

Г.Н. Владимиров^{1,2}, А.В. Харченко³, Р. Хеерен³, Е.Н. Николаев^{1,2}

¹ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН

² Институт энергетических проблем химической физики РАН

³ Institute for Atomic and Molecular Physics, Netherlands

Моделирование движения ионов в орбитальной ионной ловушке с учетом объемного заряда и неидеальности удерживающего электрического поля

Представлены результаты моделирования движения ионов в орбитальной ионной ловушке. Использовалось программное обеспечение, разработанное ранее, которое было модифицировано так, что форма удерживающего электростатического потенциала ловушки задавалась аналитически, а потенциал, создаваемый ионными облаками, вычислялся методом «частица в ячейке». Определялись частотные сдвиги, вызванные взаимодействием зарядов ионных облаков для разного количества ионов (то есть зарядов) в облаке. Предложено описание влияния неидеальности электрического поля в орбитальной ионной ловушке с помощью дополнительных членов электростатического потенциала, задаваемых аналитически. Для такого поля была исследована стабильность ионных облаков при разной величине вклада в суммарное электростатическое поле дополнительных нелинейных членов.

Ключевые слова: масс-спектрометрия, орбитальная ионная ловушка, метод «частица в ячейке», объемный заряд.

Введение. Использование масс-спектрометрии для анализа биологических объектов предъявляет высокие требования к разрешению (более 10^6) и точности измерения масс (выше ppm). Таким высоким требованиям долгое время удовлетворяла только масс-спектрометрия ионного циклотронного резонанса с преобразованием Фурье (ИЦР-ФП) [1]. Однако, обладая рекордным разрешением и точностью измерения масс, этот метод не лишен некоторых недостатков, среди которых самым главным является необходимость использования крио-магнитов с относительно высокими (3 Тесла и выше) магнитными полями, что приводит к высоким эксплуатационным расходам при обслуживании магнитов. Поэтому большой интерес представляет другой тип фурье-масс-спектрометров — орбитальная ионная ловушка (orbitrap, орбитрэп), изобретенная относительно недавно [2]. Орбитальная ионная ловушка приближается по своим характеристикам к ИЦР-ФП приборам, использующим ячейки без динамической гармонизации [3]. Приборы, использующие ионные ловушки типа «орбитрэп», получили широкое распространение благодаря работам Макарова, который реализовал орбитальный подход к удержанию ионов, предложенный ранее Кингдоном [4].

Понимание ограничений масс-спектрометрии, основанной на орбитальном принципе удержания ионов, и понимание того, насколько могут быть повышены аналитические характеристики этого метода, представляет в настоящее время большой интерес.

Устройство ионной орбитальной ловушки. Работа масс-спектрометра на основе орбитальной ловушки основана на измерении наведенных токов при движении ионов в электростатическом поле, создаваемом потенциалом вида [5]:

$$\varphi(r, z) = \frac{k}{2} \left(z^2 - \frac{r^2}{2} \right) + \frac{k}{2} R_m^2 \ln \left(\frac{r}{R_m} \right) + C, \quad (1)$$

где k , R_m , C — константы, причем R_m — характеристический радиус, k — кривизна поля; $r^2 = x^2 + y^2$; x , y , z — декартовы координаты.

Такое поле можно создать с помощью системы из двух электродов, обладающих симметрией вращения, геометрию таких электродов можно описать в виде функции $Z(r)$, причем ось Z является осью симметрии [5]:

$$z(r)_{1,2} = \sqrt{\frac{r^2}{2} - \frac{R_{1,2}^2}{2} + R_m^2 \ln \left(\frac{R_{1,2}}{r} \right)}, \quad (2)$$

где R_1 , R_2 — параметры, характеризующие геометрию орбитальной ловушки.

Движение одиночного иона в таком поле можно представить в виде трех независимых движений [5, 6]: вращение вокруг центрального электрода, колебания по направлению, перпендикулярному к центральному электроду, и колебания вдоль центрального электрода. Величины частот этих движений можно связать с параметрами электростатического поля орбитальной ловушки [5]:

$$\omega = \sqrt{(q/m)k} \quad (3)$$

— это частота продольных колебаний. Эта частота зависит от m/z , измерение именно этой частоты используется в масс-анализаторе орбитальной ионной ловушки:

$$\omega_r = \omega \sqrt{\frac{R_m^2}{R^2} - 2}$$

— это частота радиальных колебаний, где R — радиус круговой орбиты.

$$\omega_\varphi = \omega \sqrt{\frac{1}{2} \left(\frac{R_m^2}{R^2} - 1 \right)} \quad (4)$$

— это частота вращения вокруг центрального электрода.

