

单分子操纵与单分子生物物理*

冉诗勇 孙博 李明[†]

(中国科学院物理研究所 北京凝聚态物理国家实验室 100080)

摘要 文章介绍了近年来发展起来的一些单分子操纵实验技术如光镊、磁镊、微针、斯托克斯拖曳技术,以及应用这些技术拉伸、旋转、解链 DNA 分子,从而研究其力学性质所取得的研究进展. 各种蛋白质如 T7 DNA 聚合酶、拓扑异构酶, SWI/SNF 染色质重建复合体、RNA 聚合酶与 DNA 的作用在生化过程中十分重要,因此,文章也介绍了这些蛋白质与 DNA 在单分子的水平上相互作用所取得的研究进展.

关键词 单分子操纵, 单分子生物物理, DNA, DNA-蛋白质相互作用

Single molecule manipulation and single molecule biophysics

RAN Shi-Yong SUN Bo LI Ming[†]

(Beijing National Laboratory for Condensed Matter Physics, Institute of Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

Abstract Single molecule manipulation tools such as optical tweezers, magnetic tweezers, micropipettes and Stokes dragging are reviewed. These tools have been used to stretch, rotate and unzip DNA in order to understand the mechanical properties of single DNA molecules. They have also been used to study the mechanisms of molecular motors such as DNA polymerases, RNA polymerases, topoisomerases, and chromatin remodeling complexes. These protein machines are of great importance for some basic life processes.

Keywords single molecule manipulation, single molecule biophysics, DNA, DNA-protein interaction

1 引言

分子生物学的兴起使生命科学逐渐摆脱了以描述性为主的研究模式,深入到分子水平,揭示生命现象的本质. 尽管生命系统十分复杂,人们还是习惯于以单分子之间的相互作用来思考问题和构建模型. 与此相对应,人们一直期待着能够在单分子水平直接研究基本的生命过程. 自上世纪 90 年代以来发展起来的单分子研究技术如光镊、磁镊、玻璃微管和分子梳等,再加上单分子荧光技术,使人们能够直接操纵并检测单个分子的运动及变化,或通过施加外力改变生化反应的进程,研究化学能与机械能之间的相互转化.

在分子生物学中有一个所谓的中心法则,描述生物信息从 DNA 到 RNA 再到蛋白质的过程. 中心法则构成了分子生物学的基础,意味着核酸与蛋白

质以及它们之间的相互作用是分子生物学的核心. 这也就不难理解为什么单分子操纵是从研究 DNA 开始的. 单分子实验已揭示出了 DNA 的一些较为详细的平衡态和动力学性质. 在这些实验中, DNA 分子被多种手段所操纵,通过拉伸与扭转来研究 DNA 独特的内禀性质. 在此基础上,通过研究蛋白质对 DNA 物理性质的改变,研究人员对包括 RNA 聚合酶、拓扑异构酶、核酸内切酶、DNA 易位酶和解旋酶等一系列分子马达进行了细致研究,取得了前所未有的进展.

本文简单介绍 DNA 单分子操纵实验常用的技术手段,然后评述单个 DNA 分子的力学性质测量以

* 国家自然科学基金(批准号 10334100)资助项目
2006-09-08 收到初稿 2006-11-20 收到修改稿

[†] 通讯联系人. Email: mingli@aphy.iphf.ac.cn

及在此基础上进行的 DNA 与蛋白质相互作用研究.

2 单分子操纵技术

DNA 分子的直径只有 2 nm,为了在光学显微镜下有效地操纵 DNA 分子,必需在 DNA 两端装上“手柄”,其中一个“手柄”是可操控的小球或者玻璃微针.例如,在磁镊操纵系统中,用生化手段在 DNA 两端修饰两个不同的功能基,即链亲和素(streptavidin)和地高辛(digoxigenin).在载玻片上修饰生物素(biotin),可使之与 DNA 末端的链亲和素结合.与此相似,在微米大小的超顺磁性小球表面修饰反地高辛(anti-digoxigenin),与 DNA 末端的地高辛结合(如图 1).在实验中,用外磁场移动磁球就达到了通过控制“手柄”来操纵 DNA 的目的.

单分子操纵常用的技术有原子力显微镜(AFM)、玻璃微针、光镊、磁镊等.这些技术包含两个基本要素:一是测力或施力装置;二是生物分子定位装置.为了实现单分子测量,必须有效地操纵单个分子.操纵方式有两种:一是接触式,如使用玻璃微针(或 AFM 针尖),通过与连在 DNA 上的小球机械接触(或直接与生物分子接触)来操纵分子;二是非接触式,通过光场或磁场控制小球间接地操纵生物分子.非接触式操纵方式测力范围较接触式小,但精度高,应用范围较广泛.各种单分子技术各有优缺点,互补性很强.下面简单介绍一些常用的单分子操纵技术.

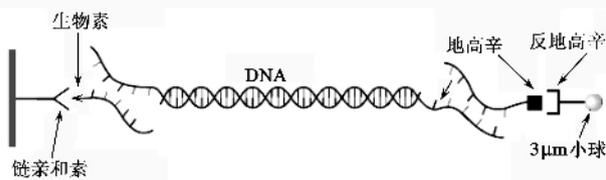


图 1 给 DNA 装上“手柄”

2.1 光镊

光镊是利用聚焦激光束产生辐射压力而形成的光学陷阱.处在陷阱中的微粒因受到梯度力场的作用而被钳住.这个光学陷阱像是一把小镊子,因此被称为光镊.通过移动激光光束可以使被俘获物体迁移或翻转.图 2(a)是利用光镊研究 DNA 分子的一种实验构造.玻璃微针通过流体负压吸住一小球.另一小球被光镊捕获,其位置由光镊控制.小球所受的力根据其相对于光阱中心的偏离来确定.

