



Introduction à la spectrométrie de masse à mobilité ionique

Valérie Gabelica

► To cite this version:

| Valérie Gabelica. Introduction à la spectrométrie de masse à mobilité ionique. 2021. hal-03463401

HAL Id: hal-03463401

<https://hal.science/hal-03463401>

Preprint submitted on 2 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Cet article est une traduction par l'auteur du chapitre 1 : Ion Mobility–Mass Spectrometry: an Overview, publié dans « Ion Mobility-Mass Spectrometry: Fundamentals and Applications, Editors: Alison E Ashcroft, Frank Sobott, 2022, Royal Society of Chemistry, <https://doi.org/10.1039/9781839162886> », mise à disposition sur HAL avec l'aimable autorisation de la RSC.

Introduction à la spectrométrie de masse à mobilité ionique

Valérie Gabelica

Univ. Bordeaux, CNRS, INSERM, ARNA, UMR 5320, U1212, IECB, F-33600 Bordeaux, France

v.gabelica@iecb.u-bordeaux.fr

RESUME

La spectrométrie de mobilité ionique est de plus en plus souvent couplée à des mesures de spectrométrie de masse, soit à des fins de séparation, soit pour faciliter l'identification des composés. Je présente ici les définitions et les concepts de base liés à la spectrométrie de mobilité ionique. La définition de "section efficaces de collision" telle qu'utilisée en spectrométrie de mobilité ionique est également abordée, avec une mise en garde sur le fait que la définition IUPAC n'est pas parfaitement adaptée à la description de la quantité physique dont dépend la mobilité ionique. Enfin, les types d'analyseurs de mobilité ionique les plus couramment rencontrés dans les spectromètres commerciaux contemporains sont présentés et comparés.

1 QU'EST-CE QUE LA SPECTROMETRIE DE MOBILITE IONIQUE ?

1.1 SPECTROMETRIE

Une technique spectrométrique sépare physiquement les composés dans un spectromètre, tandis qu'une technique spectroscopique analyse l'interaction entre la matière et le rayonnement électromagnétique (lumière UV, visible, infrarouge, etc.). La technique spectrométrique la plus répandue est la *spectrométrie de masse*, qui sépare physiquement les composés en fonction de leur rapport masse/charge. En pratique, la spectrométrie de masse sépare des ions, et non des composés neutres, car la séparation est réalisée par le mouvement des ions dans un champ électrique ou magnétique. Pour s'assurer que le mouvement des ions est défini uniquement par le champ électrique ou magnétique, comme souhaité dans la plupart des analyseurs en masse, les spectromètres de masse fonctionnent à basse pression afin que les collisions n'interfèrent pas avec le mouvement des ions pendant l'analyse de masse.

1.2 MOBILITE DES IONS

Imaginez que vous voulez déplacer des ions en utilisant un champ électrique ($\vec{E}$). La force électrique appliquée aux ions est $\vec{F} = q\vec{E}$. Plus la charge q est élevée, plus la force $\vec{F}$ est élevée. *A cause du champ électrique, les ions vont accélérer*, selon la loi suivante $\vec{F} = m\vec{a}$, où $\vec{a}$ est l'accélération.

Imaginons maintenant que les ions sont accélérés dans un milieu rempli de gaz à une pression suffisamment élevée pour qu'il y ait de nombreuses collisions. *À cause de ces collisions, les ions vont ralentir*. Les collisions sont responsables d'une force de friction, agissant dans la direction opposée à la force électrique appliquée. Ainsi, lorsque les ions sont soumis à un champ électrique dans une région où la pression est relativement élevée, ils sont constamment accélérés, décélérés, accélérés, décélérés, et ainsi de suite. (Figure 1).

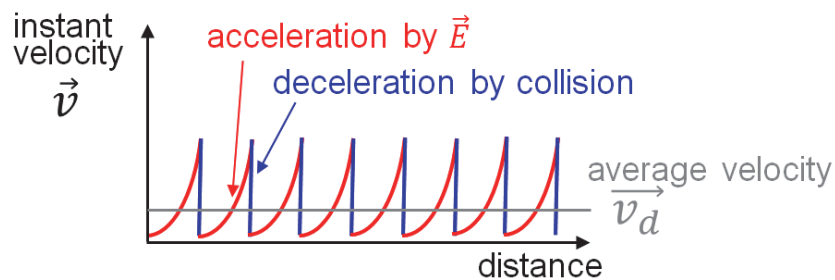


Figure 1 : La vitesse instantanée d'un ion change constamment, et la vitesse moyenne de dérive $\vec{v}_d$ dépend de l'équilibre entre les accélérations par le champ électrique $\vec{E}$ et les décélérations par les collisions.

Si les collisions sont suffisamment fréquentes et nombreuses, la force électrique et la force de friction s'équilibrent et un *état stationnaire* est atteint. Comme les deux forces s'annulent, il n'y a pas d'accélération nette, et la vitesse moyenne semble constante. C'est ce qu'on appelle la *vitesse de dérive* ($\vec{v}_d$).

La mobilité de l'ion (K) est la constante de proportionnalité entre la vitesse de dérive et le champ électrique :

$$\vec{v}_d = K \cdot \vec{E} \quad (1)$$

En résumé, la spectrométrie de mobilité ionique consiste à séparer les ions dans un champ électrique en présence d'un gaz de collision. La séparation sera basée sur la valeur de K , la mobilité de l'ion. Ce chapitre couvre les notions de base de la spectrométrie de mobilité ionique. Pour une étude approfondie de la théorie de la mobilité ionique, le lecteur peut se référer au livre récent de Larry A. Viehland.¹

2 À QUOI SERT LA SPECTROMETRIE DE MOBILITE IONIQUE ?

La mobilité K d'un ion dépend de sa charge q ($q = ze$, où z est la charge nette et e la charge d'un électron), et de sa friction dans le gaz. Nous sommes intéressés par la mesure de cette friction. En effet, même si la friction est en partie dépendante de la masse (les ions de plus grande masse sont aussi généralement plus grands), d'autres paramètres entrent en jeu, par exemple la disposition des atomes dans l'espace (la structure tridimensionnelle) de l'ion. À masse et charge égales, si un ion a une structure plus étendue, la friction sera plus grande, donc la mobilité sera plus petite, et donc la vitesse de dérive sera plus faible. Si l'ion a une structure plus compacte, sa mobilité sera plus grande, d'où une vitesse de dérive plus élevée.

C'est l'effet "parachute". Si vous sautez d'un avion, vous êtes soumis à la force de gravité. Mais vous pouvez ralentir votre chute en déployant votre parachute. Votre masse ne change pas, la force de gravité ne change pas, mais votre "conformation" change et vous ralentit. Plus votre parachute est grand, plus votre chute est ralentie (figure 2).



Figure 2 : Une analogie avec la mobilité ionique : plus votre parachute est grand, plus votre chute est lente.

La spectrométrie de mobilité ionique sépare les ions en fonction de leur structure tridimensionnelle (leur forme, c'est-à-dire position des noyaux mais aussi, comme nous le verrons plus loin, leur structure électronique), et fournit ainsi des informations complémentaires à la spectrométrie de masse. La spectrométrie de mobilité ionique est particulièrement utile pour séparer les composés isomères (qui ont les mêmes atomes mais des arrangements tridimensionnels différents), ou les composés isobares (qui ont par ailleurs la même masse). Comme les deux spectrométries sont réalisées sur des ions en phase gazeuse, elles sont souvent couplées dans un seul instrument : un spectromètre de masse à

mobilité ionique (IM-MS). Par conséquent, la spectrométrie de mobilité ionique peut être utilisée pour de nombreuses applications différentes, détaillées ci-dessous.

2.1 UNE METHODE SUPPLEMENTAIRE DE SEPARATION COUPLEE A LA SPECTROMETRIE DE MASSE

La séparation par mobilité ionique s'effectue généralement à l'échelle de la milliseconde, c'est-à-dire plusieurs ordres de grandeur plus rapidement que la chromatographie, et les méthodes peuvent donc être utilisées de manière orthogonale. **La combinaison IM-MS est particulièrement utile :**

- **Pour résoudre les isomères de conformation.** La figure 3 montre un exemple de séparation de deux conformations pour le dinucléotide dCG (désoxycytosine-déoxyguanine).²Ici, la séparation par mobilité a été effectuée dans un tube de dérive à température contrôlée. Les conformations repliées dérivent plus rapidement (arrivent plus tôt) que les conformations ouvertes, mais il est intéressant de noter que les deux pics ne sont séparés qu'à basse température du tube de dérive. Cela montre qu'une des conditions pour séparer les conformères par spectrométrie de mobilité ionique est que ces conformères ne doivent pas s'interconvertir en phase gazeuse à l'échelle de temps de l'expérience. À température ambiante (300 K), un seul pic apparaît, avec un temps d'arrivée intermédiaire entre les temps d'arrivée des deux conformères, car chaque molécule passe une fraction de son temps de dérive dans la conformation repliée et une autre fraction de son temps de dérive dans la conformation dépliée.

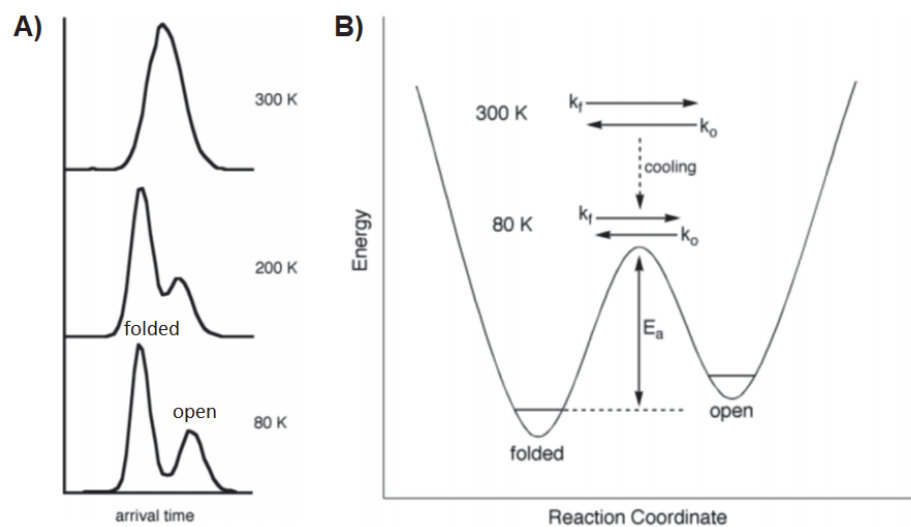


Figure 3 : A) Distributions des temps d'arrivée du dinucléotide dGC mesurées à différentes températures. B) Schéma simple des coordonnées de réaction expliquant l'isomérisation des deux conformères. Adapté de la référence ²avec la permission de Springer Nature, Copyright 2002.

