

GC/Q-TOF를 이용해 아편제로 인한 쥐 뇌 속 대사적 변화 연구

응용 자료

대사체학

저자

Manhong Wu, Ming Zheng,

David Clark, Gary Peltz

Department of Anesthesia

School of Medicine

Stanford University

Stanford, CA

Peyman Sahbaie

Veterans Affairs

Palo Alto Healthcare System

Palo Alto, CA

Sofia Aronova 및 Stephan

Baumann

Agilent Technologies, Inc.

Santa Clara, CA

개요

아편제로 인한 쥐 뇌 속 대사적 변화를 설명하기 위해 연구를 수행하였습니다.

Agilent 7200 시리즈 GC/Q-TOF MS의 EI MS, EI MS/MS, PCI 기능과 함께

Agilent MassHunter 소프트웨어 도구를 사용하여 대사물질의 차이를 식별하는 매우 다양하고 종합적인 워크플로를 생성할 수 있었습니다. 이 워크플로는 모르핀에 민감한 쥐 유형과 모르핀에 내성이 있는 쥐 유형을 구별하고, 모르핀 투여에 대한 각 유형 쥐의 반응 차이를 확인하며, 다양한 기법을 사용하여 화합물을 식별하는 데 사용되었습니다.



Agilent Technologies

서론

미국과 일부 선진국에서 처방용 아편유사진통제를 오남용하는 사례가 상당히 증가했습니다[1, 2]. 그에 따라 새로운 접근법을 도입하고 마약성 약물 중독과 관련된 메커니즘에 대한 기존의 인식을 재평가해야 할 필요성이 대두되었습니다.

인간이 마약성 약물 중독에 대한 취약성이 저마다 다르듯이, 쥐도 유형별로 약물에 대한 민감성이 크게 다릅니다[3,4]. 따라서 이 응용 자료에서는 아편제 중독의 쥐 모델을 사용하여 상기 우려 사항을 연구했습니다.

대사체학은 시스템의 생리학적 상태에 관한 가장 직접적 정보를 제공하므로 모르핀 중독의 생리적 변화를 조사하는데 효과적인 분석법입니다. 현재는 신경 행동 반응을 조절하는 대사적 변화와 관련된 정보가 거의 없습니다. 임상적으로 중요한 아편제 반응은 아편제로 인한 대사물질 변화로 조절할 수 있을 가능성이 큽니다.

이 응용 자료에서는 가스 크로마토그래피/질량 분석법(GC/MS)을 사용한 비표적 대사체학으로 모르핀 민감도에서 큰 차이를 보이는 쥐 유형의 아편제로 인한 대사적 변화 특성을 파악한 연구를 설명합니다. 정확한 질량 정보, 전체 스펙트럼 감도, MS/MS 기능, EI 및 CI 모드를 활용하기 위해 Agilent 7200 GC/Q-TOF를 사용했습니다. 이 분석법에 Agilent MassHunter 및 Agilent Mass Profiler Professional(MPP) 소프트웨어의 전체 기능을 함께 사용하여 이러한 쥐 유형에서 농도가 변화하는 대사물질을 식별하고 확인하였습니다. 특히, 모르핀 투여 반응에서 나타난 유형 간 대사물질 농도 차이를 식별하는 데 많은 관심을 기울였습니다. 이러한 변화가 모르핀 중독 메커니즘을 이해하는 데 도움이 되기 때문입니다. 이 대사체학 연구로 대조군과 모르핀에 민감한 쥐 유형에 모르핀을 투여한 그룹 사이에서 아데노신의 큰 농도 차이가 있다는 것이 확인되었습니다.- 또한, 두 쥐 유형에서 몇 가지 다른 대사물질 농도 차이가 관찰되었으며 adenosine 5'-monophosphate, glyceric acid, 콜레스테롤, 신경 전달 물질 N-acetylaspartyglutamic acid가 여기에 해당합니다.

실험

재료

C57BL/6과 129Sv1 쥐 유형(수컷, 생후 7~8주)을 Jackson Laboratories(Bar Harbor, ME)에서 구하였으며 모르핀은 Sigma Chemicals(St. Louis, MO)에서 구입하였습니다.

실험 기기

이 연구는 Agilent 7890B GC 시스템과 연결된 Agilent 7200 GC/Q-TOF 시스템을 사용하여 진행했습니다. 기기 조건은 표 1과 같습니다.

표 1. GC 및 질량 분석기 조건

GC 분석 조건

컬럼	Agilent DB-5 MS Ultra Inert, 30m x 0.25mm, 0.25µm film (p/n 122-5532UI)
주입량	1µL
분할 모드 비	Split 10:1 (EI) and Splitless (PCI and MS/MS)
주입구 온도	250°C
오븐 온도 프로그램	60°C for 1 minute, 10°C/min to 325°C, 3.5minutes hold
운반 가스	Helium at 1mL/min constant flow
이송 라인 온도	290°C

MS 조건

이온화 모드	EI, positive CI (20% methane flow)
이온화원 온도	230°C
사중극자 온도	150°C
질량 범위	40~600m/z
스펙트럼 수집 속도	5Hz, 중심 모드 및 프로파일 모드 모두에서 수집

시료 전처리

쥐에 4일 연속으로 모르핀을 투여하거나, 대조를 위해 같은 기간에 식염수를 투여했습니다. 생후 8주된 C57BL/6(모르핀에 민감)과 129Sv1(모르핀에 내성 있음) 수컷 쥐는 7~8회 이러한 생물학적 반복을 통해 뇌간 조직을 수집했습니다. Folch 방법으로 대사물질을 추출했습니다[5]. 수성 분획을 수집하고, 진공 상태에서 건조한 다음, 피리딘에 하이드록실아민 HCl을 넣어 만든 포화 용액을 사용하여 메톡시아민화로 유도체를 합성하고, NMethyl-N-(trimethylsilyl) trifluoroacetamide(MSTFA)와 1% trimethylchlorosilane(TMCS)으로 실릴화하였습니다.

