass Spectrometry. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2021, 32, 1771-1779.
4. Y. Ai, H. P. Gunawardena, X. Li, Y.-I. Kim, H. D. Dewald, H. Chen, Standard-Free Absolute Quantitation of Antibody Deamidation Degradation and Host Cell Proteins by Coulometric Mass Spectrometry. *Anal. Chem.* 2022, 94, 12490-12499.
5. P. I. J. Fnu, M. T.-A. Hassan, T. Yaroshuk, Y. Ai, H. Chen, Absolute quantitation of peptides and proteins by coulometric mass spectrometry after derivatization. *Int. J. Mass Spectrom.* 2024, 495, 117153.

深度，全组织空间蛋白组学

曲峻^{1,*}

1. 纽约州立大学布法罗分校，药理学系

精确而深入地绘制全组织水平上的蛋白组，对全面了解组空间维度上的调控过程和网络非常重要，但是技术上非常具有挑战性。我们描述了一种微支架辅助空间蛋白质组学(MASP)策略，基于使用3D打印的微支架对组织进行空间微区隔，能够在整个组织切片上绘制数千个蛋白质的图谱，并具有出色的定量精度和精确性。随后进行敏感的Orbitrap分析，并由定量数据生成全组织地图。MASP应用于绘制小鼠大脑中的>5000个脑蛋白质全组织图像，包括许多重要的脑标志物、调控因子和转运体。最后，我们介绍使用最新的Orbitrap Astral进行深度的蛋白定量分析。

关键词：空间蛋白组学，蛋白组学，蛋白定量。

参考文献（5篇以内）

1. Ma M, Huo S, Zhang M, Qian S, Zhu X, Pu J, Rasam S, Xue C, Shen S, An B, Wang J, Qu J. *Nat Commun.* **2022**, 13:7736
2. Shen S, Wang X, Zhu X, Rasam S, Ma M, Huo S, Qian S, Zhang M, Qu M, Hu C, Jin L, Tian Y, Sethi S, Poulsen D, Wang J, Tu C, Qu J. *Nat Protocols*, **2022**, 18:700-731

Proteomic Landscape of Alzheimer's Disease: Bridging Human Specimens and Animal Models

Junmin Peng^{1,*}

1. Department of Structural Biology, Department of Developmental Neurobiology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, 38120, USA

ABSTRACT: We present both historical and recent advancements in Alzheimer's disease (AD) proteomic research. Proteomic studies have not only reaffirmed the roles of amyloid and tau pathways but have also unveiled new elements within extensive protein networks. These discoveries stem from the analysis of hundreds of differentially expressed (DE) proteins that constitute the AD brain proteome, featuring over 12,000 proteins/genes and thousands of posttranslational modification (PTM) events. By comparing these findings in human brains with numerous AD mouse models, we have identified consistent DE proteins and revealed gaps in the protein modules of these animal models. Additionally, recent developments in spatial proteomics have shed light on the molecular intricacies of AD progression. We propose the putative protective or detrimental functions of select DE proteins, with a focus on prominent proteins within the "amyloidome" (all biomolecules present in amyloid plaques), their impact on disease progression, and potential therapeutic implications.

KEY WORDS: Proteomics, Alzheimer's disease, amyloid, tau, biomarker

REFERENCES

1. Bai B, Wang X, Li Y, Chen PC, Yu K, Dey KK, Yarbro JM, Han X, Lutz BM, Rao S, Jiao Y, Sifford JM, Han J, Wang M, Tan H, Shaw TI, Cho JH, Zhou S, Wang H, Niu M, Mancieri A, Messler KA, Sun X, Wu Z, Pagala V, High AA, Bi W, Zhang H, Chi H, Haroutunian V, Zhang B, Beach TG, Yu G, Peng J, *Neuron*, **2020**, 105, 975-991.
2. Chen PC, Han X, Shaw TI, Fu Y, Sun H, Niu M, Wang Z, Jiao Y, Teubner BJW, Eddins D, Beloate LN, Bai B, Mertz J, Li Y, Cho JH, Wang X, Wu Z, Liu D, Poudel S, Yuan ZF, Mancieri A, Low J, Lee HM, Patton MH, Earls LR, Stewart E, Vogel P, Hui Y, Wan S, Bennett DA, Serrano GE, Beach TG, Dyer MA, Smeyne RJ, Moldoveanu T, Chen T, Wu G, Zakharenko SS, Yu G, and Peng J, *Nat. Aging*, **2022**, 2, 923-940.
3. Zaman M, Fu Y, Chen PC, Sun H, Yang S, Wu Z, Wang Z, Poudel S, Serrano GE, Beach TG, Li L, Wang X, Peng J, *Mol. Cell Proteomics*, **2023**, 22, 100608.

Advancing Lipidomic Analyses via Innovation in Single-Cell MALDI Mass Spectrometry Imaging (MSI) and Isobaric Tagging Approaches

Lingjun Li^{1,*}

1. School of Pharmacy and Department of Chemistry
University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA

ABSTRACT: Accumulating evidence suggests that probing spatial distribution of biomolecules within tissues at the single-cell level provides critical information to decipher molecular heterogeneity and reveal individual cell dynamics. Here, we utilized trapped ion mobility separation coupled with mass spectrometry imaging (MSI) to enable high throughput in situ profiling of single cell (SC) lipidomes at subcellular resolution. Multimodal SC imaging, in which dual-polarity-mode MSI was used to perform serial data acquisition runs on individual cells, significantly enhanced SC lipidome coverage and sample analysis throughput. Subcellular resolution SC-MSI identified both inter- and intra-cellular lipid heterogeneity; this heterogeneity was further explicated by Uniform Manifold Approximation and Projection and machine learning-driven classifications. We characterized SC lipidome alteration in response to stearyl-CoA desaturase 1 (SCD1) inhibition and revealed SC lipidome remodeling induced by pharmacological intervention. Furthermore, this integrated multimodal SC-MSI technology also enabled identification of new layer-specific lipid distribution patterns in mouse cerebellar cortex, facilitating lipidomic profiling in the brain regions of a mouse model of Alzheimer's disease.

In addition to spatial lipidomic analysis, quantifying lipids in complex biological systems remains challenging due to highly diverse chemical structures. Here, we propose a diazobutanone-assisted isobaric labeling strategy as a rapid and robust platform for multiplexed quantitative lipidomics across a broad range of lipid classes, including various phospholipids and glycolipids. Our method demonstrates excellent performance in terms of labeling efficiency, detection sensitivity, quantitative accuracy, and broad applicability to various biological samples. Finally, we performed a 6-plex quantification analysis of lipid extracts from lean and obese mouse livers. In total, we identified and quantified 246 phospholipids in a high-throughput manner, revealing lipidomic changes that may be associated with obesity in mice.

KEY WORDS: Lipidomics, Single-cell analysis, MALDI MS imaging, Isobaric labeling, Quantitation.

REFERENCES:

1. H. Zhang, Y. Liu, L. Field, X. Shi, P. Huang, H. Lu, A.J. Schneider, X. Tang, L. Puglielli, N.V. Welham, and L. Li (2023). Single-cell lipidomics enabled by dual-polarity ionization and ion mobility-mass spectrometry imaging. *Nature Communications*. 14(1):5185. doi: 10.1038/s41467-023-40512-6
2. T.-J. Gu, P.-K. Liu, Y.-W. Wang, M.T. Flowers, S. Xu, Y. Liu, D.B. Davis, and L. Li (2024). Diazobutanone-assisted isobaric labeling of phospholipids and sulfated glycolipids enables multiplexed quantitative lipidomics using tandem mass spectrometry. *Nature Chemistry*. Published Feb 16, 2024. DOI: 10.1038/s41557-023-01436-2.

Mass Spectrometry-Based Chemical and Enzymatic Methods to Comprehensively Analyze Protein Glycosylation

Senhan Xu, Haopeng Xiao, Suttipong Suttapitugsakul, Ronghu Wu*

School of Chemistry and Biochemistry, Petit Institute for Bioengineering and Bioscience, Georgia Institute of Technology, Atlanta, Georgia 30332, USA

ABSTRACT: Protein glycosylation is ubiquitous in biological systems and essential for cell survival. Aberrant protein glycosylation is directly related to human disease, including cancer and infectious diseases, and glycoproteins contain a wealth of valuable information related to the developmental and diseased statuses of cells. However, due to the low abundance of many glycoproteins and the heterogeneity of glycans, it is extraordinarily challenging to comprehensively analyze glycoproteins in complex biological samples. In our lab, we have developed chemical and enzymatic methods to globally and site-specifically characterize protein glycosylation using mass spectrometry (MS)-based glycoproteomics.¹ Glycoproteins located on the cell surface are especially interesting because they regulate nearly every extracellular event. We specifically tagged surface glycoproteins for their global and site-specific analysis. In combination with multiplexed proteomics, we quantified the dynamics of surface glycoproteins and measured their half-lives.² Furthermore, the new method allowed us to systematically investigate surface glycoprotein changes in immune cells during infection. We found that surface glycoprotein changes in different cells were dramatically different as a function of the infection time. Besides the known surface glycoproteins, some new surface glycoproteins responding to the infection were identified.³ Additionally, protein O-GlcNAcylation is the only type of glycosylation existing in the nuclei of human cells. However, the distribution of O-GlcNAcylated proteins in different cellular compartments remains to be explored, and the same is their dynamics in different compartments. We developed novel methods to study this type of protein glycosylation and systematically studied the distributions and dynamics of O-GlcNAcylated proteins in different cellular compartments.^{4,5} Global analysis of protein glycosylation will aid in a better understanding of glycoprotein functions, cellular activities and the molecular mechanisms of diseases, which will lead to the identification of glycoproteins as disease biomarkers and drug targets.

KEY WORDS: Glycoproteomics, glycoprotein dynamics, mass spectrometry, surface glycoproteins, protein O-GlcNAcylation

REFERENCES

1. H. Xiao, W. Chen, J.M. Smekens, and R. Wu, *Nat. Commun.* **2018**, *9*: 1692.
2. H. Xiao, and R. Wu, *Chem. Sci.* **2017**, *8(1)*: 268.
3. S. Suttapitugsakul, M. Tong, and R. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60(20)*: 11494.
4. S. Xu, M. Tong, S. Suttapitugsakul, and R. Wu, *Cell Reports*, **2022**, *39(11)*: 110946.
5. S. Xu, S. Suttapitugsakul, M. Tong, and R. Wu, *Cell Reports*, **2023**, *42*: 112796.

Integrating ultrasensitive mass spectrometry and microfluidics to study cellular heterogeneity and disease pathology

Ying Zhu*

Genentech Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, United States

ABSTRACT: Mass spectrometry-based proteomics using bulk-scale and whole-tissue profiling can provide exceptional measurement depth, but these approaches capture averaged information that obscures single-cell or regional heterogeneity. With the advance of sensitive mass spectrometry, there is a growing interest in developing single-cell spatial proteomics technologies. In this talk, I will give a brief introduction to our effort of developing nanodroplet Processing in One-Pot for Trace Samples (nanoPOTS) platform and coupling it with different cell isolation systems. I will highlight the role of microfluidics in single-cell and spatial proteomics, as well as our effort to improve proteome coverages and measurement throughput. Using the developed technologies in our lab, we can quantitatively profile >1000 proteins from single cells and >3500 proteins from a thin section of human pancreas tissue at a spatial resolution of 50 μm , corresponding to ~ 10 human cells. I will also share our current effort to improve the spatial resolution to the subcellular scale using a laser ablation-based cell isolation method.

KEY WORDS: Single-cell proteomics; Spatial proteomics; Mass spectrometry; Microfluidics; Laser ablation

REFERENCES

1. Zhu, Y., Piehowski, P.D., Zhao, R. et al. Nanodroplet processing platform for deep and quantitative proteome profiling of 10–100 mammalian cells. *Nat. Commun.*, **2018**, 9, 882
2. Woo, J., Williams, S.M., Markillie, L.M. et al. High-throughput and high-efficiency sample preparation for single-cell proteomics using a nested nanowell chip. *Nat. Commun.*, **2021**, 12, 6246
3. Woo J., Clair G., Williams S., et al. Three-dimensional feature matching improves coverage for single-cell proteomics based on ion mobility filtering, *Cell Syst.*, **2022**, 13, 426-434.e4,
4. Xiang P., Liu A., Kwon Y., et al. Spatial Proteomics toward Subcellular Resolution by Coupling Deep Ultraviolet Laser Ablation with Nanodroplet Sample Preparation, *ACS Meas. Sci. Au.*, **2023**, DOI: 10.1021/acsmesuresciau.3c00033

Bioanalytical Approaches toward Revealing Novel Functions of Nucleic Acid-Binding Proteins

Yuxiang Sun, Hui Dai, Lin Li, Yinsheng Wang*

Department of Chemistry, University of California Riverside, Riverside, CA 92521-0403

ABSTRACT: Nucleic acid-binding proteins assume crucial roles in all aspects of nucleic acid metabolism, including DNA replication, transcription and repair. In this presentation, I will discuss our studies in using mass spectrometry-based quantitative proteomic approaches for uncovering novel cellular proteins that can recognize guanine quadruplex DNA and modified nucleosides in RNA. The functional characterizations of selected new nucleic acid-recognition proteins, including their roles in long-range DNA looping and nucleotide repeat expansion diseases, will also be presented. Through this presentation, I hope to illustrate that mass spectrometry-based bioanalytical chemistry constitutes a powerful approach for revealing novel functions of nucleic acid-binding proteins.

KEY WORDS: nucleic acid-binding proteins, guanine quadruplex, RNA modifications, nucleotide repeat expansion, Huntington's disease

REFERENCES

1. Li, L.; Williams, P.; Ren, W.; Wang, M.Y.; Gao, Z.; Miao, W.; Huang, M.; Song, J. and Wang, Y.* YY1 interacts with guanine quadruplexes to regulate DNA looping and gene expression. *Nat. Chem. Biol.*, **2021**, 17, 161-168.
2. Sun, Y.; Dai, H.; Dai, X.; Yin, J.; Cui, Y.; Liu, X.; Gonzalez, G.; Yuan, J.; Tang, F.; Wang, N.; Perlegos, A.E.; Bonini, N.M.; Yang, X.W.; Gu, W. and Wang, Y.* m¹A in CAG repeat RNA drives phase separation and mislocalization of TDP-43. *Nature*, **2023**, 623, 580-587.

Developing Novel Mass Spectrometry Techniques for Quantitative Single Cell Analyses

Zhibo Yang^{1*}

1. Department of Chemistry and Biochemistry, University of Oklahoma, Norman, Oklahoma, 73019, USA

ABSTRACT: Cell is the basic unit of life. Many diseases, such as cancer, are increasingly understood as a process defined and propagated at the single cancer cell biology level. The development of precision medicine will require the capability to administer drug treatments to maximize the benefit to the individual patients. Cells are traditionally studied through population analysis, and averaged results are obtained. Understanding individual cells is critical for advances in many areas ranging from cell biology to clinical treatment. Due to its high sensitivity and broad detection range, MS (mass spectrometry) has become a promising technique for single cell analysis. We have developed a microscale sampling and ionization device, the Single-probe, that can be coupled to a mass spectrometer to study live single cells. We were able to obtain metabolomics profiles from single cells and quantify the amounts and concentrations of molecules (e.g., anticancer drugs) and signaling molecules, nitric oxide (NO), in single cells.

KEY WORDS: single cell mass spectrometry; metabolomics; drug uptake; nitric oxide (NO).

REFERENCES

1. N. Pan, W. Rao, N. Kothapalli, R. Liu, A. Burgett*, **Z. Yang***, “The Single-probe: A Miniaturized Multifunctional Device for Single Cell Mass Spectrometry Analysis”, *Anal. Chem.* **2014**, *86*, 9376–9380.
2. N. Pan, S. Standke, N. R. Kothapalli, M. Sun, R. C. Bensen, A. Burgett, **Z. Yang***, “Quantification of Drug Molecules in Live Single Cells using the Single-probe Mass Spectrometry Technique”, *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 9018-9024.
3. R. Bensen, S. Standke, D. Colby, N. Kothapalli, A. Le, M. A. Patten, A. Tripathi, J. Heinlen, **Z. Yang***, A. Burgett*, “Single Cell Mass Spectrometry Quantification of Anticancer Drugs: Proof of Concept in Cancer Patients”, *ACS Pharmacol. Transl. Sci.*, **2021**, *4*, 96-100.
4. Y. Lan, X. Chen, **Z. Yang***, “Quantification of Nitric Oxide (NO) in Single Cells using the Single-Probe Mass Spectrometry Technique”, *Anal. Chem.* **2023**, *95*, 18871–18879.

Development of an Energy-related Metabolism Profiling Platform Utilizing Cyanopropyl LC-MS/MS

Wan-Rou Liao^{1,2}, Han-Min Chen², Jiun-Tsai Lin², Sung-Fang Chen^{1,*}

1. Department of Chemistry, National Taiwan Normal University, Taipei, Taiwan

2. Energenesis Biomedical Co. Ltd, Taipei, Taiwan

ABSTRACT: The change of metabolic pathways is recognized as the key to disease discovery prompting the development of high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) based quantitative analytical platforms to explore the dynamic characteristics of metabolites in organisms. In this study, the silica-based cyanopropyl (-CN) liquid chromatography was developed and employed for the analysis of metabolites and has advantages in terms of a short chromatographic time, satisfactory separation, and no need for the use of an organic solvent and phosphate buffer. The separation was accomplished by adjusting the pH of a mobile phase system including acetic acid, ammonium hydroxide, and citric acid, resulting in the separation of nucleosides, nucleotides and glycolysis pathway, pentose phosphate pathway, and energy-related metabolites within 10 min. The mass spectrometry was equipped with electrospray ionization positive/negative polarity switching and scheduled multiple reactions monitoring (scheduled MRM™) was applied for the analysis of 51 metabolites simultaneously. The validation of the method involved a comprehensive assessment of linearity, accuracy, precision, and matrix effect. Currently, the platform has been applied to the quantification of metabolites of main pathway in biological sources, including tissues, biofluids, and cells.

KEY WORDS: Energy-related, Metabolism, Cyanopropyl, LC-MS/MS

REFERENCES

1. W.-R. Liao, S.-F. Chen, *Journal of Food and Drug Analysis*, **2020**. 28(3): p. 365-374.
2. L. Mora, et al., *Food Chemistry*, **2010**. 123(4): p. 1282-1288.
3. X. Fu, et al., *Analytical chemistry*, **2019**. 91(9): p. 5881-5887.

Integrated Analysis of Clinical Proteomics Reveals Clinical Significances in Renal Cancer

Yi-Ting Chen (陳怡婷)^{1,2*}, Chien-Lun Chen (陳建綸)², Jau-Song Yu (余兆松)²

1. Department of Biomedical Sciences, Chang Gung University, 333, Taoyuan, Taiwan
2. Department of Urology, Linko Chang Gung Memorial Hospital, 333, Taoyuan, Taiwan

ABSTRACT: 30% of renal cancer patients are diagnosed at the metastatic stage with a poor prognosis result. A systematic analysis of the molecular pathways dysregulated in kidney cancer will be helpful to gain a better understanding and benefit for the development of novel methods for disease management and potential targeted therapies. To discover potential biomarker candidates, renal cell carcinoma (RCC) tissue and their adjacent-normal tissue specimens were compared based on a proteomic experiment. Dysregulated proteins analyzed by MetaCore revealed the up-regulation of glycolysis pathway and down regulation of multiple proteins involved in several energy metabolism pathways. For biomarker verification, mass spectrometry-based targeted proteomics were used to verify proteins with dysregulation or involved in the energy metabolism pathways using RCC tissue and urine specimens. We built multiple-reaction monitoring mass spectrometry (MRM-MS) methods for targeted measurement of proteins involved in oxidation phosphorylation pathway, or additional dysregulated proteins in urine and tissue specimens of RCC patients. Several RCC-associated proteins showed higher concentration in RCC urine samples than control group. These urinary proteins may be useful to develop non-invasive markers for renal cancer screening and diagnosis.

KEY WORDS: Renal Cancer, Proteomics, Biomarker, Targeted Proteomics.

REFERENCES

1. Y. T. Chen, W. R. Liao, H. T. Wang, H. W. Chen, S. F. Chen*. *Mass Spectrom Rev.*, **2023**, 42(6), 2379-2403.
2. Y. J. Hsieh, K. Y. Chien, C. M. Chang, C. Y. Hung, L. Li, W. F. Chiang, C. C. Lee, C. H. Chang, Y. H. Chang, J. S. Yu*, Y. T. Chen*. *Analytica Chimica Acta*. **2022**, 1189, 339218.
3. Y. T. Chen*, W. J. Tu, Z. H. Ye, C. C. Wu, S. H. Ueng, K. J. Yu, C. L. Chen, P. H. Peng, J. S. Yu, Y. H. Chang*, *Proteomics Clin. Appl.*, **2024**, e2300033.

Unlocking Enigmatic Role of PR1 in Plant Biology by MS-Based Peptidomics: *Transitioning a Canonical Biomarker to an Essential Cytokine Precursor for Plant Immunity*

Yet-Ran Chen

Agricultural Biotechnology Research Center, Academia Sinica, Taipei, 115, Taiwan

ABSTRACT: Plants have developed various mechanisms to defend against pathogens, including the maturation of cytokines to activate systemic immunity by proteolytic cleavage. However, the role of proteases with caspase-like activity in regulating fundamental functions of innate immunity in plants has been unclear. Through a sensitive and confident approach to global analysis of the plant peptidome, we discovered CAPE9, a novel peptide cytokine derived from pathogenesis-related protein 1 (PR1) induced by salicylic acid (SA) in *Arabidopsis*. Production of CAPE9 requires an Enzyme Specific for CAPE (ESCAPE), a caspase-like protease that specifically targets the CNYD domain, a conserved caspase-like substrate adjacent to the CAPE domain of PR1. We showed that the production of CAPE is essential for plant immunity by treating with CAPE9 or locally expressing PR1 without the CAPE domain in the pr1 mutant. We further characterized the CNYD domain and identified a gene encode protein for ESCAPE, which exhibits caspase-like biochemistry and requires cysteine protease activity to hydrolyze aspartic acid in the CNYD substrate. ESCAPE can process PR1-eYFP to generate CAPE9-eYFP in vitro. Genetic studies demonstrated that ESCAPE is involved in the specific recognition and processing of CNYD in plants and is essential for the systemic eliciting of plant systemic acquired resistance (SAR) by the pathogen molecular pattern flg22. As the role of PR1 in plant immunity has been elusive for half a century, our study sheds light on the fundamental function of PR1 in regulating SAR and highlights the importance of caspase-like proteases in the production of CAPE9 from PR1 in this mechanism.

KEY WORDS: Peptidomics, Plant Immunity, Pathogenesis-related Protein 1, Salicylic Acid.

REFERENCES.

1. Y. L. Chen, F. W. Lin, K. T. Cheng, C. H. Chang, S. C. Hung, T. Efferth, Y. R. Chen*, *Nat. Commun.*, **2023**, 14, 4697.
2. Y. L. Chen, C. Y. Lee, K. T. Cheng, W. H. Chang, R. N. Huang, H. G. Nam and Y. R. Chen*, *Plant Cell*, **2014**, 26, 4135-4148.
3. W. H. Chang, C. Y. Lee, C. Y. Lin; M. C. Chen, W. S. Tzou and Y. R. Chen*, *Anal. Chem.*, **2013**, 85, 890-897.

Mapping Nanoscale-to-Single Cell Phosphoproteomic Landscape by Chip-DIA

Gul Muneer^{1,2,3} Sofani Tafesse Gebreyesus,¹ Ciao Syuan Chen,¹ Tzu Tsung Lee,^{1,4} Hsiung-Lin Tu,^{1,2,5,6} Yu-Ju Chen,^{1,2,5,7}

¹Institute of Chemistry, Academia Sinica, Taipei 11529, Taiwan

²Chemical Biology and Molecular Biophysics Program, Taiwan International Graduate Program, Academia Sinica, Taipei 11529, Taiwan

³Institute of Biochemical Sciences, College of Life Science, National Taiwan University, Taipei 10617, Taiwan.

⁴Department of Chemistry and Biochemistry, National Chung Cheng University, Chia-yi 621, Taiwan

⁵Nano Science and Technology Program, Taiwan International Graduate Program, Academia Sinica, Taipei 11529, Taiwan

⁶Department of Chemistry, National Taiwan University, Taipei 10617, Taiwan

⁷Genome and Systems Biology Degree Program, Academia Sinica and National Taiwan University, Taipei 10617, Taiwan

ABSTRACT: Mapping dynamic protein phosphorylation within trace samples deciphers cellular heterogeneity in signaling events and network activations for better understanding biology and disease mechanisms. We present a Chip-DIA strategy combining a microfluidic chip and data-independent acquisition mass spectrometry (DIA-MS) for sensitive nanoscale-to-single cell phosphoproteomic profiling. The integrated phosphoproteomic chip (iPhosChip) serves as a one-stop station encompassing the cell capture/counting/imaging and entire sample operation in a streamlined and multiplexed manner. Coupled with sample size-comparable DIA-MS, Chip-DIA identified 1076±158 to 15869±1898 phosphopeptides from 10±0 to 1013±4 cells and revealed the first single-cell phosphoproteomic landscape of 193±32 phosphopeptides. Notably, the sensitivity and coverage enable the illumination of heterogeneous cytoskeleton remodeling and cytokeratin signatures among third-generation EGFR therapy-resistant patient-derived lung cancer cells, stratifying mixed-lineage adenocarcinoma-squamous cell carcinoma subtypes and identifying alternative targeted therapy for late-stage patients. Chip-DIA advances nanoscale-to-single cell phosphoproteomics to explore cellular heterogeneity and signaling pathways to guide therapeutic vulnerability towards precision oncology.

TrxR 蛋白分子第一个变构位点的发现及其在肺癌治疗中的探索

高学云^{1,*}

1. 北京工业大学, 北京市朝阳区平乐园 100 号, 100124

研究表明, 金通过直接抑制人硫氧还蛋白还原酶(hTrxR)引发肿瘤细胞凋亡, 使金成为治疗癌症的潜在药物。然而, Au抑制hTrxR的确切分子机制尚未通过实验和理论研究得到证实。在这里, 我们合成了一个由人工RGD肽包被的Au₄簇。该金簇在体外能与hTrxR结合(K_D: ~1.74μM), 显著抑制肿瘤细胞中hTrxR的活性。为了分析其潜在的机制, 我们建立了过表达hTrxR的肿瘤细胞, 并从先前用金簇处理过的肿瘤细胞中提取了Au-hTrxR加合物。利用单粒子冷冻电镜(Cryo-EM)和质谱(MS), 我们意外地发现, Au簇代谢的Au(I)离子特异性地结合到hTrxR的Cys189上。分子动力学模拟表明, 这种特异性Au-Cys189结合有效地阻断了hTrxR的Sec498向硫氧还蛋白的Cys32的电子转移。在A549肺癌异种移植模型中, Au₄簇抑制hTrxR活性诱导ros调节的肿瘤细胞凋亡, 并显著抑制肿瘤生长。综上所述, 本研究揭示了金抑制hTrxR活性的结构机制, 为新型hTrxR抑制抗肿瘤纳米药物的设计和应用提供了思路。

关键词: 人硫氧还蛋白还原酶; 硫氧还蛋白; Au 簇; 抗肿瘤纳米药物.

参考文献

1. Du, Z.; He, Z.; Fan, J.; Huo, Y.; He, B.; Wang, Y.; Sun, Q.; Niu, W.; Zhao, W.; Zhao, L.; Cao, P.; Cao, K.; Xia, D.; Yuan, Q.; Liang, X.; Jiang, H.; Gong, Y.; Gao X. *Nano Today*, **2022**,**47**: 101686.

Functional lipidomics revealed early sulfatide depletion and its sequela in Alzheimer's disease

Xianlin Han

Barshop Institute for Longevity and Aging Studies
UT Health San Antonio, San Antonio TX USA

ABSTRACT: We and many other laboratories have previously revealed that brain sulfatide content is specifically and dramatically reduced at the earliest clinically recognizable stages of Alzheimer's disease (AD) and in all AD mouse models examined by using lipidomics (e.g., PMID: 12358786; PMID: 12501252; PMID: 18762354). Sulfatide, a class of sphingolipids, is a major lipid component in the nervous system, predominantly present in the extracellular leaflet of myelin sheath, and specifically synthesized by cerebroside sulfotransferase (CST) in oligodendrocytes in the brain. Our recent studies using an adult-onset sulfatide-deficit mouse model have uncovered that brain sulfatide reduction is sufficient to activate disease-associated microglia and astrocytes, leading to chronic AD-like neuroinflammation and cognitive impairment (PMID: 34526055). We also demonstrated that adult-onset sulfatide deficiency led to many other AD-like pathologies, including brain ventricular enlargement, bladder enlargement, and marked metabolic disruption in a sex-dependent manner using a functional lipidomics approach (PMID: 36613677; PMID: 37445661; PMID: 37239102; PMID: 37478300; doi.org/10.1002/glia.24423). We believe CNS sulfatide deficiency plays a crucial role in AD pathogenesis and functional lipidomics should allow us to unravel the molecular mechanisms leading to AD-like pathologies.

KEY WORDS: Function lipidomics, Alzheimer's disease, myelin lipids, sulfatide.

REFERENCES

1. S. Qiu, J. P. Palavicini, J. Wang, N. S. Gonzalez, S. He, E. Dustin, C. Zou, L. Ding, A. Bhattacharjee, C. E. van Skike, V. Galvan, J. L. Dupree, and X. Han, *Mol. Neurodegener.* **2021**, 16, 64.
2. J. P. Palavicini, L. Ding, M. Pan, S. Qiu, H. Wang, Q. Shen, J. L. Dupree, and X. Han, *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 233.
3. E. Dustin, A. R. McQuiston, K. Honke, J. P. Palavicini, X. Han, and J. L. Dupree, *Glia* **2023**, 71, 2285-2303.
4. S. He, S. Qiu, M. Pan, J. P. Palavicini, H. Wang, X. Li, A. Bhattacharjee, S. Barannikov, K. F. Bieniek, J. L. Dupree, and X. Han, *Clin. Trans. Med.* **2023**, Doi:10.1002/ctm2.1332.

基于质谱的细胞表面功能位点发现新方法

陆豪杰*

复旦大学化学系/生物医学研究院和卫健委糖复合物重点实验室, 上海市东安路 131 号,
20032

细胞表面蛋白质组是一类特殊的蛋白质, 介导细胞与周围环境之间的广泛通信, 直接参与许多重要的生物学过程, 比如细胞间相互作用、信号转导、细胞粘附和蛋白质运输等[1]。细胞表面蛋白质可以用来区分细胞表型和疾病状态, 并可以作为各种类型疾病的生物标志物和药物靶标, 目前 FDA 批准的小分子药物中, 约 70% 是以细胞表面蛋白质为靶标的。因此, 对细胞表面蛋白质组的深入研究具有重要意义, 但由于其低丰度和疏水性的固有特征, 直接检测分析存在较大的困难[2,3]。

最近, 针对细胞表面氨基酸功能位点的发现, 我们发展了靶向细胞表面赖氨酸的标记策略, 开发了可以和细胞表面赖氨酸特异性, 快速反应的小分子探针, 对于活细胞赖氨酸的标记反应可以在10分钟以内完成, 且细胞表面蛋白富集选择性近90%。随后, 我们结合化学蛋白质组学技术对细胞表面蛋白质组进行了富集鉴定、定量和赖氨酸功能性研究, 我们报道了迄今最大规模的细胞表面赖氨酸残基反应性的数据集, 包括2639个细胞表面的赖氨酸残基, 并在其中发现了数百个高反应性的功能赖氨酸残基。我们进一步验证了酪氨酸激酶样孤儿受体2 (ROR2) 和内皮素 (ENG/CD105) 上的赖氨酸残基K382和K285的高反应性, 发现它们均位于蛋白质复合物共晶结构中的蛋白质相互作用界面, 为共价药物或抑制剂的设计和开发提供了有价值的见解[4]。

关键词: 生物质谱; 蛋白质组学; 活细胞标记; 功能位点

参考文献

- 1 Ferguson, ID ; Patiño-Escobar, B; Tuomivaara, ST ; et al. Nat Commun. 2022,13(1):4121.
2. Li, JF; Han, S ; Li, HJ; et al. Cell, 2020180(2):373-386
3. Jiang, QQ; Wang, H; Qiao, ZC; et al. Chem Sci, 2023,14(42):11727-11736.
4. Wang, T; Ma SY; Guang HJ; et al. Nat Comun, 2024, DOI:10.1038/s41467-024-47033-w

基于深度学习的质谱数据解析及其在蛋白质组学中的应用

乔亮*

复旦大学化学系, 上海市淞沪路 2005 号, 200438

近年来, 深度学习已经被广泛用于多个领域并吸引了广泛的关注。深度学习能够学习目标物的不同表示并从大型数据集中识别复杂模式。深度学习也同样被广泛用于质谱数据解析, 包括信号和噪音的识别、分子二级谱图的预测、色谱保留时间的预测等, 显著促进了质谱数据的解析能力。

随着蛋白质组学技术的快速发展, 大量质谱数据的积累为深度学习技术在蛋白质组数据分析问题上的应用提供了可能。2020 年, 我们发展了基于深度学习的数据非依赖采集模式 (DIA) 蛋白质组数据解析的新算法 DeepDIA, 设计了基于卷积神经网络和循环神经网络的深度学习模型来预测肽段的二级质谱图 (MS/MS) 和归一化保留时间 (iRT), 还设计了预测肽段在质谱中的可检测性的深度学习模型, 从而可以直接由蛋白质序列出发利用计算机模拟构建参考谱图库; 最终实现了完全不需要数据依赖采集模式 (DDA) 实验, 从公共蛋白质组数据库出发的 DIA 数据直接解析, 且鉴定、定量到的蛋白数多于 DDA 建库所得到的结果。

2023 年, 我们采用一种预训练的 Transformer 模型 (BERT) 进而实现了磷酸化肽段二级谱图的精准预测并将预测谱图用于磷酸化位点定位评估。我们首先预测了目标肽段和诱饵肽段的二级质谱图, 并与实验谱图进行比较计算余弦相似度, 对于每一张谱图计算余弦相似度差值, 利于目标肽段和诱饵肽段的余弦相似度差值分布进行 FLR 评估。DeepFLR 不仅可以准确预测磷酸化肽段质谱, 同时还可以精确估计位点定位错误率。

最近, 我们提出了 DeepGP, 一个基于 Transformer 和图神经网络 (GNN) 的混合深度学习框架, 用于预测糖肽的 MS/MS 和保留时间。我们通过对 DeepGP 在合成和生物样本数据集上的综合基准测试, 验证了其在区分相似糖型方面的有效性。更进一步的, 我们证实了采用 DeepGP 预测谱图可以在缺乏诊断离子的前提下实现相近糖型的区分。我们还证明了 DeepGP 结合数据库搜索可以显著提高糖肽的检测灵敏度。

综上, 深度学习预测谱图已经在蛋白质组和后修饰蛋白质组研究中展现出了有力的实用效果, 有望在不久的将来全面提升蛋白质组数据解析能力。

关键词: 质谱数据解析; 深度学习; 蛋白质组; 磷酸化蛋白; 糖基化蛋白

参考文献

1. Yang, Y.; Liu, X.; Shen, C.; Lin, Y.; Yang, P.; Qiao, L. *Nature Communications*, **2020**, **11**: 146
2. Zong, Y.; Wang, Y.; Yang, Y.; Zhao, D.; Wang, X.; Shen, C.; Qiao, L. *Nature Communications*, **2023**, **14**, 2269
3. Yang, Y.; Yan, G.; Kong, S.; Wu, M.; Yang, P.; Cao, W.; Qiao, L. *Nature Communications*, **2021**, **12**: 6073

RNA 寡聚核苷酸的质谱分析

孙瑞祥*, 左美晴, 宋歌, 董梦秋
北京生命科学研究所, 北京, 102206

随着检测分析技术的日新月异与科学家们对研究问题的深耕细作, 人们逐渐认识到 RNA 分子在生命科学中扮演的角色不仅仅是遗传信息的传递者, 它在基因的表达调控、生长发育、疾病的发生和诊治, 以及药物开发等方面都发挥着十分重要的作用。如果说 DNA 是一场生命交响乐的乐谱, 那么 RNA 就是将乐谱转化为乐曲的“指挥家”, 它指挥操控着细胞中的各种组件, 奏出一曲五彩斑斓的和谐生命乐章。特别是在最近十年内, 表观转录组学 (Epitranscriptomics) 的兴起, 以及 mRNA 疫苗的研发都极大推动了对 RNA 修饰的检测分析需求。质谱技术 (Mass spectrometry) 在 RNA 分析中也因此发挥着越来越重要的作用, 特别是在多序列鉴定、修饰定位, 以及定量等方面都具有无可比拟的潜力优势。然而, 目前人们对于 RNA 的串联质谱碎裂行为还掌握很少, 针对此问题, 本报告将着重介绍我们课题组最近几年在 RNA 寡聚核苷酸的质谱碎裂行为发现上的研究成果, 包括最常用的 CID/HCD 谱图分析, 测序离子与碱基丢失离子的特征, 以及端部基团对碎裂行为的影响等内容, 通过这些研究, 我们期望能够开发出高通量的 RNA 质谱分析系统, 实现自动化的 RNA 及其修饰质谱分析。

关键词: RNA Oligonucleotides, Collision-Induced Dissociation, Higher-energy Collisional Dissociation, Fragmentation Behaviors, Cyanate Anion, Dehydrated Pyrophosphate Anion

参考文献

1. Sun, R. X., Zuo, M. Q., Zhang, J. S., Dong, M. Q. (2023). Charge-State-Dependent Collision-Induced Dissociation Behaviors of RNA Oligonucleotides via High-Resolution Mass Spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 34(8), 1598-1608.
2. Zuo, M. Q., Song, G., Dong, M. Q., Sun, R. X. (2024). Effect of the terminal phosphate group on negative-ion CID/HCD fragmentation behaviors of RNA oligonucleotides, *Biorxiv preprint*, doi: <https://doi.org/10.1101/2024.03.05.583607>
3. Huang, T. Y., Kharlamova, A., Liu, J., & McLuckey, S. A. (2008). Ion trap collision-induced dissociation of multiply deprotonated RNA: c/y-ions versus (aB)/w-ions. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 19, 1832-1840.

应用于高异质性蛋白结构分析的超分辨非变性质谱

来天成¹, 黄岩谊¹, 王冠博^{1,*}

1. 北京大学生物医学前沿创新中心

膜蛋白及血浆蛋白常包含高度糖基化修饰, 呈现高异质性, 导致其完整蛋白质谱信号高度卷积而难以解析。糖基含量及糖基化位点数量的增加、糖残基特征分子量数值及其组合数的增多均会导致完整糖蛋白质谱信号的价态分辨和蛋白型分辨严重降低。这不仅影响完整糖蛋白价态及分子量测定的可靠性甚至可行性, 也使具有蛋白型分辨能力的结合关系分析难以实现。这一问题严重制约完整蛋白质谱的应用范围, 以及对天然蛋白多层级结构和相互作用的分析能力。尽管以往基于有限价态还原 (limited charge reduction) [1] 及电荷检测质谱 (CDMS) [2] 开发的方法可在一定范围内解决价态和分子量测定问题, 但均难以提供充分的信号分辨用以区分共存的蛋白型。理论上如能实现完整糖蛋白的同位素分辨, 则可同时测定价态和糖基分子量; 但现有方法均难以提供大型高异质性完整糖蛋白的同位素分辨信号。我们基于轨道阱质谱仪开发了一种超分辨质谱方法, 可通过特殊的进样形式和信号采集模式, 针对检测范围全域的离子信号实现超过仪器分辨能力一个数量级以上的分辨率, 从而实现大型高异质性完整糖蛋白的同位素级别信号分辨。利用团队自研的信号处理算法, 这些超分辨信号可转化为蛋白型分布图, 进而解决高异质性糖蛋白的相互作用分析问题。我们已针对糖基化位点多达数十个的复杂糖蛋白体系实现了蛋白型分辨测定, 并将该技术应用于膜蛋白相互作用研究中。

关键词: 非变性质谱; 糖蛋白; 超分辨; 蛋白质复合物; 蛋白相互作用.

参考文献

1. Q. Chen, R. Dai, X. Yao, L. Chaihu, W. Tong, Y. Huang, G. Wang, *Anal. Chem.*, **2022**, 94, 13869-13878.
2. T. P. Wörner, J. Snijder, A. Bennett, M. Agbandje-McKenna, A. A. Makarov, A. J. R. Heck, *Nat. Methods*, **2020**, 17, 395-398.

Mass Spectrometry-based Metabolomics in Searching for Gut Microbial Metabolic Products in the Protection against Obesity

Cheng-Chih Richard Hsu

Department of Chemistry, National Taiwan University, Taipei 10617, Taiwan

ABSTRACT: Gut microbiota has been largely found to be associated with obesity and the related metabolic disorders. A number of gut bacteria, such as Bifidobacterium, Lactobacillus, Akkermansia, and Clostridia have been found to play crucial roles in the protection against obesity. Here we show that the Bifidobacterium could inhibit the high fat diet-induced obesity in C57BL/6 mice by synthesizing compound X from an amino acid. Fecal metabolite extracts from germ-free mice colonized with Bifidobacterium showed inhibitory effects on lipid accumulation in HepG2 cells, and the level of compound X was elevated in the mouse feces. Furthermore, colonization of specific-pathogen-free (SPF) mice with Bifidobacterium. longum. subsp. longum BCRC12585 could suppress body weight gain. Using isotope tracing and whole-genome analysis, we found that compound X could be synthesized by Bifidobacterium using an amino acid as the precursor. Finally, we found that both BCRC12585 colonization and compound X gavage could elevate bile acid production and modulate the bile-acid targeted pathways, which may explain the mechanism through which compound X protects against obesity.

In this lecture we will also highlight some of our research progress, including 1) metabolomic insight into nematode-trapping fungi during Predator–Prey Interaction; 2) paper-based DART-MS rapid quantification for microbial short-chain fatty acids; 3) molecular networking strategy for microbial cholic acid derivatives; 4) automatic platform for bacterial peptidoglycan profiling.

Low molecular weight fucoidan ameliorates radiation-induced skin fibrosis by regulating tight junction and cytoskeletal pathways

Pang-Hung Hsu^{1,*}

1. Department of Bioscience and Biotechnology, National Taiwan Ocean University, Keelung 202, Taiwan

ABSTRACT: Radiotherapy commonly causes adverse skin reactions including erythema, scaling, hair loss, ulcers, atrophy and fibrosis. This study explored the protective effects and mechanisms of low molecular weight fucoidan (LMF), extracted from brown seaweed, against radiation-induced skin fibrosis in a rat model. Rats were locally irradiated on the hindlimb with 40 Gy, with or without topical application of 150 mg/ml LMF once daily for 90 days. LMF significantly improved radiation-induced weight loss, skin damage, hindlimb contracture and hair follicle loss over 90 days. Histology showed LMF also reduced epidermal/dermal thickening and inflammatory cell infiltration induced by radiation. In addition, LMF treatment suppressed elevation of the fibrosis markers TGF- β 1 and collagen-I in irradiated skin tissues. To reveal the underlying molecular mechanisms, quantitative proteomics analysis identified 4625 proteins in irradiated skin, with or without LMF treatment. 233 proteins increased after radiation but decreased with LMF were further analyzed by bioinformatics. Degranulation-related functions of neutrophils/macrophages were most enhanced by radiation but suppressed by LMF. Additionally, 22 functions related to cell-to-cell signaling, cellular assembly and movement were radiation-activated and LMF-inhibited. Four interactive proteins - β -actin (Actb), ezrin (Ezr), moesin (Msn) and cell division cycle 42 (Cdc42) - were central nodes in protein-protein interaction networks regulating the actin cytoskeleton and tight junction pathways. These proteins were verified as responding simultaneously to fibrosis induction by TGF- β 1 in vitro, and reduction by LMF, suggesting their potential as multi-indicators in irradiation-induced skin fibrosis and recovery after LMF treatment. In conclusion, topical LMF ameliorated acute inflammation and chronic fibrosis in irradiated rat skin. The regulation of tight junction and cytoskeletal pathways, mediated by Actb, Ezr, Msn and Cdc42, contributes importantly to LMF's anti-fibrotic effects. These proteins may serve as biomarkers and therapeutic targets in radiation skin injury.

KEY WORDS: Fucoidan, Radiodermatitis, Skin fibrosis, Proteomics, Tight junctions.

REFERENCES

1. P.-H. Hsu, Y.-H. Chen, P.-I. Huang, P.-A. Hwang, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **2022**, 113417.

Discovery of biomarkers for equine doping control by label-free proteomics

Hiu Wing Cheung^{*}, Kin-Sing Wong^{*}, Ning Sum To, Jimmy C. L. Tam, Terence S. M. Wan,
Emmie N. M. Ho^{*}

Racing Laboratory, The Hong Kong Jockey Club, Sha Tin Racecourse, Sha Tin, N. T., Hong Kong, China

ABSTRACT: Doping control is key to maintaining the integrity of horseracing and equestrian sports. It is challenging especially due to the rapid emergence of new prohibited substances and prohibited practices that encompass a diverse variety of chemicals and processes, and often necessitate the development and implementation of new detection methods¹. Besides the conventional direct testing of prohibited substances and their metabolites in biological samples such as urine, blood and hair, the monitoring the biomarkers associated with the effects of prohibited substances and practices may provide a complementary approach *via* indirect detection to enhance doping control². This holds the promise of efficiently controlling the use of different prohibited substances and practices that produce a similar effect.

Among different OMICS approaches, our laboratory has applied label-free proteomics to discover plasma protein biomarkers in Thoroughbred horses administered with different prohibited substances, including krypton gas (an erythropoiesis-stimulating agent) and RAD140 (an anabolic agent known as a selective androgen receptor modulator, SARM)³⁻⁵. Tryptic peptides were obtained from plasma samples collected before and after treatment and analysed by nano-flow ultra-high-performance liquid chromatography-high resolution tandem mass spectrometry (nano-UHPLC-MS/HRMS) using data-independent acquisition (DIA). Multivariate data analysis using orthogonal projection on latent structure-discriminant analysis (OPLS-DA) was performed with the SIMCA software. To enhance the detection of more proteins, various plasma fractionation approaches and the use of narrow precursor mass ranges in DIA have been evaluated.

Multivariate data analyses have identified significant changes in a biomarkers profile comprising transferrin receptor (TFR1) and several other proteins in plasma from horses having inhaled krypton. Significant changes in clusterin (CLU) and some other proteins in plasma were observed from horses having been administered RAD140. The trained models have allowed the prediction of control and treated samples based on plasma proteome monitoring. Tandem fractionations of equine plasma with octanoic acid precipitation followed by solid phase extraction with C4 cartridges increased the number of proteins recovered and identified, including those initially with low abundance. Twenty plasma proteins have been found to be associated with normal physiological changes after intensive exercise, like racing. The consideration of confounding factors is essential to validate the list of biomarkers for doping control.

Our laboratory has described the first use of label-free proteomics and has successfully identified plasma protein biomarkers associated with the erythropoiesis-stimulating effect or the anabolic effect in horses. This enhanced method has enabled a deeper profiling of the equine plasma proteome. The results have laid a foundation for evaluating the applicability of monitoring plasma protein biomarkers for the doping control of other prohibited substances and practices.

KEYWORDS: equine doping control, doping in sports, proteomics, biomarkers, DIA
tony.hw.cheung@hkjc.org.hk, +852 70721328, +86 137 2897 4664

REFERENCES

1. J. K. Y. Wong and T. S. M. Wan, *Vet. J.*, **2014**, 200, 8-16.
2. C. Reichel, *Forensic Sci. Int.*, **2011**, 213, 20-34.
3. K. S. Wong, H. W. Cheung, T. L. S. Choi, W. H. Kwok, P. Curl, S. C. Mechie, A. Prabhu, T. S. M. Wan and E. N. M. Ho, *J. Proteome Res.*, **2020**, 19, 1196-1208.
4. H. W. Cheung, K. S. Wong, N. S. To, A. J. Bond, A. F. Farrington, A. Prabhu, P. Curl, T. S. M. Wan and E. N. M. Ho, *Drug Test. Anal.*, **2021**, 13, 1034-1047.
5. H. W. Cheung, K. S. Wong, N. S. To, T. S. M. Wan and E. N. M. Ho, *Drug Test. Anal.*, **2024**, <https://doi.org/10.1002/dta.3606>, in press.

蛋白质酪氨酸硝化的基本特性及其特异性和机理 表征

Yinan Li^a, Kenny Lun-King Yin^a, Justin Kai-Chi Lau^b, Jonathan Martens^c, Jos Oomens^c, Alan C. Hopkinson^b, Ivan K. Chu^{*a}

^aDepartment of Chemistry, The University of Hong Kong, Hong Kong, China

^bCentre for Research in Mass Spectrometry, York University, Toronto, Canada

^cFELIX Laboratory, Radboud University, Nijmegen, The Netherlands

在炎症过程中，自由基介导的反应改变了蛋白质的功能，这些反应扰乱了细胞活动。自由基介导的蛋白质酪氨酸硝化是硝化应激的标志，现在被认为是每一种主要人类疾病中普遍存在的病理过程。令人惊讶的是，酪氨酸硝化是一种高度位点特异性的反应，它主要攻击体内少数几种蛋白质中的特定酪氨酸残基。由于涉及多个自由基重排步骤的复杂排列，解析自由基介导的硝化的位点特异性仍是一项艰巨的任务。通过氢原子转移形成稳定的苯氧基自由基所需的具体结构特征尚不清楚。

我们的初步数据和近期发表的论文显示，自由基介导的酪氨酸硝化涉及酪氨酸含量反应中心的稳定苯氧基自由基。重要的是，这种苯氧基自由基中间体可以通过以下两种方式形成：a) 在接近过渡态结构的地方；或者 b) 通过可达到的异构化障碍 (<30 kcal/mol) 的多个长距离自由基转移步骤通过氢原子转移在远端形成。我们使用了最先进的系统性地阐明了这些对人类疾病至关重要的具有挑战性的反应性异构中间体。具体而言，我们已经表征了：

a) 初始自由基结构及其后续中间体如何促进苯氧基自由基形成的结构倾向；

b) 酪氨酸含量肽自由基阳离子(M^{•+})的结构和电子变化如何影响异构酪氨酸含量肽自由基形成的机理和热力学。

关键词：蛋白质硝化；硝化应激机理；酪氨酸硝化特异性；苯氧基自由基中间体；肽自由基阳离子

参考文献：

1. Pacher, P.; Beckman, J. S.; Liaudet, L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological reviews* **2007**, 87 (1), 315;
2. Lai, C. K.; Tang, W. K.; Siu, C. K.; Chu, I. K. Evidence for the prerequisite formation of phenoxyl radicals in radical-mediated peptide tyrosine nitration in vacuo. *Chemistry—A European Journal* **2020**, 26 (1), 331;
3. Chu, I. K.; Zhao, J.; Xu, M.; Siu, S. O.; Hopkinson, A. C.; Siu, K. M. Are the radical centers in peptide radical cations mobile? The generation, tautomerism, and dissociation of isomeric α -carbon-centered triglycine radical cations in the gas phase. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130 (25), 7862;
4. Quan Q, Szeto SSW, Law CH, Zhang Z, Wang Y, Chu, I. K. Fully automated multidimensional reversed-phase liquid chromatography with tandem anion/cation exchange columns for simultaneous global endogenous tyrosine nitration detection, integral membrane protein characterization, and quantitative proteomics mapping in cerebral infarcts. *Anal Chem.* **2015**, 87, 10015;
5. Dong, N. P.; Spencer, M. D.; Quan, Q; Le Blanc, J. C. Y.; Feng, J. W; Li, M. Z; Siu, K. W. M.; Chu, I. K. rPTMDetermine: A Fully Automated Methodology for Endogenous Tyrosine Nitration Validation, Site-Localization, and Beyond, *Anal. Chem.* **2020**, 92, 15, 10768.

Progress in the Use of Liquid Microjunction-Surface Sampling Probe (LMJ-SSP) Mass Spectrometry for Analysis of Biological Samples

Tak Wah Dominic Chan^{1,*}, Tin Yi Liu¹, Danna Hu¹, Xiangfeng Chen²

1. Department of Chemistry, The Chinese University of Hong Kong, HKSAR, P.R. China
2. School of Pharmaceutical Sciences, Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences), Jinan, Shandong, P.R. China

ABSTRACT: Liquid microjunction-surface sampling probe (lmj-ssp) (also known as nanoDESI) is a versatile ESI-based spray ionization method. It has been used as an effective ion source for mass spectrometry imaging. The primary aim of this work is to develop a high-throughput sampling platform based on the lmj-ssp analysis of an array of sample spots for hydrogen-deuterium exchange mass spectrometry. A number of practical challenges were encountered, including the protein oxidation during sample preparation and the loss of deuterium labels during droplet evaporation. Unexpected protein oxidation was not caused by solution-phase electrochemical reactions nor gas-phase corona discharges. Using the lmj-ssp, the unexpected protein oxidation was attributed to the contact electrification¹ between the aqueous droplet and the teflon substrate.² The loss of D-labels from the deuteriated proteins/peptides upon droplet drying was monitored by a plot of the deuteriated level versus droplet drying time. It was concluded that the loss of D-labels was caused by a progressive change in the droplet composition. The percentage of H₂O in the droplet is increased continuously through the dynamic exchange of atmospheric water vapor (H₂O) and the water molecules in the surface of the droplet (D₂O and H₂O).³ From the time-resolved plots, it was also noticed that the deuteriated peptides in millimeter droplet has a lower D-to-H exchange rate as compared to that in the bulk solution. A model based on partial solvation of the deuteriated peptide at the liquid-air interface was proposed to explain the retarded back-exchange. A novel sample preparation based on millimeter water-in-oil droplet was developed to prevent protein oxidation and condensation of atmospheric water vapor and yet retain the retardation of back-exchange property.⁴ With the unique characteristics of lmj-ssp, the digests of deuteriated protein in millimeter water-in-oil droplet could be analyzed directly. This HDX platform was used to identify the differences between commercial and fresh hemoglobin samples. The findings of this study correlate well with the corresponding native mass spectrometry analysis of these samples after exhaustive sample purification processes.

KEYWORDS: LMJ-SSP, Protein Oxidation, Millimeter water-in-oil droplet, HDX, Hemoglobin

REFERENCES

1. Lin, S.; Chen, X.; Wang, Z. L. *Chem. Rev.* **2021**, 122(5), 5209–5232.
2. T.-Y. Lui, X. Chen, S. Zhang, D. Hu, T.-W.D. Chan, *Anal. Chem.*, **2023**, 95, 9060-9067.
3. Im, J. H., Jeong, L., Crha, J., Trtik, P., Jeong, J. *Matter*, **2021**, 4, 2083–2096.
4. T.-Y. Lui, X. Chen, S. Zhang, D. Hu, T.-W.D. Chan, *Analyst*, **2024**, accepted.

