

Что такое масс-спектрометрия и зачем она нужна

к.х.н. М. Токарев

Статья размещена на сайте <http://www.chromatec.ru/> с разрешения автора

Содержание

1 ВВЕДЕНИЕ	2
2 КРАТКАЯ ИСТОРИЯ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ	2
3 ИОНИЗАЦИЯ	3
4 МАСС-АНАЛИЗАТОРЫ	5
4.1 Двойная фокусировка	5
4.2 Квадруполь	6
4.3 Квадрупольная ионная ловушка.....	6
4.4 Ионно-циклотронный резонанс	7
4.5 Время-пролетный анализатор.....	8
4.6 Орбитальная ловушка ионов.....	9
5 ДЕТЕКТОР	9
6 КАКИЕ БЫВАЮТ МАСС-СПЕКТРОМЕТРЫ	9
7 ПРИРОДНАЯ И ИСКУССТВЕННАЯ ИЗОТОПИЯ	10
8 МАСС-СПЕКТРОМЕТРЫ ДЛЯ ИЗОТОПНОГО АНАЛИЗА.....	11
9 ХАРАКТЕРИСТИКИ МАСС-СПЕКТРОМЕТРОВ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИХ ДЕТЕКТОРОВ	11
9.1 Скорость сканирования.....	11
9.2 Разрешение	12
9.3 Динамический диапазон	13
9.4 Чувствительность.....	13
10 ЗАЧЕМ НУЖНА МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ	14

1 ВВЕДЕНИЕ

Масс-спектрометрия - это физический метод измерения отношения массы заряженных частиц материи (ионов) к их заряду.

Этот метод, сегодня рутинно используемый в тысячах лабораторий и предприятий мира, имеет в своей основе фундаментальные знания природы вещества и использует основополагающие физические принципы явлений. Прежде чем разобраться, зачем и кому нужен этот метод, коротко (насколько это возможно) и упрощенно остановимся на том, как он реализуется.

Естественно, приборы, которые используются в этом методе, называются масс-спектрометры или масс-спектрометрические детекторы. Эти приборы имеют дело с материальным веществом, которое как известно, состоит из мельчайших частиц - молекул и атомов. Масс-спектрометры устанавливают что это за молекулы (то есть, какие атомы их составляют, какова их молекулярная масса, какова структура их расположения) и что это за атомы (то есть их изотопный состав). Существенное отличие масс-спектрометрии от других аналитических физико-химических методов состоит в том, что оптические, рентгеновские и некоторые другие методы детектируют излучение или поглощение энергии молекулами или атомами, а масс-спектрометрия имеет дело с самими частицами вещества.

Масс-спектрометрия измеряет их массы, вернее соотношение массы к заряду. Для этого используются законы движения заряженных частиц материи в магнитном или электрическом поле. Масс-спектр - это просто рассортировка заряженных частиц по их массам (точнее отношениям массы к заряду).

Следовательно, первое, что надо сделать для того, чтобы получить масс-спектр, превратить нейтральные молекулы и атомы, составляющие любое органическое или неорганическое вещество, в заряженные частицы - ионы. Этот процесс называется ионизацией и по разному осуществляется для органических и неорганических веществ.

В органических веществах молекулы представляют собой определенные структуры, образованные атомами. Природа и человек создали поистине неисчислимое многообразие органических соединений. И мы сегодня умеем практически все из них превращать в ионы.

2 КРАТКАЯ ИСТОРИЯ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

Современный масс-спектрометр базируется на основополагающей работе, сделанной сэром Дж. Дж. Томсоном в Кэвендишевской лаборатории Кембриджского университета. Исследования Томсона, приведшие к открытию электрона в 1897 году, также привели к созданию первого масс-спектрометра, построенного им для изучения влияния электрического и магнитного полей на ионы, генерируемые в остаточном газе на катоде рентгеновской трубки. Томсон обратил внимание, что эти ионы движутся по параболическим траекториям, пропорциональным отношениям их массы к заряду. В 1906 году Томсон получил Нобелевскую премию по физике за "Выдающиеся заслуги в теоретическом и экспериментальном изучении электропроводимости газов".

(Все лауреаты, получившие Нобелевские премии за работы в области масс-спектрометрии представлены на странице http://ionsource.com/links/ms_links.htm#History).

Период с 1930-ых по начало 1970-ых годов отмечен выдающимися достижениями в области масс-спектрометрии. К концу Первой мировой войны работы Френсиса Астона и Артура Демпстера привели к значительному улучшению точности и воспроизводимости измерений на масс-спектрометрах. Позднее Альфред Нир воплотил эти достижения вместе со значительным продвижением в вакуумной технике и электронике в конструкцию масс-спектрометра, значительно сократив его размеры. Нир и Джонсон впервые построили масс-спектрометр с двойной фокусировкой. Еще раньше, в 1946 году, Уильям Стивенс

предложил концепцию время-пролетных анализаторов, способных разделять ионы путем измерения скоростей их движения по прямому пути к коллектору. В середине 1950-ых годов Вольфганг Пол разработал квадрупольный масс-анализатор. Этот анализатор способен разделять ионы с помощью осциллирующего электрического поля. Другой инновационной разработкой Пола было создание квадрупольной ионной ловушки, специально предназначенной для захвата и измерения масс ионов. Первая ионная ловушка стала коммерчески доступной в 1983 (патент Finnigan). Сегодня квадрупольные и квадрупольные ионные ловушки являются наиболее распространенными масс-анализаторами в мире и за свои инновационные работы Вольфганг Пол получил в 1989 году Нобелевскую премию по физике. В 1950-е годы впервые были соединены газовый хроматограф и масс-спектрометр (Голке, Маклафerti и Рихаге). Затем появились новые методы ионизации - бомбардировка быстрыми атомами (Барбер), химическая ионизация (Тальрозе, Филд, Мансон), полевая десорбция/ионизация (Беки), лазерная десорбция/ионизация, ассистируемая матрицей - MALDI (Танака, Карас, Хилленкамф) ионизация в электроспрее - ESI (Доул, Фенн), ионизация в индуктивно-связанной плазме (Фассел). Были разработаны новые приборы для новых применений - масс-спектрометры ионно-циклотронного резонанса (Хиппл) и, затем, с Фурье-преобразованием сигнала (Комиссаров, Маршалл), тройные квадрупольные тандемные масс-спектрометры (Йоуст, Энке).

