

新一代串联飞行时间质谱仪及其创新技术

赵晓光¹ 杨松成¹ 马龙华²

(1 北京国家生物医学分析中心 北京 100850)

(2 北京布鲁克公司 北京 100081)

摘要 MALDI-TOF/TOF 串联飞行时间质谱仪是目前最佳的工业化高通量鉴定蛋白质的技术方法,它可以对存储在样品靶上的同一样品,数秒中就可以分别获得高灵敏度的多肽质量指纹图和多肽序列信息,提高蛋白质鉴定的通量和成功率。本文将结合工作实践,力争比较全面介绍 MALDI 串联飞行时间质谱仪的工作原理、仪器特点、创新技术和主要应用。

关键词 生物质谱 基质辅助激光解吸电离 飞行时间质谱仪 蛋白质组 MALDI TOF/TOF LIFT PROTEOMICS PIE/DE/PAN BRUKER UltroFlex

概述

随着 2001 年人类基因组这一庞大工程的提前完成,拉开了蛋白质组研究的序幕,科学家认为,基因之外蕴涵着更多的秘密,基因可能仅仅是一个目录单,而真正组成生物体的零件是蛋白质,这些蛋白正是制药商努力寻找的靶位,可以用于药物的设计,但是分析这些蛋白质的工作量巨大,同样需要类似基因组研究的大规模测序技术,近年来,蛋白质组学得以迅猛的发展的主要因素是生物质谱的发展与应用。

电泳分离后凝胶板上蛋白质质谱鉴定是最经典和广泛应用的蛋白质研究策略^[1],在蛋白质质谱两步快速鉴定法中,首选基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪(Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight,简称 MALDI-TOF-MS),因为它是唯一的快速、灵敏和通量筛选蛋白质的方法。但用 MALDI-TOF 获得的 PMF(肽质量指纹图)鉴定蛋白质过程中,由于受到蛋白纯化、测量精度、数据库的容量与误差、蛋白质酶切位点的多少和肽段质量兼容性等因素的影响,使得部分鉴定结果往往不是十分明确,特异性不高,成功率也只有占 50% 左右,其余的则需要用特异更好的方法去鉴定。故需要进行第二步质谱分析,采用电喷雾串联质谱获得多肽部分的序列进行数据库检索鉴定,序列匹配一向被认为是特异性最好的鉴定方法,即使对于一个相当大的蛋白质来说,5,6 个氨基酸残基的序列片段已具有很高的特异性。虽然利用 MALDI-TOF-MS 的 PSD(源后衰变裂解)技术可以获得多肽的序列信息,但是一些致命的缺点限制 PSD 技术的发展应用:(1)在线性和二阶反射器仪器中,通常需要 10

~18 次改变反射器电压,耗时 10~60min,才能得到一个完整的 PSD 数据;(2)在曲线型反射器仪器中,由于碎片离子大部分时间在反射器中飞行,因而降低碎片效率和增加未知干扰峰;(3)由于碎片离子减少动能,降低 MCP(微通道板)检测器的效率,因而减少小质量碎片离子的灵敏度。

在缺乏 MALDI-TOF/TOF-MS 技术的情况下,主要靠 nano ESIMS/MS(如 QTOF)获得多肽部分序列信息。发展 MALDI TOF/TOF-MS 非常重要,因为它是目前唯一可能的工业化高通量鉴定蛋白质的技术方法。2001 年世界上著名的质谱仪器生产公司,美国的 ABI 和 Bruker 公司,相继推出具有划时代意义的新一代质谱仪—MALDI-TOF/TOF-MS 串联飞行时间质谱仪,二者虽然原理不尽相同,各有专利保护,但却是异曲同工,殊途同归。它们克服 PSD 技术的致命缺陷,对存储在样品靶上的同一样品,数秒中就可以分别获得 PMF 和肽序列信息,其轰动的性能引起生命科学和质谱界的极大兴趣和关注,很快成为世界著名蛋白质实验室前沿研究工具。回顾 20 多年来生命科学的飞速发展,均得益于重大技术的突破,MALDI-TOF/TOF-MS 对蛋白质大规模分析筛选的优良性能,必将开启蛋白质研究的崭新发展时代。

BRUKER 公司是世界上知名的质谱仪器生产厂商,特别是其 FLEX 系列 MALDI-TOF-MS 产品全球市场份额首屈一指^[2],我中心于 2001 年和 2003 年分别引进 Bruker 公司 REFLEX III 研究级和 autoflex 高通量^[3]等国际顶尖的 MALDI-TOF 生物质谱仪,于国内首先建立蛋白质组研究技术平台,并取得许多卓有成效的成果^[4,5],2005 年我中心和科技部及北京市共建的“北京质谱开放平台”成为国家级