데이터 처리 및 통계 분석

데이터는 MassHunter Quantitative Analysis 소프트웨어 패키지의 Unknowns Analysis 도구를 사용해 크로마토그래피 피크 deconvolution으로 처리한 다음, Agilent Fiehn GC/MS Metabolomics Retention Time Locked(RTL) 라이브러리와 비교해 화합물을 식별했습니다. Molecular Structure Correlator(MSC) 소프트웨어를 사용해 실험적으로 식별된 화합물의 구조를 추가로 확인했습니다.

다변량 통계 분석 패키지인 Mass Profiler Professional (MPP)로 통계 분석을 수행했습니다. 이 소프트웨어는 데이

터 클러스터링을 시각화하고, 짹을 이루는 조건 간 화합물 존재비에 유의한 차이가 있는지 확인하는 데 사용했습니다.

결과 및 토의

크로마토그래피 피크 deconvolution 및 라이브러리 검색

Unknowns Analysis 도구를 사용한 크로마토그래피 피크 deconvolution으로 각 시료에서 약 700개 화합물을 찾아낼 수 있었습니다(그림 1). Agilent-Fiehn metabolomics MS 라이브러리를 사용하여 각 시료 내 70~100개 화합물에 대해 Match Factor 점수가 50보다 큰 경우 해당 일치값을 할당했습니다. 큰 변화를 보이지 않은 모든 화합물을 MPP에서 거른 뒤, 식별되지 않은 화합물과 Agilent-Fiehn 라이브러리로 식별한 화합물을 NIST MS 라이브러리에서 검색해 Agilent-Fiehn 라이브러리에 없는 성분을 확인 및 식별했습니다. 두 라이브러리에서 정확히 일치하지 않지만 큰 변화를 보였던 일부 고농도 성분은 PCI와 EI MS/MS를 사용해 실험식을 규명하고, 정확한 질량 정보와 Molecular Structure Correlator(MSC) 소프트웨어를 사용하여 구조를 제안하는 등의 추가 분석 단계를 적용하였습니다. 이 내용은 뒤에 나타나 있습니다.

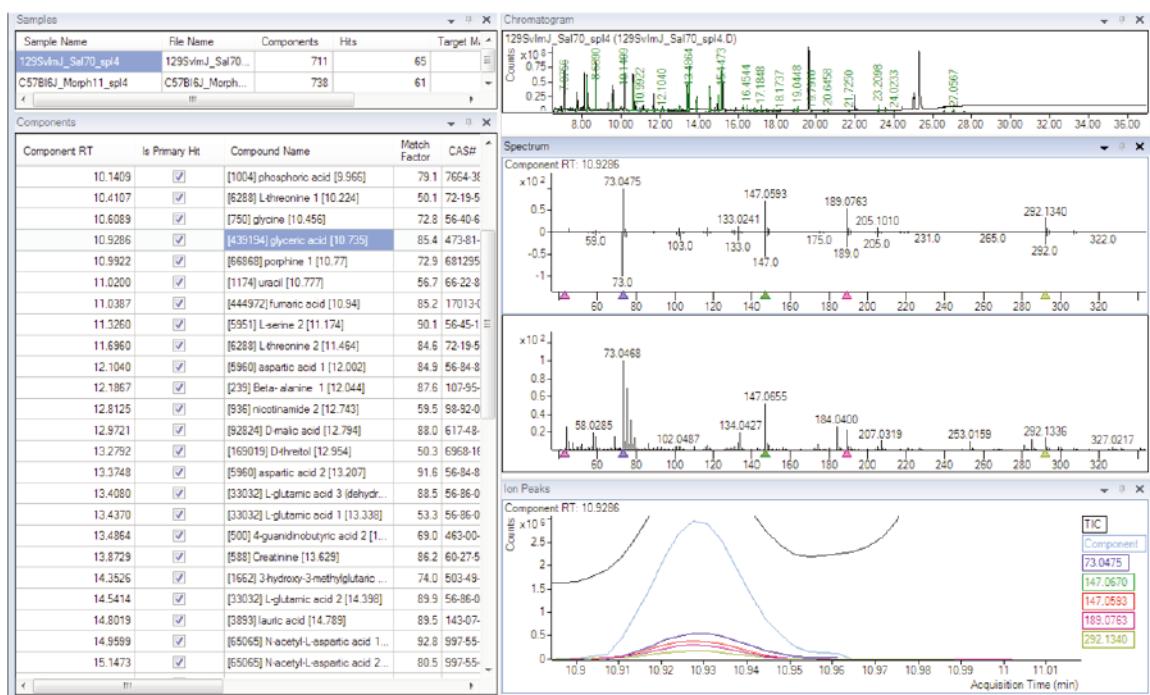


그림 1. Unknowns Analysis 도구를 사용하여 deconvolution과 초기 라이브러리 검색을 수행했습니다. 오른쪽 하단 패널은 피크 형태가 동일한 화합물의 deconvolution된 이온들을 나타내며, 모두 동일한 화합물에 속한다는 것을 확인할 수 있습니다.

각 시료에서 Agilent-Fiehn 단위 질량 대사체학 라이브러리로 식별한 약 60개의 대사물질은 정확한 질량 정보로 확인했으며 이를 통해 위양성(false positive) 결과를 제거할 수 있습니다. MassHunter Quantitative Analysis 소프트웨어의 Fragment Formula Annotation(FFA) 도구를 사용하는 동시에 라이브러리 검색 결과를 참조하여 식별된 화합물을 쉽게 확인하였습니다(그림 2). 조각의 분자식이 라이브러리 검색으로 식별된 분자식의 하위 집합일 경우, 해당 조각에 주석을 달고 녹색으로 표시합니다. 이렇게 하면 화합물의 이름을 빠르게 확인할 수 있습니다(그림 2). 식별된 대사물질은 대부분 아미노산, 유기산, 탄수화물이었습니다(그림 3).