3 ИОНИЗАЦИЯ

Наиболее старый и наиболее широко применяемый в современной масс-спектрометрии метод ионизации молекул органических соединений - это, так называемый, электронный удар (ЭУ, по-английски EI - Electron Impact). Для того, чтобы ионизировать органическое вещество его нужно сначала из конденсированной фазы (жидкость, твердое тело) перевести каким-нибудь образом в газовую фазу, например, нагреть (этого, конечно, не нужно делать с газами). Затем, их нужно ввести в так называемый источник ионов, где они подвергаются бомбардировке пучком электронов, который можно получить нагревая, например, металлическую ленточку (катод). Можно поместить вещество в конденсированной фазе в источник ионов и там его испарить. Электроны - легкие по сравнению с молекулами отрицательно заряженные частицы - сталкиваясь с молекулами вырывают из электронных оболочек электроны и превращают молекулы в ионы. При этом молекулы часто разваливаются на заряженные фрагменты по определенному для каждого соединения механизму. Именно в результате этого процесса в конечном итоге получится масс-спектр - помните, набор рассортированных по массам ионов - несущий информацию о структуре молекулы и, часто, настолько характерный для определенного органического соединения, что его называют "отпечатком пальцев", то есть настолько же индивидуальный как рисунок на пальцах человека. Все это должно происходить в вакууме, иначе электроны слишком быстро зарядят молекулы, составляющие компоненты воздуха, а ионы, образовавшиеся из того соединения, которое нас интересует, слишком быстро вновь превратятся в нейтральные молекулы.

Другой способ ионизации - это ионизация в ионно-молекулярных реакциях, называемая химической ионизацией (ХИ, CI - Chemical Ionization). При этом способе источник ионов заполняется каким-либо газом при повышенном давлении (типично используется метан или изобутан, очень редко аммиак и другие газы), который ионизуется все тем же электронным ударом, а в результате большой популяции молекул в источнике начинают происходить ионно-молекулярные реакции, ведущие к образованию ионов-реактивов, которые, в свою очередь взаимодействуют с молекулами интересующего нас вещества, ведя к их ионизации. При этом происходит протонирование, т.е. образование положительно заряженных ионов. Вводимые в источник ионов соединения также могут реагировать с "медленными" ("термическими") электронами, которые охотно образуются и блуждают в плазме источника работающего в режиме химической ионизации. При этом взаимодействии происходит так называемый диссоциативный резонансный захват электронов, ведущий к тому, что образуется ион с "лишним" электроном, т.е. отрицательно заряженный.

Такая ионизация в газовой фазе является "мягкой", то есть образовавшиеся ионы не разваливаются на мелкие фрагменты, а скорее остаются крупными кусками либо чуть меньше, чем исходная молекула, либо даже большее ее за счет присоединения других ионов.

Этот метод дает меньше информации о том, как устроена структура молекулы, зато с его помощью легче определить ее молекулярную массу. Это касается, в основном, положительно заряженных ионов.

Большим преимуществом химической ионизации с образованием отрицательных ионов является значительное улучшение чувствительности и селективности в отношении избранных соединений (соединений с большим сродством к электрону, например, содержащих атомы галогенов). Предел обнаружения таких соединений может быть снижен до трех порядков.

Для ряда применений очень удобным может оказаться метод PPNICI (Импульсная попеременная регистрация положительных ионов и отрицательных ионов при химической ионизации), реализуемый на ГХ/МС марки FINNIGAN. В этом методе от одной съемки образца получают две хроматограммы (и соответственно, две совокупности масс-спектров): одна по положительно заряженным ионам, другая - по отрицательно. Тандемная масс-спектрометрия (или многостадийная, или многомерная, каждый может выбрать себе название по вкусу, смысл от этого не меняется) весьма полезна для того, чтобы использовать информационно значимые ионы, образовавшиеся при химической ионизации, и подвергнуть дополнительной фрагментации, позволяющей выявить структуры фрагментов молекулы.

К сожалению, очень многие органические вещества невозможно испарить без разложения, то есть перевести в газовую фазу. А это значит, что их нельзя ионизовать электронным ударом. Но среди таких веществ почти все, что составляет живую ткань (белки, ДНК и т.д.), физиологически активные вещества, полимеры, то есть все то, что сегодня представляет особый интерес. Масс-спектрометрия не стояла на месте и последние годы были разработаны специальные методы ионизации таких органических соединений. Сегодня используются, в основном, методы ионизации при атмосферном давлении - ионизация в электроспрее (ESI) или - химическая ионизация при атмосферном давлении - APCI (и ее подвид с дополнительной фотоионизацией - APPI), а также ионизация лазерной десорбцией при содействии матрицы (MALDI).

В первом случае жидкость (интересующие нас соединения с растворителем) вырывается под давлением вместе с коаксиально подаваемым розогретым газом (азотом) из узкого капилляра (на самом деле, иглы, которая находится под повышенным потенциалом - 5 - 10 кВ) с огромной скоростью и прямо в этой струе мелкодисперсного тумана с оболочек молекул срываются электроны, превращая их в ионы. Большая часть растворителя при движении этой струи переходит в газовую фазу и не попадает в отверстие входного конуса источника ионов API.

В режиме химической ионизации при атмосферном давлении потенциал прикладывается не к игле, через которую поступает жидкость, а к электроду в области распыления, что приводит к образованию коронного разряда. В этом случае фрагментация значительно меньше, чем в предыдущем - электроспрее (ESI).

В методе MALDI лазерный луч вырывает ионы с поверхности мишени, на которую нанесен образец со специально подобранной матрицей.

До сих пор мы описывали методы, применяемые для ионизации относительно "мягких" соединений, составляющих органическую материю. "Мягких" означает, что для того, чтобы перевести молекулы органики в ионы нужны относительно небольшие энергии. Для ионизации неорганических материалов (металлы, сплавы, горные породы и т.д.) требуется использование других методов. Энергии связи атомов в твердом теле гораздо больше и значительно более жесткие методы необходимо использовать для того, чтобы разорвать эти связи и получить ионы. Многие способы ионизации были опробованы и на сегодняшний день лишь несколько из них применяются в аналитической масс-спектральной практике.

Первый метод, наиболее распространенный, ионизация в так называемой индуктивно-связанной плазме. Индуктивно-связанная плазма (ИСП, ICP) образуется внутри горелки, в

которой горит, обычно, аргон. Аргон, вообще говоря, инертный негорючий газ, поэтому, чтобы заставить его гореть, в него закачивают энергию, помещая горелку в индукционную катушку. Когда в плазму аргоновой горелки попадают атомы и молекулы, они моментально превращаются в ионы. Для того, чтобы ввести атомы и молекулы интересующего материала в плазму их обычно растворяют в воде и распыляют в плазму в виде мельчайшей взвеси. Другой метод состоит в том, чтобы превратить вещество в газ. Например, это делают с помощью мощного лазерного луча, который "взрывает" кратер в подставленном под него кусочке материала, переводя небольшую его часть в газообразное состояние (лазерная абляция).

