

加量子相位,从而观测各种宏观的量子干涉现象。

100多年前(1865年)麦克斯韦创立电磁场方程的时候曾引入了所谓的‘electrotonic state’的概念,这相当于后来人们所认识的矢势 A 。麦克斯韦认识到它是一种电磁动量,借助它,麦克斯韦把电磁场表示为一组微分方程。此后一段时间,对于矢势 A (和标势 ϕ)人们并没有给予足够的重视,甚至认为“仅仅电场 E 和磁场 H 是有物理意义的, A 和 ϕ 只是计算有用的一个二级概念”。1900年,Heaviside把麦克斯韦方程组改写为不含 A 和 ϕ 的形式,被认为是一大成就,因为他“从方程组中清除了废物(rubbish): A 和 ϕ ”。

直到AB效应提出后,人们才认识到势 A 和 ϕ 并非单纯的数学工具,而是具有更深刻的物理内涵的物理量。因为依靠电磁力 E, H ,不能完全地描述电磁场,从而使物理学家开始了

重新认真研究 A 和 ϕ 的历程。它和规范场论的进展紧密相关。

科学发展的道路是曲折的,但总是不断前进的!

参 考 文 献

- [1] Y. Aharonov and D. Bohm, *Phys. Rev.*, **115** (1959), 485.
- [2] Y. Aharonov and A. Casher, *Phys. Rev. Lett.*, **53**(1984), 319.
- [3] M. V. Berry, *Proc. Roy. Soc. London A*, **392** (1984), 45.
- [4] Wei Haiqing and Han Rushan et al., *Phys. Rev. Lett.*, **75**(1995), 2071.
- [5] R. G. Shambers, *Phys. Rev. Lett.*, **4**(1960), 344.
- [6] M. Peshkin and A. Tonomura, *The Aharonov-Bohm Effect*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, (1989).
- [7] A. Tonomura et al., *Phys. Rev. Lett.*, **56**(1986), 792.
- [8] M. Kasevich, S. Chu, F. Riehle et al., *Appl. Phys.*, **B54** (1992), 321.

激光光钳在生物技术中的应用新进展*

吉望西 王义道

(北京大学无线电电子学系,北京 100871)

摘 要 介绍了激光光钳在生物技术中的应用,阐述了应用机理并展望了进一步的发展。

关键词 光钳,光阱,微束激光,细胞,染色体,应用

Abstract The use of optical tweezers in biotechnology is described, with an overview of the theory and future development.

Key words optical tweezers, optical trap, microbeam laser, cell, chromosome, application

因为光可以以多种形式在空间和精度上得到很好的控制,从而使光成为研究生物物理现象的基本工具。窄线宽的高强度激光与分子科学相结合,促进了激光生物技术的发展。原子力显微镜、基因排序、细胞分析器等许多新近发起

来的技术都与激光有关。在这些技术发展的同时,产生了另外一种以激光技术为基础的新技术,这就是光钳技术。

* 1995年11月8日收到初稿,1996年7月8日收到修改稿。

早在 17 世纪初期,德国天文学家开普勒在解释慧尾反向太阳的成因时,认为这是太阳光的推力所为.在 1873 年,麦克斯韦在其电磁理论中提出了光的作用力即辐射压力的概念.1909 年德拜给出了线偏振平面电磁波作用于均匀球形粒子所产生的辐射压力的理论.由于光辐射压力非常微弱,同时也因为缺少足够强的光源,[毫瓦量级的光只产生皮牛顿量级的力($1\text{pN} = 10^{-12}\text{N}$)],所以当时无法进行实验研究.直到本世纪 60 年代,激光器的发明给辐射压力的研究提供了高强度、高准直度的光源,用实验验证光的辐射压力才成为可能.

