
МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ДЛЯ БИОТЕХНОЛОГИИ.

ПРИБОРЫ

УДК 621.384.668.8

© А. Н. Балтийский, Н. В. Краснов, А. Ф. Кузьмин, С. Б. Туртия

**ПРЕЦИЗИОННЫЙ БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЙ ВЫСОКОЧАСТОТНЫЙ
ГЕНЕРАТОР КВАДРУПОЛЬНОГО МАСС-АНАЛИЗАТОРА**

Представлены характеристики малогабаритного прецизионного быстродействующего высокочастотного генератора аналитического квадрупольного масс-анализатора. Необходимые параметры квадрупольного анализатора, а соответственно и параметры генератора определяются, исходя из современных требований, предъявляемых к квадрупольным масс-анализаторам, входящим в состав различных масс-спектрометрических приборов и комплексов и реализующих высокоскоростные методики анализа. К таким параметрам можно отнести: долговременную точность удержания массы в пределах 0.1 а.е.м.; перескок с одной вершины пика на другую за время не более 20 мс с точностью попадания на вершину пика не хуже ± 0.1 а.е.м. и длительную работу на вершине пика с этой точностью не менее 8 ч; возможность работы квадрупольного масс-анализатора в двух режимах: RF — с широким массовым окном и переходом за время порядка 1 с в режим DC/RF — разделения ионов по отношению массы к заряду.

ВВЕДЕНИЕ

Рассматриваются требования, предъявляемые к квадрупольному масс-анализатору на примере наиболее популярного приборного комплекса — масс-спектрометрического тандема Q-TOF, который в совокупности с микроколоночной жидкостной хроматографией является одним из основных инструментов для качественного и структурного анализов в биотехнологических и фармацевтических приложениях. Более подробно о сфере применения и используемых методиках изложено в [1].

Источник ионов создает непрерывный ионный пучок. За счет столкновений в газонаполненном транспортирующем радиочастотном квадруполье происходит сужение пучка и демпфирование кинетической энергии ионов (охлаждение). Далее ионный пучок поступает в аналитический квадрупольный масс-анализатор для выделения ионов только одной выбранной массы. Остальные ионы не пропускаются масс-анализатором. Выделенные родительские ионы направляют в ячейку фрагментации, заполненную газом до давления в несколько мТорр. Ячейка фрагментации представляет собой транспортирующий радиочастотный квадруполь. В столкновительной ячейке происходит фрагментация родительских ионов, торможение и охлаждение фрагментных ионов аналогично первому радиочастотному транспортирующему квадруполью за счет столкновений с газом. Смесь фрагментных ионов ортогонально вводят во времяпролетный масс-анализатор, где разделяют по массам.

Для аналитического квадрупольного масс-анализатора тандема Q-TOF требуется высокочас-

тотный генератор, одновременно обладающий практически взаимоисключающими характеристиками.

С одной стороны, требуется исключительно высокое быстродействие, например, перескок с массы на массу в интервале до 2000 а.е.м. за сотые и тысячные доли секунды. С другой стороны, в указанном интервале масс одновременно требуется исключительно высокая точность перескока с массы на массу, а именно с ошибкой не более 0.1 а.е.м., и стабильность стояния на массе не менее 8 ч в пределах указанной точности в 0.1 а.е.м.

Обычные генераторы к квадрупольным масс-спектрометрам обладают компромиссными характеристиками — генераторы для высокоточных измерений имеют умеренное быстродействие, а в быстродействующих генераторах приходится жертвовать точностью и стабильностью.

Поэтому разработка прецизионного быстродействующего генератора связана с необходимостью учета факторов второго и более высоких порядков, включая тепловые и временные дрейфы элементов, различного рода наводки, выбор особо стабильных комплектующих, а также применение специальных схемных решений.

В данной статье рассмотрен прецизионный быстродействующий генератор в малогабаритном исполнении для аналитического квадрупольного тандема Q-TOF.

СТРУКТУРНАЯ СХЕМА ГЕНЕРАТОРА

Схема разработанного генератора, представлена на рис. 1.

