

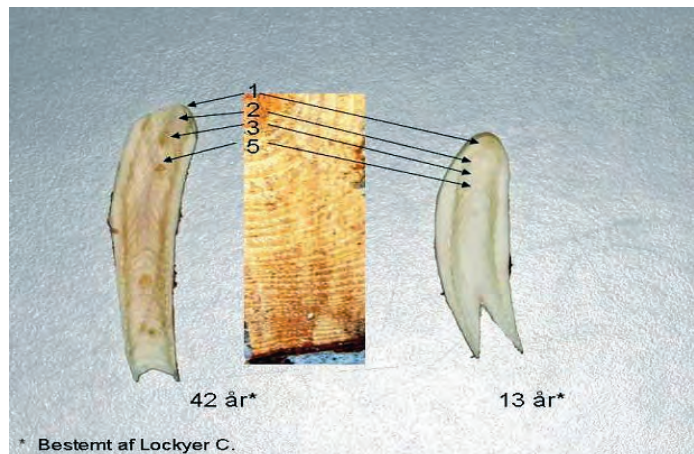
LC/MS bestemmelse af aminosyrer med 0 volts elektropray

Vi har udviklet en LC/ESI-MS³ metode til at adskille og detektere D- og L-asparaginsyre (Asp) for at kunne bestemme alderen af pattedyrs tænder. Under metodeudviklingen blev vi overrasket ved at opdage, at en spænding på elektropray-nålen på 0 V gav en 40 gange forbedring i signal støjforholdet med en detektionsgrænse på 0.2 ng for asparaginsyre til følge. Dannelsen af gasfaseioner ved 0-volts ESI metoden foregår formentlig på samme måde som ved sonic spray ionisering (SSI)

Af Morten B. Sørensen ^a, Per Aaslo ^a, Helge Egsgaard ^b og Torben Lund ^a

^aInstitut for Natur, Systemer og Modeller, Roskilde Univesitetscenter. ^bAfdeling for Biosystemer, Risø, DTU

For seks år siden blev vi involveret i et projekt, der drejede sig om aldersbestemmelse af sæler og hvidhvaler ved hjælp af D/L-asparaginsyre racemiseringsmetoden.¹⁻³ Biologer benytter traditionelt tandslibsmetoden, der bedst kan sammenlignes med årringstælling af træer.⁴ (Se figur 1). Imidlertid er aldersbestemmelse ved hjælp af tandslibsmetoden ikke altid pålidelig, idet der kan dannes mere end ét vækstlag pr. år i tænder fra spættet sæl og hvidhvaler. Herudover kan det være svært at

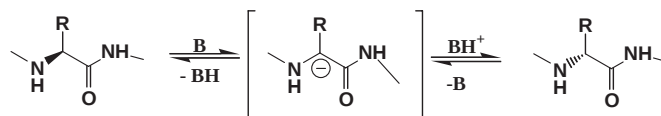


Figur 1 Tandslib af en gammel og en ung hvidhvalstand. Alderen af hvalen bestemmes ud fra antallet af vækstlag analogt til aldersbestemmelse af træer ud fra årringstællinger.

skelne vækstlagene fra hinanden i meget gamle tænder og en supplerende kemisk aldersbestemmelsesmetode vil derfor være ønskelig.

Aldersbestemmelse med asparaginsyremetoden

Bada introducerede i 1975 den såkaldte D/L-aminosyre racemiseringsmetode (AAR) til aldersbestemmelse af mennesker, pattedyr og fosile fund.¹⁻³ Metoden bygger på den kendsgerning, at proteiners L-aminosyrer langsomt racemiserer via en



Figur 2 Anionisk racemiseringsmekanisme af aminosyrer i proteiner. I asparaginsyre er $R = CH_2COOH$.

anionisk mekanisme til D-aminosyrer.^{5,6} (Se figur 2). I levende væv fornyes proteinerne til stadighed og der findes enzymsystemer, der kan reparere på skaderne som følge af racemiseringsprocessen. I metabolisk inaktive proteiner f.eks. dentinen i tænder, øjelinsen samt i knogler fra døde organismer, omdannes L-aminosyrene ind til ligevægt dvs. lige meget af både L og D aminosyren.