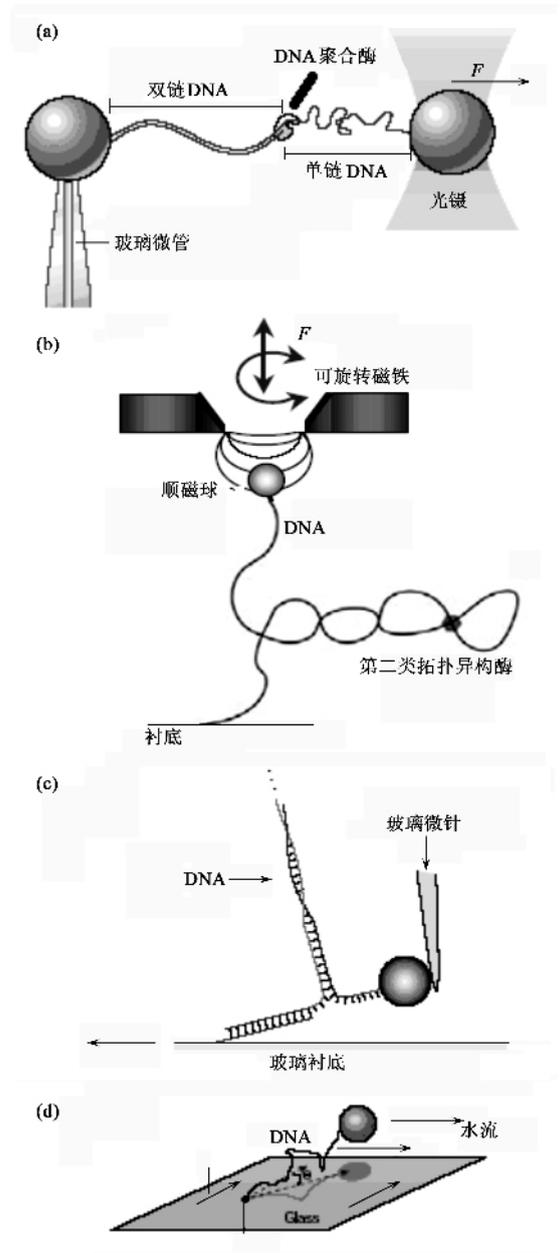


图 2 各种单分子操纵技术示意图 (a)光镊 (b)磁镊 (c)玻璃微针 (d)斯托克斯拖曳

2.2 磁镊

图 2(b)是磁镊的示意图.磁镊是把生物分子(一般是 DNA)的一端连接在载玻片上,另一端连上一个超顺磁性小球,外加一磁场吸引磁性小球.改变外磁场就可以拉伸或转动顺磁小球,从而拉伸或扭转 DNA 分子.小球在其平衡位置附近做布朗运动,其位置由光学显微镜记录.小球所受的力根据 $F = k_B T L / \delta x^2$ 计算,式中 k_B 是波尔兹曼常数, T 是温度, L 是 DNA 的平均末端距, δx 是小球相对于其平衡位置的偏移.

2.3 玻璃微针

利用商业拉针仪器(如 Sutter 公司的 P-97),可以拉出比原子力显微镜微悬臂的弹性系数更小的微针尖(如图 2(c)所示).将针尖进行修饰连接上 DNA 的一端,另一端连在一个可移动的精密样品台上.样品台拉伸 DNA 并使针尖偏转,偏转量可以用来计算力.

2.4 斯托克斯拖曳

斯托克斯拖曳是通过水的流动将力施加于连有 DNA 的小球上(图 2(d)).用两块玻璃片密封形成样品腔,并在上面的玻璃片上开两个小孔连上细导管,以输入生化样品或更换缓冲液.通常将生物分子的一端固定在被修饰过的玻璃基底上,而另一端固定在小球上,然后在输液管接上微流泵以控制水流流速.力的大小用斯托克斯公式 $F = 6\pi\eta rv$ 得到,式中 η 是粘滞系数 r 为小球半径 v 为水流速度.

3 DNA 的力学性质研究——拉伸、旋转和解链

3.1 DNA 分子

为了更好地理解 DNA 单分子力学测量以及 DNA 与蛋白质相互作用实验,我们先简单介绍一下 DNA 的相关基础知识. DNA 由核酸构成,包含磷酸、核糖与碱基.碱基有 4 种,分别是腺嘌呤(adenine)、鸟嘌呤(guanine)、胸腺嘧啶(thymine)、胞嘧啶(cytosine),分别简记为 A, G, T, C. 众多的核酸相互连接就形成了 DNA 长链的骨架. 4 种不同的碱基之间, A 和 T 间形成两个氢键,彼此配成碱基对(base pair); G 与 C 亦会形成三个氢键彼此配对. 这种配对关系称为碱基互补. 在 DNA 结构中,这种碱基间的配对导致两股 DNA 形成双螺旋结构. 每条链相邻两个碱基平面之间的距离为 0.34 nm. 平均每 10.5 个核苷酸形成一个螺旋,其螺距(即螺旋旋转一圈)高度约为 3.4 nm(图 3). 由于其特有的双螺旋结构, DNA 的形变和力学性质与其生物功能有直接关系. 例如在 DNA 复制过程中,双螺旋必须反旋到局部大致平直的状态,碱基之间的氢键被断开以得到作为复制模板的核酸链. 又如在 DNA 重组反应中, DNA 必须被拉长到其正常的右螺旋态(即通常所说的 B 形态)的大约 1.5 倍长. 对 DNA 力学性质的研究是我们理解一些基本生命过程的基础.

