

漂移时间离子淌度-四极杆-飞行时间串联质谱法 分析寡糖同分异构体

吴启迪^{1,2}, 谢成益^{1,2}, 俞建成^{1,2,3}, 唐科奇^{2,3}

(1. 宁波大学信息科学与工程学院, 浙江 宁波 315211; 2. 宁波大学质谱技术与应用研究院, 浙江 宁波 315211;

3. 宁波盘福生物科技有限公司, 浙江 宁波 315200)

摘要: 分析糖类分子的结构是研究生物功能的必要前提, 然而一种糖类常存在多种同分异构体, 传统方法难以实现快速有效鉴别。本研究使用漂移时间离子淌度-四极杆-飞行时间串联质谱法将乙腈-水-甲酸溶液中的寡糖同分异构体分子经过电喷雾电离源电离, 在漂移管内实现基于离子分子结构和带电荷数的分离, 离子在四极杆中碎裂, 最终被飞行时间质谱检测。寡糖同分异构体离子到达检测器的时间相差0.15~0.66 ms, 能实现部分分离。此外, 探讨了离子淌度-质谱(IM-MS)谱图分析时存在的多聚体碎片离子干扰问题。二级质谱使用注射泵直接进样, 研究寡糖金属加合离子的裂解方式用于辨别同分异构体。最后, 计算了两个寡糖系列的平均碰撞横截面积, 可据此使用线性拟合预测同系列更长糖链离子的平均碰撞横截面积值。研究结果表明, 漂移时间离子淌度-四极杆-飞行时间串联质谱法能有效实现寡糖同分异构体的定性分析。

关键词: 漂移时间离子淌度(DTIMS); 同分异构体; 寡糖; 平均碰撞横截面积(CCS)

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1004-2997(2020)04-0351-08

doi: 10.7538/zpxb.2019.0091

Analysis of Oligosaccharides Isomers Using Ion Mobility-Quadrupole-Time of Flight Mass Spectrometry

WU Qi-di^{1,2}, XIE Cheng-yi^{1,2}, YU Jian-cheng^{1,2,3}, TANG Ke-qi^{2,3}

(1. Faculty of Electrical Engineering and Computer Science, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

2. Institute of Mass Spectrometry, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

3. Ningbo Banff Biotech Inc, Ningbo 315200, China)

Abstract: Oligosaccharides play fundamental functions including protein folding and intercellular communication in living creatures. Due to isomer diversity caused by variety of monosaccharides units, connection types and sites, differentiating oligosaccharides isomers becomes a challenging task. The conventional structure revealing methods have

收稿日期: 2019-07-16; 修回日期: 2019-12-27

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC1001700); 国家自然科学基金(61501273); 宁波市科技创新重大专项(2018B10075)资助

作者简介: 吴启迪(1993—), 男(汉族), 浙江宁波人, 硕士研究生, 电路与系统专业。E-mail: 1711082011@nbu.edu.cn

通信作者: 俞建成(1981—), 男(汉族), 浙江宁波人, 教授级高工, 从事质谱技术研究。E-mail: yujiancheng@nbu.edu.cn

唐科奇(1961—), 男(汉族), 江苏无锡人, 教授, 从事质谱技术与应用研究。E-mail: tangkeqi@nbu.edu.cn

网络出版时间: 2020-06-28; **网络出版地址:** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2979.TH.20200624.0852.002.html>

the defects of time-consuming and complex sample pretreatment, so ion mobility has emerged as a promising technique for biological macromolecule fast analysis in the past decade. It brings a new dimension which contains information for ion shape and charge. Ion mobility combined with liquid chromatogram and mass spectrometry provides three-dimensional separation, improving both peak capacity and resolving power. In this work, two series of oligosaccharides were analyzed using ion mobility-quadrupole-time of flight tandem mass spectrometry (IM-Q/TOF MS). Glycans were diluted in acetonitrile-water-formic acid (49.95 : 49.95 : 0.1, V/V/V) to 100 $\mu\text{mol/L}$, then mixed with same concentration NaCl or CaCl_2 solution, and the final concentration was 50 $\mu\text{mol/L}$. For IMS research, 5 μL of sample was ejected into sample loop, and ionized by electrospray ion source at positive mode. Glycan metal ion adducts were separated in drift tube by uniform electric field and collision with buffer gas molecule based on their shape and charge. Eventually, ions were detected by time of flight mass spectrometry. Two series of oligosaccharides isomers have arrival time distribution difference from 0.15 ms to 0.66 ms, so some pairs of isomers can be partially distinguished. Moreover, features like $[\text{M}+\text{Na}]^+$ in IM-MS spectra was derived from polymers like $[\text{nM}+\text{Na}]^+$ through collision inside the quadrupole region, which had same drift time distribution of polymers. In addition, MS/MS behavior of oligosaccharides metal adducts was discussed at optimized collision energy. Furthermore, CCS values of oligosaccharides metal ion adducts was calculated using single field calibration method by Agilent tune mix. CCS trend line of oligosaccharides was plotted, and it's capable for predicting CCS values of larger glycans by linear fitting. In general, qualitative analysis of oligosaccharides isomers is achievable using LC-IM-Q/TOF MS method, identification of glycan isomers in real complex sample should be discussed in the future.