Racemiseringshastighedskonstanten k afhænger af aminosyren og er størst for asparaginsyre (Asp). Det antages almindeligvis at den usædvanlig høje racemiseringshastighed for asparaginsyre skyldes dannelsen af et succimid intermedat.⁶ Hastighedskonstanten k afhænger fortrinsvis af temperaturen; men også andre parametre har en vis indflydelse på størrelsen af k såsom vandindhold, proteintype m.m. Den kinetiske løsning af den simple reaktionsligning (1) er givet i ligning (2), hvor t er racemiseringstiden og D/L aminosyreforholdet indgår i formen til tiden t og $t = 0$.



$$2k \times t = \ln[(1 + D/L)/(1 - D/L)]_t - \ln[(1 + D/L)/(1 - D/L)]_{t=0} \quad (2)$$

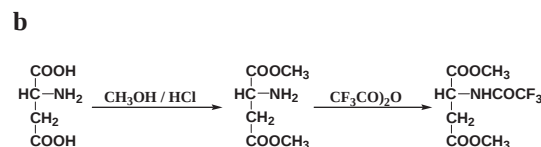
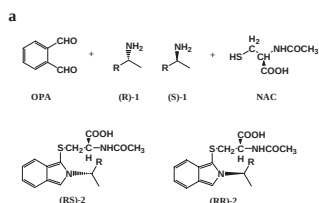
For asparaginsyre i tænder er $k_{asp} = 7,87 \cdot 10^{-4} \text{ år}^{-1}$ ved 37 °C og med $(D/L)_0 = 0.014$ kunne alderen af en af en zebra tand med $D/L = 0.040$ beregnes til ca. 30 år.²

Bestemmelse af D/L forholdet i aminosyrer

Aldersbestemmelse af tænder indledes med at hydrolyserer

tanddentinens proteiner til frie aminosyrer ved en behandling i 6M HCl i 6 timer ved 90 °C. Herefter tilsættes acetonitril til hydrolysatet, hvorefter aminosyrene findes i acetonitrilfasen; acetonitril er ikke blandbart med 6 M HCl som indeholder høje koncentrationer af uorganiske ioner stammende fra tændernes indhold af bl.a. calcium appatit. Acetonitriloprensningssmetoden er en RUC nyskabelse inden for feltet. Ved pH = 0 sker der overraskende nok ingen epimerisering af aminosyrerne. Herefter kan D og L-asparaginsyreforholdet bestemmes ved hjælp af metoderne 1-3:

1) Derivatisering med OPA og acetyleret L-cystein (NAC) under dannelse af et diastereomert par som herefter adskilles ved traditionel omvendt fase kromatografi (C18 kolonne) efterfulgt af UV eller fluorescens detektion.⁷

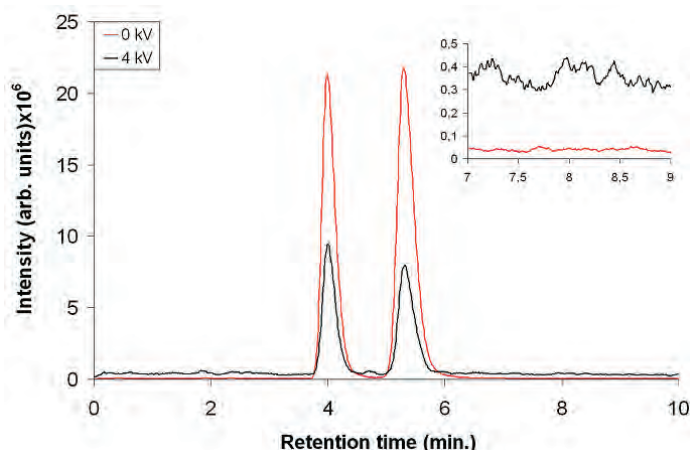


Figur 3 a) Dannelse af et diastereomert par (RS)-2 og (RR)-2 ud fra OPA-NAC derivatiseringen. Produkterne kan separeres på en almindelig C18 HPLC søjle. b) Forestring og acetylering af asparaginsyre. De derivatiserede R og S enantiomerne adskilles på en chiral Lipodex E cyclodekstrin GC søjle.

af en adskillelse på en chiral GC søjle og massespektrometrisk detektion.⁸

3) Adskillelse af L og D-asparaginsyre på en chiral HPLC søjle og detektion af den ikke derivatiserede aminosyre med elektropray massespektrometri.