- Plus généralement, **pour séparer des mélanges complexes**, étant donné la forte probabilité de rencontrer des isobares. Un exemple historique est illustré à la figure 4, dans lequel des glucides, des peptides et des lipides peuvent être séparés sur la base de leur position dans le graphe bidimensionnel masse/mobilité. ³détection de signaux dans une zone masse/mobilité différente peut aider à découvrir de nouveaux composants dans le mélange.

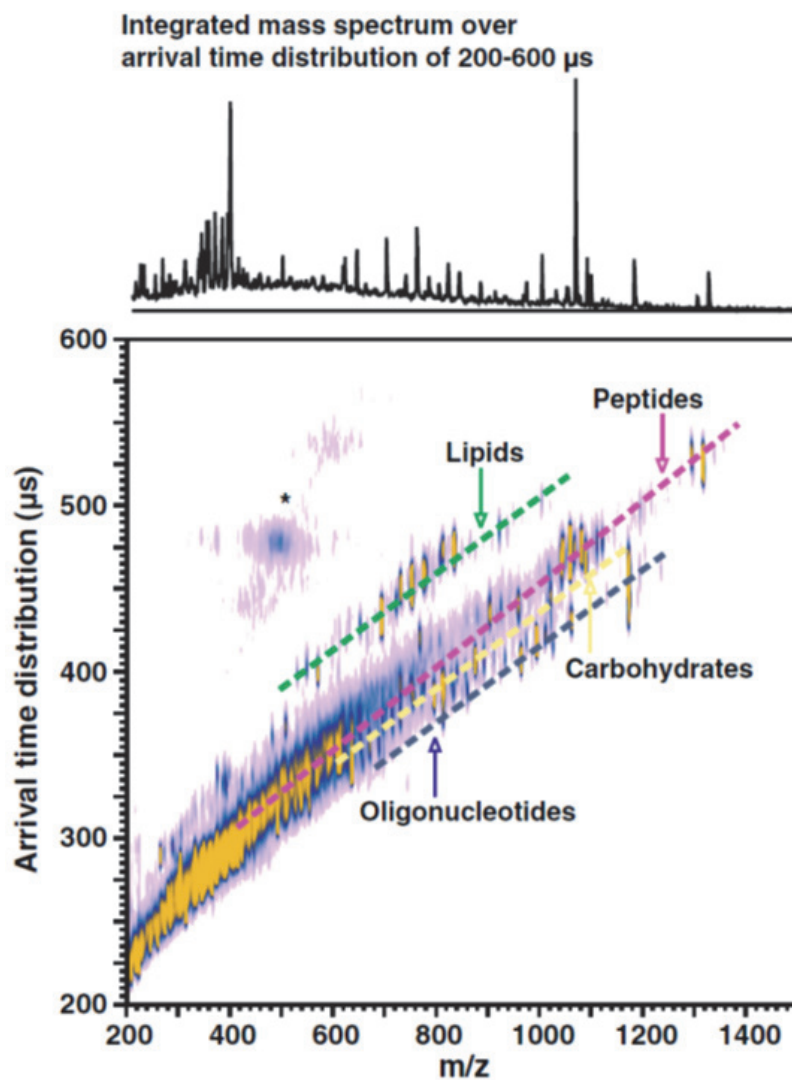


Figure 4 : Un graphique de l'espace de conformation MALDI-IM-MS obtenu pour un mélange d'espèces modèles représentant chaque classe moléculaire comme indiqué. La séparation en masse est horizontale et la séparation en mobilité (distribution du temps d'arrivée) est verticale. Les lignes pointillées aident à la visualisation. Adapté de la référence³ avec la permission de Springer Nature, Copyright 2009 Springer-Verlag.

- **Comme un filtre pour extraire des signaux spécifiques et ciblés.** La figure 5 illustre l'extraction du signal ADN d'un échantillon salé.

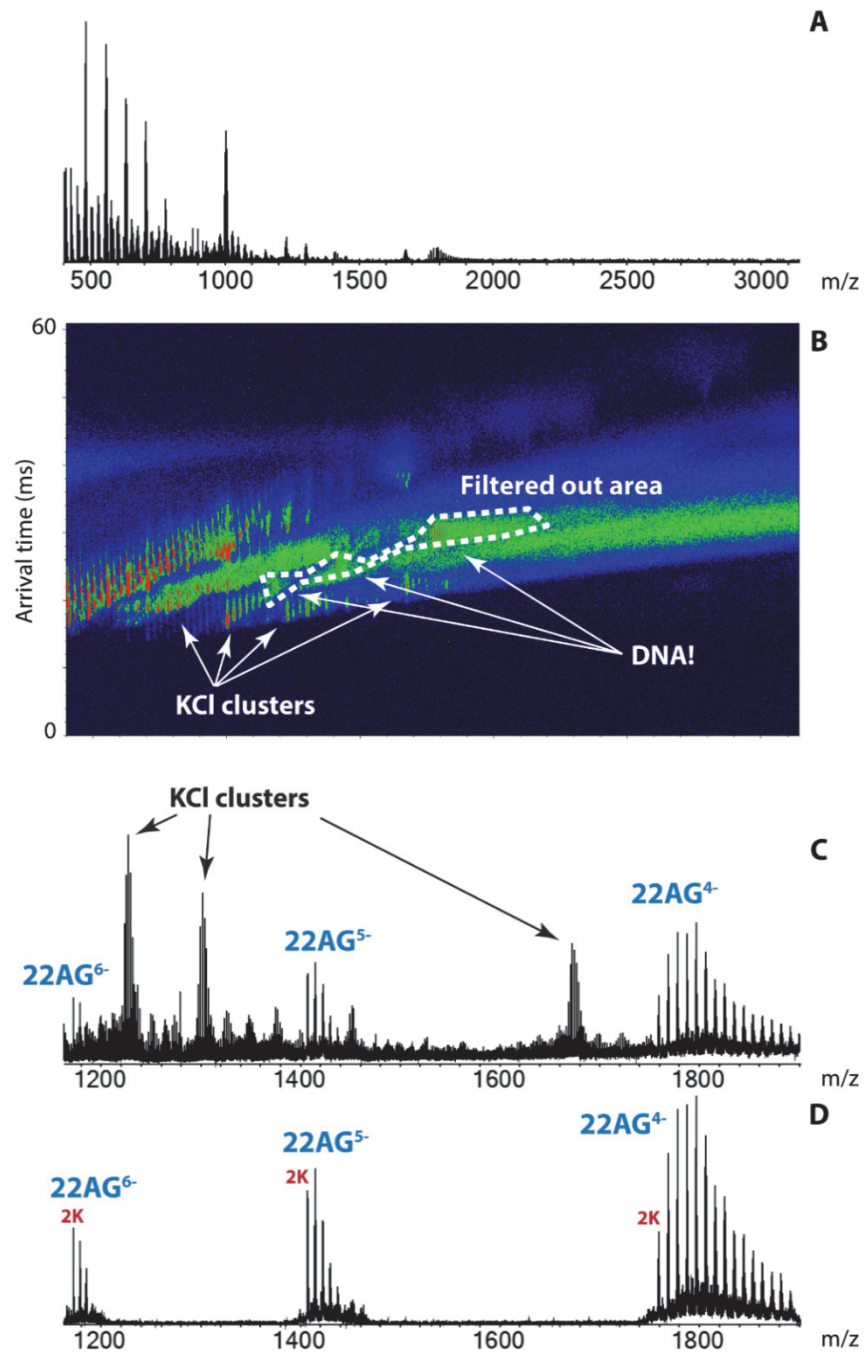


Figure 5 : Spectres de masse de 10 μ M d'oligonucléotide d(A(GGGTTA)3GGG) dans de l'acétate de triméthylammonium 100 mM + KCl 10 mM. A) Spectre de masse pleine échelle, B) la carte 2D du temps d'arrivée (dimension de mobilité) en fonction du m/z , C) zoom sur la région m/z d'intérêt pour l'ADN dans le spectre de masse et D) le spectre de masse reconstruit à partir de la sélection de la zone indiquée en B. ⁴

- Une utilisation de la mobilité ionique plus spécifique à la spectrométrie de masse est la **séparation entre les états de charge**. Ceci est particulièrement utile pour interpréter les spectres de masse par ionisation électrospray, où plusieurs valeurs de masse et de charge peuvent résulter en un rapport m/z donné. Par exemple, un dimère ayant deux fois la masse et deux fois la charge d'un monomère aura le même rapport m/z que le monomère. Cependant, un tel dimère dérive généralement plus vite que le monomère, car la force électrique est deux fois plus importante que celle appliquée au monomère ($\vec{F} = ze\vec{E}$), mais la friction est généralement inférieure au double de celle du monomère. La figure 6 montre un exemple de séparation d'un peptide monomère²⁺, dimère⁴⁺, trimère⁶⁺ et tétramère⁸⁺.⁵

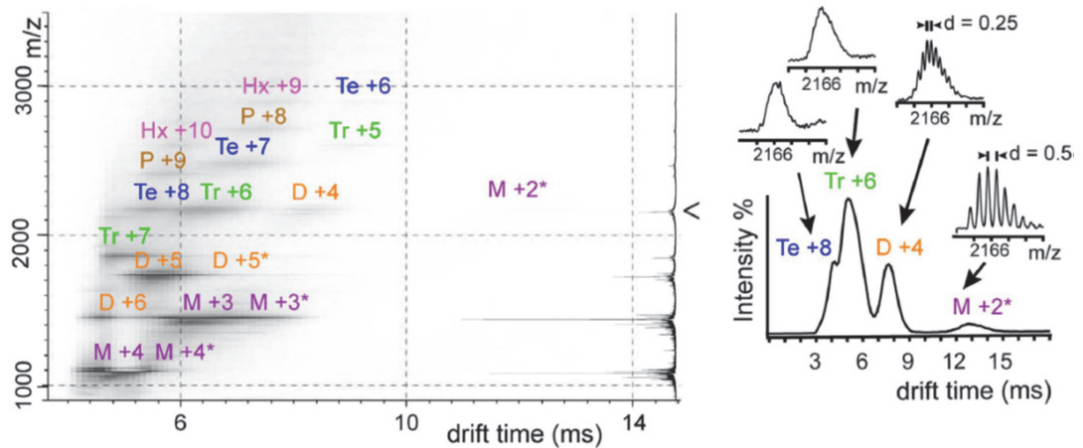


Figure 6 : Séparation ESI-IM-MS d'une fraction de faible poids moléculaire du peptide bêta-amyloïde A β 40. La dimension de la masse est verticale, la dimension de la mobilité (temps de dérive) est horizontale. M = monomère, D = dimère, Tr = trimère, Te = tétramère, P = pentamère, Hx = hexamère. A droite, extraction de la distribution du temps de dérive correspondant à la plage m/z [2164,2169] indiquée par la flèche sur le côté droit. Les encarts montrent les spectres de masse extraits pour chaque portion de temps de dérive, où l'espacement entre les pics isotopiques confirme les états de charge du monomère (+2) et du dimère (+4). Adapté de la référence ⁵, <https://doi.org/10.1038/srep14809>, selon les termes de la licence CC BY 4.0, <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

2.2 IDENTIFIER LES COMPOSES SUR LA BASE DE LEUR MOBILITE IONIQUE

Cela peut se faire généralement de deux manières :

- Comparer la mobilité ionique mesurée (ou toute valeur expérimentale proportionnelle à la mobilité ionique) à des bases de données. Ces bases de données sont généralement expérimentales, mais des bases de données de valeurs théoriques sont également développées à l'aide de l'intelligence artificielle.
- Convertir la mobilité ionique en une quantité physique appelée section efficace de collision (collision cross section, CCS, définie ci-dessous), et confronter cette valeur CCS expérimentale aux valeurs CCS calculées pour les structures ioniques candidates. L'interprétation structurale est basée sur l'accord entre les valeurs CCS expérimentales et théoriques.