光钳技术是激光冷却和囚禁原子技术^[1]在应用方面的进一步发展. Ashkin 及其他的科学家利用激光冷却和囚禁原子技术中的梯度力成功地对小颗粒粒子进行了捕获^[2].很明显,这些梯度力亦可以定位和操控尺度为 $10\text{nm} - 10\mu\text{m}$ 的粒子和活性细胞. 1986 年, Ashkin 等证明了光阱可以操控活体物质而不使其受到伤害,包括病毒、细菌、酵母和原生动物等^[3].这个发明利用了光阱中的梯度力.当光穿过可极化的材料时,将产生涨落偶极矩.这些偶极矩与电磁场梯度作用,当材料介质折射率大于环境折射率时,产生向着光强方向的力(相反时力的方向也相反),即在势能为 U 的光场中,作用力

$$F = - \nabla U, \quad (1)$$

而势能由光场引起的极化偶极子 d 与光场电矢量 E 的相互作用所决定,即

$$U = - E \cdot d(E). \quad (2)$$

介质对光进行吸收、折射和反射时,将产生微细的力,这些力非常小,几个毫瓦功率的光可产生相当于皮牛顿量级的力,而 10pN 的力将足以使细菌在溶液中的运动速度提高 10 倍.所以在微观世界中,光的作用力将起到非常重要的作用.

在粒子尺度大于光波长时,可以用几何光学解释粒子的受力方向和大小.如图 1 所示,平行光进入一个小尺度的折射球,由于球形成一个透镜使光线发生折射.如果在进入球之前光线完全平行,没有横向分量,进入小球后,由于

折射作用,光线有了横向分量,即具有横向动量.由横向动量守恒,可知球有大小相等方向相反的动量变化.如果入射光光强分布均匀,球左右两边所受的反作用力将相互抵消,没有横向净分量.在梯度光场中,光场的不对称性引起作用力的不平衡,从而使小球拉向光强较大的位置(这里不考虑光的散射).这样由于光线在小球中多次折反射,把光线的部分动量传递给小球,对每次的动量变化矢量求和就可以得到小球所受的力.

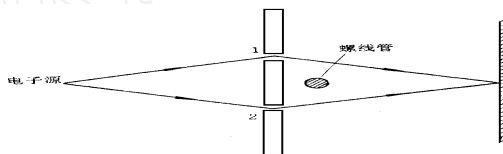


图 1 光线与小球作用示意图

(光线通过小球之后,横向分量发生变化,根据动量守恒原理可知,光线穿越小球过程中小球在横向上受力)

具有功率为 P 的单一光线产生的力 F 为

$$F = \frac{n_m P}{c} \left\{ \begin{array}{l} t \\ k \\ + \frac{n_m P}{c} \left\{ \begin{array}{l} t \sin s \\ l \end{array} \right. \end{array} \right. \quad (3)$$

这里 i 为入射角, r 为折射角, k 和 l 分别为平行和垂直于入射光线分量单位矢量, R 和 T 分别为菲涅耳反射和折射系数.

足够大的梯度力可由会聚激光得到,焦点尺度为光通过显微物镜的衍射极限.在衍射限尺度的粒子,上述几何光学模型就受到了限制.这时对小尺度粒子受力的计算就变得非常复杂,需要用光钳的电磁场模型进行讨论和计算.稳态条件下,辐射作用力

$$F = \int_S n \cdot T dS, \quad (4)$$

其中

$$T = \frac{1}{4} [EE + HH - \frac{1}{2} (E^2 + H^2) I]. \quad (5)$$

受控体受力为

$$F = \frac{1}{4} \frac{2}{0} \left\{ \epsilon_i E_r E + B_r B - \frac{1}{2} (\epsilon_i E^2 + B^2) r \right\} r^2 \sin \theta \quad (6)$$

其中 ϵ_i 为周围介质的介电常数, $\langle \dots \rangle$ 表示对时间求平均, 对小球的外表面求积分. 在远场条件下, 可获得解析解; 在近场时, 一般用数值计算求解. 对于稳定的光阱, 激光能量从几个毫瓦到几瓦, 产生的力从几十到几百皮牛顿 (力与光强成正比). 在实际操作过程中, 需要足够大的梯度力, 以保证梯度力抵消掉由于光辐射产生的散射力.