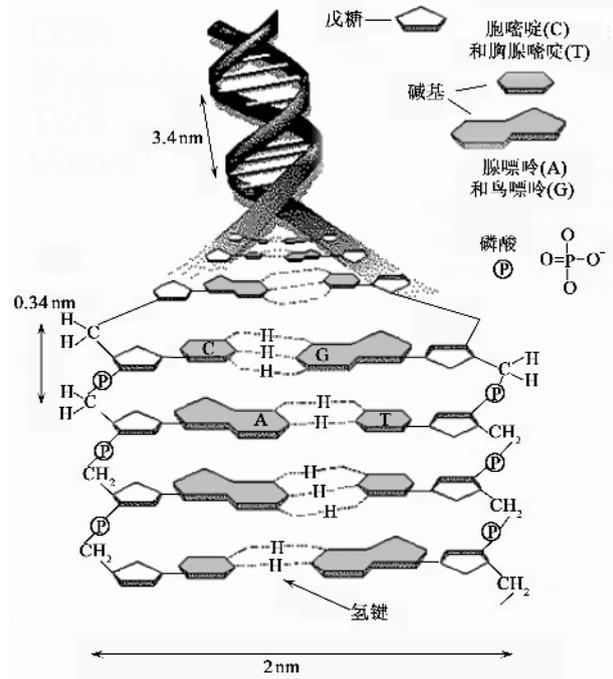


图 3 DNA 结构卡通图

在生物体内,绝大多数 DNA 是以超螺旋形式存在的(图 4).所谓超螺旋就是在 DNA 自身双螺旋基础上的再螺旋.好比电话话筒和电话机之间的连线,一般情况下是螺旋的,这种螺旋线的再卷曲缠绕就形成了超螺旋.拓扑学上以 L 表示 DNA 双链中一条单链以右手螺旋形式绕另一条单链缠绕的次数,即连环数(linking number). DNA 的连环数由扭转数(twisting number)与环绕数(writhing number)两部分组成.扭转数指 DNA 分子中的 Watson-Crick 螺旋数目,以 T 表示.环绕数以 W 表示.三者之间的关系是 $L = T + W$. L 值相同的 DNA 之间可以不经过链的断裂而互相转变.拓扑学上通常用比连环差 σ 来表示 DNA 的超螺旋程度.它的定义是 $\sigma = (L - L_0) / L_0$. L_0 是松弛状态 DNA 的 L 值.具有不同连环数的同一种 DNA 分子称为拓扑异构体(topoisomer). DNA 拓扑异构体之间的转变是通过拓扑异构酶(topoisomerase)来实现的.这类酶可以改变 DNA 拓扑异构体的 L 值.拓扑异构酶有两类,第一类拓扑异构酶(TOPO I)使 DNA 双链中的一条短暂断裂,使 DNA 绕另一条单链旋转来改变 L 值,每一次催化作用可使 L 值改变 1(如图 5(a)).第二类拓扑异构酶刚好相反.在每个催化反应中,第二类拓扑异构酶(TOPO II)使 DNA 的双链同时断裂,从而改变 L 值,每一次催化作用可使 L 值改变 2(如图 5(b)).细胞中两类酶的含量受到严格控制,使细胞内 DNA

保持在一定的超螺旋水平。

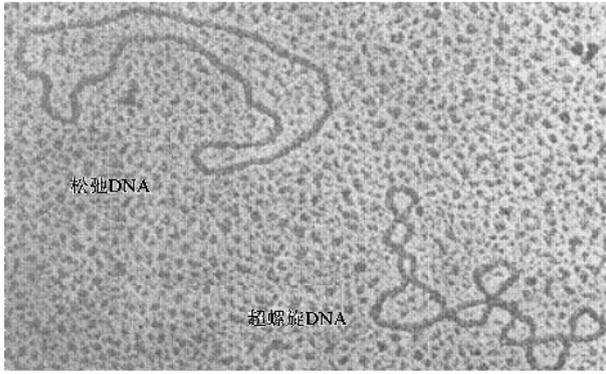


图4 DNA形成的超螺旋结构电镜照片



图5 第一类拓扑异构酶(a)和第二类拓扑异构酶(b)的工作机制

从物理学的观点看, DNA 可以被简化成一根细长的柔性杆。根据经典弹性力学, 一根长 L 的杆如果被弯曲成半径为 R 的弧, 弹性能 $E = BL/2R^2$, 这里 B 是弹性模量。令 $R = L$, 可以得到将 DNA 弯曲 1 弧度时所需的能量为 $E = B/2L$ 。热涨落能量一般写为 $k_B T$, 由此可知, 长度 $L \sim B/k_B T$ 的 DNA 在热涨落驱动下其平均弯曲度约为 1 弧度, 这个长度在分子物理学中称为持久长度 (persistence length)。理论和实验表明, 在生理条件下, DNA 的持久长度约为 50 nm, 相当于 150 个碱基对的长度。这个长度说明, 表面上看来相当柔软的 DNA 在微观尺度实际上是很硬的。在生物体内, 许多蛋白质能够弯曲 DNA, 形成半径大小不同的环 (loop)。环的半径越小, 所需的能量就越大。物理上的简化只是为了能更简单地处理问题, 实际上 DNA 的柔性还与其序列相关。G-C 集中分布的 DNA 区域要比 A-T 集中分布的 DNA 区域要硬一些。一般情况下, DNA 的长度要远远长于