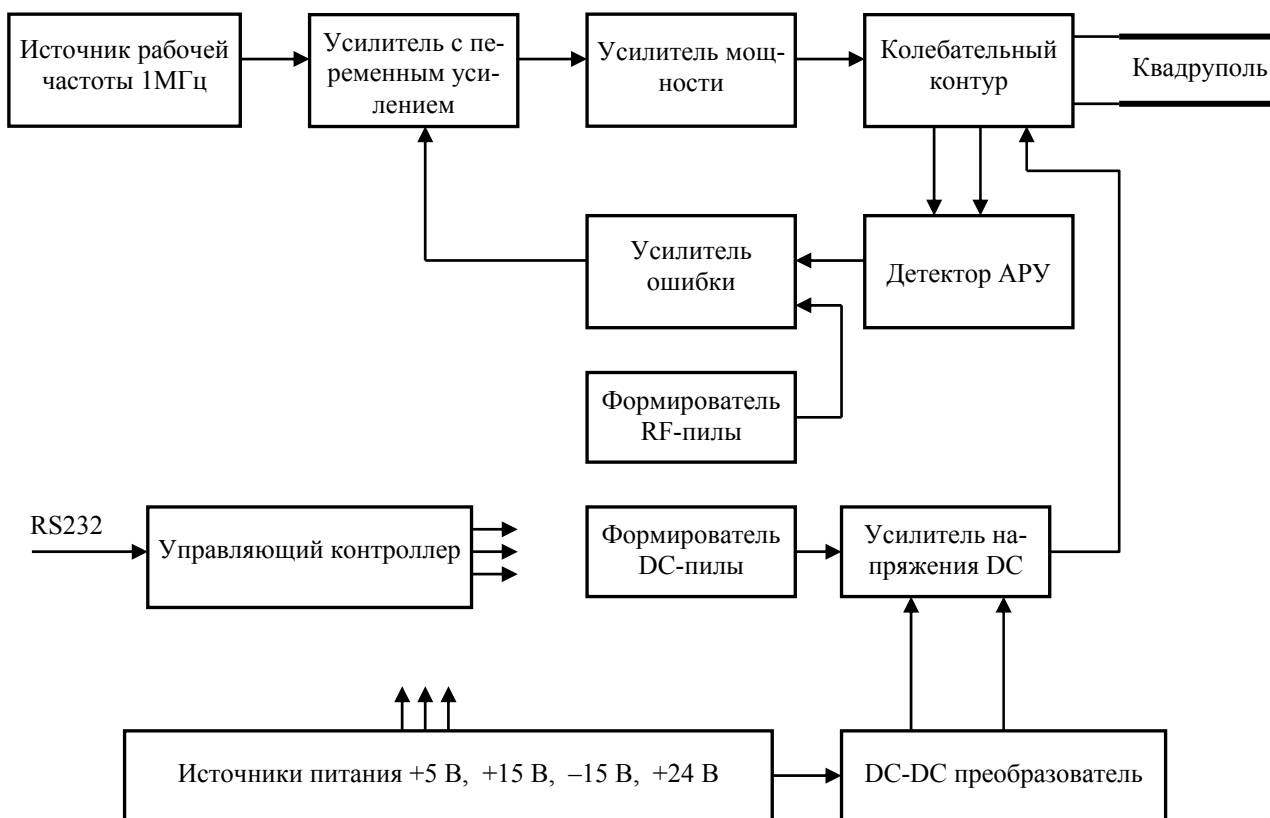


Рис. 1. Структурная схема прецизионного быстродействующего высокочастотного генератора

Высокочастотная часть генератора состоит из источника рабочей частоты 1 МГц, усилителя с регулируемым коэффициентом усиления, усилителя мощности и колебательного контура. Сигнал рабочей частоты 1 МГц формируется из сигнала термокомпенсированного кварцевого генератора. Усилитель с переменным коэффициентом усиления обеспечивает изменение коэффициента усиления тракта RF, а значит, и изменения в заданных пределах напряжения, подающегося на квадруполь. Он является регулирующим элементом системы автоматической регулировки усиления (АРУ), обеспечивающей стабильность выходного напряжения RF. Управляющий сигнал вырабатывает усилитель ошибки, который сравнивает напряжение, поступающее от формирователя RF-пилы, с сигналом обратной связи, поступающим с детектора АРУ.

Усилитель мощности выполнен по классической схеме двухтактного линейного усилителя мощности, работающего в режиме АВ. Сигнал с усилителя мощности по симметричной линии подается на колебательный контур.

