
МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ДЛЯ БИОТЕХНОЛОГИИ.

ПРИБОРЫ

УДК 621.384.668.8: 537.534.1/. 8

© А. Н. Веренчиков

**КОНЦЕПЦИЯ МНОГООТРАЖАТЕЛЬНОГО
МАСС-СПЕКТРОМЕТРА С НЕПРЕРЫВНЫМ
ИСТОЧНИКОМ ИОНОВ**

В работе рассмотрены различные способы стыковки многоотражательных масс-анализаторов с непрерывными источниками ионов. Для конверсии ионного пучка в импульсные пакеты применен метод ортогонального ввода и метод накопления ионов в радиочастотной ловушке. Представлены первые результаты по испытанию таких приборов. Статья предваряет работы сборника по отдельным аспектам проблемы и содержит их краткий обзор.

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие времяпролетная масс-спектрометрия получила широкое распространение [1–3]. Времяпролетные масс-спектрометры (ВПМС) составляют около трети общего парка масс-спектрометрических приборов. По оценкам компании Frost and Sullivan [4] наиболее широко распространены ВПМС-приборы с лазерным источником MALDI-TOF, тандемы ВПМС с квадрупольным фильтром Q-TOF и приборы с ортогональным ускорением с источниками ионов "электроспрей" ESI-TOF и с электронным ударом GC-TOF.

Успех ВПМС обусловлен такими их фундаментальными особенностями, как неограниченный диапазон масс, высокая точность измерения массы на уровне единиц на миллион (ppm) и, что особенно важно, параллельный анализ, т. е. анализ ионов всех масс за один выстрел ионного источника. Как следствие, ВПМС избегает потерь ионов и времени, связанных со сканированием, типичных, например, для статических и квадрупольных масс-спектрометров. Таким образом, ВПМС по своим фундаментальным принципам имеет преимущество в чувствительности и скорости анализа. Скорость записи спектров в полном диапазоне масс составляет доли миллисекунды, а рабочий цикл ВПМС — от 10 до 100 %. Эти свойства особенно ценны для прямой стыковки масс-спектрометрии со скоростными методами разделения — многоступенчатой газовой хроматографией, капиллярным электрофорезом и хроматографией ультравысокого давления.

Принципы времяпролетного анализа впервые описаны в конце 40-х гг. в работах Камерона и Эггерса [5], где предлагался статический линейный анализатор с импульсной ионизацией электронным ударом. Прибор был компактным и дешевым,

однако обладал очень низкой разрешающей способностью порядка 50. В середине 50-х сотрудники фирмы Бендикс Виллей и МакЛарен [6] значительно улучшили линейный ВПМА введением многоступенчатого и задержанного ускорения и экспериментально продемонстрировали разрешающую способность порядка $R = 500$. Существенно более эффективное решение — компенсация скоростного разброса в электростатическом зеркале было предложено в теоретической работе Алиханова [7], а позднее развито и экспериментально продемонстрировано в работах Мамырина [8–12]. Группа Б.А. Мамырина экспериментально продемонстрировала разрешающую способность порядка 5000, что впоследствии открыло широкую дорогу времяпролетной технологии. Сегодня подавляющее большинство времяпролетных приборов использует ионные зеркала, и в лучших образцах достигается $R = 20\,000$ – $30\,000$ и массовая точность порядка единиц ppm [13–16]. Компенсация скоростного разброса возможна также в электростатических секторных полях [17–18]. Секторные поля позволяют оперировать с ионными пучками более высоких энергий, однако в остальном значительно уступают зеркалам, как показано в аналитическом обзоре [19] в настоящем сборнике.

В последнее время значительные усилия направлены на развитие многооборотных ВПМС с высокой разрешающей способностью, существенно выше 30 000 и массовой точностью порядка 1 ppm. Комбинация МС высокого разрешения с недавно появившейся жидкостной хроматографией (ХЖ) ультравысокого давления (UPLC) с высокой степенью разделения (до тысячи фракций) позволило бы анализировать смеси, содержащие миллионы компонент в рамках единичного ХЖ-МС анализа. Высокая массовая точность в сочетании с индексом времени удержания в ХЖ открывала бы путь к идентификации компонент слож-

ных смесей без проведения тандемного (МС-МС)-анализа. Такого рода анализы чрезвычайно важны, например, для работы с комбинаторными библиотеками в фармацевтике, для анализа биологических функций генов и протеинов на основе количественного анализа экспрессии протеинов, а также для обнаружения и последующего детектирования маркеров болезней на основе измерений профилей малых молекул — метаболитов.

Разрешающая способность многоотражательных анализаторов увеличивается благодаря значительному удлинению ионной траектории, что позволяет уменьшить влияние временного разброса ионного пакета, сформированного в источнике ионов [20–22]. Вкратце, наибольший вклад в уширение пучка, как правило, вносит так называемое время разворота (turn-around time) $\Delta T_v = \Delta V / A$, определяемое начальным скоростным разбросом ΔV ионного облака до ускорения и ускорением A в электрическом поле напряженностью E : $A = qE/m$. Начальный пространственный разброс ΔX при этом приводит к уширению энергетического распределения $\Delta \varepsilon$ после ускорения как $\Delta \varepsilon = \Delta X q E$. Напряженность поля выбирается так, чтобы максимально снизить время разворота и при этом не превысить энергетическую толерантность ВПМА. Оба учтенных фактора ограничивают разрешающую способность ВПМА, которую можно представить в виде

$$R = \frac{LV}{\Delta X \Delta V} \frac{\Delta \varepsilon}{4\varepsilon} = \frac{1}{4} \frac{\Phi}{\Delta \Phi} \frac{\Delta \varepsilon}{\varepsilon}, \quad (1)$$

где $\Phi = LV$ — фазовое пространство анализатора, определяемое как произведение эффективной длины ионной траектории L и скорости пролета V в дрейфовом пространстве, связанные через время пролета как $L = VT$; $\Delta \varepsilon / \varepsilon$ — энергетическая толерантность анализатора для достижения желаемого уровня разрешения R (слабая функция от R); $\Delta \Phi$ — фазовое пространство пучка.

Большинство из резервов повышения разрешающей способности R времяпролетных масс-спектрометров были использованы ранее. Мамырин с сотрудниками улучшили R за счет введения ионного зеркала, создающего времяпролетную фокусировку по энергии [8–12] и тем самым повышающего энергетическую толерантность прибора $\Delta \varepsilon / \varepsilon$. В работах [23, 24] фазовое пространство пучка $\Delta \Phi$ уменьшается за счет предварительного газового охлаждения ионного пучка, а также при отсекании части пучка перед ортогональным ускорителем. В соответствии с формулой (1) увеличение фазового пространства анализатора Φ является третьим существенным и пока еще мало использованным резервом. Значительное удлинение пути пролета до десятков и сотен метров при

разумных размерах прибора стало возможным за счет "складывания" ионной траектории.

Многооборотные ВПМА позволяют достичь рекордной для ВПМА разрешающей способности до 350 000 [25] при замыкании ионной траектории в циклы (рис. 1, а). Однако такая схема существенно сужает анализируемый диапазон масс. В [26] предложено размыкание траектории в спираль. Секторные поля воспроизведены в цилиндрическом дефлекторе со спирально уложенными пластинами Мацуды. Невзирая на конструктивно сложное решение, разрешающая способность многоотражательного прибора — порядка 35 000 оказалась лишь слегка выше по сравнению с лучшими однопроходными ВПМА, в которых достигалась разрешающая способность порядка 25 000 [16].

В более ранней работе группы Якушева [27] была предложена альтернативная схема многоотражательного анализатора, основанная на планарных бессеточных зеркалах, с зигзагообразной ионной траекторией, что позволяет не замыкать ионные траектории в циклы и, таким образом, сохранить полный диапазон анализируемых масс (рис. 1, б). Планарная схема была усовершенствована нами в ИАН РАН за счет уменьшения аберрации зеркал и введения системы периодических линз в бесполовое пространство. Описание конфигурации усовершенствованного планарного анализатора и первых экспериментов с использованием тестового ионного источника приведены в работах [20–22, 28–33]. В последующем наши усилия были направлены на стыковку многоотражательного планарного времяпролетного анализатора (МОП ВПМА) с непрерывным источником

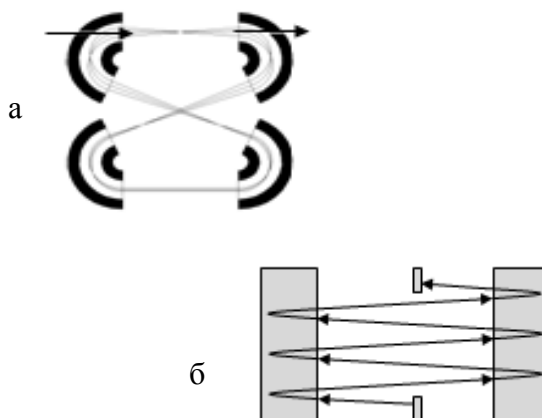


Рис. 1. Схема многооборотного прибора [26] с замкнутыми траекториями (а) и схема планарного многоотражательного прибора группы Якушева [27] (б)

ионов типа электроспрей. Используя различные типы импульсных конвертеров, нам удалось получить ионные пакеты биоорганических молекул с интенсивностями в диапазоне от единиц до десятков тысяч ионов на выстрел. Эксперименты показали, что разрешающая способность МОП ВПМА с источником ионов "электроспрей" достигает не менее 100 000. Результаты исследований МОП ВПМА с непрерывным источником ионов представлены в статьях этого сборника. Настоящая статья дает общую концепцию сочетания многопроходного анализатора с непрерывным источником ионов и содержит краткий обзор наших работ по отдельным аспектам указанной проблемы.

МНОГООТРАЖАТЕЛЬНЫЙ ПЛАНАРНЫЙ ВРЕМЯПРОЛЕТНЫЙ МАСС-АНАЛИЗАТОР

Ионно-оптическая схема масс-анализатора

Схема многоотражательного планарного времяпролетного масс-анализатора (МОП ВПМА) с периодическими линзами изображена на рис. 2. Ионы вводятся в анализатор под малым углом к оси X, дрейфуют вдоль оси Z и периодически отражаются в направлении оси X. Периодические линзы навязывают ионам шаг периода и предотвращают распыление пучка вдоль оси Z [34, 35]. Зеркала оптимизированы для временной и пространственной фокусировки и стабильного удержания ионного пучка вдоль оси Y.

При разумных размерах МОП ВПМА длина пролета в одном направлении оси Z остается ограниченной, например порядка 10 м, и вклад временного разброса в ионном источнике Δt_0 остается доминирующим. Система планарных линз, однако, позволяет организовать многопроходные траектории за счет поворота ионов в крайних линзах. Поворот траекторий приводит к наклону временного фронта и к временной аберрации первого порядка.