一个持久长度, 热涨落使 DNA 卷曲成线团。线团的直径远小于 DNA 的伸直长度。一个含 50 000 碱基对的 DNA, 其伸直长度为 $17 \mu\text{m}$ 左右, 而形成的线团直径大约只有 $1 \mu\text{m}$ 。热涨落引起的 DNA 弯曲在生物学上有相当重要的意义, 它能使同一根 DNA 上相距甚远的区域互相接触。譬如, 蛋白质合成过程中的调控因子就依靠这种机制来与距离很远的 DNA 序列发生联系。同样, 将 DNA 视为细长的杆可以得到 DNA 的杨氏模量 $Y = 4B/\pi r^4$, 式中, r 是 DNA 的半径。令 $r = 1 \text{ nm}$ 和 $B/k_B T = 50 \text{ nm}$, 可以得到 DNA 的杨氏模量在 300 MPa 左右。

3.2 拉伸

1992 年, Bustamante 研究组^[1]做了开创性的工作。他们构造了如图 1 所示的 DNA 复合结构, 用磁镊 (图 2(b)) 成功地操纵长约 $16 \mu\text{m}$ 的单根 DNA 分子, 并测量了其在 0.01—10 pN 范围内的拉伸性质。在随后的工作中^[2,3], 研究人员在更大的力范围内测量了 DNA 的拉伸性质。他们发现当作用于 DNA 上的拉力大于 65 pN 时, DNA 的结构发生了奇异的变化: 在非常小的力范围内, DNA 伸长了约 70%。DNA 的这种形态转变称为 B—S 相变 (图 6)。在 0.1—10 pN 范围内, DNA 的拉伸行为可以用蠕虫状链 (worm-like-chain, WLC) 模型来描述^[4]。当力增加到 65 pN 时, DNA 的拉伸行为不能再用高分子模型解释。用同样的方法, 人们也对 DNA 单链的力学性质进行了研究。结果表明, 单链 DNA 的拉伸曲

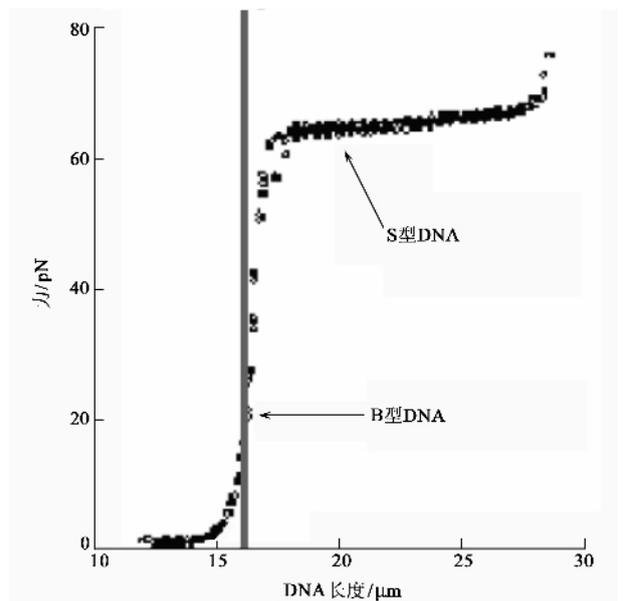


图6 DNA双连的拉伸曲线

线与双链 DNA 的拉伸曲线截然不同,它的持久长度只有 1 nm. 后面我们将看到在单分子测量中这一性质得到了充分利用.

3.3 旋转

Strick 研究组^[5]设计了一个精巧的实验,能够在拉伸 DNA 的同时扭转 DNA. 他们将 DNA 的两条单链都修饰功能基,并分别与玻璃表面及超顺磁球连接,使 DNA 的两条链都固定. 借助外磁场旋转引起超顺磁球的旋转,以此来改变成 DNA 的螺旋度(图 2(b)). 研究发现,在较小的拉力下,如 0.26 pN, DNA 的长度-转数曲线是对称的(图 7). 也就是说,由于螺旋度的正负变化, DNA 形成绞旋状螺旋而变短. 当磁力增大到 1.9 pN 时,曲线形状不再对称,负螺旋度的增加并不引起 DNA 长度的变化,而正螺旋度的增加则会形成超螺旋,使 DNA 变短(图 7). 当力增大到 8.8 pN 时,曲线成一条直线,螺旋度的正负变化不再引起 DNA 长度的变化. 这时 DNA 超螺旋可使其碱基暴露在外,形成一种新的 DNA 构像——P-DNA(即 Pauling 1953 年提出的构像).