大型科学仪器中心,2007年中心又于国内首次引进BRUKER最新推出的UltraFlex III型MALDI-TOF/TOF串联飞行时间质谱仪,UltraFlex III集成BRUKER最新研究成果,是目前世界最好的MALDI串联飞行时间质谱之一。目前国内比较全面介绍MALDI串联飞行时间质谱的文章还不多,大部分侧重应用。本文将结合工作实践,以UltraFlex III为背景,力争全面介绍MALDI串联飞行时间质谱仪的工作原理、构造特点、创新技术和主要应用等。

1 仪器原理与工作模式

1.1 构造原理及其在蛋白质研究中的应用

UltraFlex III TOF/TOF-MS 主要由MALDI源和TOF飞行管质量分析器两部分组成^[6],离子线性飞行距离182cm,反射飞行距离320cm,所有光学部件沿离子轴水平排列,依次有MALDI离子源、CID (Collision Induced Decomposition/碰撞诱导解吸附)碰撞室、PCIS (Pre Cursor Ion Selector/前体离子选择器)、LIFT (Potential Lift/离子能量提升的简称)、PLMS (Post Lift Metastable Suppressor/LIFT后亚稳态离子抑制器)、二阶无网反射器、线性检测器和反射检测器等,整机还包括:由两个分子泵和一个机械泵等组成的高真空系统,由高压电源、2G高速ADC和嵌入计算机等组成的电子控制系统,基于Windows XP的flexcontrol 3.x软件控制系统等。图1为UltraFlex III光学结构图和在蛋白质组学中的应用。UltraFlex III不仅具有传统MALDI TOF-MS的所有功能,关键是采用专利的LIFT技术,可以在几秒中一次得到多肽的序列信息,从而提高蛋白质鉴定的通量与成功率。UltraFlex III具有的工作模式,以及每种模式应用的离子光学部件如下:

线性仪器:离子源+线性检测器

反射仪器:线性仪器+反射器+反射检测器

FAST/PSD仪器:反射仪器+PCIS

LIFT仪器:反射仪器+LID/CID+PCIS+LIFT Cell+PLMS

MALDI源是在激光解吸离子化技术上发展起来,将微量蛋白质与过量小分子基体的混合液体点到样品靶上,经加热或风吹烘干形成共结晶,放入离子源内,当激光照射到靶点上时,基质分子从激光脉冲中吸收能量,导致蛋白质分子电离和气化,

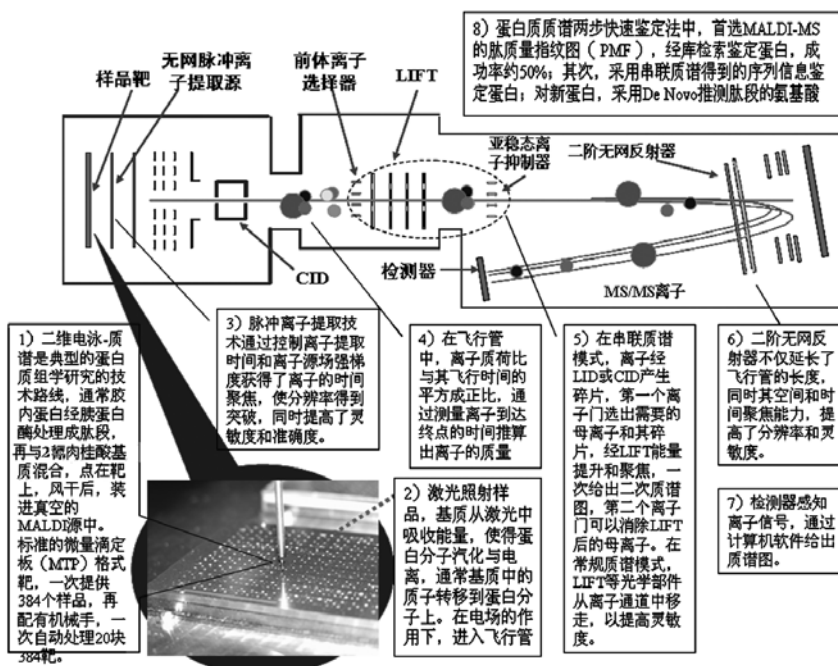


图1 UltraFlex III离子光学结构图和蛋白质组学中的应用

电离结果通常是基体的质子转移到蛋白质上,气化离子在电场作用下进入飞行管进行质量分离。

1.2 线性仪器

线性仪器主要包括离子源TOF飞行管和线性检测器,离子线性飞行距离182cm,质量范围 ≥ 350 KDa,分辨率 ≥ 6000 。激光照射靶点上,使蛋白质分子电离和气化,经PIE延时和高压电场加速,进入飞行管,经过一段时间飞行,打在线性检测器上。通过测量离子加速和撞击线性检测器上的时间,根据(1)式计算出离子的质量。

$$m/z = (2eU/L^2) t^2 \quad (1)$$

式中,e元素电荷 1.6×10^{-19} As(常量),U加速电压25000V (ultraflex通常),L漂移距离1.82m (ultraflex),t飞行时间 43.9×10^{-6} s(例子), $1Da = 1.66 \times 10^{-27}$ kg。