Development and validation of a novel workflow of integrated nontargeted metabolomics and lipidomics for comparative analysis of maternal and umbilical cord blood metabolome

Wenjie Wu ^{a,b}, Ke Wang ^{a,b,c}, Jianing Liu ^{a,c}, Pui-Kin So ^e, Ting-Fan Leung ^{d,f}, Man-sau Wong ^{a,b,c}, Danyue Zhao ^{a,b,c*}

^aDepartment of Food Science and Nutrition, The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong, China

^bCentre for Eye and Vision Research (CEVR), 17W Hong Kong Science Park, Hong Kong, China

^cResearch Institute for Future Food, The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong, China

^dDepartment of Paediatrics, The Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Shatin, Hong Kong SAR, China

^eUniversity Research Facility in Life Sciences, The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong

^fHong Kong Hub of Paediatric Excellence, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong SAR, China

ABSTRACT: Mass spectrometry (MS)-based nontargeted metabolomics has been extensively employed as a powerful tool for holistic mechanistic investigation of biological events and for research hypothesis generation. However, the coverage of the less abundant polar metabolites can be severely compromised by the co-eluted highly abundant lipid species and other impurities. Generally, to recover polar metabolites and non-polar lipids, two individual aliquots of biosample and time-consuming clean-up processes are needed. In the present study, we proposed a novel high-throughput pre-treatment strategy for integrated nontargeted metabolomics and lipidomics study employing the enhanced matrix removal (EMR)-lipid sorbent in 96-well plate and UHPLC-HRMS. Using the EMR-lipid sorbent, protein precipitation, metabolite extraction and lipid isolation can be achieved in sequence with significantly reduced sample amount and less organic solvent used prior to UHPLC-HRMS analysis. The workflow was developed and optimized using a metabolite cluster, which covers the representative endogenous metabolites in human. Serum specimens from healthy human subjects spiked with isotope-labelled internal standards were used for method validation. Validation results demonstrate that the proposed method was satisfactory in terms of extraction efficiency, accuracy, precision, repeatability and calibration linearity. The method was further applied to the profiling of maternal and umbilical cord-blood serum metabolome leveraging three different UHPLC columns, enabling the identification of *ca.* 1500 metabolites with *ca.* 550 shared across maternal and cord-blood sera. Among them, the shared lipids mainly belong to phosphatidylcholine (PC), sphingomyelin (SM) and lysophosphatidylcholine (LPC), while the shared small metabolites mainly include carboxylic acids and derivatives, fatty acyls, and organooxygen compounds. Compared with the conventional workflow, our new method largely recapitulates the metabolite profile, and additionally revealed new mass spectral features. The large number of shared metabolites implies the potential influence of maternal metabolic activities on fetal metabolic programming. In sum, this novel strategy allows for more efficient sample preparation with lower sample amount needed, more comprehensive MS data acquisition and compound identification, and can be applied in preclinical and clinical research to gain valuable insights into the metabolic changes in individuals.

Email: daisydy.zhao@polyu.edu.hk

Data Storage and Retrieval with Amino Acid Sequences and Tandem Mass Spectrometry Sequencing

Zhongping Yao*

Department of Applied Biology and Chemical Technology, The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong, China

ABSTRACT: The exponential increasing of data requires new methods for data storage, and data storage in molecules is an attractive solution for this. Herein, we report the use of amino acid sequences for data storage, a new method that can offer high durability and high storage capacity for data storage. In this method, by assigning amino acids to represent specific bit sequences, digital data can be converted and stored into amino acid sequences, which can be sequenced by techniques such as tandem mass spectrometry (MS/MS) for data retrieval. We have demonstrated the feasibility of this method by successfully storing and retrieving a text file and a music file with 40 and 511 18-mer synthetic peptides respectively.¹ More recently, we developed proteins that were *de novo* designed and expressed via *E. Coli* for data storage, and retrieved data with tryptic digestion followed by LC-MS/MS analysis. These methods for the first time couples data storage with proteomics, and create new possibilities for these fields.

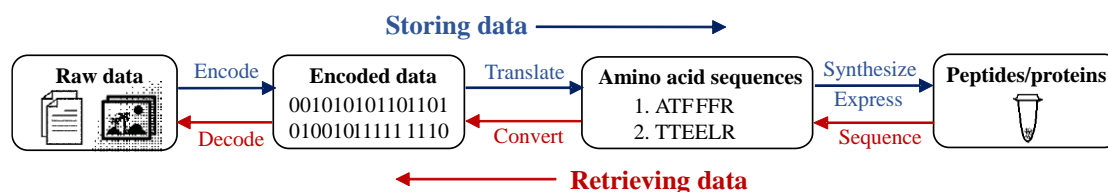


Figure 1. The process of data storage and retrieval using peptides and proteins

This work was supported by Hong Kong Research Grants Council Research Impact Fund (Grant No. R5013-19).

KEYWORDS: Data storage, data retrieval, peptides, proteins, tandem mass spectrometry.

REFERENCE:

1. C. C. A. Ng, W. M. Tam, H. D. Yin, Q. Wu, P. K. So, M. Y. M. Wong, F. C. M. Lau and Z. P. Yao, *Nat. Commun.* 2021, 12, 4242.

应用液相-质谱研究蛋白-RNA 的相互作用

张亮

香港城市大学 生物医学系

我们的研究集中于探讨蛋白质组学和系统生物学的交叉领域，重点关注健康和疾病生物学中的信号机制。具体来讲，我们使用近距离标记与液相-质谱和定量蛋白质组学相结合，以发现和验证分子相互作用、翻译后修饰以及疾病生物标志物。

揭示与长链非编码 RNA (lncRNA) 相关的蛋白质网络对于理解 lncRNA 的功能机制至关重要。目前，常用的鉴定 lncRNA 结合蛋白的方法要么依赖于交联介导的复合物共沉淀，要么需要进行大量的分子工程，从而导致细胞环境丧失和捕获效率降低等缺点。我们开发了 CRISPR 辅助 RNA-蛋白质相互作用检测 (CARPID) 技术，利用 CRISPR/CasRx 基于 RNA 的靶向和近距离标记来在原生细胞环境中鉴定特定 lncRNA 的结合蛋白。应用于核 lncRNA XIST，CARPID 可可靠地捕获其已知相互作用蛋白的列表。值得注意的是，我们还发现了多个新的 XIST 结合蛋白，包括转录起始因子 TAF15 和 ISWI 染色质重塑因子 SNF2L，它们在 X-失活中显示出不同的活性。此外，我们将 CARPID 推广到探索与肿瘤相关的 lncRNA DANCR 的结合蛋白，并有趣地发现与细胞外囊泡相关的蛋白质富集，暗示了其在循环中存在的途径。我们将继续将 CARPID 与其他最先进的方法相结合，以研究细胞内蛋白质-RNA 相互作用的时空模式

Proteogenomic analysis reveals molecular biomarkers of TDP-43 mislocalization in FTD/ALS

Sahba Seddighi^{1,2}, Colleen Bereda¹, Anna- Leigh Brown³, Oscar G. Wilkins³, Mercedes Prudencio⁴, Pietro Fratta³, Leonard Petrucelli⁴, Michael E. Ward^{1,2*}, Yue Andy Qi^{1*}

1. Center for Alzheimer's and Related Dementias (CARD), National Institute on Aging and National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

3. UCL Queen Square Motor Neuron Disease Centre, Department of Neuromuscular Diseases, UCL Queen Square Institute of Neurology, UCL, London, UK.

4. Department of Neuroscience, Mayo clinic, Jacksonville, FL, USA

ABSTRACT: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD) are adult-onset neurodegenerative diseases genetically and pathologically linked to the mislocalization of a RNA binding protein, TDP-43. Nuclear loss of TDP-43 leads to transcript mis-splicing and results in the inclusion of cryptic exons, where the exons appear in the intronic regions. These non-canonical insertions may severely alter cellular processes via early degradation of corresponding mRNAs. We first demonstrated that TDP-43 pathology induces cryptic exons in an ALS/FTD risk gene *UNC13A* in the human brain. Importantly, we observed strong correlation of TDP-43 knockdown level and *UNC13A* protein expression in proteomics study in the human induced pluripotent stem cells (iPSC)-derived neurons using CRISPR-based gene editing [1, 2]. Yet, there is no clear evidence showing the cryptic exons encoded *de novo* proteins in loss of function of TDP-43. Herein, we show cryptic exons generate *de novo* proteins in both cellular models and disease samples. Specifically, we coordinated transcriptomic and proteomic studies of TDP-43 knockdown in iPSC-derived neurons to map peptides to precise cryptic exon coordinates using a fully automated proteogenomic approach we developed [3]. Based on the cryptic exons encoded *de novo* proteins identified in our iPSC models, we accurately matched these *de novo* proteins expressed in the human brain tissue from ALS/FTD patients. Lastly, we developed a high throughput targeted proteomic assay of two cryptic peptides on a triple quadrupole mass spectrometer in neat cerebrospinal fluid, which can be used as a “off-the-shelf” approach in clinic. Inclusion of cryptic exons also influenced the affected proteins' interactomes, likely prompting a change in function. Our evidence of specific cryptic exon translation downstream of TDP-43 dysfunction is critical to understanding the pathophysiology of ALS/FTD and introduces advanced strategies for future biomarker development [4].

KEY WORDS: Neurodegeneration, proteomics, cryptic exon, TDP-43

REFERENCES

1. Koike, Y., et al., *TDP-43 and other hnRNPs regulate cryptic exon inclusion of a key ALS/FTD risk gene, UNC13A*. PLoS Biol, 2023. **21**(3): p. e3002028.
2. Brown, A.L., et al., *TDP-43 loss and ALS-risk SNPs drive mis-splicing and depletion of UNC13A*. Nature, 2022. **603**(7899): p. 131-137.

-
3. Reilly, L., et al., *A fully automated FAIMS-DIA mass spectrometry-based proteomic pipeline*. Cell Rep Methods, 2023. **3**(10): p. 100593.
 4. Seddighi, S., et al., *Mis-spliced transcripts generate de novo proteins in TDP-43-related ALS/FTD*. Sci Transl Med, 2024. **16**(734): p. eadg7162.

Advancing top-down proteomics using capillary electrophoresis-mass spectrometry

Dr. Liangliang Sun^{1,*}

Associate Professor, Department of Chemistry, Michigan State University 578 S Shaw Lane,
East Lansing, MI 48824; Email: lsun@chemistry.msu.edu

ABSTRACT: The Human Proteoform Project aims to create a human proteoform atlas via mass spectrometry (MS)-based top-down proteomics (TDP). [1] Proteoforms from the same gene can have divergent biological functions. [2] The human proteoform atlas will be the foundation to delineate the roles played by proteins in modulating cellular processes and disease progression. The Sun group focuses on advancing TDP towards the human proteoform atlas using capillary electrophoresis-mass spectrometry (CE-MS). We performed the first TDP study of a pair of isogenic human nonmetastatic and metastatic colorectal cancer (CRC) cell lines (SW480 and SW620) using CE-MS/MS. [3] We identified 23,622 proteoforms of over 2000 genes from the two cell lines, representing nearly fivefold improvement in the number of proteoform identifications compared to previous TDP datasets of human cancer cells. We revealed substantial transformation of CRC cells in proteoforms after metastasis. We developed a CE-ion mobility spectrometry (IMS)-MS/MS technique for online multi-dimensional separation of proteoforms for the first time and showed that the technique could substantially improve the identification of large proteoforms (>30 kDa) in complex samples. [4] In this talk, some of the most recent work about TDP of large proteins and protein complexes using CE-MS will be introduced. Additionally, application of TDP to better our understanding of nanoparticle protein corona and using nanoparticle protein corona as a novel methodology for boosting proteome coverage from TDP will be discussed.

KEY WORDS: Human Proteoform Project, top-down proteomics, capillary electrophoresis-mass spectrometry, nanoparticle protein corona

REFERENCES

1. Smith LM, Agar JN, Chamot-Rooke J, Danis PO, Ge Y, Loo JA, Paša-Tolić L, Tsybin YO, Kelleher NL; Consortium for Top-Down Proteomics. *Sci Adv.* 2021 Nov 12;7(46):eabk0734.
2. Lloyd MS, Kelleher N L. *Science.* 2018 Mar 9;359(6380):1106-1107.
3. McCool EN, Xu T, Chen W, Beller NC, Nolan SM, Hummon AB, Liu X, Sun L. *Sci Adv.* 2022 Dec 21;8(51):eabq6348.
4. Xu T, Wang Q, Wang Q, Sun L. *Anal Chem.* 2023 Jun 27;95(25):9497-9504.

机器学习和深度学习在代谢组学中的应用

还涛^{1,*}

1. 加拿大不列颠哥伦比亚大学化学系, 2036 Main Mall, Vancouver, Canada

基于质谱的代谢组学通常会生成大规模数据集。其处理和解释被视为一个大数据挑战。机器学习和深度学习是处理代谢组学中现有大数据挑战的有效且可靠的解决方案。这个口头报告将介绍还涛博士实验室最近的机遇机器学习和深度学习的代谢组学方法学发展。这些方法可以有效的解决的一些代谢组学数据处理中遇到的大数据问题, 包括: (1) 有效检查色谱峰形状¹, (2) 识别含有卤素和硫元素的代谢物², (3) 准确预测分子式³, 以及 (4) 注释已知和未知的类固醇化合物⁴。这些生物信息学解决方案可以直接应用于广泛的代谢组学应用中。

关键词: 质谱, 代谢组学, 机器学习, 深度学习, 数据处理.

参考文献

1. Guo, Jian, et al. "EVA: evaluation of metabolic feature fidelity using a deep learning model trained with over 25000 extracted ion chromatograms." *Analytical Chemistry* 93.36 (2021): 12181-12186.
2. Zhao, Tingting, et al. "ChloroDBPFinder: Machine Learning-Guided Recognition of Chlorinated Disinfection Byproducts from Nontargeted LC-HRMS Analysis." *Analytical Chemistry* (2024).
3. Xing, Shipei, et al. "BUDDY: molecular formula discovery via bottom-up MS/MS interrogation." *Nature Methods* (2023): 1-10.
4. SteroidXtract: Deep Learning-Based Pattern Recognition Enables Comprehensive and Rapid Extraction of Steroid-Like Metabolic Features for Automated Biology-Driven Metabolomics.

神经酰胺 – 更优的心脑血管疾病风险评估和管理标志物

刘锦嵩¹, 李美娟², 何紫云¹, 鄢仁晴¹, 秦翼², 张伟², 鄢盛恺¹, 成晓亮², 王融²

1. 遵义医科大学检验医学院, 遵义 563006

2. 江苏品生医疗科技集团有限公司, 南京 211899

神经酰胺是一种由鞘氨醇和脂肪酸组成的脂质分子, 是细胞膜的重要组成部分。同时, 它们被发现是一类信号分子, 在细胞信号传导和细胞凋亡过程中发挥重要的作用。近年来, 随着代谢组学的发展, 神经酰胺除了在构建和维持皮肤的透水性屏障方面发挥着关键作用外, 它们的代谢异常与心脑血管疾病, 神经退行性疾病, 代谢紊乱相关疾病(如糖尿病和肥胖症)和癌症有关。许多人群队列研究显示, 神经酰胺作为早期检测和监测疾病进展的潜在生物标志物, 特别是心脑血管疾病和糖尿病的疾病风险评估, 优于目前临床上使用的传统检测。为了进一步研究神经酰胺与疾病的相关性, 揭示其病理作用和临床应用, 我们使用液相色谱串联质谱定量分析检测 12 种神经酰胺分子进行了研究; 同时在血样采集上, 对静脉血和指尖血, 也做了对比实验, 从而开发了可用于自采样的神经酰胺检测方法。该方法的线性、定量下限、回收率、精密度、稳定性的性能都符合临床分析检测的要求。据此, 我们建立了一种更便捷的基于血液神经酰胺的心脑血管疾病风险评估方法。

关键词: 心脑血管疾病, 神经酰胺, 液相色谱串联质谱定量分析

参考文献

1. 张鹏, 陈夏欢, 王昊, 等, 中国心血管杂志, 2020, 25(2):189 - 192.
2. Laaksonen R, Ekroos K, Sysi-Aho M, et al., Eur Heart J, 2016, 37(25):1967-1976.
3. Yao K, Wang Y, Xu D, et al., BMJ Open. 2019 Jul 26; 9(7):e028211.
4. 刘锦嵩, 成晓亮, 何紫云, 等, 中华检验医学杂志, 2023, 46(08):830-839.

Quantitative Phosphoproteomics and Multi-faceted Systems Biology Approaches Reveal Brain Functional Clusters Involved in Aberrant Bioenergetics and Synaptic Defects Following Primary Brain Injury

Zezong Gu^{1,2*}, Marcus Jackson¹, Shanyan Chen¹, and Jiankun Cui^{1,2}

1. Department of Pathology and Anatomical Sciences, University of Missouri School of Medicine, Columbia, Missouri, 65212, USA
2. Harry S. Truman Memorial Veterans' Hospital Research Service, Columbia, Missouri, 65201, USA

ABSTRACT: Mild traumatic brain injury (mTBI) poses a significant public health concern due to the increased risk of neurological consequences for progressive cognitive decline leading to Alzheimer's disease-related dementias (ADRD) including frontal-temporal dementia (FTD). The goal of this study was to identify molecular networks for the impact of microtubule associated protein tau (MAPT or Tau) and mTBI on cognition in mice overexpressing human Tau^{P301L} mutation (e.g., rTg4510) manifested in FTD. Discrimination learning abilities were assessed in rTg4510 mice 6 weeks post-injury using the automated home-cage monitoring CognitionWall platform. By using label-free quantitative timsTOF Pro mass spectrometry in the mode of DIA-PASEF, we identified 231 and 183 phosphoproteins upregulated and 253 and 366 downregulated in the brain of the mTBI animals compared to sham controls, both in rTg4510 and non-carrier mice, respectively. Duplexed cluster-gene enrichment analysis and ingenuity pathway analysis (IPA) revealed that mitochondrial bioenergetic and synaptic signaling pathways were significantly affected among the functionally related protein clusters in both non-carriers and rTg4510 mice. IPA's machine learning algorithm further detected genotype-distinct and cluster-specific differences in neurological functions. Utilizing a weighted peptide co-expression network analysis (WpCNA), phosphorylation levels in the phosphopeptide networks tied to associative learning and mossy-fiber pathways were inversely related to learning and linked to synaptic dysfunction, cognitive decline, and dementia. Together, these findings unveiled the relationship between ADRD genetic susceptibility, primary brain injury, and cognitive decline, thus offering the pathways as potential therapeutic targets for precision-medicine to alleviate the disease burden among those ADRD affected civilians and veterans.

KEY WORDS: mTBI; ADRD; Discrimination-learning index; Quantitative phosphoproteomics; WpCNA.

REFERENCES

1. Jackson M, Chen S, Liu P, Zuckerman A, Nguyen TT, Langenderfer M, Li C, Balderrama A, Li R, Siedhoff HR, Johnson C, Greenlief CM, Cernak I, DePalma RG, Cui J, Gu Z. (P04.156) Quantitative Profiling of Phosphoproteomes Predicts Functional Clusters Involved in Aberrant Bioenergetics and Synaptic Defects in the Brain Following Low-Intensity Blast in Upright-Position. Abstracts from The 40th Annual Symposium of the National Neurotrauma Society June 25–28, 2023 Austin, Texas, USA; <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/neu.2023.29130.abstracts>.
2. Siedhoff HR, Chen S, Song H, Cui J, Cernak I, Cifu DX, DePalma RG, Gu Z. Perspectives on Primary Blast Injury of the Brain: Translational Insights Into Non-inertial Low-Intensity Blast Email: guze@health.missouri.edu; Tel: 573-884-3880.

-
- Injury. *Front Neurol.* 2022 Jan 13;12:818169. doi: 10.3389/fneur.2021.818169. PMID: 35095749.
3. Chen S, Siedhoff HR, Zhang H, Liu P, Balderrama A, Li R, Johnson C, Greenlief CM, Koopmans B, Hoffman T, DePalma RG, Li DP, Cui J, Gu Z. Low-intensity blast induces acute glutamatergic hyperexcitability in mouse hippocampus leading to long-term learning deficits and altered expression of proteins involved in synaptic plasticity and serine protease inhibitors. *Neurobiol Dis.* 2022 Apr;165:105634. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105634. PMID: 35077822.
 4. Song H, Chen M, Chen C, Cui J, Johnson CE, Cheng J, Wang X, Swerdlow RH, DePalma RG, Xia W, Gu Z. Proteomic analysis and biochemical correlates of mitochondrial dysfunction after low-intensity primary blast exposure. *J Neurotrauma.* 2019 May 15;36(10):1591-1605. PubMed PMID: 30484371.

Multiplexed LC-MS/MS Analysis of Antibody Glycosylation and Its Application in Infectious Disease Research

Chia-Yi Chou¹, Yun-Jung Yang¹, Chih-Hsin Lee², Chung-Yi Cheng³, I-Lin Tsai^{1,*}

1. Department of Biochemistry and Molecular Cell Biology, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan
2. Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Wan Fang Hospital, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan
3. Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Wan Fang Hospital, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

ABSTRACT: Human antibody glycosylation is known to modulate pro-inflammatory and anti-inflammatory responses. Mass spectrometry stands out as a sensitive and selective analytical tool for deciphering the complex glycosylation patterns of human antibodies. In our recent work, a workflow was developed that integrates affinity purification, on-bead digestion, and multiple reaction monitoring detection using liquid chromatography-triple quadrupole tandem mass spectrometry, allowing for the analysis of 95 glycopeptides from human IgG, IgA, and IgM¹. Following validation of the workflow's repeatability and its potential for relative quantification, the methodology was applied to clinical plasma samples from dialysis patients who had received SARS-CoV-2 vaccination and convalescents. Analysis of bulk antibody glycosylation profiles revealed pro-inflammatory glycan signatures in both vaccinated and infected groups. Additionally, vaccination induced increased antibody galactosylation and bisection, associated with anti-inflammatory immune responses. Further examination of glycosylation profiles focused on receptor binding domain (RBD)-specific antibodies purified from the same groups. While similar glycosylation patterns were observed in antigen-specific antibodies, some differences were noted compared to bulk antibodies. We also conducted an antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) reporter assay, revealing a positive correlation between IgG afucosylation and normalized ADCC activity, particularly in the infected group ($r=0.80$, $p<0.001$). Conversely, IgG galactosylation and sialylation showed a negative correlation with normalized ADCC activity, a relationship observed only in the vaccinated group. In conclusion, mass spectrometry is a valuable tool for antibody glycosylation analysis, with potential applications across various biological and clinical contexts for biomarker discovery.

KEY WORDS: liquid chromatography-mass spectrometry, human immunoglobulin, glycosylation, SARS-CoV-2 infection, vaccination

REFERENCES

1. Y.H. Cheng, C.H. Lee, S.Y. Wang, C.Y. Chou, Y.J. Yang, C.C. Kao, H.Y. Wu, Y. Dong, W.Y. Hung, C.Y. Su, S.T. Tseng and I.L. Tsai, *Mol. Cell. Proteomics.*, **2023**, 23(2), 100710.

Identification of Aging Biomarkers and Novel Targets for Anti-Aging Interventions

Haiteng Deng

MOE Key Laboratory of Bioinformatics, Center for Synthetic and Systematic Biology,
School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China

ABSTRACT: Recent studies have demonstrated that aging is the causal factor leading to chronic diseases among elderly population over the world, which warrants a great research effort to reduce diseases burden as World's elderly population grows at an unprecedented rate. The quest to slow aging and to increase healthspan has gradually become the research frontier in medicine and health. Herein, I will discuss the applications of proteomic analysis for finding aging associated markers and potential targets for anti-aging interventions.

We recently used comparative proteomics analysis to profile age-associated changes in proteome in mouse organs. We found that aging causes organ-specific changes in proteome. Disruption of redox homeostasis is the characteristic of liver aging while a decrease in peroxisome biogenesis is specific to kidney aging. Nicotinamide mononucleotide (NMN) restores redox homeostasis via the Sirt3–Nrf2 axis and protects aged mice from oxidative stress-induced liver injury. Serum proteomics finds that aging persistently elevates inflammation factors, leading to organ damage and aging-related diseases. Therefore, elimination of inflammation factors has been recognized as targets for anti-aging intervention. On the other hand, senescent cells secrete senescence-associated secretory phenotypes including GDF-15, IL-6 and TNF, which has been implicated that elimination of senescent cells in organs potentially reprogram serum proteome. I will also discuss recent advances in antiaging intervention in this presentation.

Study of Copper-driven Self-assembly of Amino Acids by Ion Mobility Mass Spectrometry

Dong-Qi Han¹, Zachary Lam², Chi-Kit Siu², Zhong-Ping Yao^{1*}

1. Department of Applied Biology and Chemical Technology, The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong, China
2. Department of Chemistry, City University of Hong Kong, Hong Kong, China

ABSTRACT: Assembly is a prevalent natural process for biomolecules, enabling biomolecules to form organized structures through specific molecular interactions.¹ Copper plays a vital role in biological systems, and copper-induced biomolecular aggregation is the key for the copper toxicity.² Ion mobility mass spectrometry has emerged as a powerful technique for studying molecular assembly,³ and was employed to investigate assembly of amino acids in the presence of copper ion in this project. Assemblies up to hepta-copper bound dodecamers of amino acids were detected with the optimized electrospray ionization conditions. Measurements and comparison of the collision cross sections values of the assemblies with different assembly degrees, together with their dissociation patterns obtained by tandem mass spectrometry, revealed the assembly bases, building blocks, and the assembly pathways. It was found that the assembly could enlarge the differences between amino acids including isomers, suggesting a new strategy for isomeric differentiation. Computational modeling was also utilized to elucidate the assembly structures, pathways, and differentiations. The results of this work provided new insights into the molecular assembly coordinated by metal ions.

KEY WORDS: Assembly, amino acids, copper, ion mobility, tandem mass spectrometry.

REFERENCES

1. K. Ariga, J. P. Hill, M. V. Lee, A. Vinu, R. Charvet and S. Acharya, *Sci. Technol. Adv. Mater.*, **2008**, 9 (1), 014109.
2. L. Zuily, N. Lahrach, R. Fassler, O. Genest, P. Faller, O. S é n à que, Y. Denis, M.-P. Castani é Cornet, P. Genevaux, U. Jakob, D. Reichmann, M.-T. Giudici-Ortoni and M. Ilbert, *mBio.*, **2022**, 13 (2), e03251-21.
3. C. Bleiholder, N. F. Dupuis, T. Wytttenbach and M. T. Bowers, *Nat. Chem.*, **2011**, 3 (2), 172-177.

Characterization of large protein assemblies using native and charge-detection mass spectrometry

Szu-Hsueh Lai^{1,*}

1. Department of Chemistry, National Cheng Kung University, Tainan 701, Taiwan

ABSTRACT: Native mass spectrometry (MS) stands out as a promising technology for revealing the stoichiometry, protein interactions, and topology of protein assemblies in structural biology. It is commonly used to analyze mass ensembles comprising thousands to millions of ions, ideal for studying uniform analytes like recombinant proteins. However, co-occurring stoichiometries, sub-complexes, and modifications pose challenges in studies of more heterogeneous assemblies. To address this issue, charge detection mass spectrometry (CDMS) offers a single-particle mass analysis approach, eliminating the need for charge-state resolved mass spectra. Recent advancements, exemplified by the commercially available UHMR Orbitrap™ mass analyzer (Thermo Fisher Scientific), have enabled the determination of charges from individual ions. This presentation shows examples of using both native MS and Orbitrap-based CDMS in analyzing large protein assemblies ranging from hundreds of kilo Daltons to mega Daltons.

KEYWORDS: native mass spectrometry, charge-detection mass spectrometry, protein assemblies.

REFERENCES

1. Yin, V.; Lai, S.-H.; Caniels, T. G.; Brouwer, P. J. M.; Brinkkemper, M.; Aldon, Y.; Liu, H.; Yuan, M.; Wilson, I. A.; Sanders, R. W.; van Gils, M. J.; Heck, A. J. R., *ACS Central Science* **2021**, 7 (11), 1863-1873.
2. den Boer, M. A.; Lai, S.-H.; Xue, X.; van Kampen, M. D.; Bleijlevens, B.; Heck, A. J. R., *Anal Chem* **2022**, 94 (2), 892-900.
3. Oskam, N.; den Boer, M. A.; Lukassen, M. V.; Ooijevaar-de Heer, P.; Veth, T. S.; van Mierlo, G.; Lai, S.-H.; Derksen, N. I. L.; Yin, V.; Streutker, M.; Franc, V.; Šiborová, M.; Damen, M. J. A.; Kos, D.; Barendregt, A.; Bondt, A.; van Goudoever, J. B.; de Haas, C. J. C.; Aerts, P. C.; Muts, R. M.; Rooijackers, S. H. M.; Vidarsson, G.; Rispens, T.; Heck, A. J. R., *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2023**, 120 (50), e2311265120.

Site-specific analysis of core and antenna fucosylation on serum glycoproteins

Jun Li¹, Didi Liu¹, Yingjie Zhang¹, Jiechen Shen¹, Shisheng Sun^{1,*}

1. College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, China P.R.

ABSTRACT: Fucosylation is an important structural feature of glycans and plays essential role in the regulation of glycoprotein functions. Fucosylation can be classified into core- (CF) and antenna-fucosylation (AF, also known as (sialyl-) Lewis) based on its location on *N*-glycans, and perform distinct biological functions. In this study, core- and antenna- fucosylated *N*-glycans on human serum glycoproteins that holding great clinical application values were systematically characterized at site-specific level using StrucGP combined with recently developed fucosylation assignment method. The results showed that fucosylation was widely distributed on serum glycoproteins, with 50% of fucosylated glycopeptides modified by AF *N*-glycans, 37% by CF *N*-glycans and 13% by dual-fucosylated *N*-glycans. Interestingly, CF and AF *N*-glycans preferred to modify different groups of serum glycoproteins with different tissue origins and were involved in distinctive biological processes. Specifically, AF *N*-glycoproteins are mainly from liver and participated in complement activation, blood coagulation, and endopeptidase activities, while CF *N*-glycoproteins originate from diverse tissues and are mainly involved in cell adhesion and signaling transduction. These data further enhanced our understanding of fucosylation on circulation glycoproteins.

KEY WORDS: Core fucosylation, Antenna fucosylation, Human serum, Glycoproteomics

REFERENCES

1. T. S. Keeley, S. Yang, E. Lau, *Cancers*, **2019**, 11 (9), 1241.
2. M. Schneider, E. Al-Shareffi, R. S. Haltiwanger, *Glycobiology*, **2017**, 27 (7), 601-618.
3. J. Shen, L. Jia, L. Dang; Y. Su, J. Zhang, Y. Xu, B. Zhu, Z. Chen, J. Wu, R. Lan, Z. Hao, C. Ma, T. Zhao, N. Gao, J. Bai, Y. Zhi, J. Li, J. Zhang, S. Sun, *Nat. Methods.*, **2021**, 18, 921-929.
4. Z. Chen, J. Shen, W. Dong, P. Li, M. Xin, D. Liu, L. Jia, B. Zhu, W. Li, S. Sun, *Anal. Chem.*, **2022**, 94 (50), 17349-17353.

Integrated High-Throughput Workflow for Plant Phosphoproteomics and N-glycoproteomics

Chin-Wen Chen¹, Pei-Yi Lin¹, Ying-Mi Lai², Miao-Hsia Lin³, Shu-Yu Lin⁴, Chuan-Chih Hsu^{1,*}

1. Institution of Plant and Microbial Biology, Academia Sinica, Taipei 115201, Taiwan

2. Agricultural Biotechnology Research Center, Academia Sinica, Taipei 115201, Taiwan

3. Department of Microbiology, National Taiwan University College of Medicine, Taipei 100233, Taiwan

4. Academia Sinica Common Mass Spectrometry Facilities for Proteomics and Protein Modification Analysis, Academia Sinica, Taipei 115201, Taiwan

ABSTRACT: In plant biology, the study of protein post-translational modifications (PTMs), such as N-glycosylation and phosphorylation, is essential for understanding cellular processes related to protein folding and signaling pathways. These modifications play a critical role in how plants respond to environmental changes. Current sequential enrichment methods for analyzing both phosphorylation and N-glycosylation, however, are often tedious and inefficient, presenting a significant bottleneck for research. This study introduces a novel, integrated approach termed TIMAHAC, combining suspension trapping (S-Trap), immobilized metal affinity chromatography (IMAC), and hydrophilic interaction chromatography (HILIC) to enable simultaneous analysis of plant phosphoproteome and N-glycoproteome. TIMAHAC streamlines the enrichment process by using a unified buffer system and a tandem pipette tip format, reducing the complexity and experimental time traditionally required for sequential analyses. This method was applied to examine the *Arabidopsis* phosphoproteome and N-glycoproteome in response to abscisic acid (ABA) treatment, a hormone involved in plant stress response. The study successfully identified 1,954 N-glycopeptides and 11,255 phosphopeptides, indicating the high throughput and applicability of TIMAHAC to plant tissues. Notably, the analysis revealed distinct perturbation patterns triggered by ABA, underscoring the unique regulatory roles of phosphorylation and N-glycosylation. This suggests that TIMAHAC not only enhances the efficiency of the two PTMs analysis but also provides valuable insights into the complex molecular mechanisms underpinning plant adaptation to environmental stimuli, offering a significant advancement in the field of plant signaling networks and regulatory biology.

KEY WORDS: S-Trap, IMAC, HILIC, phosphoproteomics, N-glycoproteomics.

Conformational dynamics of SARS-CoV-2 variant RBDs and their interactions with ACE2: Insights revealed by HDX-MS

Dong Zhang, Patrick Tsz-Fung Wong, Pui-Kin So, and Zhong-Ping Yao*

Department of Applied Biology and Chemical Technology, The Hong Kong Polytechnic University, Hung Hom, Kowloon, Hong Kong Special Administrative Region, China

ABSTRACT: In this study, hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry (HDX-MS) was used to investigate and compare the conformational dynamics of the receptor binding domains (RBDs) of SARS-CoV-2 wild type and Alpha, Beta, Zeta, Kappa, Delta, Omicron BA.1 variants, as well as their bindings with the receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), in host cells, in order to understand how SARS-CoV-2 variants-associated mutations affect the conformational dynamics of SARS-CoV-2 RBDs and their interactions with ACE2. The HDX-MS results showed significantly reduced deuterium uptakes in the interface loop (residues 495-502) for the variants possessing the N501Y mutation, indicating that this functional important loop became more compact with the mutation. Compared with the Kappa variant, Delta variant showed a more rigid structure in another interface loop (residues 444-452), suggesting that the mutation at E478K could affect the flexibility of the binding region. Collectively, along with the development of SARS-CoV-2 variants, the core of RBD became more rigid, which consequently affected their receptor recognition. Upon binding to ACE2, dramatically reduced HDX of the loops at residues 495-512 was observed for RBDs of the Alpha and Delta variants, two variants with increased disease severity; the RBDs of all the variants with N501Y substitution was found to induce the most dramatically decreased HDX of the region with residues F28-S43 in ACE2, which might be associated with a newly formed π - π stacking between the Y501 of RBD and Y41 of ACE2 that stabilized the RBD-ACE2 complex. It was found that the binding with Delta RBD caused an allosteric change of the loop (residues 557-565) locating at the edge of ACE2, making the loop more rigid. Overall, this study provides new insights into the evolution of SARS-CoV-2 variant RBDs and their interactions with ACE2.

This propose is supported by the General Research Fund of Hong Kong 15304022 and 15308923.

KEY WORDS: HDX-MS; conformational dynamics; SARS-CoV-2 variants; RBD; ACE2.

* Corresponding author: zhongping.yao@polyu.edu.hk

蛋白质糖基化质谱分析新方法及应用

张莹*, 刘雪娇, 付彬, 陆豪杰

复旦大学化学系和卫健委糖复合物重点实验室

蛋白质翻译后修饰调节蛋白质生物学功能,其动态变化在生命活动研究中具有重大意义。蛋白质糖基化是最普遍存在也是最复杂的翻译后修饰,但糖基化蛋白质普遍丰度低,糖基化位点多、糖链结构组成的异质性大,规模化和精准的质谱分析具有挑战。我们针对糖基化翻译后修饰蛋白质组的研究挑战,发展了系列基于质谱的分析新方法,特别是近年来发展了蛋白质糖化和糖基化的精准分离分析及其调控的相互作用研究的系列方法。[1-5]

通过引入三级胺化学标签和等重同位素定量标签实现了完整糖肽高通量、高准确性的定量研究。该方法将传统方法的分析时间缩短了 10 倍,采用该方法一共鉴定到了 313 条 IgG 完整 N-糖肽,是迄今为止 IgG 完整 N-糖肽最大规模的数据集,并且第一次绘制了肝脏疾病中 IgG 亚型特异和位点特异的糖基化修饰模式。[1] 随后,我们进一步建立了靶向糖肽标志物研究的方法,开发了一种新型高通量靶向质谱检测策略。这一策略特别针对于位点特异性 IgG 完整 N-糖肽,利用 10-Plex TMT 和双通道轻/重异丙胺标记分别标记氨基和羧基端,实现了在单一实验中对多达 20 个样本的同时分析。此方法显著提升了分析效率,与传统靶向质谱相比,检测通量提升了 20 倍,每天可分析高达 480 个样本,平均每个样本处理时间缩减至 3 分钟。通过该方法,我们检测了 468 例病患血清中的 IgG 完整 N-糖肽,结合机器学习我们揭示了与肝病发展相关的 IgG N-糖肽变化,并成功构建了分类模型,为肝病的早期诊断和治疗提供了新的生物标志物和方法。[2]

近期,我们还针对细胞表面蛋白质的糖基化标记及细胞表面蛋白功能位点发现开展了系列标记方法研究,包括基于点击反应的病原表面糖基化标记及和宿主相互作用的研究,通过光交联技术将病原宿主相互作用进行共价交联,发现了沙门氏菌和寨卡病毒感染过程中的关键糖蛋白。[3,4] 还在近期开发了细胞表面蛋白的标记方法,并从中发现了数百个高反应性的功能赖氨酸残基。[5]

关键词: 蛋白质糖基化, 化学标记, 定量, 标志物, 相互作用

参考文献:

1. Sun, Z., Fu, B., Wang, G., Zhang, L., Xu, R., Zhang, Y.* and Lu, H. *, *Natl. Sci. Rev.*, **2023**, 10.
2. Liu, X., Fu, B., Chen, J., Sun, Z., Zheng, D., Li, Z., Gu, B., Zhang, Y.* and Lu, H. *, *Carbohydr. Polym.*, **2024**, 325.
3. Srivastava, M., Zhang, Y.*, Chen, J., Sirohi, D., Miller, A., Zhang, Y., Chen, Z., Lu, H., Xu, J., Kuhn, R. J. and Tao, W. A. *, *Nat. Comm.*, **2020**, 11, 3896.
4. Zhang, Y. *, Kao, D.-S., Gu, B., Bomjan, R., Srivastava, M., Lu, H., Zhou, D. and Tao, W. A. *, *Angew. Chem.-Int. Edit.*, **2020**, 59, 2235-2240.
5. Wang, T., Ma, S., Ji, G., Wang, G., Liu, Y., Zhang L., Zhang, Y*. and Lu, H*., *Nat. Comm.*, **2024**, DOI:10.1038/s41467-024-47033-w.

高通量快速 MICROFASP 方法在脊椎动物早期胚胎单细胞蛋白质组学研究中的应用

应国津, 何宇, 杨梦青, 陆刚, 李洋, 张振宾*
宁波大学新药技术研究院, 浙江宁波, 315211

研究胚胎在发育过程中单细胞蛋白表达的变化以及细胞类型的分化和空间分布, 对揭示细胞分化和细胞命运决定的调控机理及生命的发育过程极其重要, 有助于我们预防和干预各种出生缺陷疾病。然而, 在早期分裂过程中, 胚胎总蛋白含量不变, 随着受精卵不断分裂, 胚胎中细胞数量呈指数级增加, 每个细胞中蛋白的含量急剧减少, 这对样品预处理方法的通量和灵敏度提出了极大的挑战。为了解决这一问题, 我们发展了一种基于微型滤膜反应器的样品处理 (MICROFASP) 方法, 能够高通量、快速处理亚微克的样品。非洲爪蟾是研究脊椎动物胚胎发育的经典模型, 我们将发展的高通量、快速 MICROFASP 方法用于分析 50-细胞阶段的非洲爪蟾胚胎单细胞, 采用基于 96-孔板的 MICROFASP 方法同时处理了 146 个单细胞, 从每个单细胞中平均鉴定到 3400 多个蛋白。采用无标记定量方法对单细胞内蛋白表达变化进行分析, 发现它们的蛋白质组学特征清楚的区分了胚胎左半球和右半球, 为胚胎早期建立不对称的模型提供了强有力的证据。

关键词: 蛋白质组学, 样品预处理, 单细胞, 脊椎动物, 胚胎发育

参考文献

1. Z. Zhang, K. M. Dubiak, P. W. Huber, N. J. Dovichi, *Anal. Chem.* **2020**, 92 (7), 5554-5560.
2. Z. Zhang, K. M. Dubiak, P. W. Huber, N. J. Dovichi, *Anal. Chem.* **2020**, 92 (7), 5554-5560.
3. Z. Zhang, K. M. Dubiak, E. Shishkova, P. W. Huber, J. J. Coon, N. J. Dovichi, *Anal. Chem.* **2022**, 94 (7), 3254-3259.

应用氧化还原蛋白质组学探寻空气污染物的作用靶点及机制

朱林¹, 宋媛媛¹, 刁鑫¹, 谢光珊¹, 赵红芝², 蔡宗苇^{1,*}

1. 中国香港, 香港浸会大学环境与生物分析国家重点实验室

2. 中国天津, 南开大学, 环境科学与工程学院

空气污染仍是全球环境致死的首因。氧化还原调控对细胞平衡态不可或缺。过量活性氧(ROS)所导致的氧化应激是环境污染物细胞毒性主要机理之一。应用氧化还原蛋白质组学可获得蛋白氧化与还原态的定量信息, 并利于发现新的分子机制及靶点。

作为一种潜在的致癌物和 PM2.5 中代表性柴油尾气源成分, 1-硝基芘 (1-NP)较其结构类似物 and 前体更高的细胞毒性, 并伴随胞内 ROS 的急性增加。通过比较氧化还原蛋白质组学分析, 我们发现 1-NP 显著重塑了氧化还原蛋白质组并靶向 ROS 消除途径上主要酶。超氧化物歧化酶 1(SOD1) 被确定为潜在靶蛋白。通过体外实验证明了 1-NP 直接作用于半胱氨酸残基 Cys111, 进而抑制了 SOD 活性。

同时也定量分析了高 PM2.5 环境空气暴露后小鼠的肝脏线粒体的氧化还原蛋白质组, 并结合分子对接及分子动力学分析, 筛选出被显著氧化且功能受影响的多个线粒体蛋白。进而通过靶向代谢组及能量代谢分析验证, 发现线粒体穿梭和 β -氧化在暴露于 PM2.5 时受到抑制, 导致肝脏代谢重编程, 并偏好脂肪生成。

关键词: 氧化还原蛋白质组, 细颗粒物, 能量重编程, 线粒体穿梭。

参考文献 (5 篇以内)

1. Lin Zhu, Yuanyuan Song, Zhitong Zhu, Xin Diao, Guangshan Xie, Ruijin Li, Hongzhi Zhao, Chuan Dong, Zongwei Cai. IDDF2023-ABS-0084 Ambient fine particulate matter (PM2.5) exposure triggered liver metabolic reprogramming via cysteine oxidation on malate dehydrogenase 2 (MDH2) and carnitine palmitoyltransferase ii (CPT2) in mice. *Gut* 2023;72:A29-A32. [dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2023-IDDF.19](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-IDDF.19)
2. Xin Diao, Chengyi Xie, Guangshan Xie, Yuanyuan Song, Yanshan Liang, Ruijin Li, Chuan Dong, Lin Zhu*, Jianing Wang*, Zongwei Cai*. Mass Spectrometry Imaging Revealed Sulfatides Depletion in Brain Tissues of Rats Exposed in Real Air with High Fine Particulate Matter. *Environ. Sci. Technol. Lett.* 2022, 9, 10, 856–862.
3. Guangshan Xie#, Lin Zhu#, Yanhao Zhang; Yuanyuan Song; Hongna Zhang; Zhu Yang; Zongwei Cai*; Sulfinylation on Superoxide Dismutase 1 Cys111: Novel Mechanism for 1 - Nitropyrene to Promote Acute Reactive Oxygen Species Generation, *Small Structures*, 2021, 2, 2000123.

单细胞代谢质谱在肝癌自然杀伤细胞失去抗肿瘤功能研究中的应用

侯壮豪¹, 郑小虎², 魏海明², 黄光明^{1,*}

1. 化学与材料科学学院, 中国科学技术大学, 合肥, 安徽 2300026
2. 生命与科学学院, 中国科学技术大学, 合肥, 安徽 2300026

免疫细胞在肿瘤微环境中起着重要的作用, 针对免疫细胞体积小、代谢物成分复杂, 代谢变化快等挑战, 本研究开发了单个免疫细胞代谢质谱平台, 采用免疫分选的方式实现高纯度的NK细胞, 采用显微取样结合负压抽取的方式, 将NK细胞的细胞内物质和细胞膜组分同时抽取, 采用感应电喷雾进行代谢物与基质的超快分离与离子化, 实现了免疫细胞内小分子化合物与脂质等代谢物的同时快速检测。对正常肝组织、正常人外周血和癌患者肝癌肿瘤内的NK细胞进行单细胞代谢质谱分析, 发现癌组织中的NK细胞内鞘磷脂的水平显著降低。结合扫描电镜、透射电镜及生物学功能实验, 发现癌组织中的NK细胞内鞘磷脂的降低与NK细胞的突触丢失及抗癌能力减弱有关。对NK细胞的单细胞代谢质谱分析, 发现肿瘤内NK细胞的鞘磷脂降低与细胞内丝氨酸代谢通路有关, 抑制肿瘤内NK细胞的鞘磷脂的降解能够有效恢复NK细胞的抗癌能力。

关键词: 单细胞代谢 质谱分析 免疫细胞 自然杀伤细胞

参考文献

1. Gerriets V A, Rathmell J C, *Trends in Immunology*, **2012**, 33, 168-173.
2. Butler, A, Hoffman, P, Smibert, P, Papalexi, E, Satija, R, *Nature Biotechnology*, **2018**.
3. Zheng X., Hou Z., Qian Y., Zhang Y., Cui Q., Wang X., Shen Y., Liu Z., Zhou Y., Fu B., Sun R., Tian Z., Huang G., Wei H, *Nat Immunol*, **2023**.

高选择性磷酸化肽分离磁性树脂的制备与评价

汪宇¹, 潘旖旎, 张维冰^{1,*}

华东理工大学, 上海市功能性材料化学重点实验室, 上海, 200237

蛋白质磷酸化作为生物界最普遍,也是最重要的一种蛋白质翻译后修饰,与多种生物过程密切相关。在细胞中,约 1/3 的蛋白质被认为通过磷酸化修饰实现其功能。蛋白质的磷酸化修饰在 DNA 损伤修复、转录调节、信号传导、细胞凋亡的调节等过程中发挥着重要作用。对磷酸化蛋白的研究可以帮助人们阐明生理过程的机制与行为,进一步认识生命活动的本质。随着蛋白质组技术的不断发展,对蛋白质磷酸化的研究越来越深入和广泛,基于对细胞癌变、肿瘤生长以及各种生理活动的系统研究,在基因层面解释疾病的发生与发展,极大地推进了精准医学的发展^[1]。

鉴于生物样品的复杂性,采用高效、高选择性对目标组分分离的样品预处理方法结合质谱检测已经成为磷酸化修饰蛋白分析的常用手段。不同结构、形貌、表面修饰基团的分离介质赋予了其特别的分离选择性和效能。本文以大孔离子交换树脂作为基质,在其内、外表面原位反应形成纳米尺度的 Fe_3O_4 磁性小球,不仅可以赋予树脂材料磁性,使其可以便捷地用于磁分离, Fe_3O_4 与磷酸化蛋白的作用,也使得材料可以通过两种分离模式与机制实现的磷酸化蛋白的选择性富集,极大地提高其分离选择性。

本文合成了两种 $\text{resin}@Fe_3O_4$ 材料 ($\text{FPA90Cl}@Fe_3O_4$ 和 $\text{MTS9200}@Fe_3O_4$), 合成路线如图 1 所示。所制备的复合材料中基质树脂表面的离子交换位点对蛋白质具有选择性亲和力,而 Fe-O 簇的存在对磷酸化肽的特异性吸附作用也在一定程度上改善了材料的分离选择性。两种材料对于蛋白质的吸附能力在图 2 中给出。可以看到,相较于 Fe_3O_4 小球,复合材料吸附的蛋白质种类更多。图 3 为两种复合材料对磷酸化肽选择性吸附的结果。对于 BSA, 两种材料的吸附量分别为: $\text{MTS9200}@Fe_3O_4$: 195.71 mg/g; $\text{FPA90Cl}@Fe_3O_4$: 135.03 mg/g。结果表明所制备的复合磁性材料对蛋白质和磷酸化肽的富集皆具有较高的容量和分离选择性,所发展的材料制备方法也具有较好的应用前景。

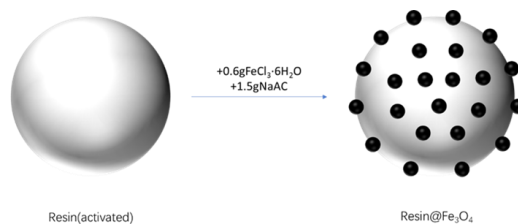


Fig. 1

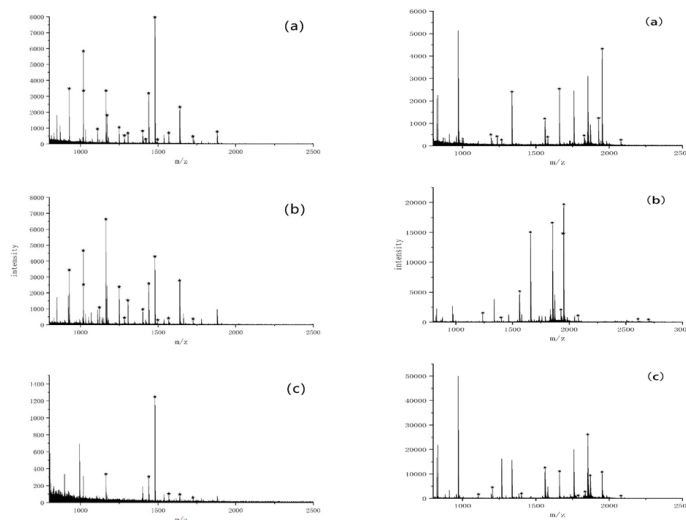


Fig. 2 MALDI-TOF mass spectra of BSA peptides after adsorption by (a)MTS9200@Fe₃O₄, (b)FPA90Cl@Fe₃O₄, (c) Fe₃O₄ (★indicates BSA peptides)

Fig. 3 MALDI-TOF mass spectra of phosphopeptides after adsorption by (a)MTS9200@Fe₃O₄, (b)FPA90Cl@Fe₃O₄, (c) Fe₃O₄ (★indicates phosphopeptides)

关键词：蛋白质组学、富集、树脂、磁性材料、磷酸肽

参考文献

1. Yuan Wang, Jin-Jin Yu, Ting Zhu, Ling Xu, Ming Xu, Yu-Zheng Huang, Hong Pu, Chun-Qing Yu, Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, **2012**, 573-576

针对等电点分布的新型富集材料结合 MS 分析的血清蛋白质组学新方法研究

闫志超, 郑砚丰, 汪宇, 张凌怡, 张维冰*

华东理工大学, 上海市功能性材料化学重点实验室, 上海, 200237

自 Marc Wilkins 提出蛋白质组概念以来, 科学界掀起了长达几十年的蛋白质组学研究热潮。依靠质谱技术的革新, 2014 年人类蛋白质组草图初步完成, 蛋白质组学进入到精细化研究的新时代, 这也标志着人类开始进入精准医疗新时代^[1]。血液中的蛋白质与大部分与疾病相关的生物标志物有关, 其变化反映了机体的病理、生理状态。基于质谱的血清蛋白质组学已成为疾病早期诊断、药物靶点筛选和疾病标志物发现等方向的研究热点。鉴于人体血清样品的复杂性, 针对血清这一类样品建立专属的样品预处理方法至关重要。通常可通过蛋白分级在一定程度上降低检测样品的复杂程度, 提高鉴定到蛋白质的种类和丰度。本文以聚甲基丙烯酸酯聚合物为基质, 巧妙地通过一种修饰后半水解的方法构筑成一种新型功能性混合离子交换富集材料 P200-M, 也采用固相萃取评价其富集性能及提供溶液 pH 值调控对血清蛋白的选择性富集作用。

P200-M 的制备过程如图 1 所示, 在材料表面首先修饰上季氨基, 并通过精准控制反应条件, 对聚合物中单体的甲基丙烯酸酯的酯键进行部分水解, 保留季氨基的同时获得水解后的羧基。由于其具有大小合适的孔径和丰富的化学官能团, 因此可以使蛋白样品进入孔内, 通过 pH 值调控表面的带点性质, 进一步调节其对蛋白富集分离的选择性。结果表明, 在不同 pH 值下富集得到的不同等电点的标准蛋白具有显著性差异。P200-M 富集结合基于质谱的血清蛋白质组学研究表现出优异的性能。对健康人血清样品进行富集时, 富集得到蛋白种类数量有所增加, 且可通过调节富集时的 pH 值便捷地调控富集到蛋白的等电点分布。

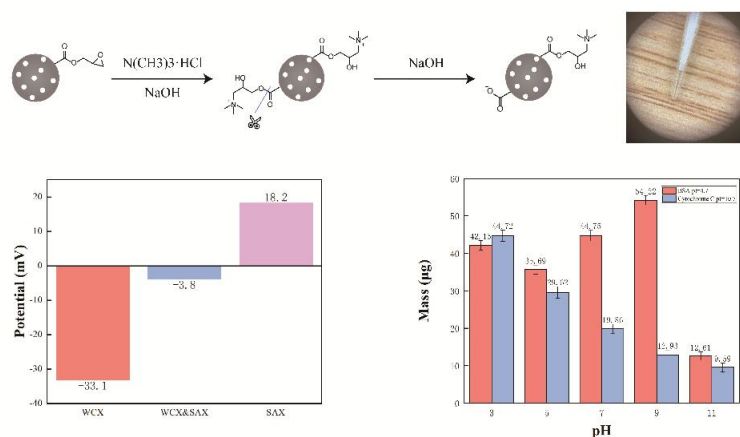


图 1 P200-M 的制备及其对标准蛋白的吸附考察

关键词: 蛋白质组学, 分离介质。

参考文献:

1. M.-S. Kim, S.M. Pinto, D. Getnet, R.S, et al., A. Pandey. A draft map of the human proteome. Nature. 2014, 509(7502): 575-581.

Corresponding author email: weibingzhang@ecust.edu.cn

Nanometer Resolution Mass Spectro-Microtomography for In-depth Anatomical Profiling of Single Cells

Han-Zhang Mou^{1‡}, Jian-Bin Pan,^{1‡} Cong-Lin Zhao¹, Lei Xing^{1*}, Yu-Xiang Mo², Bin Kang^{1*},
Hong-Yuan Chen¹, Jing-Juan Xu^{1*}

1. State Key Laboratory of Analytical Chemistry for Life Science, School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023 (China);
2. State Key Laboratory of Low-Dimensional Quantum Physics, Department of Physics, Tsinghua University, Beijing 100084 (China).

ABSTRACT: Visually identifying the molecular changes in single cells is of great importance for unraveling fundamental cellular functions as well as disease mechanisms¹. Herein, we demonstrated a unique mass spectro-microtomography with an optimal voxel resolution of $\sim 300 \times 300 \times 25 \text{ nm}^3$, which enables three-dimensional tomography of chemical substances in single cells. This mass imaging method allows for the distinguishment of abundant endogenous and exogenous molecules in subcellular structures. Combined with statistical analysis, we demonstrated this method for spatial metabolomics analysis of drug distribution and subsequent molecular damages caused by intracellular drug action. More interestingly, thanks to the nano-precision ablation depth ($\sim 12 \text{ nm}$), for the first time, we realized metabolomics profiling of cell membrane without the interference of cytoplasm and improved the distinction of cancer cells from normal cells. Our current method holds great potential to be a powerful tool for spatially resolved single-cell metabolomics analysis of chemical components during complex biological processes.