用一个聚焦透镜对激光束进行聚焦就构成了一个最简单的光钳. 一般常采用显微镜的物镜作为光钳的聚焦透镜, 这样同时可以用显微镜对被操控的粒子进行观察. 激光束常取为单横模, 这主要是为了能够在物平面形成强聚焦, 利用光束的自然发散或通过扩束镜扩束, 使激光直径与物镜光孔相合, 以达到一个较好的聚焦点. 通过调制激光的方向, 使光钳的位置发生改变, 亦可以通过显微镜样品台的相对运动达到光钳位置变化的目的. 图 2 给出了一般常用的光钳结构示意图.

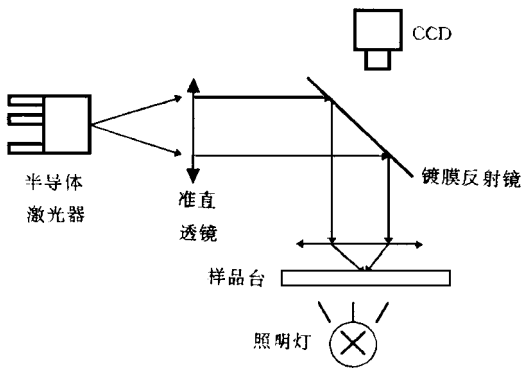


图 2 光钳结构示意图

光钳技术在生物学方面的成功应用并成为—个标准的分析方法, 是因为激光可以相对容易地加入到传统的高数值孔径显微镜中, 以提供高度聚焦的梯度力. 作为显微操控器, 与传统器件相比, 光钳具有以下优点: 他们可与任何成像模式的显微镜 (包括亮场、暗场、相差、微差相

衬和荧光显微镜以及共焦显微镜等) 配合使用, 一般没有蠕变、反冲和滞后, 并与样品齐焦, 能够快速观察和即时地放置, 可产生各种不同的力, 且易于重现和准直. 用浸油光学镜头, 可达到最大分辨率, 直至衍射极限. 实验可以完全处于封闭无菌温控条件下而没有蒸发和机械接触. 可在纵深方向独立地校正激光焦距位置. 因为光路中任何材料作为折射介质都会改变激光束准直, 所以对于较厚的标本, 这就非常有意义了. 这样光钳就可以直接达到控制细胞或细胞壁内部的物体. 活性有机体可以控制几秒钟甚至几个小时以保证其活性, 这与他们承受红外光的能力有关. 在较大光通量时, 囚禁粒子由于光吸收会引起过度加热和光损伤. 为了减小这个效应, Ashkin 选择了近红外波长 $1.064\mu\text{m}$, 这个波长的光不易被生物组织吸收, 许多后续工作都是在此波长上做的. 许多生物材料都有与水有关的透射窗口, 如果激光波长是在 $800-1200\text{nm}$ 之间, 则被操纵的样品很少会被加热. 方便经济的二极管激光器的发明 (波长为 $780-950\text{nm}$), 使该器件在长波长端的使用非常引人注目, 现在已有这方面的产品投入市场. 其他近红外激光器 (特别是钛蓝宝石激光器), 都适用于生物学研究. 现已开始对钛蓝宝石激光器波长范围中的光损伤进行研究^[4]. 同样能量的波长为 700nm 的钛蓝宝石激光器发出的激光, 对生物体损害远小于波长为 1064nm 的 Nd:YAG 激光器发出的激光. 这样可以提供更大的力, 从而适用于更小的粒子.

皮牛顿的力适合于生物学显微结构层次. 这样大小的力可以移动细胞, 弯曲细胞骨架, 扭曲蛋白质脂质膜, 捕获或移动细胞器或细菌, 克服分子马达引起的如肌球蛋白、细菌的旋转动力以及用于研究体外受精过程中人类精子游动的动量等, 并且足够中断一些大分子的联键, 如受体配合基复合物. Shepherd^[5] 等用光钳捕获自由扩散的肌球蛋白. 这样就可以精确地示踪这些受约束的小滴沿肌球蛋白的运动.

光钳对研究分子马达提供了极大的方便, 这些动力酶产生的力一般为皮牛顿的量级. 利

用光钳与其他复杂仪器相结合,可以测量粒子对阱中心的偏离,这个位移可以在纳米尺度和皮牛顿力量级上给出单个分子马达产生的移动和作用力. Ashkin^[3]等运用光钳捕获和释放小细胞器,小细胞器由分子马达提供能量,因此可以得到分子马达作用力的大小.