La mobilité ionique est donc une caractéristique hautement désirable dans les spectromètres de masse haut de gamme, que ce soit pour la séparation de mélanges complexes, l'identification de composés connus (présents dans une base de données) ou la caractérisation structurale de composés inconnus.

3 DEFINITIONS ET EQUATIONS IMPORTANTES EN SPECTROMETRIE DE MOBILITE IONIQUE

La métrologie est la science de la mesure.^{6,7} Un premier principe de la métrologie est qu'avant d'obtenir une valeur quantitative, il est nécessaire de définir précisément *ce que l'on mesure*. Un deuxième principe est que toutes les mesures doivent être reliées aux définitions du Système international d'unités (SI). Une discussion approfondie de la métrologie de la spectrométrie de mobilité ionique a été publiée récemment, conduisant à des recommandations pour rapporter les mesures de mobilité ionique - spectrométrie de masse.⁸ mesures de la mobilité d'un ion K sont facilement traçables au SI, tandis que la section efficace de collision expérimentale (CCS) est une quantité dérivée de K via une équation. Donc, même si la CCS s'exprime dans une unité dérivée du SI (c'est-à-dire ici le mètre carré), elle n'est pas elle-même directement traçable à cette unité SI.

3.1 CE QUE L'ON MESURE : LA MOBILITE D'UN ION DANS UN GAZ

Pour un analyte, la valeur de mobilité ionique mesurée dépendra (1) du type d'ion produit (type d'adduit, histoire de la formation et de l'activation avant l'analyse IM) et (2) de la nature et de la température du gaz. Plusieurs valeurs de mobilité ionique peuvent donc être associées à un même analyte.

3.1.1 Influence de la nature de l'ion produit à partir de l'analyte

Les analytes peuvent être neutres ou ioniques. La mobilité ionique d'un analyte est une propriété en phase gazeuse d'un ion produit à partir de cet analyte par une source d'ionisation. Ainsi, un élément clé définissant ce qui est mesuré est la manière dont les analytes sont vaporisés, désolvatés, ionisés et traités après ionisation. Le type de source d'ionisation, la polarité des ions (positive ou négative) seront importants, de même que le type d'adduit, le site d'adduction et la conformation de l'ion.

3.1.1.1 Effet de la polarité et du type d'adduit

"Type d'adduit" signifie protonation, déprotonation, ajout de cation ou d'anion, etc. Par conséquent, on ne définit pas "la mobilité ionique de la molécule X", mais plus précisément, par exemple, "la mobilité de l'ion $[M+H]^+$ produit par ionisation électrospray de la molécule X". A cet égard, la propriété "mobilité ionique" est différente de la masse : un analyte n'a qu'une seule masse, mais peut avoir plusieurs mobilités ioniques, selon le type d'ion produit dans la source.

En outre, la mobilité ionique dépend de la structure tridimensionnelle de l'ion (et plus précisément, de la structure électronique résultant de la position des atomes). Par conséquent, outre le type d'adduit (qui est lié à un rapport m/z), tout paramètre expérimental susceptible d'influencer la structure de l'adduit est important en spectrométrie de mobilité ionique.

3.1.1.2 Effet de l'isomérisation de protonation/déprotonation/adduction

Pour une même charge totale z , il est possible de placer la ou les charges de différentes manières. Par exemple, le site de protonation peut influencer la mobilité ionique, et le même analyte peut donc être ionisé en mode positif en plusieurs types d'ions $[M+H]^+$. Un exemple est illustré à la figure 7, avec la mobilité ionique en tube de dérive de la benzocaïne $[M+H]^+$ dans l'azote, montrant deux pics correspondant aux isomères de protonation.⁹ L'azote est un gaz polarisable, et son interaction avec l'ion est plus influencée par la distribution électronique autour des noyaux, expliquant la friction plus élevée (temps de dérive plus long) avec le protomère ayant le moment dipolaire le plus élevé. Le moment dipolaire est créé par les charges partielles (coloration bleue/rouge des atomes). Les paramètres expérimentaux qui peuvent influencer les sites de protonation/déprotonation/adduction sont : le solvant, les vapeurs présentes dans la source, les pressions et les tensions dans la source.

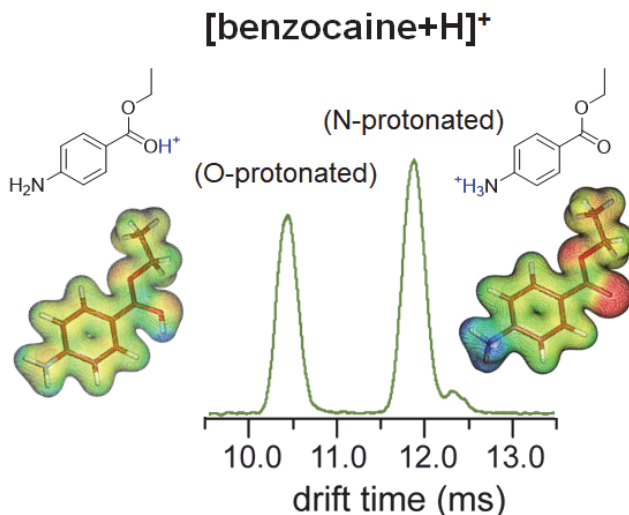


Figure 7 : Effet de l'isomère de protonation sur la mobilité des ions de dérive de la benzocaïne. La forme n'est pas affectée par l'emplacement des protons, mais la distribution des charges (indiquée par les couleurs bleu/rouge) est très différente. L'isomère N-protoné a un moment dipolaire plus important. Données et structures reproduites avec l'aimable autorisation de K. Pagel.

3.1.1.3 Effet de la conformation

Enfin, même si les positions des adduits (protons ou contre-ions) sont égales, la conformation tridimensionnelle peut varier. Après ionisation, la conformation obtenue n'est pas nécessairement la plus stable en phase gazeuse. Des conformations proches de celles en solution peuvent initialement se former en raison de la présence de liaisons non-covalentes, mais si l'on donne plus d'énergie ou de temps aux ions, il est plus probable qu'ils surmontent les barrières de réarrangement, pour atteindre la conformation la plus stable en phase gazeuse. Noter également qu'une population d'ions peut avoir une distribution de conformations.

Préserver en phase gazeuse le plus grand nombre possible d'interactions non covalentes qui étaient présentes en solution est particulièrement intéressant si l'on veut déduire les conformations des analytes en solution grâce à la spectrométrie de mobilité ionique. Les paramètres expérimentaux qui vont influencer la conformation en phase gazeuse sont : les solvants, co-solvants et électrolytes présents dans l'échantillon (tout ce qui influence le processus d'électrospray lui-même), les tensions et pressions dans la source et la zone de transfert des ions vers la cellule de mobilité ionique (tout ce qui influence l'énergie interne des ions), et le temps passé à chaque étape.

3.1.2 Influence de la nature du gaz et de sa température

La mobilité des ions est une propriété liée à la friction avec un gaz. La nature du gaz influence donc cette friction. Tout d'abord, les molécules de gaz ont des tailles différentes, et plus la molécule de gaz est grande, plus la probabilité de collision est grande et plus la friction est importante. En plus de la taille du gaz, il faut également prendre en compte sa polarisabilité. Pour appréhender cet aspect, il ne faut pas imaginer les gaz et les ions comme des sphères dures. Les atomes sont constitués de noyaux, d'électrons et de beaucoup de vide. Ainsi, les atomes sont loin d'être des sphères dures.¹⁰ Les nuages électroniques sont "polarisables", ce qui signifie qu'ils peuvent se déformer à proximité d'autres charges. Si un gaz est plus polarisable, cela signifie qu'il sentira de plus loin qu'il se rapproche d'autres charges, ce qui provoque une plus grande friction apparente.

En outre, le domaine d'interaction entre l'ion et les molécules de gaz dépend de leur vitesse relative. Cette vitesse relative moyenne dépend de la température (voir 3.3.2.2). A basse température (rencontres plus lentes), le gaz a le temps de percevoir les charges de l'ion de plus loin. A l'inverse, à haute température, le gaz et l'ion se croisent plus rapidement, ont moins de temps pour interagir, et doivent donc être plus proches l'un de l'autre pour interagir. Attention, ce n'est pas la seule façon dont la température influence la mobilité ionique ; voir 3.3.2.2.

En résumé, le "rayon de collision" d'un gaz est une quantité relative qui dépend de sa nature (taille, polarisabilité) et de sa température. Nous ne pouvons pas définir la "mobilité d'un ion" de manière isolée, mais nous devons toujours définir dans quel gaz (ou mélange de gaz) la mobilité de l'ion est mesurée et à quelle température.