2003 年, Bryant 等人^[6]做了一个更精妙的实验(如图 8 所示). 为了测量 DNA 的扭矩,他们在 DNA 中间连上一个直径约几百纳米的小球,然后将 DNA 旋转,使其螺旋度变化. 纳米小球的方位开始用水流冲刷固定. 关掉水流后, DNA 释放过多螺旋造成的扭曲能,带动小球旋转. 通过测量小球旋转的角速度,他们得到了 DNA 的扭转模量约为 $410 \text{ pN} \cdot \text{nm}^2$.

3.4 解链

DNA 的双链结构很自然地让人想知道将两条链撕开需要多大的力,以及力的大小与 DNA 的序列有何关系. 将 DNA 双链中的一股固定在玻璃表面,另一股的末端连一个小球,粘在一根非常细长的玻璃微针上,就可以使 DNA 分子被逐步解链(图 2(c)). 解链所需的力可以通过测量微针尖端的偏转得到. 文献^[7]发现,解链所需的力与 G-C 含量密切相关(图 9). 一个非常有挑战性的想法是,由于 G-C 和 A-T 氢键能量的不同(G-C 碱基对包含 3 个氢键,而 A-T 碱基对只有 2 个氢键,见图 3),解开 G-C 碱基对需要的力要大于解开 A-T 碱基对的力. 根据这一特点,我们也许可以通过测量解开 DNA 双链所需要的力的不同来测序. 可惜,目前测

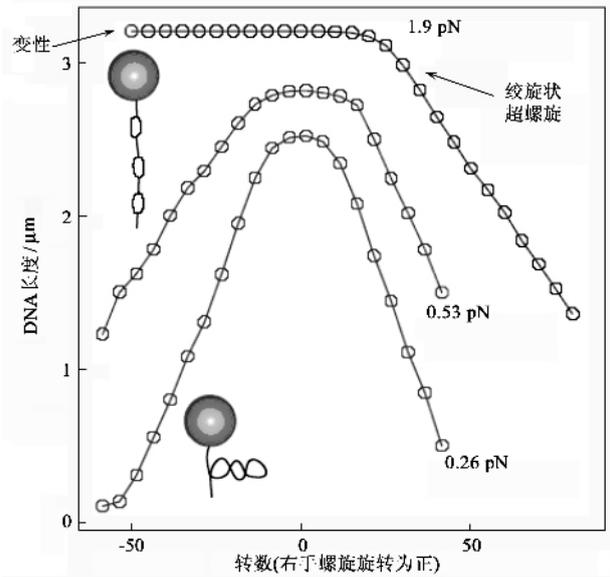


图 7 在不同力作用下 DNA 的长度-转数曲线

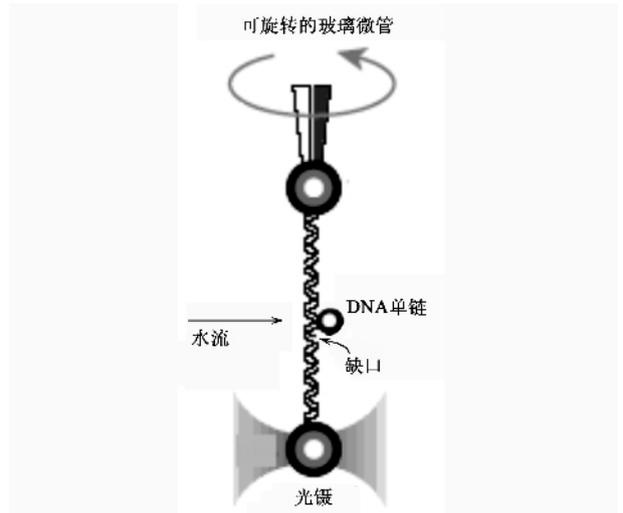


图 8 DNA 扭转模量测量示意图

力的精度还不够高,要完成测序实验现阶段还存在技术困难.

4 DNA 与蛋白质相互作用研究

DNA 的拉伸、旋转和解链技术可以用来研究 DNA 与蛋白质的相互作用. 这些实验都相当精细,充满了新奇和挑战性,让人在惊叹生命单元独特构造的同时,也不得不佩服人类探索自然奥秘的勇气和将它付之于实践的智慧.

4.1 T7 DNA 聚合酶

这是一个利用 DNA 拉伸性质的典型例子. 在

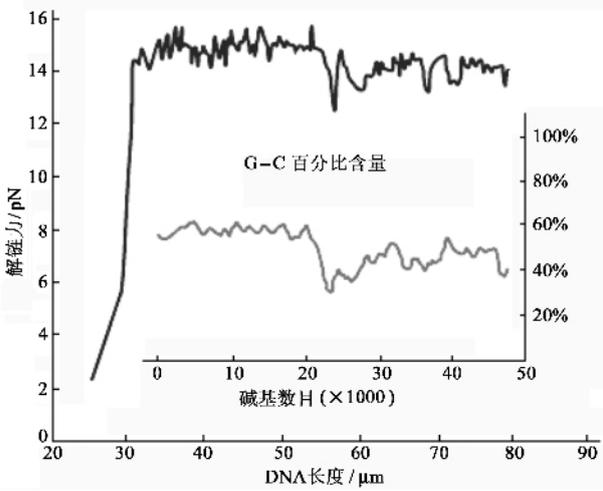


图9 DNA 的解链曲线(嵌图是同一根 DNA 中 G - C 碱基对的含量分布)