KEY WORDS: cell membrane, mass spectro-microtomography, nanometer resolution imaging, single cell.

REFERENCES

1. Dreisewerd, K.; Yew, J. Y., Mass spectrometry imaging goes three dimensional. *Nat. Methods*, **2017**, *14*, 1139-1140.

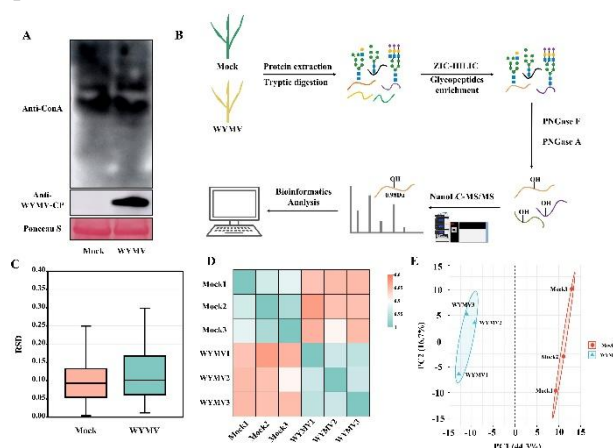
N-linked glycoproteome analysis reveals central glycosylated proteins involved in response to wheat yellow mosaic virus in wheat

Jiaqian Yang,^{1,2} Yingjie Zhao,¹ Xia Wang,¹ Jian Yang,¹ Keqi Tang*,^{1,2} Jiaqian Liu *,¹

1. Ningbo University, Ningbo 315211, China

2. Zhenhai Institute of Mass Spectrometry, Ningbo 315211, China

ABSTRACT: Glycosylation is an important protein post-translational modification and is involved in protein folding, stability and enzymatic activity, which plays a crucial role in regulating protein function in plants. Here, we report for the first time on the changes of N-glycoproteome in wheat response to wheat yellow mosaic virus (WYMV) infection. Quantitative analyses of N-linked glycoproteome were performed in wheat without and with WYMV infection by ZIC-HILIC enrichment method combined with LC-MS/MS. Altogether 1160 N-glycopeptides and 971 N-glycosylated sites corresponding to 734 N-glycoproteins were identified, of which 64 N-glycopeptides and 64 N-glycosylated sites in 60 N-glycoproteins were significantly differentially expressed. Two conserved typical N glycosylation motifs N-X-T and N-X-S and a nontypical motifs N-X-C were enriched in wheat. GO analysis showed that most differentially expressed proteins were mainly enriched in metabolic process, catalytic activity and response to stress. KEGG analysis indicated that two significantly changed glycoproteins were specifically related to plant-pathogen interaction. Furthermore, we found that over-expression of TaCERK reduced WYMV accumulation. Glycosylation site mutation further suggested that N glycosylation of TaCERK could regulate wheat resistance to WYMV. This study provides a new insight for the regulation of protein N-glycosylation in defense response of plant.



KEY WORDS: N-glycoproteome, Wheat yellow mosaic virus, Plant defense.

REFERENCES

1. Y. Chang, D. Zhu, W.J. Duan, X. Deng, J.W. Zhang, X.G. Ye and Y.M. Yan, *Int. J. Biol. Macromol.*, **2021**, 193, 1541–1550.
2. X.L. Chen, C.Y. Liu, B.Z. Tang, Z.Y. Ren, G.L. Wang and W.D. Liu, *PLoS Pathog.*, **2020**, 16, e1008355
3. I.B.H. Wilson, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **2002**, 12, 569–577.

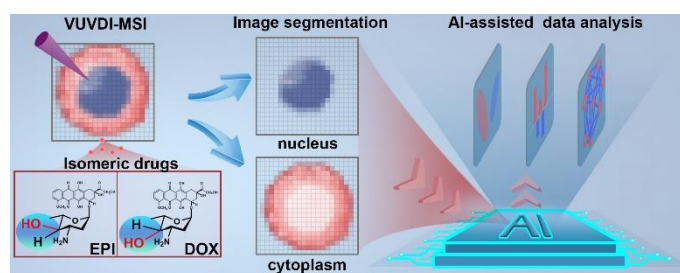
tangkeqi@nbu.edu.cn, 13127876812.

AI-assisted mass spectrometry imaging with in situ image segmentation for subcellular metabolomics analysis

Cong-Lin Zhao, Lei Xing,* Bin Kang,* Hong-Yuan Chen and Jing-Juan Xu*

State Key Laboratory of Analytical Chemistry for Life Science and Collaborative Innovation Center of Chemistry for Life Sciences, School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China

ABSTRACT: Subcellular metabolomics analysis is crucial for understanding intracellular heterogeneity and accurate drug–cell interactions. Unfortunately, the ultra-small size and complex microenvironment inside the cell pose a great challenge to achieving this goal. To address this challenge, we propose an artificial intelligence-assisted subcellular mass spectrometry imaging (AI-SMSI) strategy with in situ image segmentation. Based on the nanometer-resolution MSI technique, the protonated guanine and threonine ions were respectively employed as the nucleus and cytoplasmic markers to complete image segmentation at the subcellular level, avoiding mutual interference of signals from various compartments in the cell. With advanced AI models, the metabolites within the different regions could be further integrated and profiled. Through this method, we decrypted the distinct action mechanism of isomeric drugs, doxorubicin (DOX) and epirubicin (EPI), only with a stereochemical inversion at C-4'. Within the cytoplasmic region, fifteen specific metabolites were discovered as biomarkers for distinguishing the drug action difference between DOX and EPI. Moreover, we identified that the downregulations of glutamate and aspartate in the malate–aspartate shuttle pathway may contribute to the higher paratoxicity of DOX. Our current AI-SMSI approach has promising applications for subcellular metabolomics analysis and thus opens new opportunities to further explore drug–cell specific interactions for the long-term pursuit of precision medicine.



KEY WORDS: image segmentation, subcellular metabolomics analysis, artificial intelligence-assisted subcellular mass spectrometry imaging (AI-SMSI), isomeric drugs.

REFERENCES

1. H. Z. Mou, J. B. Pan, C. L. Zhao, L. Xing, Y. X. Mo, B. Kang, H. Y. Chen and J. J. Xu, *ACS Nano*, **2023**, 17, 10535–10545.
4. A. G. Cheetham, R. W. Chakroun, W. Ma and H. G. Cui, *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, 46, 6638–6663.
5. C. L. Zhao, H. Z. Mou, J. B. Pan, L. Xing, Y. X. Mo, B. Kang, H. Y. Chen and J. J. Xu, *Chem. Sci.*, **2024**, 15, 4547–4555.

Probing Metabolic Flux Heterogeneity with Spatially-resolved Isotope Tracing and Imaging Mass Spectrometry

Lin Wang

State Key Laboratory of Medical Molecular Biology, Institute of Basic Medical Sciences Chinese Academy of Medical Sciences, School of Basic Medicine Peking Union Medical College, Beijing 100005, China

ABSTRACT: Metabolite built-up can occur not only due to increased production, but also due to decreased consumption. Thus, measurement of metabolite concentration tells only half the story. Equally important is understanding pathway activity, which can be quantified in terms of metabolic flux. Isotope tracing has helped determine the metabolic activities of major organs. However, methods to probe the metabolic heterogeneity within organs are less developed. Here we couple stable isotope-labelled nutrient infusion to MALDI-imaging mass spectrometry to quantitate metabolic activity in mammalian tissues in a spatially resolved manner. In the murine kidney, we observe distinct TCA substrate usage across kidney regions: glutamine and citrate are used preferentially in the cortex and fatty acids in the medulla. In the brain, we observe spatial gradations in carbon inputs to the TCA cycle and glutamate selectively under ketogenic diet: in carbohydrate-rich diet, glucose predominates throughout; in ketogenic diet, 3-hydroxybutyrate contributes most strongly in hippocampus and least in the midbrain. Brain nitrogen sources also vary spatially: branched-chain amino acids contribute most in the midbrain, while ammonia contributes preferentially in the thalamus. Thus, we built an efficient platform iso-imaging that can reveal the spatial organization of tissue metabolic activity.

LC-MS/MS Quantitation of Formaldehyde–Glutathione Conjugates as Biomarkers of Formaldehyde Exposure and Exposure-Induced Antioxidants: A New Look on an Old Topic

Yat-Hing Ham and Wan Chan*

Department of Chemistry, The Hong Kong University of Science and Technology, Clear Water Bay, Kowloon, Hong Kong

ABSTRACT: Humans are continuously exposed to formaldehyde via both endogenous and exogenous sources. Prolonged exposure to formaldehyde is associated with many human diseases, such as lung cancer and leukemia. Developing biomarkers to measure formaldehyde exposure, which could be used to predict the risk of associated diseases are crucial. As glutathione (GSH) is well-known for its crucial role in the detoxification of a wide variety of xenobiotics, including formaldehyde, we rigorously quantitated in this study the conjugates formed when formaldehyde reacted with GSH using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) coupled with an isotope dilution method. The results showed for the first time that (S)-1-(((R)-2-amino-3-(carboxymethylamino)-3-oxopropylthio)methyl)-5oxopyrrolidine-2-carboxylic acid (PGF) and thioproline-glycine (SPro-Gly) are major metabolites in both nonenzymatic reactions and formaldehyde-exposed human cells. In particular, over 35% of the formaldehyde from external sources was found to convert to SProGly in the exposed cells. Interestingly, data showed that these exposure-induced adducts exhibited good antioxidative properties, which can protect cells from hydrogen peroxide mediated oxidative insult. It is anticipated that the findings of this study could shed light on developing PGF and SPro-Gly as dietary supplements and on the development of noninvasive methods to assess health risks associated with formaldehyde exposure.

用于完整糖肽数据处理的 Glyco-Decipher 软件平台研发

方正¹, 朱赫¹, 刘棋¹, 董铭铭², 叶明亮^{1*}

1 中科院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号, 邮编: 116023

大连理工大学, 大连市凌工路 2 号, 邮编: 116024

蛋白质的糖基化修饰与疾病的发生发展密切相关, 对其进行分析是化学测量学研究的一个热点和难点。蛋白质糖基化的特点是高度异质性, 一个蛋白质有多个糖基化位点, 一个位点有很多糖型, 甚至多达100多个。因此, 在组学层次对其全面表征非常困难。目前主要有两种组学技术分析蛋白质糖基化, 一种是糖基化蛋白质组技术, 其主要分析去掉糖链的肽段, 因此只能鉴定糖基化蛋白质及其位点, 而不能提供糖链的信息; 另外一种糖组学技术, 主要分析从糖蛋白质上释放下来的糖链, 一般不能揭示糖基化的蛋白质。完整的糖基化蛋白质鉴定信息应同时包含三部分信息: 蛋白质、糖基化位点和相连接的糖链结构。这些传统的技术不能提供蛋白质糖基化的全面信息, 因此需要发展基于完整糖肽的位点特异型糖型的蛋白质组分析方法。虽然目前已经有多种完整糖肽的解析软件, 但是鉴定灵敏度还较低, 因此有很大的提升空间。另外, 现有的软件对完整糖肽提供的学习的整合能力有限。为此, 我们利用谱图拓展策略发展了N糖基化的谱图解析软Glyco-decipher, 显著提高了谱图解析率。在N-糖基化蛋白质组学定量分析方面, 针对糖基化异质性带来的鉴定重现性差的问题, 尤其是N-糖肽定量缺失值偏高的情况, 开发了一种基于运行间匹配的无标定量方法Glyco-Quant, 旨在提高N-糖肽的定量灵敏度和准确度。该工作使用了随机森林机器学习模型评估运行间匹配结果的可信度, 并据此优化了糖肽母离子流出曲线的提取策略。经过系统的验证, Glyco-Quant方法显示出了良好的可靠性和精确度, 大幅度降低了定量结果中的缺失值比例。开发了一个名为Glyco-Marker的软件, 该软件集成了各种机器学习方法, 以促进在多个层面上对完整糖肽的质谱数据集进行大规模数据挖掘。该软件提供了一个用户友好的交互式界面, 为没有编程背景的研究人员提供了机器学习的操作工具。它包括一系列显示糖基化水平的可视化图, 并提供从完整的糖肽数据中提取多层次数据分析的能力。为了方便糖肽谱图的离子注释和谱图输出, 发展了一个易于使用的工具GP Plotter。GP Plotter可以实现多种显示模式和参数自定义, 以显示感兴趣的注释谱图。GP Plotter非常适合于糖肽谱匹配的可视化和评估, 并对聚糖片段离子进行全面注释。Glyco-Quant、Glyco-Marker、GP Plotter作为辅助的工具集成在Glyco-decipher软件中。

关键词: 蛋白质糖基化; 位点特异型糖型; 谱图解析; 生物信息学

除了早期标志物尿还能做什么？

高友鹤

北京师范大学生命科学学院

生物标志物是与机体生理或病理生理过程相关的可监测的变化。尿液不受体内稳态机制的严格调控，能汇集大量的变化信息，更早、更灵敏地反映机体变化。利用尿液蛋白质组寻找疾病早期标志物的研究已取得可喜进展，本文总结了我们的实验室利用尿液蛋白质组学技术在基因、胚胎、发育、衰老、生理、药理、毒理、药效预测、免疫、运动、中医药等与人类健康密切相关的领域的研究，以期较为全面地展示尿液蛋白质组在早期标志物以外其它领域的巨大潜力。

关键词：尿液；蛋白质组学；生物标志物

Identification of nucleic acid modifications by Tims TOF Flex MALDI2 mass spectrometry

Xiaoyuan Hu¹, Hongying Zhong^{1,*}

¹College of life science and technology, Guangxi university, 530004, Nanning, China,

²Center for Instrumental Analysis, Guangxi university, 530004, Nanning, China

ABSTRACT: Chemical modifications in nucleic acids have profound influences on a plethora of cellular processes^[1]. Nucleic acid molecules have a variety of chemical modifications and play an important regulatory role in a variety of biological processes. Mass spectrometry (MS) is an extremely sensitive and accurate tool for measuring the masses of biological macromolecules^[2]. Here we propose a rapid detection method for the identification of nucleic acid modifications. After the nucleic acid is extracted, the nucleotide is digested into a single nucleotide by enzymatic hydrolysis. Then the nucleotides are dephosphorylated by alkaline phosphatase. Once the nucleoside is homogeneously mixed with 3-HPA, nucleic acid modifications can be detected by Tims TOF Flex MALDI2 mass. We believe that the development of this method will help researchers study the function of nucleic acid modifications and identify unknown modifications. Improvements in analytical methods can provide researchers with new opportunities to study modification states and develop methods to alter the function of nucleic acids for the purpose of treating diseases.

KEY WORDS: Nucleic acid modifications, MALDI2 mass, 3-HPA

REFERENCES

1. HOFER A A-O, LIU Z J, BALASUBRAMANIAN S A-O. Detection, Structure and Function of Modified DNA Bases [J]. (1520-5126 (Electronic)).
2. DOUTHWAITE S, KIRPEKAR F. Identifying modifications in RNA by MALDI mass spectrometry [J]. (0076-6879 (Print)).

Lipidomics analysis of the egg during the embryonic development of broilers

Xingchen Huang¹, Hongying Zhong^{2,*}

¹College of life science and technology, Guangxi university, 530004, Nanning, China,

²Center for Instrumental Analysis, Guangxi university, 530004, Nanning, China

The chicken of egg enriched with lipids¹. Actually, the type and amount of lipids are dynamically changing during chicken embryo development in order to meet the different stages of development². Therefore, combining the developmental cycle of the chicken embryo with the dynamic changes of its content lipids and exploring the patterns between them can help reveal the role of lipids in the growth and development of the chicken embryo³. In this study, we applied ultra-high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS) to analyze the metabolic changes of lipids in the egg contents of embryos (E)0, E1, E2, E3, E4, E5, E6 and E7. The results showed that 1) 526 lipids were identified, and phosphatidylcholine accounted for the largest proportion of all lipids; (2) E7 basically contained the lipid metabolites detected in E0-E6, but the lipid species did not increase with the number of developmental days; (3) The most active lipid transition during E0-E1 and the inhibited lipid transition during E1-E2 were PE(34:3) → PC(34:3); (4) E3-E4 were the most complex stages of lipid species changes in E0-E7. The results of this study may provide new insights into the embryonic nutrition of broiler chickens in terms of developmental changes in yolk lipid metabolites, and may also provide new ideas for improving the health and nutrition of pre-hatch broiler chickens.

KEY WORDS: chicken, embryos, lipidomics

REFERENCES

1. Liu, H.; Ding, P.; Tong, Y.; He, X.; Yin, Y.; Zhang, H.; Song, Z., Metabolomic analysis of the egg yolk during the embryonic development of broilers. *Poult Sci* **2021**, *100* (4), 101014.
2. Yilmaz, B. A.-O.; Ağagündüz, D., Bioactivities of hen's egg yolk phosvitin and its functional phosphopeptides in food industry and health. **2020**, (1750-3841 (Electronic)).
3. Speier, J. S.; Yadgary, L.; Uni, Z.; Wong, E. A., Gene expression of nutrient transporters and digestive enzymes in the yolk sac membrane and small intestine of the developing embryonic chick. *Poult Sci* **2012**, *91* (8), 1941-9.

一种用于发现肺癌血液生物标志物的深度代谢组学分析方法

李佳¹, 陈曦¹, 詹晶晶¹, 赵爽^{1,*}, 郑佩燕^{2,*}

1. 厦门市迈理奥科技有限公司, 福建省厦门市翁角西路 2052 号 (厦门生物医药产业园) B2 栋 703 室
2. 广州医科大学附属第一医院广州呼吸健康研究院

【目的】寻找肺癌患者血浆的代谢物生物标志物, 为肺癌的鉴别诊断、干预性治疗以及机制研究提供重要指导依据。

【方法】选择性别、年龄匹配的肺鳞癌(n=20)、肺腺癌患者(n=23)和肺良性结节(n=13), 采用 DeepMarker MT 代谢组学平台对血液样本进行代谢组学分析, 其中, 基于高效化学同位素标记 (High Performance Chemical Isotope Labeling, HP-CIL) 结合 Agilent 6546 超高效液相色谱-串联四极杆飞行时间质谱联用技术对血浆样本进行代谢组学分析, 利用 IsoMS Pro 软件的三层级代谢物数据库对代谢物鉴定, 采用主成分分析(principal component analysis, PCA)、t 检验、偏最小二乘判别分析(partial least square-discriminant analysis, PLS-DA)、分层聚类分析 (hierarchical cluster analysis, HCA) 等统计方法, 分析不同人群患者的血液代谢差异, 筛选有意义的差异代谢产物, 并建立可以区分不同肺癌进程患者人群的诊断模型。

【结果】在血浆中共检测到 9783 个色谱峰对, 其中有 8620 个代谢物 (88.11%) 可以被准确鉴定或者是推定得到。通过火山图与 PLS-DA 等分析筛选并鉴定出肺鳞癌与肺腺癌血浆中有 381 种代谢物存在显著差异 ($FC > 1.2$ 或 < 0.83 , $p < 0.05$ 以及 $q < 0.25$), 通过 ANOVA (one-way) 分析三组血浆样本, 发现有 2017 种 ($p < 0.05$ 以及 $q < 0.25$) 代谢物显著差异, 主要集中在氨基酸代谢、嘌呤代谢等通路。采用 LASSO 回归分析确定的 34 种代谢物, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 表明代谢物可有效区分不同肺癌类型和分期, AUC > 为 0.91, 特异性 > 为 82%, 敏感性 > 为 84%。

【结论】本研究通过 DeepMarker MT 代谢组学平台对肺良性结节与肺恶性肿瘤 (肺腺癌、肺鳞癌) 患者的血浆的代谢组学分析, 独有的 HP-CIL 技术为所有的物质生成同位素内标, 有效克服检测时仪器漂移、基质效应等影响, 使定量更加精准, 提高 10-1000 倍检测灵敏度, 扩大代谢组覆盖率, 寻找到多个潜在的生物标志物, 有助于促进肺癌早诊领域的研究。

关键词:肺癌; 代谢组学; 高效化学同位素标记; 生物标志物; DeepMarker MT 代谢组学平台

参考文献

1. Su X, Chen D, Li L, Li L. High-coverage quantitative liver metabolomics using perfused and non-perfused liver tissues. *Anal Chim Acta*. 2021;1153:338300.
2. Zhu S, Han X, Yang R, Tian Y, Zhang Q, Wu Y, Dong S, Zhang B. Metabolomics study of ribavirin in the treatment of orthotopic lung cancer based on UPLC-Q-TOF/MS. *Chem Biol Interact*. 2023;370:110305.

集成化取样/富集/分离-质谱联用平台用于靶向代谢组学分析

李鹏飞、刘震*

南京大学化学化工学院，生命分析化学国家重点实验室，南京，210023

糖和核苷酸等顺式二醇化合物在生物体内扮演重要作用。特别是，很多正常生理过程依赖顺式二醇化合物的代谢稳态调控，而癌症等一些病变异常状态与顺式二醇化合物的代谢异常密切相关。深入研究顺式二醇代谢物的变化不仅可以为疾病诊断提供依据而且可以揭示人造化学物质可能导致的潜在生物效应。然而，由于体内顺式二醇浓度低且结构异质性高，加之复杂生物基体的干扰以及现有方法覆盖范围有限，深入分析顺式二醇代谢产物并揭示其特定变化与疾病状态和生理过程中的联系仍然具有挑战性。近期，我们已经发展出一种机器学习增强的硼亲和萃取-溶剂蒸发辅助富集-质谱联用（MLE-BESE-MS）分析平台，用于高覆盖率地分析顺式二醇代谢物并挖掘其作为原发性肝癌（PLC）生物标志物的潜力 [1]。通过集成多个互补功能，包括 pH 控制的硼亲和萃取、溶剂蒸发辅助富集以及基于纳米电喷雾离子化技术进行顺式二醇识别等，该单一分析平台显著提高了代谢产物覆盖率。同时，利用主成分分析、正交偏最小二乘判别分析和随机森林等机器学习方法对收集到的顺式二醇进行统计筛选以提取有效特征进行精确 PLC 诊断，并结果表明其灵敏度（87.5% vs. 不到 70%）和特异度（85.7% vs. 约 80%）均优于常规使用基于蛋白质标志物的方法。这种机器学习增强整合型 MS 平台推动了早期癌症诊断所需目标代谢组学分析技术，并具有巨大临床应用前景。我们进一步将该技术平台发展成为一种基于零样本损失微活检取样-质谱联用的靶向代谢组学分析平台，用于定量地揭示非洲爪蟾在细胞水平和组织水平上与发育相关的顺式二醇代谢产物的变化[2]。利用该平台，我们揭示了三个利用其它手段难以实现的特殊发现：1) 卵母细胞、尾芽期前部和后部之间存在着特征不同的顺式二醇代谢标志；2) 卤代顺式二醇在非洲爪蟾尾芽期后部大量积累；3) 广泛使用的亚胺类杀菌剂菌核净可能会被生物转化并在脊椎动物中积累。因此，该研究开辟了同时监测内源性和外源性代谢产物间细胞间和内部异质性，并提供了关于胚胎发育过程中新陈代谢重塑方面新见解，并对潜在环境风险提出警告。

参考文献:

1. Pengfei Li, Shuxin Xu, Yanjie Han, Hui He, Zhen Liu. Chem. Sci. 2023, 14, 2553
2. Pengfei Li, Song Gao, Wanting Qu, Ying Li, Zhen Liu. Adv. Sci. 2024, 11, 2305401.

纳米材料及其代谢影响的质谱成像研究

聂宗秀^{1,*}

中国科学院化学研究所

纳米材料因为其独特的物理化学性质，在药物输送、光动力学治疗、组织工程以及生物成像等方面的重要价值，而成为生物医学研究领域的热点材料。但是有关纳米材料的生物效应及生物安全性问题目前依然存在争论，因此生物组织中的纳米材料的生物分布研究具有重要的实际价值，尤其是亚器官的生物分布成像研究，有助于揭示纳米材料与生物体之间的相互作用。使用激光脱附电离质谱成像（LDI-MSI）方法，我们发展了一种通用、免标记纳米材料颗粒在生物组织中的质谱成像新方法。原位监测纳米载体和药物的质谱指纹峰强度比值的变化得到定量测量，可实现纳米材料及药物释放行为的研究，发现在正常和肿瘤模型小鼠中，药物在组织间和组织内的释放呈现组织依赖性；研究了碳质气溶胶中有机碳和元素碳的分布差异，以及有机碳的释放对原位肿瘤潜在的影响；研究了 AIE 分子及其对代谢分子的影响。基于这一技术原理，会有更多的纳米体系相关的科学问题可以通过质谱成像的方法进行体内原位分析研究，对于我们了解纳米颗粒的体内行为和相互作用具有重大意义。

关键词: 纳米材料, 代谢, 质谱成像

参考文献

1. S.M. Chen, C.Q. Xiong, H.H. Liu, Q.Q. Wan, J. Hou, Q. He, A. Badu-Tawiah, and Z.X. Nie*, *Nature Nanotech.* 2015, 10, 176.
2. J. Xue, H. Liu, S.M. Chen*, C.Q. Xiong*, L. Zhan, and Z.X. Nie*, *Science Advances*, 2018, 4, eaat9039.
3. Y.M. Jiang, J. Sun*, C.Q. Xiong*, H.H. Liu, Y.Z. Li, X. Wang, and Z.X. Nie*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 23225.
4. J.Y. Chen, L.C. Mao, Y.M. Jiang, H.H. Liu, X. Wang, L.W. Meng, Q.Y. Du, J. Han, L.Y. He, H.Y. Huang, Y.W. Wang, C.Q. Xiong*, Y. Wei, and Z.X. Nie*, *ACS Nano*, 2023, 17, 4463.
5. X. Huang, H.H. Liu, D.W. Lu, Y. Lin, J.F. Liu, Q. Liu*, Z.X. Nie* and G.B. Jiang, *Chem. Soc. Rev.* 2021, 50 5243-5280.

深度有机质谱流式分析平台的构建及其应用

秦少杰¹, 张翼¹, 石明英¹, 缪代禹¹, 卢健森², 文路², 白玉^{1,*}

1. 北京大学化学与分子工程学院, 北京分子科学国家实验室, 北京, 100871

2. 北京大学生命科学学院生物医学前沿创新中心, 北京, 100871

单细胞代谢组学可以系统地“解读”细胞的生理和功能状态¹。然而, 由于单个细胞体积小、组成复杂、代谢物含量极低且无扩增能力等特点, 使单细胞代谢组学研究从方法到应用均面临巨大挑战。质谱作为一种高灵敏、高通量、响应快速且具有强大结构鉴定能力的分析技术, 目前已经在单细胞代谢组学研究中取得广泛应用。其中基于电喷雾的质谱流式技术通过细胞连续进样方式可实现高通量的单细胞分析以及代谢物分子信息采集²。然而, 细胞内容物的不完全释放以及有限的分析时间窗口无法获取丰富的代谢物二级质谱信息以及实现单细胞内普适性的构造异构体区分, 上述问题阻碍了单细胞全面深入的代谢组学研究。

综上, 本工作发展了深度有机质谱流式分析平台 (In-Depth organic mass cytometry) 用于实现深层次的单细胞代谢组学分析 (图 1)。每个单细胞可以获得约 25 秒的平均分析时间用于采集高分辨率的质谱信息。此外, 本工作首次实现了在线模式下单个细胞二级谱图信息采集以及深度覆盖的代谢物鉴定。结合二级质谱信息, 在 MCF-7 单个细胞中分别鉴定出 224 种 (负模式) 和 348 种代谢物 (正模式)。大量的二级质谱数据使得构造异构体鉴定以及相对定量成为可能。基于 3-羟基丁酸 (BHB) 在细胞中的差异性含量, 本工作实现了 MCF-7 野生型细胞的精细亚型区分。单细胞测序实验和 FACS 分选结果显示肿瘤细胞中 BHB 与其下游抗氧化应激靶蛋白 MT2A 以及 hnRNPA1 的表达量呈正相关, 提示 BHB 的丰度差异性可能赋予肿瘤细胞抵抗周围氧化应激环境的不同能力。本工作提出了一种高通量的单细胞深度代谢组学分析技术, 为全面认识细胞代谢异质性以及癌症病理机制研究提供工具。

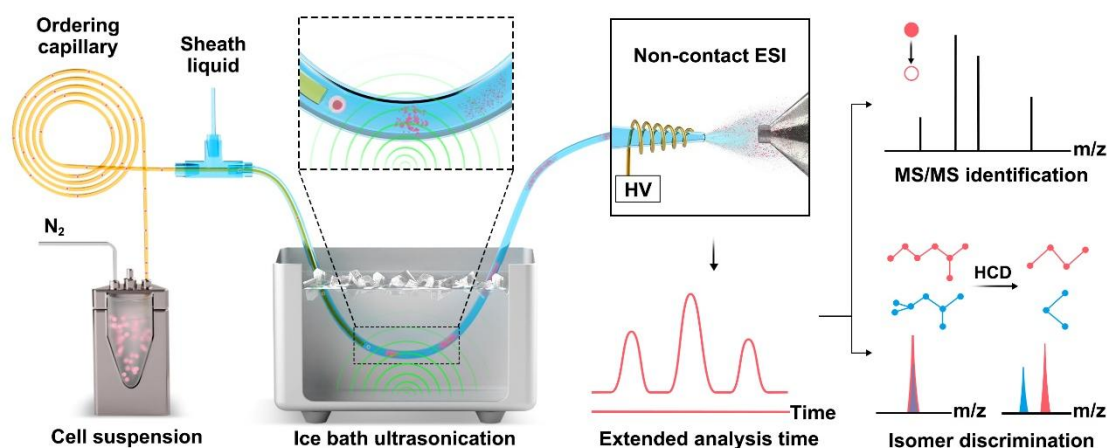


图 1 深度有机质谱流式分析平台基本工作流程

关键词: 单细胞, 代谢组学, 质谱

参考文献

- Zenobi, R, *Science*, **2013**, 342 (6163), 1243259.
- Xu, S.; Liu, M.; Bai, Y.; Liu, H., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2021**, 60 (4), 1806.

yu.bai@pku.edu.cn, 010-62758198

基于质谱的单细胞蛋白质组分析新方法研究

秦伟捷*, 樊智雅, 方伟, 孔琳琳, 陈永乐, 赵红仙, 钱小红

1. 军事医学研究院生命组学研究所, 国家蛋白质科学中心(北京), 北京蛋白质组研究中心

生物体中存在着种类不同, 功能各异的多种细胞及其亚型, 具有显著异质性, 是生物系统的普遍特征。蛋白质作为细胞功能的执行者能更直接反映细胞的状态, 因此发展单细胞蛋白质组技术已经成为生命科学研究的热点。本团队别从样本制备、色谱分离、质谱分析和数据解析等多个方面开展工作, 系统性构建了高灵敏度的单细胞蛋白质组研究技术体系。包括:

(1) 构建折叠的“V”形枪头作为单细胞样品前处理体系, 有效减少了样品前处理过程中的吸附、转移损失 (2) 采用 25 μm 内径的毛细管柱, 通过分流策略构建了 30 nL/min 流速的色谱体系, 有效降低样品稀释并提高质谱离子化, 利用 480 质谱仪达到了单个 HeLa 细胞中 3000 种蛋白的鉴定水平。(3) 通过整合快速色谱分离, MS1 only 质谱采集和深度学习保留时间预测, 建立了一种基于 4D 肽段特征匹配的单细胞蛋白质组分析新方法, 达到 100 个单细胞/天的分析通量。(4) 针对单细胞蛋白质组质谱谱图质量低、数据解析率有限的问题, 提出合并不同质谱文件中来自同一母离子的未解析二级谱图, 丰富谱图中的碎片离子。对单个 HeLa 细胞的蛋白质鉴定量最高提升了~60%。通过整合上述技术, 利用 Astral 质谱仪, 现已达到>5000 种蛋白/HeLa 单细胞的鉴定水平, 为开展单细胞蛋白质组研究提供有力支撑。

关键词: 单细胞、生物质谱、蛋白质组、样本前处理

基于集成化样品前处理技术的空间可视化蛋白质组学分析

田瑞军*

南方科技大学理学院化学系，深圳市南山区学苑大道 1088 号，518055

细胞和细胞外基质等共同组成了具有高度异质性的组织微环境，其空间分布与细胞间信号转导网络密切相关，对癌症等重大疾病的发生发展起着至关重要的调控作用。空间转录组学技术的应用已经在生物医药研究领域取得了巨大的成功，但由于技术限制，目前仍然缺乏兼具发现能力和空间分辨率的蛋白质组学分析策略。主要的技术瓶颈包括：缺乏智能化细胞识别能力和缺乏针对微量样品的蛋白质组样品前处理和分析能力。基于团队前期在蛋白质组学样本前处理方法学和胰腺癌肿瘤微环境细胞间信号转导应用研究方面的积累，本工作开发并系统优化了全集成化蛋白质组学样品前处理技术SISPROT，实现了最低1纳克组织和细胞裂解液的深度蛋白质组学分析。通过系统整合基于人工智能识别算法的病理切片多靶点组织原位微环境单细胞精准定位技术，本工作实现对病理切片中特定空间位置组织微环境（例如单细胞空间定位、组织结构等）在成像及蛋白表达等层面进行系统的定位、定性和定量分析。该可视化空间蛋白质组学分析策略有望系统挖掘组织微环境内细胞间的相互作用关系，为肿瘤生物学、神经科学和发育生物学等提供组织微环境解析的有力蛋白质组学分析工具。

关键词:集成化蛋白质组学样品前处理；生物质谱；可视化空间蛋白质组学；人工智能识别算法

参考文献

1. Yu et al., Nature 2019, 569: 131.
2. Tang et al., Anal. Chem. 2018, 90, 5879.
3. Mao et al., Analyst, 2021, 146, 3777 (Invited review).

基于质谱的结构特异糖基化修饰组学及应用

田志新*

同济大学化学科学与工程学院

糖基化是蛋白质、脂质及最近被发现的核酸等生物分子上的常见修饰。与甲基化、乙酰化和磷酸化等小分子修饰的单一结构相比,糖基化具有来自多个结构维度(包括序列、链接、异头和构象)的数以万计的结构,广泛调节生物分子的结构和功能。糖链结构,尤其是相近序列及链接异构体的定性定量分析是亟待解决的科学问题。

本研究主要基于单糖序列及链接结构特异理论 N-连接糖数据库的构建、唾液酸链接特异化学衍生、序列及链接特异色谱分离和/或串联质谱分析,同步结合稳定同位素标记或多重重标记,实现 N-糖基化的修饰位点以及序列和链接结构特异的定性定量分析。

单糖序列异构、岩藻糖核心/分支/末端位置异构、以及唾液酸链接异构($\alpha 2, 3/\alpha 2, 6$)被广泛鉴定和观察到;病理条件下的序列和链接异构依赖性差异表达(包括成对上调/下调或下调/上调的极端组合)被广泛观察到。

糖链是以结构特异的方式调节生物分子的结构和功能,相关机制和功能研究以及在诊断和预后生物标志物、药物靶点和药物应用研究中必须全面区分糖链结构。

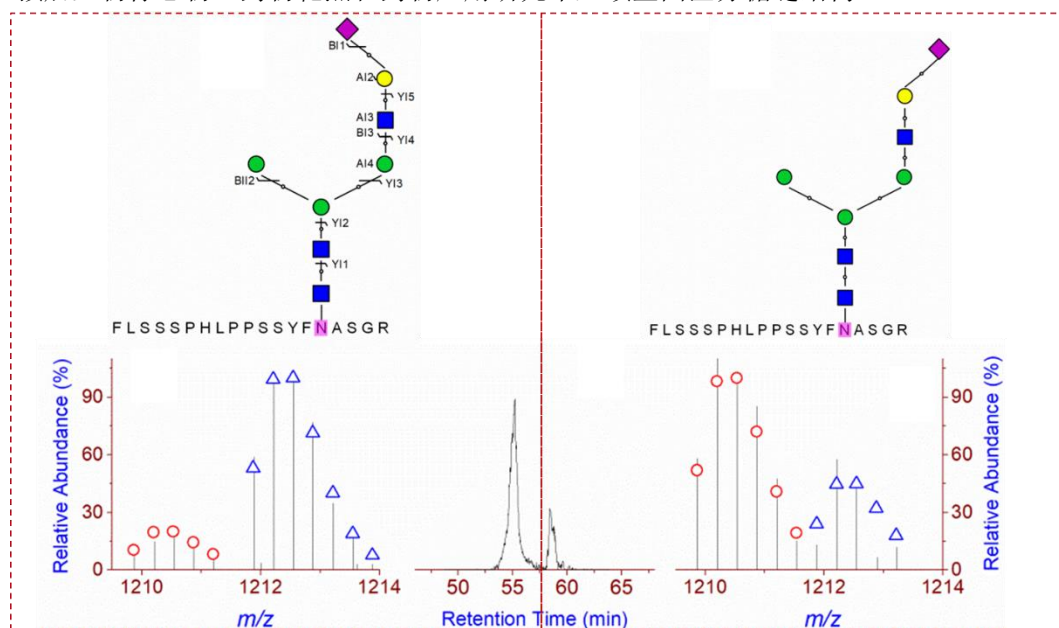


图1、肝细胞癌HepG2细胞中的唾液酸链接特异差异表达; $\alpha 2,3$ 上调(左图),但 $\alpha 2,6$ (下调)。

关键词: 糖蛋白、糖 RNA、糖链结构、质谱、定性定量分析

参考文献

1. Zhixin Tian*, et al, *Analytica Chimica Acta*, **2024**, 1288, 342129.
2. Zhixin Tian*, et al. *Analytica Chimica Acta* 2023, 1252, 341029.
3. Zhixin Tian*, et al. *Analytica Chimica Acta* 2022, 1230, 340391.
4. Zhixin Tian*, et al. *Glycoconjugate Journal* 2021, 38, 213–231.
5. Zhixin Tian*, et al. *Talanta* 2020, 219, 121359.

Email: zhixintian@tongji.edu.cn, Tel: 18601733248.

基于 MRM 靶向定量的细胞外囊泡磷酸化多肽富集评价策略

魏冬¹, 张昊¹, 张贵元¹, 刘雨风¹, W.Andy Tao^{2,3*}

1. 东南大学生物医学工程学院, 生物电子学国家重点实验室, 南京
2. 美国普渡大学化学系
3. 美国普渡大学癌症研究中心

为了促进磷酸化多肽的富集, 我们开发了一种基于高效和选择性多反应监测 (MRM) 的定量方法, 使用稳定的替代磷酸化多肽标准品组合 (phos-iRT) 及其相应的未修饰肽 (iRT) 作为内标物 (IS)。为了评估我们基于 MRM 的定量策略的性能, 我们使用传统的固定化金属亲和色谱 (IMAC)、金属氧化物/氢氧化物亲和色谱 (MOAC) 和一种新的基于磁珠的磷酸化多肽富集方法 (EVTOP) 进行了磷酸化多肽富集评估。为了提高磷酸化多肽富集的效率, 我们进行了一项与优化的 EVTOP 方法相结合的磷酸化多肽分析, 以评估包括线性、准确度、精密度、特异性、基质效应和稳定性在内的关键参数。我们的结果表明, 在细胞外囊泡 (EV) 的基质中, 用于磷酸化多肽检测的 LC-MRM-MS 分析的动态范围为 10 至 1000 ng/mL, 准确度范围为 82.4%至 116.8%, 证明了其临床应用的可行性。在 EV 磷酸蛋白质组学中, MOAC 和 EVTOP 表现出与 IMAC 相当且优于 IMAC 的富集性能。这种基于 MRM 的定量策略是开发新型富集材料的有力工具。

关键词: 富集率评价; MRM 技术; 磷酸化多肽; EVTOP; phos-iRT.

参考文献

1. Chen, I. H.; Xue, L.; Hsu, C. C.; Paez, J. S.; Pan, L.; Andaluz, H.; Wendt, M. K.; Iliuk, A. B.; Zhu, J. K.; Tao, W. A., Phosphoproteins in extracellular vesicles as candidate markers for breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.*, **2017**, 114 (12), 3175-3180.
2. Sun, J.; Li, Q.; Ding, Y.; Wei, D.; Hadisurya, M.; Luo, Z.; Gu, Z.; Chen, B.; Tao, W. A., Profiling phosphoproteome landscape in circulating extracellular vesicles from microliters of biofluids through functionally tunable paramagnetic separation. *Angewandte Chemie.*, **2023**, e202305668.

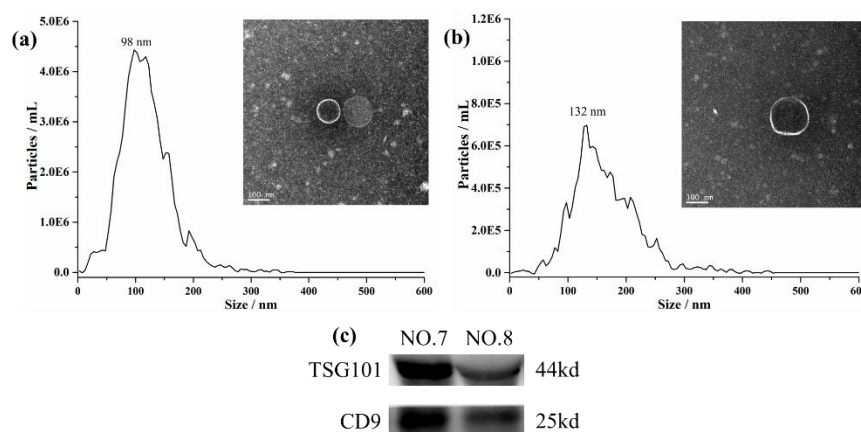
多维自由流电泳结合质谱对尿液中外泌体的溯源研究

于浩然¹, 张凌怡¹, 张维冰^{1,*}

华东理工大学, 化学与分子工程学院, 上海市徐汇区梅陇路 130 号 200237

外泌体在临床诊断、疾病标志物筛选、靶向药物递送等方面有巨大的应用潜力。尿液外泌体已被证明可反映病例生物学, 但一些疾病相关的免疫复合物和蛋白复合物也具有与外泌体相似的生物物理学参数, 再加上实际样本中杂蛋白的干扰, 导致对外泌体实际来源的识别非常困难, 不利于外泌体溯源研究的开展。自由流电泳作为一种根据样品表面带电、密度、粒径等性质进行分离的重要手段, 具有价格低廉、易于操作、可连续分离制备、分离条件温和等优点, 结合外泌体的蛋白质组学数据解析, 对发展外泌体分离、纯化方法和外泌体蛋白质分析方法并深入研究其功能具有重要意义。本文构建了一种基于多维自由流电泳装置的外泌体精细分级制备平台, 发展了稳定、高效的外泌体分离方法, 结合质谱对患者及健康的外泌体蛋白进行特征分析, 应用于外泌体溯源研究中。

采用碳量子点标记得到可视化的外泌体, 在经过自由流电泳结合金属氧化物亲和色谱纯化构建的多维度外泌体精细分级制备平台后, 实现高浓度、尺寸较小的外泌体和低浓度、尺寸较大的外泌体的分离制备, 杂蛋白残余量分别为初始值的 1.77% 和 3.28%, 进一步利用 HPLC-MS 对外泌体蛋白质组学特征进行研究, 将自由流分离结果与质谱数据结合用于患者和健康志愿者的区分, 为构建外泌体溯源基础数据库奠定基础。



关键词: 外泌体; 自由流电泳; 分离富集; 质谱; 溯源.

参考文献

1. J. Mondal, S. Pillarisetti, V. Junnuthula, M. Saha, S. R. Hwang, I. Park, Y. Lee, *J. Control. Release.*, **2023**, 353, 1127.
2. X. Xiang, F. Guan, F. Jiao, H. Li, W. Zhang, Y. Zhang, W. Qin, *Anal. Methods.*, **2021**, 13, 1591.
3. M. He, J. Crow, M. Roth, Y. Zeng, A. K. Godwin, *Lab. Chip.*, **2014**, 14, 3773.

Corresponding author email: weibingzhang@ecust.edu.cn

高通量、高覆盖单细胞代谢组学分析新技术研究

徐天润, 丰迪生, 胡学森, 胡春秀, 石先哲, 刘心昱, 许国旺*
中国科学院大连化学物理研究所 大连 116023

单细胞代谢组学可以揭示代谢多样性和细胞异质性, 近来越来越受到关注。由于单个细胞的体积极小, 代谢物的丰度低和极性多样, 且不可扩增, 高通量和高覆盖率的单细胞代谢组学质谱分析仍然有巨大的挑战,

面向上述问题, 在我们的研究中, 设计了一种用于连续细胞分离和惯性聚焦的蛇形通道微流控装置, 并将其与脉冲电场诱导的电喷雾电离高分辨率质谱 (PEF-ESI-HRMS) 相耦合, 实现了每分钟高达 80 个细胞的单细胞分析, 可获得约 120 种代谢物。

进一步地, 研发了一种同轴纳升电喷雾电离-大气压化学电离复合电离源 (concentric nanoESI-APCI hybrid source), 提高了细胞中低丰度、低电离效率和弱极性代谢物的检测能力, 实现了单细胞代谢组的高覆盖、高灵敏分析。相较于 nanoESI 单一模式, 信噪比提升了约 5 倍, 最低检测限提升了 1 个数量级, 实现了单细胞中极性和非极性代谢物的同时电离, 可从单个哺乳动物细胞中鉴定出 254 种代谢物, 比 nanoESI 单一模式多 82 种。

复合电离源示范性地应用于营养限制诱导的细胞代谢紊乱研究, 揭示了肿瘤细胞在应对营养压力时的复杂代谢调控。利用该复合电离源结合激光捕获显微切割, 发现了代谢物在肿瘤微环境中的空间分布, 证明该方法可用于单细胞水平的空间分辨肿瘤代谢异质性研究。进一步应用于前列腺癌肿瘤干细胞的代谢特征研究, 在单细胞水平观察到前列腺癌中激活的 TCA 循环。此外, 该复合电离源也适合于其他稀有细胞的代谢组学研究, 为深入了解单个细胞对生理病理的作用提供了新的研究工具。

关键词: 代谢组学, 单细胞, 离子源

参考文献

1. D. S. Feng, H. Li, T. R. Xu, F. J. Zheng, C. X. Hu, X. Z. Shi, G. W. Xu, *Anal. Chim. Acta.*, **2022**, 1221, 340116
2. T. R. Xu, H. Li, P. Dou, Y. Y. Luo, S. M. Pu, H. Mu, Z. H. Zhang, D. S. Feng, X. S. Hu, T. Wang, G. Tan, C. Chen, H. Y. Li, X. Z. Shi, C. X. Hu, G. W. Xu, *Adv. Sci.* **2024**, e2306659. doi: 10.1002/advs.202306659.

基于激光烧蚀电感耦合等离子体质谱的空间多组学技术及应用

郑令娜¹, 方昊¹, 王萌^{1*}, 丰伟悦¹

1. 中国科学院高能物理研究所, 纳米生物效应与安全性重点实验室

生命活动发生于三维空间, 空间组学已经成为生命科学研究的热点和前沿¹。空间组学通过获得细胞、组织、器官等样品的组学信息(如转录组, 蛋白质组, 代谢组, 金属组等), 并与它们的空间结构信息相结合, 以弥补传统方法在获取空间信息方面的不足, 进一步揭示复杂生物系统中分子特征、空间变化及分子相互作用。

激光烧蚀电感耦合等离子体质谱法(LA-ICP-MS)能够实现金属和类金属的原位分析和成像。而结合免疫标记技术, LA-ICP-MS 还可用于对组织切片中蛋白质的成像。因此, LA-ICP-MS 有望成为空间多组学研究中一种具有前景的工具²。

本报告将首先探讨 LA-ICP-MS 仪器硬件和分析方法学的最新进展, 然后介绍我们利用 LA-ICP-MS 进行空间金属组学和蛋白质组学研究的初步探索。此外, 我们还将讨论 LA-ICP-MS 在空间多组学中的应用前景。

关键词: 空间组学, 电感耦合等离子体质谱, 激光剥蚀

参考文献

1. D. Bressan, G. Battistoni, G. Hannon, *Science*, **2023**, 381, eabq4964.
2. P. Chang, L. Zheng, B. Wang, M. Chen, M. Wang, J. Wang, W. Feng, *At. Spectrosc.* **2022**, 43, 255–265.

第六部分

质谱新方法、新技术研究进展

单细胞质谱分析与成像研究

张新荣*

清华大学化学系，北京 100094

肿瘤细胞能够采用不同策略，使人体的免疫系统受到抑制，致使免疫细胞不能正常的杀伤肿瘤细胞。识别出肿瘤细胞表面具有免疫逃逸的功能蛋白分子，并找出对免疫细胞不利的代谢微环境中的重要代谢物，对于肿瘤的免疫诊疗会起到积极作用。此外，肿瘤细胞亚群间的异质性不仅反映了分子之间的差异，还存在空间分布的异质性差异。因此，研究单个细胞在组织网络中的位置、区分细胞中相关分子群的指纹图谱、揭示微环境中分子分布的差异，对于肿瘤的诊疗有重要的参考意义。本报告将结合作者的前期研究，介绍质谱技术在肿瘤诊疗中的应用情况，并评述该技术的优势和不足。

基于等离子体质谱的单细胞分析新方法及其应用研究

刘美君[‡], 魏星[‡], 杨婷, 陈明丽^{*}, 王建华

东北大学理学院化学系分析科学研究中心, 沈阳, 110819

乳腺癌是女性最常见的恶性疾病之一。乳腺癌具有高度异质性, 包括 luminal A、luminal B、HER2 阳性和三阴性乳腺癌四种亚型。例如, 三阴性乳腺癌与高转移风险、高侵袭性、不良预后和高死亡率相关^[1]。因此, 准确、快速地区分乳腺癌亚型可以使患者获得更有效的治疗方案, 这对于大幅改善患者生存具有重要意义。特异性生物标志物对于精准医疗诊断和治疗至关重要, 包括蛋白质、DNA、RNA 等。除了基因组和蛋白质组学生物标志物外, 已发现非编码 miRNA 表达水平对于细胞亚型的分类也具有极大的信息价值。时间分辨电感耦合等离子体质谱 (TRA-ICP-MS) 是在单细胞水平上测定痕量元素的强大分析方法之一。已被证明具有高灵敏度、宽动态范围、低检测限、快速分析的能力, 以及在元素标记生物大分子分析中对复杂样品基质具有良好的耐受性^[2]。其中四极杆电感耦合等离子体质谱 (ICP-QMS) 是一种有前途的具有成本效益的方法。在 ICP-QMS 中, 已经尝试了单颗粒或单细胞的双同位素分析, 在单次测量运行中同时监测一个粒子上的两种同位素或元素^[3,4]。

在这项工作中, 我们提出了一种基于双同位素 ICP-QMS 的简单且经济有效的单细胞表型分析方法, 所开发的方法具备对单细胞上两种表面蛋白生物标志物同时分析的能力。并设计制作基于液滴生成和惯性流技术的微流控芯片用于单细胞封装, 结合碰撞气的引入, 实现单细胞在 ICP-QMS 中的离子羽持续时间延长, 进而显著提高对单细胞上两种同位素的检测效率和精确度。在微尺度空间内采用基于滚环扩增的等温扩增策略, 实现高灵敏高通量定量乳腺癌细胞中的 miRNA, 具备对非恶性乳腺细胞、转移性乳腺癌细胞和非转移性乳腺癌细胞进行区分的能力。所建立的基于电感耦合等离子体质谱的单细胞分析方法将为乳腺癌的准确分子诊断和治疗后监测提供新的研究视角。

关键词: 单细胞分析; 双同位素 ICP-MS; 表型异质性; miRNA 定量

参考文献:

1. Kim, C.; Gao, R.; Sei, E.; Brandt, R.; Hartman, J.; Hatschek, T.; Crosetto, N.; Foukakis, T.; Navin, N. E. *Cell* **2018**, *173*, 879-893 e813.
2. Hu, J.; Deng, D.; Liu, R.; Lv, Y. *J Anal At Spectrom* **2018**, *33*, 57-67.
3. Donahue, N. D.; Sheth, V.; Frickenstein, A. N.; Holden, A.; Kanapilly, S.; Stephan, C.; Wilhelm, S. *Nano Lett* **2022**, *22*, 4192-4199.
4. Donahue, N. D.; Kanapilly, S.; Stephan, C.; Marlin, M. C.; Francek, E. R.; Haddad, M.; Guthridge, J.; Wilhelm, S. *Nano Lett* **2022**, *22*, 294-301.

异构体分辨的精准质谱分析

陈素明^{1,*}, 冯桂芳¹, 陈默然¹, 聂文京¹, 付蓉蓉¹
武汉大学高等研究院, 湖北省武汉市八一路 299 号, 430072

分子的结构决定其功能, 分子结构的精确解析是理解其功能的基础和前提。质谱是对分子进行定性和定量的强大工具。尽管先进的质谱分析技术已经可以获得复杂体系中大量物质的质谱信号, 但结构鉴定仍然是质谱分析中无可争议的瓶颈。而对于分子结构解析的不同层面, 异构体水平的精准分析最具挑战性。因为异构体分子量相同、质谱二级碎片类似, 而且官能团排列组合众多, 结构相似, 难以有效分离, 甚至还存在多重异构并存的情况。

本课题组围绕异构体水平的精准质谱分析这一科学问题, 开展了系统的研究工作, 将质谱的物理测量维度与分子的化学性质维度相结合, 提出了多种质谱分析新原理和新方法, 并进行分析应用, 取得了多项科学发现 (图 1)。(1) 提出双键异构化增加色谱特征维度的理念, 开发了多种化学增强的质谱分析策略, 解决了双键立体构型的定性难题, 实现单重和双重脂质异构的精确解析和准确定量; (2) 提出寿命测量结合质谱分析准确鉴定异构中间体的新模式, 构建新型原位分析装置、开发快速分析新策略, 将异构体分析拓展到短寿命、高通量的水平; (3) 通过开发人工智能手段, 提升了气相空间构象在多肽结构鉴定和异构分析中的效能, 增强了多肽四维精准表征能力, 实现了精准空间血液蛋白质组学研究, 全面揭示了神经胶质瘤的分子机制。

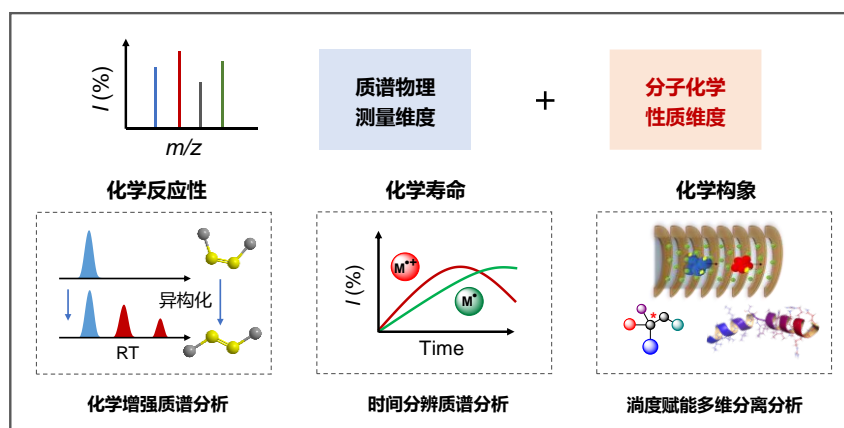


Fig. 1 New strategies for the analysis of isomers

关键词: 质谱分析; 异构体分辨; 结构脂质组学; 离子淌度; 化学反应体系

参考文献

1. Wan, Q.; Chen, K.; Dong, X.; Ruan, X.; Yi, H.;* Chen, S.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202306460.
2. Feng, G.; Gao, M.; Wang, L.; Chen, J.; Hou, M.; Wan, Q.; Lin, Y.; Xu, G.; Qi, X.; Chen, S.* *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 2652.
3. Nie, W.; Wan, Q.; Sun, J.; Chen, M.; Gao, M.; Chen, S.* *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 6671.
4. Shen, L.; Zhang, Z.; ...Xiong, N.;* Chen, S.* et al. *Sci. Adv.* **2024**, *10*, eadk1721.
5. Feng, G.; Hao, Y.; Wu, L.; Chen, S.* *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 7244-7251.