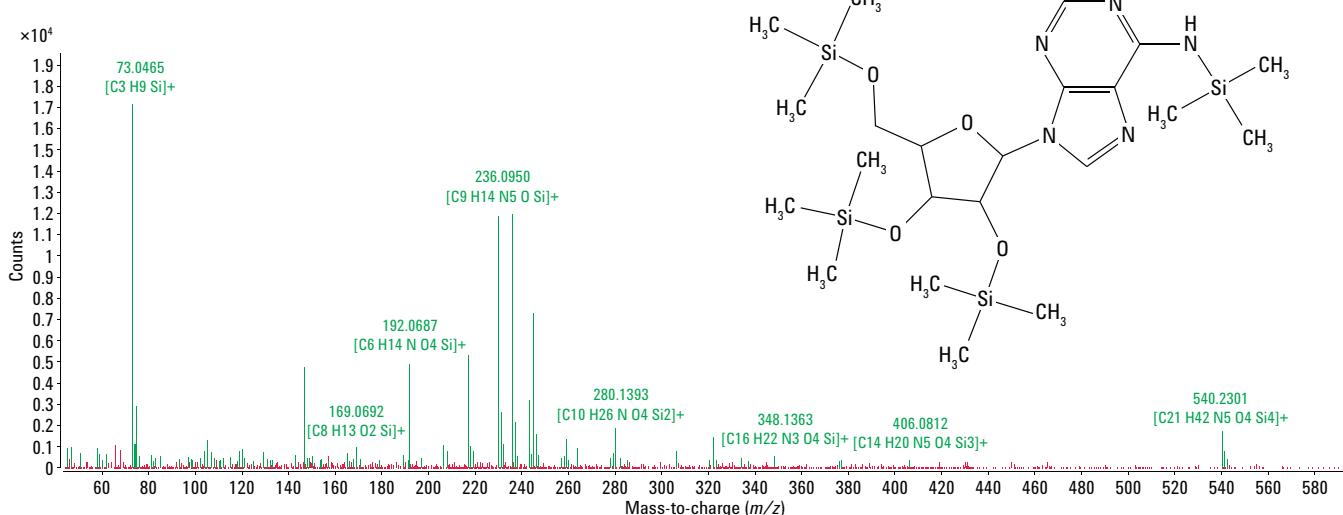


그림 2. Agilent MassHunter Qualitative Analysis 소프트웨어의 FFA를 사용하여 하나의 주석이 달린 화합물(아데노신) 스펙트럼입니다. 라이브러리 일치가 발견되면, FFA가 분자 이온(MI)을 자동으로 식별하고, 일치한 결과의 실험식과 정확한 질량 스펙트럼 데이터에 기초하여 조각 분자식을 배정합니다. 이렇게 주석이 달린 이온은 녹색으로 표시합니다. 이온 조각에서 잘 맞는 일치값을 찾을 수 없을 경우, 스펙트럼의 이온은 원래의 색(빨간색)으로 표시합니다.

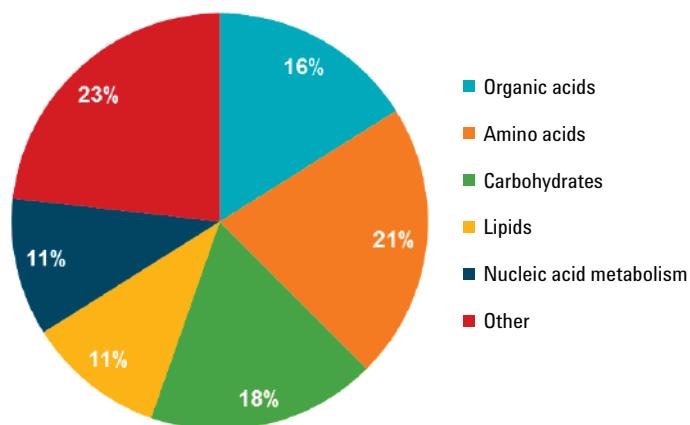
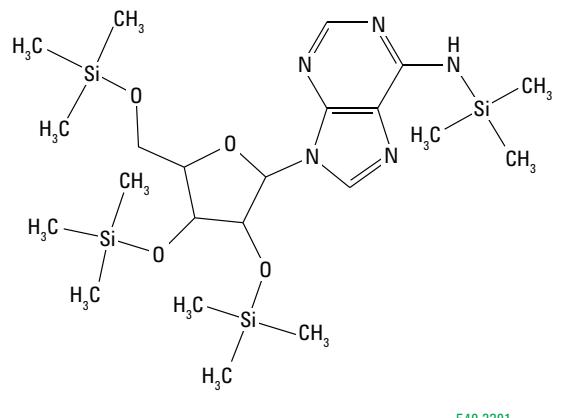


그림 3. Agilent-Fiehn 라이브러리를 사용하여 식별한 60개 화합물의 대사물질 분류 분포

통계 분석 워크플로

대사물질 데이터 분석은 보통 지루하고 시간이 많이 소요되는 작업입니다. MPP 소프트웨어는 필터링, 해석, 시료 모델 생성, 예측 작업에 적합하며, 복잡하고 노이즈가 많은 데이터를 효율적으로 평가할 때 필요합니다. MPP는 사용하기 쉬운 워크플로를 제공하여 사용자가 데이터를 평가할 최상의 방법을 결정하는 데 도움이 됩니다. MPP를 더욱 전문적으로 사용하는 경우 다양한 통계 연산 기능도 활용할 수 있으며, 사용자는 데이터 분석을 최적화하기 위해 여러 가지 방식으로 데이터를 처리할 수 있습니다(자세한 정보는 Mass Profiler Professional 브로셔 5990-4164KO 참조).