由于线性检测器的直线布局,除离子外,中性粒子也可以直接打在检测器上产生噪音。为避免中性粒子和过多的基质小分子离子撞击线性检测器,产生噪音和饱和效应,线性检测器增加门控选项,在检测过程中,先把检测器电压降低很短的时间,减小MCP微通道板的增益,待小分子基质过去后,再把电压恢复到正常值,当然这些过程都是由计算机软件 and 电子硬件自动完成的。除标配快速MCP线性检测器外,用户还可以选择由光电倍增管组成的HIMAS检测器,特别适合高分子聚合物分析。

1.3 反射仪器

MALDI-TOF 在蛋白质组研究中,反射模式是最常用的形式,提供蛋白分子量和多肽质量指纹图。由于反射器在不增加飞行管物理长度的情况下,有效延长离子飞行距离约 80%,因而提高分辨率。此外,由于布鲁克独特的二阶无网反射器设计和其空间和时间的聚焦能力,不仅补偿由于 MALDI 源离子初始化能量分散造成的分辨率降低问题,同时提高反射检测的灵敏度。为反射所有的离子,反射器上的高压应略高于离子源的加速电压。反射检测器由两块快速 MCP 串联组成,每一块 MCP 有数百万个细小通道,每一个通道都相当一个电子倍增器,小于一个纳秒的响应时间是分离打拿级电子倍增器的 10 倍,配合 2G 高速模拟数字采集器,提供 ≥ 25000 高分辨的质谱数据。反射检测器的位置和角度对分辨率和灵敏度具有一定的影响,UltroFlex III 进一步改进反射检测器机械结构,提供 MS 和 LIFT 两个位置(精密马达驱动自动控制)和精确定位的倾斜角度^[7],反射检测器没有必要在 MS 和 LIFT 两种模式中折中,使分辨率和灵敏度达到新的标准。传统 PIE 脉冲延时离子聚焦,只能在很小一段质量范围内,得到高分辨质谱数据,改进的 PAN 全景聚焦技术,通过调节 PIE 的波形,可以在很宽的质量范围内都得到高分辨的质谱数据。

1.4 FAST/PSD 仪器

FAST (Fragmentation Analysis and Structural TOF 碎片分析与组合)是 Bruker 传统 MALDI-TOF 仪器实现 PSD 的技术方法,其结构上,FAST/PSD 仪器仅在反射仪器的基础上增加一个前体离子选择器,或再加一个 CID。由于 PSD 离子裂解过程发生在飞行管的无场区,母离子与其子离子具有相同的速度,因而线性仪器看不到碎片离子,只有具有能量聚焦和筛选反射器的反射仪器才能实现 PSD 技术。由于 Bruker 二阶无网发射器一次只有 30% 的聚焦能力^[6],一次只能看到母离子和具有母离子 70% 动能的这一能量段离子碎片,只有不断降低反射器电压,才能检测到低能的离子碎片。一个完整的 PSD 数据,需要不断改变反射器电压,多次测量才能完成,通常需要 10~18 次改变反射器电压(从 21~0.7kV, 18 steps),耗时 10~60min,每次采集一段碎片数据,最后由软件粘在一起,得到一个完整的 PSD 数据。比较有网的线性反射器,二阶无网设计,减少离子在反射器里的驻留时间,增加无场区的长度,提高碎片裂解效率和减少噪音干扰。在蛋白质组研究中,一般每次选择一个多肽分子的 PSD 图谱,所以 FAST/PSD 仪器装备一个前体