3.2 UNITES DE LA MOBILITE IONIQUE

Reprenons l'équation (1) définissant la mobilité ionique, et isolons K :

$$K = \frac{v_d}{E} \quad (2)$$

Le champ électrique E est égal à la différence de potentiel électrique entre deux points (ΔV) divisée par la distance entre ces points (L , la longueur). La vitesse de dérive v_d est la distance parcourue (L) divisée par le temps de déplacement (t_d , le temps de dérive). On a :

$$K = \frac{\frac{L}{t_d}}{\frac{\Delta V}{L}} = \frac{L^2}{t_d \cdot \Delta V} \quad (3)$$

En utilisant les unités SI, L est exprimé en mètres, et t_d en secondes. ΔV est exprimée en volts (V), une unité directement dérivée du SI.¹¹ L'unité SI de K est donc $\text{m}^2 \text{V}^{-1} \text{s}^{-1}$, mais pour des raisons pratiques d'ordres de grandeur, la mobilité ionique K est généralement exprimée en $\text{cm}^2 \text{V}^{-1} \text{s}^{-1}$ ($= 10^{-4} \text{m}^2 \text{V}^{-1} \text{s}^{-1}$).

3.3 MOBILITE IONIQUE REDUITE (K_0)

3.3.1 Correction linéaire de K pour sa dépendance vis-à-vis de la fréquence de collision

Si l'on revient au concept de la figure 1, la vitesse moyenne de la dérive dépend de l'équilibre entre l'accélération et la décélération. La décélération se produit à chaque collision. La fréquence des collisions va donc influencer la vitesse moyenne à un champ donné, et donc influencer la mobilité de l'ion.

La fréquence de collision dépend de la densité en nombre du gaz (N = nombre de molécules de gaz par unité de volume ; unité : m^{-3}). Pour un champ électrique donné, lorsque N augmente, la fréquence de collision augmente et les ions ont moins de temps pour accélérer entre deux collisions, donc la vitesse de dérive diminue, et par conséquent la mobilité K diminue.

N est liée à la température et à la pression du gaz. Si l'on prend la relation des gaz parfaits ($pV = nRT$), où p est la pression du gaz, V est le volume, n est le nombre de moles de gaz, R est la constante des gaz parfaits et T est la température, alors :

$$N = \frac{n \cdot N_A}{V} = \frac{p \cdot N_A}{RT} = \frac{p}{k_B T} \quad (4)$$

N_A est la constante d'Avogadro ($6,02214076 \times 10^{23} \text{mol}^{-1}$), et k_B est la constante de Boltzmann ($1,380649 \times 10^{-23} \text{J/K}$).

Comme les valeurs de la mobilité ionique K dépendent de N et donc de p et de T , il n'est pas commode de comparer les valeurs de K provenant de différents laboratoires ou même de différentes séries de mesures, étant donné que p et T peuvent varier. En outre, il est souhaitable de déduire des expériences de mobilité ionique une propriété intrinsèque de l'ion dans le gaz à une température donnée, qui soit autant que possible indépendante des autres conditions de mesure. Pour cette raison, la mobilité réduite K_0 est définie comme suit :

$$K_0 = K \cdot \frac{N}{N_0} = K \cdot \frac{p}{p_0} \cdot \frac{T_0}{T} \quad (5)$$

La convention traditionnellement utilisée en spectrométrie de mobilité ionique est $p_0 = 1 \text{ atm}$ (101 325 Pa, c'est-à-dire 760 Torr), $T_0 = 273,15 \text{ K}$, et donc $N_0 = 2,6867811 \times 10^{25} \text{ m}^{-3}$. Attention : (1) La pression standard traditionnellement utilisée en spectrométrie de mobilité ionique n'est pas égale à la pression standard recommandée par IUPAC (qui est de 10^5 Pa). Pour cette raison, les publications et les rapports de recherche doivent toujours mentionner explicitement les valeurs de p_0 et T_0 utilisées. (2) Ce n'est pas la seule dépendance de K envers N , comme il sera discuté dans la section suivante. (3) Cette correction linéaire est valable dans un régime de pression où l'ion entre en collision avec une molécule de gaz à la fois. Cette hypothèse peut ne plus être valable pour les ions de très grande taille ou à haute pression.

En résumé, l'expression des résultats en mobilité ionique réduite K_0 corrige les effets de la densité en nombre des gaz sur la friction. Cependant, cela ne signifie pas que K_0 ne dépend plus de la pression ou de la température. Nous avons vu au point 3.1.2. que K_0 dépend de la vitesse relative ion/gaz, et donc aussi de la température. Nous présentons ci-dessous une autre dépendance de K_0 de la densité en nombre du gaz.

3.3.2 La mobilité réduite K_0 dépend du rapport E/N : la limite de "haut champ"

Lorsque les ions ont peu de temps pour accélérer entre les collisions, la correction linéaire de l'équation (5) est suffisante pour rendre K_0 indépendant de N . Cependant, si les accélérations (liées à E) deviennent trop fortes et que les décélérations (liées à N) ne sont plus suffisantes pour contrecarrer ces accélérations, alors la correction linéaire n'est plus suffisante, et K_0 commencent à dépendre de E/N comme suit :

$$K_0\left(\frac{E}{N}\right) = K_0(0) \left[1 + \alpha_2 \left(\frac{E}{N}\right)^2 + \alpha_4 \left(\frac{E}{N}\right)^4 + \dots \right] \quad (6)$$

Les valeurs et les signes des coefficients $\alpha_2, \alpha_4, \dots$ sont difficiles à prévoir. Ils dépendent également de la nature de la paire ion-gaz.

On peut exploiter le fait que la mobilité réduite K_0 diffère à bas et haut E/N à des fins de séparation. La technique qui utilise cette caractéristique est appelée FAIMS (Field-asymmetric waveform Ion Mobility Spectrometry), DIMS (Differential Ion Mobility Spectrometry) ou DMS (Differential Mobility Spectrometry). Cependant, à ce jour, on ne peut pas déduire les sections efficaces des collisions à haut champ, et donc on ne peut pas faire d'interprétations a priori de la structure ionique à partir des mesures à haut champ. Un excellent ouvrage sur le transport ionique non linéaire et les principes fondamentaux de FAIMS a été publié en 2009.¹²

La plupart des autres techniques de mobilité ionique déterminent la mobilité réduite à bas champ. $K_0(0)$ bien qu'il soit courant d'écrire simplement " K_0 ".

3.3.2.1 Quand les effets "à haut champ" (effets non linéaires) commencent-ils à être détectables ?

L'effet de champ élevé dépend des ordres de grandeur relatifs de la vitesse de dérive $\vec{v_d}$ (vitesse relative des collisions ion-gaz dans la direction et sous l'effet du champ électrique) par rapport à la vitesse moyenne d'agitation thermique $|v_T|$ (vitesse moyenne relative des collisions ion-gaz dues au mouvement aléatoire - ou mouvement brownien - à une température donnée), donnée par :

$$v_T = \sqrt{\frac{8k_B T}{\pi \mu}} \quad (7)$$

Avec k_B la constante de Boltzmann, T la température du gaz, et μ la masse réduite du couple ion-gaz (ion de masse m_i et gaz de masse m_g) :

$$\mu = \frac{m_i m_g}{m_i + m_g} \quad (8)$$

Par "champ élevé", on entend un E/N rapport donnant des effets non linéaires, ou en d'autres termes, un rapport E/N trop important pour que $|v_d|$ soit négligeable par rapport à $|v_T|$, comme illustré dans la figure 8.

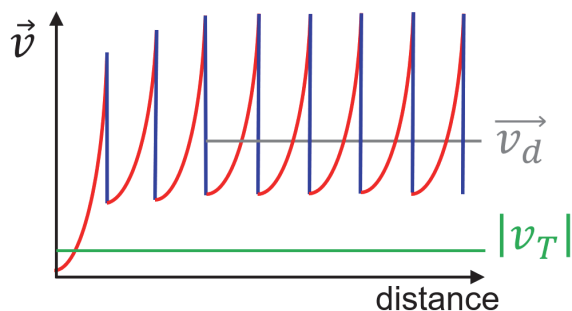


Figure 8 : Vitesse instantanée (rouge/bleu) et vitesse moyenne de dérive $\vec{v}_d$ (gris), comparées à la magnitude de la vitesse thermique moyenne $|v_T|$ dans des conditions de mobilité ionique "à haut champ".

3.3.2.2 Régimes de champ (E/N) et vitesses typiques en spectrométrie de mobilité ionique

Le tableau 1 donne les ordres de grandeur de la vitesse thermique d'ions d'analytes de différentes masses, dans l'hélium et l'azote. Elle dépend peu de la masse de l'ion (sauf pour les très petits ions, c'est-à-dire quand m_i devient proche de m_g), mais dépend fortement de la nature du gaz et de sa température.

Tableau 1 : Vitesse thermique v_T en fonction de la nature du gaz, de la masse de l'ion m_i , et de la température du gaz, selon l'équation (7).

Gaz	m_g (Da)	m_i (Da)	T (K)	v_T (m s ⁻¹)
He	4	200	300	1239
He	4	2000	300	1228
He	4	20 000	300	1227
He	4	200 000	300	1227
N2	28	200	300	495
N2	28	2000	300	467
N2	28	20 000	300	464
N2	28	200 000	300	464
N2	28	2000	100	270
N2	28	2000	200	381
N2	28	2000	300	467
N2	28	2000	400	539
N2	28	2000	500	603

Pour s'en tenir à des situations simples avec uniquement des effets linéaires, le E/N doit être tel que v_D reste bien inférieur à v_T . A quel ordre de grandeur de champ et de pression cela correspond-il ? En couplant les équations (1) et (5), on obtient :

$$v_d = K_0 N_0 \left(\frac{E}{N} \right) \quad (9)$$

Sachant que les mobilités réduites K_0 sont de l'ordre de $1 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (0,3 à 3 en général), $N_0 = 2,6867811 \times 10^{25} \text{ m}^{-3}$, on obtient les valeurs du tableau 2. Le rapport E/N est plus commodément exprimé en Townsend ($1 \text{ Td} = 10^{-21} \text{ V m}^2$).

Tableau 2 : E/N rapport (en unités SI et en Townsend ; $1 \text{ Td} = 10^{-21} \text{ V m}^2$) correspondant à des vitesses de dérive données v_D si $K_0 = 1 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

v_d (m/s)	E/N (V m ²)	E/N (Td)
1	1.50E-22	0.15
5	7.48E-22	0.75
10	1.50E-21	1.50
50	7.48E-21	7.5
100	1.50E-20	15
500	7.48E-20	75
1000	1.50E-19	150

En conclusion, à une température de 300 K, afin d'avoir v_D 10 fois plus petit que v_T il faut avoir une température E/N inférieure à ~15 Td dans l'hélium, et inférieure à ~7,5 Td dans l'azote. L'équation (4) permet de calculer E/N pour différentes valeurs de E , p et T et d'obtenir les ordres de grandeur du tableau 3.

Tableau 3 : Valeurs typiques de E/N en fonction de E et p ($T = 300 \text{ K}$).