Key words: drift time ion mobility spectrometry (DTIMS); isomers; oligosaccharides; collision cross section (CCS)

糖类是生物大分子种类之一,具有重要的生物功能,如影响蛋白质折叠和功能、细胞间通信等^[1]。实现糖链分子结构的准确分析是了解糖类生物功能的必要前提。然而,由于单糖单元的多样性,糖苷键连接方式和连接位点的区别,使得糖类具有多种同分异构体,大大增加了糖类分子结构分析的难度^[1-2]。传统的结构分析方法,如核磁共振,样品前处理过程复杂且样品需求量大,不适用于微量样品的快速检测;液相色谱-质谱联用技术能够实现部分糖类的分子结构分析,但无法区分共洗脱的同分异构体^[3-4]。

离子淌度作为一种气相离子分离技术,近年来逐渐成为质谱联用技术热点^[5-8]。液相色谱-离子淌度-质谱联用技术能够分离复杂样品中的同分异构体,提升仪器峰容量,有望成为糖

类分子结构分析的新方法。目前,离子淌度技术被广泛应用于代谢组学^[9]、脂质组学^[10]、蛋白质组学^[11-12]和糖组学^[1-2,13]的分析中,根据其原理和结构,可分为漂移时间离子淌度^[15-16]、行波离子淌度^[21]、捕集离子淌度^[17-19]和高场不对称波形离子淌度^[20]。其中,漂移时间离子淌度在匀强电场和中性气体分子碰撞的作用下分离离子,是发展时间最长的离子淌度技术。近年来,有研究证明加合金属离子能够改变糖类和其他生物大分子的构象^[21-24],提高同分异构体在离子淌度中的分离效果^[24]。

离子淌度可提供离子的平均碰撞横截面积(CCS),CCS值反映了离子的空间结构信息,是离子的特征属性之一。通过建立 CCS 数据库,结合保留时间、质荷比等特征,可实现多维度的未知物分析。还可通过模拟可能

的离子分子结构,得到理想气体中的 CCS 计算值,与实际的 CCS 测量值进行比较,用于分析离子构象^[28-31]。

本研究拟采用漂移时间离子淌度-四极杆-飞行时间串联质谱法检测和分离寡糖同分异构体金属加合离子,探究其二级质谱信息,计算并校正离子的平均碰撞横截面积值,希望实现寡糖同分异构体的定性分析。

1 实验部分

1.1 主要仪器与装置

Agilent 6560 IM-Q TOF 离子淌度-四极杆-飞行时间质谱仪,1290 Infinity II 超高效液相色谱和双喷射气流电喷雾电离(Dual AJS ESI)离子源;美国 Agilent 公司产品,配有 Data Acquisition B.08.00 质谱控制与采集软件,Qualitative Navigator B.08.00、IM-MS Browser B.08.00 等数据处理软件;Harvard HA3000I 微量注射泵;美国 Harvard Apparatus 公司产品。

1.2 主要材料与试剂

异麦芽糖、麦芽三糖、麦芽四糖:北京索莱宝科技有限公司产品;麦芽糖、异麦芽三糖、麦芽五糖、麦芽六糖:上海源叶生物科技有限公司产品;异麦芽四糖、异麦芽五糖:上海梯希爱化成工业发展有限公司产品;异麦芽六糖:上海甄准生物科技有限公司产品;氯化钠、氯化钙:国药集团化学试剂有限公司产品;乙腈:色谱纯,德国 Merck 公司产品;超纯水:使用 Milli-Q 净水系统制备,美国 Millipore 公司产品;甲酸:色谱纯,美国 Fisher Scientific 公司产品;ESI 低浓度调谐液(tune mix):美国 Agilent 公司产品。