Колебательный LC-контур выполнен по схеме с индуктивной трансформацией. Напряжения DC

заводятся в контур через среднюю точку индуктивности, имеющую нулевой относительно земли высокочастотный потенциал.

Сигналы с выходов колебательного контура подаются на емкостные делители напряжения, служащие источниками сигналов для работы детектора. Сигнал с выхода детектора АРУ, пропорциональный полному напряжению на контуре, подается на схему АРУ в качестве сигнала обратной связи.

Формирователь RF-пилы выполнен на базе цифро-аналоговых преобразователей (ЦАП). Выходной сигнал формирователя RF-пилы является опорным сигналом для схемы АРУ.

Формирователь DC-пилы аналогичен формирователю RF-пилы. Напряжение DC-пилы с формирователя поступает на усилитель напряжения DC, обеспечивающий необходимые уровни DC-напряжений. Напряжения питания для усилителя DC получаются с помощью DC-DC преобразователя из напряжения 24 В.

Управляющий контроллер осуществляет текущее управление ЦАП-ми формирователей RF- и DC-пил. Команды на контроллер поступают от компьютера по линии RS232.

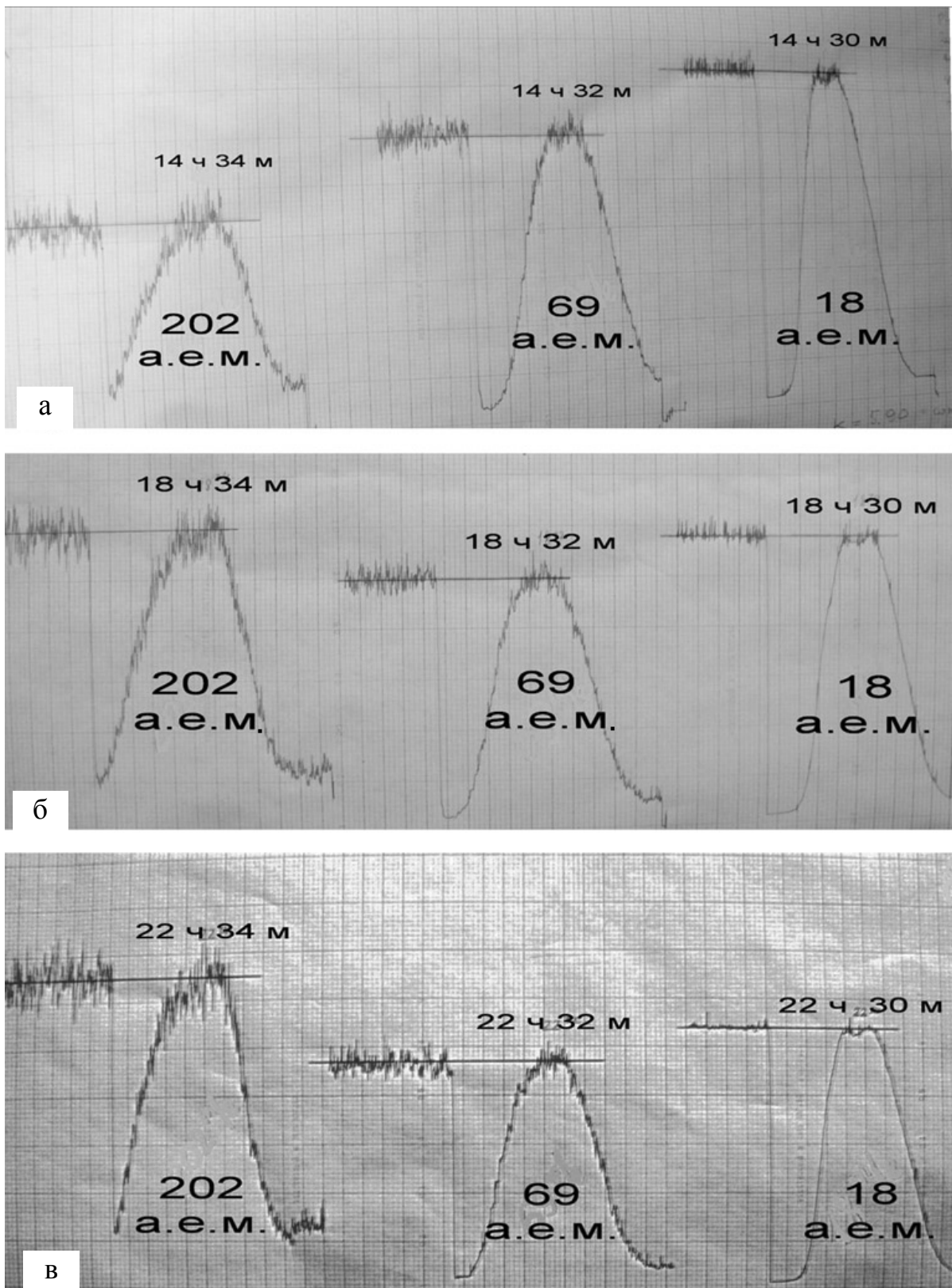


Рис. 2. Стабильность записи вершин ионных пиков с молекулярными весами 18, 69 и 202 а.е.м.
 а — исходная запись вершин пиков в момент начала записи;
 б — "попадание" на вершины пиков через 4 ч с момента начала записи;
 в — "попадание" на вершины пиков через 8 ч с момента начала записи

ОБЕСПЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ

Под стабильностью параметров понимается точность попадания на заданные массы в течение длительного промежутка времени, а также постоянство высоты пиков и разрешающей способности в течение того же времени. Так, в процессе испытаний были подтверждены заданные параметры: точность попадания на массы в течение 8 ч работы не хуже ± 0.1 а.е.м.