I metoderne 1) og 2) som er illustreret i figur 3, vil der under derivatiseringen kunne forekomme racemisering, hvilket ville give et forkert D/L forhold og dermed en fejlbehæftet aldersbestemmelse. Vi vurderede derfor, at en direkte adskillelse af de to enantiomere former uden forudgående derivatisering burde være den mest optimale metode. Lærerbøgerne inden for LC-



Figur 4 Chiral separation på en Chirobiotic T chiral analytisk kolonne af 10 µL af en D- og L-asparaginsyreopløsning ([L] = [D] = 0.10 g/L). L formen eluerer før D formen. Adskillelsen blev udført isokratisk i en opløsning af 90% methanol, 9% vand, og 1% af en 30% NH₃ opløsning i vand med et eluentflow 0.3 mL/min. Eluentens pH blev justeret til 4.1 med myresyre. Kromatogrammet blev optaget med SIM, m/z = 134 svarende til massen af den protonerede asparaginsyre molekyle [M+H]⁺ og nålepotentialet 0 V (rød kurve) og 4 kV (sort kurve).

**WATSON
MARLOW
ALITEA**

Slangepumper med op til 5 års garanti

- Selvsugende, ventilløs, præcis
- Til væsker, gasblandinger, partikler
- Flowområde – fra 1 µl/min til 8 m³/time
- Hurtig service: kun slangeskift nødvendigt
- Robust – tåler stærke kemikalier, op til IP66
- Pålidelig – bygget til 24-timers drift
- CIP, SIP, USP Class VI, FDA

Watson-Marlow Alitea
Tel 43 94 00 65 Fax 43 94 00 85 www.watson-marlow.dk

Automatiserings Specialisterne:

Fastfaseoprensning SPE, Filtrering, pH-måling, Reaktionsmonitoring, Automatisk Vejestation, robotløsninger til generel væskehåndtering.



Liquidhandlere, HPLC / GPC / LC- kromatografi fra Gilson Inc. .
Spektrofotometre fra Scinco & Picodrop.
TLC / HPLC udstyr fra CAMAG.
Reaktionsudstyr fra Radleys.
ProteinPro, OligoPro & MicroPro fra AATI mv.



Salg og service af Gilson pipetter.

Akkrediteret kalibrering af alle fabrikater pipetter

DANAK akkreditering nr. 482.



Mød os 23 - 25/9.
Stand C2-008



Biolab A/S · Sindalsvej 29 DK-8240 Risskov
Telefon 8621 2866 E-mail: sales@biolab.dk

Tabel 1 Signal støjforhold (S/N)^a ved anvendelse af 0 og 4 kV på elektropray nålen.

Amino acid	S/N 0 V	S/N 0V/ S/N 4 kV	Group ^d
Asp	1727	47	I
Ser	19	34	I
His	244	12	I
Asn	111	9	I
Glu	322	7	I
Arg	103	4	I
Tyr	190	2.4	I
Lys	74	1.9	I
Val	68	3	II
Met	434	2.7	II
Phe	500	2.2	II
Leu	34	0.9	III
Thr	324	0.9	III
Ile	13	0.7	III
Pro	26	0.5	III
Ala	2	0.25	III

^a S/N forholdene blev bestemt ud fra LC-MS-SIM kromatogrammer optaget af en 1:1 standard blanding af D- og L-aminosyrer med [L] = [D] = 0.10 g/L. Injektionsvolumen = 10 µl.

MS foreskriver, at elektropray er særdeles velegnet til polære molekyler og ioner, så en LC-ESI-MS strategi forekom lovende.

0 volts ESI

Det viste sig imidlertid hurtigt, at elektropray ikke var særligt effektiv til ionisering af de meget polære aminosyrer som f.eks. asparaginsyre. Normalt kan vi på vores LCQ-deca ion trap massespektrometer bestemme testforbindelsen reserpine ned til 5 pg injektieret på kolonnen; men for asparaginsyre var følsomheden mindst 2000 gange dårligere (> 10 ng) og således langt fra følsom nok til aldersbestemmelsesformålet.