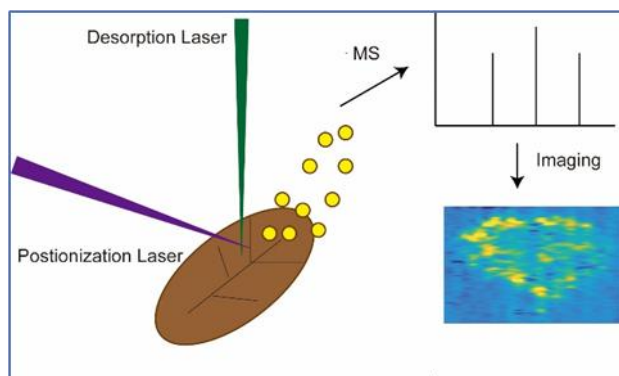
Email: yjhu@scnu.edu.cn.

基于真空紫外单光子后电离技术的质谱分子成像的最新研究进展

胡勇军*, 陆桥, 聂武艺

激光生命科学教育部重点实验室&光谱分析与功能探针广州市重点实验室
生物光子学研究院, 华南师范大学, 广州, 510631, yjhu@scnu.edu.cn

质谱分子成像技术可实现对复杂样品中的化学成分空间分布的可视化分析,近年来在质谱分析领域是一个热点。本课题组创新性应用真空紫外(VUV)单光子电离技术系统开展了激光解析-激光后电离质谱生物组织分子成像技术的研究和应用。该技术中,采用一束红外/可见激光来解析气化生物样品,另一束为真空紫外光(118 nm),对解析出的中性气体进行单光子电离。该方法所使用的解吸激光能够提供足够的解析能量,可将非挥发性有机物分子单光子“软”电离,不易使分子发生解离,对于低相对分子质量的化学物质具有独特的优势。通过与飞行时间质谱仪和电控三维进样平台联用,实现了对小分子物质(药物分子)在生物组织中的质谱分子成像,最终实现对生物组织中化学成分的二维成像。课题组应用该技术,成功实现了对正常组织中肿瘤组织边界的确认。最近,课题组还开展了天然植物根茎中有效成分的二维成像以及叶片表面残留农药的高灵敏检测 and 成像。



关键词: 生物组织分子成像, 飞行时间质谱, 真空紫外, 单光子电离, 生物质谱

参考文献:

1. W. Nie, Q. Lu*, Yongjun Hu* et al, *Analyst*, (2023), 148, 175.
2. Q. Lu, Y. J. Hu*, J. Chen, and S. Jin, *Anal. Chem.*, 2017, 89, 8238.
3. Q. Lu, Y.J. Hu*, Jiixin Chen, et al, *Talanta*, (2018) 187, 106.

动态生化过程多元原位质谱监测

闵乾昊^{1,*}

南京大学化学化工学院, 生命分析化学国家重点实验室, 南京, 210023

探知生化过程中的多重目标物的含量、活性与动态变化规律, 对阐释生命过程、洞悉反应机制具有重要意义。质谱具有优异的结构鉴定与多组分分析能力, 但传统的质谱分析技术无法直接获取真实生物体系中多重生物分子的活性信息, 对动态化学过程亚稳态物种的测量能力也有所不足。鉴于此, 我们通过开发工程化质量标签纳米探针作为原位放大响应元件与信号传导介质, 发展“真实环境探针响应-离体环境质谱解码”的多元质谱分析策略, 解决了细胞动态过程中多酶活性同步测量的难题。借助该方法, 我们成功实现了不同亚型细胞内多种 RNA 的超灵敏多重测定, 揭示了胞内蛋白酶 Caspase-3、-8、-9 激活顺序、激活水平与细胞凋亡途径的内在关联, 阐释了胞内蛋白激酶 Abl、Src、PKC 参与的信号传导网络。针对电化学界面动态过程, 提出“气助快速采样耦合无高电压电离”技术, 对亚稳态物种进行“高保真连续读取”, 发展了一系列亚稳态中间体(半衰期毫秒至微秒)连续动态质谱监测技术。开发了可同步记录 ECL 反应过程电信号、光信号以及质谱信号的质谱监测平台 RT-Triplex, 首次从分子层面验证了由过氧化物中间体和二氮杂醌中间体介导的两条鲁米诺 ECL 反应途径, 并发现了氟硼二吡咯类染料(BODIPY)和共反应剂正三丙胺(TPrA)的 ECL 催化路径。搭建了解耦型电化学流动反应池-质谱分析平台, 通过对电极界面非均相反应与溶液中均相反应进行解耦, 揭示了电化学 C-N 键自由基偶联反应中的隐藏反应路径, 探究了由氧化还原介质介导的有机电合成反应动力学参数, 并从分子层面阐明了氮杂环丙烷电合成反应机理。

关键词: 质量标签; 原位质谱分析; 酶活性; 多重分析; 中间体监测

参考文献

1. X. Zhang, W. Wang, R. Zare and Q. Min, *Chem. Sci.*, **2021**, 12, 10810-10816.
2. X. Zhang, W. Lu, C. Ma, T. Wang, J.-J. Zhu, R. Zare and Q. Min, *Chem. Sci.*, **2022**, 13, 6244-6253.
3. X. Zhang, Y. Dong, Y. Wang, Z. Zhang, X. Zhang, J.-J. Zhu, Y. Tian and Q. Min, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2024**, 63, e202313446.
4. Z. Xu, Y. Dong, N. Ma, X. Zhu, X. Zhang, H. Yin, S. Chen, J.-J. Zhu, Y. Tian and Q. Min, *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, 145, 26557-26568.

常压离子化质谱的诊疗过程监测

那娜^{1*}, 欧阳津²

1. 北京师范大学化学学院, 北京, 100875

1. 北京师范大学珠海校区, 文理学院化学系, 珠海, 519087

诊疗监测是评价、优化、改进诊疗技术的重要环节, 而生物体具有其独特的复杂性, 诊疗过程涉及诊疗试剂、生物分子等多种分子在生物体内的不断变化。而传统方法无法实现诊疗过程中相关生物分子变化的实时检测, 同时生物环境也会对相关检测带来诸多困扰, 需要建立有效原位监测方法, 对诊疗过程中分子结构变化进行监测, 发现并鉴定重要中间体, 为机理研究提供有效数据支撑。常压质谱技术, 无需样品的预处理就可以实现对生物样品的实时、连续、在线分析, 在物质结构解析以及机理探究方面有重要应用^[1-2]。基于此, 我们在新型传感及诊疗体系构建的基础上^[3], 设计了常压质谱装置, 对诊疗过程中生物相关重要分子及中间体进行监测及机理研究。首先, 以生物体内酶催化葡萄糖氧化过程为例, 我们建立了多相流萃取电喷雾离子化 (MF-EESI) 质谱检测方法, 对葡萄糖催化氧化过程开展研究, 观测到了氧化过程中的重要中间体, 阐述了辅酶的葡萄糖氧化机理^[4], 还成功监测到了纳米酶治疗过程中, GSH 的信号变化及对治疗试剂活性的影响^[5]。进而, 利用该方法开展生物传感过程监测和机理研究, 以生物体中硫化氢 (H₂S) 的传感过程研究为例, 我们构建了近红外荧光探针 R1, 利用常压质谱监测了 R1 传感过程分子结构变化, 观察到重要的亲核取代和水解反应的中间体, 并提出了 R1 传感的机理。此外, 并探索了化学动力学治疗过程相关的生物分子的结构变化, 检测到了 ROS 的氧化脂质过氧化物及具有细胞毒性的碎片分子, 阐述了脂质过氧化过程导致细胞膜损坏, 引发细胞凋亡的治疗机理。该系列工作拓展了常压质谱在生物传感、诊疗过程监测和治疗机理研究中的应用, 并为诊疗体系的建立和改进提供了有效支撑。

关键词: 常压质谱, 诊疗监测, 复合物, 中间体, 诊疗机理

参考文献:

1. J. Sun, Y. Yin, W. Li, J. Ouyang, N. Na*. *Mass Spec Rev.*, 2022, 41, 70-99.
2. X. Ge, Y. Yin, J. Sun, J. Ouyang, N. Na*. *Chem. Sci.*, 2023, 14, 2229-2236.
3. X. Guan, F. Meng, H. Tan, X. Wang, J. Li, J. Wei, J. Ouyang, N. Na*. *Chem. Sci.*, 2022, 13, 8657-8666.
4. Y. Wang, M. Sun, J. Qiao, J. Ouyang, N. Na*. *Chem. Sci.* 2018, 9, 594-599.
5. Q. Zhao, L. Zheng, Y. Gao, J. Li, J. Wei, M. Zhang, J. Sun, J. Ouyang, N. Na*. *J. Am. Chem. Soc.* 2023, 145, 12586-12600.

Characterization of Megadalton MALDI Ions with Linear Ion Trap Mass Spectrometer

Wen-Ping, Peng*

Department of Physics, National Dong Hwa University, Shoufeng, Hualien, Taiwan 97401

ABSTRACT: Detecting megadalton matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI) ions with linear ion trap mass spectrometer (LIT-MS) is a technical challenge. In this talk, we employ MALDI LIT-MS to successfully analyze megadalton protein, polymer, and proteasome ions. A homebuilt linear ion trap mass spectrometer (LIT-MS) equipped with a charge sensing particle detector (CSPD) is used for high mass ion detection. We analyze high mass ions with mass-to-charge (m/z) ratios ranging from 100 kTh to 2 MTh, including thyroglobulin, alpha-2-macroglobulin, immunoglobulins (e.g., IgG and IgM), polymer (200k ~ 2MTh), and 20S and 26S proteasomes. Besides, it is also very challenging for ion trap mass spectrometry to detect megadalton ions at low concentrations. By adopting high affinity carboxylated/oxidized detonation nanodiamonds (oxDNDs) to enrich IgM molecules and form antibody-nanodiamond conjugates, ~ 5 nM (5 $\mu\text{g/mL}$) concentration has successfully reached which is better than that by the other techniques.

KEY WORDS: Linear Ion Trap, Charge-sensing particle detector, Megadalton MALDI ions, Nanomolar concentrations

REFERENCES:

1. A. A. Patil, Z.-X. Liu, Y.-P. Chiu, T. K. L. Lai, S.-W. Chou, C.-Y. Cheng, W.-M. Su, H.-T. Liao, J. B. A. Agcaoili, W.-P. Peng, *Talanta* **2023**, 259, 124555.
2. A. A. Patil; T. K. L. Lai; C.-C. Lee, Y.-P. Chiu; Z.-X. Liu; C.-J. Lin; W.-P. Peng, *J. Chromatogr. A*, **2024** (Submitted)
3. A. A. Patil, C.-W. Lee, S.-W. Chou, C.-Y. Cheng, W.-P. Peng, *Int. J. Mass Spec.* **2020**, 450, 116301.
4. A. A. Patil, S.-W. Chou, P.-Y. Chang, C.-W. Lee, C.-Y. Cheng, M.-L. Chu, W.-P. Peng, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2017**, 28, 1066-1078.

完整活单细胞电发射电离质谱方法用于单细胞代谢组学分析

刘元星, 赵瑶瑶, 汪夏燕*

北京工业大学, 化学与生命科学学院化学系

单细胞质谱 (SC-MS) 能够揭示细胞异质性和细胞内生化反应的分子机制, 但目前 SC-MS 的发展由于基质干扰、样品稀释和样品浪费而受到检测灵敏度不足的阻碍。为了克服这些问题, 本研究提出建立一种完整活单细胞电发射电离质谱 (ILCEI-MS) 方法, 以显著提高单细胞检测的灵敏度。该方法使用窄内径毛细管 (内径略小于细胞系的平均细胞直径) 来实现有效的单细胞分离和运输, 同时避免引入大量流动相而造成样品稀释和基质干扰。通过自行设计并构建的在线可视化高速显微摄像平台用来探究 ILCEI 技术的离子化机理。ILCEI-MS 采用的等内径薄壁石英毛细管质谱喷针可产生连续的单细胞液滴, 该液滴包含一个完整活细胞和包裹于细胞外围的缓冲液薄层, 保证了单细胞质谱进样过程中细胞成分几乎不被稀释; 细胞在脱离发射器进入质谱进样口的过程中保持了完整和存活, 并在质谱离子传输管内发生了胞内组分的离子化, 消除了样品离子在大气环境中的损失, 显著提高了单细胞样品的利用率, 这也是与传统电喷雾离子化技术的明显差异。在提高检测灵敏度的同时, ILCEI-MS 实现了约 51 个细胞/分钟的高通量单细胞检测。使用 ILCEI-MS 方法, 在一次检测中从 A549 细胞中鉴定了 368 种代谢物, 提高了单细胞分析的代谢物覆盖度。该方法对来自多个细胞系的 2800 多个活细胞进行了快速的单细胞代谢指纹谱分析并成功实现了不同细胞系的细胞区分。此外, 使用该方法对来自非小细胞肺癌荷瘤小鼠模型的心脏、肝脏、肺脏等多个小鼠器官的 4072 个原代单细胞进行了高通量分析, 并研究了肺肿瘤组织细胞和正常肺组织细胞的单细胞代谢组差异, 说明了该方法对于实际复杂体系的单细胞样品具有普适性, 且具有发现新标志物的潜力。

关键词: 单细胞质谱, 单细胞代谢组学, 原代细胞, 非小细胞肺癌

参考文献:

1. F. J. Hartmann, D. Mrdjén, E. McCaffrey, D. R. Glass, N. F. Greenwald, A. Bharadwaj, Z. Khair, S. G. S. Verberk, A. Baranski, R. Baskar, W. Graf, D. Van Valen, J. Van den Bossche, M. Angelo and S. C. Bendall, *Nat. Biotechnol.*, **2021**, 39, 186-197.
2. C. Seydel, *Nat. Methods*, **2021**, 18, 1452-1456.
3. Y. L. Shao, Y. Y. Zhou, Y. X. Liu, W. M. Zhang, G. Z. Zhu, Y. Y. Zhao, Q. Zhang, H. Yao, H. S. Zhao, G. S. Guo, S. C. Zhang, X. R. Zhang, X. Y. Wang, *Chem. Sci.*, **2022**, 13, 8065-8073.

Development of a calculation tool to effectively achieve the best performance in linear MALDI-TOF mass spectrometry

Yi-Hong Cai, Ko-Keng Chang, Yi-Sheng Wang*

Genomics Research Center, Academia Sinica, 128 Academia Road, Section 2, Taipei 115, Taiwan.

ABSTRACT: Optimization of time-of-flight (TOF) mass spectrometry (MS) in practical applications is generally a highly empirical process owing to lack of a scientific basis. As a consequence, linear TOFMS has very limited applications due to low spectral quality. Therefore, a reliable means to predict the optimal instrumental condition is highly attractive to improve the performance of TOFMS and data quality for unresolved applications, especially those demanding high-resolution MS. We have developed a comprehensive calculation method that reveals several unknown facts in linear MALDI-TOFMS.¹⁻⁴ Based on the result of big data analysis, the method can precisely predict the flight-time spread of ions using various experimental conditions. We recently developed a calculation tool that imbeds the fundamental principles used in the series of works, including the flight-time topology analysis to assist the users to thoroughly analyze the impact of every parameter on the extent of ion separation. The calculation tool can be used to rapidly predict the optimal voltages and extraction delay for the highest mass resolving power (MRP) based on the known instrument dimensions and mass range of interest. The calculation typically spends seconds to find the suitable parameters that serve as the starting sets prior to fine adjustment. It can also predict the optimal instrument dimensions to achieve the targeted MRP, offering reliable data for early instrumentation purposes. Experimental validation was done by using a laboratory-made instrument optimized for analysis in low-mass range. The result shows that the predicted parameters were highly accurate in the low-mass range and reasonably well in the middle mass range. Practical limitations in the instrument to achieve very high MRP will be discussed.

KEY WORDS: comprehensive calculation, linear TOFMS, flight-time spread, instrumental conditions, experimental validation.

REFERENCES

1. Y.-H Cai, Y.-H. Lai, Y.-S. Wang, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2015**, 26 (10), 1722-1731.
2. Y.-H Cai, Y.-S. Wang, *J. Mass Spectrom.*, **2018**, 53 (4), 361-368
3. Y.-H. Cai, C.-H. Lin, Y.-S. Wang, *Int. J. Mass Spectrom.*, **2022**, 471, 116756.
4. Y.-H. Cai, C.-H. Lin, Y.-S. Wang, *Int. J. Mass Spectrom.*, **2023**, 489, 117052.

Masked Reactivity of Hydrated Clusters of Monovalent Manganese Ion: Water Insertion versus Nitrous Oxide Activation — A Density Functional Theory Investigation

Zachary Lam, Wing Tung Tang, Ephrem G. Demissie, Chi-Kit Siu*

Department of Chemistry, City University of Hong Kong, Tat Chee Avenue, Kowloon Tong,
Hong Kong SAR, P. R. China

ABSTRACT: Previous mass spectrometric (MS) studies^{1,2} demonstrated that singly charged hydration clusters of manganese ions $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_n]^+$ were, on one hand, highly reactive toward intracluster water insertion^{3,4} but, on the other hand, inert toward nitrous oxide activation.⁵ This contrast in reactivity has been rationalized by our recent theoretical investigation for the interconversion between the pristine Mn(I) monovalent form as a monatomic ion in $[\text{Mn}^{\text{I}}(\text{H}_2\text{O})_n]^+$ and the oxidized Mn(III) trivalent form as a hydride–hydroxide in $[\text{HMn}^{\text{III}}\text{OH}(\text{H}_2\text{O})_{n-1}]^+$, as well as their reactivity toward nitrous oxide activation.^{6,7} Our theoretical interpretations are supported with quantum chemical calculations based on density functional theory (DFT), performed systematically for the cluster-size range of $n = 1 - 12$. Our DFT results show that water insertion is kinetically and thermodynamically favorable for $n \geq 8$, suggesting $[\text{HMn}^{\text{III}}\text{OH}(\text{H}_2\text{O})_{n-1}]^+$ is the predominant form, as observed in previous MS experiments. While $[\text{Mn}^{\text{I}}(\text{H}_2\text{O})_n]^+$ is capable of N_2O reduction, the process of which is highly exothermic, similar reactions are unfavorable with $[\text{HMn}^{\text{III}}\text{OH}(\text{H}_2\text{O})_{n-1}]^+$, which can only form weakly bound adducts with N_2O . This work demonstrates the masking effect of water molecules over the high reactivity of the hydrated Mn(I) center and sheds light on the potential roles of water in transition metal systems.

KEY WORDS: transition metal catalysis; small-molecule activation; oxidative addition; reductive elimination; water evaporation

REFERENCES

1. C. van der Linde, M. Ončák, E. M. Cunningham, W. K. Tang, C.-K. Siu and M. K. Beyer, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2023**, *34*, 337-354.
2. M. Ončák, C.-K. Siu, C. van der Linde, W. K. Tang and M. K. Beyer, *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202203590.
3. C. van der Linde and M. K. Beyer, *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 10676-10682.
4. J. Heller, E. M. Cunningham, C. van der Linde, M. Ončák and M. K. Beyer, *J. Phys. Chem. Lett.* **2022**, *13*, 3269-3275.
5. C. van der Linde, S. Hemmann, R. F. Höckendorf, O. P. Balaj and M. K. Beyer, *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 1011-1020.
6. E. G. Demissie, W. K. Lam, H. Thompson, W. K. Tang and C.-K. Siu, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2021**, *23*, 16816-16826.
7. Z. Lam, W. T. Tang, E. G. Demissie and C.-K. Siu, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2024** (Accepted on March 18, 2024; DOI: 10.1021/jasms.4c00021).

*Corresponding author. Email: chiksiu@cityu.edu.hk; Tel: +852-34422272

激光共振电离质谱的激光诱导同位素歧视校正方法研究

冯磊 李志明* 王文亮 张鹏飞 徐江 王亚龙 邓虎

西北核技术研究所, 西安 710024

激光共振电离质谱(LRIMS)是通过将激光共振电离离子源和质量分析技术相结合产生的,该技术兼具激光光谱技术和质谱技术两者的优点,同时具有高元素选择性和高灵敏度的特点。虽然LRIMS可以消除同量异位素的干扰,但是相对TIMS、ICP-MS等常用质谱分析方法存在其特殊的同位素歧视效应——激光诱导同位素歧视效应。激光诱导同位素歧视效应是激光共振电离质谱分析中影响同位素比值准确度和精度的重要原因。本文建立激光诱导同位素歧视效应内标校正的半理论模型,该模型分析了同位素位移对同位素比值测量的影响,使激光共振电离质谱技术能够同热表面电离质谱、电感耦合等离子体质谱一样对同位素比值实现内标校正。在对激光共振电离质谱分析Sn同位素比值时,采用本文内标校正方法,能够使Sn同位素比值精密度和准确度提高1个量级,Sn同位素比值实验结果的相对标准偏差与相对参考值偏差分别由0.28-0.55%降低到0.03~0.04%、-1.2~2.1%降低到-0.07%~0.06%,如图1所示。

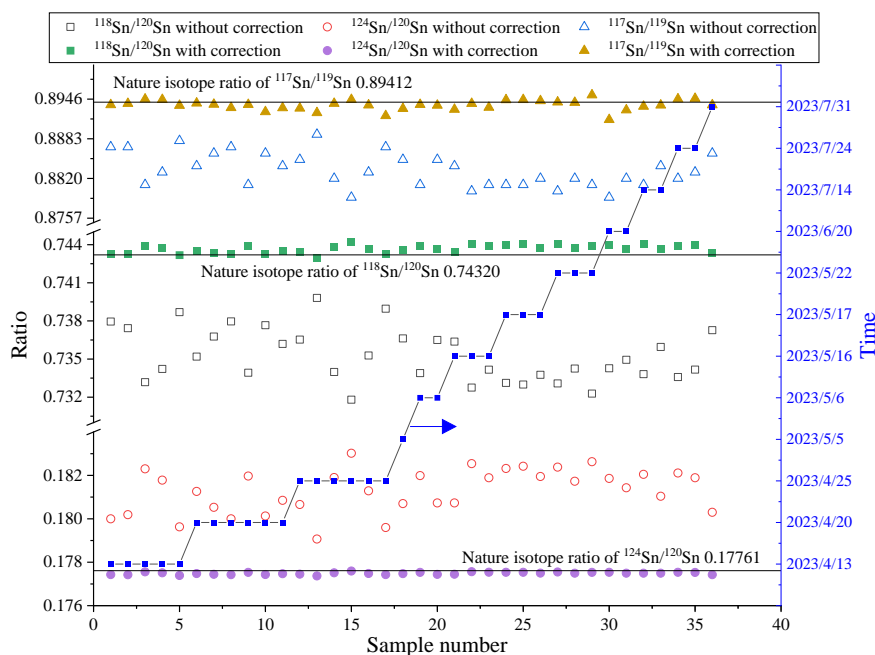


图1 Sn同位素比值测量结果校正前后对比

关键词: 激光共振电离质谱; 歧视效应; 校正方法

参考文献

1. B.H.Isselhardt, M.R.Savina, A.Kucher, et al. *J Radioanal Nucl Chem.*, **2016**, 307, 2487–2494.
2. S. Sasada, H. Tomita, K. Watanabe, et al. *AIP Conference Proceedings*, **2009**, 1104, 173-178.
3. Takuma Notoa, Hideki Tomita, Yujin Furuta, *Journal of Nuclear Science and Technology*, **2016**, 53, 289–294

Corresponding author email: zhiming_li218@sina.com

稳定同位素比值同时测定植物中氮含量及 ^{15}N 同位素丰度方法研究

解龙, 赵雅梦, 范若宁, 高慧敏, 徐巾岚, 雷雯*

(上海化工研究院有限公司 上海市稳定同位素检测及应用研发专业技术服务平台, 上海 200062)

氮肥可以促进作物生长和提高产量, 然而盲目追求高产往往导致氮肥施用过量, 进而产生氮素利用效率 (NUE) 降低、土壤质量下降、温室气体排放等一系列环境问题^[1], 严重阻碍了农业和社会的可持续发展^[2,3]。基于 ^{15}N 标记同位素示踪技术定量分析生态环境中氮的来源、转化、去向及其发生机制^[4], 有助于加深我们对于生态系统尺度上氮循环的认识和提升氮素管理能力。

以低氮含量杨树叶 (GBW 10235, 氮含量为 0.95%) 和高氮含量 L-谷氨酸 (USGS 40, 氮含量为 9.52%) 为参考标准物质建立标准曲线, 利用总峰高 y , 通过线性回归方程计算氮含量的估计值, 权重为 $1/x^2$ 、 $1/x$ 、不加权三者相对偏差绝对值分别小于 2.1%、2.4%、12.4%, 相比于不加权, 加权后相对偏差更小, 可见加权可以获得更优的标准曲线。氮的质量 x 在 2~85 μg 范围内、权重为 $1/x^2$ 时, 杨树叶标准物质测试后的氮含量为 $0.955 \pm 0.011\%$, 与标示值 $0.95 \pm 0.05\%$ 基本一致, 提高了低氮含量的准确性, 使得植物氮含量检测结果更准确。气体同位素比值质谱仪是为测定自然丰度样品 $\delta^{15}\text{N}$ 同位素比值而设计的仪器, 软件输出的 ^{15}N 同位素丰度受参考气 (氮气) $\delta^{15}\text{N}$ 同位素比值的影响, 积分起始和终止斜率的变化会对峰面积大小产生一定的影响, 进而影响 ^{15}N 同位素丰度; 峰高不受参考气 $\delta^{15}\text{N}$ 同位素比值、积分起始和终止斜率等参数的影响, 同时结果显示采用峰高计算 ^{15}N 同位素丰度与理论值最接近, 偏差均小于 0.05 atom% ^{15}N , SD 均小于 0.01 atom% ^{15}N , 表明利用峰高计算的 ^{15}N 同位素丰度准确度和精密度较高。

以杨树叶和 L-谷氨酸为参考标准物质, 基于 m/z 为 28 和 29 的质谱峰高, 我们开发了一种同时测定植物中氮含量及 ^{15}N 同位素丰度的定量方法。与传统方法相比具有快速、简单、准确和高通量等优点, 大大简化检测程序并减少分析所需的时间等优点, 为 ^{15}N 示踪植物样品同时测定氮含量和 ^{15}N 同位素丰度提供了一种全新且准确可靠的检测方法。

关键词: EA-IRMS; 氮含量; ^{15}N 同位素丰度; 加权最小二乘法

参考文献

1. Stueeken Eva E., Buick Roger, Guy Bradley M., Koehler Matthew C. . Isotopic evidence for biological nitrogen fixation by molybdenum-nitrogenase from 3.2 Gyr[J]. Nature, 2015, 520(7549): 666-669.
2. Gu, B., Zhang, X., Lam, S.K. et al. Cost-effective mitigation of nitrogen pollution from global croplands[J]. Nature, 2023, 613: 77-84.
3. Céline M, Françoise D, Julie D, et al. Nitrogen uptake, assimilation and remobilization in plants: challenges for sustainable and productive agriculture.[J]. Annals of botany, 2010, 105(7): 1141-1157.
4. Scheer, C., Rütting, T. Use of ^{15}N tracers to study nitrogen flows in agro-ecosystems: transformation, losses and plant uptake[J]. Nutr Cycl Agroecosyst, 2023, 125: 89-93.

D 型蛋白质的规模化质谱鉴定

李功玉^{1, 2, *}

1. 南开大学化学学院, 分析科学研究中心, 天津市生物传感与分子识别重点实验室, 天津 300071,
2. 物质绿色创造与制造海河实验室, 天津 300192

蛋白质手性修饰, 又称为蛋白立体异构修饰, 是指其氨基酸骨架的中心碳原子发生手性翻转, 由传统的 L 型变成 D 型和其它异构形式。前期研究发现, 在多种老年疾病模型中都存在手性修饰。作为一种低丰度翻译后修饰, 由于其不改变序列和分子量, 且传统的免疫组化技术对手性异构体的识别特异性及灵敏度均较低, 蛋白质手性修饰的规模化鉴定仍充满挑战。针对蛋白手性修饰规模化鉴定的技术挑战, 将重点解决同分异构型翻译后修饰的质谱检测难题, 针对性开发手性位点非靶向鉴定质谱策略与方法。该报告将介绍课题组在 D 型蛋白的规模化质谱鉴定方法开发方向上的最新研究进展。

关键词: D 型蛋白质; 蛋白立体异构修饰; 离子淌度质谱; 神经退行性疾病; 构象分辨质谱

参考文献

1. Ruochen Guo, Ning Wang, Weishu Wang, Zeyu Zhang, Wendi Luo, Yushi Wang, Haiqin Du, Yifei Xu, **Gongyu Li***, and Zhilin Yu*. Artificial Peptide-Protein Necrosomes Promote Cell Death. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2023, e202314578.
2. Zhen Zheng, Min Ma, Yifei Jia, Yusi Cui, Rui Zhao, Shuangshuang Li, Cody Wenthur*, Lingjun Li* and **Gongyu Li***. Expedited Evaluation of Conformational Stability-Heterogeneity Associations for Crude Polyclonal Antibodies in Response to Conjugate Vaccines. *Anal. Chem.* 2023, 95, 29, 10895-10902.
3. **Gongyu Li***, Chae Kyung Jeon, Min Ma, Yifei Jia, Zhen Zheng, Daniel G. Delafield, Gaoyuan Lu, Elena V. Romanova, Jonathan V. Sweedler, Brandon Ruotolo* and Lingjun Li*. Site-specific Chirality-conferred Structural Compaction Differentially Mediates the Cytotoxicity of A β 42. *Chem. Sci.* 2023, 14, 5936-5944.
4. Xia Xu, Li Han, Zhen Zheng*, Rui Zhao, Lingjun Li, Xueguang Shao, **Gongyu Li***. Composite Multidimensional Ion Mobility-Mass Spectrometry for Improved Differentiation of Stereochemical Modifications. *Anal. Chem.* 2023, 95, 2221-2228.
5. **Gongyu Li**, Kellen DeLaney, Lingjun Li. Molecular Basis for Chirality-regulated A β Self-Assembly and Receptor Recognition Revealed by Ion Mobility-Mass Spectrometry. *Nat. Commun.* 2019, 10, 5038.

全自动化高灵敏度气体样品中氦浓度测试技术

李军杰^{1*}, 刘汉彬¹, 石雅静¹, 张万峰²

1. 核工业北京地质研究院, 北京, 100029

2. 中国科学院广州地球化学研究所, 广州, 510640

氦气作为国家重要的战略资源, 在国防、军工及高科技等产业的作用不可或缺^[1-3]。然而, 我国氦资源产量较低, 据统计, 目前 95% 以上的氦气依赖进口, 对我国相关产业的发展构成了一定的隐患。因此, 加强国内氦资源勘探与开发, 降低国外氦资源的依赖度, 具有非常现实的意义。

土壤氦气探测技术是寻找隐伏氦气藏的直接手段, 由于氦气极强的扩散性, 氦气藏中会有部分氦气扩散至上覆土壤层中, 通过采集一定深度的土壤气, 对其氦浓度进行检测, 提取氦浓度的异常信息, 可有效地圈定隐伏氦气藏位置, 进而为气藏的钻探开发提供直接依据。然而, 由于土壤的松散性, 空气和土壤气会进行充分的交换, 因此, 土壤气的氦浓度异常信息相对较弱, 一般来说, 其浓度仅比空气氦浓度高 5% 左右 (约 5.5 ppm)^[4], 这对于测试仪器的灵敏度、稳定性等都提出了极高的要求, 传统的气相色谱分析技术很难识别出如此低的氦浓度异常信息。

本文围绕小型四极杆质谱仪, 组建超高真空气体进样和纯化分离系统, 在静态模式下采用“稀释剂法”测试技术, 实现了极低氦气浓度的全流程自动化测试。静态模式测试技术显著地提高了测试灵敏度, 降低检出限, 可实现氦浓度为 1 ppb 的样品的准确测试; 采用一定量的 ³He 作为稀释剂, 和样品一起进入质谱测试, 通过测定 ³He/⁴He 比值, 计算样品氦浓度, 有效避免了仪器灵敏度的波动性带来的误差, 通过连续对 187 组空气标准进行测定, 测试的精密度优于 1%, 这对于有效分辨出土壤气微弱的氦异常信非常关键; 基于 CX-ONE 编程软件对控制逻辑进行编写, 并采用 MCGS 组态软件制作交互式界面, 实现了样品全流程自动化测试, 减小人为干预而带来的误差, 有效地提高测试准确度。

关键词: 氦资源; 土壤气; 四极杆质谱仪; 静态模式测试; 稀释剂法

参考文献

1. 陈践发, 刘凯旋, 董勃伟, 汪华, 罗冰, 戴鑫. *天然气地球科学*, **2021**, 32(10), 1436-1449.
2. S. T. Anderson, *Nat Resour Res.*, **2018**, 27(4), 455-477.
3. 冯子辉, 霍秋立, 王雪. *天然气工业*, **2001**, 21(5), 27-30.
4. C.R.M. Butt, M.J. Gole, *J Geochem Explor.*, **1985**, 24(2), 141-173.

基于代谢组学的环境暴露与健康风险研究

邓洁薇¹, 李心砚¹, 姚瑶², 杨运云³, 栾天罡^{1,4,*}

1. 广东工业大学生物医药学院, 广州, 510006
2. 中山大学肿瘤防治中心, 广州, 510060
3. 广东省科学院测试分析研究所(中国广州分析测试中心), 广州, 510075
4. 五邑大学环境与化学工程学院, 江门, 529020

环境污染物暴露可对生物代谢网络造成响应, 引起代谢系统的紊乱, 从而诱导疾病的产生和发展^[1-2]。近年来, 代谢组学越来越多地应用在临床医学、生物学和环境健康等领域, 是研究疾病的发生发展和物质毒性机理的有力手段^[3-5]。代谢组学可以高通量精准测定代谢物水平, 灵敏指示机体的生理病理状态, 有助于发现污染物暴露和疾病发生的代谢差异, 揭示关键代谢通路扰动, 对解释毒性效应或疾病特征的作用机制, 发掘潜在生物标志物具有重要意义。基于此, 我们团队围绕代谢组学分析方法的开发与应用开展了一系列研究工作, 主要包括: 开展了基于有机质谱流式的环境暴露单细胞代谢组学研究; 开发了 Ref-M 代谢组学批次效应消除策略并应用于早期肺腺癌血清代谢研究; 基于非靶向代谢组学和代谢流技术探究了全氟辛酸和无机砷的毒性效应机制; 联合高内涵分析与代谢组学技术探明了氯代多环烃的免疫毒性机制。

关键词: 单细胞分析; 质谱; 代谢组学; 环境暴露.

参考文献

1. S. M. Rappaport, and M. T. Smith, *Science*, **2010**, 330, 460-461.
2. X. Li, X. Sun, and P. Carmeliet, *Cell Metab.*, **2019**, 30, 414-433.
3. J. Deng, T. Luan, et al., *Anal. Chem.*, **2023**, 95, 13750-13755.
4. Y. Yao, T. Luan, et al., *Nat. Commun.*, **2023**, 14, 2339.
5. R. Zhang, T. Luan, et al., *Environ. Int.*, **2023**, 174, 107860.

痕量镅的 $^{242}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ 和 $^{243}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ 的质谱分析技术研究

汪伟, 冯磊, 席瑞阳, 王文亮, 徐江, 王亚龙, 郭思琪, 张鹏飞, 李志明*

西北核技术研究所, 西安 710024

镅 (Am) 是一种人工放射性核素, 主要来自核电站、乏燃料后处理和核材料生产等核活动。Am 同位素丰度比值 $^{242\text{m}+242\text{g}}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ 和 $^{243}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ 是核反应堆设计、燃耗评估和乏燃料后处理等工作的重要内容。同时, Am 同位素丰度比值包含堆型、辐照深度和冷却时间等信息, 是核燃料的一个“指纹”特征, 可为核取证、核保障监督和核环境检测溯源提供证据^[1-4]。

本文建立了 $^{242}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ (此处 ^{242}Am 含 $^{242\text{g}}\text{Am}$ 和 $^{242\text{m}}\text{Am}$) 和 $^{243}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ 的 MC-ICP-MS 铀外标法和 TIMS 全蒸发法, 并成功应用于 ^{241}Am 放射性溶液分析和实验室质控标样研制。通过基体效应研究, 明确 MC-ICP-MS 上机溶液中 10^{-9} g/g 级 Am 的同位素丰度分析要求 Pb 含量低于 9×10^{-10} g/g 级。对纯 ^{241}Am 溶液的应用结果表明, 单次上机 ^{241}Am 量 10^{-9} g 级时, MC-ICP-MS 对 $^{242}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ 和 $^{243}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ 测量的检测限分别是 2.4×10^{-7} 和 1.7×10^{-7} , TIMS 对 $^{242}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ 和 $^{243}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ 测量的探测限分别是 3.5×10^{-8} 和 4.3×10^{-8} 。MC-ICP-MS 和 TIMS 对模拟样品中 10^{-5} 量级 $^{242}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ 测量的相对扩展不确定度分别小于 1.3% 和 1.8% ($k=2$), 对 10^{-4} 量级 $^{243}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ 测量的相对扩展不确定度分别小于 0.48% 和 0.72% ($k=2$), MC-ICP-MS 与 TIMS 对 ^{241}Am 模拟样品和自研质控样品中 $^{242}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ 和 $^{243}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ 的测量结果均在不确定度范围内符合。质控样品中 $^{242}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ 和 $^{243}\text{Am}/^{241}\text{Am}$ 的参考值分别是 $(3.052\times 10^{-5}\pm 4.5\times 10^{-7})$ 和 $(9.502\times 10^{-4}\pm 5.7\times 10^{-6})$, 可用作国内技术预研和比对样品。

研究表明, 两种方法都可以实现 Am 同位素丰度比值的高精密度测量, 结果准确可靠, 可为核燃料循环、核环境监测、核取证等领域提供技术支持。

关键词: 痕量镅; 同位素丰度比值分析; 多接收电感耦合等离子体质谱; 热表面电离质谱

参考文献

1. H. Sagara, T. Yamamoto, S.I. Koyama, S. Maeda, T.O. Shiba, M. Saito. *IOP Conf. Series: Mater. Sci. Eng.*, 2019, 9: 012006.
2. S. K. Aggarwal. *Mass Spectrom. Rev.*, 2018, 37: 43-56.
3. A. Quemeta, A. Ruasb, V. Daliera, C. Riviera. *Int. J. Mass spectrom.*, 2018, 431: 8-14.
4. A. Quemet, M. Angenieuxa, A. Ruasb. *J. Anal. At. Spectrom.*, 2021, 36: 1758-1767.

新型混合基质用于大鼠脊髓损伤中活性醛的质谱成像研究

李梦娟¹, 王浩^{2,*}

¹ 吉林大学 化学学院

² 中国科学院长春应用化学研究所

脊髓是中枢神经系统的重要组成部分，是大脑与外周神经的连接。创伤导致的脊髓损伤（Spinal cord injury, SCI）往往会导致脊髓神经发生毁灭性的损伤和功能缺损，引发人体感觉和运动功能的缺失（截瘫或四肢瘫痪）。在脊髓损伤部位，由于 ROS 和脂质过氧化，会产生大量的活性醛，这些活性醛能够与 DNA、蛋白和脂质等生物分子结合，造成神经细胞损伤和死亡，加重脊髓损伤程度^[1]。因此，阐明活性醛在损伤部位的分布及浓度变化，对于后续开发脊髓损伤治疗方案十分重要。

基质辅助激光解析质谱成像（Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging, MALDI-MSI）可以直接在组织切片上对分子进行无标签成像^[2]，是一种高效的原位可视化工具。MALDI-MSI 可同时检测内源性脂质、多肽和小分子化合物的含量和空间分布^[3]，适用于研究脊髓损伤部位病理微环境。因此，我们开发了新型 MALDI 混合基质，对脊髓损伤产生的多种活性醛及多种内源性小分子进行原位成像。利用 MALDI 成像技术对大鼠脊髓中的 9 种活性醛进行鉴定和分析，并研究活性醛在脊髓灰质和白质中的分布及其对临近神经组织的渗透（图 1）。同时，还对氧化应激和脂质代谢的相关内源性分子进行了成像研究。本研究能够全面阐明脊髓损伤的特殊病理环境，助力新型脊髓损伤治疗方案和药物的开发。

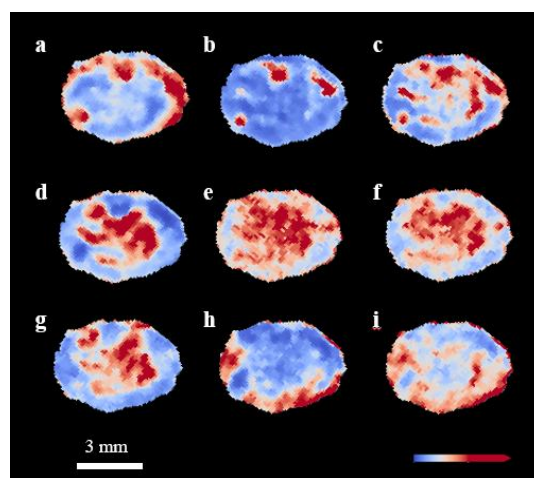


图 1. 使用新型混合基质对大鼠受损脊髓切片进行 MALDI-MSI 成像结果。(a)丙烯醛、(b)丙酮、(c)戊二醛、(d)己酮、(e)环己酮、(f)苯甲醛、(g)苯丁酮、(h)甲基反式苯乙炔基酮、(i)的成像图。

关键词: MALDI-MSI, 混合基质, 脊髓损伤, 活性醛

参考文献

1. Lin Y., Chen Z., Tang J., Cao P., Shi R. *Neuroscience*, 2018, 384, 120-130.
2. Caprioli, R. M., Farmer, T. B. & Gile, J. *J. Anal. Chem.*, 1997, 69, 4751-4760.
3. Norris, J. L. & Caprioli, R. M. *J. Chem. Rev.*, 2013, 113, 2309-2342.

Corresponding author email: wangh@ciac.ac.cn, Tel: 0413 85262110.

LA-ICPMS for direct U/Th dating of millennium stalagmites

Chung-Che Wu^{1,2,*}, Chuan-Chou Shen³, Detlef Günther², Bodo Hattendorf^{2,*}

¹College of Marine Sciences and Engineering, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China;

²Laboratory of Inorganic Chemistry, Department of Chemistry and Applied Biosciences, ETH Zurich, Zurich 8093, Switzerland;

³High-Precision Mass Spectrometry and Environment Change Laboratory (HISPEC), Department of Geosciences, National Taiwan University, 10617 Taipei, Taiwan, R.O.C

ABSTRACT: Here we present a highly sensitive, direct U/Th dating approach for carbonates using laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry (LA-ICPMS) with a detection efficiency of 1-2%. Online addition of a well characterized ^{229}Th - ^{233}U - ^{236}U triple spike to the laser generated aerosol, enabled to monitor and correct for mass discrimination and U/Th elemental fractionation effects. With this approach, the $^{234}\text{U}/^{238}\text{U}$ and $^{230}\text{Th}/^{238}\text{U}$ activity ratios of a flowstone sample in secular equilibrium could be accurately reproduced as unity with two-sigma uncertainties ± 0.053 and ± 0.050 , respectively. This method was used for the determination of the formation ages of individual layers in natural stalagmites ranging between 210 to 1 thousand years ago (ka). Particularly, millennium stalagmites, as young as 1 ka, could be accurately dated with 2 standard error of ± 76 years. This developed micro-domain U-Th dating approach thus can be applicable for diverse research areas, such as paleoclimatology, oceanography, geomagnetism, and archaeology.

KEY WORDS: LA-ICPMS, direct U/Th dating, ^{229}Th - ^{233}U - ^{236}U triple spike, millennium stalagmites.

固液界面原位质谱分析

张燕燕^{1*}, 汪福意

1. 中国科学院化学研究所活体分析化学院重点实验室, 北京市海淀区中关村北一街2号, 100190

固液界面在自然界中无处不在, 是能源、环境等领域中众多反应或过程发生的场所, 其结构和性质从根本上影响甚至决定着固液界面反应或过程的机制及动力学。因此, 在分子水平上表征固液界面结构及过程可阐明上述科学领域中关键科学问题的化学本质。然而, 固液界面是一掩藏在两个致密相之间的极薄界面层, 界面物种复杂、存在多种相互作用并且高度动态变化, 这些特殊性质对化学测量学提出了巨大挑战。飞行时间二次离子质谱 (ToF-SIMS) 是一种近年来快速发展的表面前沿质谱技术, 因其具备空间分辨率高 (横向可达 100 nm, 纵向为 1~2 nm)、检测灵敏度高 (ppb~ppm) 等特性, 已经成为表征固体表界面的强大技术。然而, 受超高真空运行环境的限制, 传统 ToF-SIMS 无法分析液体, 更不用说分析固液界面。

针对上述科学和技术难题, 我们研制了一套高化学稳定、高真空兼容的微流控装置, 将其与基于超高真空技术的固体表面前沿质谱即 ToF-SIMS 偶联, 发展了高界面敏感、快速时间响应的原位液相 ToF-SIMS 分析方法, 在能源、环境等领域实现了多场景固液界面的实时、原位质谱分析, 以直接分子证据捕获了发生在电化学固液界面、离子限域传输固液界面上的微观相互作用及其动态演变, 为固液界面微观化学结构与界面宏观性能之间构效关系的研究提供了先进、独特的解决方案, 对推动能源、环境等领域固液界面的理性设计与构筑具有重要意义。该成果的国际地位在于, 原位液相 ToF-SIMS 是唯一能够对极薄固液界面层微观结构及过程进行原位分析的质谱技术。

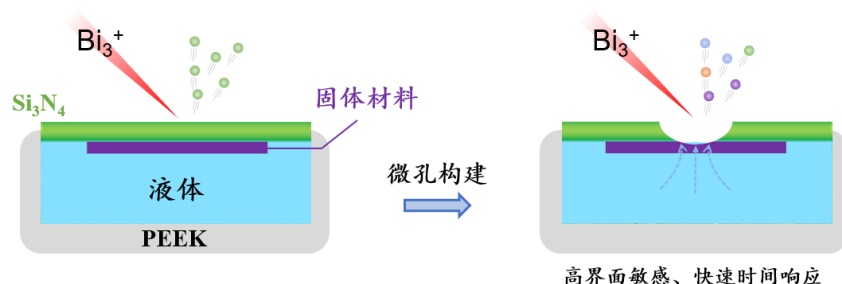


图 1. 固液界面原位液相 ToF-SIMS 分析方法。

关键词: 固液界面; 原位分析; 二次离子质谱

参考文献

1. Zhang, Y.; Ni, Z.*; Wang, F.*; Hu, X.*; Chen, Y.*; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202215799.
2. Lu, C.; Hu, C.*; Zhang, Y.*; Qu, J.*; et al. *Sci. Adv.* **2023**, 9, eadf8412.
3. Chen, Z.; Hu, C.*; Zhang, Y.*; Qu, J.*; et al. *ACS nano* **2023**, 17(13), 12629-12640.
4. Xing, Z.#; Meng, X.#; Zhang, Y.*; Hu, T.*; Chen, Y.*; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202303177.
5. Zhang, Y.; Wang, F.*; Zhu, Z.*; et al. *ACS Energy Lett.* **2019**, 4, 215-221.

Email: zhangyy0816@iccas.ac.cn

玻璃液滴微流控芯片-质谱平台的构建及其在生物样品检测中的应用

赵瑶瑶^{1*}, 郭子扬¹, 汪夏燕¹
北京工业大学, 化学与生命科学学院

液滴微流控技术可以对微量流体进行精确操控, 具有试剂消耗量少、通量高、无交叉污染、极大程度降低样品稀释等优点, 在生物分析领域得到广泛应用。纳喷雾质谱 (nESI-MS) 具有灵敏度高、所需样品量少、无需鞘流等优点, 是生物样品分析的理想工具。随着科学技术的不断进步, 液滴微流控技术与质谱分析技术的耦合为生物样品检测提供了新的可能性, 已成为多个学科研究领域用于高通量分析的强大工具。玻璃微流控芯片因其灵活的设计、光学透明性和对有机试剂的耐受性尤其适合与质谱耦合。然而, 由于玻璃的高硬度和脆性, 缺乏简单可行的技术在玻璃微芯片上制造一体化的纳喷雾电离发射器, 这也极大地阻碍了其于质谱耦合技术的发展。

本课题组提出了一种简单而有效的连续流体辅助蚀刻策略来制备集成在玻璃微芯片上的一体化的三维 (3D) nESI 发射器。采用连续的甲醇流体来保护通道内壁和玻璃微流控芯片的键合界面不被湿法蚀刻, 从而形成尖锐的 3D nESI 发射器。制备的 3D nESI 发射器能够形成稳定的电喷雾羽流, 对乙酰胆碱进行质谱检测时, 信号强度在 30 分钟内的相对标准偏差 (RSD) 仅为 6.6%。与先前的制备技术不同, 本方法采用了标准的刻蚀过程, 可控地制备了具有锐利的锥形 3D nESI 发射器的一体化玻璃微芯片。将制造的 3D 发射器集成在设计有 T 型结液滴发生器的玻璃微流控芯片上, 构建了玻璃液滴微流控芯片-质谱平台。同时, 在质谱前端搭建了显微成像装置, 可以观察生成液滴的大小和频率。实验结果表明我们构建的平台可以实现对皮升级液滴中神经化学物质的高通量质谱分析, 并且显微镜观察到的液滴生成频率与质谱检测频率一致, 证明了每个液滴都可以被该平台检测到。对所构建的平台检测到的 20,000 多个液滴进行了稳定性测试, 在大约 180 分钟内的 RSD 为 9.1%, 证明了该平台具有长时间稳定检测皮升液滴能力。最后, 将此平台应用于大鼠脑脊液皮升液滴中神经化学物质的检测, 成功检测到了 10 种神经化学物质。所建立的玻璃液滴微流控芯片-质谱平台可对皮升体积的样品进行高稳定性、高灵敏度的质谱检测, 在未来有望被广泛应用于各个领域, 尤其是体内神经化学监测、单细胞分析领域。

关键词: 玻璃液滴微流控技术; 质谱分析; 生物样品检测; 高通量.

参考文献

1. F. Lan, B. Demaree, N. Ahmed and A. R. Abate, *Nat. Biotechnol.*, **2017**, 35, 640-646.
2. M. Schirmer, K. Wink, S. Ohla, D. Belder, A. Schmid and C. Dusny, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 10700-10708.
3. Y. Zhang, K. Li, Y. Zhao, W. Shi, H. Iyer, S. Kim, C. Brenden, J. V. Sweedler and Y. Vlasov, *Anal. Chem.*, **2022**, 94, 13804-13809

Using Thermal Desorption Flame-Induced Atmospheric Pressure Chemical Ionization Mass Spectrometry to Rapidly Characterize Chemical Compounds on Surfaces and in Cosmetic Products

Sy-Chyi Cheng^{1,*} and Jentaie Shiea²

1. No. 100, Sec. 1, Guiren 13th Rd., Guiren Dist., Tainan, 711, Taiwan

2. No.70, Lien-hai Rd., Kaohsiung, 804, Taiwan

ABSTRACT: Flame-induced atmospheric pressure chemical ionization (FAPCI) utilizes a micro-flame to produce metal ions and other charged species such as Li^+ , Na^+ , Ag^+ , CHO^+ , H_3O^+ , and $\text{H}_3\text{O}^+(\text{H}_2\text{O})_n$ for ion-molecule reactions with analytes. It has been demonstrated to interface gas chromatography and mass spectrometry (MS) to characterize complex samples. In this work, FAPCI/MS was combined with thermal desorption (TD) to characterize volatile and semi-volatile compounds.

The TD-FAPCI consisted of a heating oven and an oxyacetylene or butane flame. A stainless steel probe was used to scrape the solid surface for sampling. After that, the probe was inserted into the heated oven (250 °C) for thermal evaporation and subsequent FAPCI ionization. Additionally, the micro-flame was also directed toward a TLC plate to desorb/ionize analyte spots on the surface. A triplet quadrupole and a quadrupole time-of-flight mass analyzer were used to characterize the analyte ions.

The use of TD-FAPCI/MS for the direct detection of preservatives such as methylisothiazolinone and phenoxyethanol in various cosmetic products and pesticides on fruits and vegetables was demonstrated. Samples such as plant extracts were also separated and then detected by TLC-DFAPCI/MS. In conclusion, FAPCI/MS is a sensitive, reproducible, quantitative, and rapid technique. It can be used for high-throughput screening of cosmetics and fruits to ensure consumer's health and combined with TLC to characterize complicated samples.

KEY WORDS: Flame-Induced Atmospheric Pressure Chemical Ionization, thermal desorption, thin layer chromatography

REFERENCES

1. S.-C. Cheng, C.-H. Wan and J. Shiea, *Anal. Chem.*, **2016**, 88, 5159-5165.
2. S.-C. Cheng, S. M. Bhat and J. Shiea, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2017**, 28, 1473-1481.
3. S.-C. Cheng, H.-J. Lin, C.-Y. Lee, M.-Z. Huang and J. Shiea, *Anal. Chim. Acta*, **2022**, 1200, 339611.

A non-derivatized method for enantiomeric analysis of amino acids in complex sample matrices by LC–MS

Xingcheng Gong¹, Yuelin Song^{2*}

¹Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

²Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Beijing Research Institute of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

ABSTRACT: Due to the chiral environment present in living organisms, it was previously believed that amino acids existed exclusively in the L-form within organisms. However, with advancements in cutting-edge analytical methods, several D-amino acids have been discovered in higher animals. The physiological and pathological significance clarified for several D-amino acids has attracted much interest and attention in the development of new methods for chiral analysis of amino acids with high specificity, sensitivity and throughput. Mass spectrometry characterized as high specificity and sensitivity is a fit-for-purpose tool for achieve this goal. The discrimination of enantiomers with identical mass-to-charge values and product ions is not achievable through a simple MS method. Here a post-column injection LC–MS combining with mass spectrometric kinetic strategy was applied for chiral recognition and enantiomeric excess determination of amino acids in cell culture medium samples. This is the first time for chiral analysis of amino acids in real matrices sample without any necessary derivatization reactions. Enantiomers of nine amino acids were successfully differentiated and quantified using L-Phe as a chiral reference and Cu²⁺ as a metal ion to form a trimeric complex ions [Cu^{II}(A)(L-Phe)₂-H]⁺. The results of enantiomeric excess for nine amino acids were supported by a satisfactory coefficient ($R^2 > 0.95$). Furthermore, the stereometric configuration of binary complex of two L-Phe and one Cu²⁺ was determined using X-ray diffraction. Density functional theory was applied to explain the enantio-selectivity of L-Phe and Cu²⁺ for amino acids. This study proposed a simple and robust method for chiral analysis of amino acids and advanced the understanding for chiral discrimination by forming trimeric cluster ions.