Стабильность попадания на массы определяется стабильностью рабочей частоты генератора и стабильностью напряжения RF, подаваемого на стержни квадруполя. Для обеспечения стабильности рабочей частоты задающий генератор выполнен на основе термокомпенсированного кварцевого генератора со стабильностью частоты 1 ppm на 1 °С. Соответственно такая же стабильность получается и у выходного сигнала рабочей частоты 1 МГц. Стабильность напряжения RF обеспечивается петлей обратной связи АРУ. Стабильность напряжения формирователя пилы обеспечивается соответствующим выбором элементной базы. Так, источник опорного напряжения для ЦАПов имеет типовое значение стабильности 2 ppm на 1 °С, ЦАПы начального значения и амплитуды — 0.1, ЦАП пилы — 1 ppm на 1 °С.

Стабильность высоты пиков и разрешающей способности определяется стабильностью выходного напряжения усилителя DC. Стабильность входного напряжения, получаемого от формирователя DC-пилы, обеспечивается соответствующим выбором элементной базы, как это показано выше для RF-пилы. Для обеспечения стабильности выходного напряжения DC-усилителя последний охвачен отрицательной обратной связью по напряжению.

Спектрограммы на рис. 2 свидетельствуют стабильность записи вершин ионных пиков с молекулярными весами 18, 69, 202 а.е.м. непрерывно в течение 8 ч.

На рис. 3 показана запись участка масс-спектра в области 400 а.е.м., где иллюстрируется разрешающая способность, превышающая 400 на 10 % интенсивности пика, и хорошее качество формы пиков.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ВЫСОКОЙ СКОРОСТИ ПЕРЕХОДА С МАССЫ НА МАССУ

Время, необходимое для перехода с массы на массу, определяется временем изменения RF- и DC-напряжений со старых до новых значений. Скорость изменения RF-напряжения определяется постоянной времени АРУ и инерционностью