1.3 实验条件

1.3.1 色谱和注射泵条件 无需色谱柱,直接进样;进样量 5 μL ,液相流速 0.4 mL/min;流动相:A 为 0.1% 甲酸水溶液,B 为 0.1% 甲酸乙腈溶液,A : B = 50 : 50(V/V),等度洗脱;微量注射泵直接进样,进样速度 3 $\mu\text{L}/\text{min}$ 。

1.3.2 离子源条件 鞘气(N_2)温度 350 $^{\circ}\text{C}$,流速 12 L/min;干燥气(N_2)温度 300 $^{\circ}\text{C}$,流速 10 L/min;雾化器压力 2.76×10^5 Pa;正离子模式,毛细管电压和喷嘴电压分别为 -4 kV 和 -2 kV。

1.3.3 离子淌度条件 使用高纯氮气作为漂

移气(或缓冲气),前后电压差为 1 450 V,漂移管内匀强电场为 18.5 V/cm,气压为 527 Pa,温度维持在 (25 ± 1) $^{\circ}\text{C}$ 。

1.3.4 质谱条件 正离子模式采集,质量扫描范围 m/z 100 ~ 3 200,二级碰撞诱导解离(CID)能量根据目标离子进行优化,实验前用稀释的调谐液进行质量校准。

1.4 样品制备方法

称取一定量的寡糖同分异构体与氯化盐,分别溶于乙腈-水-甲酸混合溶液(49.95 : 49.95 : 0.1,V/V/V)中,配制浓度为 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的溶液。等体积混合寡糖溶液与盐溶液,充分混匀后,取 1 mL 溶液过滤,待分析。

2 结果与讨论

2.1 IM-MS 谱图分析

寡糖同分异构体数量庞大且结构复杂,本实验选取仅有糖苷键位点区别的麦芽糖系列(MAL2-6)与异麦芽糖系列(ISO2-6)进行对比,其结构示于图 1。麦芽糖和异麦芽糖的糖苷键位点分别为 1 $\rightarrow$ 4 和 1 $\rightarrow$ 6。在 ESI 电离源下,寡糖加质子离子信号较弱,而结合金属离子信号较强,因此选取 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 离子信号。两个系列寡糖的提取离子淌度谱图示于图 2,其中 I ~ V 分别为 ISO2 ~ 6,VI ~ X 分别为 MAL2 ~ 6。可见, $[\text{ISO} + \text{Na}]^+$ 的信号强度均高于 $[\text{MAL} + \text{Na}]^+$,表明异麦芽糖系列的离子化效率更高。随着糖链的增长,同系列寡糖金属离子的到达检测器时间逐渐增加,信号强度逐渐降低。同时,部分离子,如 $[\text{MAL2} + \text{Na}]^+$ 和 $[\text{MAL6} + \text{Na}]^+$ 存在 2 个甚至多个构象峰,可能与金属离子结合位点不同有关,导致 $[\text{ISO2} + \text{Na}]^+$ 与 $[\text{MAL2} + \text{Na}]^+$ 的到达时间差距虽然仅为 0.15 ms,主峰难以分离,但是 $[\text{MAL2} + \text{Na}]^+$ 的次峰能与 $[\text{ISO2} + \text{Na}]^+$ 明显区分开。 $[\text{ISO5} + \text{Na}]^+$ 与 $[\text{MAL5} + \text{Na}]^+$ 的到达时间差距为 0.44 ms,能实现同分异构体的部分分离。此外, $[\text{ISO6} + \text{Na}]^+$ 与 $[\text{MAL6} + \text{Na}]^+$ 的左峰到达时间差距可达 0.66 ms,但由于与 $[\text{MAL6} + \text{Na}]^+$ 右峰的到达时间差距较小,在现有的离子淌度分辨率下无法实现较好的分离。