DNA 复制过程中, DNA 聚合酶以单链 DNA 为模板合成一条与其互补的 DNA, 形成双链 DNA. 单链 DNA 和双链 DNA 的拉伸性质完全不同(图 10). 在大于 6.5 pN 拉力作用下, 双链 DNA 的末端距小于单链 DNA 的末端距. 利用这一原理, 将单链 DNA 两端连接在小球上(图 2(a)), 监控聚合酶工作时两小球距离的变化可以推断出 DNA 聚合酶的工作机制^[8]. DNA 聚合酶实际上是一种分子马达, 沿 DNA 模板工作所需能量是通过将化学能(ATP)转变为机械能而得到的. 这种酶形同一只手, 工作的时候不停地在松开与紧握之间转换. DNA 聚合酶的聚合速度对外力十分敏感, 当外力达到 6 pN 时, 聚合速度达到最大值. 然后随着力的增大, 聚合速度线性下降. 当力达 34 pN 时, 聚合酶停止工作.

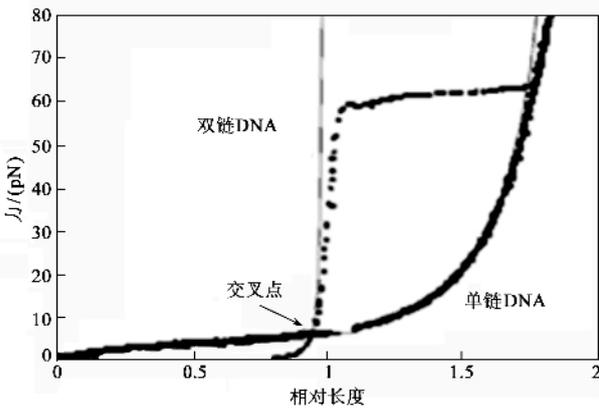


图 10 单链、双链 DNA 的拉伸曲线对比

4.2 拓扑异构酶(topoisomerase)

在 DNA 复制过程中, 必须首先用解旋酶(helicase)将 DNA 双链解开, 但这一过程必然会造成

DNA 前端链螺旋度的增加, 形成超螺旋. 超螺旋引起的扭转力矩达到一定程度就会阻碍复制进程. 超螺旋的释放要依靠拓扑异构酶. 前面提到的关于 DNA 的扭转测量技术可以用来观察拓扑异构酶的工作机制. Strick 等^[9]用图 2(b)所描述的方法形成 DNA 超螺旋后, 加入第二类拓扑异构酶和 ATP, 通过观察 DNA 长度的变化来量化 DNA 超螺旋减小的程度(图 11). 他们观察到 DNA 末端距成台阶式增长, 每个台阶约 90 nm. 这个长度正好是图 2(b)中磁铁旋转 2 周时 DNA 缩短的长度. 这表明, 每个酶作用于 DNA 所导致的连环数改变值为 2.

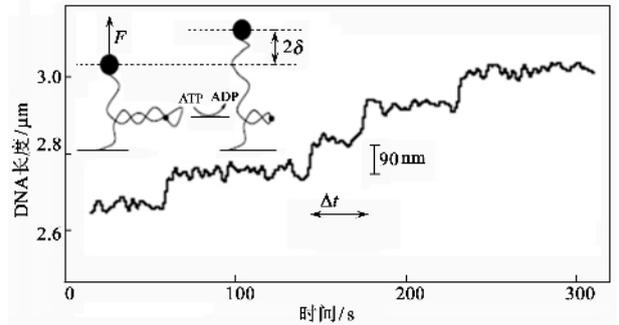


图 11 拓扑异构酶使超螺旋 DNA 的末端距成台阶式增长(嵌图是单分子实验示意图)

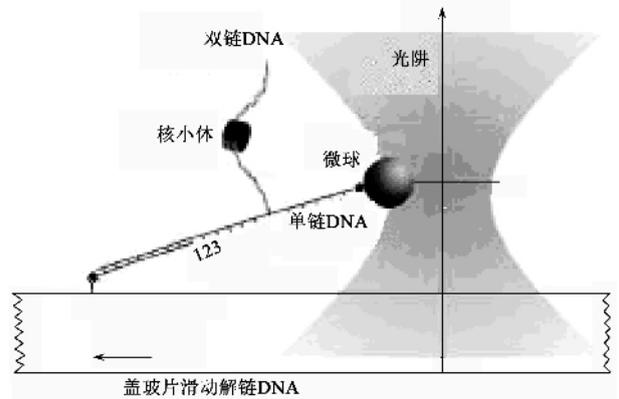


图 12 利用光镊撕开带一个核小体的 DNA 分子

4.3 SWI/SNF 染色质重建(remodeling)复合体

染色质重建是指引起染色质结构变化的一般过程, 其作用通常是将核小体移动一下位置以便 DNA 结合蛋白与其结合位点接触. 酵母 SWI/SNF 复合体可使核小体沿 DNA 双向运动. 为研究这一过程, Wang 等人^[10]在 DNA 的特定位置处放置核小体, 通过前述解链实验将 DNA 双链撕开(如图 12). 双链被撕开时在该点会遇到更大的阻力. 根据这一现象, 可推断核小体在 DNA 上的精确位置. 他们发现, 加入酵母 SWI/SNF 复合体后, 核小体的位置不再集中