Таким образом, чтобы задать геометрию орбитрэпа, необходимо выбрать коэффициенты k и R_m . Из литературы [7] известно, что для коммерчески доступной орбитальной ловушки $R_1 = 6$ мм, $R_2 = 15$ мм, $R_m \sim \sqrt{2}R_2$; напряжение, прикладываемое к центральному электроду $U = 3500$ В. Зная эти величины можно вычислить k и частоту продольных колебаний. С учетом того, что внешний электрод заземлен, а на внутренний электрод подается напряжение, имеем: $\varphi(R_2) = 0, \varphi(R_1) = U$, тогда выразив Z через R_1 и R_2 , используя (2), имеем

$$k = \frac{2U}{R_m^2 \ln\left(\frac{R_2}{R_1}\right) - 0,5(R_2^2 - R_1^2)}. \quad (5)$$

Характер движения ионных облаков сильно зависит от начальных условий процесса инжекции ионов в орбитальную ионную ловушку масс-спектрометра. Согласно работе [7], система инжекции настроена так, что ионы при попадании в орбитальную ловушку имеют скорость вращения относительно центрального электрода V_φ , которую можно определить из (4): $\frac{m/zV_\varphi^2}{2e} = \frac{k}{4}(R_m^2 - R^2)$.

Из работы [7] известно также, что система инжекции настроена так, чтобы конечный радиус вращения относительно центрального электрода составлял величину в диапазоне $R = 9-10$ мм.

При инжекции ионов в орбитрэп происходит подача напряжения на центральный электрод с захватом ионов во время их пролета вблизи электрода. При моделировании нами рассматривалась более простая схема инжекции — в начальный момент напряжение уже приложено к центральному электроду и ионное облако уже находится на расстоянии от центрального электрода, соответствующем свободному орбитальному движению, а ионы имеют соответствующую скорость.

При моделировании использовались следующие начальные скорости и координаты частиц.

Начальные координаты — равномерное распределение ионов внутри сферы радиуса $r = 0,12$ мм (с координатами центра сферы $R = 9$ мм; $Z = R_1 = 6$ мм) [7], всем ионам сообщалась скорость по направлению вращения ионов вокруг центрального электрода. Если скорость вращения вокруг центрального электрода в начальный момент времени будет отличаться от величины, даваемой выражением (4), то вращение вокруг этого электрода будет осуществляться не по круговым, а по эллиптическим траекториям. Поэтому скорость подбиралась так, чтобы эллиптичность траектории относительно центрального электрода была минимальна (рис. 1). На рис. 1 изображена схема численного эксперимента: модель движения ионов, которая была выбрана за основу для расчетов; область моделирования; проекции (рис. 1а). На рис. 1 также изображена эволюция ионных облаков в «орбитрэпе» для разных начальных скоростей вращения (рис. 1б, в), видно, что для начальной энергии вращения 1300 эВ эллиптичность траекторий значительно выше, чем в случае начальной скорости вращения 1600 эВ.

Частотные сдвиги. Одна из причин ограничения точности измерения масс при использовании орбитальной ловушки в качестве масс-спектрометра — это вызванные объемным зарядом отклонение частоты колебаний в потенциальной аксиальной яме от частоты колебаний в пределе одиночного иона. Поэтому повышение точности измерения масс требует понимания всех процессов, приводящих к таким систематическим отклонениям, для устранения их с помощью калибровки. В работе [8] экспериментально исследованы частотные сдвиги в орбитальной ионной ловушке, вызванные объемным зарядом с определением количества ионов по порядку величины при помощи automatic gain control (AGC). Исследование частотных сдвигов с помощью моделирования позволяет более детально, чем в эксперименте, изучить механизм частотных сдвигов, предоставляя точную информацию о количестве ионов.

Нами определены частотные сдвиги для 10^4 ; 10^5 , 10^6 ; $2 \cdot 10^6$; $3 \cdot 10^6$; $4 \cdot 10^6$; $5 \cdot 10^6$; $6 \cdot 10^6$ зарядов в облаке в орбитальной ловушке. На рис. 2 изображены частотные сдвиги для инжекции при $U_\varphi = 1600$ эВ.