离子选择器,实际是一个加偏转电压的离子门,当需要的离子通过时,偏转电压为零,使离子通过,其余时间偏转电压把离子滤掉。

1.5 LIFT 仪器

LIFT 是一个一次得到一个完整 MS/MS 数据的新技术,其结构上,主要在 FAST/PSD 仪器飞行管的 1/4 处增加一个 LIFT 装置^[8],就像两个飞行质谱串联,或者一个具有两个离子源的飞行质谱,把 LIFT 当作第二个离子源。在一个 8kV 加速电压作用下,离子在第一个飞行管中飞行,在激光诱导解离(Laser induced dissociation 简称 LID)或 CID 的作用下,产生离子碎片,由于源后裂解母离子与其子离子保持相同速度,前体离子选择器一次选择一个母离子和其子离子,经过 19kV LIFT 能量提升和加速后,反射器一次可以把全部离子聚焦到检测器上,几秒钟就可以得到一个完整 PSD 数据,而不必像传统 MALDI-TOF 那样,经过十几步,数十分钟才能得到一个完整 PSD 数据。为避免 LIFT 后亚稳态离子母离子的进一步裂解所产生的噪音,在 LIFT 和反射器之间增加一个 LIFT 后亚稳态离子抑制器,也是一个离子门,过滤前体离子,提高 LIFT 质谱数据的信噪比。

LIFT 是一个由四个电极线性排列构成三个单元的精密机械装置^[6,8],第一个为能量提升单元,第二个是脉冲延时引出聚焦单元,第三个为加速单元,第一和第二个电极并联保持同电位,LIFT 的核心是能量提升,整个工作周期分四个阶段完成(见图 2)。

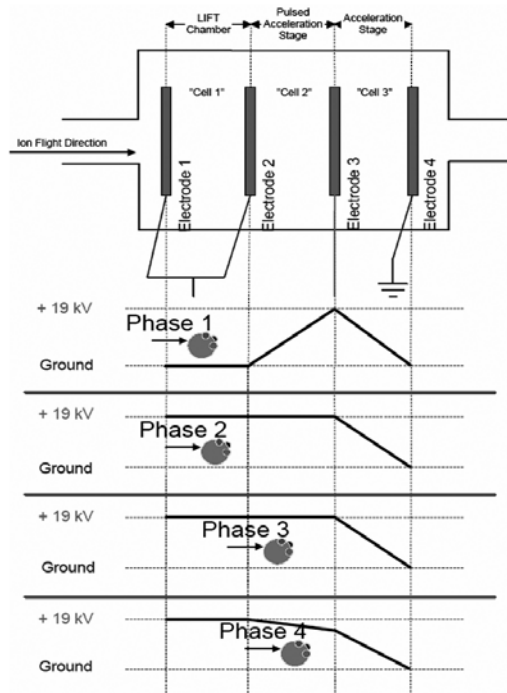


图 2 LIFT 结构及工作原理

第一阶段:离子进入第一单元;第二阶段:当离子全部进入能量提升单元后,第一和第二个电极电压由零上升到19kV,完成能量提升过程;第三阶段:由于第一和第二单元电压同为19kV,离子继续前进进入脉冲延时引出聚焦单元;第四阶段:第三个电极电压由19kV下降2~3kV,起到脉冲延时引出聚焦作用,此后,离子进入加速单元加速,加速后,飞向反射器。在第一个离子源得到8keV动能的母离子,经LIFT后,能量提升到27keV(8keV+19keV),而具有1/20母离子重量的碎片离子能量提升到19.4keV(8keV/20+19keV),碎片离子能量分布在母离子30%能量范围,而这一能量段恰好是二阶反射器的聚焦范围,一次就可将母离子和其子离子全部反射到检测器上,取得一个完整的MS/MS数据,相当于FAST/PSD仪器中,用一个反射电压,取得所有子离子的数据。LIFT的高能离子同时提高MCP检测器效率,脉冲延时引出聚焦提高MS/M分辨率和质量精度,UltraFlex III MS/MS灵敏度高达amol,分辨率 ≥ 5000 ,平均质量精度 ≤ 0.05 Da,一般取得一个LIFT数据,需要数百次激光照射和累积,UltraFlex III采用Smartbeam固体激光器,激光频率200Hz,几秒钟取得一个完整的MS/MS数据。

2 仪器特点与创新技术

2.1 专利LIFTTM技术

创新的LIFT是Bruker FLEX系列串联飞行质谱仪的技术核心,LIFT本身是一个精密的机械装置,其技术关键就是能量提升。应用LIFTTM技术可以高效灵敏地采集LID或CID的碎片离子,在5~20s内,就可获得高质量的MS/MS质谱数据(见图3)。UltraFlex III提供LID和CID两种离子裂解模式,Bruker首选LID^[9],主要是LID提供的数据简单清楚易于解析且不用碰撞气体,而CID则用于更精细研究,如新蛋白从头测序等,LID LIFT也成为Bruker MALDI TOF/TOF的经典代言词。Bruker LIFT套件历经1、2和3型三代改进^[7],最新的3型LIFT装置,包括更加精密的LIFT单元、新型的反射器、自动调节位置的检测器、改进的电子电路和flexcontroB X版操作软件等,MS灵敏度至少提高2倍,MS/MS灵敏度提高4倍,质量更宽和分辨率更高^[10]。