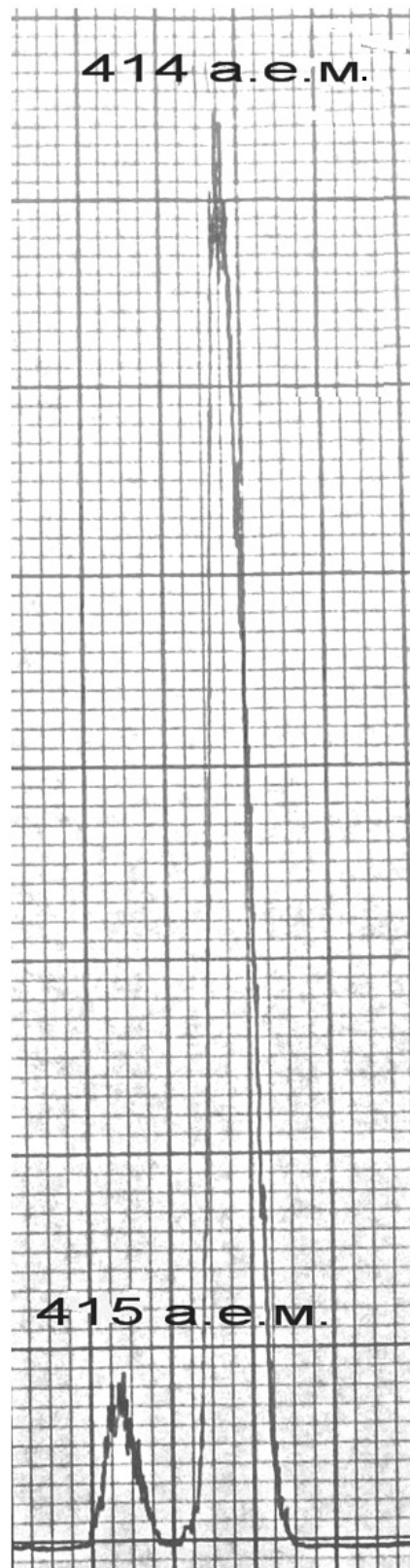


Рис. 3. Запись участка масс-спектра перфтортрибутиламина с молекулярными весами 414 и 415 а.е.м.

колебательного контура. И та и другая величина существенно меньше заданного времени перехода с массы на массу 0.1 с. Скорость изменения DC-напряжения определяется быстродействием усилителя DC-напряжения и постоянной времени цепей подачи напряжения DC на колебательный контур. Время изменения напряжения на выходе DC-усилителя намного меньше заданных 0.1 с. Для уменьшения постоянной времени цепей подачи напряжения DC в колебательный контур применена схема подачи напряжения DC через среднюю точку катушки индуктивности контура, имеющую нулевой высокочастотный потенциал относительно земли, что позволило избежать применения высокоомных развязывающих резисторов и уменьшить постоянную времени до величины, существенно меньшей, чем заданное время 0.1 с перехода.

На рис. 4 показано время перехода с вершины пика с массой 18 а.е.м. на вершину ионного пика с массой 202 а.е.м., которое составляет 4 мс.

На рис. 5 показано время перехода с вершины ионного пика с массой 202 а.е.м. на вершину пика с массой 18 а.е.м., которое составляет 18 мс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вновь разработанный генератор выполнен на современной элементной базе и является малогабаритным изделием, по весу и габаритам в десятки раз меньшим аналогичных устройств масс-спектрометра МС7303. При этом долговременная точность шкалы масс нового генератора (по меньшей мере год) не хуже ± 0.1 а.е.м., тогда как в МС7303 в течение года этот параметр в лучшем случае составляет $\pm(0.3-0.4)$ а.е.м. и далее, как правило, требует подстройки.

Высокая стабильность постоянной и переменной составляющих напряжения, а следовательно, и их отношения и хорошая помехоустойчивость к внешним наводкам и колебаниям напряжения сети обеспечивают хорошую стабильность как величины разрешающей способности, так и высоты и формы получаемых ионных пиков. Соответствующие параметры МС-7303 близки к указанным выше, но в случае появления новых источников сетевых наводок, требуют пересмотра схемы заземления МС-7303.

Особым достоинством разработанного генератора является его быстродействие при сохранении высокой стабильности остальных аналитических характеристик, что принципиально важно для его совместной работы с быстродействующим времяпролетным масс-спектрометром, обеспечивающим высокоскоростной съем информации. Высокая скорость работы генератора и сохранение высоких

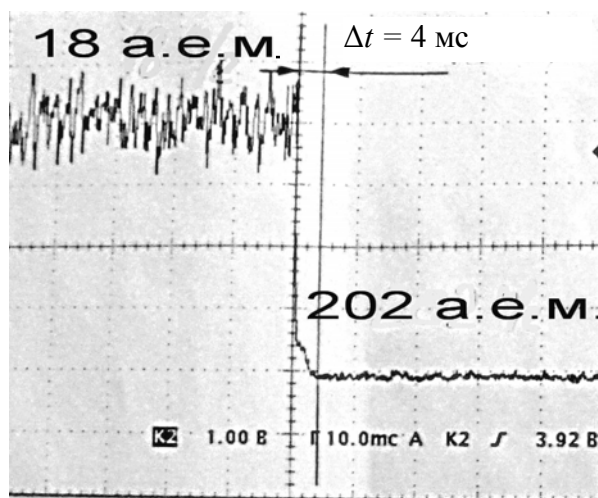


Рис. 4. Время перехода с вершины пика с массой 18 а.е.м. на вершину пика с массой 202 а.е.м.

