

【综合评述】

近十年来光镊研究的进展

李银妹 操传顺 崔国强

(中国科学技术大学物理系, 合肥 230026)

关键词 光镊 生物学应用 研究概况

光镊是建立在光的辐射压原理的基础之上的。光压概念的提出源于 Newton 时代。然而, 它的实际应用却是在激光诞生以后才得以实现的。人们首先利用光压原理进行原子俘获等物理学研究。1970 年, 美国 Bell 电话实验室的一位学者 Ashkin 用一束 TEM_{00} Gauss 光束在垂直于光传播方向上束缚了水中乳胶微粒。这一实验的成功将辐射压的应用从原子量级扩展到了微米范围, 奠定了光镊的研究基础。之后, Ashkin 又设计了双光束光学势阱, 初步实现了光镊的雏形。

1986 年 Ashkin 把单束激光引入高数值孔径物镜形成了三维光学势阱, 并证明了这种光阱可以无损伤地操纵活体物质。目前人们所说的光镊即是这样一种三维的全光学势阱。由于光镊具有微米量级的精确定位、选择个体、在生命状态下操作的特点, 光镊产生的 pN 量级的力正适合于生物细胞、亚细胞层次结构的研究, 所以自出现始, 便迅速应用到了生物领域中, 显示出了强大的生命力和广阔的应用前景。正如光镊的发明者 Ashkin 所说的那样, 光镊“将细胞从它们的正常位置移去的能力, 为我们打开了精确研究细胞功能的大门”。

光镊这一新颖的技术引起了许多学者的兴趣。我们多年来也一直跟踪和关注着该领域的发展, 通过各种渠道(文献自检、与国外学者交流、国内外查新等)收集与光镊有关的研究论文。我们整理了从 1986~1995 年国内外公开发表的百余篇文章, 从不同角度对其进行归类、统计, 使我们对目前该领域的研究有了较全面的了解, 并与读者共瞻这一技术美好的未来。

1 光镊原理

光镊是利用光与物质间动量的传递的力学效应而形成的三维梯度光学势阱。如图 1 所示, 当一束强会聚的 Gauss 光场作用于一个透明的物体时, 如果粒子的折射率 n_1 大于周围介质的折射率 n_0 时, 在垂直于 z 轴的 $x-y$ 平面内, 梯度力把粒子推向光场最强处(轴心), 在 z 轴(光束传播方向), 光对粒子不仅会产生轴向的推力, 还会产生逆轴向的拉力($F_a + F_b = -F$)。光镊即来源于强会聚的光束与粒子的相互作用的综合效应。

基于光镊的这种非接触、作用力均匀、对粒子无损伤的温和特点, 特别适用于对生物活体粒子的研究。如对细胞或细胞器的捕获、分选与操纵、弯曲细胞骨架、克服分子马达力引起的细菌的旋转动力等, 这也是光镊得以在生物领

域中被广泛应用的原因之一。由此可见, 光的辐射压原理在新技术条件下, 应用于生命科学领

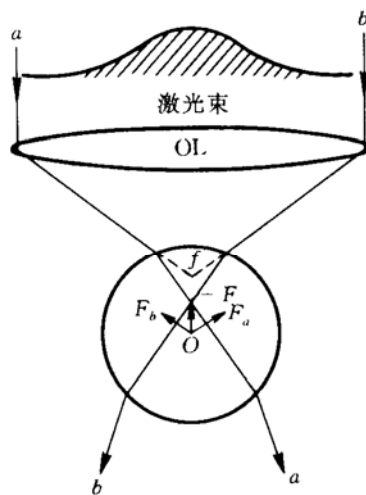


图1 强聚焦激光 Gauss 光场中
粒子受力图

域,从而找到了一个新的生长点.

2 国外研究概况与动态分析

2.1 国外研究概况

我们将 1986 年 Ashkin 发表具有开创性的第一篇论文起至 1995 年底共收集到的 120 篇文章,按研究内容、论文发表时间、发表刊物以及所属研究室进行纵横分类,以便从这些有限的资料中获取对我们有用的信息.调研基本情况如下:

(1) 文章按研究内容分类:

理论与技术:13 篇. 生物应用:75 篇,其中综述:16 篇;研究:59 篇(细胞、亚细胞层次:35 篇,大分子层次:24 篇). 其他应用:32 篇.