Unknowns Analysis 도구에서 deconvolution 과정을 완료한 후, 화합물 정보는 XML 기반 compound exchange file(.CEF) 형식으로 저장했습니다. 이 파일들을 MPP로 가져와서 어느 화합물이 조건 쌍 또는 쥐 유형 간 존재비에 큰 변화를 보였는지 확인했습니다. MPP 워크플로에서는 화합물 필터를 올바르게 설정해 데이터에서 상당 부분의 노이즈를 거르는 것이 중요합니다. 이는 통계 분석에 대한 간섭을 차단하기 위해서입니다. Principal Component Analysis (PCA)를 사용하여 데이터의 고유 분산도를 평가한 다음 (그림 4 및 그림 5), Volcano 도표로 유의도와 배수 변화 분석을 시작화했습니다(그림 6 및 그림 7).

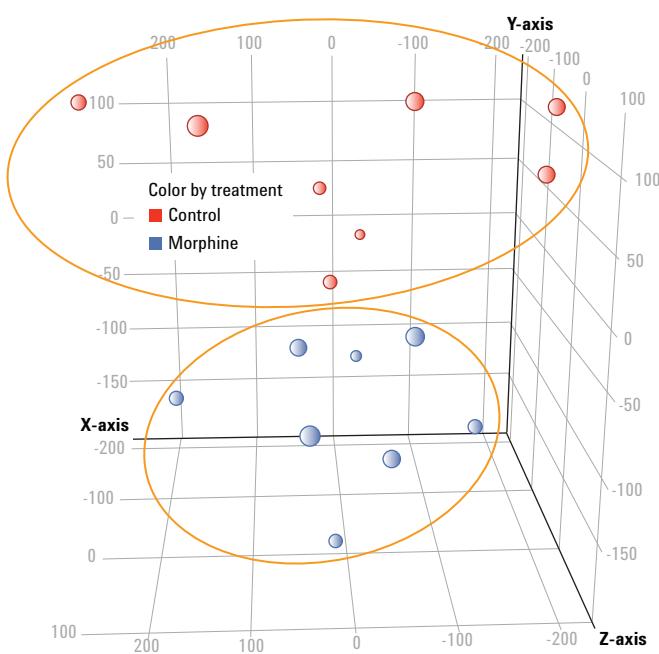


그림 4. 129Sv1 유형에서 대조군과 모르핀 투여한 그룹을 PCA-로 분석한 결과 명확하게 구분되는 두 클러스터가 존재하는 것을 확인하였습니다. 각 조건(대조군은 빨간색, 모르핀 투여 그룹은 파란색)에 대해 생물학적 반복 8회(쥐) 작업 결과를 분석했습니다. C57BL/6 쥐에 대해서도 유사한 도표를 얻었습니다.

Principal Component Analysis를 사용한 데이터 평가

PCA는 data dimensionality reduction에 자주 사용하는 무감독 다변량 통계 분석 기법입니다. 이는 측정된 변수를 연관성이 없는 주성분으로 전환하는 방법을 사용합니다. 각 성분은 원래 변수의 선형 조합입니다. 그림 4와 5는 PCA 분석의 예시입니다. PCA 도표를 보면 대조군과 모르핀-투여한 그룹이 명확히 분리되어 있고 두 쥐 유형도 분리되어 있다는 점을 알 수 있습니다.

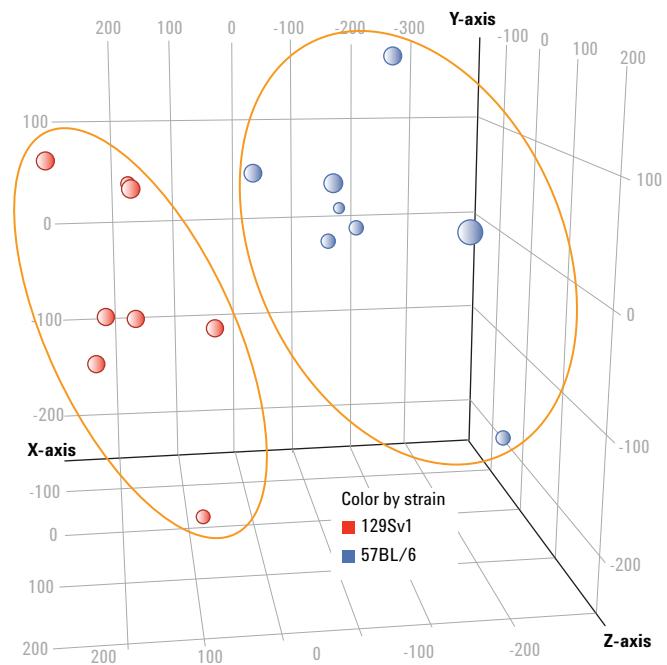


그림 5. 모르핀 투여 없이 두 유형의 쥐를 비교하여 PCA 분석을 수행한 결과, 명확하게 구분되는 2개 클러스터가 나타났습니다. 쥐 유형 (129Sv1은 빨간색, 57BL/6은 파란색)에 대해 생물학적 반복 8회 (쥐) 작업 결과를 분석했습니다. 모르핀을 투여한 후 동일한 유형의 쥐를 비교했을 때도 유사한 도표를 얻었습니다.