更大的进展是采用微粒球作为“柄”来操控分子或分子系列. 可以很容易地控制硅球或乳胶球,而这些球的对称性和均匀性使得准直变得十分简单. 通过仔细的准直,光钳亦可演示细胞的周质鞭毛的运动,而鞭毛通常在细胞壁和内膜之间由旋转分子马达驱动. 亦可用光钳研究有丝分裂过程中染色体的运动.

如果物体需要延展、排列和旋转,则多光束光钳系统具有特别的灵活性. Chu^[7]对 DNA 分子反弹、粘弹性特性等进行了实验测量. 对于结构性研究,他们位伸并固定延展的分子,用扫描隧道显微镜或原子力显微镜观察. 单细胞或较大粒子可用两束光控制旋转,以便进一步观察表面形状构造或膜特性. 小球“柄”亦可用于其他的目的. Edidin 等^[8]和 Kucik 等^[9]把乳胶球接于转膜蛋白来探测在膜平面上这些复合体运动的特性. Svoboda^[10]等把乳胶球与人体血细胞的血影细胞共价相连,然后用光钳把这些细胞移离表面. 这种方法可去除膜的类脂物,剩下不稳定的红细胞膜内蛋白质骨架,从而进行无复杂表面作用的研究,接于细胞表面的球型柄可以把细胞膜与细胞分离,形成薄的结构,用来标识粘弹性丝的存在.

基于光钳技术的光学测力计,用光电二极管探测器精确监控光阱中小球的位置,用声光调制器偏射光束,反馈回路伺服光阱的位置. 这样将更加稳定阱的位置. 用一束激光可以操控水溶液中较大尺度(但仍为微观尺度)的粒子,虽然光钳对小塑料球有作用,但与水中单个分子的作用不同. Brakenhoff 等^[11]用一束激光聚焦于一个区域,然后快速移动聚焦于另一个区域,这样就形成了多阱,通过这种分时方法,目前可达到 8 个光阱. 多光阱可对不同尺度和形状的粒子进行空间分布和移动,就如同操控一

个粒子一样,把乳胶球排列成所需结构. 在免疫学研究中,可研究杀伤细胞(killing cell)在靠近目标细胞时的反应. 细胞中染色体在有丝分裂过程中,可用光钳控制而不损害其活性. 在粘性的蛋白质表面,可按人们的意愿进行各种类型细胞的排列. 亦有报道含有化学洗涤剂的小颗粒可以在油下被移动、结合等. 独立的染色体可由氮分子激光器或紫外激光器切割,切割下的片段亦可由光钳控制和搬运. 一个重要的应用是操控配子和早期胚胎来研究受精过程,同时这样也能增大体外受精的几率.

双光束激光钳与紫外激光相结合,开辟了一个崭新的非接触激光操控分子细胞研究领域——分子细胞的手术与熔合研究. 最近的一些研究结果,说明了光钳在这方面的应用特性. 光钳与激光技术(如脉冲的紫外微束激光等)相结合,进行切割或剥蚀微观层次的生物材料的研究. 另外采用光钳亦可进行基因图标识,选择感兴趣的基因片断,而这些片断可由微束激光进行手术获得. Tschachotin^[12]在显微镜中运用聚焦光源作为一种工具来研究非接触光学手术. 运用紫外微束激光,焦点处能量密度非常高,因此几乎所有的已知材料都可以进行显微切割. 当只在焦点处增大能量时,可以在穿透某一厚度的透明体之后进行工作. 这样,就可以在细胞膜或细胞器膜上进行打孔,孔径在微米量级,甚至对坚硬的植物细胞壁亦可进行打孔而不影响细胞的活性. 这可用于在细胞或细胞器内植入基因,使体外基因手术和体内基因手术都成为可行的. 聚焦激光束可在红血球细胞膜上打孔而不会引起血红蛋白的漏渗. Finer 等^[13]报道了他们用两个光阱通过焊接乳胶球操控的肌动蛋白丝的实验. Steubing 等^[14]完成了激光辅助细胞熔合,在这过程中,采用光钳将两个细胞靠近,并用紫外光在细胞膜上打孔. 他们采用光钳与微束激光相结合的方法,使骨髓瘤分子产生熔合. 用光钳使一个细胞接近一个目标细胞,几个紫外激光脉冲使细胞产生熔合. 微束激光和激光光钳相结合,亦可帮助受精. 可以很精确地在卵母细胞上打孔,在透明带上打孔,通过小孔