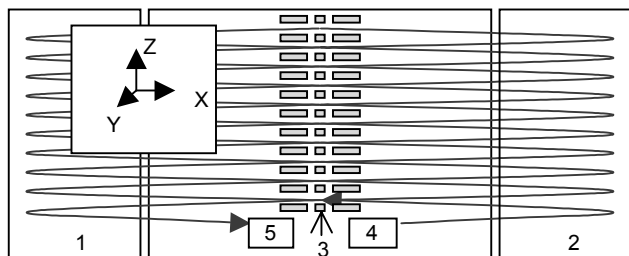


Рис. 2. Схема МОП ВПМА с периодическими линзами без замыкания траектории и с сохранением полного диапазона масс. 1, 2 — ионные зеркала; 3 — блок линз; 4 — ионный источник; 5 — детектор

Однако при малом наклоне траектории (например, $\alpha = 1^\circ = 16$ мрад) и ширине пучка (например, $\Delta z = 2$ мм) это соответствует пространственному уширению пучка лишь на 40 мкм на полувысоте. При длине прохода 10 м в одном направлении (20 м в двух направлениях) сам поворот ограничивает разрешающую способность лишь на уровне 240 000.

Как показано на рис. 2, в основном режиме прохода ионами анализатора устроен статический поворот траектории в последней линзе анализатора, который удваивает длину траектории до 20 м и повышает разрешающую способность. При этом массовый диапазон остается полным. Использование после прохождения ионами всего анализатора импульсного поворота в первой линзе для возврата ионов в анализатор еще раз позволяет удвоить траекторию до длины порядка 40 м. Легко убедиться, что в этом случае диапазон времен пролета сужается до $T_{\max}/T_{\min} = 2$ и диапазон масс до $M_{\max}/M_{\min} = 4$. Такой массовый диапазон представляется приемлемым, например, для задач протеомики. Возврат ионов в анализатор можно повторять многократно. Режимы многократного зацикливания ионов в анализаторе использовались нами для исследования предельной разрешающей способности анализатора.

Ионно-оптическая схема анализатора построена так, чтобы обеспечить высокую ионную трансмиссию через анализатор. Во избежание многократных ионных потерь ионные зеркала выполнены бессточными. Полевая структура ионных зеркал оптимизирована, и они обеспечивают устойчивое пространственное удержание пучка ионов в плоскости XY после большого числа отражений. Долговременная устойчивость движения пучка в направлении дрейфа Z достигается благодаря прохождению пучка через периодические линзы в бесполовом промежутке.

В наших работах [34, 35] обоснована как линейная, так и нелинейная устойчивость ионного движения при прохождении через периодические электростатические полевые структуры. Показано, что амплитуда отклонений от центральной траектории ограничена, невзирая на накопление таких отклонений на ранних стадиях. Также показано, что за счет малых нелинейных эффектов (абберации высоких порядков) можно создать электростатические поля с резонансными свойствами, когда траектории воспроизводятся на бесконечном количестве циклов, несмотря на малые отклонения полей от идеальной настройки. Так, например, точка фокусировки пучка в плоскости симметрии между зеркалами может испытывать периодические отклонения от периода к периоду, при этом продолжая блуждать в малой окрестности вблизи плоскости симметрии.

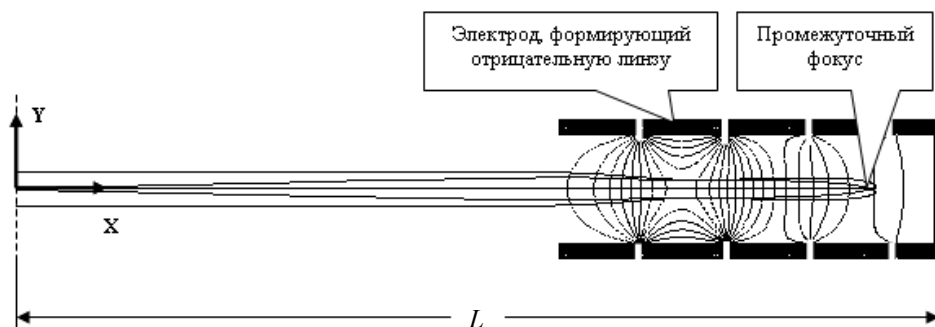


Рис. 3. Электроды зеркала МОП ВПМА и геометрическая фокусировка ионного пучка типа "параллель—точка" и "точка—параллель"

Теоретически трансмиссия составляет 100 % для ионов в рамках аксептанса анализатора. Сразу заметим, что для достижения высокой разрешающей способности фазовый размер пучка (эмиттанс) должен быть уменьшен по сравнению с аксептансом прибора. Для типичного МОП ВП масс-анализатора с базовым размером между отражателями зеркал, равным $L = 0.5$ м, теоретический аксептанс прибора составляет приблизительно:

- $5 \text{ мм} \times 1^\circ$ в направлении дрейфа Z ;
- $15 \text{ мм} \times 2^\circ$ в вертикальном направлении Y ;
- энергетический разброс до 20 %.

Схема оптимизирована для достижения высокой степени изохронности как по энергетическому, так и по пространственному разбросу в ионном пучке. Зеркала построены по принципу Вольника — сильная линза на выходе зеркала позволяет получить пространственную фокусировку ионного пучка. Наилучшая устойчивость траекторий в зеркалах достигается при фокусировке типа "параллель—точка" после одного отражения от зеркала [20–22]. В силу симметрии системы одновременно достигается и фокусировка типа "точка—параллель". Остальные электроды зеркала формируют неоднородную полевую структуру, тормозящую ионы, причем напряженность электростатического поля вдоль траектории иона спадает при его движении по направлению к точке поворота. Такая структура поля позволяет обеспечить временную фокусировку третьего порядка по отношению к вариации ионной энергии.

В нашей схеме выбрана четырехэлектродная конфигурация зеркал (рис. 3). Такое число электродов позволяет достичь разумного компромисса между простотой и ионно-оптическими свойствами зеркал. Оптимизируя потенциалы и расстояние между зеркалами, удается достичь нескольких условий одновременно:

- фокусировки типа "параллель—точка";

- пространственной изохронности второго порядка $d^2t/dy^2 = 0$;
- изохронности по энергии до третьего порядка $dt/d\varepsilon = d^2t/d\varepsilon^2 = d^3t/d\varepsilon^3 = 0$.

Как показано в наших работах [20–22], при достижении указанных условий, благодаря симметрии системы, а также учитывая соотношения симплектичности удается, во-первых, достичь пространственной фокусировки и устойчивого удержания пучка и, во-вторых, скомпенсировать времяпролетные aberrации второго порядка в направлении Y включая угловую и смешанную координатно-угловую aberrации.

Оставшиеся ненулевые aberrации растут пропорционально количеству оборотов пучка в анализаторе и определяют предел его достижимой разрешающей способности. Основными источниками временного разброса остаются следующие aberrации:

- aberrации второго порядка времени пролета относительно координаты и угла в плоскости зигзагообразного движения, вносимые двумерными линзами в бесполеовом пространстве;
- смешанные хроматически-геометрические aberrации третьего порядка, вносимые зеркалами, и
- хроматическая aberrация четвертого порядка $d^4t/d\varepsilon^4$.

Как показывает расчет, основным лимитирующим фактором являются первые из перечисленных aberrаций, вносимые двумерными линзами. Из-за этих aberrаций ширина пучка в направлении дрейфа ограничена несколькими миллиметрами, а угловой разброс направлений траекторий — десятками градусов. Вертикальные размер и угол в направлении Y менее критичны. Наименее критичен энергетический разброс: он может достигать 7–10 %, при этом не ограничивая разрешающую способность на уровне нескольких сот тысяч.

В соответствии с расчетами предложенная нами схема с комбинацией ионных зеркал и периодических линзовых элементов позволяет устойчиво удерживать ионный пучок (теоретически со 100 % трансмиссией) и достигать высокую разрешающую способность в несколько сот тысяч при сравнительно большом аксептансе анализатора, равном примерно:

- $2 \text{ мм} \times 0.5^\circ$ в направлении дрейфа Z;
- $10 \text{ мм} \times 1^\circ$ в вертикальном направлении Y;
- при энергетическом разбросе до 7 %.

Первые исследования МОП ВПМА

В работах нашей группы в предыдущие годы [21–22, 28–33] были проверены основные принципы работы многоотражательного планарного анализатора. Первый большой массив данных получен с использованием модельного источника — цезиевой ионной пушки [36]. Такой источник формирует длительные (50–100 нс) ионные пакеты, однако узконаправленные, т. е. с малым пространственным, угловым и энергетическим эмиттансом. Высокая временная стабильность источника чрезвычайно удобна для исследований ионной трансмиссии.

Эксперименты показали высокую ионную трансмиссию через анализатор и устойчивое удержание ионов в анализаторе (см. рис. 4). После быстрой отсечки расходящейся части пучка последующие ионные потери снижались до единиц процентов за полный проход анализатора с 20-кратным отражением в зеркалах. Ионные потери ассоциированы преимущественно с рассеянием ионов на газе. При давлении порядка 10^{-7} Торр длина свободного пробега цезиевых ионов составляла единицы километров, что позволяло проводить эксперименты с длительным удержанием ионного пучка. Устойчивое удержание ионного пакета наблюдалось даже при замыкании траектории и достижении длины траектории в десятках километров [33]. Устойчивое и долговременное (до 50 мс) удержание достигалось в том числе и при рекордно низких энергиях ионов в десятки электрон-вольт (10–20 эВ), где, казалось бы, должны быть сильны возмущения за счет шумов электроники и ощутима зарядка поверхностей ионным пучком. Экспериментально подтверждена устойчивость движения к электростатическим возмущениям. Показано, что ионное движение остается устойчивым до определенного порога отклоняющих напряжений в периодических линзах. Это соответствует модели захвата пучка в периодических фокусирующих системах. Окно устойчивости к отклоняющим напряжениям остается неизменным на большом количестве отражений в несколько тысяч циклов. Устойчивое удержание ионов подтвер-

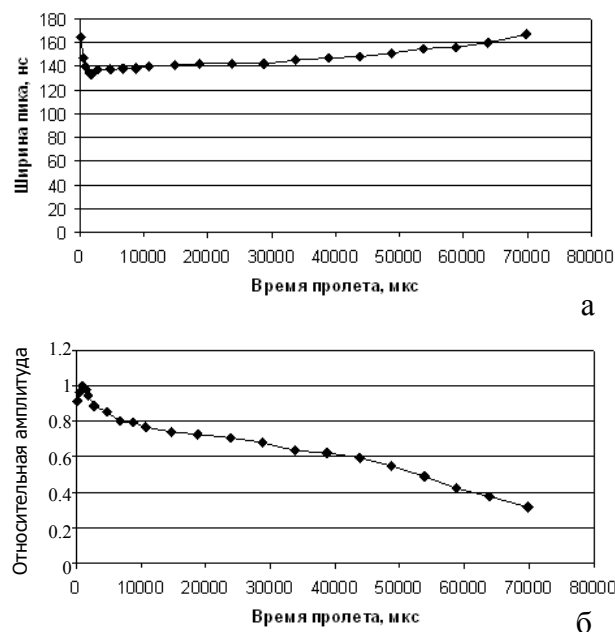


Рис. 4. Зависимость длительности (а) и амплитуды (б) ионного пучка на детекторе МОП ВПМС от времени пролета ионов Cs⁺ при энергии 100 эВ

ждается и в наших последних работах с источником ионов "электроспрей", описанных в настоящем сборнике.