KEY WORDS: LC–MS, chiral recognition, enantiomeric excess, X-ray diffraction, density functional theory

基于高通量构象分辨质谱的立体化学蛋白组

许霞¹, 李功玉^{1, 2, *}

¹南开大学化学学院, 分析科学研究中心, 天津市生物传感与分子识别重点实验室, 天津 300071

²物质绿色创造与制造海河实验室, 天津 300192

立体化学蛋白组 (Stereochemoproteome, SCMP), 是指蛋白骨架氨基酸中心碳原子发生构象翻转, 由传统的 L-构型转变成 D-构型和其他异构形式而不改变其分子量的一种翻译后修饰。与其它翻译后修饰不同, SCMP 并不引入新的化学基团, 无分子量改变, 因而基于质谱的常规蛋白检测技术难以实现对 SCMP 的有效分离与鉴定分析。目前已有报道指出 SCMP 与多种人类重大疾病密切相关, 尤其是神经退行性疾病。然而, 其规模化鉴定仍充满挑战。我们开发了一种面向 SCMP 蛋白数据的检索新算法, 可以实现从海量组学样本中规模化筛选潜在的 SCMP 蛋白。首先构建一系列与神经疾病相关标志物蛋白的 SCMP 标准品, 分别从色谱分离、质谱鉴定以及碰撞横截面积 (CCS) 表征等层面全面揭示了立体化学修饰之间的差异。基于标准品层面的差异, 为大规模鉴定蛋白立体化学修饰提供了初筛依据。然后我们以 N2a 细胞为例, 构建帕金森症疾病细胞模型, 验证算法鉴定的有效性。通过对这些信号蛋白进行分析发现, 立体化学修饰增强了神经系统的相关信号通路。规模化立体化学修饰蛋白鉴定算法的首次提出, 将有助于深度解析分子量不变型翻译后修饰, 为人类重大疾病早期精准诊断、分子分型、药物靶标发现以及病理机制解析等方面提供新思路。

关键词: 蛋白立体化学修饰; 手性分离; 异构筛选; 神经退行性疾病; 构象分辨质谱

参考文献

1. Gongyu Li*, Chae Kyung Jeon, Min Ma, Yifei Jia, Zhen Zheng, Daniel G. Delafield, Gaoyuan Lu, Elena V. Romanova, Jonathan V. Sweedler, Brandon Ruotolo* and Lingjun Li*. Site-specific Chirality-conferred Structural Compaction Differentially Mediates the Cytotoxicity of A β 42. *Chem. Sci.* 2023, 14, 5936.
2. Xia Xu, Li Han, Zhen Zheng*, Rui Zhao, Lingjun Li, Xueguang Shao, **Gongyu Li***. Composite Multidimensional Ion Mobility-Mass Spectrometry for Improved Differentiation of Stereochemical Modifications. *Anal. Chem.* 2023, 95, 2221.
3. **Gongyu Li**, Kellen DeLaney, Lingjun Li. Molecular Basis for Chirality-regulated A β Self-Assembly and Receptor Recognition Revealed by Ion Mobility-Mass Spectrometry. *Nat. Commun.* 2019, 10, 5038.
4. Xie C Y, Chen Y Y, Wang X X, Song Y Y, Shen Y T, Diao X, Zhu L, Wang J N, Cai Z W. Chiral derivatization-enabled discrimination and on-tissue detection of proteinogenic amino acids by ion mobility mass spectrometry. *Chem. Sci.* 2022, 13, 14114.
5. Du S Q, Readel E R, Wey M, Armstrong D W. Complete identification of all 20 relevant epimeric peptides in β -amyloid: a new HPLC-MS based analytical strategy for Alzheimer's research. *Chem. Commun.* 2020, 56(10):1537.

基于常压质谱的 C_3N_4 -Mn 单原子材料的光动力治疗机理研究

尹伊颜¹, 葛喜洋¹, 欧阳津², 那娜^{1,*}

1. 北京师范大学, 化学学院, 北京, 100875

2. 北京师范大学珠海校区, 文理学院化学系, 珠海, 519087

近年来, 光动力治疗由于其时空选择性和低生物毒性的显著优势, 在肿瘤治疗中被广泛运用。在生物环境对于肿瘤治疗过程的监测和相关生物过程机理的研究, 对优化、完善和改进治疗方法, 开发新型高效的药物具有重要的意义。然而, 由于治疗过程中复杂的生物环境, 对于生物分子的变化和监测常常会受到各种干扰。同时, 生物体内除了药物分子的变化, 还会同时发生多种并行的副反应, 这对于疾病过程的研究同样是一项重要的挑战。光动力治疗中通常会产生大量的活性氧等高活性物质, 常常会在肿瘤细胞内同时诱导多种生物过程。因此, 对治疗过程的监测并探索诱导肿瘤细胞死亡的机理, 是进一步有效应用和开发新型光动力治疗方法的必要前提。

药物在治疗过程中常常会受到肿瘤微环境的影响而改变其结构和性质, 因此, 肿瘤原位合成药物的技术由于其实现了精准肿瘤治疗且避免了对健康组织的副作用的优势, 引起了研究人员的兴趣。为了更好地实现和进一步开发肿瘤原位合成方法, 对于药物在代谢过程和肿瘤微环境变化的监测具有重要的意义。常压质谱在检测时无需复杂的样品预处理过程, 能够实现生物样品中的药物和生物分子同时进行直接、快速的高通量分析, 在生物物质结构解析和机理探究方面有着重要应用^[1]。因此, 常压质谱技术在治疗过程追踪监测方面具有极大的优势。在课题组的前期工作中, 基于多种不同的生物过程和治疗过程^[2], 先后建立了多种类型的针对生物过程的常压质谱在线监测方法, 并结合其他表征和理论计算研究了对应的生物化学反应机理^[3-5]。因此, 常压质谱技术在药物追踪和肿瘤治疗过程中将展示独特的优势。

本工作中, 我们开发了一种原位合成 C_3N_4 负载的 Mn 单原子材料的方法, 通过光分解水产生的羟基自由基诱导癌细胞内脂质过氧化过程来杀死癌细胞。我们设计了一种 2D/2D 的复合纳米材料 C_3N_4 - MnO_2 , 并将其运用于肿瘤光动力治疗中。研究发现, 在肿瘤微环境中过表达的 GSH 的存在下, MnO_2 被还原成 Mn^{2+} 后与 C_3N_4 配位, 单原子材料 C_3N_4 -Mn 在肿瘤被原位合成, 随后光催化产生羟基自由基来杀死癌细胞。我们利用常压质谱监测和其他表征手段研究了 GSH 的消耗过程并提出了水分解产生羟基自由基的机理。同时, 通过对脂质分子的检测和分析, 探索了羟基自由基诱导的 LPO 过程, 观测到了脂质过氧化物碎裂生成具有细胞毒性的 MDA 和 4-HNE 等小分子的重要反应中间体, 对光催化诱导细胞死亡的全过程进行了研究。该工作拓展了常压质谱在光动力治疗过程监测和治疗机理研究中的应用, 也为新的光动力治疗方法的开发提供了充分的理论基础。

关键词: 光动力治疗 常压质谱 脂质过氧化过程 机理研究

参考文献

1. Y. Wang, M. Sun, J. Qiao, J. Ouyang, N. Na*, *Chem. Sci.*, **2018**, 9, 594 - 599.
2. J. Li, Y. Zhang, J. Sun, J. Ouyang, N. Na*, *Chem. Sci.*, **2021**, 12, 15353-15361.
3. X. Guan, H. Lu, X. Ge, Y. Yin, J. Ouyang, N. Na*, *ACS Sens.*, **2022**, 7, 2483 - 2491.
4. Q. Zhao, L. Zheng, Y. Gao, J. Li, J. Wei, M. Zhang, J. Sun, J. Ouyang, N. Na*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, 145, 12586-12600.
5. X. Guan, X. Ge, H. Dong, J. Wei, J. Ouyang, N. Na*, *Adv. Healthcare Mater.*, **2023**, 12, 2301853

* E-mail: nana@bnu.edu.cn Tel.: 152 0129 0093

甲烷氧化形成甲醇的在线质谱分析研究

张小平¹, 段敏敏¹, 陈焕文^{2*}

¹东华理工大学, 江西省质谱科学与仪器重点实验室, 江西南昌, 330013

²江西中医药大学药学院, 南昌, 330004

本团队一直从事复杂基体样品直接质谱分析的理论创新、仪器研制和应用开发方面的系统研究, 并逐步掌握了如何在常温常压条件下对化学分子可控赋能以形成特定离子的基本规律¹⁻³。在此基础上, 团队成功地在常温常压条件下制备了可供实验观测和研究的足量的水自由基阳离子⁴, 开辟了一条在常温常压下利用电场对水分子簇合物进行可控赋能以形成水自由基阳离子的新途径, 有效解决了水自由基阳离子在常温常压下难制备的问题, 并利用 $(\text{H}_2\text{O})_2^{+\cdot}$ 独特的两中心三电子结构, 可在常温常压下无需任何催化剂的情况下, 使惰性的氮气分子发生歧化反应, 形成高附加值的羟胺和硝酰基 ($\text{N}_2 + (\text{H}_2\text{O})_2^{+\cdot} \rightarrow \text{NH}_2\text{OH}^+ + \text{HNO}$), 获得了良好的法拉第效率和产率 (*Nat. Commun.*, **2024**, *15*, 1535)⁵, 在国际上被认为开辟了一条绿色固氮的新途径。进一步, 团队还探究了水自由基阳离子在活化甲烷形成甲醇方面的应用, 发现水自由基阳离子可氧化甲烷产生大量的甲醇 (图1), 为甲烷的高效转化开辟了一条新途径。

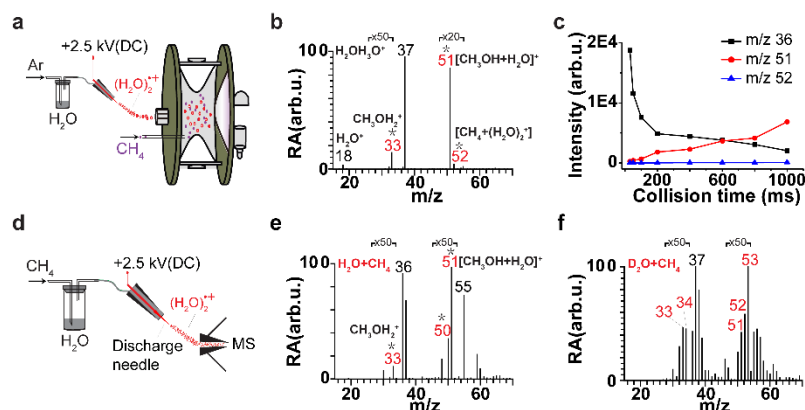


图1 水自由基阳离子活化甲烷形成甲醇

关键词: 水自由基阳离子; 甲烷; 甲醇; 质谱

参考文献

- Zhang X., Ren X., Zhong Y., Chingin K., Chen H. *Analyst* **2021**, *146*, 5037-5044.
- Xu J., Li F., Xia F., Zhu T., Wu D., Chingin K., Chen H. *Sci. China Chem.* **2021**, *64*, 642-649.
- Xu J., Zhong D., Chingin K., Song L., Chen H. *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 8304-8309.
- Wang M., Gao X.-F., Su R., He P., Cheng Y.-Y., Li K., Mi D., Zhang X., Zhang X., Chen H., Cooks R. G. *CCS Chem.* **2022**, *3*, 3559-3566.
- Zhang X., Su R., Li J., Huang L., Yang W., Chingin K., Balabin R., Wang J., Zhang X., Zhu W., Huang K., Feng S., Chen H. *Nat. commun.* **2024**, *15*, 1535.

基于常压质谱的多金属氧酸盐单原子纳米酶治疗机制探究

葛喜洋¹, 尹伊颜¹, 欧阳津², 那娜^{1,*}

1. 北京师范大学化学学院, 放射性药物教育部重点实验室, 北京, 100875

2. 北京师范大学文理学院化学系, 珠海, 519087

目前, 癌症已经成为致死率最高的疾病之一, 严重影响人类的生命健康, 寻求一种有效的治疗方法是目前研究的重点。传统治疗方法如放疗、化疗等会对正常组织产生毒副作用, 导致脱靶效应。化学动力学治疗 (CDT) 作为一种新兴的治疗方法, 可以实现对肿瘤的靶向性治疗, 在癌症治疗中有着广泛应用^[1,2]。CDT 试剂利用芬顿反应将肿瘤微环境 (TME) 中过量 H₂O₂ 转化为高毒性羟基自由基 ($\cdot\text{OH}$), 从而触发癌细胞凋亡。然而, 大部分治疗试剂的催化性并不能令人满意。近年来, 单原子纳米酶 (SAzymes) 因其分散的单原子位点和最大的原子利用率被认为是肿瘤治疗中有前景的治疗试剂。然而, 受限于纳米材料的周期性结构, 常规材料表征手段无法准确表征金属活性中心上的催化反应以及活性中间体结构信息。此外, 由于大多数单原子纳米酶的复杂性, 其合成中会存在具有不均匀载体, 使每个单原子位点表现出不同的结构和活性, 为治疗机理研究带来了挑战。

常压质谱可直接从反应体系采样, 具有高灵敏度、高分辨率、操作简便等特点, 且其无需前处理就可以实现对反应体系进行连续、实时、在线分析, 对生命活动中物质结构解析以及反应机理探究方面有重要应用^[3]。本研究中, 我们以多金属氧酸盐基单原子催化剂 (POM-SACs) 为例开展诊疗研究。我们设计了一种能够响应 TME 的 POM 单原子纳米酶, 以 POM 为载体, 单个金属原子牢固的配位在 O 原子上, 其具有结构简单, 具有活性位点明确, 溶解度好等优点。进而, 我们利用常压质谱手段表征 POM-SACs, 对纳米酶的配位环境和反应中的电子转移过程进行了研究, 有效观察到治疗过程中中间体和活性位点的变化, 为生物系统中分子水平氧化还原反应的动态探索和更深层次的机制研究提供了可能。研究中, 我们发现了该纳米酶具有多酶活性, 主要包括过氧化物酶活性 (POD-like activity) 和谷胱甘肽过氧化物酶活性 (GPx-like activity), 可以消耗体内还原物质谷胱甘肽 (GSH) 并产生有毒的 $\cdot\text{OH}$, 从而杀死癌细胞。此外, 基于前期工作^[3,4], 对纳米酶催化反应过程进行了质谱在线监测, 发现该纳米酶具有与天然 GPx 相似的酶催化过程。在反应过程中, 高负电性 O 配位原子可以有效稳定高价金属, 有利于在催化循环过程中通过双电子转移实现催化 GSH 的氧化。细胞实验和小鼠实验进一步证实, 我们设计的 TME 激活的单原子纳米酶可以有效促进 $\cdot\text{OH}$ 的生成和 GSH 的消耗, 实现特异性和高效性 CDT 过程。该工作, 证实了常压质谱技术在新型纳米药物诊疗研究中的重要作用, 为新型诊疗手段的建立提供了有效支撑。

关键词: 单原子纳米酶, 化学动力学治疗, 常压质谱, 在线监测, 治疗机制研究。

参考文献

1. Q. Zhao, L. R. Zheng, Y. X. Gao, J. J. Li, J. J. Wei, M. Zhang, J. H. Sun, J. Ouyang, and N. Na, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 12586-12600.
2. X. N. Wang, X. Y. Ge, X. W. Guan, J. Ouyang, and N. Na, *Chem. Sci.*, **2023**, 14, 11532-11545.
3. J. H. Sun, Y. Y. Y, W. X. Li, J. Ouyang, and N. Na, *Mass Spec Rev.*, **2022**, 41, 70-99.
4. Y. Wang, M. Sun, J. P. Qiao, J. Ouyang, and N. Na, *Chem. Sci.*, **2018**, 9, 594-599.
5. X. Y. Ge, Y. Y. Yin, J. H. Sun, J. Ouyang, and N. Na, *Chem. Sci.*, **2023**, 14, 2229-2236.

Email: nana@bnu.edu.cn.

鸡肉组织样品中多种形态硒的内部萃取电喷雾电离质谱检测方法

黄露^{1,2}, 方小伟², 陈焕文^{1,2}, 王姜^{1,*}

¹江西中医药大学院士工作站, 江西, 南昌, 330004

²江西中医药大学生命样品直接质谱分析研究室, 江西, 南昌, 330004

硒是一种生物必需的微量营养元素, 具有显著的抗癌、抗氧化、增强免疫力作用^[1-2]。内部萃取电喷雾电离质谱法可有效的对组织样品中的微量组分进行萃取电离并通过质谱进行高通量表征, 并已在食品、医药、生物等多个领域获得应用^[3]。在本工作中, 我们建立了一种基于内部萃取电喷雾电离质谱技术分析鸡肉组织中不同形态硒含量的方法。实验原理如图 1 所示, 实验采用邻苯二胺 (OPD) 的甲醇: 乙酸 (V:V=99:1) 溶液作为络合反应试剂。在络合反应试剂中添加柠檬酸作为还原剂, 将样品中硒酸盐还原成亚硒酸盐。在酸性环境中, 样品中的亚硒酸盐以及由硒酸盐还原而来的亚硒酸盐与 OPD 发生络合反应生成了 3,4-苯并-1,2,5-重氮苯硒脑。同时, 反应试剂中的甲醇对样品中的多种有机成分进行选择性地萃取, 其中包括有机硒化合物, 从而实现了鸡肉组织样品中有机硒与无机硒的同时快速定量分析。本实验对硒代蛋氨酸 (SeMet, m/z 198)、硒代胱氨酸 (SeCys(2), m/z 337)、亚硒酸盐 (SeO_3^{2-} , m/z 187) 三种硒化合物进行了定性分析与定量分析, 建立了工作曲线。在 1.00-100.00 $\mu\text{g/L}$ 浓度范围内, SeMet、SeCys(2)、 SeO_3^{2-} 三种化合物的离子强度 (Y) 与浓度 (X) 均呈现高线性关系 (R^2 均大于 0.98)。实际样品分析中分别测定了鸡胸肉以及鸡内脏 (鸡胗、鸡肝、鸡心) 中三种硒化合物含量, 实验结果的相对标准偏差 (RSD) 均小于 10%。本方法可以在无需复杂样品预处理的情况下实现鸡肉组织中不同形态硒的分析, 有望在食品中硒含量检测以及硒的代谢机制分析等领域得到广泛应用。

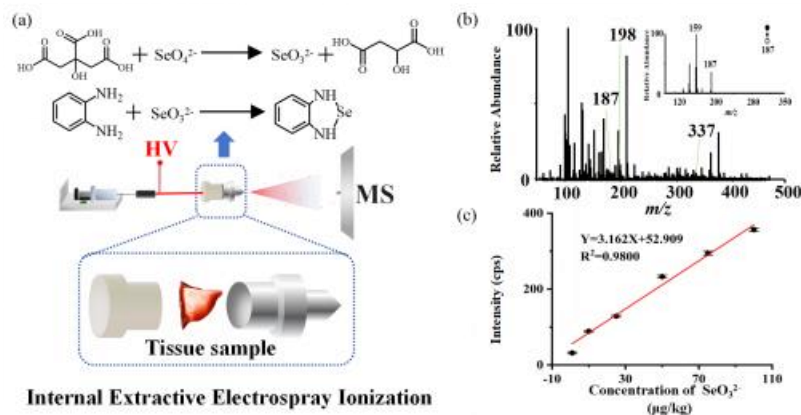


图 1. 实验流程示意图 (a) 实验装置示意图; (b) 鸡胸肉组织样品一级质谱图 (插图为 3,4-苯并-1,2,5-重氮苯硒脑二级质谱图); (c) SeO_3^{2-} 工作曲线图

关键词: 内部萃取电喷雾电离质谱, 鸡肉组织样品分析, 有机硒, 无机硒

参考文献

1. R. Boyd, *Nature Chem.* **2011**, 3, 570 - 570.
2. B. Hosnedlova, M. Kepinska, S. Skalickova, C. Fernandez, B. Ruttkay-Nedecky, T.D. Malevu, J. Sochor, M. Baron, M. Melcova, J. Zidkova, and R. Kizek, *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, 18, 2209.
3. H. Zhang, L. Zhu, L. P. Luo, N. N. Wang, K. Chingin, X. L. Guo, and H. W. Chen, *J. Agric. Food Chem.* **2013**, 61, 10691-10698.

Corresponding author email: wj0121@yeah.net

Exploring spatial metabolic heterogeneity: utilizing high-resolution metabolomics to illuminate differences in idiopathic pulmonary fibrosis and silicosis

Shengxi Li¹, Lin Wang^{1,*}

State Key Laboratory of Common Mechanism Research for Major Disease, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

ABSTRACT: Mapping the metabolic remodeling of lung fibrosis, as well as the precise and comprehensive spatial metabolic profiles of its various functional regions, can fundamentally improve our understanding of the mechanisms of lung fibrosis onset and progression, facilitating the design of advanced therapeutic targets and strategies. Here, we present spatial metabolomics and lipidomics based on matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry imaging to regionally visualize the metabolic heterogeneity and fibrotic metabolic reprogramming of various regions of the lung in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and silicosis samples. High spatial resolution in mass spectrometry imaging facilitates the precise localization of metabolites in tissue microregions, while the true distribution of target metabolites masked by neighboring low-abundance metabolites can be prevented by high-resolution mass spectrometry. Metabolites in different functional regions of the lung, including the bronchial, vascular, alveolar, and interstitial regions, were accurately identified and localized utilizing data from spatial metabolomes with high spatial and mass spectral resolution, revealing metabolic changes that could not be revealed by traditional liquid-phase mass spectrometry-based metabolomics. Surprisingly, the expression levels of the majority of tricarboxylic acid cycle metabolites, nucleotides, and phospholipids in IPF and silicosis were opposite in the region of pulmonary fibrosis. Our high spatial and mass spectral resolution approach provides a picture of metabolic variations between IPF and silicosis, transforming our comprehension of lung fibrosis metabolism at the system level.



KEY WORDS: Lung fibrosis, IPF, Silicosis, Spatial metabolomes.

REFERENCES

1. Sun W, Ren J, Jia Z, Liang P, Li S, Song M, et al. Untargeted Metabolomics Reveals Alterations of Rhythmic Pulmonary Metabolism in IPF. *Metabolites*. 2023;13(10):1069.
2. Wang L, Xing X, Zeng X, Jackson SR, TeSlaa T, Al-Dalahmah O, et al. Spatially resolved isotope tracing reveals tissue metabolic activity. *Nat Methods*. 2022;19(2):223-30.
3. Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature*. 2020;587(7835):555-66.

Corresponding author email: linwang@ibms.pumc.edu.cn, Tel: 18811013002

铜-有机配合物催化剂促进 CO₂ 还原为 CO

李伟杰, 刘振, 李云, 张智平*

西安石油大学, 石油工程学院

在铜基催化剂上将 CO₂ 转化为 CO 不仅有助于减少温室气体排放, 还能实现资源的循环利用。但在铜基催化剂上如何将 CO₂ 选择性的高效转化为 CO 仍然存在重大挑战。在这里, 我们开发了一种制备铜-水-有机配合物催化剂 ([Cu(H₂O)(M)]⁺, M 为有机配体) 的新工艺, 通过质谱仪在线监测 CO₂ 还原为 CO 的过程。实验表明, [Cu(H₂O)(M)]⁺ 催化剂上的有机配体不仅可以促进 CO₂ 的吸附, 而且还可以提高 CO₂ 还原为 CO 的效率, 并且所得到的效率比没有有机配体的催化剂高三个数量级。通过质谱仪对反应产物的捕获、同位素对比实验, 详细阐述了不同有机配体对 CO₂ 还原为 CO 效率的影响。该研究为揭示配位有机物对金属催化剂 CO₂ 还原的促进作用提供了一种有效的方法。

关键词: CO₂ 还原, CO, 有机配体, 质谱

参考文献

1. Y Zheng, H Yao, R Di, Z Xiang, Q Wang, F Lu, Y Li, G Yang, Q Ma, Z Zhang, *Nature Communications.*, **2022**, 13, 2577-2577.
2. G Liu, P Poths, X Zhang, Z Zhu, KH Bowen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142, 7930-7936.
3. X Song, Y Meng, R N. Zare, *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, 144, 16744-16748.
4. W Guo, X Tan, J Bi, L Xu, B Han, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143, 6877-6885.

一种管内纸基双极电化学-质谱原位监测反应机理的方法

李云*, 蒲瑞锦, 李伟杰, 张智平*

化学化工学院, 西安石油大学, 西安 710065

捕获短寿命中间体是理解化学反应机理和动力学的关键。在这里, 我们开发了一种管内纸基双极电化学-质谱原位监测反应机理的方法, 该方法将一张三角形导电纸结合到塑料移液管尖端中, 其不仅用作纸基电喷雾发射器, 还用作双极性电极, 从而在施加电喷雾电压时, 在三角形纸基质尖端和底部分别诱导电化学反应并迅速进入质谱, 即可实现电化学反应瞬态中间体捕获鉴定及实时原位分析, 从而诠释其反应机理。该方法首次将纸基双极电化源内结合至管式纸喷雾电离源, 不仅极大提高了瞬时活性中间体的捕获效率(如 N, N-二甲基苯胺自由基阳离子、多巴胺邻醌和亚磺酸, 其半衰期从微秒到分钟不等), 而且能够实现正负离子模式下的氧化还原反应。重要的是, 该方法还通过制备催化剂涂覆纸电极轻松实现了电催化反应机理的研究, 如 Fe(III) 催化多巴胺在生理 pH 下氧化为醌类物质以形成神经黑色素。加上该电化学-质谱联用装置结构简单、成本低廉、使用方便, 可满足化学合成、药物代谢、生物代谢及电催化等反应机理探究。

关键词: 双极性电极, 管内纸尖端, 质谱, 瞬间中间体, 反应机理

参考文献

1. J. Hu, N. Zhang, P. K. Zhang, Y. Chen, X. H. Xia, H. Y. Chen, J. J. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 18244-18248.
2. Y.-L. Ying, Y.-X. Hu, R. Gao, R.-J. Yu, Z. Gu, L. P. Lee, Y.-T. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 5385-5392.
3. Q. Y. Cheng, T. Wang, J. Hu, H. Y. Chen, J. J. Xu, *Anal. Chem.* **2023**, 95, 14150-14157.
4. Y. J. Zheng, Y. J. Huang, Q. Q. Zuo, Y. Zhang, Y. H. Wu, Z. P. Zhang, *Anal. Chem.* **2023**, 95, 6163-6171.

唾液酸氧化调控糖蛋白构效的结构质谱解析

王雅梅¹, 贾翼菲¹, 李功玉^{1, 2, *}

¹南开大学化学学院, 分析科学研究中心, 天津市生物传感与分子识别重点实验室, 天津 300071

²物质绿色创造与制造海河实验室, 天津 300192

糖基化是在糖基转移酶的作用下将单糖或寡糖转移至蛋白质、并与蛋白质上的氨基酸残基形成糖苷键的过程。唾液酸化是发生在糖蛋白聚糖末端的一种不稳定修饰, 在多种生理、病理过程中发挥重要作用。已有研究发现, 异常的唾液酸化水平与氧化应激相关疾病存在一定关系。基于介质阻挡放电的低温等离子体装置能够营造体外非变性氧化环境, 是一种绿色环保的深度氧化技术。同时质谱技术为低丰度翻译后修饰的解析做出卓越的贡献, 蛋白质组学质谱技术和非变性质谱技术可直接获得聚糖异质性和蛋白结构等信息, 已成为探究蛋白构效关系的有力工具。对糖蛋白氧化机制的解析及其结构与功能的研究可以为氧化应激相关病理学提供见解。我们将介绍课题组在使用低温等离子体氧化条件下对糖蛋白构效关系影响方向上的最新研究进展。

关键词: 蛋白质糖基化; 唾液酸化; 低温等离子体; 非变性质谱

参考文献

1. Reily C, Stewart TJ, Renfrow MB, Novak J. Glycosylation in health and disease. *Nat. Rev. Nephrol.* **2019**; 15 (6): 346-66.
2. Whited J, Zhang X, Nie H, Wang D, Li Y, Sun XL. Recent Chemical Biology Approaches for Profiling Cell Surface Sialylation Status. *ACS Chem. Biol.* **2018**; 13 (9): 2364-74.
3. Ruhaak LR, Xu G, Li Q, Goonatilleke E, Lebrilla CB. Mass Spectrometry Approaches to Glycomic and Glycoproteomic Analyses. *Chem. Rev.* **2018**; 118 (17): 7886-930.
4. Gongyu Li, Ashley Phetsanthad, Min Ma, Qinying Yu, Ashita Nair, Zhen Zheng, Fengfei Ma, Kellen DeLaney, Seungpyo Hong, and Lingjun Li. Native Ion Mobility-Mass Spectrometry-Enabled Fast Structural Interrogation of Labile Protein Surface Modifications at the Intact Protein Level. *Anal. Chem.* **2022**; 94 (4): 2142-2153.
5. Chauvin J, Judée F, Yousfi M, Vicendo P, Merbahi N. Analysis of reactive oxygen and nitrogen species generated in three liquid media by low temperature helium plasma jet. *Sci. Rep.* **2017**; 7 (4562).

基于纳秒光化学反应的蛋白质表面结构快速探测

王亚雯¹, 赵瑞¹, 李功玉^{1,2,*}

¹南开大学化学学院, 分析科学研究中心, 天津市生物传感与分子识别重点实验室, 天津 300071

²物质绿色创造与制造海河实验室, 天津 300192

蛋白质结构的快速表征具有重要的生物学意义。前期我们已开发出一种纳秒级光化学反应 (nsPCR) 策略, 使用活性物质 2-硝基苯甲醛 (NBA) 实现对生物样品中赖氨酸残基的快速化学衍生, 通过基质辅助激光解吸/电离-质谱 (MALDI-MS) 方法可以对其进行直接检测分析。在此基础上, 我们分别在氨基酸、多肽和蛋白水平上进行了一系列拓展和优化, 一些 NBA 衍生物或加入引发剂、还原剂被证明可以在不同程度上提高对表面氨基的标记效率。此外, 通过评估质谱检测过程中分析物碎片的内部能量, 我们还发现该策略能够降低样品电离时的热效应, 从而减少蛋白结构表征时对其天然结构的破坏。实验结果表明, 不同游离氨基酸的标记效率存在一定差异, 推测是由伯胺基团的空间位阻导致的; 而在蛋白层面, 这种标记结果与抗体种类, 尤其是表面结构呈相关性, 证明本策略可以在多种样品的快速鉴定基础上, “柔和” 探测蛋白质表面的天然结构信息, 为抗体等蛋白质结构和功能解析提供新途径。

关键词: 纳秒光化学反应; 基质辅助激光解吸/电离-质谱; 2-硝基苯甲醛; 蛋白质表面结构探测

参考文献

1. Gongyu Li, Fengfei Ma, Qinjingwen Cao, Zhen Zheng, Kellen DeLaney, Rui Liu and Lingjun Li. *Nat. Commun.* **2019**, 10, 4697.
2. Yuan Liu, Gongyu Li, Ting-jia Gu and Lingjun Li. *Anal. Chem.* **2022**, 94, 3774-3781.
3. Valérie Gabelica, Edwin De Pauw. *Mass Spectrom. Rev.* **2005**, 24, 566-587.
4. Gongyu Li, Yuan Liu and Lingjun Li. *Methods Mol. Biol.* **2022**, 2437, 143-157.

化学驱动的蛋白质二级结构转变

赵瑞¹, 李功玉^{1, 2, *}

¹南开大学化学学院, 分析科学研究中心, 天津市生物传感与分子识别重点实验室, 天津 300071

²物质绿色创造与制造海河实验室, 天津 300192

天然翻译后修饰几乎发生在所有的蛋白质上, 显著影响蛋白质的结构动力学, 在许多生物过程中起着关键作用。人们模拟翻译后修饰过程, 开发化学修饰方法, 通过引入微小的化学结构改变来重新设计现有蛋白质的结构和功能, 从而赋予生物功能的多样性。天然蛋白质的选择性标记可以高效调节蛋白质的功能, 用于人类疾病的诊断和治疗。本研究中, 首先通过三种模型蛋白标记实验, 发现一种疏水化学探针, N, N-二甲基亮氨酸 (DiLeu), 可以利用微环境效应实现蛋白质赖氨酸残基的可控区域修饰。我们同时发现随着蛋白质被标记程度的增加, 其二级结构发生了由 α -螺旋向 β -折叠有规律的构象转变, 这为蛋白质的动态设计提供了新思路。我们还发现这种疏水化学探针可以灵敏调控过氧化酶的催化活性。

关键词: 蛋白结构动力学; 化学修饰; 离子淌度质谱; 构象分辨质谱

参考文献

1. Xu, Y.; Chou, K. C., Recent progress in predicting posttranslational modification sites in proteins. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2016, 16 (6), 591-603.
2. Yin, V.; Shaw, G. S.; Konermann, L., Cytochrome c as a peroxidase: activation of the precatalytic native state by H₂O₂-induced covalent modifications. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139(44), 15701-15709.
3. Krall, N.; Cruz, F. P.; Boutureira, O.; Bernardes, G. J. L., Site-selective protein-modification chemistry for basic biology and drug development. *Nature Chemistry*, 2016, 8 (2), 103-113.
4. Hoyt, E. A.; Cal, P. M. S. D.; Oliveira, B. L.; Bernardes, G. J. L., Contemporary approaches to site-selective protein modification. *Nature Reviews Chemistry*, 2019, 3 (3), 147-171.

萃取电喷雾电离质谱法检测高盐环境中的代谢物

王新晨¹, 黄光明^{1*}

¹化学系, 化学与材料科学学院, 中国科学技术大学, 合肥, 安徽, 2300026

生物组织样品中含有丰富的代谢物信息, 研究代谢物的组成与含量变化有利于阐明生物体的代谢过程和变化机制。然而, 组织中的高盐环境在电喷雾过程中会产生严重的盐效应, 不利于代谢物的定性定量检测。为降低盐效应的影响, 本研究采用纳升萃取电喷雾电离质谱法 (nanoEESI-MS) 直接检测高盐环境中的代谢物。为探究 nanoEESI-MS 的去盐能力, 配制含有梯度浓度谷胱甘肽的人工细胞内液样品 (KCl 130 mM), 分别采用 nanoESI-MS 与 nanoEESI-MS 分析对比谷胱甘肽出峰情况。实验结果表明, nanoEESI-MS 一级质谱图中基质离子峰更少, 其灵敏度约为 nanoESI-MS 的 10^3 倍, 具有良好的去盐能力。此外, 采用 nanoEESI-MS 直接分析细胞裂解液中的代谢物, 得到了氨基酸及其衍生物、糖类、肉碱、肌酸等几十种代谢物。纳升萃取电喷雾电离质谱法为高盐环境中代谢物的快速检测提供了有效的定性定量分析手段。

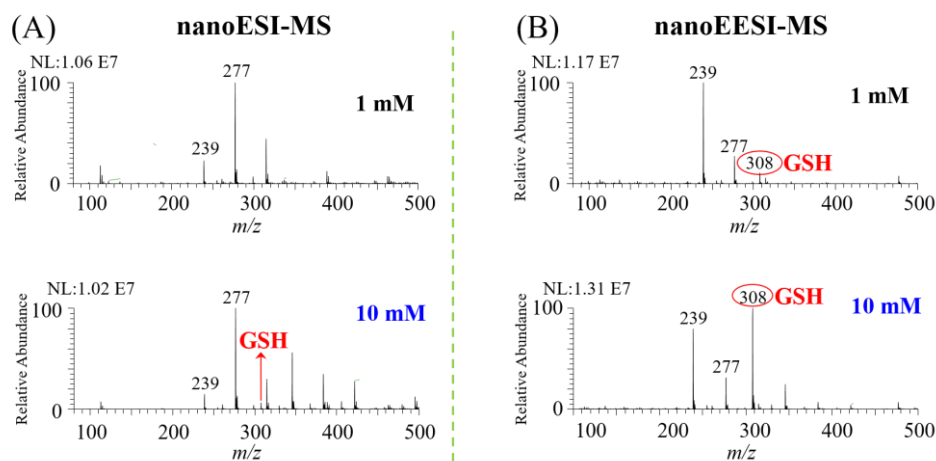


Fig. 1 nanoESI-MS 与 nanoEESI-MS 检测人工细胞内液中的谷胱甘肽。(A) nanoESI-MS 分别检测 1 mM 与 10 mM 谷胱甘肽的一级质谱图; (B) nanoEESI-MS 分别检测 1 mM 与 10 mM 谷胱甘肽的一级质谱图。

关键词: 代谢物, 敞开式质谱, 除盐

参考文献

1. J. Liu, H.Y. Lu, X.Y. Hua, Y. Gu, W.H. Pan, D.M. Dong and D.P. Liang*. Direct analysis of metabolites in the liver tissue of zebrafish exposed to fiproles by internal extractive electrospray ionization mass spectrometry. *Analyst*, 2021, 146: 4480-4486.
2. D.P. Liang, X.W. Fang, M. Li*, K. Chinglin, H.M. Li. Direct Determination of Creatinine in Urine and Analysis of Pure Aniline by Extractive Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Analytical letters*, 2015, 48: 2002-2010.

Handwriting identification with mass spectrometry imaging

Xin Zhou¹, Hongying Zhong^{1,*}

¹Medical College, Guangxi university, 530004, Nanning, China

²Center for Instrumental Analysis, Guangxi university, 530004, Nanning, China

ABSTRACT: The research of handwriting is commonly used in forensic examinations and in the identification of neurological diseases such as Alzheimer's and Parkinson's disease^{1, 2}. It is often necessary to identify the authenticity of handwriting in forensic examinations, and the methods of forgery include, but are not limited to, copying signatures and altering data³. Conventional optical level observation has some limitations and new methods are urgently needed to solve. We use mass spectrometry imaging to analyze the distribution of ink components in handwriting to identify whether the handwriting has been altered or imitated. Experiments were performed using a Bruker timsTOF Flex MALDI 2 mass spectrometer, scanning the files attached to the slides in negative mode, setting the resolution to 20 μm , and then using SCiLS Lab software to reconstruct the images with different colors to indicate the ion intensity. Using the same pen were interval 0, 48, 96 hours writing handwriting, ink has different degrees of aging, can be inferred from the different ionic strength to write the successive time. When writing with different pens, although they look like the same pen under optical microscopy, the differences in ink composition can be presented under mass spectral imaging, and the distribution of the two inks can identify which parts are written by which pen. The writing habits of different people can also be inferred under mass spectrometry imaging. The force applied during writing varies from person to person, and the force affects the diffusion of ink, and these differences can be observed in the mass spectrometry imaging results. Mass spectral imaging can provide spatial distribution information, which can provide additional information such as aging of the handwriting, writing time of overlapping handwriting, and ink diffusion information.

KEY WORDS: Handwriting, Mass spectrometric imaging, Forensic examinations

REFERENCES

1. Hicklin, R. A.; Eisenhart, L.; Richetelli, N.; Miller, M. D.; Belcastro, P.; Burkes, T. M.; Parks, C. L.; Smith, M. A.; Buscaglia, J.; Peters, E. M.; Perlman, R. S.; Abonamah, J. V.; Eckenrode, B. A., Accuracy and reliability of forensic handwriting comparisons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022, 119 (32), e2119944119.
2. Li, M.; Jia, B.; Ding, L.; Hong, F.; Ouyang, Y.; Chen, R.; Zhou, S.; Chen, H.; Fang, X., Document authentication at molecular levels using desorption atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry imaging. *J Mass Spectrom* 2013, 48 (9), 1042-9.
3. Found, B.; Rogers, D., The probative character of Forensic Handwriting Examiners' identification and elimination opinions on questioned signatures. *Forensic Sci Int* 2008, 178 (1), 54-60.

Structure-independent Fragmentation Features of Electronic Excitation Dissociation MS/MS for in-depth Glycosylation Analysis

Ruiqing Li¹, Shuye Wu¹, Chaoshuang Xia², Nafisa Tursumamat¹, Catherine E. Costello²,
Cheng Lin², Juan Wei^{1*}

¹School of Pharmaceutical Sciences, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240, China

²Center for Biomedical Mass Spectrometry, Boston University School of Medicine, Boston, MA 02118, United States

ABSTRACT: *De novo* glycan sequencing remains a major analytical challenge. Conventional collision-based dissociation MS/MS techniques, including collision-induced dissociation (CID) and higher-energy collisional dissociation (HCD), are slow-heating methods, which tend to break the weakest bonds and often fail to provide sufficient glycan structural details for linkage and complete topology characterization. Thus, multi-stage MS/MS (MSⁿ) and/or enzymatic approaches are typically utilized to enhance in-depth glycan sequencing. Electronic Excitation dissociation (EED) MS/MS has recently demonstrated superior efficiency in glycan structural characterization compared to collision-based dissociation and low-energy electron dissociation methods. Our studies on glycans of different structures, including high mannose, sialylated-, fucosylated- *N*-glycans, and *O*-glycans, reveal that EED MS/MS provides informative structural details from all types of glycans investigated with and w/o derivatizations. In particular, very similar and consistent fragmentation patterns are observed, such as extensive Y-Z-^{1,5}X ions triplets and abundant ^{3,5}A, ^{1,3}A, ^{0,4}A cross-ring cleavages, which are of great benefit for the interpretation of linkage and complete topology. The structure-independent fragmentation feature of EED MS/MS in glycan analysis also enhances data annotation by software reducing ambiguities in structural assignment. In comparison to released glycans, our initial EED MS/MS investigation on *N*-glycopeptides shows that very similar glycan fragmentation patterns are observed in addition to fragments from the peptide backbone containing the intact glycan; thus, both detailed glycan structure and glycosylation sites could be obtained. Together with collision-based dissociation, EED MS/MS should supplement the toolbox for in-depth glycosylation characterization, where the structure-independent fragmentation feature significantly improves detailed glycan structural interpretation.

KEY WORDS: Glycan structure, electronic excitation dissociation, structure-independent fragmentation pattern, site-specific glycan structural characterization

聚合物修饰的化学选择性探针用于血浆中羰基类代谢物检测 及生物标志物发现

仇小丹, 白玉*

北京大学化学与分子工程学院, 北京分子科学国家研究中心,
教育部生物有机与分子工程重点实验室, 北京, 100871

羰基类代谢物在糖酵解、三羧酸循环、脂肪酸 β -氧化和激素合成等代谢途径中发挥重要作用, 与糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病和癌症等疾病发生发展密切相关¹⁻³。羰基类代谢物的定性定量研究对以上疾病生物标志物的发现及其机制研究意义重大。然而, 由于结构差异较大, 羰基类代谢物的理化性质各异, 其组学研究挑战较大; 此外, 生理条件下羰基类代谢物的浓度范围较宽、结构中缺乏质谱响应基团等挑战进一步增加了羰基类代谢物的检测难度³⁻⁵。基于此, 本研究开发了基于化学选择性探针的羰基类代谢物检测新方法, 通过在磁性纳米粒子表面修饰共价有机框架及树枝状聚合物、可裂解基团、质谱响应基团及靶向羰基的酰肼基团进而实现羰基类代谢物的选择性捕获及释放, 能够在降低基质效应的同时增加羰基类代谢物的检测灵敏度。由于结构中同时引入共价有机框架及树枝状大分子聚合物, 本研究合成的探针对羰基类代谢物的捕获能力达 800 $\mu\text{mol}/\text{mg}$, 与未进行聚合物修饰的探针相比, 捕获能力提升两个数量级。将合成的化学选择性探针用于血浆中羰基类代谢物的定性定量研究, 最终在血浆中鉴定羰基类代谢物 70 余种。本研究开发的基于化学选择性探针进行血浆中羰基类代谢物检测的方法灵敏、准确、线性范围宽, 能够增加生物样本中羰基类代谢物的检测能力, 在疾病生物标志物发现等领域具有较为广泛的应用前景。

关键词: 化学选择性探针; 羰基类代谢物; 代谢组学; 质谱

参考文献

1. Y. Sun, H. Tang, and Y. Wang, *Molecules*, **2021**, 26, 6147.
6. K. Sas, A. Karnovsky, G. Michailidis, and S. Pennathur, *Diabetes*, **2015**, 64, 718–732.
7. D. Wu, J. Zhang, N. Guo, S. Zheng, Q. Zhu, Y. Feng, S. Peng, Y. Wu, and M. Tuo, *Neuroreport.*, **2018**, 29, 1550–1557.
8. W. Lin, L. Conway, M. Vujasinovic, J. Lohr, and D. Globisch, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60, 23232–23240.
9. M. Zhang, Z. Lai, R. Zhang, S. Liu, H. Tian, Y. Qiu, D. Li, J. Zhou, and Z. Li, *Small*, **2023**, 19, 2204734.

质谱测定配体-金属/金属-配体电子转移和价键互变异构

高安吉¹, 刘林慧³, 贾珊珊³, 罗翼翔², 胡啸远², 常韶², 钟鸿英^{2,*}

¹中国科学院精密测量科学与技术创新研究院, 武汉市武昌小洪山西 30 号, 430071

²广西大学, 广西南宁市大学东路 100 号, 530004

³华中师范大学, 湖北省武汉市洪山区珞喻路 152 号, 430079

质谱法作为一种分析化学手段检测气态分子离子以及碎片离子的质荷比通常用于各类分子的结构鉴定。质谱特有的高精度和高分辨率使质谱法也使得质谱法成为分析在材料表面发生金属离子和电子转移的理想技术。当代材料科学进展中金属材料的研究已然成为一个热门的研究方向, 各种材料表面的金属离子作为基质, 掺杂结构单元或功能化活性位点在其物理和化学结构性质的构建中起到重要作用。材料表面上不同类别及氧化态金属离子的结合与金属离子耦合电子转移的表征对于材料结构的分析与宏观性质的技术应用是迫切需要的。此工作将介绍一种质谱技术, 该技术可以监测金属离子耦合电子转移及其空间分布, 性质特征, 化合价及氧化还原活性和与其相互作用的阴离子。这种技术基于金属离子与氧化还原活性或者光学活性的螯合剂的协和作用。通过一级与串联质谱实验可以较为清晰的得知配体-金属/金属-配体及其配体桥上发生电子转移的机理。

关键词: 质谱; 金属离子; 氧化还原

参考文献

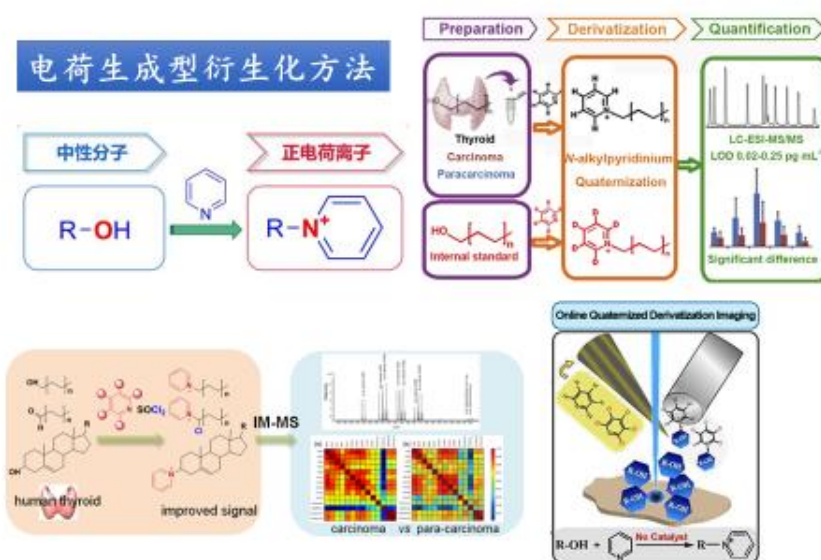
1. Rothmund, P.; Kim, Y.; Heisser, R. H.; Zhao, X.; Shepherd, R. F.; Keplinger, C. Shaping the future of robotics through materials innovation. *Nat. Mater.* **2021**, **20**, 1582-1587.
2. Linic, S.; Chavez, S.; Elias, R. Flow and extraction of energy and charge carriers in hybrid plasmonic nanostructures. *Nat. Mater.* **2021**, **20**, 916-924.

电荷生成型衍生化质谱分析技术的开发与应用

郭寅龙

中国科学院上海有机化学研究所金属有机化学国家重点实验室, 上海, 200032

生物组织内源性代谢物分析是一项备受关注的研究领域, 尤其是针对含量极低、极性低难离子化、却在生命活动中发挥重要功能的代谢物的研究。电荷生成型衍生化质谱技术能够通过衍生化反应对目标物进行电荷标记以显著提高分析灵敏度, 并可与敞开式离子源相结合, 实现对低丰度、低极性代谢物定量分析及空间可视化研究。针对特定目标官能团的电荷生成型衍生化试剂的设计和开发, 这些试剂能够特异性的永久荷电目标官能团, 增强目标物在质谱中的信号响应, 这一策略完美地避免了过量未反应的衍生化试剂在质谱中产生强烈信号、干扰测定的问题。敞开式离子源的改造与优化, 以兼容多种电荷生成型衍生化反应, 实现对不同类型分析物的在线高效电荷标记, 从而提高质谱技术在复杂样品分析中的应用能力和准确性。结合稳定同位素标记方法, 开发了 N-烷基吡啶同位素季铵化方法, 实现了各种胆固醇、脂肪醇、脂肪醛、类固醇激素、糖类化合物的质谱定性和定量分析, 发展了组织切片和单细胞探针内原位季铵化方法, 并与激光烧蚀碳纤维离子化相结合, 实现了组织切片中多组分的直接质谱成像分析; 还开发了一种双(吡啶)四氟硼化碘类同位素标记试剂分析含碳碳双键化合物的方法, 为复杂基质样本快速、高效、准确的质谱分析提供了良好的手段。电荷生成型衍生化技术极大地拓宽质谱成像的检测范围, 以高灵敏的优势构建生物代谢物的空间分布特征, 为揭示生物代谢物的差异化和提供关键生物标志物空间分布信息提供有利的技术支持。



关键词: 电荷生成型衍生化; 有机质谱分析; 定量; 单细胞分析; 质谱成像分析

参考文献

1. W. Qi, Y. Wang, Y. Cao, Y. Cao, Q. Guan, T. Sun, L. Zhang, Y. Guo, *Anal. Chem.* **2020**, 92, 8644-8648.

Corresponding author email: ylguo@sioc.ac.cn, Tel.: 021-54925300

-
2. Y. Cao, L. Zhang, J. Zhang, Y. Guo, *Anal. Chem.* **2020**, 92, 8378-8385.
 3. Y. Lu, Y. Cao, L. Zhang, Y. Lv, Y. Zhang, Y. Su, Y. Guo, *Anal. Chem.* **2022**, 94, 3756-3761.
 4. J. Cheng, Y. Li, Y. Wang, J. Zhang, T. Sun, L. Zhang, Y. Guo, *Anal. Chem.* **2022**, 94, 11185-11191.
 5. Y. Lu, Y. Cao, D. Chen, Y. Zhou, L. Zhang, Y. Su, Y. Guo, *Food Chem.* **2023**, 410, 135365
 6. Y. Li, J. Bai, K. Tseng, X. Zhang, L. Zhang, J. Zhang, W Sun, Y. Guo, *Anal. Chem.*, **2024**, 96: 1977-1984

基于重氮化合物的羧酸代谢物衍生化方案开发与应用

李聪^{1,2}, 程昆仑¹, 赵其锦³, 权力^{1,*}, 陈知行^{1,2,4,*}

1. 北京大学未来技术学院, 北京, 100871;
2. 北京大学前沿交叉学科研究院, 北京, 100871;
3. 中国医学科学院北京协和医学院药物所, 北京, 100050;
4. 国家生物医学成像中心, 北京, 100871.

羧酸是参与生物供能、信号转导、蛋白翻译后修饰的重要代谢物¹。受限于羧酸亲水、分子量小、质谱响应低的特点, 利用反相 LC-MS 分析微量羧酸代谢物具有挑战性。虽然衍生化策略已被证明有效, 但是常规的羧酸衍生化试剂需要额外加入过量缩合剂、有机碱等组分辅助反应²。这不仅增加优化反应条件的工作量, 使衍生化步骤变得繁琐易错, 还可能带来更多副反应, 干扰羧酸代谢物的分析, 因此需要开发更干净的衍生化试剂。

由于重氮酯化羧酸时无需缩合剂且唯一副产物是氮气³, 本研究选择重氮作为羧酸的“点击式”衍生化反应基团。为提高正离子模式下衍生产物的离子化效率, 将含氮的喹啉环整合进分子结构, 最终设计并合成重氮化合物 DQmB 作为羧酸的衍生化试剂 (Fig. 1)。在兼容性良好的 DQmB 的基础之上, 结合羰基衍生化试剂羟胺 HA, 本研究开发出兼顾酮酸的 DQmB-HA 衍生方案⁴。该方案延长了羧酸代谢物在反相色谱上的保留时间, 显著增强其质谱响应, 使得羧酸代谢物的检测下限最低可达 1 nM。此外, 未发表的实验数据表明, 在酸性条件下, DQmB 不仅能衍生化羧酸代谢物的羧基, 还能衍生化氨基酸代谢物, 具有成为氨基酸代谢物衍生化试剂的潜力。

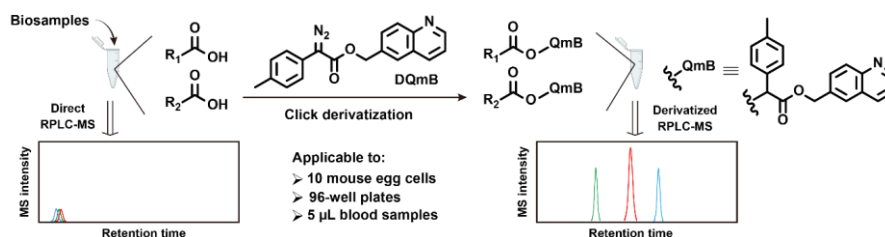


Fig. 1 DQmB enables the click derivatization of carboxylic acids.

借助 DQmB-HA 衍生方案, 本研究在少量细胞样本中揭示了受精前后小鼠卵细胞 (10 个) 中羧酸代谢物的变化, 以及小分子药物对大鼠原代心肌细胞 (单个 96 孔) 中羧酸代谢物的影响。在血液样本中, 本研究分别监测了小鼠心脏缺血-复灌模型、小鼠饥饿-再喂食模型和临床线粒体疾病等病理和生理过程中血液羧酸代谢物含量的变化规律。未来, 将从衍生化反应条件和目标代谢物两方面继续优化基于重氮化合物的衍生化方案。

关键词: 羧酸代谢物; 微量分析; LC-MS; 衍生化; 重氮.

参考文献

1. Lehninger, A. L., Nelson, D. L. & Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. (W.H. Freeman, New York, 2013).
2. Toyooka, T. *Modern Derivatization Methods for Separation Sciences*. (Wiley, Chichester ; New York, 1999).
3. Mix, K. A. & Raines, R. T. Optimized diazo scaffold for protein esterification. *Org Lett* **17**, 2358–2361 (2015).
4. Li, C. *et al.* Diazo-carboxyl Click Derivatization Enables Sensitive Analysis of Carboxylic Acid

Metabolites in Biosamples. *Anal. Chem.* **95**, 16976–16986 (2023).