(2) 发表文章数随时间变化:

年份	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95
文章数	1	5	6	4	9	12	16	20	16	31

(3) 发表的刊物:

刊物	Nature	Science	Biophysical J	Cytometry
文章数	19	7	10	7

(4) 文章按实验室的分布状况:

实验室号 ^{a)}	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8) ^{b)}
文章数	17	17	12	10	8	6	6	44
比例(%)	14	14	10	8.3	6.7	5	5	37

a) 实验室编号说明:(1) Research Development Corporation of Japan, (2) Beckman Laser Institute and Medical Clinic, University of California, USA, (3) Physikalisch-Chemisches Institut, Universitat Heidelberg, Germany, (4) Rowland Institute for Science, Cambridge Massachusetts, USA, (5) AT&T Bell Laboratories, Holmdel, New Jersey, (6) Department of Biophysical Engineering, Osaka University, Toyonaka, Osaka, Japan, (7) Department of Cell Biology, Stanford University School of Medicine, California, USA, (8) 其他实验室和研究中心

b) 对(8)一栏中的 44 篇文章,经检索得知它们分布在美、德、日、英、法、荷兰等 9 个国家的实验室和研究中心,其中大部分文章是近 3 年间发表的

2.2 国外动态分析

资料统计表明:

(1)仅 10 年间,国外研究者在该领域已经开展了卓有成效的工作,并取得了一批高水平的研究成果.从 1986 年的第一篇论文到 10 年后的 1995 年共发表了 30 余篇论文,从这里,我们感受到该领域正在腾飞.

(2)在 120 篇文章中有 1/3 多的论文刊登在国际一流刊物(Nature 和 Science)上及发表在本领域权威杂志(Biophysical-J 和 Cytometry)上,这充分反映了 10 年来该领域开创性研究成果的重大意义及价值.

(3)理论研究文章仅占总数的约 15%,时间也相对较早,而应用论文占绝大多数.可见,研究者已经基本搞清楚了光镊的物理原理,并很快(约 1989 年后)将研究重心转向实验技术和实际应用方面.

(4)应用研究主要侧重在生物学方面。首先在细胞、亚细胞层次上打开了生物应用的大门,相继而至的是在生物大分子层次上的开拓性工作。细胞、亚细胞层次的应用研究由于研究基础好,易于结合,因而投入的力量较多也相对成熟。而生物大分子的研究是近几年开展的热点工作,大有不可一世之概。它已成为该领域国际研究新动向。

除了生物领域的应用,其他 1/3 的论文基本上属于化学方面的应用研究。

(5)光镊易于与其他依赖于激光的显微成像技术,如激光刀、激光共焦扫描等技术相耦合。借助于中间体微珠,加上常规光学探测器将有效地扩大光阱的用途,提供更多的实验研究可能。已经实现的激光融合阱、双光束光阱、光阱张力计、扫描光阱以及光阱干涉仪充分显示了这种技术组合的应用潜力。

(6)国外主要集中在美国、日本、德国等 7 个国家。其中,美国在研究文章数量和研究单位上占据绝对优势。美国国内各研究室学者之间的学术交流也十分活跃,是目前该领域的主力军。其次是日本、德国、荷兰、英国等国家。从近两年来(如 1995 年)发表的论文所属国籍和刊物表明已有许多国家的学者踊跃加入了这支研究队伍的行列。

2.3 国外几个主要研究室工作简介

(1)以 Ashkin 为首的美国 AT&T Bell 实验室研究小组,主要致力于光镊在生物学应用中的物理机制的研究。他们最早(1987)报道了单光束梯度力光阱捕获水中电介质粒子,首先将光镊技术引用到了生物领域,第一次观察到对生物细胞、细胞器的捕获^[1]。10 年间,他们相继做了许多富有开创性的工作,对光镊自身的发展及其应用做出了杰出贡献。

(2)美国 Beckman 研究中心的 Berns 等人以最快的速度把光镊这项新技术与业已成熟的激光微束——光刀耦联起来,实现了激光诱导细胞融合^[2],并用此方法研究人类精子的游动。对细胞有丝分裂中后期的染色体进行切割;并对染色体的运动、分布进行了一系列深入而细致的研究。

(3)德国 Heidelberg 大学利用光镊和光刀耦联,实现了对染色体的精细切割和高效率收集及植物原生质体的融合,探讨了光镊在免疫学、分子遗传学中的应用。对细胞内应力的作用(微传感器)及某些微重力效应作了有益探索^[3]。