Другой способ - это так называемая термоионизация или поверхностная ионизация. Анализируемое вещество наносится на проволочку из тугоплавкого металла, по которой пропускается ток, разогревающий ее до высокой температуры. За счет высокой температуры нанесенное вещество испаряется и ионизируется. Этот метод обычно используется в изотопной масс-спектрометрии.

Два других метода могут применяться для ионизации проводящих ток материалов. Это искровая ионизация и ионизация в тлеющем разряде. Не останавливаясь на подробностях этих методов, скажем только, что в первом за счет разницы потенциалов между кусочком исследуемого материала и другим электродом пробивается искра, вырывающая с поверхности мишени ионы, а во втором происходит тоже самое, но за счет так называемого тлеющего разряда, поджигаемого между кусочком проводящего материала и электродом в атмосфере инертного газа, находящегося под очень низким давлением (того же аргона в большинстве случаев).

Надо отметить, что начиная от ионного источника и до детектора масс-спектрометр представляет собой вакуумный прибор. Довольно глубокий вакуум обеспечивает беспрепятственное движение ионов внутри масс-спектрометра, а при его отсутствии ионы просто рассеются и рекомбинируют (превратятся обратно в незаряженные частицы).

4 МАСС-АНАЛИЗАТОРЫ

Итак, мы получили ионы. Поскольку это заряженные частицы, мы можем с помощью электрического поля вытянуть их из той области, где они образовались. Теперь, начинается второй этап масс-спектрометрического анализа - сортировка ионов по массам (точнее по отношению массы к заряду, или m/z), собственно то, что дало имя этому методу. Это происходит в той части масс-спектрометра, которая называется "масс-анализатором".

4.1 Двойная фокусировка

Все масс-анализаторы используют физические законы движения заряженных частиц. Исторически первым масс-анализатором, остающимся непревзойденным по своим характеристикам и сегодня, был магнит. Согласно физическим законам траектория заряженных частиц в магнитном поле искривляется, а радиус кривизны зависит от массы частиц. Именно это используется для анализа ионов по массам. Для того, чтобы увеличить разрешение, на пути ионов устанавливается еще и электростатический анализатор. Магнитные масс-спектрометры имеют высокое разрешение и могут использоваться со всеми видами ионизации.

Несмотря на значительные преимущества современных магнитных масс-анализаторов перед остальными (рекордная чувствительность, однозначность идентификации, большой рабочий диапазон масс, широкий линейный диапазон), они обладают двумя основными "недостатками" - эти приборы большие как по размерам, так и по стоимости. Там, где нельзя без них обойтись, им нет альтернативы (органический анализ с высоким разрешением, анализ изотопных соотношений, элементный анализ на предельной чувствительности), но в современном мире существуют тысячи аналитических применений масс-спектрометрии, для многих из них годятся приборы и меньшего калибра.

4.2 Квадруполь

Ученые в течение долгого времени искали альтернативу магниту в качестве масс-анализатора. Первым успеха добился профессор Стэнфордского университета Robert Finnigan, построивший в 1967 году первый коммерческий хромато-масс-спектрометр с квадрупольным анализатором. Квадруполь представляет собой четыре стержня, к которым попарно в противоположной полярности подается определенная комбинация постоянного и радиочастотного переменного напряжений. Ионы, влетающие параллельно оси этих стержней, попадают в гиперболическое поле и оно, в зависимости от соотношения их массы (как всегда, m/z) и частоты, пропускаются этим полем или не пропускаются дальше. Создание квадрупольных масс-анализаторов стало революцией в масс-спектрометрии. Магнитные масс-спектрометры требуют использования высоких напряжений (тысячи вольт), а квадрупольные нет, и это упрощает его конструкцию, меньшие размеры вакуумной части упрощают систему создания вакуума. Масс-спектрометры уменьшились в размерах, стали проще в эксплуатации и, что самое главное, намного дешевле, что открыло возможность использовать этот аналитический метод многим тысячам пользователей.

4.3 Квадрупольная ионная ловушка

Дальнейшее развитие квадрупольных анализаторов привело к созданию "ионной ловушки". Одна пара стержней была закручена в кольцо, а вторая пара превратилась в шарообразные чашки. Теперь комбинация радиочастотных и постоянных напряжений, прикладываемых к электродам ионной ловушки, стала позволять удерживать ионы внутри нее или выбрасывать из нее. Первые ионные ловушки, выпущенные фирмой Finnigan в 1983 году, потеряли даже ионный источник. Ионизация молекул стала проводиться прямо внутри ловушки. Впоследствии, правда, от этого отказались, вновь вынеся место, где создаются ионы, за пределы ионной ловушки, что оказалось более выигрышным. Во-первых, внешний по отношению к масс-анализатору, ионный источник гарантирует отсутствие самохимической ионизации, приводящей к искажению масс-спектров электронного удара, а во-вторых, делает прибор гораздо более универсальным - можно анализировать отрицательные ионы, образующиеся при диссоциативном захвате электронов, можно использовать классический прямой ввод и т.д. Масс-спектрометры на базе ионной ловушки с внутренним источником ионов в настоящее время продолжают выпускаться фирмой Varian, приобретшей лицензию на этот масс-спектрометрический детектор у Finnigan в 1991 году.

Использование ионных ловушек дало импульс к развитию систем тандемной масс-спектрометрии или MS/MS. MS/MS - это когда масс-анализаторы выстраивают последовательно друг за другом. Зачем это понадобилось? Предположим, мы имеем дело со сложной органической молекулой (например, биохимики почти всегда имеют дело с такими) и разбив ее на фрагменты, мы все равно не имеем достаточно информации о ее структуре. Из разделенных в первом масс-анализаторе ионов можно выбрать те, которые представляют для нас интерес, каким-нибудь образом заставить их развалиться на более мелкие фрагменты и снова рассортировать то, что получилось, по массам. Это и делается во втором масс-анализаторе. В случае использования магнитных и квадрупольных масс-анализаторов это означает, что нам нужно выстроить их друг за другом в линию. А ведь те, кто занимается анализом сложных молекул, столкнулись с тем, что и двух и трех последовательных масс-анализаторов иногда не достаточно для того, чтобы расшифровать их структуру. Вот здесь-то ионная ловушка оказалась как нельзя кстати. Как мы уже говорили в ионной ловушке можно удерживать ионы, которые представляют интерес, а остальные "выбросить" из нее. Оставшиеся в ловушке ионы можно подвергнуть распаду (управляемой фрагментации), зарегистрировать их, оставить в ловушке те, которые представляют интерес, остальные выбросить, подвергнуть фрагментации, зарегистрировать и т.д. В приборе LCQ DECA XP MAX или в квадрупольной линейной ионной ловушке FINNIGAN LTQ так можно поступить 10 раз и таким образом мы имеем систему MS10, в хромато-масс-спектрометре POLARIS Q - 5 раз (система MS5). А вот масс-спектрометр MAT 900 XP-Trap или MAT 95 XP-Trap имеет двойную фокусировку на первой стадии (магнит и электростатический сектор) и ловушку на второй и может работать как MS11.