于它原来的位置,而是沿 DNA 链双向随机变化(如图 13)。这些结论对 SWI/SNF 复合体重建模型的建立有很大帮助。

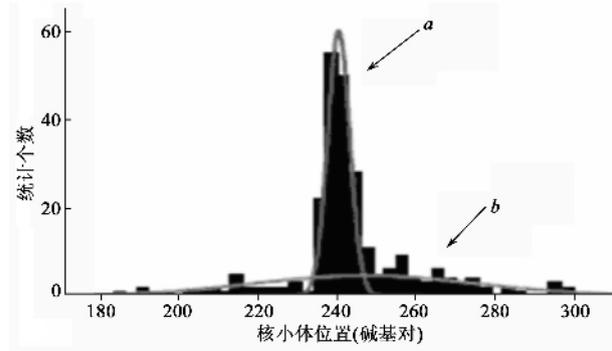


图 13 SWI/SNF 重建染色质前(曲线 a)后(曲线 b)核小体在 DNA 上的位置统计(纵坐标中的数量指实验次数)

4.4 RNA 聚合酶

以上 3 个实验都利用了 DNA 独特的力学性质。其实只监控 DNA 在恒定拉力下末端距的变化也能研究与 DNA 有关的重要生命过程。RNA 聚合酶是一种通过 DNA 单链模板合成 RNA 的酶。在聚合过程中, RNA 聚合酶沿着 DNA 模板前进。可以想象,如果将聚合酶固定, DNA 将向相反方向移动。John^[11]等人用图 14 所示的构造研究了 RNA 聚合酶

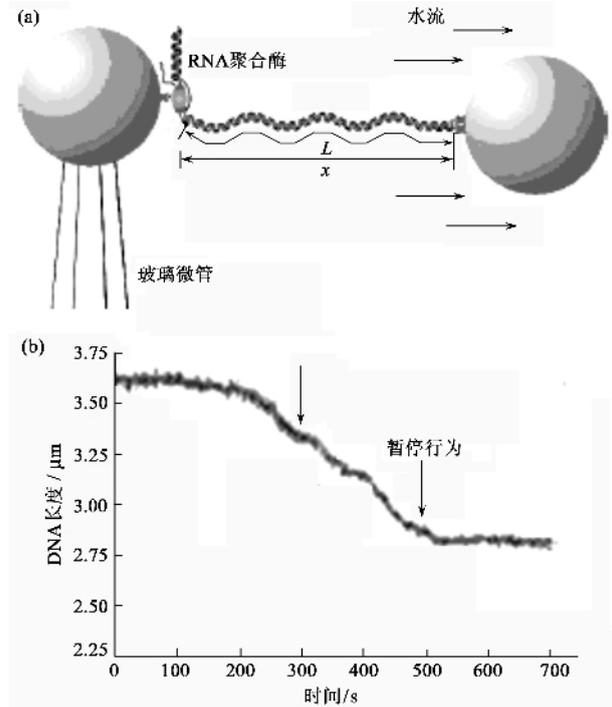


图 14 (a) RNA 聚合酶聚合实验示意图;(b) DNA 的长度 - 时间曲线表明聚合过程中有暂停(嵌图是聚合的速度 - 时间曲线)

的工作过程。他们发现,当 RNA 聚合酶在聚合过程

中会时不时地暂停一下,并且在不同时刻有不同的聚合速度。Block 研究组^[12]用精度达 0.3 nm 的双光镊系统观察到 RNA 聚合酶的另一行为(图 15)。这一特殊行为表明, RNA 聚合酶在工作时会经常返回大约 6 个碱基做一下检查,看看合成的 RNA 序列是否准确。如果正确,继续返回原处工作。如果错误,就将错误的 RNA 序列剪掉。这种回溯行为通常发生在暂停时间较长的阶段,而在一些持续时间较短的暂停状态,则不会发生这种行为。