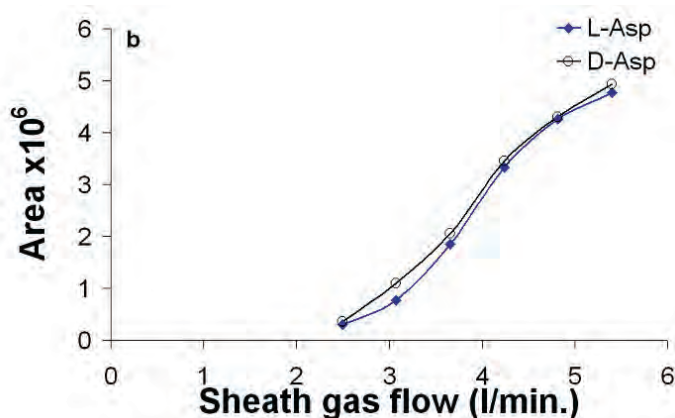
Vi forsøgte gennem længere tid ihærdigt at forbedre følsomheden ved at variere HPLC solventsammensætningen og massespektrometriske indstillinger; men uden nævneværdig succes. Vi var på nippet til at opgive LC-MS, da de studerende i deres ihærdige optimeringsforsøg fandt på at fjerne elektropray nålens spænding fuldstændig. Til vores euforiske begejstring observerede vi nu helt uventet et kromatogram af en racemisk blanding af D og L-asparaginsyre med et signal støjforhold (S/N), som var 40 gange bedre end det tilsvarende kromatogram optaget under standard ESI betingelser. (Se figur 4). I lærerbøger om elektropray massespektrometri fremgår det, at nålens spænding mindst skal være 2.1 kV med methanol og 4.5 kV

med vand som eluent,⁹ såfremt elektroprayprocessen overhovedet skal kunne forløbe og i instrumentmanualerne står der med fede typer, at elektropray spændingen aldrig bør ændres udover 4-6 kV. Det krævede således en vis naturlig "frækhed" overfor autoriteterne for at man finder 0 volts indstillingen. Heldigvis besidder mange RUC studerende denne egenskab.

Vi undersøgte efterfølgende 0 volts effekten på 17 aminosyrer og fandt, at for de mere polære aminosyrer (Glu, Asn, His, Ser, His, Ser, Asp, Arg, Tyr og Lys) var både signalstyrken og S/N i kromatogrammerne højere ved 0V end ved 4 kV. (Se tabel 1). For aminosyrer med medium sidgruppepolaritet (gruppe 2) var intensiteterne i kromatogrammerne mindre end ved 4 kV; men S/N var fortsat højere. Endelig var der en gruppe aminosyrer (Gruppe 3) hvor både intensitet og S/N var ringere end under standard elektropray indstillinger.

0V ESI og sonic spray ionisation

Ioniseringseffektiviteten med 0 volts ESI afhænger meget af forskellige instrumentelle indstillinger såsom sheat gasflow, HPLC flow, afstand fra nål til åbningen indtil massespektrometret og heated capillary temperaturen. Sheatgas flowet ledes i elektropray interfaset i vore LCQ-deca iontrap massespektrometer forbi elektropray nålen for at øge fordampning af de i

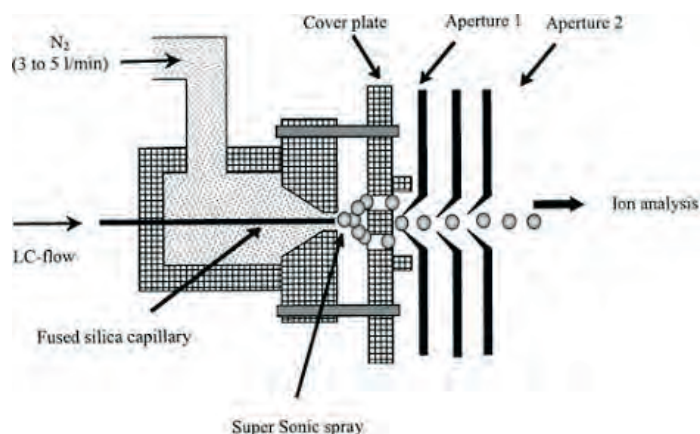


Figur 5 Seks LC-MS/SIM kromatogrammer blev optaget af en racemisk blanding af D og L asparaginsyre med nålepotentialet 0 V og forskellige sheath gas flow.

elektrospray processen dannede små ladede dråber. For at kunne observere en 0V ESI effekt skal sheatgasflowet være højt dvs. fra 4-6 l/min, som det fremgår af figur 5. HPLC flowet bør være over 0,2 ml/min og heated capillary temperaturen omkring 220 °C for at opnå den optimale 0 volts ESI signal.