Эксперименты подтвердили третий порядок времяпролетной фокусировки по энергии. Таким образом, показано, что в МОП ВПМА улучшается энергетическая толерантность ВПМА и в соответствии с формулой (1) повышается разрешающая способность ВПМА. Низкие времяпролетные aberrации анализатора, в том числе и по пространственным переменным, подтверждены демонстрацией высокой разрешающей способности — более 200 000 в режиме многократного закливания ионных траекторий при длинах пролета до 700 м. Разрешающая способность более 100 000 была зарегистрирована и в режиме чрезвычайно низкой интенсивности ионного пучка — в среднем менее одного иона на выстрел. Оптимизация в таком режиме сильно осложнена медленным накоплением сигнала, постепенным дрейфом электроники за десятки минут.

В отдельной серии экспериментов при более высоких энергиях ионов (порядка 1 кэВ) [33] была продемонстрирована разрешающая способность более 1 000 000 (см. рис. 5). Однако результаты с высокой разрешающей способностью зарегистрированы в режиме с несколькими десятками ионов в импульсе. Такие результаты потенциально могли быть возмущены эффектом самоорганизации за счет объемного заряда, описанным, например, в [37–39].

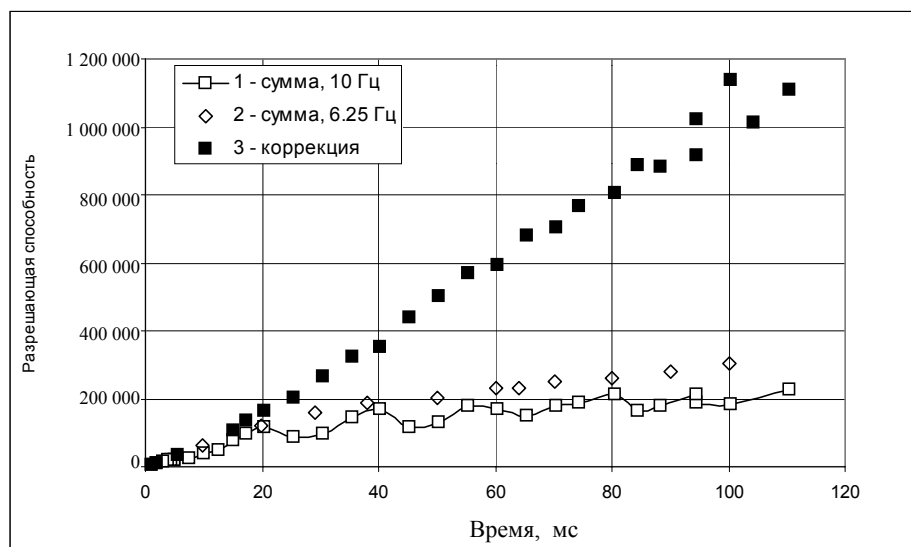


Рис. 5. Разрешающая способность в зависимости от времени захвата ионов в анализаторе

Мы также допускаем, что высокая разрешающая способность может быть объяснена малым фазовым пространством модельного источника ионов. При последующей стыковке с "реальными", а не модельными источниками возможно снижение разрешающей способности до значений менее 1 000 000 за счет эффектов объемного заряда и большего фазового пространства пучка.

СТЫКОВКА МОП ВПМА С НЕПРЕРЫВНЫМИ ИСТОЧНИКАМИ ИОНОВ

В современной масс-спектрометрии большинство ионных источников являются непрерывными. Это справедливо для таких широко применяемых методов ионизации, как электроспрей (ESI), ионизация при атмосферном давлении (APCI), фотоионизация при атмосферном давлении (APPI), ионизация в индуктивно-связанной плазме (ICP), электронный удар (EI) и химическая ионизация (CI). Даже такие исходно импульсные ионные источники, как лазерная десорбция из матриц (MALDI), и то сегодня переносятся в область с повышенным давлением и тем самым становятся квази-непрерывными.

Для стыковки ВПМА с непрерывными источниками необходима конверсия пучка в короткие импульсы, получаемая тем или иным способом. Способами такой конверсии могут быть, например, ортогональное ускорение или импульсная экстракция ионов из радиочастотных ловушек.

В настоящем разделе мы рассмотрим и оценим перспективы применения различных схем конверсии для МОП ВПМА.

Метод ортогонального ускорения и его применение в МОП ВПМА

Метод ортогонального ускорения для время-пролетных анализаторов рефлектронного типа был предложен в середине 80-х в работах [40, 41]. Принципиальная схема метода приведена на рис. 6. Постоянный ионный пучок пропускается

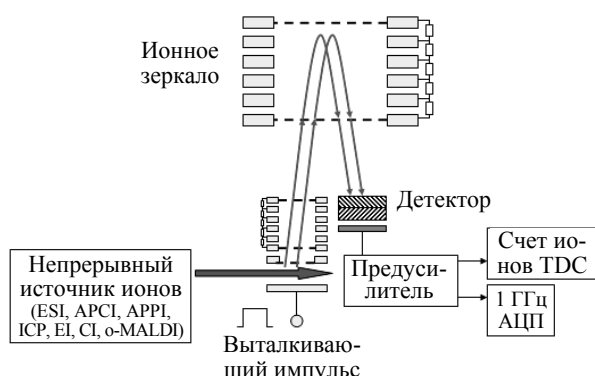


Рис. 6. Принципиальная схема импульсной ортогональной экстракции ионов

в зазоре между двумя электродами и периодически ускоряется импульсным полем в перпендикулярном направлении. Импульсные пакеты могут быть достаточно протяженными (3–5 см) поскольку сеточный времяпролетный анализатор имеет очень широкое окно — до десятков сантиметров. В результате непрерывный ионный пучок преобразуется в короткие (единицы наносекунд) импульсы, а эффективность преобразования достигает десятки процентов для наиболее тяжелых ионов в спектре. Сразу заметим, что для более легких ионов эффективность падает, как корень из m/z . Невзирая на эти ограничения, эффективность ортогональной схемы оказалась в сотни и тысячи раз более высокой по сравнению с известными методами конверсии, такими как прерывание пучка или импульсное сканирование по щели. Метод ортогонального ускорения позволил стыковать ВПМА со стационарными источниками и тем самым существенно расширил область применения ВПМА.

Как выяснилось впоследствии, схема ортогональной инжекции для линейного ВПМА была еще раньше описана во внутреннем отчете корпорации "Бендикс" [42]. Однако эта внутренняя публикация никак не повлияла на развитие масс-спектрометрии. Чуть позднее Додонова к схеме ортогонального ввода пришел и австралиец Guilhaus [43], который активно популяризовал ортогональную технологию и способствовал ее широкому внедрению. Качественный скачок произошел с введением счетной системы регистрации и достижения комплекса основных параметров — разрешающей способности более 5000 и фемтомольной чувствительности [44]. Технология ВПМА с ортогональным вводом активно развивается с середины 90-х и по сегодняшний день.

Ортогональные ВПМА были существенно улучшены с введением газонаполненных квадрупольных ионных проводников (Radio Frequency Quadrupole, RFQ). Первоначально RFQ были введены в квадрупольных приборах [45], а впоследствии внедрены и в технологии ВПМА [23, 24]. Радиочастотное квадрупольное поле используется для радиального сжатия ионного пучка. По мере прохождения внутри проводника ионы сталкиваются с газом и релаксируют кинетически. В результате пучок тормозится и сжимается по оси проводника. Существенно улучшаются как трансмиссия пучка из газонаполненных источников, так и параметры ионного пучка на входе в анализатор. В результате столкновительного охлаждения пучка возрастает разрешающая способность ВПМА, и в ряде инструментов она превышает десяток тысяч [15, 16].

В данном сборнике представляются исследования параметров ионного пучка за квадрупольным проводником [46], в которых измерены продольное энергетическое распределение и эмиттанс

пучка. Показано, что эмиттанс пучка составляет порядка 3 мм×град при энергии 20 эВ. При расширении пучка в телескопической линзовой системе поперечный полный угловой разброс должен снижаться до 1°, что соответствует 2 мэВ энергии поперечного движения или температуре 20 К. С другой стороны, температуру ионного пучка можно оценить из экспериментально наблюдаемой минимальной длительности ионного пакета. При напряженности электрического поля порядка 100 В/мм и ускорении для ионов грамицидина С ($2^+ m/z = 571$) = $1.6 \cdot 10^{11}$ м/с² длительность пакета составляет не менее 3 нс, что соответствует среднему скоростному разбросу 50 м/с в обе стороны (25 м/с в одну сторону), или поперечной энергии в 5 мэВ, или же температуре в 50 К. Вероятно, преобразование пучка в линзах и транспортировка ионов через ускоритель вносят некоторые возмущения в 20 К пучок.

С появлением ионного проводника становятся возможными схемы ортогонального ускорения с промежуточным накоплением ионов, как например "пульсар", предложенный в [47, 48]. В рассматриваемом методе охлажденные ионы периодически запираются в ионном проводнике, а затем импульсно экстрагируются в ортогональный ускоритель, синхронизированный с указанной экстракцией. При этом повышается эффективность преобразования непрерывного пучка в импульсный, но страдает массовый диапазон анализируемых ионов. Накопление может быть особенно выгодным в многоотражательных и многооборотных приборах с большим временем пролета.

Для расширения массового диапазона в режиме "пульсар" в [49, 50] были предложены несколько решений. В одном варианте [49] импульсный пучок подвергается импульсной модуляции продольной скорости так, чтобы ионы разных масс прибыли в ортогональный ускоритель одновременно. К сожалению, такой метод не подходит для МОП ВПМА, поскольку приводит к значительному увеличению продольного энергетического разброса — по оценкам до сотни электрон-вольт. После ортогонального ускорения это приведет к угловому уширению пучка до величины порядка 5–10°, что на порядок больше типичного углового аксептанса МОП ВПМА.

В другом варианте [50] решение заключается в масс-селективной эжекции ионов из ловушки, так чтобы ионы разных масс прибыли в ортогональный ускоритель одновременно. Однако введенный в оригинальной публикации пример эжекции ионов из трехмерной ловушки не представляется практически полезным, т. к. резонансная эжекция приводит к энергоразбросу в десятки вольт, емкость трехмерной ловушки с резонансной эжекцией ограничена 300–500 ионами, а скорость массового сканирования слишком медленная —

менее 20 000 а.е.м./с. Вероятно, более практичным может оказаться масс-селективный вывод из линейной ловушки с большей зарядовой емкостью. Так например, может быть полезным масс-селективный аксиальный вывод (Mass Selective Axial Ejection, MSAE) [51, 52] или вывод из линейной ловушки против несбалансированного радиочастотного барьера, например, за счет дисбаланса плечей питания радиочастотного напряжения.