Другой масс-спектрометр TSQ Quantum является "классической" MS/MS системой - два квадрупольных анализатора стоят последовательно друг за другом (между ними еще один, но это не масс-анализатор, а "камера соударений").

Важнейшим преимуществом тандемной масс-спектрометрии в ГХ/МС является так называемый целевой анализ. Многочисленные задачи, стоящие перед аналитикой, подразумевают определение конкретных органических соединений в образцах, причем, чем меньше уровень их определения, тем лучше (например, допинговый контроль, определение пестицидов и других загрязнителей пищевой продукции и окружающей среды, анализ диоксинов). При этом концентрации и, соответственно, сигналы этих целевых соединений много меньше чем других многочисленных соединений, находящихся в этом же образце. Эти сигналы не видны за "химическим шумом" или сигналом матрицы. Для того, чтобы добиться селективности, можно использовать высокое разрешение, но это и сложнее и дороже, можно использовать метод селективной регистрации ионов (SIM). Селективная регистрация ионов приводит к огромному выигрышу в чувствительности (все время, которое тратилось раньше на запись полного масс-спектра, теперь тратиться на запись одного или нескольких ионов) и селективности (регистрируется только один или несколько ионов, а остальные не видны), но при этом приносится в жертву достоверность. Если по полному спектру в сочетании с хроматографическим временем удерживания можно было практически однозначно подтвердить целевое соединение, то теперь у нас осталось только время удерживания и одна палка в масс-спектре, довольно зыбкие доказательства, явно недостаточные для "вынесения приговора" (например, в допинговом контроле, контроле диоксинов и ксенбиотиков). А вот если использовать тандемную масс-спектрометрию и регистрировать один родительский и один (или несколько) дочерних ионов, то при их появлении можно однозначно говорить о детектировании целевого компонента, достигая практически такой же чувствительности и еще лучшей селективности.

На самом деле, сегодняшний прогресс в протеомике во многом обязан тандемным системам LCQ, теперь и линейным квадрупольным ловушкам типа LTQ, а с другой стороны, огромная потребность этой быстро развивающейся отрасли науки стимулирует быстрые разработки новых приборов и методов анализа биомолекул. На сегодняшний день в этой области самым передовым и распространенным методом анализа стал 2DLC-ESI-MS/MS, то есть двумерная микроколоночная высокоэффективная жидкостная хроматография - ионизация в электроспрее - тандемная масс-спектрометрия, а самым распространенным прибором - LCQ (Advantage или DECA XP).

4.4 Ионно-циклотронный резонанс

Вернемся, однако, к другим типам масс-анализаторов. Благодаря, прежде всего, потребностям протеомики, метаболомики, липидомики и анализа биополимеров все более широкое распространение получил в последнее время масс-анализатор на основе ионно-циклоotronного резонанса. Именно этот тип масс-анализатора позволяет наиболее точно померять массу иона, обладает очень высоким разрешением. Высокое разрешение позволяет работать с полипротонированными ионами, охотно образующимися при ионизации белков и пептидов в электроспрее, а высокая точность определения массы позволяет получать брутто-формулу ионов, делая возможным определять структуру последовательностей аминокислотных остатков в пептидах и белках, а также детектировать посттрансляционные модификации белков. Это сделало возможным секвенировать белки без их предварительного гидролиза на пептиды. Такой способ получил название "Top-down" протеомики.

Получение уникальной информации стало возможно благодаря применению масс-анализатора ионно-циклотронного резонанса с Фурье-преобразованием. В этом анализаторе ионы влетают в сильное магнитное поле и вращаются там по циклическим орбитам (как в циклотроне, ускорителе элементарных частиц). Такой масс-анализатор обладает определенными преимуществами: имеет очень высокое разрешение, диапазон измеряемых масс весьма широк, может анализировать ионы, получаемые всеми способами. Однако, для своей работы он требует сильного магнитного поля, а значит, использования сильного магнита со сверхпроводящим соленоидом, поддерживаемым при очень низкой

температуре (жидкого гелия, приблизительно - 270оС). Примером такого масс-спектрометра является LTQ FT.

Дополнительные возможности открывает использование линейной квадрупольной ионной ловушки. В отличие от тороидальной ионной ловушки, как в FINNIGAN Polaris Q или FINNIGAN LCQ, ионы "ловятся" внутри квадрупольного поля за счет запирающих потенциалов на входном и выходном концах. Затем, за счет резонансной радиочастоты выбрасываются в направлении перпендикулярном стержням квадрупольного поля и регистрируются двумя электронными умножителями. Такой механизм осуществлен на приборе FINNIGAN LTQ и позволяет значительно увеличить популяцию захваченных ловушкой ионов, что ведет и к расширению динамического диапазона и к улучшению чувствительности. Именно этот прибор используется для "подготовки" ионов, вводимых в ячейку ионно-циклотронного резонанса в LTQ FT

4.5 Время-пролетный анализатор

При исследовании соединений, непереводимых в газовую фазу, также популярны "время-пролетные" (Time Of Flight, TOF) масс-анализаторы. Мы ранее говорили, что ионы сортируются по массам за счет закономерностей движения заряженных частиц в поле (магнитном или электростатическом). И это не совсем относится к время-пролетным анализаторам, поскольку в них, как раз, ионы движутся в бесполом пространстве. Ионы из источника разгоняются электрическим полем, приобретая достаточно большую кинетическую энергию, и вылетают в бесполое пространство. На входе в это пространство все ионы имеют одинаковую кинетическую энергию, а если вспомнить всем известную формулу, выражающую величину кинетической энергии через массу и скорость ($E=mv^2/2$), то, очевидно, в зависимости от массы ионы будут двигаться с разными скоростями и, соответственно, в разное время достигнут детектора, расположенного в конце трубы их пролета. Зарегистрировав их и измерив время, можно посчитать и их массу. Все процессы, о которых мы здесь говорим происходят за миллионные доли секунды. То есть, этот масс-анализатор очень "быстрый". На основе такого масс-анализатора можно построить очень быстрый (и чувствительный) масс-спектрометр, что может оказаться весьма выигрышным, особенно при анализе органических веществ, представляющих собой смесь огромного количества индивидуальных соединений (например, нефть). Примером такого прибора является GC/TOF MS TEMPUS.