Использовалось программное обеспечение для моделирования трехмерного движения заряженных частиц в электро-магнитных полях, разработанное ранее в [9], основанное на методе «частица в ячейке» [10]. Уравнение Пуассона при вычислении электрического поля, создаваемого ионными облаками, решалось на трехмерной кубической сетке $64 \times 64 \times 64$. Область моделирования имела размеры куба со стороной 3,81 см. Частотные сдвиги определялись для времени детектирования порядка 0.02 с, что соответствовало

100 000 шагам интегрирования движения. Величина шага подбиралась так, чтобы на один оборот вокруг центрального электрода приходилось порядка 100 шагов.

Детектируемый сигнал, являющийся током наведенных ионами зарядов между электродами детекции, вычислялся следующим образом: на каждом детектирующем электроде размещается некоторое число виртуальных зарядов (см. рис. 1А). Тогда потенциал в точке нахождения каждого из зарядов можно представить в виде суммы потенциалов точечных виртуальных поверхностных зарядов и зарядов моделируемых частиц. Для каждого из виртуальных зарядов имеем: $\frac{q_1}{r_{11}} + \frac{q_2}{r_{12}} + \dots + \frac{q_n}{r_{1n}} + \frac{p_1}{r_{11}} + \frac{p_2}{r_{12}} + \dots + \frac{p_m}{r_{1m}} = 4\pi\epsilon\varphi_i$, где q_1, q_2, \dots, q_n — виртуальные заряды; p_1, p_2, \dots, p_m — заряды моделируемых частиц; r_{ij} — расстояния между рассматриваемым виртуальным зарядом и другими виртуальными зарядами или зарядом моделируемых частиц; φ_i — это потенциал одного из двух электродов: φ_1 или φ_2 . Кроме того, известно, что для системы виртуальных зарядов их сумма равна нулю, а сумма потенциалов детектирующих электродов, на которых они расположены, также равна нулю. В результате мы имеем систему $n + 2$ уравнений для $n + 2$ неизвестных, из которой находим величины зарядов, наводимых на каждом из электродов. Система уравнений решалась методом псевдоинверсии. Зная на каждом шаге величины зарядов, находящихся на детектирующих электродах, мы можем вычислить ток, наводимый ионами.

Для точного определения частот, соответствующих детектируемому сигналу по короткому куску сигнала, использовался метод фильтрации-диагонализации (ФДМ) [11]. В отличие от преобразования Фурье, в методе ФДМ используются некоторые предположения о природе порождающего сигнал процесса, например, предполагается, что отсчеты сгенерированы линейной динамической системой. Создание этого метода было мотивировано задачей представления затухающих сигналов рядом затухающих по амплитуде синусоид. Гармонический затухающий сигнал, возникающий, например, при импульсном воздействии на колебательный контур, представляется в виде суммы затухающих синусоид, характеризуемых частотой, начальной фазой и добротностью, обратно пропорциональной коэффициенту затухания. Метод ФДМ представляет собой способ вычисления коэффициентов в разложении сигнала в ряд экспоненциально затухающих синусоид. Вычисление фазы, частоты и декремента затухания для членов этого ряда осуществляется с помощью анализа матрицы автокорреляции сигнала, строки и столбцы которой состоят из значений функции автокорреляции для разного положения сдвига сигнала (функция автокорреляции — это сумма произведений величин сигнала в разные моменты времени для разной величины сдвига). Такую матрицу можно привести к диагональному виду и найти ее собственные числа, зная которые можно определить фазы, частоты и декремент затухания [11]. Так как задача вычисления коэффициентов разложения в большом окне частот требует работы с большим базисом, то это порождает большую матрицу автокорреляции. Однако для такой матрицы вычисление собственных чисел оказывается вычислительно громоздким, поэтому используется поиск решения по небольшим частотным «окнам», а общий спектр «склеивается» из таких частичных решений, что уменьшает вычислительную сложность задачи, так как вычислительная сложность растет нелинейно с ростом размера матрицы. В случае более точного описания движения отдельного иона в орбитальной ионной ловушке необходимо также учитывать влияние объемного заряда ионного облака на рассматриваемый ион. Если предположить, что ионное облако дает добавку в потенциал вида $\varphi = -C_1\rho qz^2$, где ρ — плотность распределения заряженных частиц, C_1 — константа, характеризующая размер и форму ионного облака; тогда, добавив это слагаемое в уравнение (1) и проведя замену обозначений, мы можем привести систему к старому виду. В результате для измеряемой частоты, которая описывается выражением (3), получим: $\omega = 2\pi f = \sqrt{(q/m)k^*} = \sqrt{(q/m)k - 2C_1\rho q}$. Тогда для зависимости m/z от измеряемой частоты имеем: $m/z = \frac{k}{(2\pi f)^2} \frac{1}{1 + \frac{2C_1\rho q}{(2\pi f)^2}}$, что соответствует калибровочному

закону $m/z \approx C_2/f^2 - NC_3/f^4$, где N — число зарядов в ионном облаке, C_i — константы.