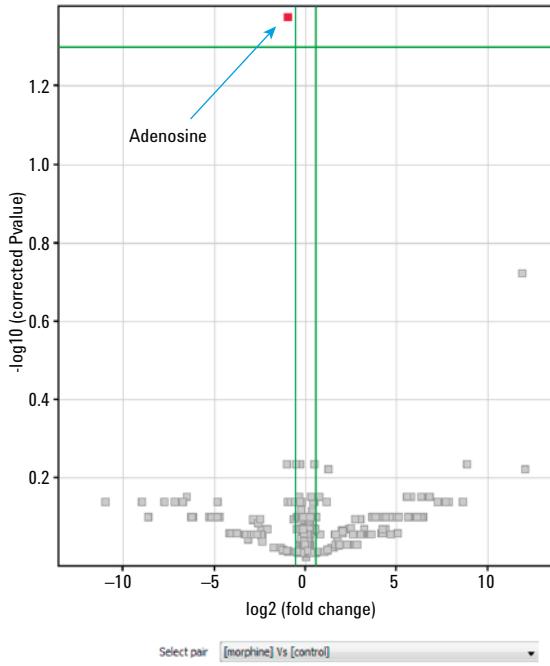


그림 6. 모르핀에 민감한 쥐(C57BL/6)의 모르핀 투여군 대 대조군의 농도 배수 변화와 확률값을 비교한 Volcano 도표. C57BL/6 유형에서 대조군에 비해 모르핀을 투여한 쥐의 아데노신 농도가 감소했습니다($p < 0.05$). 두 조건에서 농도가 크게 변화한 유일한 화합물입니다. 녹색 선은 $p = 0.05$ 의 한계값(수직축)과 1.5배 배수 변화(x축)를 나타냅니다.

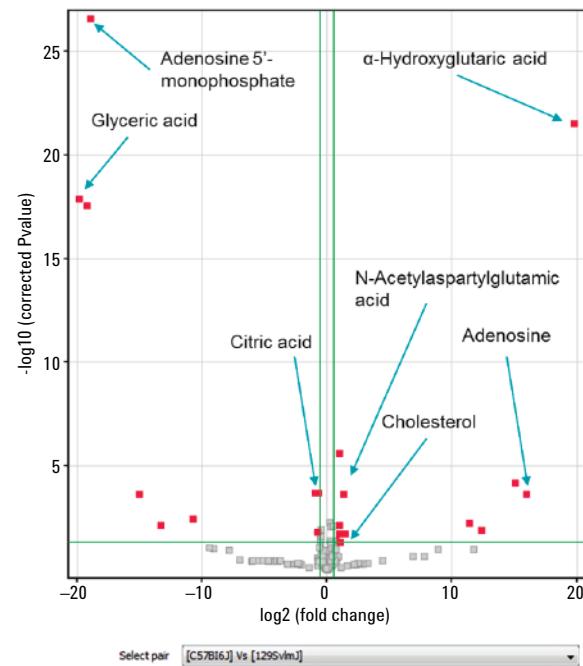


그림 7. 모르핀에 민감한 쥐(C57BL/6)과 모르핀에 내성이 있는 쥐(129Sv1)의 농도 배수 변화와 확률값을 비교한 Volcano 도표. 두 유형에서 21개 화합물의 농도가 큰 차이를 보였습니다($p < 0.05$). 녹색 선은 $p = 0.05$ 의 한계값(수직축)과 1.5배 배수 변화(x축)를 나타냅니다.

대사물질 배수 변화 분석

PCA를 수행한 다음에는 모르핀에 민감한 쥐와 모르핀에 내성이 있는 쥐(각각 C57BL/6와 129Sv1)에 대해 모르핀 투여 그룹과 대조군에 대한 배수 변화(FC) 분석을 수행했습니다. 먼저, 특정 화합물의 농도에서 조건 및 쥐 유형별 생물학적으로 유의한 배수 변화 정도를 확인합니다. 이 분석 결과에 따라 선택한 분류에서 존재비의 상당한 차이를 보이는 화합물(성분)을 식별했습니다.

다음에는 일련의 t-검정을 수행하여 평가 조건 쌍 또는 쥐 유형별 배수 변화의 차이가 통계적으로 유의한지 확인했습니다. 배수 변화 분석 결과와 통계적 유의도는 Volcano 도표로 표시했습니다. C57BL/6(모르핀에 민감함) 쥐의 모르핀 투여군과 대조군을 비교할 때, adenosine만이 유일하게 통계적으로 유의한 변화를 보이는 화합물이었습니다. 대조군에 비해 모르핀을 투여한 쥐에서 농도가 감소했습니다(p 값 < 0.05 , 그림 6). 반면에, 모르핀을 투여하지 않은 두 쥐 C57BL/6과 129Sv1을 비교했을 때 여러 화합물 (adenosine, adenosine 5'-monophosphate, glyceric acid, cholesterol, neurotransmitter 및 N-acetylaspartylglutamic acid 등)이 상당한 배수 변화를 보였습니다(p 값이 < 0.05 , 그림 7). 즉, 두 쥐 유형에 상당한 대사적 차이가 있다는 의미입니다.

EI MS/MS 및 PCI를 사용한 미지 성분의 실험식 확인

MassHunter Qualitative Analysis의 FFA 도구를 사용한 Molecular Formula Generation(MFG) 기능과 정확한 질량/고분해능 정보를 함께 사용하여 조각의 가능한 분자식을 식별할 수 있었습니다. 그러나 EI로 분석할 때 분자 이온이 명확하지 않은 경우가 많아 적절한 주석을 표기하고 화합물의 분류를 좁히기 어려웠습니다. Accurate mass 7200 GC/Q-TOF 시스템을 사용하는 한 가지 이점은 PCI 및 EI 이온화 기법으로 MS와 MS/MS를 사용하여 추가 정보를 얻을 수 있다는 것입니다. 예를 들어, 이 연구에서는 대조군에 비해 모르핀에 내성이 있는 129Sv1 쥐에 모르핀을 투여한 후 체내 축적된 미지 성분이 10.34분에 용리되었지만, 모르핀에 민감한 쥐에서는 유의한 변화가 나타나지 않았습니다 (그림 8).