Однако, раньше аналитики использовали другое преимущество этого метода - с этим анализатором гораздо проще получить очень широкий диапазон масс, то есть с его помощью легко измерять массы очень больших молекул. На базе квадрупольных анализаторов это сделать невозможно, недостаточно энергии для разгона больших молекул. Магнитные анализаторы такого масштаба окажутся слишком большими (рабочий диапазон масс магнитного анализатора пропорционален магнитному полю). Время-пролетные анализаторы оказались очень выигрышными для такого применения и могут использоваться для измерений масс огромных молекул (с массами в десятки и сотни тысяч атомных единиц). А наиболее подходящим методом ионизации оказался описанный выше MALDI (ионизация лазерной десорбцией при содействии матрицы). Дальнейшее развитие методов анализа показало, что той точности измерения массы, которую можно достичь на время-пролетных масс-анализаторах для больших масс явно недостаточно. В век протеомики никому не нужно знание массы белка с точностью +/- 500 Да. Поэтому основное развитие получили другие методы, работающие с белками, "разрезанными" на пептиды с помощью гидролиза трипсином (так называемая bottom-up протеомика), а их массы, как правило, не превышают 1500 - 2000 а.е.м. Времяпролетные масс-анализаторы, в основном, используются сегодня благодаря их простоте, скорости и относительно небольшой стоимости. Комбинации квадрупольных анализаторов с TOF или TOF-TOF также получили широкое распространение благодаря возможности точно измерять массы ионов (до 2 ppm).

4.6 Орбитальная ловушка ионов

В июне 2005 года представлен серийный масс-спектрометр, использующий новый масс-анализатор - орбитальную ловушку ионов. Этот масс-анализатор изобретен российским физиком Александром Макаровым, работающим в Thermo Electron в Бремене/Германия.

Орбитальная ловушка ионов, или Orbitrap, не использует ни магнитных полей, как масс-спектрометр с двойной фокусировкой или ионно-циклотронного резонанса, ни радиочастот, как квадрупольные или квадрупольные ионные ловушки. Новый масс-анализатор, базируется на электростатической аксиально-гармонической орбитальной ловушке ионов. Орбитальная ионная ловушка, использует симметричное статическое электрическое поле между внешним и внутренним электродами специальной формы. Попадающие в поле ионы начинают двигаться по стабильным циклическим траекториям вокруг центрального электрода и одновременно осциллировать вдоль оси центрального электрода (благодаря тому, что введенные перпендикулярно центральной оси в ловушку ионы обладают потенциальной энергией вследствие отклонения точки ввода от точки симметрии ловушки). Хотя радиальная и угловая частоты также зависят от m/z иона, гармоническая осциляция ионов вдоль оси z не зависит от этих частот. По аналогии с ионно-циклотронным резонансом ион детектируется по наведенному изображению тока на внешних электродах, частоты, соответствующие различным m/z выделяются с помощью алгоритма Фурье-преобразования, а затем, конвертируются в масс-спектр.

Благодаря тому, что аксиальная осциляция не зависит от энергии ионов и тому, что электрическое поле устанавливается с высокой точностью и стабильностью, может быть достигнуто высокое разрешение и масса может быть измерена с высокой точностью. Орбитальная ловушка также характеризуется большей емкостью ионов. Большая емкость пространственного заряда по сравнению с ионно-циклотронной и квадрупольной ловушками позволяет достигать большей точности измерения массы, более широкого динамического диапазона и диапазона отношений величин массы к заряду.

Мы описали процессы получения ионов, рассортировки их массам (анализа по массам), теперь нам осталось их чем-нибудь измерить. Измеряя массу ионов (m/z) и их количество на каждой массе (интенсивность), мы и получим масс-спектр, который может, например, выглядеть как это показано на картинках

5 ДЕТЕКТОР

Итак, последним элементом описываемого нами упрощенного масс-спектрометра, является детектор заряженных частиц. Первые масс-спектрографы использовали в качестве детектора фотопластинку. Сейчас используются диодные вторично-электронные умножители, в которых ион, попадая на первый диод, выбивает из него пучок электронов, которые в свою очередь, попадая на следующий диод, выбивают из него еще большее количество электронов и т.д. Другой вариант - фотоумножители, регистрирующие свечение, возникающее при бомбардировке ионами люминофора. Кроме того, используются микроканальные умножители, системы типа диодных матриц и коллекторы, собирающие все ионы, попавшие в данную точку пространства (коллекторы Фарадея). Заинтересованный читатель может обратиться к подробностям детектирования ионов в специальной литературе, мы же не будем останавливаться на этом более подробно.

6 КАКИЕ БЫВАЮТ МАСС-СПЕКТРОМЕТРЫ

Итак, масс-спектрометры используются для анализа органических соединений и неорганических.

Органические вещества в большинстве случаев представляют собой многокомпонентные смеси индивидуальных компонентов. Например, показано, что запах жареной курицы со-

ставляют 400 компонентов (то есть, 400 индивидуальных органических соединений). Задача аналитики состоит в том, чтобы определить сколько компонентов составляют органическое вещество, узнать какие это компоненты (идентифицировать их) и узнать сколько каждого соединения содержится в смеси. Для этого идеальным является сочетание хроматографии с масс-спектрометрией. Газовая хроматография как нельзя лучше подходит для сочетания с ионным источником масс-спектрометра с ионизацией электронным ударом или химической ионизацией, поскольку в колонке хроматографа соединения уже находятся в газовой фазе. Приборы, в которых масс-спектрометрический детектор скомбинирован с газовым хроматографом, называются хромато-масс-спектрометрами.

Многие органические соединения невозможно разделить на компоненты с помощью газовой хроматографии, но можно с помощью жидкостной хроматографии. Для сочетания жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией сегодня используют источники ионизации в электроспрее (ESI) и химической ионизации при атмосферном давлении (APCI), а комбинацию жидкостных хроматографов с масс-спектрометрами называют ЖХ/МС или LC/MS по английски. Самые мощные системы для органического анализа, востребованные современной протеомикой, строятся на основе сверхпроводящего магнита и работают по принципу ионно-циклотронного резонанса. Они также носят название FT/MS, поскольку в них используется Фурье преобразование сигнала.

Новый класс масс-спектрометров - это гибридные приборы. Гибридными их называют потому, что они, на самом деле, включают в себя два масс-спектрометра, по крайней мере один из которых, может работать как независимый прибор. Примерами таких приборов являются масс-спектрометр ионно-циклотронного резонанса FINNIGAN LTQ FT, в котором линейная квадрупольная ионная ловушка FINNIGAN LTQ может работать как индивидуальный прибор, детектирующий ионы после МС или МС_n с помощью двух вторично-электронных умножителей, так и готовить и пересылать ионы в циклотронную ячейку, выталкивая их в направлении, параллельном оси квадруполья. Также гибридным является LTQ QRBITRAP, который работает совершенно аналогично. Преимущества таких схем очевидны, линейная ловушка обладает самой высокой чувствительностью, работает в режиме тандемной масс-спектрометрии с n до 10, осуществляет разнообразные интеллектуальные функции сканирования, а масс-спектрометр ионно-циклотронного резонанса и орбитальная ловушка ионов обладают высоким разрешением и могут с высочайшей точностью измерять отношения массы к заряду ионов.