Из результатов моделирования (рис. 2) можно сделать заключение, что частотные сдвиги аппроксимируются зависимостью вида $f = 277789 - 2,88N10^{-6}$ Гц. Это показывает, что сдвиги частоты можно аппроксимировать выражением вида $f = C_4 - NC_5$, что соответствует калибровочному закону $m/z \approx \frac{C_6}{f^2} - \frac{C_7N}{f^3}$.

Аппроксимация, основанная на экспериментальных данных [8], дает $m/z = C_8/f^2 - \sqrt{N}C_9/f^2$.

Видно, что аналитическая оценка, моделирование и эксперимент дают отличающиеся калибровочные законы. Такое отличие результатов можно объяснить тем, что калибровка, основанная на моделировании, получена по малому числу точек, и использовалась простейшая аналитическая оценка. Результаты моделирования показывают, что выбранную модель можно использовать для исследования частотных сдвигов, а для получения калибровочного закона, более близкого к экспериментальным данным, для аппроксимации необходимо большее число точек, полученных по результатам моделирования.

Неидеальности поля. Невозможно создать потенциал орбитальной ловушки точно соответствующий выражению (1), так как для этого необходимо использовать электроды, геометрия которых описывается с помощью функции вида (2), а такие электроды имеют бесконечную длину по Z .

В реальном приборе длина электродов ограничена по Z , и поэтому создаваемый потенциал будет отличаться от потенциала, даваемого выражением (1), на некоторую величину. Будем аппроксимировать отклонение поля орбитрэпа от идеального с помощью потенциала электростатического поля в простран-

стве, не содержащем зарядов. Аппроксимировать электростатический потенциал в области, свободной от зарядов, можно только с помощью функций, являющихся решениями уравнения Лапласа. Электростатическое поле, выраженное с помощью функций электростатического потенциала, описывается благодаря уравнениям Максвелла. В области с нулевым суммарным зарядом уравнения Максвелла сводятся к уравнению Лапласа для электростатического потенциала [12]. Решения уравнения Лапласа для систем, обладающих симметрией вращения (то есть в нашем случае), удобно выражать в виде ряда по сферическим гармоникам вида [12]:

$$\varphi(r, \theta, \varphi) = \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{m=-l}^l [A_{lm} r^l + B_{lm} r^{-(l+1)}] Y_{lm}(\theta, \varphi), \quad (6)$$

где Y_{lm} — сферические гармоники, A_{lm} , B_{lm} — константы.

Заметим, что $\frac{k}{2}(z^2 - \frac{r^2}{2})$ — слагаемое потенциала идеального орбитрэпа (1) является членом ряда (6) $A_{20} r^2 Y_{20}$. Для простоты будем аппроксимировать рассматриваемую неидеальность поля членами $A_{30} r^3 Y_{30}$ и $A_{40} r^4 Y_{40}$ ряда (6).

Рассмотрим динамику движения ионов в орбитальной ловушке с потенциалом вида

$$\varphi(r, z) = \frac{k}{2} \left(z^2 - \frac{r^2}{2} \right) + \frac{k}{2} R_m^2 \ln \left(\frac{r}{R_m} \right) + \frac{Ak}{L} (2z^3 - 3zr^2) + \frac{Bk}{L^2} (8z^4 - 24z^2 r^2 + 3r^4) + C,$$

где k — это коэффициент (5) для $R_1 = 6$ мм, $R_2 = 15$ мм, $R_m \sim \sqrt{2} R_2$, $U = 3500$ В; A , B — безразмерные коэффициенты, L — длина моделируемой области.

Можно видеть, что наличие в потенциале орбитальной ловушки дополнительных слагаемых вида $\frac{Bk}{L^2} (8z^4 - 24z^2 r^2 + 3r^4)$ и $\frac{Ak}{L} (2z^3 - 3zr^2)$ приводит к разрушению ионных облаков (рис. 3а, б, в, г). Видно также, что чем больше вклад этих слагаемых в суммарное электростатическое поле, тем быстрее происходит расфазировка ионов в ионном облаке вдоль оси Z и тем сильнее вызванное этим ограничение на разрешающую способность.