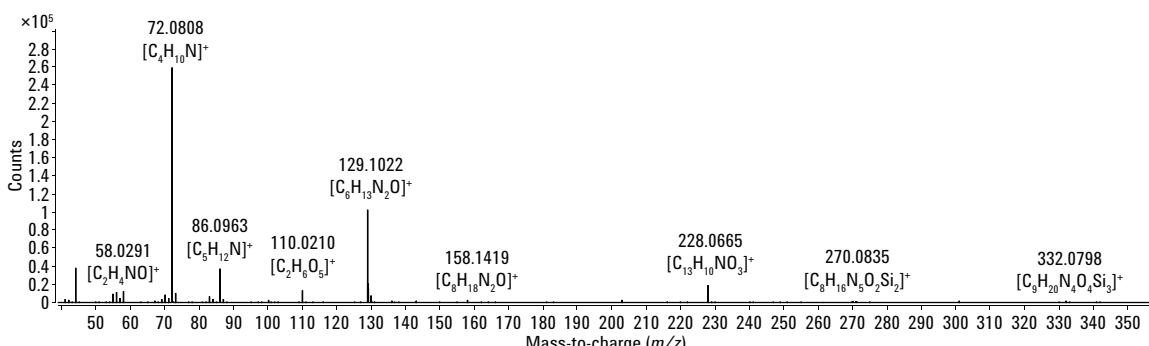


그림 8. 모르핀을 투여한 129Sv1 쥐에서 체내 누적되고, 10.34분에 용리된 미지 화합물의 EI 스펙트럼. 이 스펙트럼은 Agilent MassHunter Quantitative Analysis 소프트웨어의 MFG 도구를 사용하여 확인하였습니다.

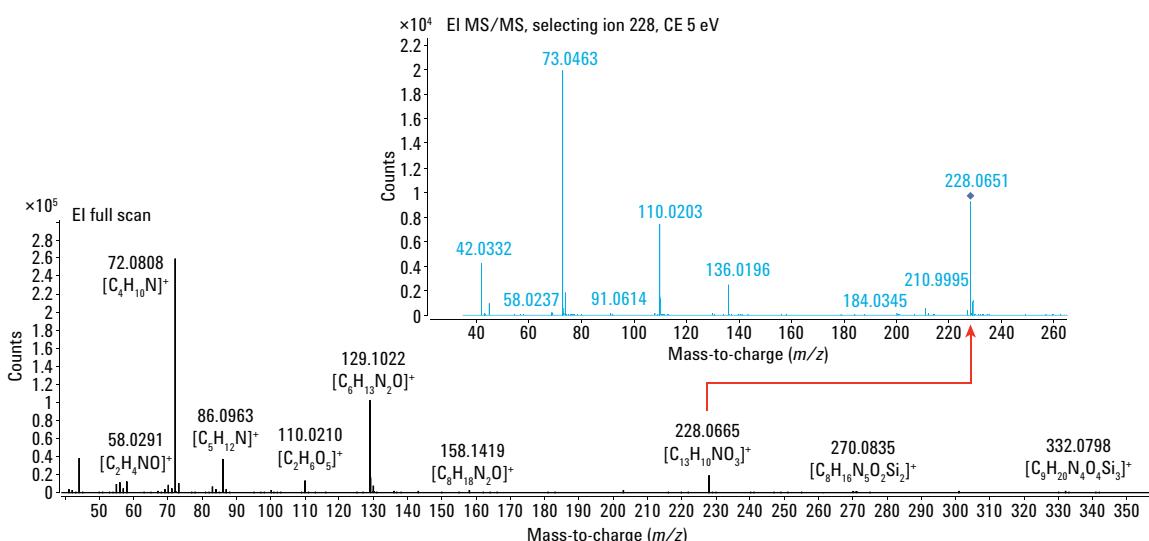


그림 9. Agilent 7200 GC/Q-TOF 시스템으로 수행한 MS/MS는 관심이 있는 피크에서 오염 화합물을 찾는데 사용할 수 있습니다. 이 경우, 스펙트럼에서 존재비가 가장 높은 두 이온(m/z 72.0808 및 m/z 129.1022)은 228.0665 m/z 이온에서 유래되지 않은 것이 분명하므로 오염 물질일 가능성이 있습니다. 이 가설은 모르핀 투여군과 대조군을 비교할 때 해당 이온의 존재비 변화를 추적하여 확인하였습니다.

EI 스캔에서 발생한 이온에 대해 MS/MS 실험을 수행하여 EI 스펙트럼의 고농도 전구 이온별 생성 이온을 식별하고, 있을 수 있는 간섭들을 구별할 수 있습니다. 이 방법을 사용하면 비교적 m/z 가 높은 간섭 이온을 쉽게 걸러낼 수 있습니다. 그림 9는 m/z 129.1022의 이온과 m/z 72.0808의 이온이 전구 이온으로 사용된 m/z 228.0665의 생성 이온이 아님을 나타냅니다. 사실 129.1022와 72.0808 m/z 이온의 존재비는 두 종류의 쥐에서 차이가 있지만, m/z 228.0665의 이온과 그 생성 이온은 존재비에 차이가 없습니다. 이는 m/z 228.0665 이온이 미지 성분과 함께 용리되는 다른 화합물에 속할 수 있음을 나타냅니다. 따라서 MS/MS는 스펙트럼에서 간섭을 구별하는 데 도움이 됩니다.

그런 다음, MS 모드에서 메탄을 시약 가스로 사용하여 PCI를 적용하고, 분자 이온을 m/z 158.1419 이온으로 식별했습니다. 여기에 메탄 첨가 생성물이 있어 분자식 ($C_8H_{19}N_2O$)을 확인하는 데 도움이 되었습니다(그림 10). 동위원소 존재비 점수와 동위원소 간격 점수가 높기 때문에

식별에 대한 신뢰도가 향상되었습니다. 정확한 실험식을 알아내는 것은 화합물 식별 워크플로의 첫 단계이며, 이 경우처럼 해당 화합물이 연구 대상인지 아닌지 확인하는 데에도 도움이 됩니다.