Для анализа элементного состава самыми привлекательными являются масс-спектрометры с индуктивно-связанной плазмой. С помощью этого прибора определяют из каких атомов составлено вещество. Этот же метод анализа может показывать и изотопный состав. Но лучше всего измерять изотопный состав с помощью специализированных изотопных приборов, регистрирующих ионы не на одном детекторе в разное время их прихода на него, а каждый ион на своем персональном коллекторе и одновременно (так называемое параллельное детектирование).

Однако, прежде чем перейти к приборам для измерения изотопного состава, кратко остановимся на том что такое изотопы.

7 ПРИРОДНАЯ И ИСКУССТВЕННАЯ ИЗОТОПИЯ

Атомы состоят из ядра и электронных оболочек. Свойства атомов определяются тем, сколько протонов (положительно заряженных элементарных частиц) содержит ядро. Ядро помимо протонов содержит и нейтроны. Природа распорядилась так, что при равном количестве протонов ядро может содержать разное количество нейтронов. Атомы с одинаковым количеством протонов в ядре, но с разным количеством нейтронов отличаются по массе на одну или несколько единиц атомной массы (а.е.м.) и называются изотопами. Большинство элементов имеют определенный набор стабильных изотопов. Радиоактивные изотопы не являются стабильными и распадаются с образованием стабильных изотопов. Природная распространенность изотопов для каждого элемента известна. Некоторые

элементы в природе являются моноизотопными, то есть 100 % природной распространенности приходится на один изотоп (например, Al, Sc, Y, Rh, Nb и т.д.), а другие имеют множество стабильных изотопов (S, Ca, Ge, Ru, Pd, Cd, Sn, Xe, Nd, Sa и т.д.). В технологической деятельности люди научились изменять изотопный состав элементов с целью получения каких-либо специфических свойств материалов (например, U235 имеет способность к спонтанной цепной реакции и может использоваться в качестве топлива для атомных электростанций или атомной бомбы) или использования изотопных меток (например, в медицине).

Поскольку массы изотопов отличаются, а масс-спектрометрия измеряет массу, естественно, этот метод становится самым удобным для определения изотопного состава. В то же время, информация по изотопному составу помогает идентифицировать органические соединения и позволяет дать ответы на многие вопросы начиная от определения возраста пород для геологии и заканчивая определением фальсификатов многих продуктов и установлением места происхождения товаров и сырья.

8 МАСС-СПЕКТРОМЕТРЫ ДЛЯ ИЗОТОПНОГО АНАЛИЗА

Масс-спектрометры для определения изотопного состава должны быть очень точными. Для анализа изотопного состава легких элементов (углерод, водород, кислород, сера, азот и т.д.) используется ионизация электронным ударом. В этом случае годятся все методы ввода газовой фазы, как и в органических масс-спектрометрах (DELTA Plus ADVANTAGE, FINNIGAN DELTA Plus XL и FINNIGAN MAT253).

Для анализа изотопов более тяжелых элементов используется термоионизация (FINNIGAN TRITON T1) или ионизация в индуктивно-связанной плазме с параллельным детектированием (FINNIGAN NEPTUNE, и одноколлекторным детектированием FINNIGAN ELEMENT2).

Практически во всех типах изотопных масс-спектрометров используются магнитные масс-анализаторы.

9 ХАРАКТЕРИСТИКИ МАСС-СПЕКТРОМЕТРОВ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИХ ДЕТЕКТОРОВ

Важнейшими техническими характеристиками масс-спектрометров являются чувствительность, динамический диапазон, разрешение, скорость.

9.1 Скорость сканирования.

Масс-анализатор, как мы показывали выше, пропускает ионы с определенным соотношением массы и заряда в определенное время (кроме многоколлекторных приборов и ионно-циклотронного резонанса, орбитальной ловушки ионов). Для того, чтобы проанализировать все ионы по отношению их массы к заряду он должен сканировать, то есть параметры его поля должны за заданный промежуток времени пройти все значения, нужные для пропускания к детектору всех интересующих ионов. Эта скорость разворачивания поля называется скоростью сканирования и должна быть как можно больше (соответственно, время сканирования должно быть как можно меньше), поскольку масс-спектрометр должен успеть измерить сигнал за короткое время, например за время выхода хроматографического пика, которое может составлять несколько секунд. При этом, чем больше масс-спектров за время выхода хроматографического пика будет измерено, тем точнее будет описан хроматографический пик, тем менее вероятно будет проскочить мимо его максимального значения, а с помощью математической обработки определить является ли он индивидуальным и "доразделить" его с помощью масс-спектрометрии.

Самым медленным масс-анализатором является магнит, минимальное время его сканирования без особой потери чувствительности составляет доли секунды (MAT 95XP). Квадрупольный масс-анализатор может разворачивать спектр за десятые доли секунды (TSQ QUANTUM), а ионная ловушка еще быстрее (POLARIS Q, FINNIGAN LCQ ADVANTAGE MAX, FINNIGAN LCQ DECA XP MAX), линейная ионная ловушка - еще быстрее (LTQ) и чуть медленнее масс-спектрометр ионно-циклотронного резонанса FINNIGAN LTQ FT.

Инновационный квадрупольный хромато-масс-спектрометр FINNIGAN TRACE DSQ и его экономичный аналог FINNIGAN FOCUS DSQ способны сканировать со скоростью около 11,000 а.е.м. в секунду. Это открывает новые возможности, например, можно практически одновременно получать полный масс-спектр соединения для его однозначной идентификации и вести селективный мониторинг ионов (SIM), на несколько порядков понижающий предел обнаружения.

Любое сканирование всех перечисленных выше масс-анализаторов является компромиссным - чем больше скорость сканирования, тем меньше времени тратиться на запись сигнала на каждое массовое число, тем хуже чувствительность. Однако, для обычного анализа скорости квадрупольного анализатора или ионной ловушки достаточно. Другой вопрос когда речь идет о высокопроизводительном анализе сложных матриц. В этом случае было бы хорошо воспользоваться сверх-быстрой хроматографией (на тонких коротких быстро прогреваемых колонках). Для такой задачи лучше всего подойдет времяпролетный масс-спектрометр (TEMPUS). Он способен записывать масс-спектры со скоростью 40,000 в секунду!