При увеличении числа частиц в ионном облаке с 1000 до 100 000 ($m/z500$, $Z = 1$) при наличии в электростатическом потенциале орбитальной ловушки слагаемого $\frac{Bk}{L^2} (8z^4 - 24z^2 r^2 + 3r^4)$ происходит ускорение расфазировки ионов в ионных облаках вдоль оси Z (рис. 3 г, д). Также видно, что при отсутствии дополнительных слагаемых в потенциале ионное облако, состоящее из 100 000 частиц ($m/z500$, $Z = 1$) устойчиво (рис. 3е).

Закключение. Проведено моделирование движения ионных облаков в орбитальных ионных ловушках масс-спектрометров типа орбитрэп. Определены сдвиги частот аксиальных колебаний, вызванные ион-ионным взаимодействием для разного количества ионов / зарядов в ионных облаках. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что при определении частотных сдвигов в орбитальной ионной ловушке можно использовать в качестве калибровочного закона выражение $m/z \approx \frac{C_6}{f^2} - \frac{C_7 N}{f^3}$.

Показано, что отличие электростатического поля орбитальной ионной ловушки от идеального является причиной расфазировки ионов в ионных облаках, что ограничивает разрешающую способность масс-спектрометров, использующих ловушки такого типа. Продемонстрировано усиление эффекта расфазировки движения ионов при увеличении числа зарядов в ионном облаке для орбитальной ионной ловушки с неидеальным полем.

Работа была выполнена при поддержке РФФИ (Гранты 10-04-13306-РТ_оми, 09-04-00725-а, 09-03-92500-ИК_а), CRDF (Грант RUC1-2941-МО-09), Министерства образования и науки Российской Федерации (Федеральная целевая программа «Научные и научно-педагогические кадры, инновационной России на 2009–2013 годы», ГК 14.740.11.0755, 16.740.11.0369), Российской академии наук (Программа Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине»).

Литература

1. Marshall A.G., Hendrickson C.L., Jackson G.S. Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry: A primer // Mass Spectrom. Rev. — 1998. — V. 17. — P. 1–35.
2. Makarov A., Denisov E., Lange O., Horning S. Dynamic Range of Mass Accuracy in LTQ Orbitrap Hybrid Mass Spectrometer // J. Am. Soc. Mass. Spectrom. — 2006. — V. 17. — P. 977–982.
3. Boldin I.A., Nikolaev E.N. Fourier transform ion cyclotron resonance cell with dynamic harmonization of the electric field in the whole volume by shaping of the excitation and detection electrode assembly // Rapid Commun. Mass Spectrom. — 2011. — V. 25. — P. 122–126.
4. Kingdon, K.H. A Method for the Neutralization of Electron Space Charge by Positive Ionization at Very Low Gas Pressures // Phys. Rev. — 1923. — V. 21. — P. 408–418.
5. Makarov A. Electrostatic Axially Harmonic Orbital Trapping: A High-Performance Technique of Mass Analysis // Anal. Chem. — 2000. — V. 72. — P. 1156–1162.
6. Lewis R.R. Motion of ions in the Kingdon trap // J. Appl. Phys. — 1982. — V. 53(6). — P. 3975–3980.

7. *Makarov A., Denisov E., Lange O.* Performance Evaluation of a High-field Orbitrap Mass Analyzer // J. Am. Soc. Mass. Spectrom. — 2009. — V. 20. — P. 1391–1396.

8. *Gorshkov M.V., Good D.M., Lyutvinskiy Y., Yang H., Zubarev R.A.* Calibration function for the Orbitrap FTMS accounting for the space charge effect // Journal J. Am. Soc. Mass. Spectrom. — 2010. — V. 21(11). — P. 1846–1851.

9. *Nikolaev E. N., Heeren R.M.A., Popov A.M., Pozdnev A.V., Chingin K.S.* Realistic modeling of ion cloud motion in a Fourier transform ion cyclotron resonance cell by use of a particle-in-cell approach // Rapid Commun. Mass Spectrom. — 2007. — V. 21. — P. 3527–3546.

10. *Harlow F.H.* The particle-in-cell method for numerical solution of problems in fluid dynamics // Methods in Computational Physics. — 1964. — P. 319–343.

11. *Mandelsham V.A., Taylor H.S.* Harmonic inversion of time signals and its applications // J. Chem. Phys. — 1997. — V. 107. — P. 6756–6759.