В любом варианте применения метод ортогонального ускорения, безусловно, является достойным кандидатом на роль конвертера для МОП ВПМА. Прежде всего метод хорошо охарактеризован, в том числе и в нашей лаборатории. Следующей и наиболее веской причиной является массовая точность порядка нескольких ppm, которую достоверно обеспечивает ортогональная схема даже в сочетании с однопроходными анализаторами.

Наиболее сильное возражение против ортогональной схемы в МОП ВПМА — это низкая эффективность конверсии. Увеличение длины траектории в МОП ВПМА приводит к пропорциональному увеличению периода импульсов, например со 100 мкс до 1 мс. Кроме того, для достижения высокой разрешающей способности приходится уменьшать длину ортогонального ускорителя с 30 до 3 мм. Таким образом, эффективность конверсии в МОП ВПМА с ортогональным ускорителем падает на два порядка по сравнению с однопроходными анализаторами, т. е. составляет доли процентов для наиболее тяжелых ионов в спектре.

Возможность накопления ионов в ионном проводнике (схема пульсара) значительно улучшает ситуацию, особенно после введения скоростной транспортной системы между накопителем и ортогональным ускорителем. Предварительные расчеты показывают, что достижима эффективность конверсии порядка десятков процентов, хотя и в суженном массовом диапазоне. Даже с учетом сужения массового диапазона и необходимости сканирования задержки между пульсаром и ортогональным импульсом полная эффективность уже превышает единицы процентов. Отметим, что сужение массового диапазона позволяет производить более частые выстрелы по сравнению со временем пролета. Тем самым хотя эффективность использования пучка повышается слабо, однако существенно возрастает динамический диапазон детектора и системы регистрации.

Источник с ортогональным ускорением в режиме "пульсар" особенно привлекателен для многопроходных экспериментов в МОП ВПМА с замыканием ионной траектории в циклы с целью ультравысокой разрешающей способности. Переход в такой режим уже не приводит к дальнейшему падению эффективности. Действительно, ион-

ный проводник и так накапливает ионы между импульсами независимо от периода между выстрелами. Сужение же массового диапазона в режиме пульсар больше не является ограничением, поскольку масс-анализатор сам уже отсекает более узкий диапазон шкалы m/z .

В данном сборнике описан цикл экспериментальных работ, выполненный с ортогональным ускорителем в МОП ВПМА [53]. Проведенные исследования позволили подтвердить ионно-оптическую концепцию анализатора с использо-

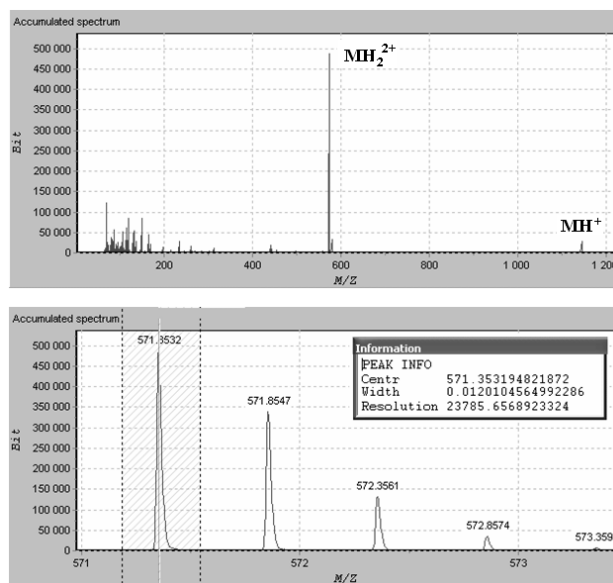


Рис. 7. Спектр грамицидина С в режиме одного прохода ионов через анализатор: а — панель прибора с полным массовым диапазоном в этом спектре; б — панель, демонстрирующая разрешающую способность более 23 000 для двухзарядного пика

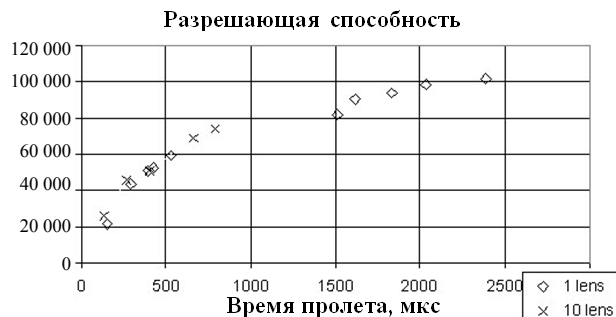


Рис. 8. Величины разрешающей способности, полученные в режиме большого числа проходов ионов через анализатор, в зависимости от полного времени пролета ионов ацетона, мкс

ванием другого источника и в существенно различных условиях по сравнению с ранними экспериментами с цезиевой пушкой. Прежде всего такие работы продемонстрировали достижение высокой массовой точности (доли ppm) и высокой разрешающей способности МОП ВПМА. В режиме одного прохода через анализатор и полном массовом диапазоне разрешение составляет 20 000–30 000 (см. рис. 7), а при замыкании в циклы достигает порядка 100 000 (см. рис. 8). Показано, что даже короткие импульсы длительностью в несколько наносекунд (3 нс) являются основным лимитирующим фактором в МОП ВПМА, и дальнейшее повышение длины пролета более 12 м (длина в одном проходе) приводит к улучшению разрешающей способности. Продemonстрирована высокая трансмиссия ионов через анализатор — более 50 %. К удивлению авторов, потери в МОП ВПМА оказались в несколько (3–5) раз ниже по сравнению с однопролетными анализаторами, т. е. разность в чувствительности оказалась существенно меньше ожидаемого фактора 100.

МОП ВПМА с ортогональным конвертером был также испытан в режиме "пульсар". Было показано, что в таких условиях интенсивность в узком массовом диапазоне спектра увеличивается до сотни раз, т. е. эффективность конверсии приближается к единице. В режиме ионизации в коронном разряде импульсы на детекторе содержат единицы тысяч ионов. В таких условиях показано влияние объемного заряда ионного пучка на разрешающую способность и массовую точность в МОП ВПМА. Забегая вперед, скажем, что схема с ортогональным ускорителем оказалась значительно более устойчивой к объемному заряду по сравнению с ловушечными источниками. Спектры демонстрируют минимальные возмущения при числе ионов в несколько тысяч на выстрел. Показано, что и в схеме пульсара массовая точность не нарушается.

Опыт использования ионных ловушек как импульсного источника для ВПМС

Насколько известно автору, первая реализация ионной ловушки как импульсного источника ионов для ВПМС была выполнена в лаборатории Lubman [54, 55]. Ионы, полученные во внешнем источнике ESI, пропускались и накапливались в трехмерной квадрупольной ловушке Паула. Период накопления менялся от 100 мс до 1 с. Периодически радиочастотное улавливающее напряжение выключалось, а после микросекундной задержки к торцевым электродам прикладывалось импульсное высокое напряжение. В результате аккумулялированные ионы инжектировались в ВПМС с ионным зеркалом, тем самым создавая комбинацию ловушка—ВПМС (IT-TOF), как показано

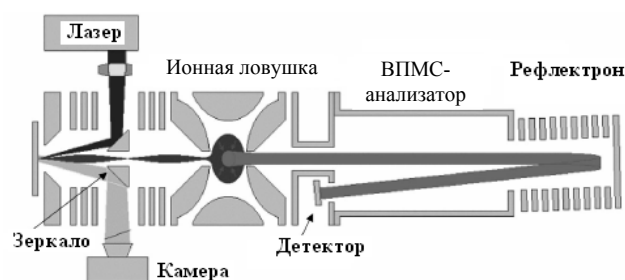


Рис. 9. Комбинация трехмерной радиочастотной ловушки и времяпролетного анализатора рефлектронного типа

на рис. 9. Работы декларировали 100 % конверсию непрерывного пучка в импульсный, однако сравнение чувствительности прибора с уже существующими ортогональными ВПМС свидетельствовало против такой цифры, а впоследствии в литературе появились свидетельства о низкой эффективности захвата ионов в ловушку — порядка единиц процентов [56]. Спектры в [55] имели низкую интенсивность и были явно зашумлены. Умеренная разрешающая способность и низкая массовая точность говорили о неполном охлаждении ионного пучка в ловушке и о других возможных паразитных процессах.

Метод ионной эжекции из трехмерной ловушки в ВПМС был улучшен в работах [57–60]. Эффективность захвата в ловушку улучшена за счет импульсной инжекции и плавного наращивания амплитуды РЧ-поля [57, 58]. Еще более эффективно захват осуществляется при включении РЧ-поля [60]. Пространственная фокусировка ионного пакета при эжекции из криволинейной ловушки улучшена в [58, 59]. В работах [58, 60] метод усовершенствован и доведен до МС-МС, где та же трехмерная ловушка используется для масс-сепарации и фрагментации родительских ионов.

Сегодня метод развит компанией Shimadzu до коммерческого инструмента [61]. Ионная ловушка одновременно выполняет функции как накопителя, так и селектора для tandemной масс-спектрометрии. Однако прибор имеет фундаментальный изъян — сильно ограниченные чувствительность и динамический диапазон. Для проведения массовой селекции число ионов в ловушке не может превышать 300–500, в противном случае происходит сильное возмущение характеристик ловушки объемным зарядом ионов. При этом цикл захвата, охлаждения и масс-сепарации занимает как минимум 100 мс. Долгий период определяется низким давлением газа, которое в свою очередь необходимо как для массовой сепарации, так и для эжекции ионов без рассеяния. Таким образом, прибор "переваривает" лишь до 5000 ионов в се-

кунду, в то время как ионный поток в ловушку достигает 10^6 – 10^8 ионов в секунду. Таким образом, эффективность использования ионного потока составляет лишь от 0.01 до 1 %. При попытке использования большего числа ионов параметры ионного пучка ухудшаются. Так, в работах Дорошенко [57, 58] показано, что эффективная температура ионного пучка в ловушке составляет 800 К, т. е. втрое выше комнатной. Разогрев ионов в ловушке вызывает уширение начальных скоростей, увеличение времени разворота в ионном пакете и, как следствие, ухудшение разрешающей способности ВПМА.