离子淌度质谱驱动的精淮代谢组学技术

罗名都¹, 张浩松¹, 朱正江^{1,*}

1. 中国科学院上海有机化学研究所, 生物与化学交叉研究中心, 上海, 201210

生命过程中产生的代谢物数目众多、结构复杂, 且存在多种同分异构体, 因此需要发展适用于复杂体系代谢组分析的新技术, 提高代谢物检测的分辨率, 并解决代谢物结构鉴定难的瓶颈。离子淌度质谱(IM-MS)是一类能够根据分析物离子的尺寸、形状和电荷进行气相分离和检测的质谱仪器, 其跟液相色谱联用形成多维分离分析技术 LC-IM-MS, 能显著提高复杂生物样本检测的动态范围、分离度和峰容量。此外, 离子淌度质谱还能够提供碰撞截面积(Collision cross section, CCS) 用于代谢物的鉴定。碰撞截面积是化合物的一种物理化学性质, 具有良好的重现性, 能够提高代谢物和脂质鉴定的可靠度。然而, 由于缺乏足够的碰撞截面积数据库和相应的数据处理工具, 当前离子淌度质谱在代谢组学领域中的应用受到了很大的限制。

在此工作中, 我们结合离子淌度质谱技术和人工智能算法, 开发了代谢物碰撞截面积智能计算方法 AllCCS。该工作经过 2 代发展, 大规模测量并整理了 3 个离子淌度质谱仪器平台(DTIMS/TWIMS/TIMS)的 1 万个实验 CCS 值用于训练并建立人工智能模型, 将代谢物 CCS 值计算效率从数小时/数天提高到数秒内完成, 计算准确度提高到 1-2%。针对复杂生物样本代谢组精准分析的挑战, 我们结合离子淌度质谱的多维分离技术和数据依赖型/非依赖型(DDA/DIA)质谱采集技术, 建立能同时采集 MS1、MS/MS、保留时间和碰撞截面积数据的“四维一体”高覆盖精准测量方法, 显著提升结构相似代谢物特别是同分异构体的分离分析能力, 并系统创建了代谢物四维数据库、四维鉴定算法及四维质谱数据精准解析技术 Met4DX, 实现了复杂微量生物样本代谢组的精准定性和精确定量分析。

关键词: 离子淌度质谱, 碰撞截面积, 代谢组学, 脂质组学

参考文献:

1. H. Zhang, M. Luo, H. Wang, F. Ren, Y. Yin, and Z.-J. Zhu*, AllCCS2: Curation of Ion Mobility Collision Cross-Section Atlas for Small Molecules Using Comprehensive Molecular Representations, *Analytical Chemistry*, **2023**, 95, 13913–13921.
2. M. Luo, Y. Yin, Z. Zhou, H. Zhang, X. Chen, H. Wang, and Z.-J. Zhu*, Mass Spectrum-oriented Computational Method for Ion Mobility-resolved Untargeted Metabolomics, *Nature Communications*, **2023**, 14: 1813.
3. T. Li, Y. Yin, Z. Zhou, J. Qiu, W. Liu, X. Zhang, K. He, Y. Cai, and Z.-J. Zhu* (corresponding author), Ion Mobility-based Sterolomics Reveals Spatially and Temporally Distinctive Sterol Lipids in the Mouse Brain, *Nature Communications*, **2021**, 12: 4343.
4. Z. Zhou, M. Luo, X. Chen, Y. Yin, X. Xiong, R. Wang, and Z.-J. Zhu*, Ion Mobility Collision Cross-Section Atlas for Known and Unknown Metabolite Annotation in Untargeted Metabolomics, *Nature Communications*, **2020**, 11: 4334.

基于 COF@MXene 复合材料的血清代谢物质谱检测新方法及其应用

石明英, 白玉*

北京大学化学与分子工程学院, 北京分子科学国家实验室, 北京, 100871

基质辅助激光解吸/电离质谱 (MALDI-MS) 常用的有机基质在低于 700 Da 的质量区域会产生严重的背景离子干扰, 这极大地限制了 MALDI-MS 在低分子量范围内的应用¹。与传统的有机基质相比, 纳米材料具有高灵敏度和更好的化学选择性, 常用作表面辅助激光解吸/电离质谱 (SALDI-MS) 的基质材料, 其背景谱图干扰峰少, 且不会引起热和酸不稳定分子的碎裂²。共价有机框架 (COF) 作为孔道结构高度有序、比表面积较大、易于功能化修饰的纳米材料, 既是一种优良的吸附剂也可用于 SALDI-MS 基质材料³。然而大多数报道的 COFs 作为吸附剂材料的实际应用仍然受到其堆叠/聚集结构的限制, 阻碍了分析物的吸附及转移, 其对激光的吸收能力有待进一步提升⁴。

本研究通过连接子介导的共价组装策略将新型二维材料 MXene 与 COF 联用, 通过协同效应, 有望提升该材料的光吸收能力等物理化学特性, 改善 MXene 及 COF 团聚现象, 提升材料比表面积以实现对小分子代谢物的富集和检测。该材料初步用于氨基酸及糖类小分子代谢物的检测实验。结果表明, 相比于传统有机小分子基质 DHB, 上述分子在负离子检测模式下可获得更高的检测灵敏度, 有望成为一种优异的吸附剂及 SALDI-MS 基质材料。

本研究受国家自然科学基金 (22125401) 和国家重点研发计划 (20222YFC3400700) 资助。

关键词: SALDI 基质, COF@MXene, 纳米材料

参考文献

1. W. Ma, J. Li, X. Li, Yu. Bai, and H. Liu, *Small Methods*, **2021**, 5, 2100762.
2. H. N. Abdelhamid, *Microchim. Acta*, **2019**, 186, 682.
3. C. Yang, H. Yu, X. Hu, H. Chen, H. Wu, C. Deng, and N. Sun, *Adv. Funct. Mater.*, **2021**, 31, 2105478.
4. J. Wu, Z. Wang, S. Zhang, Q. Yang, Z. Li, X. Zang, X. Zhao, N. Shang, N. Khaorapapong, X. Xu, and Y. Yamauchi, *Small*, **2023**, 2305730.

几个蛋白质的新维度质谱分析

粟雯, 王娜, 张庆辅, 刘思盈, 岳磊*
湖南大学生物学院, 湖南省长沙市, 410000

近年来, 非变性质谱广泛应用于探索蛋白质的动态结构¹⁻³, 但蛋白质从液相转移至气相后是否能够保持其天然结构仍存在争议⁴⁻⁸。本文发展了新维度的速度和温度控制的电喷雾技术, 系统考察了泛素、肌红蛋白和溶菌酶三种模型蛋白在温度和时间维度下的动态结构变化。平均电荷状态(CSD)的分布和熔融温度(T_m)的变化分析, 揭示了三种蛋白质不同的稳定性和构象变化模式。对泛素分子在展开过程中的进一步热力学分析更多地阐明了这一现象的机制。此外, 本实验还探究了毛细管直径、毛细管温度和透镜电压对蛋白质结构的影响, 结果表明毛细管直径对 CSD 和 T_m 有显著影响。该发现为非变性质谱对蛋白质结构的研究和解析提供了一个新的手段和见解。

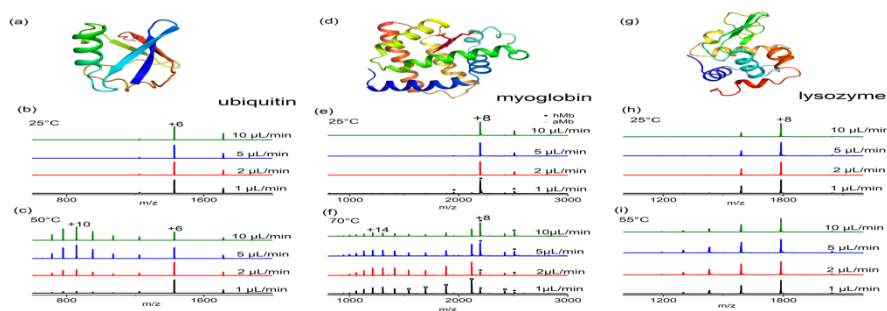


图 1. 泛素、肌红蛋白和溶菌酶在不同流速和不同温度条件下的质谱图

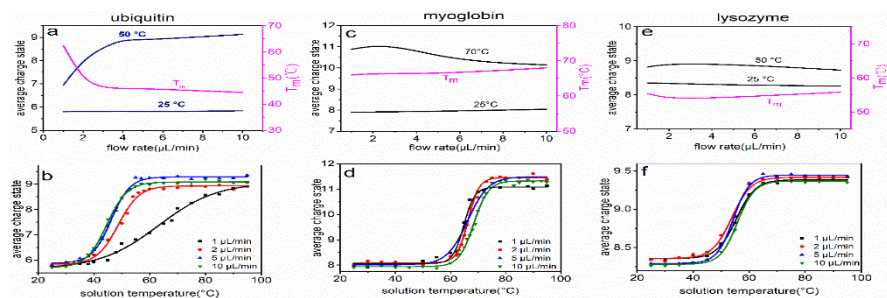


图 2. 泛素、肌红蛋白和溶菌酶在不同温度和不同流速下的平均电荷态和熔融温度

关键词: 折叠/去折叠; 稳定性; 蛋白结构; 流速; 非变性质谱

参考文献

- [1] Robinson, C.V.; Groß, M.; Eyles, S. J.; Ewbank, J. J.; Mayhew, M.; Hartl, F. U.; Dobson, C. M.; Radford, S. E., Conformation of GroEL-bound α -lactalbumin probed by mass spectrometry[J]. *Nature*, 1994, 372 (6507), 646-651.

项目资助: 国家自然科学基金委员会面上项目 (22174037)。

*通信作者: 岳磊, 教授, 主要开发具有自主知识产权的现代质谱, 开展多维度的反应机理探究和分子结构分析等科学研究, E-mail: yuelei@hnu.edu.cn。

-
- [2] Gupta, K.; Donlan, J.A.C.; Hopper, J.T.S., et al. The role of interfacial lipids in stabilizing membrane protein oligomers[J]. *Nature*, 2017, 541 (7637), 421-424.
- [3] Rolland, A. D.; Prell, J. S. Approaches to Heterogeneity in Native Mass Spectrometry[J]. *Chem. Rev.*, 2022, 122 (8), 7909–7951.
- [4] Breuker, K.; McLafferty, F. W., Native electron capture dissociation for the structural characterization of noncovalent interactions in native cytochrome c[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42 (40), 4900-4904.
- [5] Breuker, K.; McLafferty, F. W., The thermal unfolding of native cytochrome c in the transition from solution to gas phase probed by native electron capture dissociation[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44 (31), 4911-4914.
- [6] Breuker, K.; Brüsweiler, S.; Tollinger, M., Electrostatic stabilization of a native protein structure in the gas phase[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 123 (4), 903-907.
- [7] Breuker, K.; Skinner, O. S.; McLafferty, F. W., Femtosecond laser vaporization that preserves protein-folded structure: an unproven idea[J]. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2012, 109 (5), E206; author reply E207.
- [8] Brady, J. J.; Judge, E. J.; Levis, R. J., Reply to Breuker et al.: How laser electrospray mass spectrometry (LEMS) measures condensed phase protein structure, not vacuum structure[J]. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2012, 109 (5).

基于 ICP-MS/MS 和 MC-ICP-MS 的“非同位素稀释质谱法”研究

王亚龙¹, 汪伟¹, 徐江¹, 郭思琪¹, 席瑞阳¹, 李志明^{1,*}

1. 西北核技术研究所, 陕西 西安 710024

电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 具有检出限低 (pg g^{-1} 级别)、线性范围宽 (9 个量级)、分析速度快等特点, 已成为无机元素定量分析中最为热门的方法之一, 被广泛应用于环境监测、材料分析和核燃料循环等领域的测试研究。目前常用的 ICP-MS 定量方法主要有: 外标标准曲线法、标准加入法和同位素稀释质谱法等。其中, 外标标准曲线法要求样品和标样的基体匹配, 同时对仪器稳定性要求较高, 即使使用内标, 其测量精密度通常也在 2% 以上; 标准加入法对于样品总量有一定要求; 同位素稀释质谱法对仪器稳定性的要求较低, 主要依赖于比值, 即使是单接收器的 ICP-MS 也可获得小于 0.5% 的定量精密度, 更适合实际样品的痕量元素分析。

但同位素稀释质谱法要求使用同一元素的浓缩同位素作为稀释剂, 稀释剂的生产、制备和纯化分离较为困难, 且部分元素 (如 Tb、Au、Sc 等) 仅有一个稳定质量的核素, 无可用或可制备的稀释剂。针对核测试和核环境监测等领域对稀土元素 Sc 和 Tb、重金属元素 Au 等单一质量核素的迫切分析需求, 项目组发展了基于 ICP-MS/MS 和 MC-ICP-MS 的非同位素稀释质谱法, 可使待测样品浓度直接溯源到浓度标准, 有效降低了测量结果的不确定度。

(1) 本文以 Tb 为例, 选择与其质量数相近、同属稀土元素族且只有一种质量数的 Ho 作为稀释剂, 使用国家标准物质配制 Tb-Ho 模拟样品用于评估方法的精密度及准确度。结果表明, 采用 0.3s 的积分时间, ICP-MS/MS 对混合样品中 $^{159}\text{Tb}/^{165}\text{Ho}$ 进行 6 次测量的极差是 0.73%, 据此计算的 Tb 浓度平均值的 RSD 达到 0.55%, 与参考值的 RE 小于 0.46%。

(2) 为提高比值测量结果的 RSD, 采用基于 MC-ICP-MS 的标准样品交叉法校正元素分馏效应, 实测了 Tb-Ho 模拟样品中的 $^{159}\text{Tb}/^{165}\text{Ho}$, 比值测量 RSD 可达 0.20%, 与参考值的 RE 小于 0.28%。

(3) 利用建立的“Ho 非同位素稀释质谱法”对不同浓度 Tb 模拟样品的测量结果如表 1 所示。

表 1 ICP-MS/MS 分析结果

样品编号	非同位素稀释法结果/ppb	参考值/ppb	RE
Tb-1	123.8	123.7	0.16%
Tb-2	165.5	165.7	-0.14%
Tb-3	275.7	277.2	-0.55%
Tb-4	318.9	320.6	-0.52%

本文建立的 Ho 非同位素稀释质谱法, 对 Tb 测量的不确定度小于 1%, 可为开展其他单一质量核素分析提供参考。

关键词: 同位素稀释, 电感耦合等离子体质谱, Tb, 稀土杂质分析

参考文献:

1. 黄庆竹. ICP-MS 检测复杂基质样品中的痕量金属. 中南科技大学. 2019 (05)
2. 吉艳琴, 李金英. 痕量镉和钷的 ICP-MS 分析方法. 核化学与放射化学. 2008 (02)

单细胞质谱成像

邢蕾, 牟含章, 赵聪林, 潘建斌, 康斌, 陈洪渊, 徐静娟*
南京大学化学化工学院 生命分析化学国家重点实验室, 南京

质谱成像 (MSI) 技术可以在无需任何标记的情况下, 提供生物样本中数千个分子的空间分布信息, 已经成为组织、细胞等生物样本中物质研究的有力工具。然而, 由于细胞的体积微小并且含有的物质种类复杂、含量少, 因此需要一种同时具有高空间分辨率和高检测灵敏度的质谱成像方法对其进行检测。真空紫外激光解吸/电离质谱技术 (VUVDI-MS) 具有合适的单光子能量和较低的衍射极限, 为实现细胞的高空间分辨率成像提供了机会。我们提出了一种独特的质谱显微断层扫描方法, 其最佳空间分辨率为 $300 \times 300 \times 25 \text{ nm}^3$, 可实现单细胞中化学物质的三维扫描。我们首次使用纳米级的消融深度 (约 12 nm) 实现了细胞膜的完整剥离和膜的代谢组学分析。在此基础上, 我们进一步拓展了该仪器在亚细胞水平的应用研究, 提出了一种人工智能辅助的亚细胞质谱成像策略, 分别对细胞核和细胞质进行了代谢组学分析, 从而避免了来自细胞中不同区室成分的信号相互干扰。

关键词: 质谱成像, 单细胞分析, 代谢组学分析.

参考文献

1. H.Z. Mou, J.B. Pan, C.L. Zhao, L. Xing,* Y.X. Mo, B. Kang,* H.Y. Chen, J.J. Xu,* *ACS Nano*, **2023**, 17, 10535–10545
2. L. Xing, C.L. Zhao, H.Z. Mou, J.B. Pan, B. Kang,* H.Y. Chen, J.J. Xu,* *Chem. Biomed. Imaging*, **2023**, 1, 670–682
3. C.L. Zhao, H.Z. Mou, J.B. Pan, L. Xing,* Y.X. Mo, B. Kang,* H.Y. Chen, J.J. Xu,* *Chem. Sci.*, **2024**, DOI: 10.1039/D4SC00839A
4. 邢蕾, 牟含章, 潘建斌*, 康斌, 徐静娟*, 陈洪渊, *应用化学*, **2024**, 41, 100-108

利用 MC-ICP-MS 测量生物样品的 Fe、Cu、Zn 同位素组成

郭瑞¹, 于慧敏^{1*}, 黄方¹

1. 中国科学技术大学地球与空间科学学院中国科学院壳幔物质与环境重点实验室, 安徽合肥 230026

过渡金属元素铁 (Fe)、铜 (Cu) 和锌 (Zn) 是生命活动的关键元素, 其同位素组成有望作为判断生物营养级和示踪人体疾病的新指标。因此, 准确和精确的测量生物样品的 Fe、Cu 和 Zn 同位素组成是相当重要的。但生物样品中金属元素含量较低、样品量较小、基质复杂, 使得生物样品的 Fe、Cu 和 Zn 纯化存在一定的困难, 这将限制 Fe、Cu 和 Zn 同位素在医学和古生物领域的应用。

为更精确获得小样本量的生物样品更为综合的同位素信息, 我们建立了生物样品的 Cu-Fe-Zn 一柱分离的方法并利用 MC-ICP-MS 测量生物样品的 Fe、Cu、Zn 同位素组成。我们系统检验了影响 MC-ICP-MS 测量准确度和精度的因子, 如酸度和样品浓度不匹配、其他元素干扰和稀释剂添加量等, 从而尽可能地避免各种因素的干扰。基于最佳的测试条件, 三种同位素的长期测量精度都优于 0.04‰。为了保证测量数据准确可靠, 我们从三个方面进行了评估。首先, 我们参照生物样品的元素比例, 配制了含有已知同位素组成 (USTC-Fe、ERM-AE647 (Cu)、SRM 683 (Zn)) 的元素和其他基质元素 (如 K、Mg、Ca、Na、Mn、Al、Cd) 的合成溶液。经过该分离方法纯化后, 测量了合成溶液的 Fe、Cu、Zn 同位素组成, 其与推荐值在误差范围内一致, 确保了化学纯化流程没有造成人为同位素分馏。其次, 重复分析了九个生物标样的 Fe、Cu、Zn 同位素组成。除 ERM-BB186 的 Zn 同位素组成本身存在不均一性和 GBW(E)0910933 来自于不同批次的标样导致其 Cu 和 Fe 同位素组成不一致外, 其他生物标样的重复样 Fe、Cu、Zn 同位素组成在误差范围内基本一致。最后, 将测量的 ERM-BB186 的 Fe、Cu、Zn 同位素组成与前人报道值进行比较, 测量的 ERM-BB186 的 Fe 和 Cu 同位素值与前人汇报值一致, 而测量的 Zn 同位素值在前人的测量范围内。以上三个方面都证实了我们的纯化方法是可靠的, 可以精确且准确的测量生物样品的 Fe、Cu、Zn 同位素组成。

通过该方法, 我们测量了 9 个生物标样的 Fe、Cu、Zn 同位素组成, 其中仅有 ERM-BB186 被前人报道过。测量的生物标样可以分成两组, 一组为植物和海洋动物的生物标样, 它们具有相对较高的 $\delta^{56}\text{Fe}$ 值 (-1.23‰ ~ 0.12‰)、较高的 $\delta^{66}\text{Zn}$ 值 (0.28‰ ~ 0.87‰) 同位素值和相对均一的 $\delta^{65}\text{Cu}$ 值 (0.39‰ ~ 0.53‰); 而来自陆地动物器官和人类的生物标样具有较低的 $\delta^{56}\text{Fe}$ 值 (-2.40‰ ~ 0.06‰)、较低的 $\delta^{66}\text{Zn}$ 值 (-0.65‰ ~ 0.24‰) 和变化相对较大的 $\delta^{65}\text{Cu}$ 值 (-0.31‰ ~ 2.76‰)。我们测量的生物标样较全面的涵盖了植物、海洋动物、陆地动物和人类的 Fe、Cu 和 Zn 同位素组成, 将有助于实验室间进行高精度的对比, 提高同位素数据的准确性和精确性, 有助于深入了解 Fe、Cu 和 Zn 同位素组成在生物体中的分布, 推动 Fe、Cu 和 Zn 同位素在环境地球化学和生命医学领域的应用。

关键词: 生物样品, Fe 同位素, Cu 同位素, Zn 同位素

A model for calculating dead time and ion counter efficiency from thermal ionization mass spectrometry calibration curves

Zhang Peng-fei, Li Zhi-ming*, Wang Wen-liang, Feng lei, Xu Jiang, Zhang Man-chao, Shen Xiao-pan, Wang wei

ABSTRACT: Thermal ionization mass spectrometry (TIMS) is a widely used mass spectrometric technique for trace/ultra-trace isotopic analysis. For accurate isotope ratio determination, the detector dead time and ion counter efficiency have to be appropriately corrected for. Two methods of pulse counting detector dead time calculation were evaluated on TIMS. Both methods were based on the measurement of Sr isotope ratios in NIST standards and had similar performance in assessing dead time for pulse-count detectors. In addition, one of the newly proposed methods in this manuscript can be used to simultaneously determine the dead time and ion counter efficiency of the pulse counting detector via the ratio measurement approach. The advantages of using this method presented are firstly that both the detector dead time and the ion counter efficiency can be obtained simultaneously and secondly that the sampling time can be spent entirely on the isotopes of interest.

KEY WORDS: Thermal ionization mass spectrometry; Isotope ratio; Dead time

REFERENCES

1. Bürger, S., et al., Isotope ratio analysis of actinides, fission products, and geolocators by high-efficiency multi-collector thermal ionization mass spectrometry. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2009. 286(2-3): p. 70-82.
2. HELD, A. and P.D.P. TAYLOR, A calculation method based on isotope ratios for the determination of dead time and its uncertainty in ICP-MS and application of the method to investigating some features of a continuous dynode multiplier. *Journal of analytical atomic spectrometry*, 1999. 14(7): p. 1075-1079.
3. Richter, S., et al., A new series of uranium isotope reference materials for investigating the linearity of secondary electron multipliers in isotope mass spectrometry. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2009. 281(3): p. 115-125.

单细胞代谢物质谱流式分析方法研究

张四纯*

清华大学化学系

流式细胞仪是单细胞分析的有力工具,已在细胞生物学和临床研究实验室获得广泛应用。但是,现有的流式细胞仪大多依据检测细胞膜表面的蛋白质进行细胞区分,难以提供单细胞代谢物的信息。鉴于代谢物作为细胞新陈代谢的终端产物能更直观地反映细胞表型,加之肿瘤微环境中代谢物的影响成为肿瘤免疫治疗的研究热点,因此迫切需要研制可用于单细胞代谢物高通量检测的分析工具。

本课题组借鉴流式技术高通量单细胞分析的特点,提出了免标记质谱流式原理的单细胞代谢物分析方法,命名为 CyESI-MS¹。这种方法从原理上继承了流式技术高通量单细胞分析的特点,又具备有机质谱能够同时检测多种代谢物分子的能力。通过该装置实现了高通量检测单细胞中的数百种代谢物,包括核苷酸、氨基酸、多肽、糖类、脂肪酸、甘油酯、甘油磷脂和鞘脂。目前的检测通量可以达到 40 个细胞/分钟左右,能够检测到单个哺乳动物细胞中上百种代谢物。通过各种细胞的代谢物质谱图,我们成功区分了四种不同类型的肿瘤细胞,并区分了肿瘤细胞的不同亚型¹。我们将这种方法用于白血病临床样品的细胞分析,证明了用细胞代谢物的质谱图可以区分血液中五种白血病细胞,并通过分析五种细胞间的代谢物差异,筛选出 36 个存在显著性差异的代谢物²。我们还开展了免疫细胞与肿瘤细胞相互作用代谢物变化的研究,得到了 NK 细胞攻击癌细胞后单细胞代谢物的变化情况。结果表明,即使是同一种 NK 细胞在相同条件下,由于细胞的异质性和肿瘤细胞所处的微环境不同, NK 细胞杀伤肿瘤细胞的能力也存在差异。该工作有助于从代谢物角度加深对 NK 细胞杀伤肿瘤细胞机理的理解,为在单细胞水平评价 NK 细胞的杀伤能力提供新方法³。

综上所述,我们发展了一种基于有机质谱检测单细胞中代谢物的流式细胞术,实现细胞内代谢物小分子在单细胞水平的高通量分析。

关键词: 单细胞代谢组学, 流式细胞术, 质谱检测。

参考文献

1. Yao, H.; Zhao, H.; Zhao, X.; Pan, X.; Feng, J.; Xu, F.; Zhang, S.; Zhang, X. *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 9777-9783.
2. Yao, H.; Zhao, H.; Pan, X.; Zhao, X.; Feng, J.; Yang, C.; Zhang, S.; Zhang, X. *Anal. Chem.* **2021**, *93*, 10282-10291.
3. Shen, Z. Z.; Zhao, H. S.; Yao, H.; Pan, X. Y.; Yang, J. L.; Zhang, S. C.; Han, G. J.; Zhang, X. R. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 1641-1647.

Multifunctional microfluidic chip platform for online enzymatic hydrolysis and efficient sample preparation of single-cell proteomics

Xue Zhang, Yu Bai*

Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China

ABSTRACT: Cellular heterogeneity is ubiquitous, and single-cell analysis can accurately elucidate cell structure and function, revealing differences among cells and providing an important basis for precision medicine. Single-cell proteomics provides a more accurate understanding of cellular heterogeneity and reveal functional networks in biological processes. Despite the rapid development of bottom-up single-cell proteomics research, the establishment of efficient and sensitive methods for single-cell proteomic analysis still encounters significant challenges. Herein, we developed an integrated microfluidic chip platform for single-cell proteomics, which enabled precise capture, cell lysis, protein reduction, alkylation and digestion. Notably, we combined immobilized enzyme reactors (IMERs) with microfluidic chips to achieve a highly efficient and fully online sample preparation process. With data-independent acquisition (DIA) mode of mass spectrometry (MS), deep profiling of 3358 and 2499 protein groups for individual HeLa (n=4) and Jurkat (n=4) cells were achieved, respectively. Furthermore, this microfluidic chip platform was utilized to analyze differential expression in both proteomics and metabolomics of single HeLa cells under the influence of the anticancer drug, leading to 77 proteins and 67 metabolites with significant difference. Overall, our platform provides an efficient, automated and integrated online pre-processing method for single-cell proteomics studies while demonstrating the potential of single-cell research in tumor chemotherapy and tumor drug resistance from both proteomic and metabolomic perspectives.

The research is financially supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 22304002, 22125401), and the National Key Research and Development Program of China (Grant No. 2022YFC3400700).

KEY WORDS: Single-cell proteomics; Microfluidic chip; Data-independent acquisition.

REFERENCES

1. T. Stuart and R. Satija, *Nat. Rev. Genet.*, **2019**, 20, 257-272.
2. L. Zhang and A. Vertes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57,4466-4477.
3. Y. Wang, Z. Y. Guan, S. W. Shi, Y. R. Jiang, J. Zhang, Y. Yang, Q. Wu, J. Wu, J. B. Chen, Q. Q. Xu, Q. X. Fan, H. F. Wang, L. Zhou, L. Zhou, L. Wang, L. Wang, J. Fang, J. Z Pan and Q. Fang, *Nat. Commun.*, **2024**, 15, 1279.
4. S. T. Gebreyesus, A. A. Siyal, R. B. Kitata, E. S. Chen, B. Enkhbayar, T. Angata, K. Lin, Y. J. Chen, H. L. Tu, *Nat. Commun.*, **2022**, 13, 37.

皮秒采集速度的多接收磁质谱单颗粒同位素分析方法开发

邢鹏举¹, 朱振利^{1,2,*}

1. 中国地质大学(武汉)生物地质与环境地质国家重点实验室, 武汉 430070
2. 中国地质大学(武汉)材料与化学学院, 武汉 430070

颗粒物的同位素信息包含了有关样品来源和传输过程的丰富信息,但单颗粒普遍的低含量和在质谱仪器内的瞬态性质,在获得准确和一致的单颗粒事件轮廓与同位素比值方面仍然存在挑战。本研究基于 MC-ICP-MS 和高速数字示波器开发了名为“事件触发信号捕获”(ETSC)的单颗粒方法,该方法提供了单颗粒级别的高灵敏度和高精密度同位素分析方法。ETSC 系统提供了亚纳秒级别的信号获取速度,对质谱内单颗粒事件瞬态轮廓进行无损失的信号获取,并在背景和溶解态离子中灵敏的识别出单颗粒事件。该系统具备可靠的颗粒物识别能力,详细的瞬态信号轮廓剔除了采集过程中的错误事件,无损失的信号获取能力也提供了颗粒物分析的准确度和灵敏度。本研究对银纳米颗粒的分析结果也证明了该方法开展粒径、数量浓度等纳米颗粒特征分析的能力,方法的高灵敏度也表明最小仅需要 8 nm 的银纳米颗粒(AgNPs)就可以使用 ETSC 开展同位素比值分析($\sim 1 \text{ ag }^{109}\text{Ag}$)。在同位素分析方面,ETSC 系统对 20 nm ~ 100 nm 粒径范围内的单个 AgNPs 的 $^{109/107}\text{Ag}$ 测量精度优于 0.09 (SD),且通过增加检测颗粒的数量将颗粒物的标准误差(SE)降至 *peril* 级别(1%),即使是 20 nm ($\sim 45 \text{ ag}$) 的 AgNPs 的 $^{109/107}\text{Ag}$ 也达到了 0.7 %的精度水平,满足银同位素分析的需求。上述研究结果表明,ETSC 系统在地球科学、环境科学和生物科学领域可以成为辅助传统 MC-ICP-MS 精确测量纳米颗粒同位素组成的有力工具,对于探究颗粒物质的起源、迁移转化,以及研究颗粒物与环境、生物相互作用均具有重要意义。

关键词: 单颗粒分析, 单颗粒同位素分析, 多接收电感耦合等离子体质谱.

第七部分

质谱在医药领域的研究进展

Development and Applications of Mass Spectrometry in Doping Control

Terence See Ming WAN*, Emmie Ngai Man HO, Tony Hiu Wing CHEUNG, Wai Him KWOK,
April Sum Yee WONG and Jenny Ka Yan WONG
Racing Laboratory, The Hong Kong Jockey Club, Sha Tin Racecourse, Sha Tin, N. T., Hong
Kong, China

ABSTRACT: Since the late 1960s, mass spectrometry has been used extensively in doping control testing for both human and equine sports.¹ As the number and types of prohibited substances to be regulated are both very large, and the biological matrices (mainly urine, blood and hair) in which these substances are to be tested for are highly complex, mass spectrometry coupled with a separation technique (such as gas chromatography or liquid chromatography) has been playing an indispensable role in doping control testing worldwide due to its ability to provide selective, accurate, sensitive and efficient detection of prohibited substances in biological samples for regulatory purposes. Over the years, improved mass spectrometry techniques have continually been developed and applied in doping control testing to cope with the challenges from new prohibited substances and prohibited practices.²

In this presentation, I will use some recent examples, primarily in equine anti-doping, to demonstrate the diversity of mass spectrometry techniques that have been developed and applied to different aspects of doping control testing, including metabolism studies, initial testing procedures, confirmatory analyses, and quantification methods for threshold substances. Some special techniques used in hair analyses,³ the control of peptides and proteins,⁴ as well as transgenes detection⁵ to control gene doping will also be discussed.

KEYWORDS: doping in sports, prohibited substances, hair analyses, proteins and peptides, gene doping.

REFERENCES:

1. J. K. Y. Wong and T. S. M. Wan, *The Vet. J.*, **2014**, 200, 8-16.
2. (a) A. Thomas and M. Thevis, *Expert Review Proteomic*, **2024**, 21(1-3), 27-39; (b) F. Moreira, H. Carmo, P. Guedes de Pinho and M. L. Bastos, *Drug Test Anal.* **2021**, 13, 474-504.
3. J. K. Y. Wong, T. L. S. Choi, K. Y. Kwok, E. N. Y. Lei and T. S. M. Wan, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2018**, 158, 189-203.
4. (a) K. Y. Kwok, T. L. S. Choi, W. H. Kwok, M. Y. Lau, E. M. K. Leung, G. N. W. Leung, J. K. Y. Wong, T. S. M. Wan, A. Farrington, A. Prabhu and E. N. M. Ho, *Drug Test Anal.*, **2020**, 12, 1274-1286; (b) Y.-M. So, J. K. Y. Wong, A. S. Y. Wong, A. T. L. Tse, T. S. M. Wan and E. N. M. Ho, *Drug Test Anal.*, **2024**, 16, 71-82.
5. B. P.-N. Yuen, K.-S. Wong, Y.-M. So, W. H. Kwok, T. H. W. Cheung, T. S. M. Wan, E. N. M. Ho and W.-T. Wong, *Anal. Chem.*, **2024**, doi.org/10.1021/acs.analchem.4c00247.

Nitrilotriacetic acid-conjugated magnetic nanoparticle affinity probe-based mass spectrometry for porphyrin profiling

Mei-Chun Tseng,^{1,2,†} Elias Gizaw Mernie,^{1,†} Rofeamor P. Obena,¹ Fu-Lien Huang,³ Tzu-Ming Liu,^{4,*} and Yu-Ju Chen,^{1,5*}

¹Institute of Chemistry, Academia Sinica, Taipei, Taiwan

²Department of Chemistry, Soochow University, Taipei, Taiwan

³Institute of Biomedical Engineering, National Taiwan University, Taiwan

⁴Institute of Translational Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Macau, Taipa, Macao SAR, China

⁵Department of Chemistry, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

ABSTRACT: Porphyrins are essential macromolecules in the human body for the biosynthesis of heme, which is a vital prosthetic group for oxygen transport, electron shuttling, and the catalytic synthesis of nitric oxide. Disruptions of one or more steps of the heme biosynthesis pathway could result in an accumulation of intermediate porphyrins in the body. Furthermore, the detection of these accumulated intermediate porphyrins in tissues and body fluid can serve as bio-indicators for diagnosing a wide range of diseases, such as porphyria and cancer. As a conventional method for porphyrin analysis, high-performance liquid chromatography (HPLC) with UV-visible absorption and fluorescence detection have been commonly used. Nevertheless, the presence of overlapping absorbance maxima and extinction coefficients, arising from significant interfering biological metabolites, poses a challenge to the differential detection of porphyrin-related compounds. Consequently, an analytical procedure including selective isolation, chromatographic separation, and sensitive detection become crucial for accurate quantification of various porphyrins in biological samples. In this study, we innovatively combined immobilized metal affinity chromatography (IMAC) with the advantages of noble magnetic nanoparticles (MNP) to develop a novel method for porphyrin analysis. Utilizing nitrilotriacetic acid (NTA)-conjugated MNP (NTA@MNP), we achieved simultaneous purification and enrichment of porphyrins from the cell matrix with minimal sample loss and high efficiency. The application of Fe³⁺-activated NTA@MNP facilitated the identification of porphyrins through matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry. To further refine the analysis, different species of porphyrins were further enriched and separated from complex human lung cancer cell lines by Liquid chromatography-electrospray ionization (LC-ESI)-ion mobility tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). In this novel platform, besides the common heme precursor protoporphyrin IX (PPIX), another 12 putative endogenous porphyrin metabolites were observed from the PC9 cancer cell line. This newly developed approach is a powerful tool for the detection of porphyrin metabolomics in biological samples for the study of porphyrin-related diseases.

KEY WORDS: Porphyrins, nitrilotriacetic acid conjugated magnetic nanoparticle (NTA@MNP), matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)

灯盏乙素靶向灯盏乙素靶向线粒体 PDK2-PDC 调控线粒体 代谢机制研究

张金兰, 生宁

中国医学科学院药物研究所

本研究首先基于活细胞能量代谢分析发现对线粒体有氧糖代谢有调控作用的活性物质, 同时开展亚细胞水平线粒体蛋白组学和 ^{13}C 同位素标记代谢流示踪研究, 明确灯盏乙素调控的代谢物流向和通量, 以及调控的代谢酶。进一步基于激酶活性分析、质谱分析和分子生物学实验确证蛋白-灯盏乙素的结合作用及结合口袋, 最终发现灯盏乙素靶向脑组织线粒体 PDK2-PDC 调控线粒体有氧代谢, 提升线粒体膜电位水平并降低线粒体损伤, 对脑缺血大鼠的神经损伤具有保护作用。本研究探索了通过调控 PDK2-PDC 轴治疗神经损伤和认知障碍的新潜在治疗方法, 研究结果表明改善线粒体能量代谢缺陷的活性成分对神经系统疾病的治疗具有重要价值。

基于多维蛋白质组学的药物新靶点发现及作用机制研究

高婧¹, 刘洋^{1,2}, 司晨芳^{1,2}, Christoph W. Turck^{3,4}, 何凯雯¹, 张耀阳^{1,5*}

1. 中国科学院上海有机化学研究所; 中国科学院生物与化学交叉研究中心
2. 中国科学院大学
3. 中国科学院昆明动物研究所
4. 德国马克斯-普朗克精神病学研究所
5. 衰老研究上海市重点实验室

发现新的“可成药”靶点对于新药研发至关重要。通过采用化学蛋白质组学及修饰蛋白质组学等策略,对已上市药物,特别是具有多靶点和多功能性的药物的靶标组进行深入挖掘,可以深化我们对药物作用机制的理解,并显著加速新的“可成药”靶标的发现,因此具有重要意义。本研究选择了多功能药物阿司匹林作为研究对象,利用多维度的蛋白质组学技术对其作用靶标及相关机制展开研究。阿司匹林是一种强效的赖氨酸乙酰化诱导剂,但其对赖氨酸泛素化和泛素化介导的蛋白降解的影响尚不清楚。为此,我们开发了反向脉冲稳定同位素标记(reversed-pulsed-SILAC, rp-SILAC)策略,该策略可以准确地、系统地研究阿司匹林对蛋白质降解组的影响。整合蛋白质降解组、乙酰化组和泛素化组的分析数据,我们发现阿司匹林在整体上抑制蛋白质的降解,但该抑制作用并不是由阿司匹林介导的乙酰化和赖氨酸泛素化直接竞争而产生的,而是通过抑制蛋白酶体活性来实现阻碍可溶性蛋白质的降解。此外,我们发现阿司匹林增加了与溶酶体降解相关的 K63 泛素化。据此,我们数据进一步表明阿司匹林能够减少细胞系、原代神经元和帕金森病模型小鼠中不可溶性蛋白质 α -syn 聚集体,并提高了帕金森病模型小鼠的运动能力,并证明这种 α -syn 聚集体清除的机制是由阿司匹林诱导的 K63 泛素化介导的。该研究的发现揭示了阿司匹林调节可溶性和不可溶性蛋白质降解的两种互补机制,为其多样化的药理效应提供了新的理论支撑,可以极大促进未来相关药物的开发。

关键词: 阿司匹林, 乙酰化, 泛素化, 蛋白质降解, 蛋白酶体, K63 泛素化, α -syn

基于质谱的代谢组学技术研发与应用

胡泽平

清华大学

代谢稳态是生理的基础，决定细胞的命运及其功能维持；而代谢调控异常在诸多重大疾病的发生发展中发挥关键作用，有望成为药物靶点发现的新突破口。鉴于代谢网络的复杂性及其调控的动态性，代谢组学和多组学整合技术成为系统阐释疾病代谢调控机制的重要技术支撑。

我们长期专注于突破代谢组学和多组学整合的现有技术瓶颈，研发超灵敏、单细胞的前沿代谢组学技术，以及人工智能（AI）辅助的多组学大数据整合策略。通过这些技术创新，我们旨在揭示疾病中代谢重塑的模式与规律，探索其功能，并阐明潜在的调控机制。前期我们已成功研发了高灵敏的广谱靶向代谢组学和代谢流分析技术，以及 AI 赋能的多组学整合策略。这些技术进展使我们可实现对极微量生物样本（如 100–1000 个细胞）和大队列临床样本进行精准的多维组学分析。

基于上述技术，我们揭示了肿瘤和心肌病等疾病发生、发展、转移和耐药过程中的代谢重塑规律，阐释了与中心碳相关代谢途径异常有关的功能和分子调控机制，为这些疾病的临床诊疗提供了潜在的新策略和新靶点。

Comparative proteomic profiling of the interactome and substrates of MEK1 and MEK2

Ying Wang^{1,2}, Ping Xiao^{1,2}, Liang Zhang^{1,2*}

¹Department of Biomedical Sciences, College of Veterinary Medicine and Life Sciences, City University of Hong Kong, 83 Tat Chee Avenue, Kowloon, Hong Kong, China.

²Key Laboratory of Biochip Technology, Biotech and Health Centre, Shenzhen Research Institute of City University of Hong Kong, Shenzhen, 518057, China.

ABSTRACT: ERK signaling is a prominent pathway deregulated in cancer and is frequently represented as a linear RAS–RAF–MEK–ERK signaling cascade ¹. Along this cascade, MEK1 and MEK2 have a high degree of homology and identical substrate specificity ². Although studies have suggested that MEK1 and MEK2 have nonredundant roles ³, it remains unclear how MEK1 and MEK2 function distinctively in wider signaling networks. To address this, we developed the proximity-based phospho-interactome (Prob-PhI) platform to dissect the interactome and substrates of MEK1 and MEK2. We fused the MEK1 and MEK2 kinase with the engineered biotin ligase BASU ⁴. Upon biotin addition, BASU empowers the proximity labeling that captures stable and transient interactors, including the substrate. To cross-validate the substrates of MEK1 and MEK2 kinases, we used trametinib to block the activity of MEK1 and MEK2 kinases and serve as the control. The biotinylated proteins were then captured and identified employing streptavidin pull-down. After trypsin digest and phosphor-peptides enrichment, the total interactome and substrates of MEK1 and MEK2 were analyzed by LC/MS/MS. Overall, a comprehensive analysis identified 182 proteins as potential interactors of MEK1, whereas 253 proteins were identified as potential interactors of MEK2 using the Prob-PhI method. In addition, the phosphoproteome analysis revealed a rich landscape, encompassing 2,845 phosphosites associated with MEK1, and 3,071 phosphosites associated with MEK2. Analyses identified 70 and 150 phosphoproteins as candidate substrates of MEK1 and MEK2, respectively. Notably, the Lysosome-associated membrane glycoprotein 3 (LAMP3 or DC-LAMP) was validated as a unique interacting protein of MEK2 but not MEK1. Functional validation revealed a novel MEK2-specific activity in regulating LAMP3-induced lysosomal biogenesis. MEK2 through phosphorylated LAMP3 at the Thr201 site to maintain the protein stability of LAMP1. Overall, our study delineated the distinct interactome and substrates of MEK1 and MEK2. The robust performance of Prob-PhI could also be extended to functionally dissect other kinases.

KEY WORDS: MEK1, MEK2, LAMP3, LAMP1, proteomic

REFERENCES

1. Lavoie, H.; Gagnon, J.; Therrien, M., ERK signalling: a master regulator of cell behaviour, life and fate. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020, 21 (10), 607-632.
2. Caunt, C. J.; Sale, M. J.; Smith, P. D.; Cook, S. J., MEK1 and MEK2 inhibitors and cancer therapy: the long and winding road. *Nat Rev Cancer* 2015, 15 (10), 577-92.
3. Houde, N.; Beuret, L.; Bonaud, A.; Fortier-Beaulieu, S. P.; Truchon-Landry, K.; Aoidi, R.; Pic, E.; Alouche, N.; Rondeau, V.; Schlecht-Louf, G.; Balabanian, K.; Espeli, M.; Charron, J., Fine-tuning of MEK signaling is pivotal for limiting B and T cell activation. *Cell Rep* 2022, 38 (2),

110223.

4. Yi, W.; Li, J.; Zhu, X.; Wang, X.; Fan, L.; Sun, W.; Liao, L.; Zhang, J.; Li, X.; Ye, J.; Chen, F.; Taipale, J.; Chan, K. M.; Zhang, L.; Yan, J., CRISPR-assisted detection of RNA-protein interactions in living cells. *Nat Methods* 2020, 17 (7), 685-688.

Spatiotemporally resolved proteomics reveals that N-glycosylation modulates protein homeostasis in AD

Xia Gao^{1,2}, Jingxin Yao¹, Ling Lin², Pengyuan Yang², Hua-Li Shen^{2*}, Qian Yang^{1*}

1. Department of Experimental Surgery, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, P. R. China.

2. Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, P. R. China.

The manuscript is dedicated to Professor Pengyuan Yang (1949-2021).

ABSTRACT: N-glycosylation is one of most prominent post-translational modifications of proteins, regulating the protein fold and quality control system. Convincing evidences have demonstrated that aberrant N-glycosylation are associated with the progression of various diseases, including cancer, viral infection, Alzheimer's disease (AD). However, the characterization of the N-glycosylation in AD and the mechanism of its contribution to pathological alterations remain unclear. Herein, we systematically resolved site-specific N-glycoprotein proteomics in samples from AD model mice and clinical AD patients, confirming that dysregulated N-glycosylation was closely involved in AD pathology. We determined the relationship between N-glycosylation levels and endophenotype within AD in vitro, as evidenced by protein misfolding, aberrant protein aggregation (including tau), and activation of endoplasmic reticulum stress and autophagy pathways were related with downregulation of N-glycosylation. Additionally, proximity labeling proteomics further revealed abnormalities in glycoprotein maturation and localization, demonstrating that maintenance of appropriate levels of N-glycosylation was crucial for neuronal survival. Collectively, impaired N-glycosylation was a 'driver' of abnormal protein aggregation in AD, which in turn contributes to disease progression.

KEY WORDS: N-glycosylation, protein fold, endoplasmic reticulum stress, proximity labeling proteomics

REFERENCES

1. Duran-Romaña R, Houben B, De Vleeschouwer M. N-glycosylation as a eukaryotic protective mechanism against protein aggregation[J]. *Sci Adv* 2024, 10(5): eadk8173.
2. Johnson ECB, Carter EK, Dammer EB, et al. Large-scale deep multi-layer analysis of Alzheimer's disease brain reveals strong proteomic disease-related changes not observed at the RNA level[J]. *Nat Neurosci* 2022, 25(2): 213-225.
3. Fang P, Xie JJ, Sang SM, et al. Multilayered N-glycoproteome profiling reveals highly heterogeneous and dysregulated protein N-glycosylation related to Alzheimer's disease[J]. *Anal Chem* 2020, 92(1): 867-874.

UPLC-MS/MS metabolomics-based analysis of the efficacy and molecular mechanism of inhalation of *Artemisia argyi* essential oil on improving sleep in insomnia mice

Ma Xiaoge¹, Cao Qianwen¹, Liu Luyao¹, Xu Xia^{1,*}

1. Department of Medical Analysis, School of pharmaceutical science, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, 450001.

ABSTRACT: Aim: *Artemisia argyi* is widely used in bathing, moxibustion and fumigation^[1]. *Artemisia argyi* essential oil (AAEO) is also considered to be an important medicinal substance of *Artemisia argyi*. Some literatures have reported that the extract of *Artemisia argyi* has a neuroprotective effect^[2]. Recently, there are many reports on the use of various aromatic essential oils for treatment of insomnia^[3], but there are few reports on the efficacy of *Artemisia argyi* essential oil in the treatment of insomnia. Based on this, our study established the mice model of insomnia induced by p-chlorophenylalanine (PCPA), evaluated the efficacy of *Artemisia argyi* essential oil, and further analyzed the molecular mechanism of *Artemisia argyi* essential oil in the treatment of insomnia by using UPLC-MS/MS metabolomics.

Methods: Through behavioral open field test, sleep promotion test and relative content of neurotransmitters in brain, the changes of mice in normal control group, insomnia model group and administration group were compared so that evaluate whether AAEO has effect on insomnia mice. In addition, we used network pharmacology and UPLC-MS/MS metabolomics to analyze the changes of metabolic pathways in the brain to determine the action pathways of AAEO, and then determined the specific targets by enzyme activity determination and molecular docking to explain the mechanism.

Results: Inhalation of AAEO had a therapeutic effect on insomnia mice. General state observation and behavioral results showed that AAEO could significantly improve the agitation and malaise of insomnia mice. AAEO could increase the rate of falling asleep and shorten the sleep latency. After UPLC-MS/MS analysis, it was found that inhalation of AAEO could significantly increase the content of inhibitory neurotransmitters 5-HT and GABA related to sleep-wake in the brain of mice, and significantly reduce the content of excitatory neurotransmitters DA and NE in the brain. After 7 days of inhalation of AAEO, the disorder of tryptophan, phenylalanine and tyrosine metabolic pathways in the brain of mice was regulated to normal. In the serotonin pathway of tryptophan metabolic pathway, components of AAEO could bind to the rate-limiting enzyme TPH2 of 5-HT synthesis to increase the activity of the enzyme, so that reverse the levels of tryptophan, 5-HTP and 5-HT; On the other hand, AAEO could accelerate the conversion of phenylalanine metabolism to the direction of phenyllactate production, down-regulate phenylalanine, and then restore the downstream DA and NE callback to normal levels.

Conclusion: Inhalation of AAEO can improve insomnia symptoms induced by PCPA in mice. Based on UPLC-MS/MS metabolomics analysis, we found this effect may be related to the regulation of tryptophan, phenylalanine and tyrosine metabolic pathway disorders in the brain of mice, up-regulation of 5-HT and GABA content, and down-regulation of DA and NE content.

KEY WORDS: UPLC-MS/MS metabolomics; Inhalation of *Artemisia argyi* essential oil (AAEO); Insomnia; Tryptophan metabolism

REFERENCES

1. Liu, Y., et al. *From longevity grass to contemporary soft gold: Explore the chemical constituents, pharmacology, and toxicology of Artemisia argyi H.Lév. & vaniot essential oil.* Journal of Ethnopharmacology, 2021. **279**: p. 114404.
2. Song, X., et al. *Phytochemical components and biological activities of Artemisia argyi.* Journal of Functional Foods, 2019. **52**: p. 648-662.
3. Tang, Y., et al. *The Therapeutic Effect of Aromatherapy on Insomnia: a Meta-Analysis.* Journal of Affective Disorders, 2021. **288**: p. 1-9.

ToF-SIMS Single Cell Imaging and Its Application to Drug Discovery

Yao ZHAO¹, Kui WU¹, Feifei JIA¹, Suyan LIU¹, Yanyan ZHANG¹, Zhaoying WANG¹, Yinzhu HOU¹,
Qun LUO^{1,2}, and Fuyi WANG^{1,2*}

¹Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100190, P. R. China; ²University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, 10049, P. R. China.

ABSTRACT: Many drugs exert their pharmacological functions by passing through cell membrane to target intracellular biological molecules. Therefore, *in situ* investigation of recognitions and interactions between drugs and intracellular targets is invaluable for drug discovery. With virtues of label-free, high sensitivity and high spatial resolution, time-of-flight secondary ion mass spectrometry (ToF-SIMS) imaging has emerged to be a powerful tool to visualize small molecular drugs at single cell level.¹⁻³ However, direct *in situ* imaging of biological targets, such as proteins and DNA in single cells using SIMS is still a great challenge, largely limiting application of SIMS imaging in this field. To this end, we genetically incorporated fluorine-containing unnatural amino acids as a chemical tag into HMGB1 via genetic code expansion technique, enabling the co-localization of cisplatin-modified DNA and HMGB1 in single cells by ToF-SIMS imaging.¹ We also developed a correlative optical and SIMS imaging (termed COSIMSi²) strategy by optically labeling HMGB1 and DNA to investigate *in situ* the interactions between cisplatin damaged DNA and HMGB1/Smad3 in single cells.³ We revealed that the cisplatin lesions at DNA enhanced the binding of non-specific DNA-binding protein HMGB1 but disrupted the interactions of Smad3 with DNA.³ This finding suggests that Smad3 and its related signaling pathway are most likely involved in the intracellular response to cisplatin induced DNA damage. Recently, the proposed COSIMSi strategy has been applied to visualize the distribution of newly synthesized proteins/DNA/RNA in single cells.⁴

KEY WORDS: ToF-SIMS; single cell imaging; drug discovery; interaction between drugs and targets; cisplatin.

REFERENCES

1. Jia, F.; Wang, J.; Zhao, Y.; Zhang, Y.; Luo, Q.; Qi, L.; Hou, Y.; Du, J.; Wang, F., *Anal. Chem.* 2020, 92 (23), 15517-15525.
2. Liu, S.; Zheng, W.; Wu, K.; Lin, Y.; Jia, F.; Zhang, Y.; Wang, Z.; Luo, Q.; Zhao, Y.; Wang, F., *Chem. Commun.* 2017, 53 (29), 4136-4139. K. K. Herrera, E. Tognoni, N. Omenetto, B. W. Smith and J. D. Winefordner, *J. Anal. At. Spectrom.*, **2009**, 24, 413-425.
3. Lin, Y.; Wu, K.; Jia, F.; Chen, L.; Wang, Z.; Zhang, Y.; Luo, Q.; Liu, S.; Qi, L.; Li, N.; Dong, P.; Gao, F.; Zheng, W.; Fang, X.; Zhao, Y.; Wang, F., *Chem. Sci.* **2021**, 12 (15), 5419-5429.
4. Jin, G.-Q.; Sun, D.-e.; Xia, X.; Jiang, Z.-F.; Cheng, B.; Ning, Y.; Wang, F.; Zhao, Y.; Chen, X.; Zhang, J.-L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61 (43), e202208707.

Single-sample global xenobiotic profiling by LC-HRMS: Concept, technology, and potential application

Mingshe Zhu

MassDefect Technologies, Princeton, NJ 08540, USA

ABSTRACT: Xenobiotics is foreign chemical substance found within biological samples such as drug and TCM metabolites in experimental animals, pesticides in food, toxic chemicals in patients and performance-enhancing drugs in athletes and racing horses. LC-HRMS is the most important analytical tool for detection and identification of xenobiotics, which can be categorized into targeted and untargeted analysis. Most LC-MS methods currently used for evaluation of food safety, forensic toxicology and other types of xenobiotic analyses are targeted analysis of known or suspected xenobiotics. For detecting and identifying unknown xenobiotics, untargeted metabolomics can be applied and often obtain excellent results. The analytical approach requires two groups of samples (a test group and a control group and $N \geq 3$) and is well suited for various experimental studies. However, it is not practical for certain types of xenobiotic analysis such as forensic examination and drugs of abuse screening, which often deals with a single biological sample or multiple samples from a single biological subject. To meet the needs, we are developing LC-HRMS based analytical strategy and technology for single-sample global xenobiotic profiling (SSGXP). The primary goals of SSGXP are to acquire accurate mass full-scan MS and true product ion spectral data for all or most xenobiotics in a test biological sample and to find their MS and MS/MS spectral data in the recorded LC-HRMS datasets regardless their elemental compositions, mass defects, isotope patterns and fragmentations. To enable SSGXP to perform well, we improved the full-scan MS based background subtraction (FMS-BS) algorithm and developed novel background subtraction-mediated data-dependent acquisition (BS-DDA) technology. In this presentation, the new concept and technology requirements of SSGXP are introduced and the principles and advantages of FMS-BS and BS-DDA are reviewed. Examples of using FMS-BS for detecting and characterizing unknown toxins, payload-containing components released from uncleavable ADCs, TCM components and/or pesticides in biological samples are discussed to demonstrate its effectiveness. Finally, the overall analytical strategy and potential applications of the single-sample global xenobiotic profiling by LC-HRMS are proposed.

KEY WORDS: Background subtraction-mediated data-dependent acquisition (BS-DDA), full-scan MS based background subtraction (FMS-BS), LC-HRMS, single-sample global xenobiotic profiling (SSGXP), unknown xenobiotics.