把精子放置在卵的周围介质中,精子可以在卵周围移动并与卵膜充分接触而形成卵母细胞.微束紫外激光亦可用来麻醉光钳操控的精子,一个脉冲即可马上停止精子的运动,经过一段时间,精子又重新复活,时间的长短与激光能量有关.如果第二个脉冲精确瞄准,则可以使精子尾巴与其头部分离,这样不动的精子或无尾精子可以很容易地移入透明带.采用这样方法可以评价精尾在受精过程中所起的作用.

结合使用紫外激光刀和光钳进行染色体排列,可在所需位置上进行切割或手术. Greulich 等^[15]描述了他们在分子基因研究中采用两个激光系统相结合的方法,来切割和搜寻染色体. Liang 等^[16]亦在活性 Pt K₂ 细胞中剪切染色体,并在有丝分裂过程中用光钳保持剪切下的片段.

此外光钳还在其他目的的应用中有了长足的发展.美国斯坦福大学的研究者已开始运用光钳技术探索聚合物物理特性的本质^[17,18].光钳技术可以使科学家对单个聚合物分子进行研究.以前对聚合物的研究限于对这些材料整体特性的研究,虽然用传统方法可以了解许多特性,但仍有很多问题需要观察单个分子才能解决.采用生物技术把 DNA 链接上小球,然后给 DNA 染色,最后用高分辨率 CCD(电荷耦合器件)观察,它所观察的 DNA 长度可以是小球的 4—40 倍.实际上这里的 DNA 是作为一般聚合物的代表.根据理论,许多聚合物分子的物理特性都是由其长度和柔性(而非化学成分)决定的.通过把小球接于 DNA 端部,用溴化乙锭染色,使 DNA 分子拉伸,通过恢复,可测定聚合物的力学系数.

金属颗粒由于其光反射特性一直被认为不适合于光钳操控.最近, Svoboda 等^[19]采用二极管激光器泵浦的 Nd:YLF 激光器($\lambda = 1.047\mu\text{m}$)对小瑞利尺度的金颗粒进行操控.这项实验的成功,克服了对金属颗粒应用的限制.这对研究抗体和有机耦合剂具有积极的意义.而高稳定度的金属探针亦是纳米技术中非常理想的选择.

综上所述,光钳技术提供了全新的实验环境和非常特殊的实验条件,因而可以在单个分子和单个细胞层次上对生命科学中的许多基本课题进行研究.用计算机控制样品台,使得自动操控细菌、细胞或配子成为可能.光钳在细胞生物学、医学、化学中具有较大的应用价值.由于在商业市场中可获得多种波长和能量的激光器,而且随着光学技术的发展,光钳技术将会在化学、生物学和医学领域中成为科学家们非常有用的工具,给细胞和亚细胞研究和应用开辟了新的领域.光钳技术的研究对于进一步了解生命过程的基本规律,研究生命过程的现象,建立基因数据库,改良物种,研究人类各种疑难病症(如癌症、艾滋病等)的形成机理及其治疗的办法,研究新材料的制备和加工,从微观上研究重力场、电磁场、流体场以及大气环境的物理机理等都有积极的意义.控制器的发展能够在纳米量级上确定操控颗粒的位置,同时由于荧光标识体应用,激光操控技术亦将在纳米技术中发挥更大的作用.对光钳技术的研究和利用将会在一定程度上加深和促进生命科学、材料科学、环境科学、物理学、化学、医学以及纳米技术等研究领域的交叉和发展,同时也将因此而出现一些新的研究方法和研究领域.