9.2 Разрешение

Наглядно разрешение (разрешающую способность) можно определить как возможность анализатора разделять ионы с соседними массами. Очень важно иметь возможность точно определять массу ионов, это позволяет вычислить атомную композицию иона или идентифицировать пептид путем сравнения с базой данных, сократив число кандидатов с тысяч и сотен до единиц или одного единственного. Для магнитных масс-анализаторов, для которых расстояние между пиками масс-спектра не зависит от масс ионов, разрешение представляет собой величину равную M/DM . Эта величина, как правило, определяется по 10 % высоте пика. Так например, разрешение 1000 означает, что пики с массами 100.0 а.е.м. и 100.1 а.е.м. отделяются друг от друга, то есть не накладываются вплоть до 10 % высоты.

Для анализаторов, у которых расстояние между пиками меняется в рабочем диапазоне масс (чем больше масса, тем меньше расстояние), таких как квадрупольные анализаторы, ионные ловушки, времяпролетные анализаторы, строго говоря, разрешение имеет другой смысл. Разрешение, определяемое как M/DM в данном случае характеризует конкретную массу. Имеет смысл характеризовать эти масс-анализаторы по ширине пиков, величине, остающейся постоянной во всем диапазоне масс. Эта ширина пиков, обычно, измеряется на 50 % их высоты. Для таких приборов ширина пика на полувысоте равная 1 является неплохим показателем и означает, что такой масс-анализатор способен различить номинальные массы, отличающиеся на атомную единицу массы практически во всем его рабочем диапазоне. Номинальной массой или массовым числом называют ближайшее к точной массе иона целое число в шкале атомных единиц массы. Например, масса иона водорода H^+ равна 1.00787 а.е.м., а его массовое число равно 1. А такие масс-анализаторы, которые, в основном, измеряют номинальные массы, называют анализаторами низкого разрешения. Мы написали "в основном", потому что сегодня есть и такие масс-анализаторы, которые формально относятся к низкоразрешающим, а на деле таковыми уже не являются. Высокая технология, прежде всего самого передового разработчика Thermo Electron, уже сегодня предложила на рынок аналитического оборудования высокоразрешающие квадрупольные приборы. Так например, новейший FINNIGAN TSQQuantum легко работает при ширине пика масс-спектра на полувысоте 0.1 а.е.м. Знающие люди могут возразить: "Но такую ширину пика можно получить на каждом квадрупольном масс-спектрометре!" И они будут правы, действительно, каждый квадруполь

можно отстроить до этого уровня разрешения. Но что произойдет при этом с сигналом? При переходе от ширины пика на полувысоте в 1 а.е.м. к 0.1 а.е.м. величина сигнала на всех квадрупольях упадет практически на два порядка по величине. Но не на FINNIGAN TSQ Quantum, на нем она уменьшится всего в два с половиной раза. Ионные ловушки в узком диапазоне масс могут работать как масс-спектрометры высокого разрешения, обеспечивая, как минимум, разделение пиков, отстоящих на 1/4 а.е.м. друг от друга. Масс-спектрометры с двойной фокусировкой (магнитной и электростатической), ионно-циклотронного резонанса - приборы среднего или высокого разрешения. Типичным для магнитного прибора разрешением является >60,000, а работа на уровне разрешения 10,000 - 20,000 является рутинной. На масс-спектрометре ионно-циклотронного резонанса на массе около 500 а.е.м. можно легко достигнуть разрешения 500,000, что позволяет проводить измерения массы ионов с точностью до 4-5 знака после запятой. Разрешения в несколько тысяч также можно добиваться при использовании времяпролетных масс-анализаторов, однако, на высоких массах, в области которых, собственно этот прибор имеет преимущество перед другими, и этого разрешения хватает лишь для того, чтобы измерить массу иона с точностью +/- десятки а.е.м.

Как видно из вышесказанного, разрешение тесно связано с другой важной характеристикой - точностью измерения массы. Проиллюстрировать значение этой характеристики можно на простом примере. Массы молекулярных ионов азота (N_2^+) и монооксида углерода (CO^+) составляют 28.00615 а.е.м. и 27.99491 а.е.м., соответственно (оба характеризуются одним массовым числом 28). Эти ионы будут регистрироваться масс-спектрометром порознь при разрешении 2500, а точное значение массы даст ответ - какой из газов регистрируется. Измерение точной массы доступно на приборах с двойной фокусировкой, на тандемном квадрупольном масс-спектрометре FINNIGAN TSQ Quantum и на масс-спектрометрах ионно-циклотронного резонанса.

9.3 Динамический диапазон

Если мы анализируем смесь, содержащую 99.99 % одного соединения или какого-либо элемента и 0.01% какой-либо примеси, мы должны быть уверены, что правильно определяем и то и другое. Для того, чтобы быть уверенным в определении компонентов в этом примере, нужно иметь диапазон линейности в 4 порядка. Современные масс-спектрометры для органического анализа характеризуются динамическим диапазоном в 5-6 порядков, а масс-спектрометры для элементного анализа 9-12 порядков. Динамический диапазон в 10 порядков означает, что примесь в пробе будет видна даже тогда, когда она составляет 10 миллиграмм на 10 тонн.

9.4 Чувствительность

Это одна из важнейших характеристик масс-спектрометров. Чувствительность это величина, показывающая какое количество вещества нужно ввести в масс-спектрометр для того, чтобы его можно было детектировать. Для простоты будем рассматривать связанный с чувствительностью параметр - минимальное определяемое количество вещества, или порог обнаружения. Типичная величина порога обнаружения хорошего хромато-масс-спектрометра, используемого для анализа органических соединений, составляет 1 пикограмм при вводе 1 микролитра жидкости. Давайте представим себе что это такое. Если мы наберем специальным шприцом 1 микролитр жидкости (одна миллионная доля литра) и выпустим ее на листок чистой белой бумаги, то при ее рассмотрении в лупу мы увидим пятнышко, равное по размерам следу от укола тонкой иглой. Теперь представим себе, что мы бросили 1 грамм вещества (например, одну таблетку аспирина) в 1000 тонн воды (например, бассейн длиной 50 метров, шириной 10 метров и глубиной 2 метра). Тщательно перемешаем воду в бассейне, наберем шприцом 1 микролитр этой воды и заколем в хромато-масс-спектрометр. В результате анализа мы получим масс-спектр, который мы сможем сравнить с библиотечным спектром и методом отпечатков пальцев убедиться в том, что это действительно ацетилсалициловая кислота, иначе называемая аспирином.

Пределы обнаружения неорганических веществ, например, методом ICP/MS (FINNIGAN ELEMENT2) еще более впечатляющие. Здесь бассейн уже будет маловат для приготовления раствора с концентрацией, соответствующей пределу обнаружения. Предел обнаружения для FINNIGAN ELEMENT2 по ряду металлов составляет 1 ppq (одна доля на квадриллион). Это значит, что чувствительности прибора достаточно, чтобы детектировать 1 килограмм металла (например, ртути, свинца и т.д.) растворенного в озере Байкал (при условии его перемешивания и полного растворения)!