值得注意的是,IM-MS 谱图中会出现多个质荷比相同、离子淌度分布差距较大的情况。

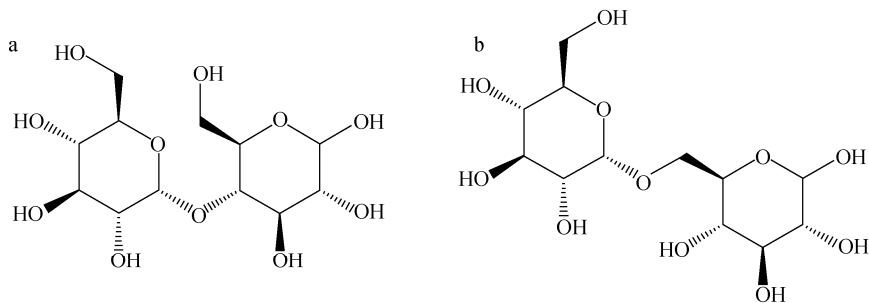


图 1 麦芽糖(a)与异麦芽糖(b)结构图

Fig. 1 Structures of maltose (a) and isomaltose (b)

这是由于寡糖金属离子结合较弱,即使在淌度管后的四极杆区域不施加碰撞能量,多聚体离子如 $[nM+Ca]^{2+}$ 也会碎裂,因此碎片离子拥有与多聚体离子几乎相同的到达时间分布。以异麦芽二糖(ISO2)为例,其IM-MS谱图示于图3, I 为 $[2M+Ca]^{2+}$ 离子及其同位素斑点, II 为 $[3M+Ca]^{2+}$ 碎裂后产生的 $[2M+Ca]^{2+}$ 碎片离子, III 为 $[4M+Ca]^{2+}$ 碎裂后产生的 $[2M+Ca]^{2+}$ 碎片离子, IV 为 $[M+Na]^+$ 离子, V 为 $[2M+Na]^+$ 碎裂后产生的 $[M+Na]^+$ 碎片离子。在分析具有多个同分异构体的IM-MS谱图时,需注意是否存在多聚体碎裂产生的部分离子,避免分析结果的误判。

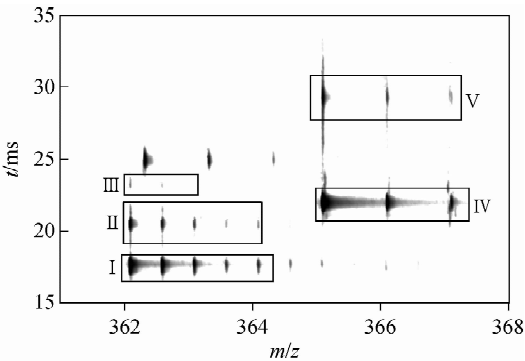


图 3 异麦芽二糖离子的IM-MS谱图

Fig. 3 IM-MS heatmap of ISO2

以麦芽糖和异麦芽糖为例,其二级质谱图示于图4,碰撞能量为25。糖类极性较强,在反相色谱柱中保留时间短,二级质谱信号较弱。因此,使用注射泵直接进样,进样速度为 $3\mu\text{L}/\text{min}$,以获取更稳定的信号强度。选取的母离子为 $[M+Na]^+$,相对丰度最高的碎片离子为糖苷键断裂,失去1个葡萄糖碎片后产生 m/z 203,即 $[M+Na-162]^+$;此外,还存在葡萄糖环断裂,丢失二碳链产生 m/z 305,即 $[M+Na-60]^+$,该离子进一步碎裂,丢失二碳碎片产生 m/z 245;最后,还存在微量的分子内脱水产生的 m/z 347和 m/z 185。其中ISO2存在特征碎片离子 m/z 275,即糖环断裂后丢失三碳链产生的碎片离子;MAL2存在特征碎片离子 m/z 121,这是由于糖苷键连接位点不同导致的。这些特征离子的碎裂方式在更长糖链的寡糖中也存在,可用于鉴别同分异构体。在IM-MS谱图中,子离子拥有与母离子相同的到达时间,通过提取相应到达时间的质谱图,能够大幅减少相近质荷比母离子碎裂造成的干扰。