12. *Jackson J.D.* Classical Electrodynamics. — 3rd Ed. John Wiley & Sons, 1998.

Поступила в редакцию 06.04.2011.

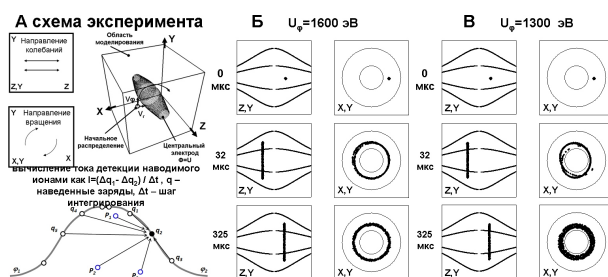


Рис. 1. Динамика ионных облаков для разной эллиптичности ионных облаков: (а) схема эксперимента; (б, в) поведение ионных облаков при инъекции ионов при скорости движения ионов по касательной к центральному электроду, соответствующей кинетической энергии $U\varphi$ 1300 эВ (б); 1600 эВ (в); $m/z = 500$ Да, $Z = 1$ е

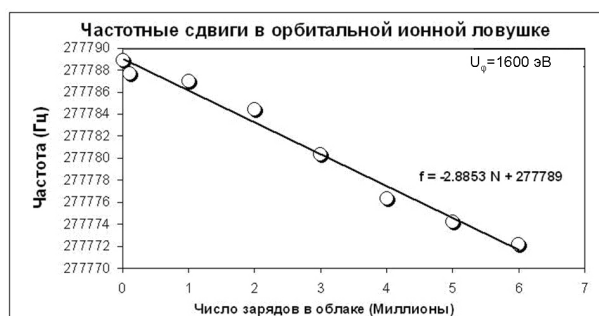


Рис. 2. Частотные сдвиги в орбитальной ионной ловушке: $R_1 = 6$ мм, $R_2 = 15$ мм, $R_m \sim \sqrt{2}R_2$, $U = 3500$ В для $10\ 000$; 10^5 ; 10^6 ; 210^6 ; 310^6 ; 410^6 ; 510^6 ; 610^6 зарядов в облаке при $m/z = 500$ Да, $Z = 10$ е

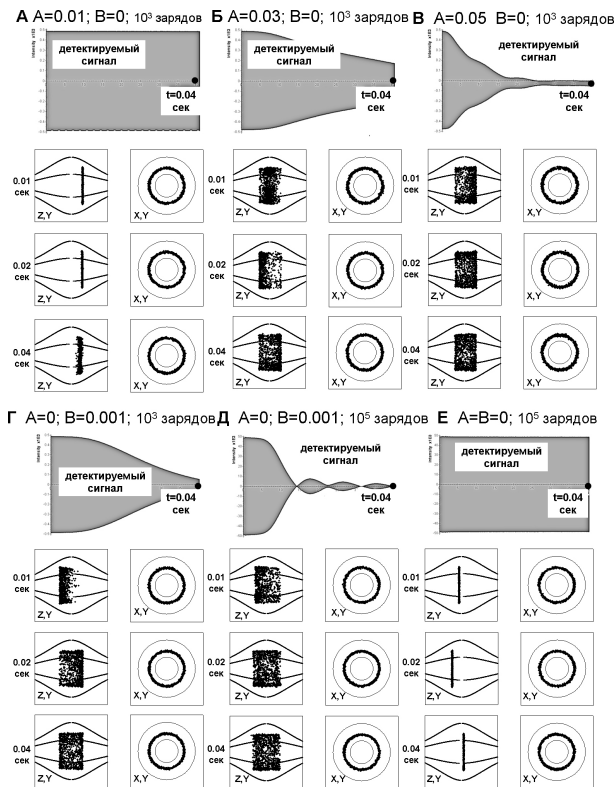


Рис. 3. Детектируемый сигнал и форма ионных облаков для разных моментов времени. Поведение ионных облаков при разной величине вклада слагаемых $\frac{Ak}{L}(2z^3 - 3zr^2)$ и $\frac{Bk}{L^2}(8z^4 - 24z^2r^2 + 3r^4)$ в суммарное поле для орбитальной ионной ловушки. Измерение в течение 0.05 с при $A = 0,01$ (а); $A = 0,03$ (б); $A = 0,05$ (в); $B = 0,001$ (г, д); $A = B = 0$ (е). Используется 1000 частиц в облаке (а, б, в, г), используется 100 000 частиц в облаке (д, е), $m/z = 500$ Да, $Z = 1$ е