Vores manuskript til Rapid Communication of Mass Spectrometry¹⁰ undergik en særdeles kritisk; men også meget givende evaluering. Således gjorde en referee os opmærksom på, at vores 0 V ESI mindede om sonic spray ionisering, som Hirabayashi *et al.* var de første til at lancere i 1994.¹¹ Hirabayashi undersøgte ionisering uden nålespænding i et specielt designet interface, som

i konstruktion minder om vores ESI interfase, og som de døbte sonic spray ionisering. sonic spray ledes kvælstofmolekyler forbi nålen med hastigheder højere end lydens hastighed heraf navnet sonic spray. Figur 5 er næsten identisk med en tilsvarende figur i Hirabayashi artikel fra 1995,^{11b} hvilket bestyrker os i troen på at



Figur 6 Skematisk diagram af et sonic spray ioniserings (SSI) interfase. Figuren taget fra reference 12 med tilladelse fra Wiley InterScience.

0V ESI og sonic spray ionisering er identiske ioniseringsformer. Vi har bibeholdt navnet 0V ESI, idet vi har benyttet et kommercielt tilgængeligt ESI interface til forsøgene og finder således vores "navngivelse" mere informativt.

Et skematisk billede af et typisk sonic spray interface er vist ►



BUDDE
SCHOU

PATENT ATTORNEYS
SINCE 1901

IP-beskyttelse med omtanke

IP handler om at sikre resultatet af investeringerne i udviklingen af ny teknologi.
Om at beskytte virksomhedens succes gennem patenter, varemærker og designs.
Og om at anvende rettighederne rigtigt.

Hos BUDDE SCHOU lægger vi vægt på at opnå den bedst mulige beskyttelse af vores klients teknologier og samtidig tænke strategisk. Vores mangeårige erfaring koblet med vores faglige kompetence og professionelle tilgang til IP er et værdifuldt udgangspunkt for at yde kvalificeret rådgivning til vores klienter - uanset teknisk fagområde.

Vi bistår i forbindelse med alle IP-relaterede aktiviteter fra IP-analyser til etablering og håndhævelse af rettigheder. Og tilbyder naturligvis også at udarbejde en overordnet IP-strategi som kommercielt fremmende forretningsgrundlag.

Kontakt os for yderligere information eller besøg vores website:

Budde Schou A/S
Vester Sogade 10
1601 Copenhagen V
Denmark

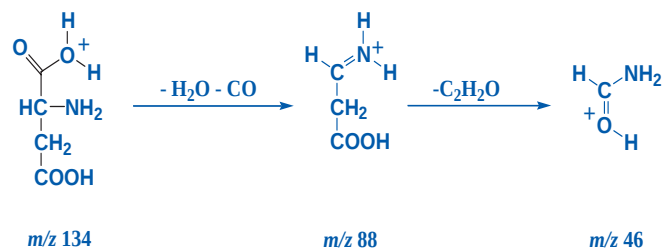
Tel: +45 7025 0900
Fax: +45 7025 0901
info@buddeschou.dk

www.buddeschou.dk

Siden 1901 har BUDDE SCHOU's Patent Attorneys hjulpet tusindvis af virksomheder verden over med at sikre deres IP-rettigheder. Vi yder rådgivning inden for patenter, varemærker, designs og hele IP-området. BUDDE SCHOU har fået ny visuel identitet og forkorter i den forbindelse også firmanavnet. Bemærk venligst: nyt website www.buddeschou.dk og ny e-mail-adresse info@buddeschou.dk.