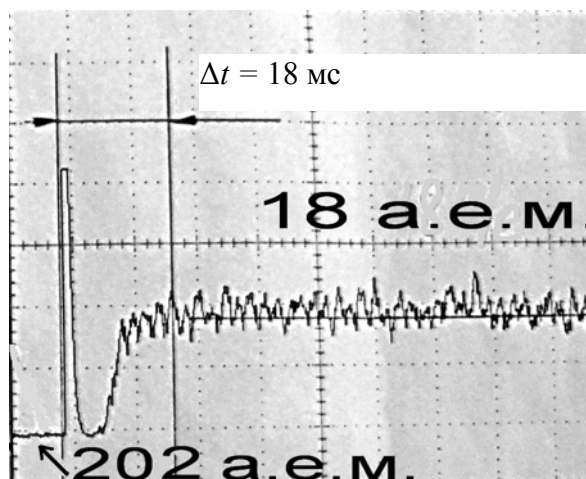


Рис. 5. Время перехода с вершины пика с массой 202 а.е.м. на вершину пика с массой 18 а.е.м.

точностей остальных аналитических параметров являются взаимопротиворечащими факторами и крайне труднодостижимы одновременно. Эту принципиальную трудность удалось преодолеть в разработанном генераторе. Заданная первоначально скорость перескока с одной вершины пика на другую в 0.1 с превышена в среднем на порядок, а в некоторых случаях больше чем на два порядка. В МС-7303 предусмотрена перестройка с пика на пик вручную, что занимает примерно 5–10 с. В модернизированном МС-7303М, разработанном для комплекса КЦ-МС [3], автоматическая перестройка с вершины одного пика на вершину другого, либо переход от одного заданного участка спектра к другому составляет примерно 1 с.

Длительная стабильность записи вершины пика (8 ч) не выявила каких-либо тенденций ухода с вершины пика. В МС-7303 этот параметр устойчиво сохраняется в течение двух–четырёх часов.

Таким образом, по всем параметрам разработанный генератор превосходит аналитические характеристики ВЧ-генератора высококлассного квадрупольного масс-спектрометра МС7303, соответствует требованиям работы в составе тандема Q-TOF, является современным малогабаритным высокотехнологичным устройством и с успехом может быть применен для квадрупольных масс-спектрометров и масс-спектрометрических комплексов различного назначения и сложности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Веренчиков А.Н., Краснов Н.В., Галь Л.Н. Тан-

демные масс-спектрометры в биохимии // Научное приборостроение. 2004. Т. 14, № 2. С. 4–23.

2. Масс-спектрометр МС7303. Руководство по эксплуатации 1Г3.394.030.РЭ. Ленинград, 1983.

3. Кузьмин А.Ф., Арсеньев Д.И., Белов Н.С. и др. Приборный комплекс "Концентрирующая центрифуга—масс-спектрометр" // Научное приборостроение. 1999. Т. 9, № 3. С. 111–115.

*Институт аналитического приборостроения РАН,
Санкт-Петербург*

Материал поступил в редакцию 28.05.2008.

THE PRECISION HIGH-SPEED HIGH-FREQUENCY GENERATOR OF QUADRUPOLE MASS ANALYZER

A. N. Baltiysky, N. V. Krasnov, A. F. Kuzmin, S. B. Turtia

Institute for Analytical Instrumentation RAS, Saint-Petersburg

Characteristics of the small-sized precision high-speed high-frequency generator of analytical quadrupole mass analyzer are presented. The necessary parameters of the quadrupole analyzer, and accordingly generator parameters are defined, considering modern requirements presented to quadrupole mass analyzers, making a part of various mass spectrometer devices and complexes and realizing high-speed techniques of the analysis. Such parameters include long-term accuracy of mass maintenance within the ranges of 0.1 a.u.; hopping from one top of a peak to another during not more than 20 ms with accuracy of hitting the top of a peak not worse than ± 0.1 a.u. and prolonged work at the top of the peak with this accuracy not less than 8 hours. Quadrupole mass-analyzer can work in two modes: RF — with a wide mass window and transition during 1 s to the mode DC/RF — divisions of ions in relation of mass to a charge.