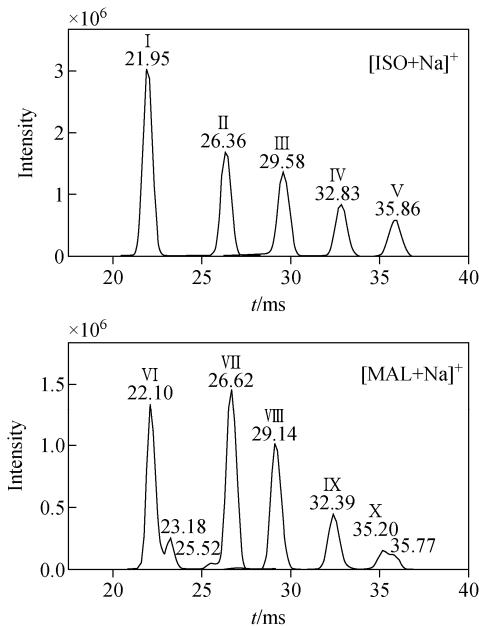


图 2 寡糖金属加合离子的离子淌度谱图

Fig. 2 Ion mobility spectra of oligosaccharide metal adduct ions

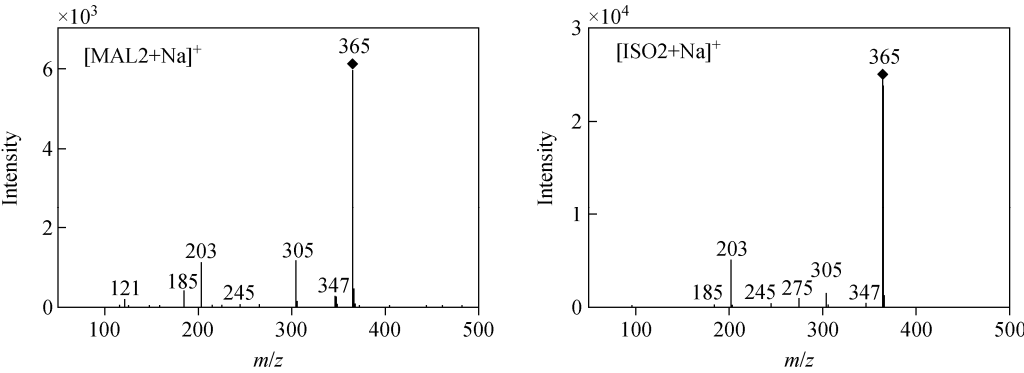


图 4 二糖离子的二级质谱图
Fig. 4 MS/MS spectra of disaccharides

2.2 碰撞横截面积的计算与预测

平均碰撞横截面积(CCS)作为离子的特征属性之一,能够反映离子的空间结构。漂移时间离子淌度测量离子通过漂移管的时间,使用Mason-Schamp 方程计算其 CCS 值^[27]:

$$\Omega = \frac{(18\pi)^{\frac{1}{2}}}{16N} \frac{ze}{(k_b T)^{\frac{1}{2}}} \left(\frac{1}{m_i} + \frac{1}{m_b} \right)^{\frac{1}{2}} \frac{P_0}{P} \frac{T}{T_0} \frac{Et_d}{L}$$

式中, Ω 为离子的 CCS 值; N 为漂移气分子数密度; z 为离子的带电荷数; e 为电子带电荷量; k_b 为玻尔兹曼常数; m_b 和 m_i 分别为漂移气和离子的精确质量; T 和 P 为漂移管内温度和气压; T_0 和 P_0 为标准温度和标准气压; E 为漂移管内电场强度; L 为漂移管长度; t_d 为离子通过漂移管的时间。

对于 Agilent 6560 来说,漂移管后是质谱检测器,因此无法直接测量出离子在漂移管内

的漂移时间,而是得到离子经过离子淌度和四极杆-飞行时间质谱的总时间。为了准确测定目标离子的 CCS 值,目前有单场校正与多场校正两种方法。单场校正通过使用一系列已知 CCS 值的化合物得出到达时间与 CCS 值的线性关系,从而得出目标离子的 CCS 值;多场校正通过改变漂移管内电场,计算目标离子飞行总时间的变化来得到漂移时间。多场校正相对于单场校正的测量误差较小,但不适用于液相色谱进样法。故本实验选用已知 CCS 值的调谐液作为单场校正标准物质。

寡糖的平均碰撞横截面积列于表 1,CCS 值均选取离子主构象峰进行计算,重复 3 次取平均值,部分数值的标准差较高,可能与构象峰重叠和信号强度较低有关。CCS 测量值与 CCS 参考值差距小于 1%,且重复性较好,表明结果