E (V/cm)	p (Torr)	E/N (Td)
1	0.5	6.21
10	0.5	62.1
100	0.5	621
1	5	0.621
10	5	6.21
100	5	62.1
10	760	0.041
100	760	0.409
1000	760	4.09

3.4 SECTIONS EFFICACES DE COLLISION

3.4.1 Définition IUPAC (σ)

Le livre d'or de IUPAC donne la définition suivante : "Section efficace de collision: Dans la théorie des collisions de sphères dures simples, la section efficace de collision (σ) l'aire du cercle de rayon égal au diamètre de collision", ce dernier étant "la somme des rayons de deux particules sphériques en collision".¹³

La définition IUPAC est appropriée pour les événements "tout ou rien". Par exemple, les techniques dans lesquelles chaque collision entraîne une déviation efficace à 100 % de l'ion par rapport à sa trajectoire initiale peuvent directement sonder les sections efficaces de collision au sens de IUPAC (σ). C'est le cas de l'approche CRAFTI¹⁴ (sections efficaces par résonance cyclotronique ionique à transformée de Fourier), des décalages de fréquence en spectrométrie de masse à détection de charge,¹⁵ ou du déphasage des ions dans un analyseur orbitrap.¹⁶

Cependant, la définition IUPAC pose problème pour les mesures de spectrométrie de mobilité ionique décrites ici, comme l'explique le paragraphe suivant. Néanmoins, les chercheurs n'en ont pas pris conscience dès les débuts de la spectrométrie de mobilité ionique, et le terme "section efficace de collision" est resté.

3.4.2 Intégrale de transfert de quantité de mouvement par collision (Ω)

3.4.2.1 Pourquoi "transfert de quantité de mouvement" ?

Pour calculer l'effet d'une collision sur la mobilité, il ne suffit pas de savoir si une collision a eu lieu ou non, ni de compter les collisions. Ce qui importe, c'est la manière dont les collisions modifient la vitesse de l'ion. La quantité de mouvement de translation (ou simplement "*quantité de mouvement*") p est lié à la vitesse ($p = mv$). Lors d'une collision, la quantité de mouvement totale ($p_{ion} + p_{gas}$) est conservée. Par conséquent, en spectrométrie de mobilité ionique, ce qui importe lors d'une collision est le *transfert de quantité de mouvement* entre l'ion et le gaz.

3.4.2.2 Pourquoi "intégrale " au lieu de "section efficace" ?

Le terme "section efficace" est un terme générique en physique qui décrit la probabilité d'interaction de deux particules, et désigne la surface que traversent leurs mouvements relatifs lors de leur interaction. Pour une collision par contact direct entre deux sphères dures i et g de rayons r_i et r_g (figure 9) le long de l'axe du mouvement relatif, il y aura une collision si les centres de masse de g et i se trouvent dans une surface $\sigma = \pi(r_i + r_g)^2$.

Le problème est que les atomes et les molécules ne sont pas des sphères dures, mais sont constitués de noyaux, d'électrons et de vide. Comme la densité électronique est définie par des probabilités, les atomes et les molécules n'ont pas réellement de frontière bien définie, et il faut considérer qu'il existe une probabilité d'interaction en fonction de la distance. Pour les atomes et les molécules, il est donc difficile de définir un rayon.

En outre, lorsque deux particules s'approchent l'une de l'autre, leurs densités électroniques s'influencent mutuellement. C'est ce qu'on appelle la polarisabilité : les électrons auront tendance à se déplacer lorsqu'ils s'approchent d'une charge ou d'un dipôle. La polarisabilité dépend également de la vitesse relative des particules : plus l'approche est lente, plus les électrons "sentent" l'autre particule à

distance, et donc plus la polarisabilité est grande. En physique, on définit une section efficace à une énergie de collision donnée. Cependant, la mesure de la mobilité des ions se fait avec une certaine distribution d'énergie de collision, et est donc l'intégrale des sections efficaces de collision sur la distribution d'énergie de collision.

En conclusion, même si l'on accepte de continuer par habitude à utiliser le terme "section efficace de collision", pour comprendre la signification de cette quantité, il est utile de penser en termes d'intégrale du transfert de quantité de mouvement sur toutes les collisions.

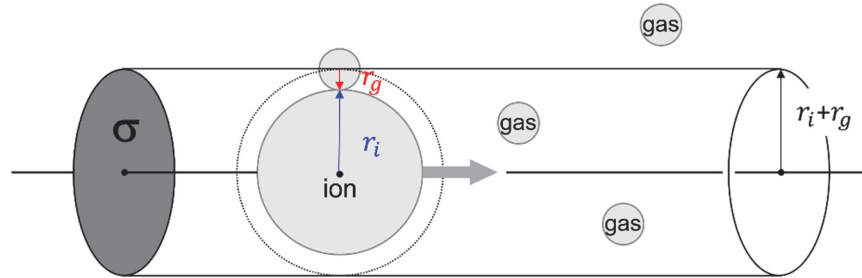


Figure 9 : Section efficace de collision entre deux sphères dures de rayons r_i et r_g : illustration par un cylindre de collision d'un ion se déplaçant vers la droite dans un gaz.

3.4.3 Relation entre la mobilité des ions et la section efficace de collision

Les fondements de la théorie cinétique de la mobilité des ions ont été posés par Langevin en 1905.¹⁷ La théorie cinétique lie K (mobilité ionique) à la physique des collisions ion-gaz. Dans sa forme contemporaine, l'équation la plus couramment utilisée est la suivante :

$$K = \frac{3}{16} \sqrt{\frac{2\pi}{\mu k_B T}} \frac{ze}{N\Omega} \quad (10a)$$

$$K_0 = \frac{3}{16} \sqrt{\frac{2\pi}{\mu k_B T}} \frac{ze}{N_0\Omega} \quad (10b)$$

μ est défini dans l'équation (8). Une approximation sous-jacente à l'équation (10) est que l'ion n'est pas accéléré de manière directionnelle dans le gaz, c'est-à-dire que le champ électrique est nul. En pratique, une condition de validité de l'équation (10) est de se situer dans la "limite de faible champ" décrite ci-dessus (et la notation complète pour la mobilité devrait être $K_0(0)$ ou $K(0)$). L'équation (10) devrait être désignée comme l'"équation fondamentale de mobilité à faible champ". Le terme "équation de Mason-Schamp" est également souvent utilisé dans la littérature ; cependant cette terminologie est quelquefois critiquée.¹⁸

3.4.4 Section efficace de collision dérivée de l'expérience (CCS)

D'un point de vue métrologique, K est mesurée, puis la section efficace de collision est déterminée par des relations mathématiques telles que (10), mais à proprement parler, on ne mesure pas les sections efficaces de collision. Dans l'incertitude combinée sur la valeur d'une section transversale de collision dérivée expérimentalement, il y a donc une contribution de l'incertitude dans les relations mathématiques (10) elles-mêmes, et en particulier dans son applicabilité aux champs électriques non nuls.

Une définition pratique de la section efficace de collision obtenue expérimentalement est "la valeur déterminée à partir d'une mesure de mobilité en utilisant les équations (10)".

En résumé :

- Les sections transversales de collision ont les dimensions d'une surface, leur unité SI est donc le m^2 , mais il est plus pratique pour les ions moléculaires d'être exprimés en $\text{\AA}^2$ (ou parfois en nm^2).
- Le nom physiquement rigoureux de la section efficace de collision est l'"intégrale de transfert de quantité de mouvement par collision" (symbole Ω), mais de nos jours, on trouve plus souvent l'acronyme *CCS* au lieu de Ω .
- La dérivation de la *CCS* à partir des mesures de mobilité à l'aide des équations (10) est simple et les valeurs expérimentales de Ω ou *CCS* sont indicatives de la "taille apparente" d'un ion dans un gaz. Cependant, leur prédiction à partir des propriétés des ions et du gaz n'est pas simple.
- Un ensemble d'ions peut être polymorphe, et donc avoir une distribution de sections efficaces de collision et non une seule valeur de *CCS*.¹⁹

4 COMMENT MESURE-T-ON LA MOBILITE IONIQUE ?

La figure 10 résume les principes de fonctionnement des dispositifs de spectrométrie de mobilité ionique les plus répandus. La spectrométrie de mobilité ionique mesure la façon dont les ions se déplacent dans un gaz sous l'influence d'un champ électrique. Comme ΔV , L et t_d sont plus directement mesurables que E et v_d . L'équation (3) définit la réalisation pratique de la mesure de la mobilité ionique K . Si le potentiel électrique est connu en tout point du dispositif, et que le temps de parcours est mesuré, K peut être déterminé.