Более перспективный способ — радиальная эжекция из линейной ловушки предложен в работах [62, 63]. Линейная ловушка составлена из последовательных сегментов радиочастотного (РЧ) ионного проводника. Слабая потенциальная яма в осевом направлении создана за счет разности постоянной составляющей РЧ-сигналов на сегментах. Линейная ловушка является естественным продолжением ионного проводника, и поэтому легко добиться 100 % эффективности ионной инжекции в ловушку. Ионы распределены по длине ловушки и испытывают меньшее возмущение объемным зарядом по сравнению с трехмерной ловушкой. Радиальная эжекция сродни выбросу из трехмерной ловушки: РЧ-сигнал отключается, а после некоторой (1 мкс) задержки высоковольтные импульсы прикладываются между стержней. Ионы выбрасываются, например, через щель в одном из электродов. Используя пластинчатые электроды, несколько проще достичь однородного экстрагирующего поля, а применяя прямоугольное РЧ-питание, легче произвести переключение между РЧ- и высоковольтными импульсами [63]. Однако способ радиальной эжекции из линейной ловушки до сих пор не был реализован практически, и нам неизвестны характеристики таких пучков.

Предыдущие публикации поставили задачу накопления и выбрасывания ионного пучка из ионной ловушки в ВПМА с целью высокоэффективной (приближающейся к 100 %) конверсии непрерывных ионных пучков в импульсные. Единичные работы по комбинации ловушки с ВПМА представляют ограниченные данные о процессах в ловушке и характеристиках ионных пучков. Учитывая современную литературу по трехмерным [56] и линейным ловушкам [64], а также наши собственные исследования [65–68], можно предположить:

- Эффективность ввода в линейную ловушку приближается к единице.
- Число инжектированных ионов может регулироваться временем напуска ионов из постоянно-го пучка.
- Время охлаждения в гелии при давлении 1 мТорр составляет 20 мс, а, значит, в воздухе

с массой молекул в 7 раз тяжелее время охлаждения составит 3 мс.

- Повышение давления газа должно привести к рассеянию ионов на газе при ускорении из ловушки, однако разумный компромисс возможен при давлении в несколько мТорр и временах охлаждения порядка 1 мс, равных времени пролета в МОП ВПМА.

- При малом числе ионов в ловушке ионный пучок может иметь практически комнатную температуру 4 кТ [65–67], т. е. 400 К.

- При увеличении числа ионов в ловушке температура ионов повышается: так, в экспериментах [57, 58] типичная температура ионов составляла 800 К.

- Время разворота ионов определяется скоростным разбросом ионов в РЧ-поле. При быстром переключении с РЧ-поля на импульсное температура ионного облака составляет от 400 до 800 К. Это существенно выше температуры поперечного движения в ортогональном ускорителе, оцениваемой около 50 К. Как следствие, время разворота в ловушке ожидается существенно выше по сравнению с ортогональным ускорителем (фактор 3–4, равный корню из отношения температур).

- Время разворота должно снижаться при введении задержки между выключением РЧ-поля и экстракцией высоковольтными импульсами, т. к. происходит частичная корреляция начальных координат и скорости, а некоррелированный разброс по скоростям снижается.

- Размеры облака определяются балансом кинетической энергии ионов и эффективной энергии в РЧ- и статических полях. Типичный размер облака составляет доли миллиметра (например, 0.3 мм).

- При типичном размере облака (0.3 мм) потенциал облака сравнивается с кинетической энергией частиц (50 мэВ) при числе ионов порядка 10 000.

- Учитывая время охлаждения 1 мс, оцениваем, что поток используемых ионов ограничен 10^7 с⁻¹. С другой стороны, нам известно, что поток ионов сквозь ионный проводник — от 10^6 до 10^8 с⁻¹ в зависимости от концентрации образца.

- Поскольку число ионов регулируется, то эффективность конверсии может быть 100 % для слабых сигналов, а при сильном сигнале эффективность снижается, чтобы не перегрузить ловушку. К сожалению, такой подход не срабатывает, когда необходимо наблюдать минорные компоненты в присутствии мажорных.

- В худшем случае эффективность конверсии может поддерживаться около 10 % для ионов всех масс и при любой интенсивности ионного потока.

- Начальное положение ионов определяет энергию, приобретенную при ускорении.

- Поскольку начальный пространственный разброс ионов в ловушке мал (0.3 мм), то и энергетический разброс в полях порядка 200 В/мм (типичный для ортогонального ускорителя и ловушек) составит лишь 60 эВ. При энергии ионов 5 кэВ энергетический разброс становится существенно менее окна энергетической толерантности ВПМА-прибора. Таким образом, предпочтительно повышать амплитуду выталкивающих импульсов или использовать метод задержанной экстракции.

- Эффективный потенциал РЧ-поля является функцией отношения m/z для ионов. В первом приближении тяжелые ионы слабее удерживаются РЧ-полем. При накоплении возникает стратификация ионных пакетов — легкие собираются в центре, вытесняя тяжелые.

- Различие в начальных условиях, вероятно, приводит хотя и к небольшим, но систематическим сдвигам по ионной энергии, а как следствие, к массовым сдвигам, нелинейной и невоспроизводимой калибровке шкалы масс.

В целом ожидается, что ловушка способна эффективно (как минимум 10 %) накапливать ионы между редкими (1мс) импульсами МОП ВПМА. Поскольку возможна перегрузка ионной ловушки объемным зарядом, желательно регулировать число накапливаемых ионов, например, временем инъекции или ограничением трансмиссии транспортного интерфейса. Длительность ионных

импульсов ожидается существенно большей по сравнению с ортогональным ускорителем. С введением задержанной экстракции возможно снижение длительности пакета. Возможны проблемы с дискриминацией по массам и нелинейности калибровки, а также нарушения массовой калибровки с увеличением числа ионов в ловушке. Таким образом, для конверсии постоянных ионных потоков в редкие импульсы для МОП ВПМА ионная ловушка является перспективной альтернативой ортогональному ускорителю, поскольку обеспечивает существенно более эффективную конверсию, однако требует исследования возможных проблем с разрешающей способностью, массовой точностью и эффектами объемного заряда.

Эксперименты с ионной ловушкой как импульсным источником

В нашей лаборатории была разработана и испытана ионная ловушка нового типа [69]. Ловушка представляет собой газонаполненный сегментный квадруполь с радиочастотным удержанием ионов (рис. 10). На выходной сегмент квадрупольного гида прикладывается небольшое (порядка –5В) статическое напряжение для локализации улавливаемых ионов. В ловушку встроены импульсные электроды для быстрой экстракции ионов. За вытягивающим электродом расположена фокусирующая линзовая система.

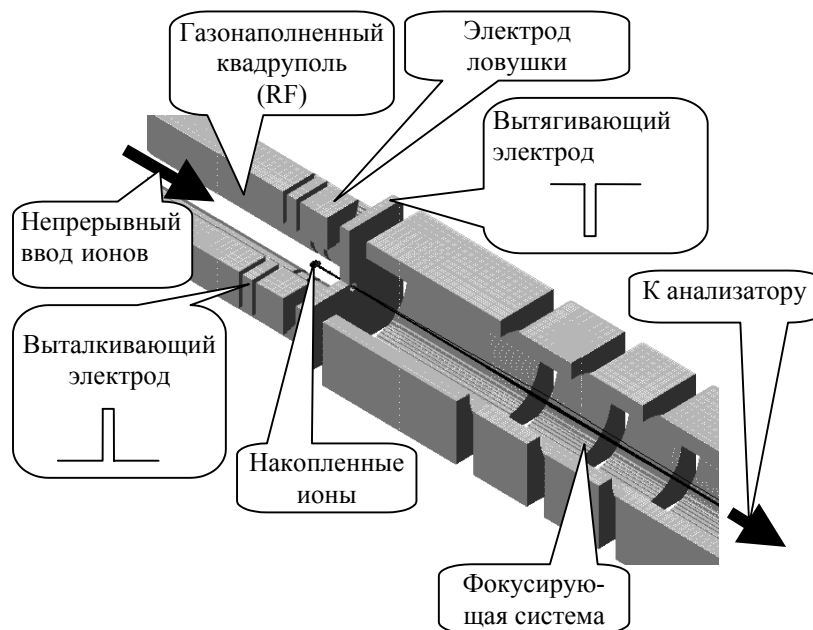


Рис. 10. Схема радиочастотной ловушки с импульсным аксиальным выбросом ионов

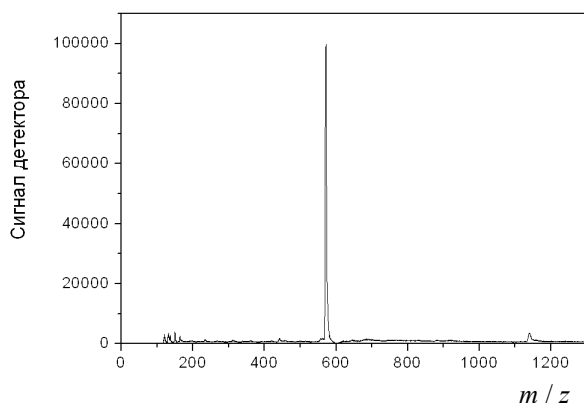


Рис. 11. Спектр грамицидина во прямопролетном 15 см ВПМС, полученный при: амплитуде РЧ-сигнала 300 В, глубине потенциальной ямы 3 В, амплитуде вытягивающего импульса 600 В, давлении газа 1 мТорр, времени охлаждения 10 мс и скважности ввода пучка 10 %

В отличие от известных ранее ловушек, потенциальный барьер в направлении ВПМС сделан статическим, что устраняет зависимость начальной координаты от массы иона. По сравнению с ранее опубликованной схемой [67] в последнем варианте ловушки использован дополнительный выталкивающий электрод, также показанный на рис. 10. Как показывает расчет [65], в такой конфигурации накопительная потенциальная яма становится более симметричной, а выталкивающее поле — более однородным, в результате чего улучшаются как временные, так и энергетические свойства ионных пакетов. Для анализа длительности ионных пакетов в экспериментах по характеристике ловушки как импульсного источника использовался прямопролетный (линейный) времяпролетный анализатор длиной 15 см. Характерный спектр, полученный на указанной комбинации источника и анализатора, приведен на рис. 11. Как и в более ранней версии ловушки [67], накопитель показывает практически полное преобразование непрерывного ионного пучка в импульсный, а также возможность длительного (до нескольких секунд) удержания ионов. Удовлетворительные параметры пучка достигаются при достаточном охлаждении (более 3–5 мс·мТорр в зависимости от массы ионов), малом давлении газа (не более 1–2 мТорр), что позволяет избежать рассеивающих столкновений, и при малой загрузке ловушки (менее 100 000 зарядов). Комбинация этих требований ограничивает полный ток пучка до 3 пА, при котором ионный поток может быть конвертирован в импульсы минимальной длительности.