表 1 寡糖的平均碰撞横截面积(CCS)
Table 1 CCS values of oligosaccharides

化合物 Compounds	精确质量 Exact mass	离子种类 Ion types	CCS 测定值±SD/Å ² Measurements	CCS 参考值/Å ² [35] References	相对误差 RSDs/%
ISO2	365.105	[M+Na] ⁺	177.98±0.48	178.02	0.02
ISO3	527.158	[M+Na] ⁺	211.63±0.54	210.83	0.38
ISO4	689.211	[M+Na] ⁺	236.36±0.53	—	—
ISO5	851.264	[M+Na] ⁺	261.61±0.19	—	—
ISO6	1013.317	[M+Na] ⁺	285.10±0.19	—	—
MAL2	365.105	[M+Na] ⁺	179.13±0.59	179.19	0.03
MAL3	527.158	[M+Na] ⁺	213.76±0.49	212.54	0.57
MAL4	689.211	[M+Na] ⁺	232.70±0.53	230.47	0.97
MAL5	851.264	[M+Na] ⁺	258.12±0.23	257.04	0.39
MAL6	1013.317	[M+Na] ⁺	279.76±0.30	279.70	0.02

具有可信度。将 CCS 值与保留时间、质荷比等物质特性结合起来,建立自有数据库,能够有效提高对于未知化合物的识别能力。然而目前尚未有较为完备的 CCS 数据库,未知糖类只能通过计算模拟可能存在的离子构象,并进一步计算理想气体条件下的 CCS 值。

通过分析同系列寡糖离子主构象峰的 CCS 值,发现其趋势线的线性较好, $[\text{ISO} + \text{Na}]^+$ 和 $[\text{MAL} + \text{Na}]^+$ 的线性相关系数 R^2 分别为 0.996 和 0.993,示于图 5。表明金属离子加合对同系列寡糖的结构改变较相似,这为寡糖 CCS 值预测提供了一种新思路,由于长糖链的寡糖单质价格高昂,可使用同系列寡糖 CCS 值线性拟合得到近似预测值。同时,麦芽糖系列的斜率明显低于异麦芽糖系列,表明 $1 \rightarrow 4$ 糖苷键的空间结构相比于 $1 \rightarrow 6$ 糖苷键更为紧凑,对 CCS 值的贡献更小。

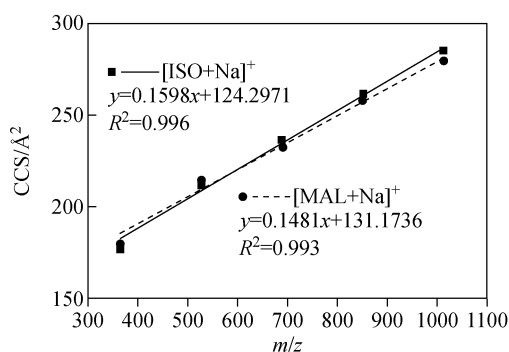


图 5 寡糖离子 CCS 值趋势线

Fig. 5 Trend lines of CCS of oligosaccharides

3 结论

本研究采用离子淌度-串联质谱技术实现了寡糖同分异构体金属加合物的分析,增加的离子淌度维度能够实现寡糖同分异构体-金属离子加合物的部分分离。寡糖金属离子加合物会出现多聚体,多聚体在四极杆区域产生碎裂,从而在 IM-MS 谱图上形成多个低聚体峰。二级谱图主要存在糖苷键断裂、糖环断裂和离子内脱水形成的碎片离子,特征碎片离子可用于分辨同分异构体。通过单场校正方法计算并校准了部分离子的平均碰撞横截面积,发现同一系列的寡糖 CCS 值线性良好,可用于预测更长糖链的 CCS 值。

参考文献:

- [1] HOFMANN J, PAGE K. Glycan analysis by ion mobility-mass spectrometry[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, 56(29): 8 342-8 349.
- [2] GAYE M M, NAGY G, CLEMMER D E, POHLN L B. Multidimensional analysis of 16 glucose isomers by ion mobility spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 88(4): 2 335-2 344.
- [3] MULAGAPATI S, KOPPOLU V, RAJU T S. Decoding of O-linked glycosylation by mass spectrometry[J]. *Biochemistry*, 2017, 56(9): 1 218-1 226.
- [4] GRAY C J, THOMAS B, UPTON R, MIGAS LG, EYERS C E, BARRANA P E, FLITSCH S L. Applications of ion mobility mass spectrometry for high throughput, high resolution glycan analysis[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2016, 1 860(8): 1 688-1 709.
- [5] CLEMMER D E, JARROLD M F. Ion mobility measurements and their applications to clusters and biomolecules[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 1997, 32(6): 577-592.
- [6] KANU A B, DWIVEDI P, TAM M, MATZ L, HILL H H. Ion mobility-mass spectrometry[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2008, 43: 1-22.
- [7] D'ATRI V, CAUSON, T, HERNANDEZ-ALBA O, MUTABAZI A, VEUTHEY J, CIANFERANI S, GUILLARME D. Adding a new separation dimension to MS and LC-MS: What is the utility of ion mobility spectrometry? [J]. *Journal of Separation Science*, 2018, 41: 20-67.
- [8] UJMA J, GILES K, MORRIS, M, BARRAN P E. New high resolution ion mobility mass spectrometer capable of measurements of collision cross sections from 150 to 520 K[J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 88(19): 9 469-9 478.
- [9] LAPTHORN C, PULLEN F, CHOWDHRY B Z. Ion mobility spectrometry-mass spectrometry (IMS-MS) of small molecules: separating and assigning structures to ions[J]. *Mass Spectrometry Reviews*, 2013, 32(1): 43-71.
- [10] FOUQUE K J D, RAMIREZ C E, LEWIS R L, KOELMEL J P, GARRETT T J, YOST R A, FERNANDEZ-LIMA F. Effective liquid chromatography-trapped ion mobility spectrometry-mass

- spectrometry separation of isomeric lipid species[J]. *Analytical Chemistry*, 2019, 91(8): 5 021-5 027.
- [11] PACHOLARZ K J, PORRINI M, GARLISH R A, BURNLEY R J, TAYLOR R J, HENRY A J, BARRAN P E. Dynamics of intact immunoglobulin G explored by drift-tube ion-mobility mass spectrometry and molecular modeling[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2014, 53(30): 7 765-7 769.
- [12] DODDS J N, MAY J C, MCLEAN J A. Investigation of the complete suite of the leucine and isoleucine isomers: toward prediction of ion mobility separation capabilities[J]. *Analytical Chemistry*, 2017, 89(1): 952-959.
- [13] WEI J, WU J D, TANG Y, RIDGEWAY M E, PARK M A, COSTELLO C E, ZAIA J, LIN C. Characterization and quantification of highly sulfated glycosaminoglycan isomers by gated-trapped ion mobility spectrometry negative electron transfer dissociation MS/MS[J]. *Analytical Chemistry*, 2019, 91(4): 2 994-3 001.
- [14] GOMEZ J D, RIDGEWAY M E, PARK M A, FRITZK S. Utilizing ion mobility to identify isobaric post-translational modifications: resolving acrolein and propionyl lysine adducts by TIMS mass spectrometry[J]. *International Journal for Ion Mobility Spectrometry*, 2018, 21: 65-69.
- [15] SIEMS W F, WU CHING, TARVER E E, HILL H H. Measuring the resolving power of ion mobility spectrometers[J]. *Analytical Chemistry*, 1994, 66(23): 4 195-4 201.
- [16] LIU W J, DAVIS A L, SIEMS W F, YIN D L, CLOWERS B H, HILL H H. Ambient pressure inverse ion mobility spectrometry coupled to mass spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2017, 89(5): 2 800-2 806.
- [17] LIU F C, RIDGEWAY M E, PARK M A, BLEIHOLDER C. Tandem trapped ion mobility spectrometry[J]. *Analyst*, 2018, 143(10): 2 249-2 258.
- [18] RIDGEWAY M E, LUBECK M, JORDENS J, MANND M, PARK M A. Trapped ion mobility spectrometry: a short review[J]. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2018, 425: 22-35.
- [19] TOSE L V, BENIGNI P, LEYVA D. Coupling trapped ion mobility spectrometry to mass spectrometry: trapped ion mobility spectrometry time of flight mass spectrometry versus trapped ion mobility spectrometry-Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2018, 32(15): 1 287-1 295.
- [20] SHVARTSBURG A A, LIFUMIN, TANG K Q. High-resolution field asymmetric wave form ionmobility spectrometry using new planar geometry analyzers[J]. *Analytical Chemistry*, 2006, 78(11): 3 706-3 714.
- [21] RISTER A L, MARTIN T L, DODDS E D. Application of group I metal adduction to the separation of steroids by traveling wave ion mobility spectrometry[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2019, 30: 248-255.
- [22] DOMALAIN V, HUBERT-ROUX M, LANGE C M, BAUDOUX J, ROUDEN J, AFONSO C. Use of transition metals to improve the diastereomers differentiation by ion mobility and mass spectrometry[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2014, 49(5): 423-427.
- [23] CHEN L, GAO Y Q, RUSSELL D H. How alkali metal ion binding alters the conformation preferences of gramicidin A: a molecular dynamics and ion mobility study[J]. *The Journal of Physical Chemistry A*, 2012, 116(1): 689-696.
- [24] HUANG Y, DODDS E D. Ion mobility studies of carbohydrates as group I adducts: isomer specific collisional cross section dependence on metal ion radius[J]. *Analytical Chemistry*, 2013, 85(20): 9 728-9 735.
- [25] MORRIS C B, MAY J C, LEAPTROT K L, MCLEAN J A. Evaluating separation selectivity and collision cross section measurement reproducibility in helium, nitrogen, argon, and carbon dioxide drift gases for drift tube ion mobility-mass spectrometry[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2019, 30: 1 059-1 068.
- [26] MARCHAND A, LIVET S, ROSU F, GABELICA V. Drift tube ion mobility: how to reconstruct collision cross section distributions from arrival time distributions? [J]. *Analytical Chemistry*, 2017, 89(23): 12 674-12 681.
- [27] GLASKIN R S, KHATRI K, WANG Q, ZAIA