2.2 独有的PANTM全景宽域聚焦技术

1995年发明的PIE技术使MALDI-TOF的分辨率取得突破性进展,但PIE技术有个缺点,每次测量仅能在很小的质量范围(如500Da)内取得高分辨数

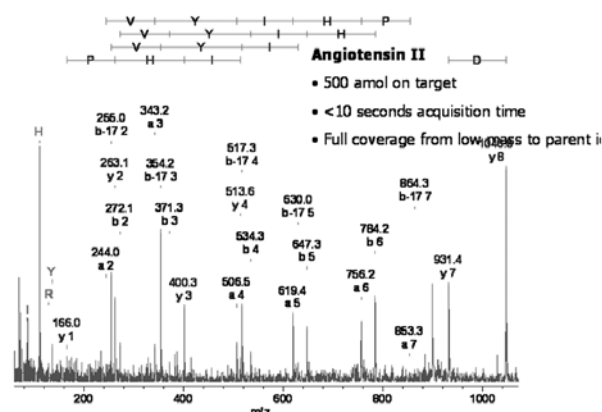


图3 采用LIFTM技术获得的高质量MS/MS质谱数据

据,在不同的质量范围拿到高分辨数据,必须不断改变PIE参数。经过持续不断的研究与实验^[11],2004年,Bruker在UltraFlex III TOF/TOF质谱仪采用一种叫PAN(Panoramic Technology)的全景宽域聚焦技术,可以使仪器在非常宽的质量范围(肽混合物分子质量范围700~6000Da)内,同时获得令人惊叹的分辨率,无需更多的调整和改变参数即可获得最佳的结果(见图4),这一技术的诀窍就是调节PIE的波形和延长PIE的时间^[7],正是这一小小的革新,突破传统PIE的局限,大大提高蛋白质鉴定的成功率。

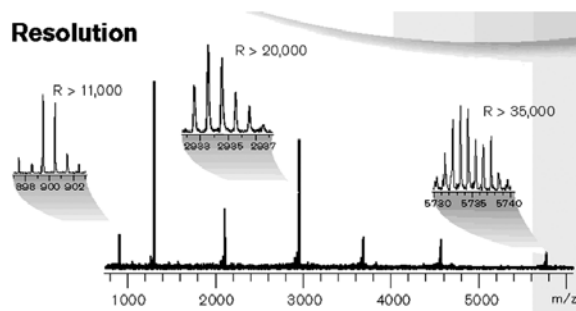


图4 PAN技术获得令人惊叹的全景高分辨数据

2.3 全新的smartbeamTM激光器

全新的smartbeam激光器改进传统Nd:YAG固体激光技术,激光频率可以在1~200Hz内任意调节,计算机控制的光点直径在10~80 μ m之间调节变焦,免维护寿命高达10亿次照射,完美地结合氮气激光众所周知的优越性能和全固态激光极高的稳定性,使得仪器的灵敏度、分辨率和扫描速度有大幅度的提高^[12],极大地扩展MALDI-TOF的应用领域,从通用蛋白组学到新兴MALDI成像技术等,smartbeam激光技术成为Bruker MALDI-TOF新的代言词,全新的smartbeam激光器的应用优势包括:可使用HCCA基质进行液滴蒸干法点样,性能丝毫无损;薄层法点样获得最高的灵敏度(见图5),靶上样品纯化得以实现;增加可选用的基质(如DHB和

SA) 的多样性; 最大化地增强线性工作模式下对蛋白质检测的性能; 比较氮气激光器, 扫描速度提高四倍, 这一点对高通量 LC-MALDI 应用具有非常重要的实际意义! smartbeam 是 MALDI 成像技术的最佳选择, 10 μm 激光扫描提供更详细的组织切片质谱成像信息, 可变的激光频率可以在灵敏度和扫描速度之间找到折中。