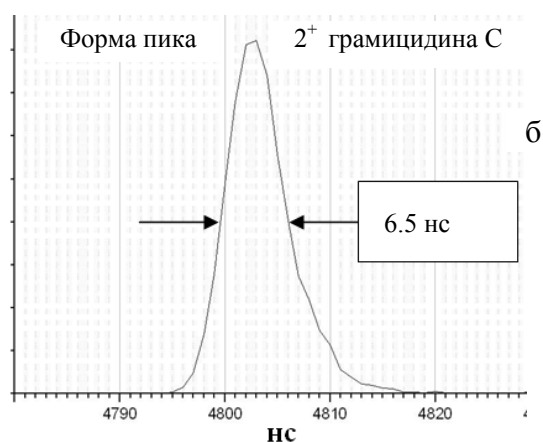
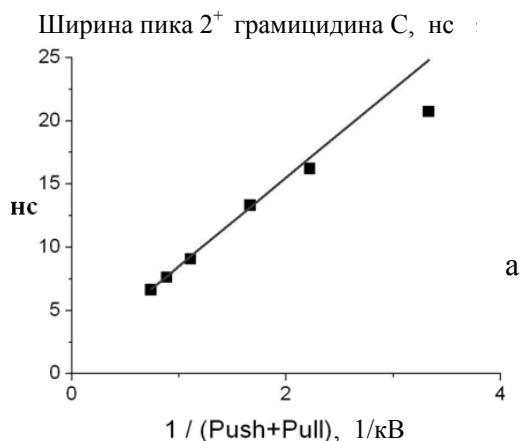


Рис. 12. Ширина времяпролетного пика грамицидина как функция обратной амплитуды импульса (а) и форма времяпролетного пика (б)

При оптимальном соотношении выталкивающего импульса и статического ускорения времяпролетная фокусировка происходит на детекторе, и ширина пика в значительной степени представляет время разворота ионов в ловушке. Эксперименты подтвердили обратную пропорциональную зависимость ширины пика от напряженности выталкивающего поля E (рис. 12). При суммарной амплитуде выталкивающего (Push) и вытягивающего (Pull) импульсов 1.5 кВ, соответствующей напряженности экстрагирующего поля 200 В/мм, ширина пика для ионов грамицидина ($m/z = 571$ а.е.) достигала 6–7 нс, а разрешающая способность линейного ВПМС порядка 300. Сравнительно короткое время разворота в ловушке соответствует средней энергии ионов 60 мэВ, т. е. температуре 600 К = 300 °С. Таким образом, ионы в ловушке оказались относительно холодными, а временной разброс, на удивление, коротким, гораздо ниже по сравнению с литературными данными, где типичная ширина

пакета составляет многие десятки наносекунд и отвращает практиков от ловушечных источников. Для сравнения отметим, что наиболее короткие

импульсы ионов грамицидина из ортогонального ускорителя составляют 3 нс. Разница времен пакетов, экстрагированных из ловушки и ортогонального ускорителя, оказалась меньше ожидаемой. Во многом это происходит из-за различий в ширине ионного облака: в ловушке размеры ионного облака меньше (доли миллиметра), и поэтому в ней можно приложить большее ускоряющее поле, не выходя за границы энергетического акцептанса ВПМА.

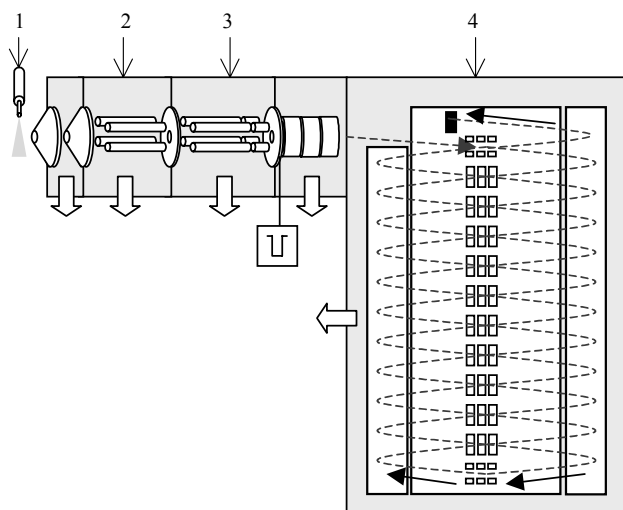


Рис. 13. Схема многоотражательного масс-анализатора с импульсным накопителем.

Обозначения: 1 — источник ионов ESI; 2 — транспортный интерфейс; 3 — ловушка с аксиальным выбросом; 4 — многоотражательный время-пролетный масс-анализатор

Ионная ловушка в сочетании с МОП ВПМА

Разрешающая способность

В данном сборнике представлена работа [69] по комбинации непрерывного источника ионов, линейной ловушки с продольным выбросом и планарного многоотражательного масс-анализатора (МОП ВПМА). Схема такого прибора схематически представлена на рис. 13. Ионы накапливаются в линейной ловушке при давлении воздуха 2 мТорр. Периодически (через 2–10 мс) накопленные пакеты выкидываются в продольном направлении, проводятся мимо края ионного зеркала и попадают в статический МОП ВПМА. В данной версии анализатора ионные зеркала существенно вытянуты вдоль направления дрейфа. В основном режиме МОП ВПМА работает без ограничения

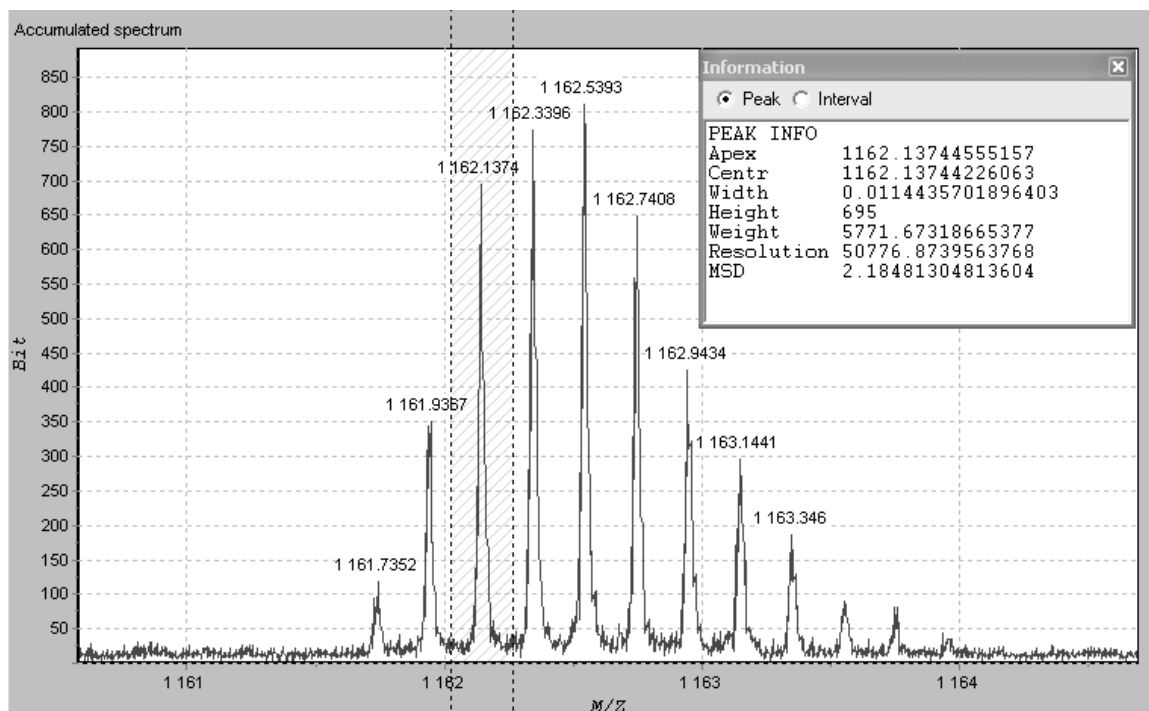


Рис. 14. Спектр грамицидина C (2^+), полученный на одном проходе ионов через анализатор

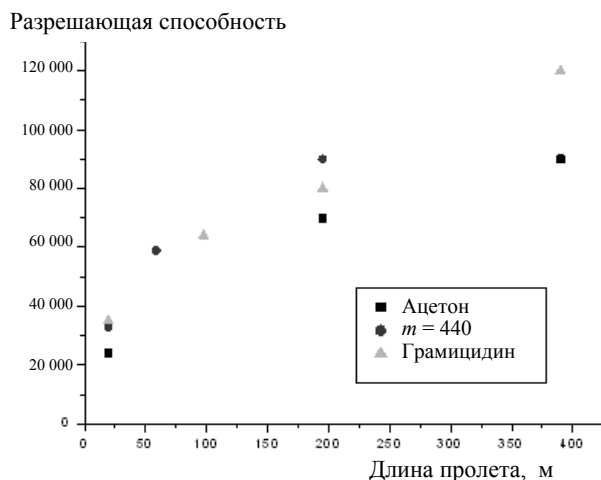


Рис. 15. Зависимость разрешающей способности МОП ВПМА с ловушечным импульсным конвертером от длины пролета ионов в режиме замыкания ионных траекторий в циклы

диапазона масс (т. е. без замкнутых циклов ионных траекторий) и при 96 отражениях между зеркалами позволяет достичь длины ионной траектории порядка $L=20$ м. При энергии иона $K=2$ кэВ и массе $m=571$ а.е.м. (тестовый 2^+ ион грамицидина С) время пролета в анализаторе составляет $T=870$ мкс. Максимально достигнутая разрешающая способность в полном диапазоне масс составляет $R_m=50\,000$ (рис. 14). Разрешающая способность возрастает при закликивании ионных траекторий и насыщается на уровне порядка 100 000–120 000 при большом числе полных проходов (рис. 15).

Трансмиссия

Проведенные нами эксперименты показали высокую трансмиссию анализатора. Данные по трансмиссии были получены сравнением сигналов при различном числе полных проходов через анализатор. Размер исходного пучка при этом был ограничен диафрагмой диаметром 3 мм. Угловое расхождение принимаемого пучка ограничено размером детектора до приблизительно 1° . При таком эмиттансе источника (3 мм $\times$ град) трансмиссия оказалась очень высокая — более 80 % на каждый полный проход с 96 отражениями между зеркалами. Таким образом, аксептанс прибора экспериментально оценивается, как 3 мм $\times$ 1 град.

С одной стороны, такие данные по аксептансу прибора согласуются с оценкой фазового объема входного пучка (эмиттанса) пучка, необходимого для достижения абберационного предела по раз-

решающей способности порядка 100 000. Расчеты [65] показывают, что в этом случае эмиттанс должен быть ограничен следующими параметрами: диаметр пучка 2 мм, угловой разброс в пучке 0.7° , относительный энергетический разброс 7 %. С другой стороны, согласно расчетам анализатор может пропускать пучки с существенно большим эмиттансом. Вероятно, промежуточная система транспортировки ионов от ловушки до анализатора в сочетании с ограничивающими апертурами линзового блока может быть настроена так, чтобы отсекал боковые крылья ионного пучка, уменьшать его фазовый объем и увеличивать разрешающую способность анализатора.