- J, COSTELLO C E. Construction of a database of collision cross section values for glycopeptides, glycans, and peptides determined by IM-MS[J]. *Analytical Chemistry*, 2017, 89(8): 4 452-4 460.
- [28] MOSIER P D, COUNTERMAN A E, JURS P C, CLEMMER D E. Prediction of peptide ion collision cross sections from topological molecular structure and amino acid parameters[J]. *Analytical Chemistry*, 2002, 74(6): 1 360-1 370.
- [29] PLANTE P L, FRANCOVIC-FONTAINE E, MAY J C, MCLEAN J A, BAKER E S, LAVIOLETTE F, MARCHAND M, CORBEIL J. Predicting ion mobility collision cross-sections using a deep neural Network: deep CCS[J]. *Analytical Chemistry*, 2019, 91(8): 5 191-5 199.
- [30] MYERS C A, D'ESPOSITO R J, FABRIS D, RANGANATHAN S V, CHENA A. CoSIMS: an optimized trajectory-based collision simulator for ion mobility spectrometry[J]. *Journal of Physical Chemistry B*, 2019, 123(20): 4 347-4 357.
- [31] ZANOTTO L, HEERDT G, SOUZA P C T, ARAUJO G, SKAF M S. High performance collision cross section calculation-HPCCS[J]. *Journal of Computational Chemistry*, 2018, 39(21): 1 675-1 681.
- [32] HALER J R N, MORSA D, LECOMTE P, JÉRÔME C, FAR J, PAUW E D. Predicting ion mobility-mass spectrometry trends of polymers using the concept of apparent densities[J]. *Methods*, 2018, 144: 125-133.
- [33] CHOUINARD C D, CRUZEIRO V W D, ROITBERG A E, YOST R A. Experimental and theoretical investigation of sodiated multimers of steroid epimers with ion mobility-mass spectrometry[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2017, 28: 323-331.
- [34] FURA A, LEARY J A. Differentiation of Ca^{2+} - and Mg^{2+} -coordinated branched trisaccharide isomers: an electrospray ionization and tandem mass spectrometry study[J]. *Analytical Chemistry*, 1993, 65(20): 2 805-2 811.
- [35] ZHENG X Y, ALY A N, ZHOU Y X, DUPUIS K T, BILBAO A, PAURUS V L, ORTON D J, WILSON R, PAYNE S H, SMITH R D, BAKERE S. A structural examination and collision cross section database for over 500 metabolites and xenobiotics using drift tube ion mobility spectrometry[J]. *Chemical Science*, 2017, 8: 7 724-7 736.