В масс-спектрометрии изотопов, например, достаточно 800 - 1000 молекул диоксида углерода (CO₂, углекислый газ) чтобы получить сигнал углерода. Для того, чтобы продемонстрировать, с какими точностями и изотопными чувствительностями имеет дело изотопная масс-спектрометрия, прибегнем к следующей аллегории. Предположим на одну тысячу совершенно одинаковых яблок, каждое из которых весит 100 грамм, приходится 11 яблок, весящих на 8 % больше, то есть 108 грамм. Все эти яблоки собраны в одном мешке. Этот пример соответствует соотношению изотопов углерода в природе - на 1000 атомов ¹²C приходится 11 атомов ¹³C. Изотопная масс-спектрометрия измеряет соотношения, то есть она способна различить не просто эти 11 яблок, а найти среди многих мешков те, в которых из 1000 стограммовых яблок не 11 стовосьми граммовых, а 10 или 12. Этот пример очень легок для изотопной масс-спектрометрии, на самом деле такие приборы как FINNIGAN DELTA Plus ADVANTAGE, DELTA Plus XP и FINNIGAN MAT253 способны определить разницу в один изотоп (одно стовосьмиграммовое яблоко) среди десяти миллионов атомов (десяти миллионов яблок).

Важнейшая характеристика при анализе органических соединений - это чувствительность. Для того, чтобы достигнуть как можно большей чувствительности при улучшении отношения сигнала к шуму прибегают к детектированию по отдельным выбранным ионам. Выигрыш в чувствительности и селективности при этом колоссальный, но при использовании приборов низкого разрешения приходится приносить в жертву другой важный параметр - достоверность. Ведь если Вы записывали только один пик из всего характеристического масс-спектра, Вам понадобится еще много поработать, чтобы доказать, что этот пик соответствует именно тому компоненту, который Вас интересует. Как же разрешить эту проблему? Использовать высокое разрешение на приборах с двойной фокусировкой, где можно добиться высокого уровня достоверности не жертвуя чувствительностью. Или использовать тандемную масс-спектрометрию, когда каждый пик, соответствующий одиночному иону можно подтвердить масс-спектром дочерних ионов. Итак, абсолютным рекордсменом по чувствительности является органический хромато-масс-спектрометр высокого разрешения с двойной фокусировкой. Так, например, паспортная характеристика FINNIGAN MAT 95 XP гласит, что 2,3,7,8-тетрахлоро-п-дибензодиоксин, введенный через хроматографическую колонку в количестве 10 фемтограмм даст пик, характеризующийся отношением сигнал/шум = 40: 1. Не достижимый ни на каком другом приборе результат!

По характеристике сочетания чувствительности с достоверностью определения компонентов следом за приборами высокого разрешения идут ионные ловушки. Классические квадрупольные приборы нового поколения (FINNIGAN TRACE DSQ) имеют улучшенные характеристики благодаря ряду инноваций, примененных в них, например, использованию искривленного квадрупольного префильтра, предотвращающего попадание нейтральных частиц на детектор и, следовательно, снижению шума.

10 ЗАЧЕМ НУЖНА МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ

Глубинные физические законы, передовые научные и инженерные разработки, высокотехнологичные вакуумные системы, высокие электрические напряжения, самые лучшие материалы, высочайшее качество их обработки, современнейшая быстродействующая цифровая и аналоговая электроника и компьютерная техника, изощренное программное обеспечение - вот из чего сложен современный масс-спектрометр. И для чего же все это? Для ответа на один из важнейших вопросов мироздания - из чего сложена материя. Но это вопрос не высокой науки, а каждодневной жизни человека.

Например, разработка новых лекарственных средств для спасения человека от ранее неизлечимых болезней и контроль производства лекарств, генная инженерия и биохимия, протеомика. Масс-спектрометрия дала в руки исследователей инструмент, позволяющий идентифицировать белки, определять какие изменения произошли с их структурой вследствие различных взаимодействий, при их воспроизводстве, определить пути метаболизма различных лекарственных средств и других соединений и идентифицировать метаболиты, разрабатывать новые целевые лекарственные средства. Масс-спектрометрия - единственный метод, решающий все эти и многие другие задачи аналитической биохимии.

Без масс-спектрометрии немыслим контроль над незаконным распространением наркотических и психотропных средств, криминалистический и клинический анализ токсичных препаратов, анализ взрывчатых веществ.

Выяснение источника происхождения очень важно для решения целого ряда вопросов: например, определение происхождения взрывчатых веществ помогает найти террористов, наркотиков - бороться с их распространением и перекрывать пути их трафика. Экономическая безопасность страны более надежна, если таможенные службы могут не только подтверждать анализами в сомнительных случаях страну происхождения товара, но и его соответствие заявленному виду и качеству. А анализ нефтей и нефтепродуктов нужен не только для оптимизации процессов переработки нефти или геологам для поиска новых нефтяных полей, но и для того, чтобы определить виновных в разливах нефтяных пятен в океане или на земле.

В эпоху "химизации сельского хозяйства" весьма важным стал вопрос о присутствии следовых количеств применяемых химических средств (например, пестицидов) в пищевых продуктах. В мизерных количествах эти вещества могут нанести непоправимый вред здоровью человека.

Целый ряд техногенных (то есть не существующих в природе, а появившихся в результате индустриальной деятельности человека) веществ являются супертоксиантами (имеющими отравляющее, канцерогенное или вредное для здоровья человека действие в предельно низких концентрациях). Примером является хорошо известный диоксин.

Существование ядерной энергетики немыслимо без масс-спектрометрии - с ее помощью определяется степень обогащения расщепляющихся материалов и их чистота.

Конечно и медицина не обходится без масс-спектрометрии. Изотопная масс-спектрометрия углеродных атомов применяется для прямой медицинской диагностики инфицированности человека *Helicobacter Pylori* и является самым надежным из всех методов диагностики.

Трудно представить область человеческой деятельности, где не нашлось бы места масс-спектрометрии. Ограничимся просто перечислением: биохимия, клиническая химия, общая химия и органическая химия, фармацевтика, косметика, парфюмерия, пищевая промышленность, химический синтез, нефтехимия и нефтепереработка, контроль окружающей среды, производство полимеров и пластиков, медицина и криминалистика, допинговый контроль, контроль наркотических средств, контроль алкогольных напитков, геохимия, геология, гидрология, петрография, минералогия, геохронология, археология, ядерная промышленность и энергетика, полупроводниковая промышленность, металлургия.