К сожалению, определенные ограничения конкретной установки не позволили точно измерить полные ионные потери между ионной ловушкой и анализатором, вызываемые, например, вышеуказанной дифференциальной апертурой 3 мм. Сравнивая сигналы в многопролетном ВПМА и ранее полученные сигналы в линейном ВПМА, можно оценить полные потери от ловушки до детектора приблизительно, как фактор 5–10. Таким образом, эффективность конверсии в ловушке ограничена величиной от 10 до 20 %. Более того эффективность падает до 5 % с увеличением числа ионов в ловушке до 10^6 . С одной стороны, эти данные могли быть искажены процессами загрязнения ловушки со временем, и, вероятно, можно достичь более высокой эффективности ионной ловушки. С другой стороны, увеличение эффективности могло привести к снижению разрешающей способности.

Невзирая на эффекты насыщения и потери, полный поток ионов может составлять до 10^7 ионов в секунду. Такие высокие ионные потоки встречаются только в квадрупольной технологии и только в режиме пропускания узкого массового окна. Однако, как показано в [69, 70], реально используемый ионный поток ограничен еще сильнее до приблизительно 10^6 ионов в секунду. Ограничения накладываются как возможностями детектора и системы регистрации, так и эффектами объемного заряда в ионной ловушке и в многопролетном масс-анализаторе.

Эффекты объемного заряда

В работах [69, 70] рассмотрены разнообразные эффекты, вызванные объемным зарядом ионных пакетов в МОП ВПМА. Показано, что с увеличением числа ионов в пакете более 10^4 ионные потери возрастают. Показано, что при числе ионов в пакете более 1000 меняется оптимальная настройка анализатора. Таким образом, становится невозможным записать спектр с высокой разрешающей способностью одновременно для минорных и мажорных компонент спектра. Также де-

монстрируется сближение пиков внутри изотопных кластеров — так называемая коалесценция — при числе зарядов в кластере порядка 1000. С уменьшением числа ионов эффекты уменьшаются линейно с числом ионов, т. е. при малом числе ионов эффекты объемного заряда не исчезают, а лишь уменьшаются ниже порога обнаружения.

Эффекты объемного заряда ограничивают используемый поток ионов на уровне 10^6 ионов в секунду. С одной стороны, это означает, что при анализе концентрированных растворов эффективность использования ионного потока ограничена 1%. С другой стороны, высокая эффективность конверсии (10–20 %) особенно нужна при анализе минорных компонент, а сильные сигналы могут быть активно регулированы. Сама же величина полезного потока ионов 10^6 с^{-1} достаточно высока и в сочетании с детектированием индивидуальных ионов позволяет достигнуть высокого динамического диапазона $3 \cdot 10^5$ – 10^6 в секунду, что превышает параметры коммерческих приборов. Для сравнения.

- В ионной ловушке Пауля ионный поток ограничен 1000 ионов/с (300–500 ионов и менее 3 сканирований в секунду).

- В линейной ловушке ионный поток ограничен 100 000 ионов/с (до 10 000 ионов и до 10 сканирований в секунду).

- В приборах Фурье до 100 000 ионов в 1-секундной записи для получения массовой точности в 1 ppm. При этом порог записи составляет от 50 до 100 ионов на пакет, т. е. динамический диапазон ограничен 1000 на весь спектр.

- В Орбитрэпе [71] число ионов ограничено возможностями импульсного источника до 10^6 в секундной записи при массовой точности в 1–2 ppm и пороге обнаружения порядка 20 ионов на пик. Таким образом, динамический диапазон улучшен до 50 000 на весь спектр.

ВЫВОДЫ

Многоотражательные планарные времяпролетные масс-анализаторы (МОП ВПМА) представляются перспективными, т. к. позволяют достигнуть высокой разрешающей способности порядка 50 000 — 100 000 и массовой точности лучше 1 ppm в сочетании с динамическим диапазоном до 100 000 в секунду.

Планарная схема с периодическими линзами обладает уникальными ионно-оптическими свойствами, сочетающими высокий порядок времяпролетной фокусировки с одновременным устойчивым захватом пучка на принципиально неограниченном числе отражений.

Планарная схема, построенная на основе ион-

ных зеркал, представляется существенно более выгодной по сравнению с многооборотной схемой построенной на основе электростатических секторов.

Наиболее перспективными импульсными источниками для МОП ВПМА являются непрерывные ионные источники в сочетании с системами конверсии в ионные пакеты. Большинство современных источников ионов являются существенно непрерывными. Практически единственное исключение — MALDI-источник, во-первых, не обеспечивает долгоживущих стабильных ионов, во-вторых, принципиально ограничивает массовую точность измерений и, в-третьих, в настоящее время эволюционирует в сторону газонаполненных, а следовательно, квази-непрерывных источников.

В настоящее время, известны и хорошо развиты два принципиальных типа импульсных конвертеров: ортогональный ускоритель и ионные ловушки.

Ортогональные ускорители позволяют достичь высокой разрешающей способности и массовой точности. Однако в случае МОП ВПМА эффективность конверсии в обычных ортогональных ускорителях из стационарного пучка ограничена величиной существенно менее 1%. Особые ограничения накладываются двумя специфическими особенностями МОП ВПМА — длительным временем пролета (порядка 1мс) и ограниченной длиной пучка (несколько мм).

Эффективность ортогонального ускорителя может быть повышена применением разнообразных импульсных схем с промежуточным накоплением ионов. Наиболее известной схемой является схема "пульсар" с накоплением ионов в ионном проводнике. Недостатком схемы является сужение массового диапазона. С учетом сканирования массового окна эффективность в полном диапазоне масс может достигать единиц процентов.

Преыдущий недостаток схемы "пульсар" превращается в достоинство в случае анализа в режиме максимальной разрешающей способности. При многократном зацикливании траекторий в ВПМА массовый диапазон неизбежно сужается, и предварительный выбор массового окна только устраняет наложение спектров "различных порядков".

Для решения основной проблемы МОП ВПМА с ортогональным ускорителем — низкой эффективности конверсии имеет смысл искать схемы импульсного сжатия ионного пучка или же схемы мгновенной доставки пучка от накопителя до ортогонального ускорителя.

Важной альтернативой ортогональному ускорителю являются разнообразные конвертеры, построенные на базе ионных ловушек. Прежде всего ионные ловушки позволяют существенно повысить эффективность конверсии непрерывного ионного пучка в импульсный. Теоретически, эффективность может составлять 100 %. Практиче-

ски достигнутая эффективность в благоприятных условиях составляла 10–20 %.

Невзирая на высокую эффективность, ловушечные источники пока имеют большое число нерешенных проблем. Среди наиболее серьезных прежде всего отметим низкую массовую точность — на уровне 10 ppm, ограничение на диапазон масс (менее одной декады), фрагментацию лабильных ионов и нарастание "химического" шума в ловушке.

Определенное неудобство в ловушечных источниках доставляют эффекты объемного заряда. Если позволить насыщение объемным зарядом, то наблюдается целый набор эффектов, нарушающих аналитические свойства прибора, таких как уширение, коалесценция (слияние) и массовое смещение пиков. Однако если установить динамическое регулирование числа ионов в ловушке менее 10 000 и в анализаторе менее 1000, то эффекты становятся малыми и не искажают характеристик спектров.

В далекой перспективе ловушечные источники являются более перспективными. Однако они требуют детальных исследований и оптимизации. Если аналитические проблемы ловушки окажутся решены, то МОП ВПМА позволят сделать следующий шаг в улучшении производительности и информативности масс-спектрометрического анализа, поскольку дадут возможность приблизительно десятикратного улучшения скорости анализа и динамического диапазона по сравнению с наиболее успешными современными приборами типа Орбитрэп.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Standing K.G.* Timing the flight of biomolecules: a personal perspective // *Int. J. Mass Spectrom.* 2000. V. 200. P. 597–610.
2. *Guilhaus M.* // *J. Mass Spectrom.* 1995. V. 30. P. 1519.
3. *Cotter R.J.* Time-of-flight mass spectrometry: Instrumentation and applications in biological research (Professional Reference Books). ACS: Washington, DC, 1997.
4. World life science mass spectrometry markets // Market Analysis Report. Frost & Sullivan Co, 30 March, 2004. N 667-55.
5. *Cameron A.E., Eggers D.F.* // *Rev. Sci. Instrum.* 1948. V. 19. P. 605.
6. *Willey W.C., McLaren I.H.* // *Rev. Sci. Instrum.* 1955. V. 26. P. 1150.
7. *Алиханов С.Г.* // *ЖЭТФ.* 1956. Т. 31, № 3. С. 517–521.
8. *Мамырин Б.А.* Дис. ... д-ра физ.-мат. наук. Л.: ФТИ, 1966.
9. *Мамырин Б.А.* А.С. СССР № 198034, 1966.
10. *Каратаев В.И., Шмик Д.В., Загулин В.А.* // *ЖТФ.* 1973. Т. 37. С. 45.
11. *Каратаев В.И., Мамырин Б.А., Шмик Д.В.* // *ЖТФ.* 1971. Т. 41. С. 1498–1501.
12. *Mamyrin B.A.* Time-of-flight mass spectrometry (concepts, achievements, and prospects) // *Int. Journal of Mass Spectrom.* 2001. V. 206. P. 251–266.
13. *Bergmann T., Martin T.P., Schaber H.* // *Rev. Sci. Instrum.* 1989. V. 60, N 4. P. 792–793.
14. *Bergmann T., Goehlich H., Martin T.P., Schaber H., Malegiannakis G.* // *Rev. Sci. Instrum.* 1990. V. 61. P. 2585–2991.
15. *Dodonov A.F., Kozlovsky V., Loboda A., Raznikov V., Sulimenkov I., Tolmachev A., Kraft A., Wollnik H.* // *Rapid Comm. Mass Spectrom.* 1997. V. 11, N 15. P. 1649–1656.
16. *Веренчиков А.Н., Краснов Н.В., Мурадымов М.З., Хасин Ю.И.* Простая качественная модель времяпролетного масс-спектрометра // *Научное приборостроение.* 2002. Т. 12, № 4. С. 63–69.
17. *Moorman C.J., Parmater J.Q.* Патент US 3576992, Bendix Co.
18. *Poschenrieder W.P.* // *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* 1972. V. 9. P. 357–365.
19. *Явор М.И., Веренчиков А.Н.* Сравнительный анализ многопроходных времяпролетных масс-анализаторов на основе зеркал и секторных полей // *Этот выпуск.* С. 21–29.
20. *Явор М.И., Веренчиков А.Н.* Планарный многоотражательный времяпролетный масс-анализатор, работающий без ограничения диапазона масс // *Научное приборостроение.* 2004. Т. 14, № 2. С. 38–45.
21. *Веренчиков А.Н., Явор М.И., Хасин Ю.И., Гаврик М.А.* Многоотражательный планарный времяпролетный масс-анализатор. I. Анализатор для параллельного тандемного спектрометра // *ЖТФ.* 2005. Т. 75, № 1. С. 74–83.
22. *Веренчиков А.Н., Явор М.И., Хасин Ю.И., Гаврик М.А.* Многоотражательный планарный времяпролетный масс-анализатор. II. Режим высокого разрешения // *ЖТФ.* 2005. Т. 75, № 1, С. 84–88.
23. *Myers D.P., Li G., Mahoney P.P., Hieftje G.M.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1995. V. 6. P. 400–410.
24. *Krutchinsky A.N., Chernushevich I.V., Spicer V.L., Ens W., Standing K.G.* // *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 1998. V. 9. P. 569–579.
25. *Toyoda M., Okumura D., Ishihara M., Katakuse I.* Multi-turn time-of-flight mass spectrometers with electrostatic sectors // *J. Mass Spectrom.* 2003. V. 38. P. 1125–1142.
26. *Satoh T., Tsuno H., Iwanaga M., Kammei Y.* // *J. Am. Soc. Mass Spectrometry.* 2005. V. 16. P. 1969–1975.
27. *Назаренко Л.М., Секунова Л.М., Якушев Е.М.* // *Времяпролетный масс-спектрометр с много-*