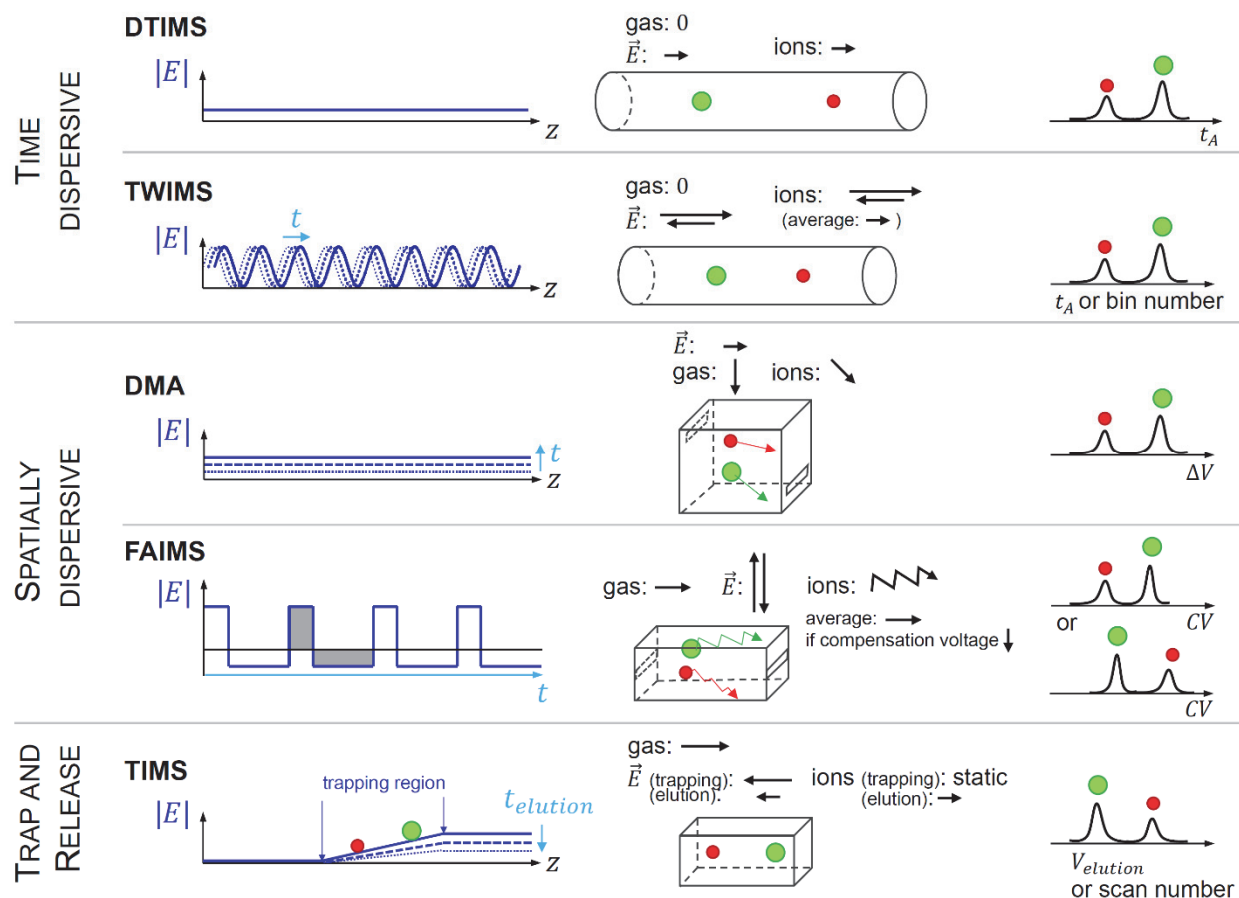


Figure 10 : Classification des analyseurs de mobilité ionique les plus répandus (pas à l'échelle).

DTIMS = drift tube IMS ; TWIMS = traveling wave IMS ; DMA = differential mobility analyzer ;

FAIMS : field-asymmetric waveform IMS ; TIMS = trapped IMS. A gauche : comment le champ

électrique est appliqué en fonction de l'axe de l'instrument z (de l'entrée à la sortie) et du temps.

Le champ électrique est constant dans le temps uniquement dans le DTIMS. Au milieu :

représentation schématique des flux gazeux, des champs électriques et des mouvements ioniques

typiques dans chaque type d'analyseur. Notez qu'un flux net de gaz = 0 ne signifie pas que le gaz

est statique ; l'agitation thermique du gaz n'est pas représentée. À droite : données de mobilité

typiques pour un ion de même charge et de sections transversales de collision différentes.

4.1 PRINCIPAUX TYPES D'ANALYSEURS DE MOBILITE IONIQUE

4.1.1 Analyseur de mobilité ionique à tube de dérive (DTIMS)

La réalisation pratique la plus simple est appelée tube de dérive (drift tube, DT), d'où l'IMS à tube de dérive (DTIMS). Un tube de dérive est un tube dans lequel un champ électrique uniforme est appliqué à travers une différence de potentiel ΔV appliquée entre deux plans séparés par une distance L . L'expérience consiste à mesurer le temps t_d nécessaire pour parcourir cette distance L .

Cependant, même si le principe du tube de dérive est simple, il n'est pas facile en pratique de déterminer avec précision L , de mesurer t_d , de s'assurer que le champ électrique est parfaitement homogène et donc que le ΔV réel est connu en tout point du tube, et de s'assurer que le gaz n'a pas de flux net (dû au pompage et autres différences de pression). La détermination par les premiers principes des mobilités (K ou K_0) ne peut être réalisée que dans un tube de dérive idéal. Dans le cas où la réalisation du tube de dérive n'obéit pas aux critères ci-dessus, il peut être étalonné avec des composés connus. K_0 .

4.1.2 Analyseur de mobilité ionique à travelling wave (TWIMS)

Le dispositif original consiste en un guide d'ions à anneaux empilés dans lequel, en plus de la radiofréquence qui confine les ions sur l'axe, des impulsions continues de déplacement sont appliquées pour pousser les ions de l'entrée à la sortie. Les champs électriques créés par ces impulsions sont appelés "traveling waves", que l'on peut traduire approximativement par "ondes progressives". Si le champ est élevé et que la pression est faible (élevée E/N), la friction n'est pas suffisante pour donner lieu à un effet de mobilité et tous les ions sont poussés à la vitesse de l'onde. Cependant, les effets de mobilité des ions se manifestent lorsque E/N est suffisamment faible (en raison d'une pression plus élevée ou d'un champ plus faible que pour une utilisation comme simple guide d'ions) pour que la friction empêche les ions de suivre la vitesse de l'onde.²⁰

Un avantage du TWIMS par rapport au DTIMS est la taille du dispositif pour un pouvoir de résolution comparable : l'analyseur TWIMS est plus court. L'une des premières applications démontrées pour le TWIMS a été la caractérisation des complexes protéiques macromoléculaires par le groupe Robinson.²¹ Les TWIMS sont donc devenu particulièrement populaires pour les applications en biologie structurale. Cependant, le temps que les ions passent dans le guide d'ions à ondes progressives n'est pas lié à leur mobilité par l'équation (3). L'article précurseur mentionné ci-dessus a également introduit l'idée que les TWIMS pouvaient être calibrés par des composés dont la section de collision est connue, afin d'extraire des informations sur la structure moléculaire.

4.1.3 Analyseur de mobilité différentiel (DMA)

Ce dispositif de mobilité fonctionne comme un filtre : seuls les ions de la gamme de mobilité appropriée peuvent passer de l'entrée à la sortie et les autres sont perdus. Comme les DMA fonctionnent à des tensions constantes et faibles, l'équation (3) est valable, mais au lieu de mesurer un temps de dérive, on mesure la différence de tension à laquelle les ions traversent le dispositif afin d'en déduire leur mobilité. L'autre différence avec le DTIMS est que, dans la DMA, le gaz n'est pas statique mais s'écoule perpendiculairement au champ électrique. Les DMA ont été développés pour la première fois dans le contexte de la science des aérosols,²² et sont encore très populaires dans ce domaine de recherche.

4.1.4 IMS à ondes de champ asymétriques (field-asymmetric waveform IMS - FAIMS)

Le dispositif FAIMS original avait la configuration plane illustrée à la figure 10.²³ Depuis, de nombreux autres modèles d'instruments ont été proposés, dont le FAIMS cylindrique.²⁴ Comme le DMA, les dispositifs FAIMS sont des filtres, utilisés à des fins de séparation. Mais contrairement au DMA, le FAIMS ne peut pas être utilisé pour déterminer les sections efficaces de collision en raison des effets de champ élevé.

Dans la pratique, les impulsions de champ élevé et de champ faible sont appliquées alternativement : le champ élevé est appliqué pendant une durée plus courte que le champ faible, les zones ombrées de la figure 10 étant approximativement égales. Les ions ayant des mobilités différentes à des champs E/N élevés et faibles dévieront de l'axe instrumental, et une tension de compensation continue est nécessaire pour que les ions passent à travers le filtre. Les spectres FAIMS sont donc constitués du signal ionique en fonction de la tension de compensation.

4.1.5 Spectrométrie de mobilité d'ions piégés (trapped ion mobility spectrometry - TIMS)

La mobilité des ions piégés est basée sur le piégeage des ions en utilisant un gradient de champ opposé à un flux de gaz. En fonction des forces de friction, les ions se stabilisent à la position définie par une force électrique compensant exactement la force de friction.^{25,26} Ensuite, les ions sont séquentiellement élués du dispositif en diminuant progressivement le gradient. Les dispositifs TIMS utilisent également un confinement radiofréquence axial.

Le piégeage et la libération des ions du dispositif TIMS peuvent être synchronisés avec le spectromètre de masse, et un article du groupe de Matthias Mann a démontré l'avantage de l'accumulation parallèle et de la fragmentation en série (PASEF) pour les applications protéomiques, qui sont devenues un marché principal pour le TIMS.²⁷

4.2 COMPARAISON ENTRE LES TECHNIQUES DE MESURE DE LA MOBILITE IONIQUE

4.2.1 Séparation spatiale et/ou temporelle

Une autre façon de classer les approches de mesure de la mobilité est la manière dont les ions sont physiquement séparés : dans le temps ou dans l'espace. La figure 10 présente une classification simplifiée des cinq techniques les plus utilisées, et une discussion plus approfondie peut être trouvée dans la littérature.²⁸

Les techniques de dispersion dans le temps sont les analogues de la spectrométrie de mobilité ionique et de la spectrométrie de masse à temps de vol. Les ions sont séparés en fonction du temps qu'ils passent dans l'analyseur de mobilité. L'IMS à tube de dérive (DTIMS) utilise un champ électrique constant et faible, tandis que l'IMS à ondes progressives (TWIMS) utilise des ondes de champ électrique qui se déplacent vers la sortie du tube.

Les approches dispersives dans l'espace donnent aux ions des trajectoires différentes en fonction de leur mobilité. Ces dispositifs sont le plus souvent utilisés comme des filtres, où seule la fraction des ions ayant la bonne gamme de mobilité passe par une fente de sortie à des tensions appliquées données. Ils sont les analogues en spectrométrie de mobilité ionique de la spectrométrie de masse quadripolaire ou à secteur électrique. L'analyseur de mobilité différentielle (DMA) utilise un champ électrique constant et faible, tandis que l'IMS à ondes de champ asymétriques (FAIMS) utilise des champs élevés et faibles alternés dans le temps.

Enfin, la spectrométrie de mobilité des ions piégés (TIMS) sépare les ions dans l'espace dans une région de piégeage, puis libère les ions en abaissant progressivement la tension. L'élution selon la mobilité ionique est l'analogue en IMS des balayages d'instabilité sélectifs en masse en spectrométrie de masse de type piège à ions.

4.2.2 Méthodes linéaires et non linéaires

En raison de la dépendance de la mobilité réduite envers le rapport à E/N (Eq. (6)), une distinction importante est faite entre les méthodes à champ faible et à champ élevé. Les méthodes à faible champ sont également appelées "méthodes linéaires" car la propriété mesurée est liée linéairement au champ électrique. Les DTIMS, TWIMS, DMA et TIMS sont considérées comme des méthodes linéaires, c'est-à-dire qu'elles sont généralement utilisées et interprétées en supposant qu'elles fonctionnent dans la limite du champ faible. En pratique, la validité de cette hypothèse dépend des champs et des pressions utilisés. Les ordres de grandeur de E/N pour chaque technique sont discutés en détail ailleurs.²⁹

En revanche, le système FAIMS repose par définition sur l'alternance de champs faibles et élevés. Par conséquent, (1) l'équation (10) n'est pas valide et on ne peut pas déterminer les sections efficaces de collision à partir de ces mesures, et (2) l'ordre d'élution des ions n'est pas dicté par leur mobilité à faible champ. Dans la figure 10, cela est suggéré par le fait que l'ordre d'élution ne peut pas être prédit en fonction de la taille ou de la charge des ions.