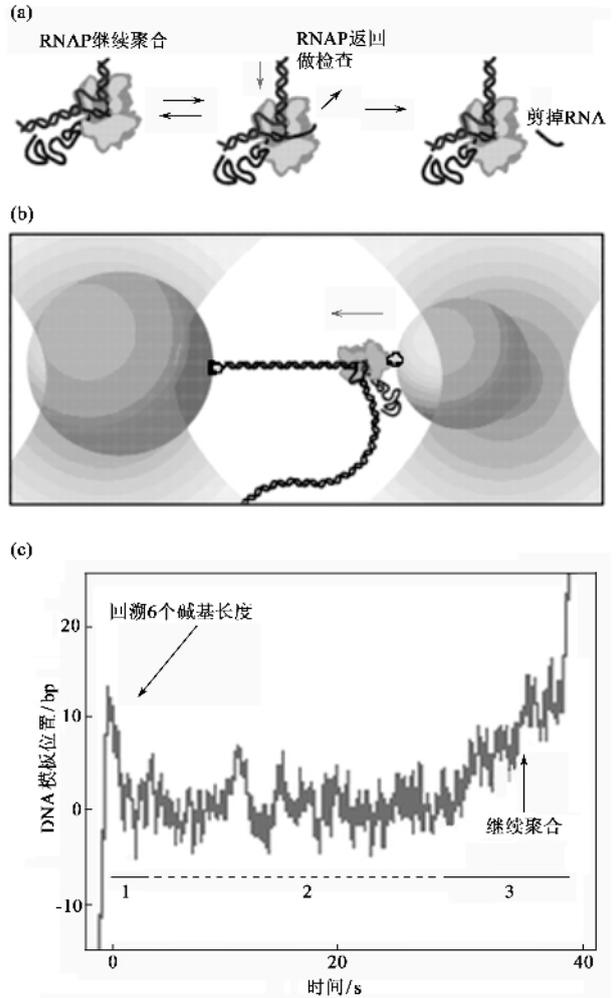


图 15 (a) RNA 聚合酶的检查过程示意图 (b) RNA 聚合酶聚合实验示意图 (c) DNA 的长度 - 时间曲线表明聚合酶会回溯 6 个碱基

5 结论和展望

生物学家认为,细胞其实就是一个由各种蛋白质机器构成的复杂系统^[13]。这一概念为物理学家用力学方法研究生物提供了充分依据,也使对生命现象感兴趣的物理学家有了用武之地。单分子操纵就

是用物理学手段研究蛋白质机器(也叫分子马达)的典型代表.在单分子水平上操纵 DNA 是近十多年来分子生物学领域最激动人心的进展.在此基础上的 DNA 与蛋白质相互作用研究,为定量研究生命活动中的一些基本过程奠定了基础.单分子科学正以前所未有的速度发展,本文关于蛋白质与 DNA 相互作用的单分子研究只是众多研究中的一部分.实验设计理念的简单性和数据的准确性使单分子研究充满了无穷的魅力,显示了广阔的前景.在精湛的单分子实验技术保证下,可以充分发挥你的想象去探索复杂的生命过程.

参 考 文 献

[1] Smith S B , Finzi L , Bustamante C *et al.* Science ,1992 ,258 : 1122.
 [2] Cluzel P , Lebrun A , Heller C *et al.* Science ,1996 ,271 :792

[3] Smith S B , Cui Y , Bustamante C. Science ,1996 ,271 :795
 [4] Marko J F , Siggia E D. Macromolecules ,1995 ,28 :8759
 [5] Strick T R , Allemand J F , Bensimon D *et al.* Science ,1996 ,271 :1835
 [6] Bryant Z , Stone M D , Gore J *et al.* Nature ,2003 ,424 :338
 [7] Essevaz - Roulet B , Bockelmann U , Heslot F. Proc Natl Acad Sci USA ,1997 ,94 :11935
 [8] Wuite G J L , Smith S B , Young M *et al.* Nature ,2000 ,404 : 103
 [9] Strick T R , Croquette V , Bensimon D. Nature ,2000 ,404 : 901
 [10] Shundrovsky A , Smith C L , Lis J T *et al.* Nat. Struct. Biol. , 2006 ,13 :549
 [11] Davenport R J , Wuite G J L , Landick R *et al.* Science ,2000 ,287 :2497
 [12] Shaevitz J W , Abbondanzieri E A , Landick R *et al.* Nature , 2003 ,426 :684
 [13] Alberts B. Cell ,1998 ,92 :291

· 物理新闻和动态 ·

爱因斯坦的“茶叶佯谬”

1920 年爱因斯坦在他使用搅拌茶杯时,他注意到在搅拌时茶叶会聚集到茶杯底部的中央,他把这个现象称为“茶叶佯谬”,并发表在 1926 年出版的《生物显微流体》的开架杂志上.最近澳大利亚 Monash 大学的 L. Y. Yao 博士将这个现象应用到血浆的分离上.

血浆分离是医学检测中的一种常规手段,它将红血球、蛋白质分子和其他微型粒子从血浆中分离出来.血浆分离在医学上有着很广泛的用途,例如测定人体的胆固醇程度、运动员的血检、器官捐赠者的验血和糖尿病患者的血糖测定等.目前在医学上的常规方法是将被测试的血样送到医院的检测室,并利用大功率离心机将血浆分离后再进行分析测定.这样的操作手续一般需要几天的时间.

现在提出的新的血浆分离技术是从患者处采下微量的血液,将其置于一个微小的容器内,然后用一根针尖与血浆表面以一个确定的倾角相接触.接着在针尖上加一电压,这时环绕在针尖附近存在着一些离子,它们将会对其他带电离子产生排斥作用,从而在血浆表面形成一种称为“离子风”的气流.当气流在血液表面移动时带动血液作环流运动,由于针尖相对于血液表面具有一定的角度,从而引起了血液内微型粒子发生螺旋状地向下沉降.当血液开始旋转时,我们平时的一种直觉想法就是血浆中的红血球会由于离心力的作用而向外抛向容器壁,但恰恰相反,红血球是向内沉降到容器的底部.这个现象是与爱因斯坦的茶叶在搅拌后聚集到茶杯底部的结果完全一致.为什么会产生这样的现象呢?其根源是由于处于圆柱状容器内的流体(爱因斯坦的茶杯与现在血浆收集器都是圆柱状的),当它上半部的流体发生旋转时,其底部流体是稳定的,为了要满足底部流体的零速度稳定条件,就必须在底部处产生出一个向内的力来阻碍该处的离心力,这个作用机制类似于一个小型的龙卷风,从而使血浆发生分离,并将纯净的血浆保留在容器的上半部.

L. Y. Yao 博士认为:将这项技术与芯片制作相结合,就能制造出便宜、快速的验血器,其尺寸与常用的信用卡大小相似,当然这项工作大约需要 5—10 年的时间才能达到大规模生产的水平.

(云中客摘自 Biomicrofluidics , January - March , 2007)