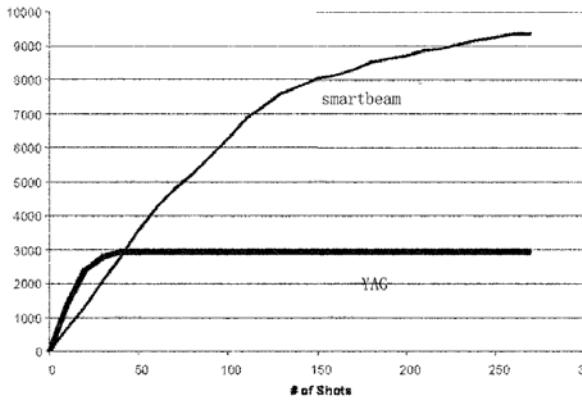


图5 BSA 酶解样品薄层制样在 PAC 靶上, 用恒功率激光照射, 测量 m/z 1479.8 信号强度

2.4 HPCTM 高精度度校正技术

HPC (High Precision Polynomial Calibration) 是高精度多项式校正的英文缩写, 采用新校正算法的 HPC 校正技术, 可以在多肽分子质量范围 (700 ~ 4000 Da), 获得高精度度的质谱数据, 特别是在做 PMF 能大幅度的提高得分率, 采用 HPC 技术在整个多肽分子质量范围得到的平均误差为 3.5 ppm 的高精度质谱数据 (见图 6)。

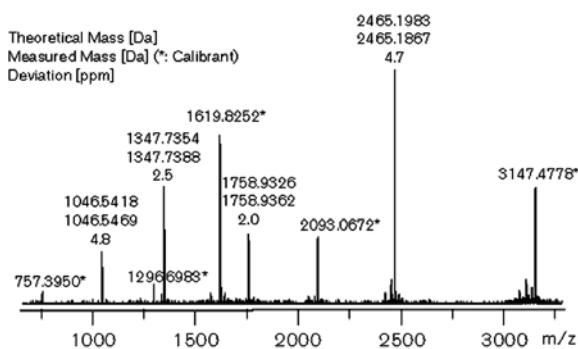


图6 采用 HPCTM 技术获得的高精度度的质谱数据

2.5 SourceShowerTM 简易的离子源清洗技术

MALDI-TOF 在蛋白质组鉴定应用中, 平均激光照射 50 ~ 200 次, 才能累加一个高信噪比的 MS 图谱, 在 MS/MS 模式下, 更需要平均照射 300 ~ 600 次, 才能得到一个串联谱图。大量的样品涌入离子源, 导致离子源污染, 使质谱图变形, 由于离子源工作在高电压状态, 离子源污染还可能产生高压打火或拉弧, 导致离子源或仪器损坏。以前, 每次洗源都

需要放掉离子源真空和打开离子源清洗, 既费事又耗时, 采用 SourceShower 技术不用打开离子源, 就可以轻松清洗离子源的加速板和接地板, 其关键是采用一块清洗靶 (见图 7), 清洗靶的几何尺寸与 384MTP 样品靶一样, 内部放清洗液, 中心部位有一个小孔作为清洗液的出口, 洗源时, 就像放样品靶一样, 将清洗靶放入离子源, 清洗液在高真空的作用下喷射, 在软件控制下, 离子轻松享受“超声浴”。



图7 清洗靶

2.6 二阶无网离子反射器

离子反射器和 PIE 技术是提高 MALDI-TOF 质谱仪分辨率的关键技术, 离子反射器不仅延长离子在飞行管中的飞行距离 (约延长 2/3), 更关键的是其能量聚焦功能可以有效地补偿由于 MALDI 源离子初始化能量分散造成的分辨率降低问题。其主要原理: 初始化能量不同的相同离子, 到达反射器后, 动能大“刺”得深, 动能小“刺”得浅, 反射到检测器即可实现时间聚焦。结合 PIE 和离子反射器技术, UltraFlex III 可以获得大于 25000 的分辨率。多数 MALDI-TOF 为改善离子聚焦, 采用有网反射器结构, 其副作用是降低灵敏度和检测敏感生物分子时易于产生碎片。Bruker 通过改进技术, 应用专利的二阶无网无轴离子反射器 (Bruker 离子透镜也采用无网结构), 实现离子时间、空间双聚焦, 因而具有更高的灵敏度。

3 主要技术指标与实测结果

Bruker UltraFlex III MALDI TOF/TOF 主要技术指标与实测结果:

飞行管设计: Source1-LID /CID-TOF1-LIFT Cell-Source2-TOF2 设计方式

飞行管长度: 线性模式飞行距离 ≥ 182 cm, 反射模式飞行距离 ≥ 320 cm

Smartbeam 固体激光器:1~200Hz 频率可调,10~80μm 光点直径可调,寿命 10 亿次照射

数据采集器 (Digitizer) 频率:2G		
分辨率	指标	实测
线性分辨率	≥6000 (m/z = 2465)	7129
反射分辨率	≥25000 (m/z = 3147)	29819
TOF/TOF	≥4500 (m/z = 1441)	5582
TIS ≥750		
灵敏度	指标	实测
线性灵敏度	:250 amol-20:1-Glu-Fib	44 :1
反射灵敏度	:250 amol-100:1-Glu-Fib	123 :1
TOF/TOF 灵敏度	:250 amol-10:1-Glu-Fib	13 :1