(4)美国 Rowland 科学院 Block 和 Svoboda 等使用光镊与双光束干涉仪结合研制了“光阱干涉仪”,在分子水平上观测到了动力原蛋白驱动蛋白分子沿其蛋白表面轨道或微管以 8 nm 的步子腾跃前进,间隔时间为 1 ms 量级的情形^[4]。从而证明了驱动蛋白分子将化学能转变为机械运动能的元过程是断续的而非连续的。这是人类第一次辨认出驱动一切生命物质运动的动力原蛋白的运动状态。

(5)Stanford 研究中心主攻对另一生命动力原蛋白——肌球蛋白的研究。1995 年,他们终于记录到肌球蛋白沿肌动蛋白丝是依序地以 10 nm 的步距迈进而不是以大步跨越^[5],并且还利用光阱技术测定了此微动力原的力约为 5 pN。这一研究平息了多年来人们对肌球蛋白运行模式的争议,使得人类对生命中推动力的核心的认识前进了一大步。

(6)获得了 ATP 水解产生的化学能之后,肌动蛋白丝和肌球蛋白丝之间产生相对滑移,进而使肌肉收缩。但此化学能~机械能的转化基本过程的困难在于发展能够在分子水平上直接探究动力学过程的新技术。日本 Osaka 大学也设计了一套双光束装置用来抓住并悬浮肌动蛋白链,以便能够在 1 μ s 以内分辨 1 pN 的作用力。并开展了对体外肌动蛋白亚皮牛力的变化的研究^[6]。

(7)以 Missawa 为代表的日本 Research Development Corporation of Japan 研究组在光阱应用上另辟蹊径. 他们利用光镊技术对乳胶微粒操作技术进行了多方面的研究,设计出一种“分时”装置^[7],使一束光可形成多达8个独立的光阱,能有效地控制粒子的流动方向、选择粒子的大小以及空间图案的排布. 结合光谱测量,还研究了聚合物粒子表面的分子结构. 他们的研究为光镊技术在化学、物理、药物等领域的应用开拓了先河.

3 国内研究概况与分析

3.1 国内研究概况

我们收集到的1991~1997年3月间光镊研究相关文献21篇,其中研究论文9篇. 研究单位是中国科学技术大学(6篇)、南开大学(1篇)、南昌大学(1篇)、扬州大学(1篇). 另12篇均为关于光镊原理及国外该领域研究的综述文章.

中国科学技术大学是国内较早(1989年)开展工作的单位. 他们从最初的理论分析^[8]第一次实现光镊捕获^[9]到最近的“细胞激光微操作系统”的研制成功(中国科学院科研成果技术鉴定1996.10),在物理基础、实验技术和实验系统的研究方面取得了很大进展,并在生物应用方面进行了积极探索. 他们针对生物样品的特点,研制了0.78, 0.83 μm 近红外光光镊,实现了对不同类别、形状大小各异的酵母、烟草、水螅间细胞、血红细胞、骨髓瘤细胞及小麦胚细胞器等的捕获与操作,并把光镊和光刀这两个各具特色的工具耦合在一起,为有效地实现应用和研制了“细胞激光微操作系统”,成为国际上少数拥有这一设备的实验室之一. 它标志着我国的细胞激光微操作技术已跻身世界前列. 在生物应用领域,他们开展了对细胞生命周期的监控、激光诱导细胞融合及染色体的光学切割与回收等研究课题.

国内相继开展光镊研究的还有南开大学(1993),他们讨论了光镊有关参数对球形微粒受光压的影响^[10];南昌大学(1996)分析了椭球状粒子在单束激光势阱中的受力情形;扬州大学农学院探讨了激光捕捉和悬浮生物微粒的原理.

3.2 国内动态分析

与国外相比,我国也是较早涉足光镊研究的国家. 多年来在细胞、亚细胞层次上已有了一定的研究水平和成果,并拥有了自己研制的专项科研设备. 中国科学技术大学(1996)出版的“生命科学新技术——光镊原理技术和应用”,是该领域第一部专业书籍,它将有利于我国学者了解和掌握“光镊”这项新技术,并付诸于运用. 在这样的基础上,我们既可以继续进行物理基础研究,也可以深入开展生物应用和拓展其他领域的应用.

与国外相比,国内应用面还比较窄,研究者相对较少,未成气候. 原因之一是我国对该技术的宣传较少,许多学者还不了解这一悄然兴起的交叉领域;原因之二是相关学科的制约和科研经费的投入力度不足.