- кратным отражением. А.С. SU 1725289 А1, 1989.
28. Хасин Ю.И., Веренчиков А.Н., Гаврик М.А., Явор М.И. Первые экспериментальные исследования планарного многоотражательного ВПМС // Научное приборостроение. 2004. Т. 14, № 2. С. 59–71.
 29. Verentchikov A.N., Hasin Yu.I., Yavor M.I. Multireflecting time-of-flight mass analyzer retaining full mass range // Extended abstract ASMS 2004. (www.asms.org).
 30. Verentchikov A.N., Yavor M., Hasin Yu., Gavrik M. Multi-reflecting TOF analyzer for high resolution MS and parallel MS-MS // Extended abstract of International Conference Desorption 2004. St. Petersburg, September 2004.
 31. Verentchikov A.N., Yavor M., Hasin Yu., Gavrik M. Multi-reflecting TOF analyzer for high resolution MS and parallel MS-MS // J. Mass Spectrom (Rus). 2005. V. 2. P. 11
 32. Verentchikov A., Yavor M., Artaev V., Mitchell J. Multi-reflecting time-of-flight mass spectrometer and method of use. International patent WO2005001878, 2005.
 33. Веренчиков А.Н., Хасин Ю.И., Гаврик М.А., Явор М.И. Планарный времяпролетный анализатор в режиме многократных отражений и высокого разрешения // Научное приборостроение. 2005. Т. 15, № 2. Р. 42–56.
 34. Веренчиков А.Н., Явор М.И. Устойчивость ионного движения в периодических электростатических полях // Научное приборостроение. 2004. Т. 14, № 2. С. 46–59.
 35. Verentchikov A.N., Yavor M.I. Dynamic well in electrostatic periodic systems // Extended abstract of ASMS Conference 2003. (www.asms.org).
 36. Хасин Ю.И., Гаврик М.А., Явор М.И., Демидов В.Н. Импульсная цезиевая пушка для исследования свойств многоотражательного времяпролетного масс-анализатора // Научное приборостроение. 2004. Т. 14, № 2. С. 72–79.
 37. Pederson H.B. et al. Diffusion and synchronization in an ion trap resonator // Phys. Rev. A. 2002. V. 65, N 4. 042703. 13 pages.
 38. Pederson H.B. et al. Stability and loss in an ion trap resonator // Phys. Rev. A. 2002. V. 65, N 4. 042704. 18 pages.
 39. Kozlov B. et al. Space charge effects in multireflecting time-of-flight mass spectrometer // Proc. of 54-th ASMS Conference on Mass Spectrometry, May, 2006, Seattle, WA, USA. (www.asms.org).
 40. Додонов А.Ф., Чернушевич И.В., Додонova Т.Ф., Разников В.В., Тальрозе В.Л. А.С. СССР № 1681340А1, февраль 1987.
 41. Dodonov A.F., Chernushevich I.V., Laiko V.V. // Proceeding of 12th International Mass Spectrometry Conference, 26–30 August 1991, Amsterdam, Netherlands. P. 153.
 42. O'Halloran G.J., Fluegge R.A., Betts J.F., Everett W.L. Technical Documentary Report N ASD-TDR-62-644. The Bendix Corporation, Research Laboratory Division, Southfield, MI, 1964. Parts I, II.
 43. Dawson J.H.J., Guilhaus M. // Rapid Comm. Mass Spectrom. 1989. V. 3, N 5. P. 155–159.
 44. Verentchikov A.N., Ens W., Standing K.G. // Anal. Chem. 1994. V. 66. P. 126–133.
 45. Covey T., Douglas D.J. // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 1993. V. 4. P. 616.
 46. Мурадымов М.З., Кириллов С.В., Курнин И.В. и др. Измерение характеристик ионного пучка на выходе из газонаполненного квадрупольного // Этот выпуск. С. 59–66.
 47. Dresch T., Gulcicek E., Whitehouse C.M. Ion storage time-of-flight mass spectrometer. Патент US 6020586, 1997.
 48. Chernushevich I., Thomson B. MS/MS scan method for a quadrupole/time-of-flight tandem mass spectrometer. Патент US 6507019, 2001.
 49. Bateman R.H., Brown J., Guilbert A.J. Mass spectrometer. Патент GB 2388248, 2001.
 50. Bateman R.H., Brown J. Mass spectrometer. Патент GB 2401243, 2003.
 51. Hager J.W. Quadrupole mass spectrometer with ion traps to enhance sensitivity. Патент US 6504148, 1999.
 52. Londry F.A. and Hager J.W. Mass selective axial ion ejection from a linear quadrupole ion trap // J. Am. Soc. Mass Spectrom. 2003. V. 14. P. 1130–1147.
 53. Хасин Ю.И. и др. Планарный времяпролетный многоотражательный масс-спектрометр с ортогональным вводом из непрерывных источников ионов // Этот выпуск. С. 30–39.
 54. Chien B.M., Michael S.M., Lubman D.M. Detection of electrospray ionization using a quadrupole ion trap storage/reflectron time-of-flight mass spectrometer // Anal. Chem. 1993. V. 65. P. 1916–1920.
 55. Chien B.M., Michael S.M., Lubman D.M. The design and performance of an ion trap storage-reflectron time-of-flight mass spectrometer // Int. Journal of Mass Spectrom. and Ion Processes. 1994. V. 131. P. 149–179.
 56. March R.E., Todd J.F.J. Quadrupole ion trap mass spectrometry. Second edition. Wiley-Interscience, 2005. Series: Chemical Analysis, v. 165. 346 p.
 57. Doroshenko V.M., Cotter R.J.A. Pulsed gas introduction for increasing peptide CID efficiency in a MALDI/Quadrupole ion trap mass spectrometer // Analytical Chemistry. 1996. V. 68, N 3. P. 463–472.
 58. Doroshenko V.M., Cotter R.J.A. Quadrupole ion trap-time-of-flight mass spectrometer with a parabolic reflectron // J. of Mass Spectrom. 1998.

- V. 33. P. 305–318.
59. *Mordehai A.* A novel technique for trapping externally produced ions into an ion trap // 45th ASMS Conf. Mass Spectrometry and Allied Topics, Palm Springs, California, 1997. (www.asms.org).
 60. *Kawatoh E., Tanaka K., Ding L., Smith A., Kumashiro S.* A MALDI-quadrupole ion trap-TOF mass spectrometer // Abstract of 47th ASMS Conf. Mass Spectrometry and Allied Topics, Dallas, TX, 1999. (www.asms.org).
 61. *Martin R.L., Francesco L., Brancia F.L.* Analysis of high mass peptides using a novel matrix assisted laser desorption / ionization quadrupole ion trap time-of-flight mass spectrometer // *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2003. V. 17. P. 1358–1365.
 62. *Franzen J.* Method and device for orthogonal ion injection into a time-of-flight mass spectrometer. Патент US 5763878, 1996.
 63. *Verentchikov A.N., Cambell J.* Preparation of ion pulse for time-of-flight and for tandem time-of-flight mass analysis. Патент US 6545268, 1999.
 64. *Schwartz J.C. and Senko M.W.* A two-dimensional quadrupole ion trap mass spectrometer // *J. Am. Soc Mass Spectrom.* 2002. V. 13. P. 659–669.
 65. *Явор М.И., Никитина Д.В., Веренчиков А.Н., Козлов Б.Н.* Ионно-оптические свойства импульсного источника ионов на основе линейной газонаполненной квадрупольной ловушки // *Научное приборостроение.* 2005. Т. 15, № 4. С. 27–41.
 66. *Веренчиков А.Н., Козлов Б.Н., Явор М.И., Труфанов А.С., Никитина Д.В.* Газонаполненная линейная квадрупольная ловушка с аксиальным выбросом как источник для многоотража-
 - тельного времяпролетного масс-спектрометра // *Научное приборостроение.* 2005. Т. 15, № 2. С. 95–111.
 67. *Kozlov B.N., Trufanov A., Muradumov M.Z., Yavor M.I., Nikitina D., Verentchikov A.N.* Linear ion trap with axial ejection as a source for a TOF MS // Abstract of extended Abstract on 53rd ASMS Conf. on Mass Spectrometry and Allied Topics. (www.asms.org).
 68. *Явор М.И., Никитина Д.В., Веренчиков А.Н., Щербakov А.П., Козлов Б.Н.* Расчет параметров ионного пучка, выходящего из газонаполненного радиочастотного квадрупольного // *Научное приборостроение.* 2005. Т. 15, № 3. С. 40–53.
 69. *Козлов Б.Н. и др.* Многоотражательный времяпролетный масс-спектрометр с ионной ловушкой на входе // *Этот выпуск.* С. 40–48.
 70. *Козлов Б.Н., Хасин Ю.И., Кириллов С.Н. и др.* Экспериментальное исследование эффектов объемного заряда в многоотражательных времяпролетных масс-спектрометрах // *Этот выпуск.* С. 49–58.
 71. *Makarov A., Denisov E., Kholomeev A., Bal-schun W., Lange O., Strupat K., Horning S.* Performance evaluation of a hybrid linear ion trap/Orbitrap mass spectrometer // *Anal. Chem.* 2006. V. 78. P. 2113–2120.

Институт аналитического приборостроения РАН, Санкт-Петербург

Материал поступил в редакцию 16.05.2006.

A CONCEPT OF MULTIREFLECTING MASS SPECTROMETER FOR CONTINUOUS ION SOURCES

A. N. Verentchikov

Institute for Analytical Instrumentation RAS, Saint-Petersburg

The paper considers various methods of adapting multireflecting time-of-flight mass analyzers to continuous ion sources. An orthogonal acceleration and pulsed ion ejection out of an RF ion trap are employed to convert ion beams into packets. The paper presents first experimental results and overviews particular papers of the journal issue.