4.2.3 Nécessité d'une calibration

4.2.3.1 Le tube de dérive IMS comme méthode primaire de mesure de la mobilité

Une méthode de mesure primaire est celle qui possède "les plus hautes qualités métrologiques, dont le fonctionnement peut être complètement décrit et compris, pour laquelle une expression de l'incertitude complète peut être écrite en termes de SI, et dont les résultats sont, par conséquent, acceptés sans référence à un étalon de la grandeur mesurée".^{30,31} Les instruments IMS à tube de dérive sans flux de gaz net et avec la possibilité de mesurer directement le temps de dérive t_d remplissent ces conditions.³² La description mathématique est donnée en combinant les équations (3) et (5) :

$$K_0 = \frac{L^2 \cdot p T_0}{t_d \cdot \Delta V \cdot p_0 T} \quad (11)$$

Cependant, seuls quelques instruments ont la capacité de mesurer t_d directement, et il est plus courant de mesurer un temps d'arrivée t_A , soit la somme d'un temps constant passé en dehors de la région de dérive (t_0) et du temps de dérive dépendant de la tension (t_d). Dans une telle configuration instrumentale, le temps d'arrivée est mesuré en fonction de la tension de dérive ΔV (ou $p/\Delta V$ si la pression peut changer pendant l'expérience), et la valeur de K_0 est déterminée à partir de la pente en utilisant l'équation (12) :

$$t_A = t_0 + \left(\frac{L^2 \cdot p T_0}{K_0 \cdot p_0 T} \right) \cdot \frac{1}{\Delta V} \quad (12)$$

4.2.3.2 Méthodes secondaires de mesure : calibration

La DMA et le TIMS offrent également la possibilité de déterminer K_0 sur la base des premiers principes, mais ces méthodes ne présentent pas "les plus hautes qualités métrologiques" car il est plus difficile de tenir compte du mouvement du gaz. De même, il n'est pas facile d'effectuer des mesures DTIMS tout en garantissant les plus hautes qualités métrologiques pour les temps de mesure, les températures, les pressions, les différences de tension et la dynamique du flux gazeux, et il est donc souvent plus pratique

d'étalonner également les DTIMS. Enfin, les TWIMS doivent toujours être étalonnés, car la description du mouvement des ions dans les TWIMS est à ce jour encore incomplète.

L'étalonnage nécessite des K_0 disponibles, mesurées à l'aide de la méthode primaire pour des conditions d'ions, de gaz et de température données, qui doivent idéalement correspondre à celles de la mesure étalonée. La figure 11 résume et compare l'étalonnage type pour les quatre méthodes linéaires de mesure de la mobilité ionique. Une discussion plus approfondie sur chaque type d'analyseur de mobilité est présentée dans une revue,⁸ mais la figure 11 permet de souligner que l'étalonnage est théoriquement linéaire pour le DTIMS et le DMA, approximativement linéaire pour le TIMS et non linéaire pour le TWIMS.

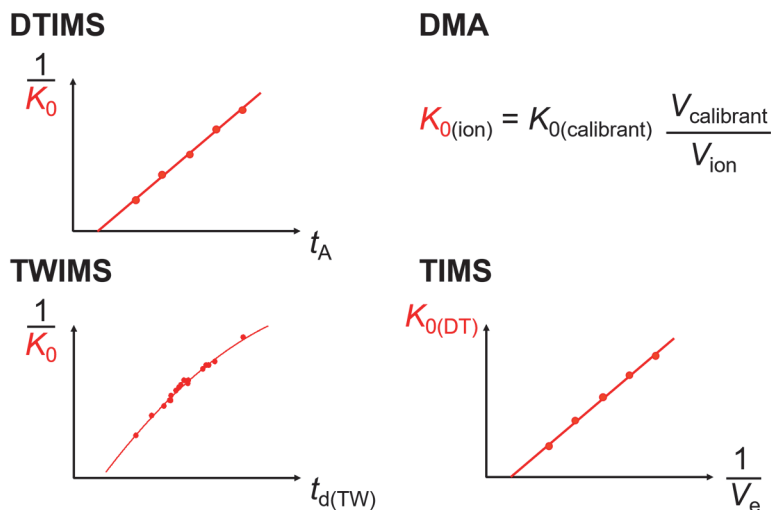


Figure 11 : Calibrations typiques pour DTIMS, DMA, TWIMS et TIMS. Les valeurs d'étalonnage K_0 proviennent de mesures primaires (généralement DTIMS).

4.2.4 Couplages IM-MS

Lorsque l'on examine les mérites respectifs de différents instruments de spectrométrie de masse à mobilité ionique, il est important de considérer non seulement les atouts de l'analyseur de mobilité ionique, mais aussi ceux de l'instrument tout entier. Ainsi, on peut vouloir prêter attention aux qualités des analyseurs de masse, aux possibilités offertes par la configuration du trait d'union, aux méthodes de fragmentation qui peuvent y être couplées et aux solutions logicielles d'interprétation des données qui accompagnent l'instrument. Nous aborderons ici brièvement le couplage entre des analyseurs en masse et des analyseurs de mobilité ionique dans les implémentations commerciales.

4.2.4.1 Analyseurs en masse interfacés avec différents types d'analyseurs de mobilité ionique

Les analyseurs de mobilité ionique à dispersion spatiale peuvent être utilisés comme des filtres IM, et donc combinés avec tout type de spectromètre de masse, entre la source et le ou les analyseurs.

Pour les analyseurs de mobilité ionique à dispersion temporelle, le couplage optimal est celui des analyseurs de masse à temps de vol (TOF), car leur fréquence d'échantillonnage permet de collecter plusieurs spectres de masse complets sur chaque pic de mobilité ionique. D'autres mises en œuvre sont toutefois possibles, comme le montrent les premières mises en œuvre avec des quadrapôles (Q) utilisés comme filtres,³³ ou avec des orbitraps en utilisant une porte temporelle comme filtre de mobilité.³⁴

Enfin, le balayage d'instabilité sélectif de la mobilité dans un TIMS peut en théorie être effectué à n'importe quelle vitesse et synchronisé avec n'importe quel analyseur, mais bien que le couplage avec des analyseurs lents (c'est-à-dire la résonance cyclotronique ionique à transformée de Fourier) ait été décrit,³⁵ le couplage commercial actuel se fait avec un analyseur de masse à temps de vol.

4.2.4.2 *Combinaisons variées entre mobilité ionique (IM) et spectrométrie de masse (MS)*

4.2.4.2.1 IM-MS(/MS)

Ici, l'analyseur de mobilité est placé entre la source et le spectromètre de masse. Il s'agit d'une configuration très répandue. Une raison pratique vient des différences de pression : la pression de l'IM est en effet souvent comprise entre celles de la source et de l'analyseur de masse. Une autre raison pratique est que la séparation par mobilité a été conçue comme un "complément" séparatif à un spectromètre de masse, et commercialisée sous le nom de IM-MS. Certains fabricants commercialisent des interfaces de mobilité ionique comme des accessoires, avec l'interface de couplage pour des sources d'ions de différents fabricants. L'absence de sélection de la masse avant la séparation par mobilité ionique peut quelquefois gêner l'interprétation de la mobilité ionique, dans les cas où les ions se fragmentent ou poursuivent leurs pertes d'adduits pendant ou après la séparation par mobilité, mais avant l'analyse de la masse : les ions ayant la masse de l'ion produit peuvent en fait avoir été séparés avec les caractéristiques de mobilité de l'ion parent.

4.2.4.2.2 MS-IM-MS

La première mise en œuvre commerciale de la spectrométrie de masse par mobilité ionique, le Synapt™ de Waters, consistait en une configuration Q-TOF dans laquelle la cellule de collision était remplacée par trois guides d'ions à ondes progressives, le guide central étant utilisé pour effectuer la séparation par mobilité ionique par ondes progressives (les deux autres guides servant de cellules de collision). Contrairement aux configurations IM-MS présentées dans la section précédente, cette configuration MS-IM-MS permet, si on le souhaite, de sélectionner les ions en m/z avant la séparation par mobilité. Cela met en évidence la possibilité de coupler les séparations MS et IM de manière créative, ce qui permet ensuite de mettre en œuvre des flux d'analyse avancés.

4.2.4.2.3 IM/IM

En 2006, Clemmer et ses collaborateurs ont décrit pour la première fois "un analogue IMS/IMS de la MS/MS".³⁶ Ici, les ions sont sélectionnés (dans le temps) par un premier tube de dérive, activés par des collisions pour provoquer une fragmentation ou des réarrangements conformationnels, et ré-analysés par un second tube de dérive. En 2009, le même groupe a proposé les premiers spectromètres de mobilité ionique cycliques, avec quatre tubes de dérive disposés en cercle. En 2019, la première mise en œuvre commerciale de l'IMS/IMS est arrivée sur le marché, avec l'IM cyclique de Waters,³⁷ dans lequel un guide d'ions circulaire à ondes progressives permet à l'utilisateur d'envoyer des impulsions d'ions en fonction du temps dans une région de collision, et de les réinjecter pour une IMS-MS ultérieure.

5 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La spectrométrie de mobilité ionique est actuellement en plein essor : la capacité de séparation par mobilité est désormais une caractéristique souhaitée dans tous les spectromètres de masse à haute performance, tandis que les progrès technologiques augmentent constamment le pouvoir de résolution de la séparation par mobilité. Depuis ses débuts, la spectrométrie de mobilité ionique a souvent été présentée comme une méthode de séparation supplémentaire. Comparée à la chromatographie, elle pouvait apporter un plus pour les isomères conformationnels ou aider au filtrage de l'état de charge. Aujourd'hui, avec des pouvoirs de résolution supérieurs à 100, et bientôt 1000, les analyseurs de mobilité peuvent être considérés comme les équivalents par friction des analyseurs de masse, et les deux peuvent être combinés de manière créative.

Outre les capacités de séparation qui permettent de déchiffrer la composition de mélanges toujours plus complexes, par exemple dans les domaines de la protéomique, de la métabolomique ou des sciences de l'environnement, de nombreux progrès ont été réalisés au cours des cinq dernières années en matière d'identification des composés et d'analyse structurale basée sur les sections efficaces de collision. Les bases de données de valeurs de sections efficace de collision se sont multipliées, mais la communauté a également mûri en s'attaquant au problème de la métrologie de la spectrométrie de mobilité ionique.⁸ Un travail supplémentaire est cependant nécessaire pour que les bases de données puissent un jour être unifiées et que les valeurs de section efficaces de collision aient toutes des incertitudes documentées.