几年来国内接连发表的综述性文章(中国科学院高能物理研究所、物理研究所、上海光学精密机械研究所、北京大学等单位)已反映出我国越来越多的学者和国家决策部门开始重视光镊这一新技术及其应用. 欣喜的是国家自然科学基金委已将光镊技术用于研究生物大分子的课题列入了基金重大项目,由此光镊技术的研究和应用在我国未来短时间内在生物学等应用领域可望有一突破性进展.

4 光镊技术的前景展望

在当今,对以生物科学为代表的生命科学的研究相对落后于其他学科,其根本原因在于生

物体本身的复杂性。但更重要的是很长时间以来一直没有十分令人满意的技术手段供人们研究生命的结构和功能的基本单元——细胞。而光镊的出现正是科学家们梦寐以求的,它使我们今天有可能研究活体动态生命过程并深入到了分子水平。我们深信,这项新技术将会对生命科学的发展有重大的推进作用。

学科的进一步发展,要求深入到微观单体行为的研究。人们的认识水平的提高,需要借助于能精细操纵和测量的工具。光镊以其精确的选择性和 pN 量级的作用力等功能,必将成为物理学家、化学家和生物学家研究微观世界的得力工具。伴随着研究的深入发展,光镊和其他技术的组合应用将会引申出更多的新的研究方法和研究领域,从而促进生命科学、材料科学、环境科学、物理学、化学、医学及纳米技术等领域的研究交叉和发展。

5 结束语

翻开科学发展的史册,每一次科学上的革命必然伴随着技术上的革新和突破。光镊技术自发现以来,仅仅 10 年间的研究成果已充分显示其潜在的应用前景,必然会在被誉为“生命科学的世纪”的 21 世纪大展宏图。

从物理学研究光镊自身的发展中,物理学家从光与物体交换动量这一基本物理原理出发,使光镊成为一项技术手段,并在生命科学等领域中显示出其强大的生命力。这种从原理到技术的转变,给物理学基础研究本身植入了生命力,找到了新的科学生长点,这一事实也给我们提供了一条新的研究思路:在科学与技术、基础研究与应用科学之间的边缘已逐渐淡化,各学科之间相互交叉与渗透日趋紧密的今天,如何使研究成果转化为象光镊这样的对各学科产生重大推动力的技术手段,这对致力于基础研究的科研工作者来说具有重要意义。

致谢 本工作为国家自然科学基金(批准号:39470205, 39740016)和国家科委基金资助项目。

参 考 文 献

- 1 Ashkin A, Dziedzic J M. Optical trapping and manipulation of viruses and bacteria. *Science*, 1987, 235: 1 517~1 520
- 2 Steubing R W, Cheng S, Wright W H, et al. Laser induced cell fusion in combination with optical tweezers: the laser cell fusion trap. *Cytometry*, 1991, 12: 505~510
- 3 Seeger S, Monajembashi S, Hutter K-J, et al. Application of laser optical tweezers in immunology and molecular genetics. *Cytometry*, 1991, 12(6): 497~504
- 4 Svoboda K, Schnidt C F, Schnapp B J, et al. Direct observation of kinesin stepping by optical trapping interferometry. *Nature*, 1993, 365(21): 721~727
- 5 Finer J T, Simmons R M, Spudich J A, et al. Single myosin molecule mechanics: piconewton forces and nanometre steps. *Nature*, 1994, 368(10): 113~118
- 6 Ishijima A, Doi T, Sakurada K, et al. Sub-piconewton force fluctuation of actomyosin in vitro. *Nature*, 1991, 352(25): 301~306
- 7 Sasaki K, Koshioka M, Misawa H, et al. Laser-scanning micromanipulation and spatal patterning of fine particies. *Japanese Journal of Applied Physics*, 1991, 30(5B): 907~909
- 8 韩正甫,郭光灿. 单束激光势阱中的瑞利粒子. *中国科学技术大学学报*, 1991, 21(2): 146~150
- 9 李银妹,高成岳,姚 焜. 激光陷阱在显微生物活体研究中的应用. *生物化学与生物物理学报*, 1993, 20(1): 49~52
- 10 汪 洲,张春平,张光寅. 激光光镊中有关参数对球形微粒所受光压的影响. *光电子·激光*, 1993, 4(6): 351~354

(1997-05-27 收稿)