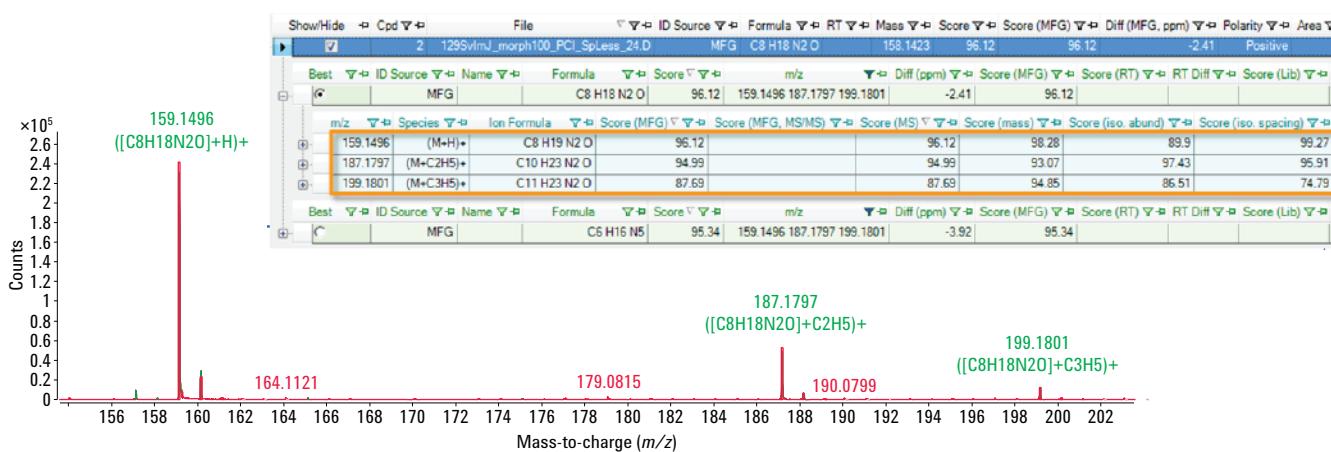


그림 10. 10.34분에 용리된 미지 화합물의 메탄 PCI 스펙트럼 데이터로 이 분자 이온이 m/z 158.1419인 것을 확인하였습니다. 질량 정확도, 동위원소 존재비와 동위원소 간격 점수가 높아 이 식별의 신뢰도가 높습니다. FFA로 MFG를 수행한 후, m/z 158.1419의 일반적 PCI 메탄 첨가 생성물에 대한 PCI 스펙트럼: 159.1496 ($M+H$) $^+$, 187.1797 ($M+C_2H_5$) $^+$ 및 199.1801 ($M+C_3H_5$) $^+$ 를 나타냅니다. 이론적 동위원소 간격 존재비는 빨간색으로 덮어쓰기했습니다. FFA 워크플로의 결과 표는 스펙트럼 위에 있습니다.

Molecular Structure Correlator 도구를 사용하여 실험적으로 식별한 화합물의 구조 확인

모르핀에 민감한 주 C57BL/6에 체내 축적된 α -hydroxyglutaric acid는 Agilent-Fiehn RTL 라이브러리가 아닌 NIST 라이브러리를 사용하여 식별되었기 때문에 이 화합물의 식별을 확인하기 위해 추가적인 절차를 수행하였습니다. 먼저, EI 스펙트럼의 정확한 질량 정보와 MassHunter Qualitative Analysis의 MFG 도구를 사용하여 α -hydroxyglutaric acid의 실험식과 주석 표기된 조각 이온의 실험식이 일치하는지 확인했습니다(그림 11). MSC 소프트웨어는 실험적으로 식별한 화합물의 구조를 추가로

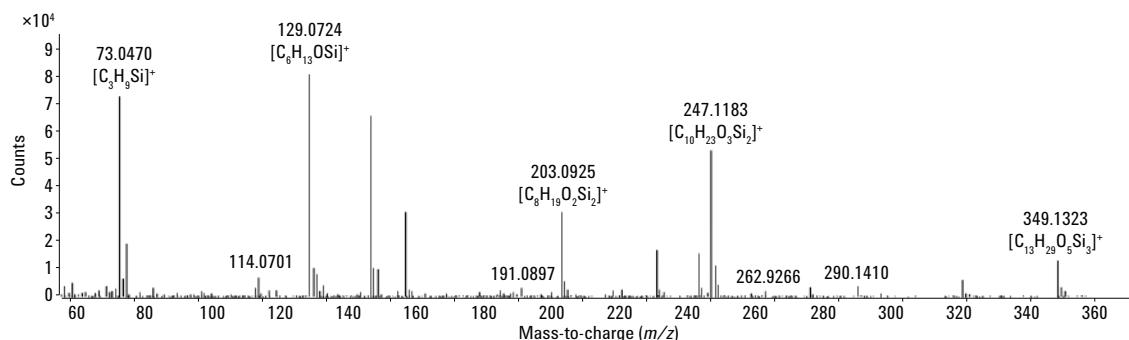


그림 11. 정확한 질량 정보와 MFG를 사용하여 가능한 조각 분자식을 식별하고, 모르핀에 민감한 C57BL/6 주에 체내 누적된 화합물이 α -hydroxyglutaric acid인 것을 확인하였습니다.