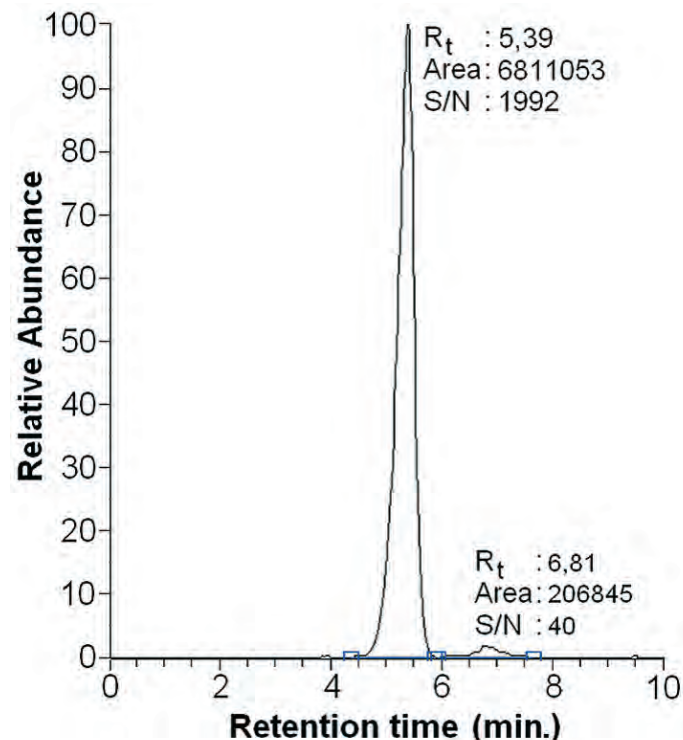
i Figur 6.¹² Ved sonic spray processen genereres et meget stort antal små dråber med en diameter mindre end 1 μm .¹² Elektrolytterne i spayen, som f.eks. kan bestå af Na^+ , Cl^- , NH_4^+ , H^+ , OH^- m.m. fordeles tilfældigt sammen med analyt molekylerne (statistical sampling) i de små dråber og danner dråber med en negativ, nul og en positiv overskudsladning. Analytmolekylerne i den ladede dråbe kan nu på helt analog måde som i elektro-spray overføres til gasfasen via charge residual (CRM) eller Irbane Thomsson ion fordampningsmodellen.⁹

Sonic spray ioniseringsformen er ukendt for de fleste LC-MS brugere, men vinder hastigt indpas hvilket en søgning på Scifinder vil bekræfte. En søgning på "sonic spray ionization mass spectrometry" gav således 65 hits i august 2008. På den nylig afholdte analytisk kemiske konference, DANSK-9, på DTU gav Prof. Marcos Eberlin fra universitetet i Campinas et fremragende foredrag, hvor han omtalte easy ambient sonic spray ionization – mass spectrometry (EASI-MS). I denne teknik anvendes sonic spray til at bringe molekyler fra forskellige overflader i gasfase som ioner.¹³ Prof. Eberlin pointerede, at



Figur 7 MS³ nedbrydning af protoneret asparaginsyre $[\text{M}+\text{H}]^+$ i iontrap massespektrometret.

sonic spray ligger i toppen af massespektrometriens ioniserings-udviklingstræ og er helt uden brug af "the bad guys" varme og

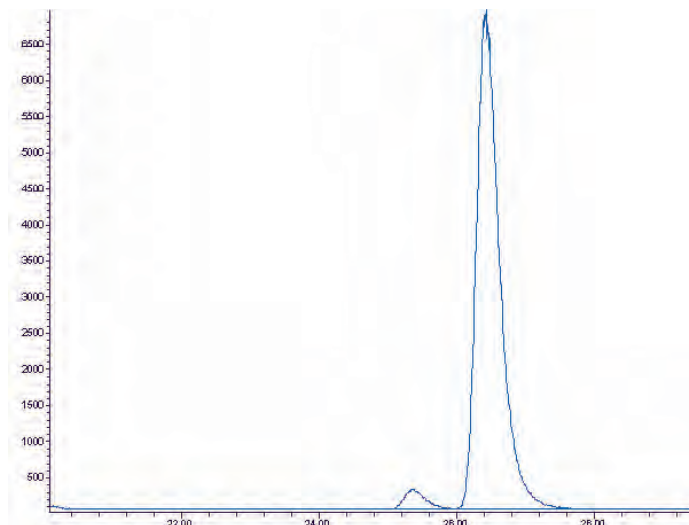


Figur 8 Chiral analyse af ikke derivatiseret asparaginsyre i en hydrolyseret mennesketand. Ionsporet m/z 46 er optaget med LC-MS³ (m/z 134 $\rightarrow$ (116) $\rightarrow$ 88 $\rightarrow$ 46).

højspænding. Sonic spray er en endnu blødere ioniseringsform end ESI formentlig fordi solvent og gasmolekylerne bliver afkølet under den supersoniske proces. LC-MS brugere er vant til at teste om elektro-spray ionisering i positiv eller negativ mode giver det bedste LC-MS kromatogram. Vort budskab er, at man også bør inkludere 0 volts ESI eller sonic spray optionen.