质量准确度	指标	实测
线性	:15ppm /内标,40ppm /外标;5.9ppm /内标,10.4ppm /外标	
反射	:3ppm /内标,15ppm /外标;2 ppm /内标,10.1ppm /外标	
TOF/TOF	:≤0.05 Da-(Fragment) 0.015 Da	

4 应用

装备 smartbeam 激光器的 UltraFlex III 串联飞行质谱仪提高运行速度和扩展应用范围,图 8 展示 UltraFlex III 的重点应用。在双向电泳和 UltraFlex III 的组合中,对存储在样品靶上的同一样品,数秒中就可以分别获得 PMF 和多肽序列信息,获得更为详尽的蛋白质鉴定结果,提高蛋白质大规模筛选的成功率。在 LC-UltraFlex III 技术路线中,高速的 smartbeam 激光器、灵敏的 AnchorChip 样品靶和 WARP-LC 软件提供一条明智的 LC-MALDI 的技术路线,低丰度蛋白质可在 MALDI-TOF/TOF-MS 技术下有效地被鉴定和表征。例外还可以通过和 LC-ESI-MS/MS 数据的结合,充分利用这两种不同离子化方法在同一实验中所带来的互补信息,提供全新水平的认识。在分子成像技术中,10 μm 激光光束还原成图像,1~200Hz 扫描获得最高灵敏度。应用

Bruker Biotype 细菌数据库快速检索的软件,它可以对 UltraFlex III 数据进行快速的数据库检索并准确的告之结果。用户还可根据自己的需要来扩充和建立自己的细菌数据库。结合先进的磁珠蛋白质芯片技术和分析软件,可以高效生物样品中的多肽和蛋白生物标记物。

5 结语

蛋白质组研究中所必须的高通、大规模筛选分析方法,为 MALDI-TOF 生物质谱施展才华提供一个舞台,创新的 UltraFlex III 型 MALDI TOF/TOF 串联飞行时间质谱仪集成 BRUKER 最新研究成果,其出色的高灵敏度、高特异性和工业化大规模蛋白质筛选能力,必将开启蛋白质研究的崭新发展时代。

参考文献

- 1 杨松成,蛋白质组学中的有机质谱,现代科学仪器,2000,(5):9~15
- 2 The Laboratory Life Science and Analytical Instrumentation Industry Market Forecast 2004~2008, SDI's Global Assessment Report, 8th Edition
- 3 赵晓光,薛燕,刘炳玉. MALDI-TOF 质谱仪关键技术及进展,现代仪器,2003,(4):17~20
- 4 Bao-Feng Jin, Kun He, Hong-Xia Wang, Xue-Min Zhang, et al, Proteomics Analysis Reveals Insight into the Mechanism of H-Ras Mediated Transformation, Journal of Proteome Research, 2006, 5(10):2815~23
- 5 Jin-wei Cui, Wei-hua Li, Jie Wang, Xue-Min Zhang, et al, Proteomics-based Identification of Human Acute Leukemia Antigen That Induce Humoral Immune Response, Molecular & Cellular Proteomics, 2005, 4:1718~1724
- 6 ultraflex (tm) TOF/TOF Operator Manual, Bruker
- 7 Basic Training Flex Ion Optic, Bruker
- 8 User's Guide to LIFT-MS/MS on the ULTRAFLEX, Bruker
- 9 Marcus Macht, Amdt A spenger, and Soren-O liver Deininger, Comparison of LID and high energy CID of Peptides in MALDI-TOF/TOF, Application Notes (# MT-70-flex series), 2004
- 10 Comparison of LIFT I and LIFT II on the ultraflex TOF/TOF, Technical Notes # 006, Bruker Daltonik GmbH
- 11 Amin E. Holle and Jochen Franzen, Pulsed Ion Extraction for MALDI-TOF with Constant Peak-Width over the Complete Mass Range, A S M S 2001
- 12 Amin Holle, Ralf Ketterlinus, Innovative smartbeam laser technology enhances MALDI-TOF based proteomics applications, Technical Notes # 012, Bruker Daltonik GmbH, 2005