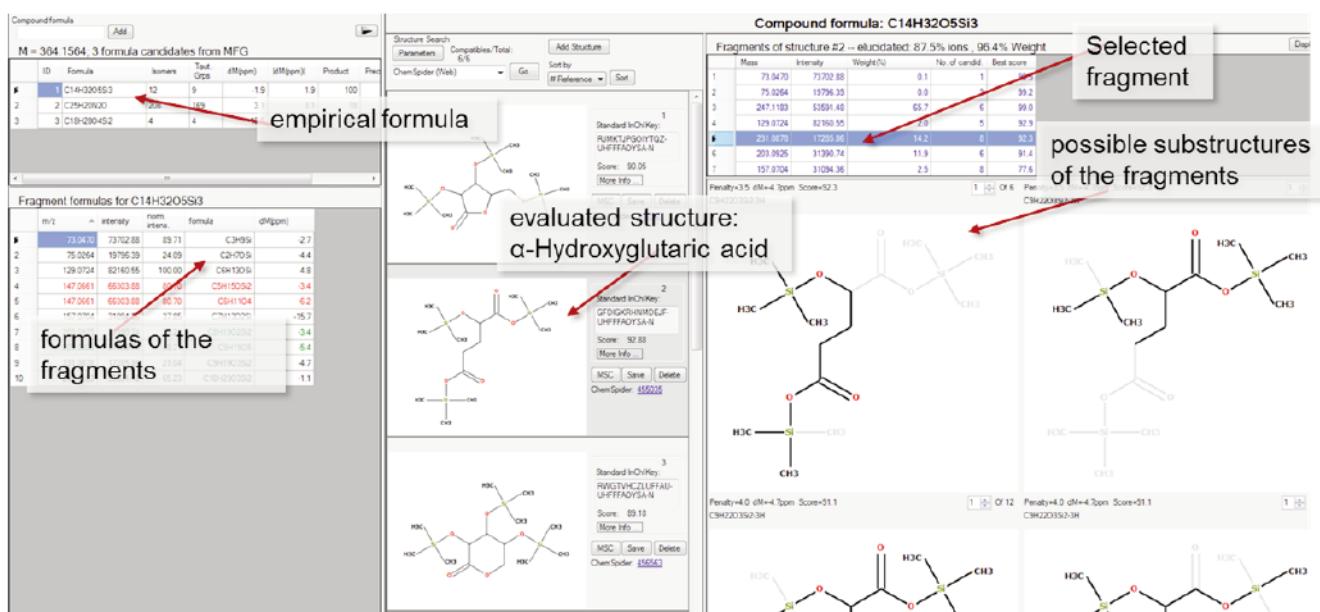


그림 12. 화합물이 α -hydroxyglutaric acid라는 것을 실험적으로 식별한 후, Molecular Structure Correlator를 사용하여 구조를 확인하였습니다. 각 조각 이온은 제안된 분자식의 질량 오차를 기준으로 순위를 매겼으며, 해당 분자식을 생성하기 위해 해제되어야 하는 결합 수를 기준으로 감점 요인도 고려했습니다.

확인하는 데 사용됩니다(그림 12). 스펙트럼을 MSC에 CEF 파일로 가져온 다음, 정확한 질량 정보를 사용해 MSC에서 조각 분자식을 예측했습니다. 그다음 ChemSpider 데이터 베이스를 검색해 가능한 모든 구조 이성질체를 찾았습니다. α -Hydroxyglutaric acid와 다른 2가지 구조의 적합성 점수가 가장 높았습니다(92.88). α -hydroxyglutaric acid는 적합성 점수가 높았을 뿐만 아니라 같은 점수의 다른 두 구조보다 문헌 참조 수가 많았습니다. 이러한 확인 유형이 완전히 확실하지는 않지만 실험적으로 식별된 화합물을 추가로 밸리데이션 할 수 있습니다.

결론

대사체학 연구는 정확한 질량 정보, 전체 스펙트럼 모드에서의 높은 감도, MS/MS 기능, EI와 CI 모드 간 간편한 전환 등 Agilent 7200 GC/Q-TOF의 다양한 기능을 활용할 수 있습니다. Deconvolution, 통계 분석, 자동 조각 분자식 주석 표기, 구조 규명 등의 다양한 Agilent MassHunter 및 Agilent Mass Profiler Professional 소프트웨어 기능을 사용해 모르핀에 민감한 쥐와 모르핀에 내성이 있는 쥐에서 농도가 변동하는 대사물질을 식별하고 확인할 수 있었습니다. GC/MS와 LC/MS 분석법을 모두 사용하여 대사체의 전체 구조를 더욱 완전하게 분석할 수 있었고, 응용 자료에 제시한 결과는 이전의 LC/MS 분석 결과와 일치합니다[3].

참고문헌

1. D. N. Juurlink and I. A. Dhalla, "Dependence and addiction during chronic opioid therapy", *J Med Toxicol* 8, 393-399 (2012).
2. W. Linq, L. Mooney, M. Hillhouse, "Prescription opioid abuse, pain and addiction: clinical issues and implications", *Drug Alcohol Rev* 3, 300-305. (2011).
3. D. Liang, G. Liao, J. Wang, J. Usuka, Y. Y. Guo, G. Peltz, J. D. Clark "A genetic analysis of opioid-induced hyperalgesia in mice", *Anesthesiology* 104, 1054-1062 (2006a).
4. S. B. Smith, C. L. Marker, C. Perry, G. Liao, S.G. Sotocinal, J. S. Austin, K. Melmed, J. D. Clark, G. Peltz, K. Wickman, J. S. Mogil, "Quantitative trait locus and computational mapping identifies Kcnj9 (GIRK3) as a candidate gene affecting analgesia from multiple drug classes", *Pharmacogenet Genomics* 18, 231-241 (2008).
5. J. Folch, M. Lees, G. H. Sloane Stanley, "A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues", *J Biol Chem.* 226, 497-509 (1957).

자세한 정보

이러한 데이터는 일반적인 결과를 나타냅니다. 애질런트 제품에 대한 더 자세한 정보를 알아보시려면 www.agilent.com/chem을 방문하십시오.

www.agilent.com/chem

애질런트는 이 문서에 포함된 오류나 이 문서의 제공, 이행 또는 사용과 관련하여 발생한 부수적인 또는 결과적인 손해에 대해 책임을 지지 않습니다.

이 발행물의 정보, 설명 및 사양은 사전 공지 없이 변경될 수 있습니다.

© Agilent Technologies, Inc. 2013
2013년 6월 25일, 한국에서 인쇄
5991-2481KO

서울시 용산구 한남대로 98, 일신빌딩 4층 우)04418
한국애질런트테크놀로지스(주) 생명과학/화학분석 사업부
고객지원센터 080-004-5090 www.agilent.co.kr



Agilent Technologies