REFERENCES

1. X. Jiang, S. Chen, M. Zhu, and C. Wu. *Curr Drug Metab.* **2023**, 24, 200-210
2. T. Cai, L. Shi, H. Guo, R. Li, W. Cao, L. Shen, M. Zhu and Y. Tao. *Drug Metab Dispos.* **2023**, 51, 591-598.
3. X. Bai, C. Zhu, J. Chen, X. Jiang, Y. Jin, R. Shen, M. Zhu and C. Wu. *Curr Drug Metab.* **2022**, 23, 99-112.
4. C. Zhu, G. Lai, Y. Jin, D. Xu, J. Chen, X. Jiang, S. Wang, G. Liu, N. Xu, R. Shen, L. Wang, M. Zhu and C. Wu. *J Pharm Biomed Anal.* **2022**, 210, 114583-114591.

minshe.zhu@gmail.com.

-
5. X. Chen, Y. Wu, C. Chen, Y. Gu, C. Zhu, S. Wang, J. Chen, L. Zhang, L. Lv, G. Zhang, Y. Yuan, Y. Chai, M. Zhu, and C. Wu. *J Pharm Anal.* **2020**, 10, 240-246.

肝脏中白头翁皂苷 B4 代谢产物的直接质谱分析

秦媛媛¹, 梁哲豪¹, 王慧婷¹, 陈焕文¹, 余军^{2*}

¹江西中医药大学;

²Department of Cardiovascular Sciences and Centre for Metabolic Disease Research, Lewis Katz School of Medicine, Temple University, Philadelphia, PA, USA.

白头翁皂苷 B4 属于五环三萜类皂苷化合物, 是中药白头翁的指标性成分^[1], 具有抗炎、抗病毒、增强免疫、增强血管舒张等药理作用^[2]。本研究利用血管紧张素 α 造模, 通过内部萃取电喷雾电离质谱 (iEESI-MS) ^[3]检测模型组与 B4 组肝脏组织, 获取白头翁皂苷 B4 相关代谢产物的质谱信息。并采用正交偏最小二乘法判别分析(OPLS-DA)处理模型组与 B4 组 iEESI-MS 数据, 将两组样本(N=60)进行区分, 找出模型组与 B4 组间差异代谢物, 从而建立肝脏中白头翁 B4 代谢产物直接质谱分析的新方法。结果显示, 正离子模式下从两组样本中共提取 78285 个峰, 每个样品平均有 1304.8 个峰, 采用偏离过滤、缺失值过滤、缺失值填补和数据标准化处理进行数据预处理后进行分析。两组样本区分效果好, 说明 B4 组和模型组之间有着明显的代谢差异。为了明确其差异性代谢物, 以 OPLS-DA 模型第一主成分的变量投影重要性(VIP)>1 和 t 检验(Student's t-test)的 $P<0.05$ 为筛选条件, 筛选得到 66 个差异离子。本研究结果表明, 采用 iEESI-MS, 可得到肝脏组织中白头翁皂苷 B4 丰富的代谢物信息, 并将 B4 组与模型组有效区分, 成功建立肝脏组织中白头翁 B4 代谢产物直接质谱分析的方法, 为白头翁皂苷 B4 体内代谢途径分析提供新思路。

关键词: 白头翁皂苷 B4; iEESI-MS; 正交偏最小二乘法判别分析; 代谢产物.

参考文献

1. Dan Shan, Ping Qu, Chao Zhong, Luling He, Qingshan Zhang, Guoyue Zhong, Wenhui Hu, Yulin Feng, ShiLin Yang, Xiaofeng Yang, Jun Yu*. *Front Cardiovasc Med.* **2022** May 10;9:907490. doi: 10.3389/fcvm.2022.907490. eCollection 2022.
2. 杨欣, 贾静, 谢欣序, 完梦强, 冯育林, 罗颖颖*, 欧阳辉*, 余军. *中国中药杂志*, **2023**, 48 (09): 2325-2333.
3. Manman Qin, Yuqing Qian, Lu Huang, Chao Zhong, Mingdong Li, Jun Yu, Huanwen Chen.* *Front Pharmacol.* **2023** Jan 13;14:1110900. doi: 10.3389/fphar.2023.1110900. eCollection 2023.

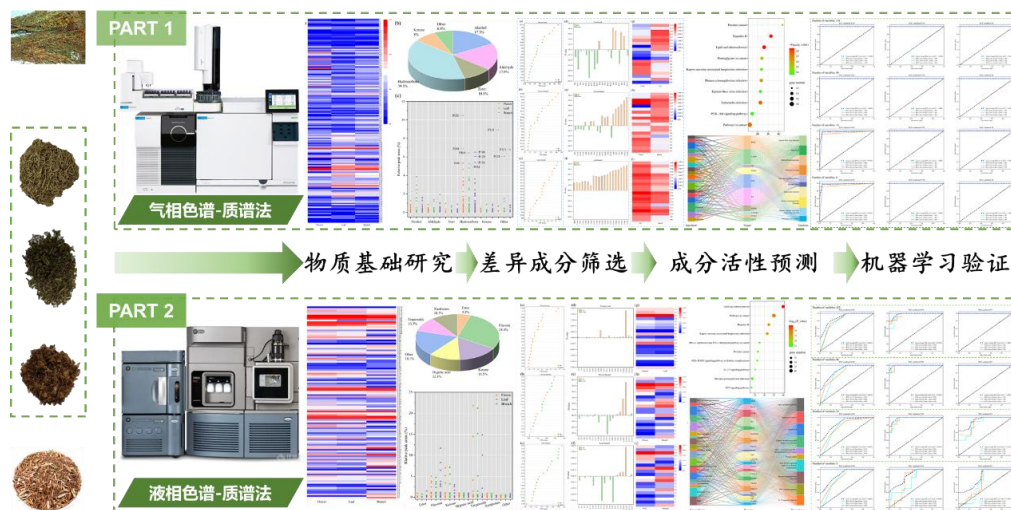
HS-SPME-GC-MS, UPLC-Q-TOF-MS 结合机器学习方法筛选贯叶金丝桃的质量控制指标

张智勇¹, 贺木兰¹, 应泽华¹, 李文龙^{1,2,*}

1. 天津中医药大学中药制药工程学院;

2. 现代中医药海河实验室

贯叶金丝桃又名圣约翰草, 是国内外研究的热点药用植物之一。贯叶金丝桃的花, 叶, 枝干均可入药, 但是不同药用部位中有效成分的含量和药理作用存在显著差异。阐明不同部位中的差异活性成分, 筛选合适的质量标志物对于贯叶金丝桃的质量控制和用药安全至关重要。本研究分别借助 HS-SPME-GC-MS 和 UPLC-Q-TOF-MS 对新疆产贯叶金丝桃中的物质基础进行表征。对于 GC-MS 数据, 通过结合 NIST 17.0 数据库和保留指数进行严格评估以去除冗余信息, 共鉴定出 163 种挥发性化合物。针对 LC-MS 数据, 通过质谱分子网络对化合物进行可视化, 结合中药小分子数据库和贯叶金丝桃自建数据库, 共鉴定出 122 个非挥发性化合物。然后, 分别建立贯叶金丝桃不同部位间的 OPLS-DA 模型, 以 VIP 得分, FC 值和 D-值作为评估标准, 共筛选出 67 种挥发性差异代谢产物和 46 种非挥发性差异代谢物。随后, 在 Pubchem 数据库中检索并汇总已报道的活性成分的作用靶点, 导入至 STRING 数据库构建蛋白质相互作用网络并可视化。化合物作用靶点越多, 被认为其潜在药理活性越强。共计 73 个化合物被报道出具有不同的靶点作用, 关联 1632 个基因靶点。然后, 通过分析 PPI 网络的拓扑结构, 筛选出 18 个具有高活性的挥发性成分和 13 个具有高活性的非挥发性成分。接着, 三种不同的分类器(支持向量机、随机森林和 K 近邻)被用来验证所选择的质控指标能否组间差异。基于挥发性化合物所建立的模型性能优于非挥发性化合物。支持向量机的综合性能最好。最后, 综合考虑化合物的组间差异性, 活性以及含量分别确定了其中 8 个挥发性成分和 5 个非挥发性成分作为贯叶金丝桃的质量控制指标。该策略可应用于 HPL 的质量控制, 并可为其他药用植物的质量控制提供参考。



关键词: 贯叶金丝桃, 机器学习, 质量标志物, UPLC-Q-TOF-MS, HS-SPME-GC-MS

A small-molecule (Azv) alleviates SARS-CoV-2-induced inflammation by regulating NETosis

Yang Li¹, Ning Sheng¹, Kun Wang², Yuhuan Li², Jiandong Jiang^{1,2,*}, Jinlan Zhang^{1,*}

¹ State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, 100050, China

² Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, 100050, China

ABSTRACT: Neutrophil extracellular traps (NETs) formation, known as NETosis, is a pivotal immune system mechanism mediated by neutrophils that serves dual roles in both physiological and pathological conditions. Assessing the ability to induce NETosis has been proposed as a clinical biomarker indicating the severity of COVID-19 and long COVID. A small-molecule (Azv), a nucleoside analog, has demonstrated efficacy in the treatment of SARS-CoV-2 infection and potential for attenuating inflammation; however, the molecular mechanisms underlying its anti-inflammatory effects remain insufficiently explored. Hematoxylin-eosin staining and mass spectrometry-based proteomics analyses were performed on rhesus macaques (RMs) treated with Azv to investigate the impact of Azv treatment on SARS-CoV-2 infection. Furthermore, validation experiments using in vivo RM tissues and in vitro cells assessed the effect of Azv on NETosis. The results demonstrated that Azv treatment not only suppressed viral replication by down-regulating the COVID-19 pathway, but also effectively attenuated neutrophil infiltration and inhibited inflammation-associated proteins such as protein S100. Furthermore, it exerted inhibitory effects on inflammation-related pathways including leukocyte transendothelial migration, IL-17 signaling pathway, and NETs formation. These findings underscored the potential of Azv treatment in mitigating inflammation. In vivo and in vitro validation experiments confirmed the impact of Azv on regulating NETs formation and inflammation. These findings indicated that Azv treatment can modulate NETosis, alleviating inflammation and highlighting its therapeutic potential in diseases associated with NETosis, particularly those involving co-infection with SARS-CoV-2.

KEY WORDS: SARS-CoV-2; Azv; Inflammation; NETosis

REFERENCES

1. Hoang TN, Pino M, Boddapati AK, et al. Baricitinib treatment resolves lower-airway macrophage inflammation and neutrophil recruitment in SARS-CoV-2-infected rhesus macaques. *Cell*. **2021**; 184: 460-75.
2. Ackermann M, Anders H, Bilyy R, et al. Patients with COVID-19: in the dark-NETs of neutrophils. Cell death and differentiation. **2021**; 28: 3125-39.
3. Wu M, Chen Y, Xia H, et al. Transcriptional and proteomic insights into the host response in fatal COVID-19 cases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **2020**; 117: 28336-43.

基于 UHPLC-Q/TOF-MS 技术的注射用大豆油中甘油三酯氧化杂质分析新策略

刘琪¹, 王喆¹, 张金兰^{1,*}

1 中国医学科学院&北京协和医学院 药物研究所 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京

注射用大豆油作为一种重要的药用辅料被广泛用于注射剂中, 因不经胃肠道吸收直接进入体循环被列为高风险辅料。注射用大豆油的主要成分为甘油三酯, 脂酰基链中常含有一个或多个不饱和双键而极易被氧化, 产生具有安全风险的甘油三酯氧化杂质, 与多种疾病的发生相关^[1, 2]。然而, 由于组成成分种类多、结构复杂, 目前尚缺乏对这些氧化杂质的酯化形式进行全面表征的分析方法。本研究首次建立了一种基于超高效液相色谱串联四级杆飞行时间质谱(UHPLC-Q/TOF-MS)技术的全面表征和鉴定注射用大豆油中的甘油三酯氧化杂质分析新策略。基于该分析新策略对芬顿反应氧化的注射用大豆油样品进行分析鉴定, 最终共鉴定到 107 种甘油三酯氧化杂质。基于以上分析策略对长期储存的注射用大豆油辅料和制剂中的甘油三酯氧化杂质进行分析鉴定, 共鉴定到 116 种甘油三酯氧化杂质。该分析策略不仅能够定性和相对定量注射用大豆油中的每种甘油三酯氧化杂质, 还首次实现了每种氧化杂质中三条脂酰基链组成的确定。基于该策略表征了大豆油辅料中甘油三酯氧化杂质随氧化时间的变化特征及长期储存样品中的氧化杂质, 发现了 13 种指征大豆油辅料氧化的标志物。本研究对控制和提高注射用大豆油辅料及其制剂的质量具有重要作用。

关键词: 药用辅料、注射用大豆油、氧化甘油三酯、UHPLC-Q/TOF-MS、结构鉴定

参考文献

- 1 SHRESTHA R, HUI S P, MIURA Y, et al. Identification of molecular species of oxidized triglyceride in plasma and its distribution in lipoproteins [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(11): 1859-1869.
- 2 DAKTERZADA F, BENÍTEZ I D, TARGA A, et al. Blood-based lipidomic signature of severe obstructive sleep apnoea in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 163.

基于 UHPLC-Q/TOF-MS 技术的聚乙二醇组分鉴定和关键质量属性评价新策略

孙钰桐¹, 王喆¹, 张金兰^{1,*}

1. 中国医学科学院&北京协和医学院 药物研究所, 北京 100050;

聚乙二醇是广泛应用的药用辅料, 具有水溶性好和生物相容性高的特点。聚乙二醇是由环氧乙烷与水缩聚而成的混合物和聚合物, 聚合度代表所含重复结构单元氧乙烯基的数量。不同平均聚合度的聚乙二醇理化性质、功能和应用不同。因此, 需要对其平均聚合度等关键质量属性进行分析控制。国内外药典规定的聚乙二醇分析方法例如端基滴定分析法和分子排阻色谱法均不能实现其每种组分的分离和鉴定, 无法提供聚合度信息, 且只能评价 1-2 种关键质量属性。本研究利用超高压液相色谱的高分离效能和高分辨质谱的高质量精度特点, 建立了一种基于 UHPLC-Q/TOF-MS 技术的聚乙二醇组分分析新方法。通过一级高分辨质量数、二级高分辨特征碎片和保留时间等成功实现分子量低于 8800 聚乙二醇组成成分的全面识别及鉴定, 并表征了组分聚合度。在此基础上, 建立了基于 UHPLC-Q/TOF-MS 技术的聚乙二醇 4 种关键质量属性 (平均聚合度、平均分子量、重均分子量和分子量分布系数) 的计算新方法, 能够仅通过一次分析实现 4 种聚乙二醇关键质量属性的准确评价。该策略提升了聚乙二醇质量控制水平, 为聚合型药用辅料的质量分析提供了新的研究思路。

关键词: 聚乙二醇; 关键质量属性; 聚合度; UHPLC-Q/TOF-MS; 药用辅料

参考文献

1. KIM H, PARK J, SUH H-J, et al. *Food Chemistry*, **2020**, 326: 126933.
2. WANG Z, WANG Y, TIE C, et al. *Journal of Chromatography A*, **2020**, 1609: 460450.
3. POULTON A M, POULTEN R C, BALDACCINI A et al. *Journal of Chromatography. A*, **2021**, 1638: 461839.

UHPLC-MS/MS 测定人血浆中依库珠单抗浓度：方法开发及临床应用

张智慧^{1, 2, 3}, 生宁¹, 刘鑫^{2, 3}, 张波^{2, 3, *}, 张金兰^{1, *}

1. 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京
2. 中国医学科学院北京协和医院药剂科, 北京;
3. 北京协和医院重症罕见病国家重点实验室, 北京

依库珠单抗(Eculizumab)是一种靶向补体蛋白C5的人源化单克隆抗体,已用于治疗PNH、aHUS等多种补体介导的疾病,疗效显著且耐受性良好[1, 2]。但带来强大疗效的同时,也面临着许多的难题。首先,依库珠单抗价格昂贵,维持治疗期间的年费用超过每名患者30万美元[3]。其次,患者服用依库珠单抗的个体间药代动力学变异性大(变异系数 $\geq 60\%$) [3]。研究表明,无论从经济角度还是药物的安全性和有效性角度,对依库珠单抗患者进行TDM监测是十分必要的[4]。因此,我们开发了UHPLC-MS/MS方法来定量血浆中依库珠单抗的浓度并进行了方法学验证,同时应用于临床。我们采用自下而上策略进行定量分析,即基于skyline软件预测能够代表整个抗体进行定量的特征肽段,并通过胰蛋白酶酶解后对肽段进行质谱检测,以确认预测肽段的唯一性,最终确定特征肽段为:LLIYGATNLADGVPSR;并用稳定同位素标记此肽段作为内标(LLIYGATNLADGVPSR* ($^{13}\text{C}_6$, $^{15}\text{N}_4$))。建立的定量方法的线性范围为:5-1000 $\mu\text{g/mL}$,方法学验证结果表明批内、批间的精密度(%RSD)和准确度(%RE),基质效应、提取回收率、样品残留、稳定性均符合生物样品定量分析方法验证指导原则(《中国药典》2020版)的要求。我们将该方法应用于临床上使用依库珠单抗治疗的PNH患者。依库珠单抗治疗PNH的给药方案包括诱导期和维持期。诱导期给药是前四周,患者每周静脉滴注600mg依库珠单抗,为诱导期;维持期给药在第五周开始,患者静脉滴注900mg依库珠单抗,此后保持每两周静脉滴注900mg依库珠单抗。我们检测了3例PNH患者在依库珠单抗治疗诱导期结束时的谷浓度,分别为250.6、105.3和91.5 $\mu\text{g/mL}$,变异系数为48%;对其中一例患者进入维持期后的谷浓度进行检测,发现个体内的变异系数为10%。以上结果在一定程度上反映了依库珠单抗在PNH患者个体内诱导期和维持期暴露的差异性较小,而个体间差异较大。因此基于药代动力学数据,建立推荐依库珠单抗治疗剂量模型具有重要临床意义,我们开发的方法能够满足临床上对依库珠单抗进行药动力学研究的需要。

关键词: UHPLC-MS/MS; 依库珠单抗; 人血浆

参考文献

1. Hillmen, P., et al., *The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. N Engl J Med, 2006. **355**(12): p. 1233-43.
2. Legendre, C.M., et al., *Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome*. N Engl J Med, 2013. **368**(23): p. 2169-81.
3. Gatault, P., et al., *Therapeutic drug monitoring of eculizumab: Rationale for an individualized dosing schedule*. MAbs, 2015. **7**(6): p. 1205-11.
4. Wijnsma, K.L., et al., *Pharmacology, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Eculizumab, and Possibilities for an Individualized Approach to Eculizumab*. Clinical Pharmacokinetics, 2019. **58**(7): p. 859-874.

血液 IgG 完整糖肽高通量分析方法研发及其在肺部疾病监测中的应用

周中煜¹, 谭雨婷¹, 王琳^{1,*}

1. 中国医学科学院基础医学研究所 北京市东城区东单三条 5 号

血液成分无创检测技术的发展为肺部疾病的及早监测提供新的策略。血液免疫球蛋白 G (IgG) 是免疫系统的关键糖蛋白, 异常的 IgG 糖基化修饰可灵敏地反映出患者抗炎活性、免疫能力和生理病理状态的改变, 有望成为预警肺部疾病的新型分子指标^[1]。尽管高分辨质谱可以高通量、超灵敏、高质量精度地测定糖肽结构的“质变”与“量变”, 但由于糖肽化学计量低、离子化效率低、结构异质性强^[2], 仅仅依靠质谱法直接分析完整糖肽依旧充满挑战, 因此亟需发展痕量完整糖肽的富集方法。现有糖肽富集材料存在功能基团单一、合成毒性大、条件苛刻等问题, 亟需研发制备保全糖链结构、制备简便且环保的仿生型材料, 以便有效挖掘疾病相关糖链分子特征。为了解决上述问题, 本研究受启发于贻贝表面聚合物的简易合成, 开发了表面富含酚羟基、胺基、亚胺等多种亲水官能团的改性聚多巴胺磁珠等纳米材料, 并且利用高分辨质谱评估完整糖肽富集效率, 最终应用于肺癌疾病进展监测等临床分析中。实验结果表明, 利用建立的仿生型材料富集与傅里叶变换离子回旋共振质谱 (FT-ICR MS) 鉴定相结合的方法可获取 IgG 完整糖肽的高灵敏轮廓图, 实现 IgG 糖基化修饰的高通量分析。本研究对肺癌进展患者进行疾病进展监测, 发现标志着患者免疫炎症状态发生剧变的 IgG 糖型比的剧烈波动 (变化比率 > 1.5 倍) 可用于监测疾病进展, 预警肺癌疾病进展的准确率高达 93.6%, 比影像学检查提前 55.8 周 (IQR 31.1–90.1) ^[3]。综上所述, 本研究建立的血液 IgG 完整糖肽高通量分析平台为疾病诊断、患者分层、精准医疗、治疗方案选择、预后评估等环节中个体化病理标志物的筛选提供新的技术手段, 有助于加深人们对 IgG 糖基化修饰与肺部疾病发生发展关系的理解, 为临床转化医学和生命科学发展提供有力的技术支持。

关键词: 免疫球蛋白; 糖基化修饰; 肺部疾病; 仿生型富集材料; 高分辨质谱.

参考文献

1. Klarić, L.; Tsepilov, Y. A.; Stanton, C. M.; Mangino, M.; Sikka, T. T.; Esko, T.; Pakhomov, E.; Salo, P.; Deelen, J.; McGurnaghan, S. J.; Keser, T.; Vučković, F.; Ugrina, I.; Krištić, J.; Gudelj, I.; Štambuk, J.; Plomp, R.; Pučić-Baković, M.; Pavić, T.; Vilaj, M.; Trbojević-Akmačić, I.; Drake, C.; Dobrinić, P.; Mlinarec, J.; Jelušić, B.; Richmond, A.; Timofeeva, M.; Grishchenko, A. K.; Dmitrieva, J.; Bermingham, M. L.; Sharapov, S. Z.; Farrington, S. M.; Theodoratou, E.; Uh, H. W.; Beekman, M.; Slagboom, E. P.; Louis, E.; Georges, M.; Wuhrer, M.; Colhoun, H. M.; Dunlop, M. G.; Perola, M.; Fischer, K.; Polasek, O.; Campbell, H.; Rudan, I.; Wilson, J. F.; Zoldoš, V.; Vitart, V.; Spector, T.; Aulchenko, Y. S.; Lauc, G.; Hayward, C., Glycosylation of immunoglobulin G is regulated by a large network of genes pleiotropic with inflammatory diseases. *Sci Adv*, **2020**, 6 (8), eaax0301.
2. Zhou, Y.; Sheng, X.; Garemark, J.; Josefsson, L.; Sun, L.; Li, Y.; Emmer, Å., Enrichment of glycopeptides using environmentally friendly wood materials. *Green Chemistry*, **2020**, 22 (17), 5666-5676.

-
3. Zhou J, Du Y, Lai Z, Chen T, Li Z. Intra-Individual Variation in Disease-Specific IgG Fc Glycoform Ratios to Monitor the Disease Progression of Lung Cancer. *J Proteome Res*, **2023**, 22(1):246-258.

1,8-Cineole ameliorated mice *Staphylococcus aureus* pneumonia by modulation of tryptophane-kyurenine pathway based on metabolomics

Qianwen Cao^{1,2}, Xiaoge Ma^{1,2}, Luyao Liu^{1,2}, Chaomin Zhong^{1,2}, Mengge Liu^{1,2}, Mengqi Tang^{1,2}, Xia Xu^{1,2*}

1. Key Laboratory of Targeting Therapy and Diagnosis for Critical Diseases of Henan Province, and School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

2. Zhengzhou Research Base, National Key Laboratory of Cotton Bio-breeding and Integrated Utilization, Zhengzhou University, Zhengzhou, 450000, China

ABSTRACT: Research Purposes: Pneumonia is a common and frequent cause of respiratory infections. Bacterial infection is one of the common causes of acute pneumonia. *Staphylococcus aureus*, as a clinically important Gram-positive coccus with extreme pathogenicity and high lethality, is one of the main causative agents of bacterial infection(1). 1,8-Cineole has been reported to have a wide range of pharmacological activities such as antibacterial, analgesic, and anti-inflammatory.(2)

Research Experiments: In this study, metabolomic(3) analysis based on ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) was used to deeply investigate the protective effect of 1,8-cineole against *Staphylococcus aureus* pneumonia and its molecular mechanism at the metabolic level. The mice were randomly divided into control group, model group, 1,8-cineole group and levofloxacin group, and the mouse model of *Staphylococcus aureus* pneumonia was established by nose-drop method, and the drug was administered by nebulization.

Research Results: Pharmacodynamic results showed that 1,8-cineole significantly reduced the lung bacterial load and the levels of inflammatory factors TNF- α , IL-1 β , and IL-6, attenuated lung inflammatory cell infiltration, restored alveolar structure, and attenuated lung pathological symptoms in *Staphylococcus aureus* pneumoniae mice, compared with the untreated model group. Metabolomics results showed that 22 metabolites in metabolic pathways such as tryptophan metabolism, arginine and proline biosynthesis were significantly altered.

Research Conclusions: These results reveal the protective effect of 1,8-cineole on *Staphylococcus aureus* pneumonia and its molecular mechanism, and provide a theoretical basis for the clinical application of 1,8-cineole in the treatment of *Staphylococcus aureus* pneumonia.

KEY WORDS: 1,8-Cineole; *Staphylococcus aureus* pneumonia; Metabolomics; Tryptophan metabolism; Arginine biosynthesis.

REFERENCES:

1. Sul C, Lewis C, Dee N, Burns N, Oshima K, Schmidt E, et al. Release of extracellular superoxide dismutase into alveolar fluid protects against acute lung injury and inflammation in *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2023;324(4):L445-155.
2. Dao L, Dong Y, Song L, Sa C. The Fate of 1,8-cineole as a Chemical Penetrant: A Review. *Curr Drug Deliv*. 2024;21(5):697-708.
3. Wishart DS. Metabolomics for Investigating Physiological and Pathophysiological Processes. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1819-75.

基于免疫质谱技术的血清中生长激素的定量检测方法的建立与应用

耿浩, 郑紫菱, 刘奕璇, 梁雪琪, 李圆圆, 单圆鸿*
上海体育大学

由脑垂体前叶分泌的生长激素 (GH) 在人体内发挥着重要而多样的生物学作用, 如促进生长发育、调控物质代谢、调节机体功能等。个别运动员通过摄入人重组生长激素 (rhGH) 药物辅助提高无氧运动能力, 严重破坏了竞技体育的公平性, 因此 rhGH 及相关药物被列入兴奋剂禁用清单。人内源 GH 以 22 kD-GH 亚型为主, 多种亚型共存, 而商品化 rhGH 主要为 22 kD-GH 单一亚型。人血清中 GH 各亚型的准确定量在临床和反兴奋剂领域均有重要的现实意义, 而临床和兴奋剂检测实验室目前广泛采用基于免疫技术的 GH 测定方法, GH 多种亚型结构的相似性导致该方法的特异性和定量准确度不够理想。因此, 本研究拟采用免疫质谱技术, 即将抗体亲和富集技术与质谱检测技术相结合, 利用 GH 亚型间氨基酸序列的差异, 实现人血清中 22 kD-GH 和 Total GH 的同时定量。采用的研究方法有 1) 抗体富集: 首先利用生物素标记 GH 抗体, 向待测血清中加入标记后的抗体并过夜孵育。之后加入链霉亲和素磁珠以实现目标蛋白分离, 采用柠檬酸水溶液洗脱目标蛋白。2) 酶解: 采用 TCEP-氯乙酰胺体系进行还原烷基化, 加入重链肽内标混合液和胰酶, 37 °C 下酶解 3.5 小时, 之后进行肽段脱盐。3) 质谱检测: Ultimate U3000nano 液相色谱串联 Orbitrap Exploris 480 质谱仪进行 22 kD-GH 和 Total GH 的靶标肽段检测。肽段混合物经过 C18 毛细管柱分离, 平行反应监测 (PRM) 扫描模式采集质谱数据。利用山羊血清加入不同浓度的 rhGH 标准品制备定量标准曲线, 即可同时实现 22 kD-GH 和 Total GH 的定量分析。针对人血清中 22 kD-GH 和 Total GH 的定量需求, 本研究首先通过数据库检索, 确定 LHQLAFDITYQEFEEAYIPK 和 SNLELLR 可分别做为 22 kD-GH 和 Total GH 的代表性肽段。为提高检测灵敏度, 对该方法的关键质谱参数, 包括 FAIMS 电压, NCE 进行了优化, 并选择最佳的三个子离子作为定量离子。同时优化了血清样品用量、磁珠用量、柠檬酸浓度和酶解时间, 最终 22 kD-GH 的检测限 (LOD) 为 0.195 ng/mL, 线性范围为 0.975-39 ng/mL; Total GH 的 LOD 为 0.039 ng/mL, 线性范围为 0.195-39 ng/mL, 首次将 Total GH 的 LOD 降至 0.05 ng/mL 以下, 且线性范围符合目前临床及兴奋剂筛查的需求。将该方法应用于 2 份空白人血清和 1 份 rhGH 药物注射后 6 h 的人血清样本中, 其 22 kD-GH 的定量结果与临床现行基于免疫技术的 GH 测定结果相似, 同时本方法还给出了 Total GH 的定量结果。本研究基于免疫质谱技术, 建立了一种可以同时对人血清中低丰度 22 kD-GH 和 Total GH 定量的方法, 该方法具备了良好的特异性和检测灵敏度, 可用于临床和兴奋剂领域中生长激素的常规筛查。该方法也可通过添加其他新型 GH 药物的特征性肽段作为检测靶标, 不断扩展其检测对象, 体现了该方法的灵活性和可拓展性。

关键词: 生长激素; 免疫质谱技术; 兴奋剂检测

参考文献:

1. Grimberg A, Hawkes C P, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024, 109(2): e442-e454.
2. Barroso O, Mazzone I, Rabin O, Asian Journal of Andrology, 2008, 10(3): 391-402.
3. Wang Y, Langley R J, Tamshen K, et al. Bioconjugate Chemistry, 2020, 31(6): 1651-1660.

Tel: 15275946826

基于质谱技术的临床样本核酸修饰研究与应用

洪秀娟¹, 王鸣韡¹, 徐冬妍¹, 潘桃¹, 郭成^{1,2*}

1. 浙江大学医学院附属第二医院, 恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室, 杭州, 310009
2. 浙江大学癌症研究院, 杭州, 310058

乳腺癌是全球女性发病率最高和死亡率最高的癌症¹。环境内分泌干扰物暴露是乳腺癌发病的重要原因之一, 研究乳腺癌 RNA 表观遗传修饰, 对揭示环境内分泌干扰物的致癌、促癌机制有着重要意义。在真核细胞中, RNA 修饰主要在 tRNA 和 rRNA 上被发现, 部分修饰也已经在 mRNA 和各种非编码 RNA 上被鉴定²。进一步研究不同种类 RNA 中的修饰与肿瘤的关系, 是近年来的研究热点。在 RNA 的众多修饰中, RNA 甲基化是最典型的修饰类型。研究表明异常的 RNA 甲基化修饰分子通过影响细胞的关键功能, 如 RNA 的剪接、稳定和翻译从而调控肿瘤的发生发展³。

前期, 我们发现亲水相互作用色谱串联质谱(HILIC-MS/MS)对人尿中修饰核苷类物质具有优异的检测灵敏度, 尤其是当使用 0.06 mM 苹果酸作为流动相添加剂时, 能进一步提高质谱检测灵敏度, 这对于检测低丰度甲基化修饰具有重要意义⁴。本研究中, 我们建立了 30 余种 RNA 修饰的同时、高灵敏 HILIC-MS/MS 分析方法, 并对乳腺癌和癌旁组织中的总 RNA、mRNA 和小 RNA 进行了检测, 对比得到乳腺癌组织和癌旁组织中有显著差异的修饰物; 并测定具有显著差异修饰物的甲基化酶和去甲基化酶的水平。此外, 我们分析了甲基化修饰水平与癌症患者的临床特性的相关性, 阐述了其内在关联。该实验结果不仅可以提示在乳腺癌发生发展中具有关键调控的 RNA 修饰, 同时为后续研究 RNA 表观遗传修饰在癌症中的调控机制奠定基础。

关键词: 质谱分析, 核酸修饰, 肿瘤.

参考文献

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. *CA Cancer J. Clin.* **2021**, 71, 209-249.
2. Barbieri I, Kouzarides T. *Nat. Rev. Cancer.* **2020**, 20, 303-322.
3. Motorin Y, Helm M. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* **2022**, 13, 1691.
4. C. Guo, Y. Q. Hu, X. J. Cao, and Y. S. Wang, *Anal. Chem.*, **2021**, 93, 17060-17068.

冬凌草甲素对异烟肼利福平联合致肝损伤的保护作用及机制研究

刘璐瑶¹, 马晓鸽¹, 曹倩文¹, 徐霞^{1,*}

1. 河南省郑州市, 450001, 郑州大学药学院

目的: 异烟肼和利福平是世界卫生组织推荐的临床一线抗结核药物, 具有疗效高、口服方便, 价格低廉等优点。研究发现异烟肼和利福平的单独使用或联合使用均会引起一定的肝脏毒性, 长期服用会导致药物性肝损伤, 但由于肝损伤发病机制的复杂性仍缺少具有靶向性的治疗肝损伤的药物。冬凌草甲素是一种天然的贝壳杉烷型二萜类化合物, 是传统中药冬凌草的主要活性成分, 现代研究表明冬凌草甲素具有抗炎、抗氧化应激、抗凋亡等多种药理活性, 其药理活性已在多种实验动物模型中被验证, 并且临床上已经成功应用于治疗肝癌。然而, 关于冬凌草甲素对异烟肼联合利福平致肝损伤的保护作用研究较少, 机制不清楚。本研究旨在从动物水平考察冬凌草甲素对异烟肼联合致肝损伤的保护作用及分子机制, 为该药在临床上的应用提供一定的理论基础。

方法: 本研究采用 ELISA 生化检验试剂盒测量小鼠血清中 AST、ALT、TBIL 肝功能酶及肝组织中 MDA 的含量; 采用 HE 染色观察小鼠肝组织病理损伤情况, TUNEL 荧光染色观察小鼠肝组织中肝细胞凋亡情况; 采用 DHE 法检测肝脏组织 ROS 的变化; 采用 RT-qPCR 测量小鼠肝脏组织中氧化应激相关酶 SOD、Nrf2、HO-1、CAT、GPX 的 mRNA 表达水平以及炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的 mRNA 的表达水平; 采用 UPLC-MS/MS 代谢组学技术分析冬凌草甲素对小鼠肝脏组织样本中内源性小分子化合物的影响, 并采用 OSI-SMMS 和 SIMCA-P 14.1 软件进行定性分析和多元变量分析, 将符合筛选条件 (VIP>1, P<0.05) 的差异化化合物导入 Metaboanalyst 5.0 网站进行通路分析和富集分析。

结果: 与 Control 组相比, Model 组小鼠血清肝功能酶 AST、ALT、TBIL 含量及小鼠肝脏组织中 MDA 含量显著升高, 冬凌草甲素给药后 AST、ALT、TBIL、MDA 的含量均显著降低; HE 染色结果显示 Model 组小鼠肝组织中肝结构紊乱, 肝细胞水肿, 有炎症团, 可见点状坏死, TUNEL 染色结果显示, Model 组中观察到大量的凋亡细胞, 冬凌草甲素给药之后均改善了上述病理情况; DHE 染色结果显示 Model 组较 Control 组小鼠肝组织中 ROS 水平显著升高, 冬凌草甲素给药后显著降低了 ROS 水平; RT-qPCR 结果显示, 与 Control 组相比, Model 组小鼠肝脏组织中氧化应激相关酶 SOD、Nrf2、HO-1、CAT、GPX 的 mRNA 表达水平显著降低以及炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的 mRNA 的表达水平显著升高, 冬凌草甲素给药后均逆转了上述基因表达趋势。代谢组学结果表明, 冬凌草甲素给药之后共有 29 中内源性化合物发生了明显变化, 包括黄嘌呤、次黄嘌呤、牛磺胆酸、L-谷氨酰胺、胆碱等, 富集结果显示差异代谢通路主要有: 嘌呤代谢、初级胆汁酸的生物合成、牛磺酸和次牛磺酸代谢等, 其中嘌呤代谢、初级胆汁酸的生物合成最为显著。

结论: 冬凌草甲素通过调控嘌呤代谢、初级胆汁酸的生物合成, 减少氧化应激及炎症水平, 对异烟肼联合利福平致肝损伤发挥保护作用。

关键词: 冬凌草甲素; 异烟肼; 利福平; 肝损伤; 代谢组学

参考文献

1. Jyoti Rani, Sanju Bala Dhull, Pawan Kumar Rose, et al. Drug-induced liver injury and anti-hepatotoxic effect of herbal compounds: a metabolic mechanism perspective, *Phytomedicine*, Volume 122, **2024**, 155142.
2. Xin-ming Jia, Han Hao, Qian Zhang, et al. The bioavailability enhancement and insight into the action mechanism of poorly soluble natural compounds from co-crystals preparation: Oridonin as an example, *Phytomedicine*, Volume 122, **2024**, 155179.

第八部分

质谱相关技术的应用研究进展

Comprehensive Chemoproteomics Deciphers Non-Covalent Binding Sites of Quercetin to Proteins and Its Biological Implications

Xiao TIAN¹, Qun Luo^{1,2} and Fuyi WANG^{1,2*}

¹Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100190, P. R. China;

²University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, 10049, P. R. China.

E-mail: fuyi.wang@iccas.ac.cn

ABSTRACT: Many drugs, including synthetic small molecular drugs and native products, exert their pharmacological functions by non-covalently binding to proteins. Therefore, the identification of the binding targets and non-covalent binding sites of drugs to the targets is invaluable for drug discovery, yet a great challenge. The conventional bottom-up proteomics identifies the protein targets of drugs based on proteolytic peptides mass fingerprints (PMFs) and cannot preserve the non-covalent binding sites of drugs to a protein. In the present work, we applied a chemoproteomic approach that combines limited proteolysis (LiP) with mass spectrometry (MS)¹ to identify the non-covalent binding sites of quercetin, a well-known bioactive component in many traditional Chinese medicines, to proteins. Then, the conventional quantitative proteomics based on tandem-mass-tag (TMT) labeling and mass spectrometry was utilized to study the quercetin bindings induced changes in the expression levels of downstream proteins. We revealed that quercetin targeted heat shock protein beta-1 (HSPB1), alpha-enolase (Eno1) and Ras GTPase-activating-like protein (IQGAP1) to reduce the expression level of the serine/threonine-protein kinase AKT1, regulating the downstream signaling transductions, such as cell apoptosis and cell survival.

KEY WORDS: Chemoproteomics; quercetin; non-covalent binding; protein target.

REFERENCES

1. Piazza, I., Kochanowski, K., Cappelletti, V., Fuhrer, T., Noor, E., Sauer, U., & Picotti, P., *Cell*, 2018, 172(1), 358-372.

Millimeter Water-in-Oil Droplet as an Alternative Back Exchange Prevention Strategy for Hydrogen/Deuterium Exchange Mass Spectrometry of Peptide/Protein

Tin Yi Lui*

The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong

ABSTRACT: Since the reliability of HDX-MS analysis considerably depends on the retention of deuterium labels in the post-labelling workflow, D/H back exchange prevention strategies, including decreasing pH, temperature, and exposure time to protic sources of the deuterated samples, are widely adopted. Herein, an alternative and effective back exchange prevention strategy based on the encapsulation of a millimeter droplet containing the deuterated peptide solution in a water-immiscible organic solvent (“water-in-oil droplet”) is proposed. This method evolves from our accidental observation of the decelerated back exchange kinetics in millimeter droplet as compared to bulk solution. Based on this observation, we implemented the post-labelling workflows, specifically the enzymatic digestion step, of HDX-MS in water-in-oil droplet and successfully suppressed the undesirable back exchange.

Myoglobin (Mb) was chosen as the model entity in this study. H/D exchange of Mb was initiated by incubating Mb in 96% D₂O. After a predefined H/D exchange duration, deuterated Mb was digested with pepsin in either bulk solution or millimeter water-in-oil droplet. For bulk digestion, the Mb/ pepsin mixture was kept in an Eppendorf tube for 2 mins in the presence of an ice-water bath. For in-droplet digestion, 0.5 μ L of the Mb/ pepsin mixture was submerged in a cyclohexane reservoir for 2 mins. The Mb digest resulted from the two digestion approaches were analyzed respectively by an FTICR mass spectrometer equipped with a homebuilt liquid microjunction-surface sampling probe (LMJ-SSP) platform. Experiments were repeated using different deuteration time points.

The deuterium level resulting from the two digestion approaches are compared, with a higher deuterium level indicating a lower back exchange extent occurred during the 2-min digestion. In-droplet digestion resulted in a higher deuterium level for all fragments, especially at the early deuteration time points. Taking the segment 70-106 as an illustration, the deuterium levels obtained from in-droplet digestion are 3.5 Da, 3.7 Da, 2.3 Da, 1.8 Da and 0.0 Da higher than that recorded using bulk digestion for 30s, 2min, 10min, 50min and 3h labelling time points respectively. Since deuterium labels uptake at the earlier time points normally have a faster back exchange kinetics, recording a higher deuterium level for earlier time points implied that the in-droplet digestion approach is more capable in providing instant protection. Once the deuterated sample solution is added to the cyclohexane reservoir, the deceleration of back exchange is in action and hence the fast-exchanging deuterium labels could be promptly preserved. In contrast, although the bulk digestion is conducted in the presence of an ice-water bath, heat conduction takes time and therefore delays the deceleration effect. At later labelling time points, the H/D exchange is approaching equilibrium and more intermediate-exchanging backbone amide hydrogens are constituting the plateau deuterium level. The similar deuterium level for the two approaches at the later time point indicated their comparable effectiveness in preserving the intermediate exchanging backbone amide hydrogens.

Our results proved that the water-in-oil droplet strategy exhibits a deuterium retention ability superior to the temperature reduction method, particularly for the fast-exchanging deuterium labels. The back exchange prevention effectiveness of water-in-oil droplet could be further enhanced if used in combination with temperature reduction. Preliminary results showed that conducting the digestion in a cooled water-in-oil droplet recovered a larger number of deuterium labels than using either method alone.

For the first time, retarded HDX in millimeter droplet is demonstrated and applied as an unconventional back exchange suppression strategy.

高灵敏实时快响应系列质谱仪器的研发与应用

段忆翔^{12,*}, 赵忠俊¹, 郭星¹, 代渐雄², 何星亮¹, 邓辅龙¹, 曾鹏宇¹, 吴斌¹, 孙红恩¹, 杨燕婷²

¹ 四川大学机械工程学院, 成都, 610065

² 成都艾立本科技有效公司, 成都, 610064

研发具有自主知识产权的高性能先进质谱设备是解决我国高端质谱设备进口依赖“卡脖子”问题的有效途径, 是大力推进科技创新的重要支撑, 被认为是国家战略核心之一。针对“要打好科技仪器设备国产化攻坚战”的迫切需求, 团队多年来一直致力于研发高灵敏实时快响应的高端质谱仪。紧密围绕分析科学及行业中的实际问题, 团队在质谱领域进行了系统且深入的研究, 突破了行波离子迁移率分离器、行波离子导向器、飞行时间质量分析器、常压质谱接口、常压电离源、离子漏斗及多极杆离子调制装置等多项技术难点, 解决了质谱仪工程化及产业化过程中的多个难点, 自主研制了包括有紫外光电离-飞行时间质谱 (UVP-TOFMS)、质子转移反应-飞行时间质谱 (PTR-TOFMS)、行波离子分子反应器-飞行时间质谱 (TWIMR-TOFMS) 及微波诱导等离子体-质子转移反应质谱 (MWP-PTR-MS) 等一系列市场需求明确的高灵敏度实时快响应国产高端质谱仪器。相关成果已成功应用于非侵入式医学诊断、环境监测和食品安全等多个领域, 受到客户的高度评价, 社会效益显著, 对我国分析仪器研发水平的提升具有重要意义。

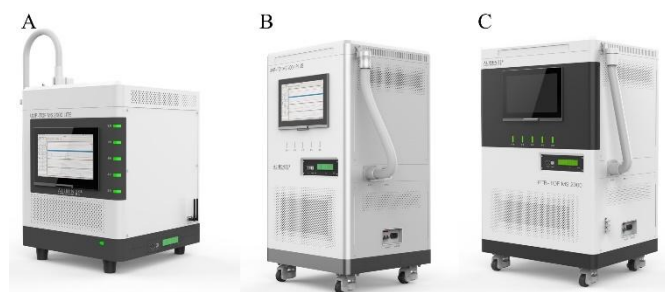


Fig. 1 Demonstration of commercialized mass spectrometers: (A) UVP-TOFMS LITE; (B) UVP-TOFMS PLUS; (C) PTR-TOFMS;

关键词: 飞行时间质谱; 质子转移反应质谱; 微波诱导等离子体; 行波分子离子反应器

非破坏性检测铜基微细线平均内径及表面粗糙度的质谱学方法

方小伟¹, 苏蕊², 曾鹏¹, 幸慧玉¹, 徐加泉^{3,*}, 陈焕文^{1,*}

1. 江西中医药大学生命样品直接质谱分析研究室, 江西南昌 330004
2. 吉林大学无机合成与制备化学国家重点实验室, 吉林长春 130012
3. 东华理工大学江西省质谱科学与仪器重点实验室, 江西南昌 330013

微米甚至亚微米级别长程金属线的线径是否均匀与表面是否光滑决定了铜基微细线型产品的性能和价格。如何在不剪切、非破坏的前提下快速检测长程铜基微细线型产品的平均内径与表面粗糙度一直是生产企业关注的技术难题。本研究利用自行研制的 Z 型装置对长铜线 (500 m) 选定区域 (2 cm) 的铜线表面进行精氨酸在线吸附、洗脱和直接进样, 建立了一种对铜基微细线平均内径与表面粗糙度进行快速准确检测的电喷雾萃取电离质谱方法。在质谱检测中, 选择精氨酸质子化分子离子 (m/z 175) 失去质量数为 45 ($\text{NH}_3 + \text{CO}$) 的碎片得到的特征碎片离子 m/z 130 作为定量离子进行定量分析, 实验结果表明, 不同内径与粗糙度的铜丝与所吸附精氨酸的量呈现良好的线性关系, 线性相关系数 R^2 为 0.9945, 相对标准偏差为 1.40%~9.11%, 平均内径的检测下限可达 2.5 μm 。研究说明了电喷雾萃取电离的质谱方法能够快速无损检测铜基微细线平均内径及表面粗糙度, 为企业生产管理及质量控制提供了一种简单高效、实时准确、安全无损的技术方法。

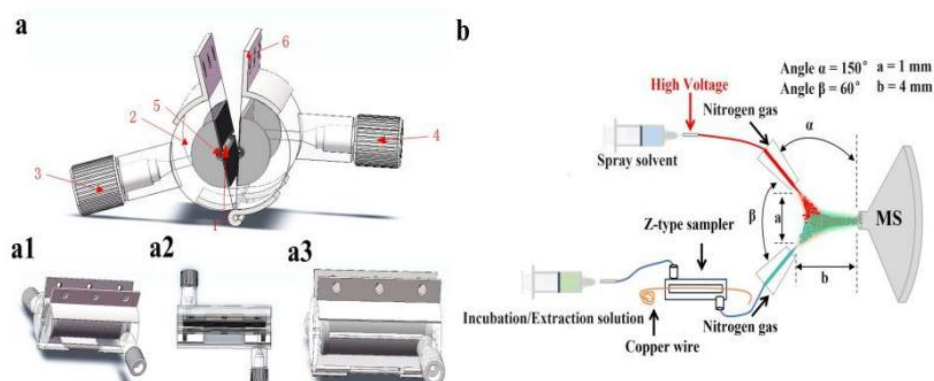


图 1. 实验装置及过程示意图: a) 新型进样器 1. 样品腔体; 2. 外层保护壳; 3. 进液口; 4. 出液口; 5. 硅胶垫; 6. 卡扣; b) 铜线在线检测装置。

关键词: Z 型进样器; 电喷雾萃取电离质谱; 铜基微细线; 平均内径; 表面粗糙度

参考文献

1. A. Alexandrov, T. Asada, G. De Lellis, A. Di Crescenzo, V. Gentile, T. Naka, V. Tioukov and A. Umamoto, *Sci. Rep.*, **2020**, 10(1).
2. Ma, J., Sun, Y., Zan, R., Ni, J. and Zhang, X. *Mater. Sci. Eng., C*, **2020**, 109.

液相色谱保留指数和保留规律在低丰度代谢物分析中的应用

冯钰琦

武汉纺织大学生物工程与健康学院，武汉，430200

Hydroxy fatty acids are a class of bioactive compounds in a variety of organisms. The identification of hydroxy fatty acids in biological samples has still been a challenge because of their low abundance, high structural similarity, and limited availability of authentic hydroxy fatty acid standards. Here, we present a strategy for the annotation of saturated monohydroxyl fatty acids (OH-FAs) based on the integration of chromatographic retention rules and MS2 fragmentation patterns. Thirty-nine authentic OH-FA standards were used to investigate their retention behavior on a reversed-phase stationary phase (C18) of liquid chromatography, and we found that their retention simultaneously follows two kinds of “carbon number rules”. Using the “carbon number rules”, the retention index (RI) of all OH-FAs that contain carbon numbers from 8 to 18 (C8–18) can be predicted. Additionally, by studying the MS2 fragmentation of OH-FAs under collision-induced dissociation, we found that the intensity ratio (IR) of the characteristic fragment ions ($[M + H]^+ - 63$ and $[M + H]^+ - 45$) is closely related to the position of the hydroxyl group on the OH-FA structure, which is helpful to further identify and confirm the OH-FA isomers. As a result, 97 of 107 potential OH-FAs detected in honey, human serum, and rice seedling by chemical isotope labeling-assisted liquid chromatography-mass spectrometry were annotated upon the RI matching and IR confirming. Furthermore, in order to simplify the annotation process of OH-FAs, we constructed an OH-FA library to facilitate the annotation of OH-FAs. Overall, this study provides a new and promising tool for the in-depth annotation of OH-FA isomers.

参考文献

1. Kutschera, A.; Dawid, C.; Gisch, N.; Schmid, C.; Raasch, L.; Gerster, T.; Schaffer, M.; Smakowska-Luzan, E.; Belkhadir, Y.; Vlot, A. C. *Science* **2019**, 364, 178-181.
2. Zhu, Q.-F.; Yan, J.-W.; Zhang, T.-Y.; Xiao, H.-M.; Feng, Y.-Q. *Anal. Chem.* 2018, 90, 10056-10063.

微反应前处理方案在材料痕量分析中的应用研究

李泓冈¹, 胡净宇^{1,2,*}, 齐 荣², 孙晓飞^{1,2}, 王海舟^{1,2}

1. 钢铁研究总院, 北京 100081

2. 钢研纳克检测技术股份有限公司, 北京 100081

材料痕量分析全流程中样品前处理环节最为繁琐耗时、最容易引入人为误差, 给分析结果带来一定的风险, 直接影响测试结果的质量, 简化前处理流程, 开发高效、低风险引入的前处理技术尤为关键。微全分析系统、芯片实验室、机器人辅助分析平台、前处理工作站等装备的出现实现了针对生物及环境样品前处理步骤的集成化、自动化。本文在密闭微反应罐中采用微升级消解液处理 10.00 mg 小体积样品, 采用快速称重稀释后自动进样测试, 所建立的绿色高效的微反应前处理方案结合电感耦合等离子体质谱法实现了高温合金中痕量 Ga、In、Sn、Sb、Tl、Pb、Bi 等的准确分析, 该方法检出限为 0.0042~0.13 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, 定量限为 0.014~0.41 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, RSD (n=11) 不大于 10%, 通过高温合金标准物质和实际样品标准方法验证该方法的测试结果准确可靠。微反应相比传统湿法分析酸用量和产生的液体危废量大幅降低, 试液利用率提高了 10 倍, 大大缩短了前处理时间, 为材料痕量元素的大批量快速分析方法及装备的开发提供了新思路。

关键词: 微反应; 样品前处理; 痕量元素分析; 电感耦合等离子体质谱

参考文献

1. Rüstem Keçili, Chaudhery Mustansar Hussain, Trends in Environmental Analytical Chemistry, **2021**, 31, e00128.
2. Yanshuxian Liu, Yilei Fan, Yin Zheng, Zhongping Huang, Huijun Liu, Zhenlu Shen, Yu Xu, Danxia Yu, Xuedong Xiao, Microchemical Journal, **2023**, 187, 108400.
3. Deyber Arley Vargas Medina, Edvaldo Vasconcelos Soares Maciel, Fernando Mauro Lanças, TrAC Trends in Analytical Chemistry, **2023**, 166, 117171.
4. Gustavo R. Bitencourt, Sindy R. Krzyzaniak, Letícia S.F. Pereira, Cezar A. Bizzi, Erico M.M. Flores, Paola A. Mello, Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy, **2023**, 206, 106709.

Ultrafast C–C and C–N bond formation reactions in water microdroplets facilitated by the spontaneous generation of carbocations

Ting Wang¹, Zheng Li¹, Hang Gao¹, Jun Hu^{2,*}, Hong-Yuan Chen¹ and Jing-Juan Xu^{1,*}

1. State Key Laboratory of Analytical Chemistry for Life Science, School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, P. R. China.
2. School of Life Sciences and Health Engineering, Jiangnan University, Wuxi 214122 (China).

ABSTRACT: Carbocations are important electrophilic intermediates in organic chemistry, but their formation typically requires harsh conditions such as extremely low pH, elevated temperature, strong oxidants and/or expensive noble-metal catalysts.^{1, 2} Herein, we report the spontaneous generation of highly reactive carbocations in water microdroplets by simply spraying a diarylmethanol aqueous solution. The formation of transient carbocations as well as their ultrafast in-droplet transformations through carbocation-involved C–C and C–N bond formation reactions are directly characterized by mass spectrometry. The intriguing formation and stabilization of carbocations are attributed to the super acidity of the positively charged water microdroplets as well as the high electric fields at the water–air interfaces.^{3, 4} Without the utilization of external acids as catalysts, we believe that these microdroplet reactions would pose a new and sustainable way for the construction of aryl-substituted compounds.

KEY WORDS: carbocation • water microdroplet • C-C cross coupling • C-N cross coupling • mass spectrometry

REFERENCES

1. P. Costa, M. Fernandez-Oliva, E. Sanchez-Garcia and W. Sander, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 15625-15630.
2. R. R. Naredla and D. A. Klumpp, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 6905-6948.
3. V. Buch, A. Milet, R. Vacha, P. Jungwirth and J. P. Devlin, *P. N. A. S.*, **2007**, *104*, 7342-7347.
4. D. Zhang, X. Yuan, C. Gong and X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, *144*, 16184-16190.

One-pot extraction technique for simultaneous analysis of EV protein and miRNA

Yufeng Liu¹, W. Andy Tao^{2*}, Yefei Zhu^{1,3*}

¹School of Biological Science & Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China.

²Department of BioChemistry, Purdue University, West Lafayette, IN 47907.

³Laboratory Medicine Center, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China.