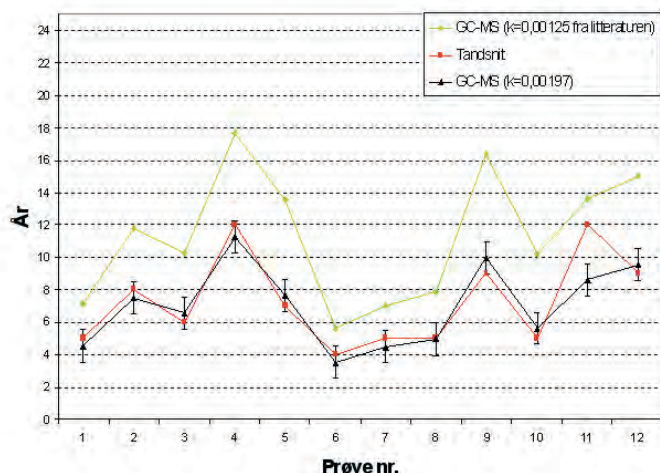
Aldersbestemmelser med LC/ESI (0V)-MS³

I vore bestræbelserne på at udvikle den mest følsomme metode til bestemmelse af D og L-asparaginsyre ioniserede vi med 0 volts ESI og detekterede asparaginsyren ved hjælp af en MS³ metode, hvor $m/z = 134$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ i iontrap massespektrometret nedbrydes som vist i Figur 7 og med detektion på basis af $m/z = 46$ fragmentionen.



Figur 9 Kromatogrammet viser en chiral GC-MS analyse af derivatiseret asparaginsyre i et sæltandshydrosylat. Ved retentionstiden 25,08 min ses D-asparaginsyre og ved 26,06 min L-asparaginsyre. Ud fra D/L forholdet = 0,037 blev sælens alder beregnet til 9,6 år.

I figur 8 ses LC-MS³ kromatogrammet af en fortand, som vi venligst modtog fra en lokal tandlæge. Forholdet mellem D og L-asparaginsyre var 0.0304, hvilket giver en alder af tanden på 21 år. Hvis vi antager, at fortanden var færdig-mineraliseret i 10



Figur 10 Grafen viser præcisionen mellem aldersbestemmelsen af 12 sæler bestemt ved tandslitmetoden udført på DMU mod GC-MS metoden. Den grønne kurve angiver sælernes aldre bestemt med en litteraturværdi for epimeriseringshastigheden i sæltænder $k = 1,25 \cdot 10^{-3} \text{ år}^{-1}$. Den sorte kurve er sælernes alder beregnet ud fra $k = 1,97 \cdot 10^{-3} \text{ år}^{-1}$.

års alderen er personens alder lig med $21 + 10 = 31$ år, hvilket stemte godt overens med personens faktiske alder på 32 år.

Aldersbestemmelse af sæler

Sæltænder er meget mindre end mennesketænder og på trods af følsomhedsforbedringen ved brug af vores 0 volts ioniseringsmetode var LC-MS³ metoden ikke tilstrækkelig følsom til at detektere de meget små mængder D-asparaginsyre i helt unge sæler.

For derfor at kunne foretage de ønskede aldersmålinger på en population af 234 indsamlede sæler, som døde under sælpestepidemien i sommeren 2002, valgte vi GC-MS metoden omtalt i artiklens indledning. I figur 9 ses en GC-MS analyse foretaget på en sæltandshydrosylat efter forestring med 1-propanol og acylering med trifluoreddikesyreanhydrid. En række sæltænder blev aldersbestemt med GC-MS metoden og sammenholdt med aldersbestemmelser foretaget med tandslibsmetoden af ansatte på DMU's Arktiske afdeling. I figur 10 ses en sammenligning af den kemiske og biologiske aldersbestemmelsemetode på 12 sæler med forskellige aldre. Med en racemiseringshastighed på $k = 1,97 \times 10^{-3} \text{ år}^{-1}$ ses en meget flot overensstemmelse mellem tandslibs og asparaginsyrealtersbestemmelserne. Vi konkluderede, at vi ved den kemiske metode kunne bestemme sælers alder med en nøjagtighed af $\pm 1 \text{ år}$.¹⁴ D/L-asparaginsyremålinger udgør således et nyttigt supplement til aldersbestemmelser ved hjælp af tandslibsmetoden.