参 考 文 献

- [1] 吉望西、王义道,物理,25(1996),28.
- [2] A. Ashkin, *Phys. Rev. Lett.*, **24**(1970),156.
- [3] A. Ashkin et al., *Optics Lett.*, **11**(1986),288.
- [4] M. W. Berns et al., *Exol. Cell Res.*, **198**(1992),375.
- [5] G. M. Shepherd et al., *Proc. Natn. Acad. Sci. USA*, **87**(1990),8627.
- [6] S. M. Block et al., *Nature*, **348**(1990),348.
- [7] S. Chu, *Scient. Amer.*, **266**(1992),70.
- [8] M. Edidin et al., *Science*, **254**(1991),1379.
- [9] D. F. Kucik et al., *J. Cell Biol.*, **114**(1991),1029.
- [10] K. Svoboda et al., *Nature*, **365**(1993),721.
- [11] S. M. Block, *Nature*, **360**(1992),493.
- [12] S. Tschachotin, *Boil. Zentralblatt.*, **32**(1992),623.
- [13] J. T. Finer et al., *Nature*, **368**(1994),113.
- [14] R. W. Steubing et al., *Cytometry*, **12**(1991),505.

[15] K. O. Greulich et al. , *J. Microsc.* , **167**(1992) ,127.

[16] H.Liang et al. , *Exp. Cell Res.* , **204**(1993) ,110.

[17] T. Perkins et al. , *Science* , **264**(1994) ,819.

[18] T. Perkins et al. , *Science* , **264**(1994) ,822.

[19] K. Svoboda et al. , *Optics letters* , **19**(1994) ,930.

我国的地磁生物学研究^{*}

曾治权 汤克云 仇艾夫 李宝代

(中国科学院地球物理研究所,北京 100101)

摘要 概述了我国地磁生物学部分研究工作的现状,主要包括以下两个方面:(1)地球基本磁场生物效应的研究;(2)地球变化磁场生物效应的研究。

关键词 地磁生物学,地球基本磁场,地球变化磁场,磁场生物效应。

Abstract Some current research on geomagnetobiology in China is reviewed, focusing on two parts:(1) Biological effects of the main geomagnetic field;(2) Biological effects of the geomagnetic variation field.

Key words geomagnetobiology, main geomagnetic field, geomagnetic variation field, biological effects of magnetic field.

1 引言

地球仿若一个巨大的磁体,它的磁场虽然强度不大,在地面上大约只有 $(0.3-0.7) \times 10^{-4} \text{T}$,而且随着远离地面,其强度迅速衰减。但是,它和重力场一样,充满着地球本体及其周围空间,甚至在远离地心约10个地球半径处尚能从行星际磁场的背景中把它识别出来。地磁场除了因地区不同(在地球极区附近最强,由极区向赤道逐渐减弱)外,还随时间发生变化。根据地磁场随时间变化的特征和来源的不同,可将其分为基本磁场和变化磁场。基本磁场约占地磁场总强度的95%以上,是地磁场中的稳定部分,只随时间作缓慢的变化,它的绝大部分起源于地球内部。地球变化磁场数值虽小,但表现很复杂,主要由太阳微粒辐射和电磁辐射引起,它的空间分布和时间变化反映地球外空的电磁

过程,对研究外空的物理现象,空间介质的性质和运动都很重要。当太阳上发生强烈爆发,如产生大的耀斑时,所发射出的大量高能粒子使地磁场发生强烈的干扰——磁暴,会对人类的社会生活产生重大影响,如造成短波无线电通信中断,使高压供电系统发生严重故障,甚至诱发某些疾病,干扰人的高级神经活动等等。因此,地球变化磁场是日地关系的一个重要研究内容^[1]。地磁场与太阳风相互作用形成地球磁层,挡住大部分宇宙射线和高能电磁辐射对地上生物的伤害,造成地球上生命发生、发展和生存的特定生态环境。此外,古地磁学的研究还表明,在漫长的历史长河中,地磁场曾多次地改变自己的极性,不过它并不是瞬间地从一种极性状态变到另一种极性状态,而是经历了通常约几千年的一个过渡期。因此,地磁场是一种始终存在的物理环境因素,地球上的一切生物乃至

^{*} 1996年1月24日收到初稿,1996年3月26日收到修改稿。