ABSTRACT: The cargo of extracellular vesicles (EVs), encompassing proteins, nucleotides, and various other molecules, has emerged as a powerful tool for the discovery of potential disease biomarkers, crucial for diagnosis, monitoring, and therapeutic intervention. However, the intricate relationship among these cargos remains enigmatic, potentially due to the limitations of current EV cargo extraction methods, which often target a single cargo type. To address this challenge and enhance our analytical capabilities with regards to EV cargo, we introduce a groundbreaking one-step pipeline that facilitates the concurrent extraction of EV proteins and miRNAs. This innovative strategy seamlessly integrates the advanced EVtrap separation technique with solid-phase-enhanced sample preparation (SP3), enabling a comprehensive analysis of urinary EV proteins and miRNAs. In comparison to traditional methods, DIA MS and NGS results are displayed that our technology boasts superior extraction efficiency and purity, while significantly reducing operational complexities and time constraints. When applied to the detection of prostate cancer protein and miRNA markers, our technique yielded impressive results, demonstrating its precision in capturing key molecules and providing robust support for early prostate cancer diagnosis. This study not only marks a significant technological advancement in the concurrent extraction of EV proteins and miRNAs, but also serves as a valuable resource for tumor marker research and clinical applications. With the widespread adoption and promotion of this technology, we anticipate significant strides in cancer diagnosis. Ultimately, this innovation will pave the way for more precise and timely detection and treatment programs, ultimately leading to improved patient outcomes.

KEY WORDS: Extracellular vesicles, Protein, MiRNA, Prostate cancer, Biomarker

第九部分

质谱仪器新原理及关键技术研究进展

Preparation of affinity magnetic beads and its application in proteomic analysis of plasma EVs

Gui-Yuan Zhang¹, W. Andy. Tao^{2*}, Ye-Fei Zhu^{1,3*}

¹School of Biological Science & Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China;

²Departments of Chemistry and Biochemistry, Purdue University, Indiana 47907, USA;

³Laboratory Medicine Center, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China.

ABSTRACT: Extracellular vesicles (EVs) are nanoscale vesicles secreted by most cells, which are composed of phospholipid bilayer structure, including exosome, microvesicles and apoptotic body, carrying lipids, DNA, RNA, proteins and metabolites. Plasma-derived EVs are promising sources of biomarkers. Currently, it is still a challenge to isolate EVs from a small amount of human plasma for downstream proteomic analysis. The separation process is hindered by contamination with high-abundance blood proteins and lipoprotein particles, which negatively affect proteomic analyses. Moreover, although EVs immune-separation via magnetic beads often integrates with flow sorting and Western blotting (WB), it lacks compatibility with nanoparticle tracking analysis (NTA) or proteomic analysis. To address these issues, we have developed a functional magnetic bead, EV_{abcap} (Extracellular Vesicle Affinity-based Capture and Purification), enabling the rapid and efficient separation of EVs from plasma. By optimizing the quantities of magnetic beads and plasma used, we characterized the isolated EVs through WB, NTA, and transmission electron microscopy (TEM). The results showed that we successfully separated EV from plasma. Subsequent proteomic analysis of these EVs identified over 2000 proteins and 15000 peptides from using just 100 μ L of plasma, and nearly 1000 proteins from trace samples (5 μ L). Additionally, this isolation method significantly reduced contaminants, including plasma proteins and lipoproteins, compared to ultracentrifugation. Finally, we applied this strategy to plasma samples of healthy people and Parkinson's disease, and screened out potential biomarkers, which provided a promising guidance for clinical diagnosis.

KEY WORDS: Plasma; Extracellular vesicles; Affinity magnetic beads; Parkinson's disease

REFERENCES:

1. Welsh, J. A., Goberdhan, D. C. I., O'Driscoll, L., Buzas, E. I., *et al.*, *J Extracell Vesicles.*, **2024**, 13, e12404.
2. Zhu, J., Zhang, J., Ji, X., Tan, Z., Lubman, D. M., *J Proteome Res.*, **2021**, 20, 4901-4911.
3. Karayel, O., Virreira Winter, S., Padmanabhan, S., Kuras, Y. I., *et al.*, *Cell Rep Med.*, **2022**, 3, 100661.

SHRIMP 发展历史及其在地外样品研究中的应用

车晓超^{1*}, 龙涛¹, 刘敦一¹

中国地质科学院地质研究所, 北京例子探针中心, 百万庄大街 26 号, 100037, 北京

大型双聚焦二次离子质谱仪在设计之初, 一个重要的研究方向是研究地外样品的元素/同位素及年代学特征, 进而探索月球、火星和小行星的地质演化历史。Anderson 和 Hinthorne 在 1972 年首次使用二次离子质谱^[1]对阿波罗样品中的含铀矿物进行了研究, 但受限于质量分辨率, 取得的结果不理想。1974 年 Compston 与 Clement 提出并研发集高灵敏度、高质量分辨率于一身的大型二次离子质谱, 于 1980 年完成建造 (SHRIMP I), 并在 1984 年使用 SHRIMP I 的结果发表首篇阿波罗样品的年代学论文, 开启了行星科学研究领域的新篇章, 并自此之后通过大型二次离子质谱的研究, 产出了一大批改变人类对月球^[3]、火星^[4]、小行星^[5]认知的成果。

关键词: 二次离子质谱; SHRIMP; U-Pb 定年; 地外样品

参考文献

1. C.A. Andersen, J.R. Hinthorne, **Earth Planet. Sci. Lett.**, 1972, v. 14, pp. 195-200.
2. W. Compston, I.S. Williams, C. Meyer, **J. Geophys. Res.**, 1984, 89, B525.
3. X. Che, A. Nemchin, D. Liu, T. Long, C. Wang, M.D. Norman, K.H. Joy, R. Tartese, J. Head, B. Jolliff, J.F. Snape, C.R. Neal, M.J. Whitehouse, C. Crow, G. Benedix, F. Jourdan, Z. Yang, C. Yang, J. Liu, S. Xie, Z. Bao, R. Fan, D. Li, Z. Li, S.G. Webb, **Science**, 2021, 374, 887-890.
4. M. Humayun, A. Nemchin, B. Zanda, R.H. Hewins, M. Grange, A. Kennedy, Lorand, J.-P. Göpel, C., C. Fieni, S. Pont, D. Deldicque, **Nature**, 2013, 503, 513-516.
5. D. Nakashima, N.T. Kita, T. Ushikubo, T. Noguchi, T. Nakamura, J.W. Valley, **Earth Planet. Sci. Lett.**, 2013, 379, 127-136.

紧凑型热电离质谱仪

郭冬发*, 李伯平, 汤书婷, 刘桂方, 谭靖, 向波, 韦梓渝, 乔麓伊, 张泽, 王若鸣, 熊超, 李黎, 吴磊, 董守智, 戴光钊, 李梦清
核工业北京地质研究院, 北京 100029

锂同位素测量在核燃料循环中具有重要应用, 采用热电离质谱法具有精密度高的优点。传统的方法是使用较大尺寸的热电离质谱仪对锂同位素进行分析, 其磁分析器的偏转半径多为250mm, 仪器体积较大, 价格昂贵。本工作研制了一种紧凑型热电离质谱仪, 其磁分析器偏转半径只有90mm, 整机体积小, 非常适合锂同位素分析。此紧凑型热电离质谱仪采用模块化设计, 由真空系统、离子源、离子透镜、隔离阀、磁质量分析器、检测器、数据采集控制和软件系统组成。真空系统由一台机械泵、一台涡轮分子泵、离子泵和复合真空规组成, 真空度优于 5×10^{-8} hPa; 离子源由带冷阱的离子源腔室、10工位的样品转盘和悬浮高压灯丝电源组成, 灯丝电流调节范围0~6A; 离子透镜由加速电压电极、引出电压电极, 狭缝电压电极, 上下偏转电压电极、左右偏转电压电极及离子透镜电源组成, 各电压调节范围为0~6kV; 磁分析器由磁铁、霍尔探头和磁流电源组成闭环控制系统, 能满足质量范围为6~45amu的需要; 检测器由3个独立的法拉第杯及其检测电路组成, 检测器输出电压最高到10V, 4s积分的本底噪声小于 $30 \mu\text{V}$; 数据采集使用24位ADC数据采集卡实现。软件采用C#语言结合MySQL数据库编写, 使用RS485通信协议实现与硬件数据的交换控制。整机对天然锂同位素比值的测试内精密度可以达到0.008%~0.023%的水平。

关键词: 紧凑型, 热电离质谱仪, 锂同位素

微波诱导等离子体多接收质谱仪在同位素组成测定中的应用

刘勇胜^{1,2,*}, 蔺洁¹, 刘文贵¹, 刘箴一¹, 姜昕¹, 陈力飞¹

1. 地质过程与矿产资源国家重点实验室, 地球科学学院, 中国地质大学, 武汉 430074
2. 长江大学

Ar 作为工作气体的电感耦合等离子体 (ICP) 作为一个重要的离子源已成功用于元素含量和同位素组成的质谱分析。ICP-MS 具有低检出限、高灵敏度、多元素含量同时分析、谱峰简单、动态线性范围宽和样品消耗量少等优点, 然而 ICP-MS 本身的一些缺点也限制了其应用。其缺点可归纳为: (1) Ar 会干扰相关元素和同位素组成的测定。例如, ^{40}Ca (^{40}Ar)、 ^{56}Fe ($^{40}\text{Ar}^{16}\text{O}$)、 ^{41}K ($^{40}\text{Ar}^{1}\text{H}$)、 ^{54}Fe ($^{40}\text{Ar}^{14}\text{N}$)、 ^{54}Cr ($^{40}\text{Ar}^{14}\text{N}$)、 ^{80}Se ($^{40}\text{Ar}^{40}\text{Ar}$) 以及 ^{37}Cl ($^{36}\text{Ar}^{1}\text{H}$); (2) 具有较高电离能的非金属元素在 Ar (15.8 eV) 等离子体中无法高效电离。例如, F (17.42 eV)、Cl (12.97 eV) 和 O (13.62 eV); (3) 由于 Ar 暴露在空气中, 来自空气中 O_2 和 N_2 的干扰会影响相关元素和同位素的测定。例如, ^{32}S ($^{16}\text{O}^{16}\text{O}$) 和 ^{30}Si ($^{14}\text{N}^{16}\text{O}$)。

针对以上 ICP-MS 在元素含量和同位素组成测定的相关问题, 我们创新性地将在电感耦合等离子体 (ICP) 更换为采用具有更高电离能的 He (24.5 eV) 作为工作气体的微波等离子体, 并且实现了与多接收杯质谱仪的连接 (He-MC-MIP-MS)。采用真空泵使得离子源与质谱之间接口的压力为 0.2~0.3 mbar, 实现低压等离子体。通过研发电子器件实现了在 MC-ICP-MS 原先的电感耦合等离子体不工作状态下 (即原 ICP 不点火) 质谱仪的正常工作和数据采集, 使得新设计的仪器器件与商用仪器主机进行无缝联机。低压等离子体的使用不仅可以降低大气中氧气对待测样品中氧同位素测定的干扰, 而且更利于提高氧的电离度, 从而提高氧的信号强度、氧同位素测定的精度和准确度。团队采用 He-MC-MIP-MS 尝试对氧气中的氧同位素进行测定, 从峰形、灵敏度、气流流速和微波等离子体功率的影响、测定精度多个角度评估了测定 $(^{16}\text{O}^{18}\text{O})^+/(^{16}\text{O}^{16}\text{O})^+$ 以及 $^{16}\text{O}^+/\text{O}^+$ 的优缺点, 最终选择测定 $(^{16}\text{O}^{18}\text{O})^+/(^{16}\text{O}^{16}\text{O})^+$ 实现了对氧气中 $\delta^{18}\text{O}$ 的准确测定, 测定精度为 0.14‰ (2SD), 测定结果与气体同位素质谱仪 (MAT253) 的测定结果在误差范围保持一致。在以上的工作基础上, 我们采用 He-MC-MIP-MS 对 CH_3Cl 中的 Cl 同位素进行了测定, 其长期测定精度为 0.08‰ (2SD)。

综上所述, 低压 He-MC-MIP-MS 在同位素的高精度准确测定中具有巨大的潜力和应用价值, 尤其是对于高电离能的非金属元素和易受 Ar 干扰的金属元素同位素组成测定。

基金项目: 国家重大科研仪器研制项目: 激光微区原位氧同位素分析及氧化物干扰消除系统 (批准号: 41927803)

*通信作者: 刘勇胜 (1971-), 男, 教授, 研究方向: 微量元素地球化学、LA-ICP-MS 元素和同位素分析技术、壳-幔物质交换以及地球深部碳循环作用。

E-mail: yshliu@cug.edu.cn; yshliu@hotmail.com

极紫外激光解离质谱仪器研制及应用

王方军^{1,2*}

¹中国科学院分离分析化学重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连, 116023

²分子反应动力学国家重点实验室, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连, 116023

氢键、盐桥、疏水等非共价作用是蛋白质折叠和组装形成功能结构的核心驱动力, 也是疾病发生和干预过程中蛋白质特异性识别和结合目标蛋白质、小分子药物等配体的关键。表征蛋白质与配体分子的非共价作用位点及构效关系对于理解疾病发生分子机制和靶向药物设计至关重要。虽然目前基于质谱的蛋白质测序技术可以高通量分析氨基酸的共价键(肽键)连接顺序和磷酸化等翻译后修饰, 分析蛋白质上靶向药物等非共价结合的位点及所引起的结构变化分子机制仍然极具挑战。我们提出了采用 50-200nm 高亮度极紫外激光选择性激发蛋白质骨架共价键至电子激发态并高效解离的思路; 并通过皮秒-纳秒超短脉冲单次激发降低热振动效应对非共价键的破坏, 实现“断强键、留弱键”, 产生保留弱非共价作用的特征碎片离子; 为表征结合形式(质荷比)精确选择的蛋白-蛋白、蛋白-小分子等非共价作用的精细界面和位点提供了一种全新的质谱策略。主要进展包括: (1) 研制了世界首台 50-200nm 皮秒-纳秒脉冲极紫外激光解离质谱并开发了蛋白质光解离碎片分析软件, 与商品化 HCD 相比激发速率提升 7-10 个数量级, 首次探测到蛋白质电喷雾离子化过程中形成分子内氢键的位置; (2) 提出了通过超快光解离碎片离子产率定量表征蛋白-蛋白、蛋白-小分子非共价作用位点和变构区域的质谱分析新原理, 实现了免疫受体 CD28-激酶 PKC θ 、CDK 激酶-细胞周期蛋白 K 等疾病干预过程关键非共价作用位点的精准分析; (3) 通过氨基酸侧链标记效率质谱定量分析实现了对病毒刺突蛋白 S1 与二维纳米材料 CuInP2S6 等非共价作用位点的高灵敏度表征。相关研究工作实现了具有自主知识产权的质谱解离核心技术突破, 为研究疾病发生和干预过程中靶蛋白和功能配体、小分子药物、纳米药物的关键非共价作用位点提供了创新性分析技术。

关键词: 蛋白质动态结构, 界面相互作用, 结构质谱, 极紫外光解离, 原位化学标记

参考文献:

1. Z. Y. Liu, S. R. Yang, L. Q. Zhou, M. He, Y. Bai, S. Zhao, F. J. Wang, *Nature Protocols*, 2023, 18, 2600-2623.
2. Y. Bai, Z. Y. Liu, Y. Q. Li, H. Zhao, C. Lai, S. Zhao, K. X. Chen, C. Luo, X. M. Yang, F. J. Wang, *Journal of the American Chemical Society*, 2023, 145, 11477-11481.
3. L. Q. Zhou, Z. Y. Liu, Y. J. Guo, S. W. Liu, H. Zhao, S. Zhao, C. L. Xiao, S. Feng, X. M. Yang, F. J. Wang, *Journal of the American Chemical Society*, 2023, 145, 1285-1291.
4. Z. Y. Liu, X. Chen, S. R. Yang, R. J. Tian, F. J. Wang, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2023, 74, 102305.
5. 王方军, 刘哲益, 殷志斌, 罗盼, 杨诗蕊, 肖春雷, 杨学明, *中国科学: 化学*, 2023, <https://doi.org/10.1360/SSC-2023-0143>

Corresponding author email: wangfj@dicp.ac.cn

-
6. P. Luo, Z. Y. Liu, C. Lai, Z. X. Jin, M. D. Wang, H. Zhao, Y. Liu, W. Q. Zhang, X. A. Wang, C. L. Xiao, X. M. Yang, F. J. Wang, *Journal of the American Chemical Society*, 2024, DOI: 10.1021/jacs.4c00316.

气相反应研究的离子阱和 FT-ICR 碰撞池的研发和应用

吴晓楠*

复旦大学, 上海

质谱作为一种鉴定化合物的重要分析手段, 广泛应用于化工、环境、生命科学、材料科学等领域。质谱能够快速准确的检测出分子的分子量, 对于确定分子结构的分析, 只能利用碰撞池技术采用碰撞诱导解离等手段获得结构信息。此外碰撞池还是用于研究分子-离子反应, 离子-离子反应的有效研究手段, 因而碰撞池的研发非常重要。目前碰撞池的类型主要有流动管 (flow tube) 1, 多极杆 (多极杆 (四/六/八极杆等) 2, 离子阱 3, 离子迁移碰撞池和傅里叶变换离子回旋共振质谱反应池 4 等。我们近年来研发流动管, 六极杆, 离子阱等一系列碰撞池用于研究离子-分子反应和碰撞诱导解离。特别是在国内首次研发傅里叶变换离子回旋共振质谱反应池 (FTICR), 突破了仪器原理, 无磁材料加工, 磁体设计等难题。使用这些仪器用于无机金属氧化物, 碳化物结构和反应性质研究, 结合量子化学理论计算从分子水平上给出这些反应的微观机理, 给出这些无机化合物结构与反应活性的关系。

参考文献:

1. Wang, W. G.; Wang, Z. C.; Yin, S.; He, S. G.; Ge, M. F., *Chin. J. Chem. Phys.* 2007, 20, 412-418.
2. Rottgen, M. A.; Judai, K.; Antonietti, J.-M.; Heiz, U.; Rauschenbach, S.; Kern, K., *Rev. Sci. Instrum.* 2006, 77, 013302-6.
3. March, R. E., *Mass Spectrom. Rev.* 2009, 28, 961-989.
4. Butcher, C. P. G.; Dinca, A.; Dyson, P. J.; Johnson, B. F. G.; Langridge-Smith, P. R. R.; McIndoe, J. S., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5752-5755.

高分辨多次反射飞行时间二次离子质谱研究

陈平^{1,*}, 陈懿^{1,2}, 曹艺雪^{1,2}, 蒋吉春¹, 花磊¹, 李海洋¹

¹ 质谱与快速检测研究中心, 中国科学院大连化学物理研究所, 大连市中山路 457 号,
辽宁 大连 116023

² 中国科学院大学, 北京市玉泉路 19 号, 北京 100049

飞行时间二次离子质谱 (TOF-SIMS) 以其高灵敏度、亚微米空间分辨率和并行 m/z 检测特点, 已成为表面分析的强大工具。它特别适合于化学成分未知的分析微小尺寸或稀有样品。高质量分辨率有助于消除 m/z 干扰并提高定性能力。然而, 传统 TOF-SIMS 的质量分辨率受到其离子能量分布和初级离子脉冲宽度的限制, 特别是成像模式下为了兼顾灵敏度导致质量分辨率非常低, 难以满足某些组分复杂样品分析需求。

本工作报道一台高质量分辨率多反射时间的二次离子质谱仪 (MR-TOF-SIMS) 研制工作。与传统的 TOF-SIMS 相比, MR-TOF-SIMS 的离子光路从 1~2 米扩展到几十米, 经过 80 圈飞行后, 质量分辨能力达到 87000。使用 10 keV O_2 束溅射的锆石标准样品对 MR-TOF-SIMS 的性能测试。结果表明, 在 22 圈飞行后, 质量分辨能力就达到了 30000。 $^{92}Zr^+$ 与 $^{91}ZrH^+$ 、 $^{90}ZrH_2^+$ 、 $^{13}CC_6H_7^+$ 和 $C_7H_8^+$ 的各干扰峰明显分离。 Zr 离子及其氢化物的质量精度优于 1.2 ppm。115 次飞行后, 质谱的离子传输效率达到 40% 以上。

然而, 随着飞行圈数增大, 多次反射二次离子质谱占空比变得极低 10^{-5} ~ 10^{-6} , 导致离子利用率低、分析周期变长。占空比成为制约多次反射飞行时间质谱新技术发展瓶颈。我们采用两个线性四极阱串联的离子富集方法, 解决多次反射质谱低占空比瓶颈问题, 同时实现高灵敏度和高分辨目的。结果表明, 样品离子信号强度在 7 ms 内随富集时间线性增长, 之后会出现饱和现象, 离子的容量可达到 10^5 个/秒。0.2 ppb 甲苯样品电离后经过 2 ms 离子富集, 甲苯离子 $S/N > 160$, 5 圈飞行的质量分辨率达到 34000, 可以有效区分 $C_6H_7^+$ 对 $^{13}CC_5H_6^+$ 的干扰。常压下利用激光解析微区样品分析方法, 成功的检出了铜靶表面 0.2 ng 爆炸物 HMTD 的残留, 并以 0.1 s 采样速度跟踪监测 HMTD 的动态解吸过程。

关键词: 多次反射质谱, 二次离子, 高分辨, 占空比

参考文献

1. Griffiths, J, ANAL CHEM. 2008, 80, 7194-7197.
2. Vickerman, J.C., Winograd, N. INT J MASS SPECTROM. 2015, 377, 568-579
3. Ebata, S., Ishihara, M., Kumondai, K., Mibuka, R., Uchino, K., Yurimoto, H, J Am Soc Mass Spectrom, 2013, 24, 222-229
4. Jichun Jiang, Lei Hua, Yuanyuan Xie, Yixue Cao, Yuxuan Wen, Ping Chen*, Haiyang Li*, J Am Soc Mass Spectrom, 2021, 32(5), 1196-1204.

真空紫外光电离气溶胶质谱仪及其应用研究

唐小锋*, 温作赢, 顾学军, 张为俊

中国科学院合肥物质科学研究院, 安徽光学精密机械研究所

气溶胶是指液体或固体颗粒物均匀地分散在气体中形成的相对稳定的悬浮体系, 其化学成分实时在线检测存在较大的技术挑战。本文报告将介绍作者课题组近年来自行研制的真空紫外光电离气溶胶质谱仪, 以及该仪器用于烟气气溶胶检测及臭氧化方面的最新研究进展。采用空气动力学透镜和毛细管进样接口, 实现气溶胶中颗粒物和气体的大气压进样, 结合真空紫外光阈值“软”电离和反射式飞行时间质谱技术, 通过一台质谱仪器实现了从分子层次上实时在线检测气溶胶中气体和颗粒物的化学成分。采用上述仪器, 针对近年来国内外发展迅速的加热卷烟开展了实验研究, 首次获得了加热卷烟烟气气溶胶中颗粒物成分的在线测量结果, 以及抽吸过程中各成分的动力学变化信息, 为揭示其化学反应机理提供了重要数据。结果还表明, 加热卷烟烟气中气体和颗粒物的化学成分十分丰富, 且两者存在着很大的差别, 烟气中的主要成分尼古丁和甘油仅仅存在于颗粒物中, 其抽吸过程中的化学反应很复杂, 且各成分参与颗粒物成核的机理也存在较大的差别。

关键词: 真空紫外光电离、气溶胶质谱、烟气气溶胶、化学成分、在线检测

参考文献

1. Zuoying Wen, Xiaofeng Tang, Christa Fittschen, Cuihong Zhang, and Tao Wang *et al.*, *Rev. Sci. Instrum.*, **2020**, 91, 043201.
2. Zuoying Wen, Xuejun Gu, Xiaofeng Tang, Xiangyu Li, and Yongqiang Pang *et al.*, *Talanta*, **2022**, 238, 123062.
3. Yue Zhang, Shaoxin Ye, Zuoying Wen, Lili Fu, and Tao Wang *et al.*, *Microchem. J.*, **2024**, 199, 110093.
4. Zhen Yang, Zhenyu Li, Shaoxin Ye, Lan Ma, and Feng Zhao *et al.*, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, **2024**, 178, 106393.
5. Feng Zhao, Zuoying Wen, Xuejun Gu, Weijun Zhang, and Xiaofeng Tang, *J. Aerosol Sci.*, **2024**, 178, 106358.

基于电喷雾及介质阻挡放电技术的多辅助复合离子源

闫书雄, 吴港, 邓卡, 罗茜*

中国科学院深圳先进技术研究院, 广东深圳 518055;

随着科学技术的进步特别是人工智能技术 (Artificial intelligence, AI) 的发展, 科学问题的复杂度和参数规模得以不断扩大, 与质谱相关的研究中, 要求质谱分析技术具有更全面的检出能力, 覆盖多种类型的目标物, 其中离子源是直接决定仪器检测范围的关键。

据此我们开展对高覆盖率、高效离子化方法的研究, 以多种能量组合的形式来实现目标样品的离子化, 研制复合离子源, 实现对复杂样品中各类别物质的同步检出及不同种类间的关联分析, 提升质谱检测范围, 开发质谱研究新方法; 同时通过灵活的选择离子化能量, 避免过多碎片及其它共存干扰物质的产生, 降低其对仪器分析精度、灵敏度和方法检出限的影响, 降低测定结果的不确定性。使用多种不同极性物质, 对研制的热辅助电喷雾与介质阻挡放电复合离子源^[1-3]进行初步检测, 如图 1 所示, 利血平、避蚊胺和胆固醇的检测结果验证了复合离子源的适用范围和有效性, 复合源将有望在多组学研究、环境污染物分析及环境毒理研究中发挥作用。

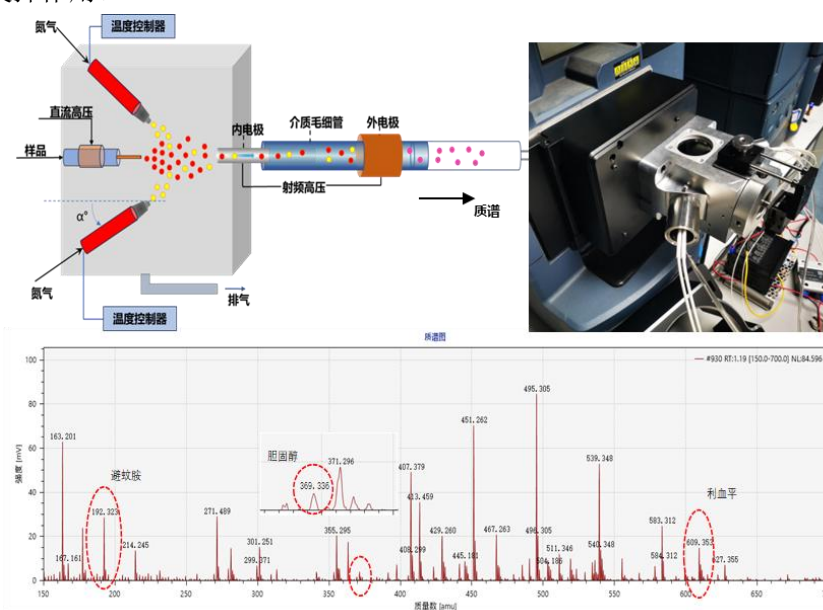


图 1 复合离子源原理 (左上), 实物 (右上) 及混样测试质谱图

关键词: 复合离子源, 热辅助, 空气动力学, 同步质谱检测

参考文献

1. Dole M, Mack LL, Hines RL, Mobley RC, Alice MB. Molecular beams of macroions. *J Chem Phys*, 1968, 49:2240–2492
2. Yamashita M, Fenn JB. Electrospray ion source. Another variation on the free-jet theme. *J Phys Chem*, 1984, 88:4451–4459
3. 张四纯, 张新荣. *中国科学: 化学*, 2014, 5: 680 - 686.

Corresponding author E-mail addresses: qian.luo@siat.ac.cn.

国产高分辨率辉光放电质谱仪研制进展

李飞腾¹, 袁祥龙¹, 沈小攀¹, 翟利华¹, 邓虎¹, 李志明^{1,*}

西北核技术研究所, 陕西, 西安, 710024

高分辨辉光放电质谱 (HR-GDMS), 具有固体样品直接分析、高分辨率、极低检测限、宽动态范围、可同时检测 70 余种元素含量等特点, 在核工业、航空航天、半导体原材料等领域中材料的痕量杂质元素的分析具有不可替代作用。本文主要介绍国产高分辨辉光放电质谱仪器总体设计、仪器离子光学参数理论计算、关键零部件研制和仪器指标性能。

质谱仪系统包含离子源、真空、烘烤、高压、磁流等诸多设备, 设备之间采用 CAN 总线协议, 各设备之间可自由访问, 并集总与前端机进行数据交换。前端机采用 Linux 嵌入式系统, 支持 CAN 总线、网口、RS232/485 等协议, 并配置有 32G 容量本地硬盘, 根据需求可进行二次开发。用户通过主控机的软件界面与前端机交互。

在自主研发的高分辨辉光放电质谱仪上开展了指标性能测试, 包括灵敏度、分辨率、丰度灵敏度、质量稳定性、离子探测器背景噪声、分析速率等, 并基于高纯铜、高纯钼等固体材料与主流商业仪器进行分析比对。

关键词: 辉光放电离子源、高分辨辉光放电质谱仪、磁-电双聚焦质量分析器

双聚焦热表面电离质谱设计关键问题研究

袁祥龙, 沈小攀, 翟利华, 邓虎, 徐江, 李飞腾, 郭思琪, 李志明*
西北核技术研究所, 陕西, 西安, 710024

热表面电离质谱 (TIMS) 具有卓越的线性和稳定性, 能够为地学、核科学等许多学科提供从 Li 元素到 U 元素范围可靠的测试数据。目前, 市场上存在的热表面电离质谱主要有 Thermofisher 公司生产的 Triton 系列、Isotopx 公司生产的 Phoenix TIMS 以及 Nu 仪器公司生产的 Nu TIMS。

团队在自研热表面电离质谱时, 为实现卓越的仪器性能指标, 综合比较了各型号 TIMS 在设计上的优势和劣势, 提出了双聚焦热表面电离质谱 (DF-TIMS) 的设计方案, 并凝练了设计上的关键问题。这些问题主要包括: 高传输效率的离子透镜设计、双聚焦质量分析器设计中的离子光学像差计算与消除、多质量离子束在同时多接收套峰过程中的变焦理论和阻滞过滤器阻滞机理及参数设计等。针对这类设计问题的研究有助于推动全系列磁质谱的国产化研制。

针对上述各个问题进行深入研究, 均建立起完备有效的解决方案。针对离子传输透镜高效率传输的设计问题, 提出了离子光学软件建模结合相空间评价方法指导优化的解决方案。针对离子光学像差计算与消除, 研制了离子光学计算软件, 开发了离子光学像差优化算法并建立了完备的理论验证方案。针对多质量离子束同时多接收套峰问题, 提出了双多极场混合透镜非线性变焦理论。针对高丰度灵敏度问题, 研究了杂散离子阻滞机理并提出了五电极对称的阻滞过滤器设计方案。

结果表明, 上述解决方案的应用奠定了仪器的高性能指标。经鉴定, 该仪器主要技术指标与国外先进商业仪器相当, 其中峰形系数、系统稳定性和丰度灵敏度 (带阻滞过滤器) 指标优于国外仪器, 具体如下: 质量分辨率 479, 质量范围 2~350 amu, 质量色散范围 >17%, 峰形系数 0.27, 系统稳定性 9 ppm/30min, 丰度灵敏度分别为 1.8 ppm (不带阻滞过滤器) 和 4 ppb (带阻滞过滤器), 法拉第杯前置放大器动态范围 0~50 V, 噪声 < 16 μ Vrms (4 秒积分, $10^{11}\Omega$ 高阻), 离子计数器的探测效率 94%, 暗噪声 0.6 cpm, 对 Sr、Nd 样品的测量内精密密度: 9.3 ppm ($^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$)、8.9 ppm ($^{143}\text{Nd}/^{144}\text{Nd}$); 外精密密度: 2.1 ppm ($^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$)、3.9 ppm ($^{143}\text{Nd}/^{144}\text{Nd}$)。

关键词: 热表面电离质谱 (TIMS)、高传输效率、双聚焦、非线性变焦、阻滞过滤器。

无机样品直接质谱分析的原理仪器与应用

方小伟¹, 徐加泉², 张兴磊², 王姜¹, 朱腾高¹, 陈焕文^{1*}

1. 江西中医药大学生命样品直接质谱分析研究室, 江西南昌 330004
2. 东华理工大学江西省质谱科学与仪器重点实验室, 江西南昌 330013

自2004年来, 无需样品预处理即可在常温常压下对复杂样品进行直接质谱分析的技术逐渐引起了广泛关注。但是, 这些技术包括DESI、DART等经典代表, 一般都只能应用于有机和生物样品的直接分析。虽然合金、矿样及有机无机混杂样品在现实中大量存在, 却往往难以用DESI、DART等技术直接获得其金属组分和形态信息。

本课题组较早地开展了金属及矿样直接质谱分析方面的研究。例如, 利用电喷雾离子阱等典型的有机质谱仪器可制备甲基羟基铈酰负离子, 并观测到了该离子在气相中与水分子发生的分子离子复分解反应¹。以此为基础, 利用电喷雾萃取电离源(EESI)和有机质谱仪, 可对水中的痕量铈进行直接质谱检测, 在没有经过任何样品前处理的条件下, 河水中痕量铈的检测限可 $10^{-3} \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, 单个样品分析时间仅为 10 s ²。同理, 该方法还可对不同来源的土壤样品进行了铈同位素分析³, 结果满意。通过搭建基于电化学或微波等离子体炬的直接质谱分析平台, 可在无需样品预处理的前提下, 实现了对单细胞、生物组织(小龙虾)⁴、PM_{2.5}、合金、稀土矿⁵等样品中金属元素含量的直接分析, 还实现了对各种伴生有机物(如氨基酸等)、不同元素形态(铅、砷等)和组分(水溶态、酸溶态、结合态、结晶态、残渣态等)的同步在线分析。

无机样品在例行分析中所占比重较大。发展无机样品的直接质谱分析具有现实意义。本文拟汇报课题组在无机样品直接质谱分析方面的进展, 介绍相关原理、典型装置及应用案例。

关键词: 无机样品; 直接质谱分析; 典型装置; 应用研究

参考文献

1. 胡斌, 陈兰慧, 郇延富, 张燮, 李明, 梁华正, 陈焕文; 高等学校化学学报. **2008**, 29 (5), 912-915.
2. Luo, M.; Hu, B.; Zhang, X.; Peng, D.; Chen, H.; Zhang, L.; Huan, Y. *Anal. Chem.* **2010**, 82 (1), 282-289.
3. Liu, C.; Hu, B.; Shi, J.; Li, J.; Zhang, X.; Chen, H. *J. Anal. At. Spectrom.* **2011**, 26 (10), 2045-2051.
4. Wu, D.; Li, D.; Dong, L.; Li, G.; Wang, L.; Tang, Z.; Rahman, M. M.; Yang, S. *J. Anal. At. Spectrom.* **2022**, 37 (10), 2103-2110.
5. Jiaquan, X.; Faliang, L.; Fei, X.; Tengao, Z.; Debo, W.; Konstantin, C.; Huanwen, C. *Sci. China Chem.* **2020**, 1497.

MALDI-和谐阱超高分辨质谱仪的研发

洪义, 陈政阁, 邓雅静, 王伟民, 吴焕铭, 陈剑峰, 徐丙寅, 倪福中, 丁力*

宁波大学质谱技术与应用研究院

广州禾信仪器股份有限公司

广东省麦思科学仪器创新研究院

基质辅助激光解吸电离 (MALDI) 质谱仪的性能逐步向高分辨率发展。除了采用反射式飞行时间质量分析器以外, 静电离子阱 Orbitrap 也与低真空 MALDI、或者通过第三方开发的大气压 MALDI 离子源结合, 构成 MALDI 超高分辨 ($R > 100000$) 质谱仪, 形成了许多应用突破。

本工作采用低气压 MALDI 离子源与全新开发的平面静电离子阱 (和谐阱) 分析器结合实现超高分辨质谱分析。

静电阱分析器除了 Orbitrap 以外, 还存在静电直线离子阱³ ELIT 和平面型静电离子阱等其他几种形式。和谐阱属于平面型静电离子阱, 采用完全轴对称的圆环电极结构⁵, 以中央最小的电极作为镜像电荷采集电极, 镜像电荷信号呈脉冲波形, 频谱中含有丰富的高次谐波, 能帮助分析器以较短的瞬态采集时间获得较高的分辨率。我们对镜像电荷数据处理算法进行了研究, 让和谐阱产生的镜像电荷信号中各种谐波成分被和谐地利用, 得到更多的质谱信息。

低气压 MALDI 源的工作压强约为 10 Pa, 样品靶采用标准 96 孔板。激光采用 343 nm 的半导体激光, 可产生间隔小于 1 ms 的多脉冲序列, 垂直入射靶面。MALDI 产生的离子通过 PCB 弯曲导引和差分抽气小孔进入下一级离子导引。在后续两级差分真空系统中, 采用一套多段离子导引系统进行离子传输, 这包括线形离子暂存阱、小四极杆差分抽气导引以及弯曲离子导引注入器等。弯曲离子导引注入器采用数字方波驱动, 离子进入弯曲离子导引注入器后, 导引高频信号切换为排斥信号, 将离子排斥进入和谐阱中。

本项目对和谐阱的内部场形进行了优化, 使其更加易于加工和组装。和谐阱的环形电极采用真空钎焊与氧化铝陶瓷进行焊接组装, 再加以精细加工。关键电极的整体加工精度达到 0.015 - 0.02 mm。

目前实验样机已组装完毕, 分析器腔体真空度达到 7×10^{-8} Pa。采用 C₆₀、胰岛素、血管紧张素、PEG 等样品和 CHCA 基质组合对仪器进行了实验测试, 最高分辨率超过 150,000。更多测试结果将于会上报告。

关键词: 基质辅助激光解吸电离 (MALDI) 质谱, 高分辨质谱, 静电离子阱, 和谐阱, 高次谐波

质谱仪和加速器质谱仪上存在的物理问题

姜山^{1*}

中国原子能研究院，北京

质谱仪和加速器质谱仪的出现极大地促进了科学和技术的进步，成为目前科技工作中最主要的工具之一。然而，几十年来质谱仪和加速器质谱的突破性进展并不大，基本上属于在分析器和离子源等部件上改进。若要质谱仪在技术上有大的进展，必须对仪器中存在的物理问题有一个清楚的认识。本报告将回顾质谱仪和加速器质谱仪的发展过程；重点分析目前在仪器上存在的物理问题；在此基础上提出未来在质谱仪上的通过对问题的解决而导致可能的跨越式发展。

真空紫外激光溅射飞行时间质谱方法

定量测量硅片中 B 和 As 的含量

史昊宇, 李轶轩, 莫宇翔*
清华大学物理系, 100086, 北京

硅片中 B (硼) 和 As (砷) 元素的掺杂是制备半导体芯片的关键步骤之一, 定量分析 B 和 As 在硅片中的含量具有重要的意义。现在的分析方法一般是用二次离子质谱(SIMS), 但其所需要的分析时间较长, 成本较高; 而且定量分析时, 分析的面积需要直径 200 μm 的大小, 小面积的分析难于定量。

在国家自然科学基金仪器项目的支持下, 我们研制成功了一套真空紫外激光溅射时间飞渡质谱(VUVDI-TOF)装置。这套装置具有空间分辨率好于 1 微米, 消耗样品少(阿升量级, 10^{-15}L)等优点。利用一台 Nd-YAG 激光器泵浦两台(或 1 台)染料激光器产生的两束激光通过恒温的汞蒸气池, 四波混频产生波长为 125-130 nm 的高强度 VUV 激光。通过分光 and 聚焦光路, 将 VUV 光聚焦在微量样品上, 通过反射式质谱方法采集 TOF 质谱, 可以得到样品空间分布(质谱成像)的质谱。

利用新的仪器和测量方法, 我们分别定量分析了 5 个含 B 和 4 个含 As 的硅片, 并将结果与 TOF-SIMS 的方法进行了比较。在分析中 VUV 激光扫描区域为 $20\times 20\ \mu\text{m}^2$, 每一个样品的分析时间为 10 分钟, 分析结果与 TOF-SIMS 的方法一致, 但 VUV 测量方法具有所需样品小、测量速度快等优点。

结果表明 VUV 激光解析/电离飞行时间质谱方法在半导体分析中有很好的发展前景, 可进一步开发其应用。

关键词: VUV 激光溅射、半导体掺杂。

参考文献

1. F. Liu, H. Shi, K. Liang, J. Wang, T. Long, Z. Li, and Y. Mo, "TOF mass spectra of zircon M257 measured by VUV laser desorption ionization", J. Atomic. Analytical Spectrom. 2022.

第十部分

质谱在地质科学领域的应用研究进展

青藏高原不同“源-汇”系统盐湖硼和锂同位素示踪

贺茂勇^{1,2,*}, 李峥岩¹, 李玉龙¹

1. 中国科学院 地球环境研究所 黄土与第四纪地质国家重点实验室, 陕西 西安 710061
2. 青海师范大学 高原科学与可持续发展研究院, 青海 西宁 810016

作为战略性矿产资源, 锂和硼越来越受到关注, 但我国的国际进口长期超过 50%。青藏高原盐湖锂和硼资源丰富, 其生产量对中国锂和硼的供应具有举足轻重的作用, 因此青藏高原卤水型锂硼矿床的元素来源、迁移及成矿机制显得尤为重要。然而, 卤水型锂硼矿床的金属元素来源、迁移规律和成矿机制均不清晰, 极大限制了该类矿床的勘探开发及找矿预测。

2012 年起, 对青藏高原的柴达木盆地盐湖和西藏盐湖进行系统采样并进行非传统稳定同位素锂和硼示踪研究, 取得阶段性重要进展。通过西藏拉果错盐湖、班戈错盐湖以及与伟晶岩型 Li 矿床相毗邻的苦水湖的“源-汇”系统的研究, 发现不同“源-汇”系统高锂地质背景的基岩和花岗岩伟晶岩锂矿床, 通过表生地球化学系统中地表风化、吸附、端元混合等过程对盐湖富 B 和 Li 有重要贡献。更重要的是, 无论“源-汇”空间范围的大小, 深部地热流体对富锂盐湖均有贡献, 但其贡献量仍有待进一步评估。进一步地, 提出小空间尺度“源-汇”系统富 Li 和 B 盐湖成矿概念模型, 认为山间盆地典型盐湖 Li 和 B 的富集是区域岩性、构造背景、气候以及水文条件等多种因素耦合作用的共同结果

关键词: 盐湖; 硼和锂同位; 示踪

参考文献

1. Li ZY, He MY, Li BY, et al. Multi-isotopic composition (Li and B isotopes) and hydrochemistry characterization of the Lakko Co Li-rich salt lake in Tibet, China: Origin and hydrological processes. *Journal of Hydrology*, 2024, 630: 130714.
2. Li YL, Miao WL, He MY, et al. Origin of lithium-rich salt lakes on the western Kunlun Mountains of the Tibetan Plateau: Evidence from hydrogeochemistry and lithium isotopes. *Ore Geology Reviews*, 2023, 155: 105356.
3. Zhou JD, Li BK, He MY, et al. Hydrochemical characteristics and sources of lithium in carbonate-type salt lake in Tibet. *Sustainability*, 2023, 15(23): 16235. .

基金项目: 国家自然科学基金(41991252、42173023); 陕西省杰出青年科学基金(2022JC)和黄土与第四纪地质国家重点实验室培育项目(SKLLQGPY2101)联合资助
*作者简介: 贺茂勇(1979~), 男(汉族), 湖北人, 研究员, 同位素地球化学。E-mail: hemy@ieecas.cn

适用于实验室自研制的自动化控制方案

张万峰^{1*}

1. 中国科学院广州地球化学研究所, 同位素地球化学国家重点实验室, 广州, 中国, 510640

气体同位素分析一般都会涉及复杂的前处理流程, 以保证除尽杂质气体, 得到准确测量结果。稀有气体分析系统一般由气体提取装置、纯化装置和质谱仪等组成, 此外还有电器系统和真空系统作为支撑。在对稀有气体进行分析时, 首先通过提取装置(如加热炉、激光熔样等)将气体从样品中释放出来, 随后进入纯化装置去除杂质气体。国外⁴⁰Ar/³⁹Ar实验室的纯化系统基本上是自主设计制造, 控制仪器的软件也是自研自产, 易实现实验全流程自动化。国内研究机构以应用为主, 缺乏开发团队, 实验设备主要依赖仪器制造公司。相对于气体稳定同位素分析而言, 稀有气体分析应用面较窄, 没有足够的驱动力让仪器公司开发升级纯化系统。其次各实验室间因研究方向的差异, 对纯化系统的需求各不相同, 为此气体分析实验室的前处理装置一般是基于实验室需求而自主搭建的^[1, 2, 3]。自主搭建的系统会优先考虑采用手动控制的方式, 其能有效避免涉足到实验室应用工程师不熟悉的领域, 如控制软件开发, 控制硬件安装, 电子电路等。气体纯化过程不仅频繁启停阀门, 而且还需要准确把握启停阀门的时间。手动控制不仅繁琐且效率低, 还不利于各阶段平衡时间的准确控制, 不利于高精度分析。

实验室根据⁴⁰Ar/³⁹Ar定年需求, 自主研发的一套自动化⁴⁰Ar/³⁹Ar定年与稀有气体同位素测定的外部设备^[4]: 应用上位机与PLC控制器作为控制单元, 以继电器、热电偶等为执行器, 设计了一套适用于稀有气体质谱仪的自动化控制及控温系统, 可实现实时数据的获取并具备PID闭环控制等功能。通过上位机可实时对相应部件的升温速率和目标温度进行控制, 并对样品腔、冷阱、纯化泵、离子泵及管道分别设计出个性化的烘烤去气方案。其次还可对系统真空度、气动阀门工作状态、空压机等设备进行实时监控及反馈。整个系统运行稳定, 将繁杂的、费时的烘烤过程自动化, 保证了测试时每次测试均具有一致的处理条件。

硬件部分可根据实验需求购置不同型号的PLC, 并采用组态软件编写相应的控制程序。该设计中所应用到的硬件及软件均易学易懂, 非常适合实验室应用工程师对不同研究目标的个性化开发。该控制开发方案不仅适用于稀有气体实验室, 也可直接应用于依旧处于手动程度较高的气体分析实验室。

关键词: 气体分析, 样品前处理, 自动化控制。

参考文献

- 1 邱华宁, 白秀娟, 刘文贵等. 自动化⁴⁰Ar/³⁹Ar定年设备研制. 地球化学, 2015 (05): 477-484
- 2 邱华宁. 新一代Ar-Ar实验室建设与发展趋势:以中国科学院广州地球化学研究所Ar-Ar实验室为例. 地球化学, 2006 (02): 133-140
- 3 刘晓瑜, 孙樯. PLC自动控制系统在常规⁴⁰Ar/³⁹Ar同位素定年系统纯化部分中的应用. 北京大学学报(自然科学版), 2012, 48 (06): 879-885
- 4 张万峰, 邱华宁, 郑德文等. ⁴⁰Ar/³⁹Ar定年自动去气系统的研制及其性能. 地球化学, 2020, 49 (05): 509-515

LA-ICP-MS 快速测定硅酸盐样品中的主微量元素

邱晓云¹, 胡兆初^{1*}

1. 中国地质大学(武汉), 地质过程与矿产资源国家重点实验室, 武汉 430074

LA-ICP-MS 具有样品制备简单快速、低空白和高空间分辨率的优点, 是开展地质样品中多元素分析的重要手段。然而由于激光的微进样特性, 导致剥蚀的样品量太小不具代表性, 获得较差的数据结果。因此, 需要在激光采样的尺度上制备稳定、均质且具有良好的机械耐受性的固体靶来进行代表性的整体分析。与粉末压片相比, 熔融玻璃通常更均匀, 因此更适合用于 LA-ICP-MS 分析, 但 Pb 和 Zn 等挥发性元素常在熔融过程中损失, 严重限制了其在硅酸盐样品分析中的应用。

本研究建立了一种 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 混合 LiBO_2 快速熔融技术, 采用自制的熔融炉和石墨坩埚制备均一的玻璃结合 LA-ICP-MS 测定硅酸盐样品中的主微量元素。在熔融温度时间为 950°C 、5min 条件下, 采用 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 混合 LiBO_2 密闭熔融制备的硅酸盐玻璃均一性良好且挥发性元素 Pb 和 Zn 实现定量回收。与传统助熔剂熔融法中使用的 Pt 或 Pt-Au 坩埚相比, 自制的石墨坩埚更加经济, 由于石墨坩埚的底部设计成弧形, 熔体自动收缩成珠, 易取出, 从而避免了脱模剂的使用。通过 100%氧化物归一化的定量校准方法直接获得准确的 LA-ICP-MS 分析结果, 可对未知样品直接分析而无需事先测定内标元素浓度。采用开发的方法对 5 种硅酸盐岩石标准物质进行熔融制样再通过 LA-ICP-MS 测试。结果表明, 大多数元素的准确度优于 $\pm 10\%$, 精密度优于 10%。该方法新颖、快速、有效, 在硅酸盐样品的 LA-ICP-MS 整体分析中具有很好的应用前景。

关键词: LA-ICP-MS; 全岩分析; 助熔剂熔融; 石墨坩埚; 挥发性元素

锡石激光微区 U-Pb 定年与 Hf 同位素标准物质研究进展

杨岳衡*，吴石头，杨明

中国科学院地质与地球物理研究所，北京，100029

锡石属于金红石矿物族，是一种四方晶系的氧化物型含铀矿物，它不仅是各类锡多金属矿床中的主要矿石矿物，同时也是一种常见的副矿物，伴生于花岗岩有关的钨矿床、伟晶岩有关的锂铍铌钽矿及火山成因块状硫化物矿床。Gulson and Jones (1992) 首次成功利用 ID-TIMS 获得南非 Bushveld 杂岩体中与花岗岩有关的 Zaaipplaats 和东南亚锡矿带印度尼西亚 Belitung Island 锡矿床的锡石 U-Pb 年龄，为直接测定锡矿成矿时代提供了一种新途径。但是，由于在 ID-TIMS U-Pb 实验过程中，锡石很难完全溶解 (Gulson and Jones, 1992)，ID-TIMS 锡石 U-Pb 方法并没有得到广泛的推广与应用，停滞了十余年之久。刘玉平等 (2007) 在国内首次利用 ID-TIMS 获得我国最大的锡石硫化物矿床之一的都龙锡锌矿的锡石 U-Pb 年龄，该结果与该地区隐伏花岗岩的锆石 U-Pb 年龄基本一致，表明锡 (铜) 矿化主要与晚白垩世岩浆热液活动有关。Yuan et al. (2008) 利用该技术获得我国湖南香花岭锡矿的锡石 U-Pb 年龄与云母 Ar-Ar 年龄基本一致。

ID-TIMS 锡石 U-Pb 技术最大的困难是锡石很难完全溶解，这是锡石 ID-TIMS 应用广泛受限的根本原因。近年来，锡石完全溶解技术取得了实质性的进展。如 Carr et al. (2020) 用 HBr 能够完全溶解锡石，且实验本底非常低。运用该方法，作者对澳洲锡石 Yankee 和我国广泛使用锡石微区标准物质 AY-4 进行了测定。同样采用 HBr 溶解法，Tapster and Bright (2020) 对英国西南部 Cornwall 的 Cligga Head、俄罗斯 SPG 4 和我国江西某地 Jian-1 进行了系统的锡石 ID-TIMS U-Pb 定年。Rizvanova and Kuznetsov (2020) 则用浓盐酸完全溶解锡石，获得俄罗斯 SPG II 锡石 U-Pb 年龄结果，该结果与英国地质调查局的测试结果在误差范围内基本一致。Yang et al. (2022a) 采用 HBr 溶样技术，对普通铅含量较低的锡石样品进行了 ID-TIMS 分析，研发了 6 个新的锡石微区 U-Pb 标准物质。因此，锡石溶解问题目前已基本得到解决，为锡石微区标准物质的 U-Pb 年龄定值提供了便利条件。

相对 ID-TIMS 方法而言，微区 U-Pb 技术具有样品制备简单、分析高效快速、较高空间分辨率等明显优势，同时也避免了锡石难以完全溶解的难题。Yuan et al. (2011) 首次利用激光联机 Neptune MC-ICP-MS，获得我国湖南芙蓉矿田安源锡矿的锡石 U-Pb 等时线年龄，并且研发了首个锡石微区 U-Pb 定年标准物质 (AY-4)。此后 AY-4 作为微区锡石唯一标准物质得到广泛应用，使得我国诸多研究机构现在都能够进行锡石激光 U-Pb 定年 (Li et al., 2021; 陈靖等, 2021; Yang et al., 2022a)。如此同时，我国学者还对该锡石样品的封闭温度、化学溶解、普通铅校正、钨氧化物干扰、AY-4 均匀性都进行了深入研究 (崔玉荣等, 2017; 郝爽等, 2016; 涂家润等, 2016, 2019; Deng et al., 2018a, b; Li et al., 2016; Yuan et al., 2008, 2011; Zhang et al., 2014)。从这一点说，我国相关研究机构在锡石微区 U-Pb 定年方法研发及应用研究方面，做出了实质性的贡献 (Zhang et al., 2015, 2017a, b)。

国外微区锡石 U-Pb 定年工作差不多比国内晚了近 10 年。Carr et al. (2017) 利用离子探针评估了 SHRIMP 仪器在测试锡石 U-Pb 过程中的晶轴效应，获得澳洲锡石 Yankee 与 Euriovie 的 U-Pb 年龄，该结果与锡石产地其他矿物年龄基本一致。同时，该作者也对锡石 Elsemore 进行 O 同位素分析，显示了锡石微区氧同位素测定上的潜力。此外，在比较了锡石 (SPG、Yankee、Jian) 激光微区 U-Pb 定年中分别采用锆石 91500、玻璃 612 和 614 作为校正标准对 U-Pb 定年结果的影响后，他们建议采用基体匹配的标准物质 (Carr et al., 2023)。Neymark et al. (2018) 则报道了一种不需要已知年龄锡石标准物质基体匹配校正的激光原位

Email: yangyueheng@mail.iggcas.ac.cn.

LA-ICP-MS U-Pb 定年方法, 该方法使用 NIST 612 做外标, 对低 Th 含量锡石副标进行分馏校正, 获得该锡石的 Pb-Pb 年龄。假设该样品 Pb-Pb 年龄与 U-Pb 年龄一致, 则可获得 U-Pb 年龄测试值与真实值之间的分馏系数, 利用该系数校正实际锡石样品的同位素分馏, 然后可采用 Tera-Wasserburg 图解法获得 U-Pb 年龄。该方法对世界各地典型锡石产地的测定样品结果均与前人其他方法一致, 验证了方法的可行性(Neymark, 2018; Neymark et al., 2018; Moscati and Neymark, 2020)。已有锡石 U-Pb 年龄的参考标准物质中, AY-4、SPG、Jian-1、RG-114、BB#7、19GX、Tabba Tabba 和 SIL-1 都适合作为微区 U-Pb 定年主要标准物质, 其他适合作为监控标准物质。

锡石 Hf 含量也较高 (100~600 ppm), 具有开展微区 Hf 同位素测定的潜力, 不失为直接示踪锡矿成矿物质源区的有效手段。Kendall-Langley et al. (2020) 首次对锡石激光 Hf 同位素进行了尝试, 但是没有溶液 Hf 同位素数据的支持与验证。Yang et al. (2023a) 首次建立了激光锡石 Hf 同位素测定方法, 并对锡石 U-Pb 标准物质 (Rond-A、RG-114、BB#7、19MP 和 19GX) 进行了溶液与激光 Hf 同位素测定, 为锡石 Hf 同位素锡矿源区示踪研究提供了新的工具。

- 会议官网：

质谱网：<http://www.cmss.org.cn/>（以此网站发布的信息为准）

- 合作媒体：

分析测试百科网：<http://www.antpedia.com/>

仪器信息网：<http://www.instrument.com.cn/>