KORT NYT

Europæisk hæder til dansk forskning

Forskningsprofessor Mogens Mogensen fra Risø DTU er blevet hædret med en europæisk æresmedalje. Medaljen - Christian Friedrich Schoenbeins Medal of Honor - blev givet som anerkendelse for hans enestående bidrag til forskning og udvikling af brændselsceller.

Risø DTU udvikler såkaldte fastoxid-brændselsceller (Solid Oxide Fuel Cells, SOFC) og er blandt de førende internationalt. Arbejdet foregår i samarbejde med en række danske og internationale partnere.

- Den flotte hædersbevisning til Mogens Mogensen er personligt velfortjent efter mange års pionerindsats med at udvikle SOFC brændselsceller fra en spændende idé til noget, der meget vel kan gå hen og blive et nyt dansk industrieventyr af dimensioner som vindmølleeventyret, siger DTUs rektor Lars Pallesen.

Æresmedaljen blev overrakt til Mogens Mogensen på den 8. europæiske SOFC brændselscelleforum, der blev afholdt i Luzern i Schweiz. Medaljen uddeles traditionelt ved de møder The European Fuel Cell Forum afholder hvert andet år. Berømte modtagere er bl.a. Dr. Subhash Singhal, Battelle Fellow og Direktør for Brændselscelleforskning ved the Pacific Northwest National Laboratory i USA og Professor John Kilner, BCH Steele Chair, Energimaterialer, Materialeafdelingen, Imperial College i London.

Kilde: DTU

Referencer:

- (1) Helfman PM, Bada JL, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1975; 72: 2891-2894.
- (2) Bada JL, Brown S, Masters PM, *Rep. Int. Whal. Commn* 1980; 3: 113-118.
- (3) George CJ, Bada, JL, Zeh J, Scott L, Brown SE, O'Hara T, Suydam R, *Can. J. Zool.* 1999; 77: 571-580.
- (4) Dietz R, Heide-Jørgensen MP, Härkönen T, Teilmann J, Valetin N, Sasia 1990, 76, 17-21.
- (5) Radkiewicz JL, Zipse H, Clarke S, Houk KN, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 9148-9155.
- (6) Smith GG, Reddy GV, *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4529-4535.
- (7) Zhao M, Bada JL, *J. Chromatogr. A* 1995; 690: 55-63.
- (8) Bruckner H, Justus J, Kirschbaum J, *Amino Acids* 2001; 21: 429-433.
- (9) Kebarle P, Ho Y, *Electrospray Ionization Mass Spectrometry; Fundamentals, Instrumentation & Applications*, Cole RB, ed.; John Wiley & Sons, Inc., New York 1997.
- (10) Sørensen M. B, Aaslo P, Egsgaard H, Lund T, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2008; 22: 455-461.
- (11) a) Hirabayashi A, Skairi M, Koizumi H, *Anal. Chem.* 1994; 66: 4557-4559. b) *Anal. Chem.* 1995; 67, 2878-2882.
- (12) Benijts T, Günther W, Lambert W, De Leenheer A, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2003; 17: 1866-1872.
- (13) Haddad R, Sparrapan R, Eberlin M, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2006; 20: 2901-2905.
- (14) M. B. Sørensen og P. H. Aaslo " Aldersbestemmelse af Vadehavsæler ud fra måling af D/L aspartat epimerisering i tænder" Speciale RUC 2005.





Besøg os på ScanLab, Hal C/16S

INTEGRERET TANKEGANG?

Ultimativ renhed og effektivitet.

Ved at kombinere den dokumenterede overlegne Elix®-teknologi med den bedste Milli-Q®-løsning i sin klasse kan det nye Milli-Q Integral-vandrensningssystem tilbyde det hele. Dette nye Milli-Q-system producerer både rent og ultrarent vand under tryk direkte fra hanevand, hvilket giver dig komplet kontrol over vandet i dit laboratorium samt perfekt bekvemmelighed i form af separate tappesteder (POD'er).

ADVANCING LIFE SCIENCE TOGETHER™

Gå ind på www.millipore.com/integral for yderligere oplysninger om dette og andre måder Millipore understøtter lifescience-forskning på.



Milli-Q Integral system



Op til tre POD-enheder