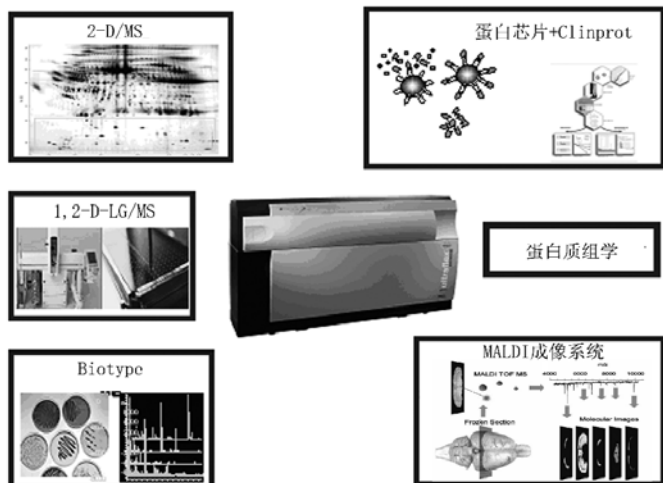


图 8 最新 UltraFlex III 的重点应用

(上转第 5 页)

- 29 邢小鹏,田志新,刘鹏等 用于团簇研究的激光反射式飞行时间质谱仪,化学物理学报,2002, 15(2): 83~87
- 30 郭长娟,黄正旭,高伟等 大气压离子源真空接口的研制及其对电喷雾源飞行时间质谱仪性能的影响,分析仪器,2007, 2:17~21
- 31 黄正旭,郭长娟,高伟等 大气压基体辅助激光解析离子源发展及其应用,光谱学与光谱分析,已接收
- 32 穗科鉴字2007第06号,2007 01 31
- 33 周振 科创参加第八届中国国际工业博览会(展出国内首台气质联用仪), <http://www.instrument.com.cn/netshow/SH100661/news.asp?NewsID=5199>, 2006
- 34 杨芑原 中国首台国产 LC-TOFMS 9月28日在上海通过验收, <http://www.instrument.com.cn/news/2006/012713.shtml>, 2006
- 35 贾韦韬,徐国宾,姚均等 高效液相色谱检测器-高分辨飞行时间质谱仪的研制,质谱学报,2006,27(3): 129~134
- 36 Burlingame A L, Boyd R K, Gaskell S J Mass Spectrometry Anal Chem, 1998, 70:647R~716R
- 37 Fenn J B et al Proc 36th Ann Conf Am Soc MS, San Francisco, Je 1988, 773:5~10

The development and status of domestic time-of-flight mass spectrometer

Guo Changjuan Huang Zhengxu Chen Huayong Zhou Zhen
(Guangzhou Institute of Geochemistry Chinese Academy of Sciences,
State Key Laboratory of Organic Geochemistry, Guangzhou 510640)

Abstract This paper briefly introduces the principle and the development history of Time-of-Flight Mass Spectrometer, and entirely summarizes the status of internal researches on devising Time-of-Flight Mass Spectrometer in the recent 20 years. At last unifies the domestic situation, in order to meet different requirements, the development of Time-of-Flight Mass Spectrometer is mainly in two directions. One is to develop highly sensitive and sophisticated instruments with superhigh resolving power, the other is to develop compact benchtop instruments.

Key words Time-of-flight mass spectrometer Mass analyzer Linear Reflecting Orthogonal injection

(下接第8页)

Advances of in vivo stem cell tracking with molecular imaging

Zhu Zhaohui

(PET Center of Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing, 100730)

Abstract Stem cell therapy is a hot topic of current medical research. By ex vivo expansion and in vivo transplantation, stem cells can be taken as a regenerative "pharmaceutical", and hold promise to treat various diseases with tissue damage or cell loss, such as cardiovascular disease, diabetes mellitus, and some brain diseases. Molecular imaging, including radionuclide imaging, magnetic resonance imaging, and optical imaging, has been playing an important role in monitoring and evaluating stem cell therapy. The tracking strategies, such as direct labeling of stem cells, reporter gene techniques, and functional characterization of targets, can help to reveal the distribution, homing, and destiny of stem cells in vivo, and evaluate the resumed function of target organs or tissues. In this article, we reviewed the new advances of the field, and discussed the advantages and weakness of related techniques.

Key words Stem cell In vivo tracking Radionuclide imaging Magnetic resonance imaging Optical imaging

(下接第14页)

New generation MALDI TOF/TOF-MS and its innovated techniques

Zhao Xiaoguang¹ Yang Songcheng¹ Ma Longhua²

(1 National Center of Biomedical Analysis, Beijing 100850 China)

(2 Longhua Ma Bruker Beijing 100081 China)

Abstract MALDI-TOF/TOF mass spectrometer is one of the best tool for proteomic research. This instrument can get high quality PMF and peptide sequence information in a only few seconds. Hence the instrument can increase throughput and success ratio for protein identification. In this paper, the theory, new technology and application of MALDI TOF/TOF-MS was discussed based on our experience.

Key words Bio mass spectrometer MALDI TOF/TOF LIFT PROTEOMICS PIE PAN Bruker Ultraflex