Enfin, il reste souvent difficile d'interpréter les données IM-MS en termes de structure ou de conformation. Ce document a seulement présenté les concepts fondamentaux permettant au lecteur de comprendre la nature du défi. En particulier, la section efficace de collision n'est pas seulement une propriété unique d'un composé, semblable à un point de fusion, mais une propriété qui dépend également du gaz (sa nature et sa température), et de l'histoire de la population d'ions depuis l'analyte de départ jusqu'à l'entrée dans le spectromètre. Comprendre et in fine prévoir les effets de la charge et de l'énergie interne (plus précisément l'historique de l'activation) sur les sections efficaces de collision reste un défi important pour exploiter pleinement les mesures de mobilité ionique dans l'analyse structurale.

Remerciements

Je tiens à remercier les membres de mon groupe (Frédéric Rosu, Nina Khristenko, Eric Largy, Anirban Ghosh, Alexander König et Debasmita Ghosh) et les éditeurs pour leurs commentaires sur le manuscrit.

6 REFERENCES

- (1) Viehland, L. A.: *Gaseous Ion Mobility, Diffusion, and Reaction*; Springer Nature Switzerland AG, 2018.
- (2) Gidden, J.; Bowers, M. T. Gas-phase conformational and energetic properties of deprotonated dinucleotides. *Eur. Phys. J. D* **2002**, *20*, 409-419.
- (3) Fenn, L. S.; Kliman, M.; Mahsut, A.; Zhao, S. R.; McLean, J. A. Characterizing ion mobility-mass spectrometry conformation space for the analysis of complex biological samples. *Anal. Bioanal. Chem.* **2009**, *394*, 235-244.
- (4) Marchand, A. Mass Spectrometry Study of G-Quadruplex Nucleic Acids : folding Pathways and Ligand Binding Modes. University of Bordeaux, 2016.
- (5) Pujol-Pina, R.; Vilaprinyo-Pascual, S.; Mazzucato, R.; Arcella, A.; Vilaseca, M.; Orozco, M.; Carulla, N. SDS-PAGE analysis of Abeta oligomers is disserving research into Alzheimer s disease: appealing for ESI-IM-MS. *Scientific reports* **2015**, *5*, 14809.
- (6) JCGM: 200:2012 *International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM)*; 3rd edition ed.; BIPM, 2012.
- (7) JCGM: 100:2008. *GUM 1995 with minor corrections. Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement*; 1st edition ed.; BIPM, 2008.
- (8) Gabelica, V.; Shvartsburg, A. A.; Afonso, C.; Barran, P.; Benesch, J. L. P.; Bleiholder, C.; Bowers, M. T.; Bilbao, A.; Bush, M. F.; Campbell, J. L.; Campuzano, I. D. G.; Causon, T.; Clowers, B. H.; Creaser, C. S.; De Pauw, E.; Far, J.; Fernandez-Lima, F.; Fjeldsted, J. C.; Giles, K.; Groessl, M.; Hogan, C. J., Jr.; Hann, S.; Kim, H. I.; Kurulugama, R. T.; May, J. C.; McLean, J. A.; Pagel, K.; Richardson, K.; Ridgeway, M. E.; Rosu, F.; Sobott, F.; Thalassinios, K.; Valentine, S. J.; Wyttenbach, T. Recommendations for reporting ion mobility Mass Spectrometry measurements. *Mass Spectrom. Rev.* **2019**, *38*, 291-320.
- (9) Warnke, S.; Seo, J.; Boschmans, J.; Sobott, F.; Scrivens, J. H.; Bleiholder, C.; Bowers, M. T.; Gewinner, S.; Schollkopf, W.; Pagel, K.; von Helden, G. Protomers of benzocaine: solvent and permittivity dependence. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4236-4242.
- (10) Wyttenbach, T.; Bleiholder, C.; Bowers, M. T. Factors contributing to the collision cross section of polyatomic ions in the kilodalton to gigadalton range: application to ion mobility measurements. *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 2191-2199.
- (11) The expression of the Volt in SI base units is: $V = \text{kg m}^2 \text{A}^{-1} \text{s}^{-3}$. Since the Volt is related to SI units without a conversion factor, its use is accepted as a unit directly derived from the SI.
- (12) Shvartsburg, A. A.: *Differential ion mobility spectrometry. Nonlinear ion transport and fundamentals of FAIMS*; CRC Press: Boca Raton, 2009.
- (13) IUPAC: *Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book")*. Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson; Blackwell Scientific Publications: Oxford, 1997. pp. C01161, C01163.
- (14) Anupriya; Gustafson, E.; Mortensen, D. N.; Dearden, D. V. Quantitative Collision Cross-Sections from FTICR Linewidth Measurements: Improvements in Theory and Experiment. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2017**, *29*, 251-259.
- (15) Elliott, A. G.; Harper, C. C.; Lin, H. W.; Susa, A. C.; Xia, Z.; Williams, E. R. Simultaneous Measurements of Mass and Collisional Cross-Section of Single Ions with Charge Detection Mass Spectrometry. *Anal. Chem.* **2017**, *89*, 7701-7708.
- (16) Sanders, J. D.; Grinfeld, D.; Aizikov, K.; Makarov, A.; Holden, D. D.; Brodbelt, J. S. Determination of Collision Cross-Sections of Protein Ions in an Orbitrap Mass Analyzer. *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 5896-5902.
- (17) Langevin, M. P. Une formule fondamentale de théorie cinétique. *Ann. Chim. Phys.* **1905**, *8*, 245-288.
- (18) Siems, W. F.; Viehland, L. A.; Hill, H. H., Jr. Improved momentum-transfer theory for ion mobility. 1. Derivation of the fundamental equation. *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 9782-9791.

- (19) Marchand, A.; Livet, S.; Rosu, F.; Gabelica, V. Drift Tube Ion Mobility: How to Reconstruct Collision Cross Section Distributions from Arrival Time Distributions? *Anal. Chem.* **2017**, *89*, 12674-12681.
- (20) Giles, K.; Pringle, S. D.; Worthington, K. R.; Little, D.; Wildgoose, J. L.; Bateman, R. H. Applications of a travelling wave-based radio-frequency only stacked ring ion guide. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2004**, *18*, 2401-2414.
- (21) Ruotolo, B. T.; Giles, K.; Campuzano, I.; Sandercock, A. M.; Bateman, R. H.; Robinson, C. V. Evidence for macromolecular protein rings in the absence of bulk water. *Science* **2005**, *310*, 1658-1661.
- (22) Reischl, G. P. Measurement of Ambient Aerosols by the Differential Mobility Analyzer Method: Concepts and Realization Criteria for the Size Range Between 2 and 500 nm. *Aerosol Sci. Technol.* **1991**, *14*, 5-24.
- (23) Purves, R. W.; Guevremont, R.; Day, S.; Pipich, C. W.; Matyjaszczyk, M. S. Mass spectrometric characterization of a high-field asymmetric waveform ion mobility spectrometer. *Rev. Sci. Instrum.* **1998**, *69*, 4094-4105.
- (24) Guevremont, R. High-field asymmetric waveform ion mobility spectrometry: A new tool for mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* **2004**, *1058*, 3-19.
- (25) Fernandez-Lima, F.; Kaplan, D. A.; Suetering, J.; Park, M. A. Gas-phase separation using a trapped ion mobility spectrometer. *Int. J. Ion Mobil. Spectrom.* **2011**, *14*, 93-98.
- (26) Michelmann, K.; Silveira, J. A.; Ridgeway, M. E.; Park, M. A. Fundamentals of trapped ion mobility spectrometry. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2015**, *26*, 14-24.
- (27) Meier, F.; Beck, S.; Grassl, N.; Lubeck, M.; Park, M. A.; Raether, O.; Mann, M. Parallel Accumulation–Serial Fragmentation (PASEF): Multiplying Sequencing Speed and Sensitivity by Synchronized Scans in a Trapped Ion Mobility Device. *J. Proteome Res.* **2015**, *14*, 5378-5387.
- (28) May, J. C.; McLean, J. A. Ion mobility-mass spectrometry: time-dispersive instrumentation. *Anal. Chem.* **2015**, *87*, 1422-1436.
- (29) Gabelica, V.; Marklund, E. Fundamentals of Ion Mobility Spectrometry. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2018**, *42*, 51-59.
- (30) Quinn, T. J. Primary methods of measurement and primary standards. *Metrologia* **1997**, *34*, 61-65.
- (31) BIPM. 1st meeting. *Com. Cons. Quantité de Matière* **1995**, *1*, Q5.
- (32) Hauck, B. C.; Siems, W. F.; Harden, C. S.; McHugh, V. M.; Hill, H. H. Construction and evaluation of a hermetically sealed accurate ion mobility instrument. *Int. J. Ion Mobil. Spectrom.* **2017**, *20*, 57-66.
- (33) Wyttenbach, T.; Kemper, P. R.; Bowers, M. T. Design of a new electrospray ion mobility mass spectrometer. *Int. J. Mass Spectrom.* **2001**, *212*, 13-23.
- (34) Ibrahim, Y. M.; Garimella, S. V.; Prost, S. A.; Wojcik, R.; Norheim, R. V.; Baker, E. S.; Rusyn, I.; Smith, R. D. Development of an Ion Mobility Spectrometry-Orbitrap Mass Spectrometer Platform. *Anal Chem* **2016**, *88*, 12152-12160.
- (35) Tose, L. V.; Benigni, P.; Leyva, D.; Sundberg, A.; Ramirez, C. E.; Ridgeway, M. E.; Park, M. A.; Romao, W.; Jaffe, R.; Fernandez-Lima, F. Coupling trapped ion mobility spectrometry to mass spectrometry: trapped ion mobility spectrometry-time-of-flight mass spectrometry versus trapped ion mobility spectrometry-Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2018**, *32*, 1287-1295.
- (36) Koeniger, S. L.; Merenbloom, S. I.; Valentine, S. J.; Jarrold, M. F.; Udseth, H. R.; Smith, R. D.; Clemmer, D. E. And IMS-IMS analogue of MS-MS. *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 4161-4174.
- (37) Giles, K.; Ujma, J.; Wildgoose, J.; Pringle, S.; Richardson, K.; Langridge, D.; Green, M. A Cyclic Ion Mobility-Mass Spectrometry System. *Anal Chem* **2019**, *91*, 8564-8573.