

文章编号: 0253-2239(2010)01-0175-05

热驱动法测量光阱刚度的蒙特卡罗模拟

李吉祥^{1,2} 喻有理^{1,2,3} 张孝林^{1,2}

(¹ 西安交通大学理学院, 陕西 西安 710049; ² 西安交通大学物质非平衡合成与调控教育部重点实验室, 陕西 西安 710049
³ 西安交通大学生物医学信息工程教育部重点实验室, 陕西 西安 710049)

摘要 在应用光镊测量微米粒子或生物大分子之间力学特性之前, 必须对光镊的光阱刚度进行精确标定, 选择精确的标定方法对测量的准确性起着决定作用。采用 Monte-Carlo 方法, 模拟了光阱中的一个粒子在 5 s 时间内其位移随时间变化的信号序列, 模拟采样频率为 10^5 Hz。基于不同程度噪声和光阱偏移量条件下的模拟实验数据, 用三种热驱动力分析法对光阱刚度进行标定。结果表明, 三种方法的理想误差均小于 2.5%; 将粒子位移序列的坐标减去其平均值后得到新的位移序列, 然后进行刚度标定, 可以消除光阱偏移引入的误差; 均方位移法比功率谱法和玻尔兹曼分布法具有更好的抗噪声干扰能力。

关键词 生物光学; 光镊; Monte-Carlo 模拟; 光阱力; 布朗运动

中图分类号 Q631; Q66 文献标识码 A doi: 10.3788/AOS20103001.0175

Monte-Carlo Simulation of Optical Trap Stiffness Measurement by Thermalnoise Driven Method

Li Jixiang^{1,2} Yu Youli^{1,2,3} Zhang Xiaolin^{1,2}

¹ School of Science Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710049, China

² Key Laboratory for Nonequilibrium Synthesis and Modulation of Condensed Matter, Ministry of Education, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710049, China

³ Key Laboratory of Biomedical Information Engineering, Ministry of Education, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710049, China

Abstract Optical trap stiffness of the optical tweezers must be accurately calibrated, before it is used to measure the mechanical characteristics of submicron particles or biological macromolecules. It is very important to choose a precise calibration method for exact measurement. With Monte-Carlo method, the signal sequence of displacement varies with time during five seconds for a particle in optical trap is simulated, and the simulative sampling frequency is 10^5 Hz. The optical trap stiffness is calibrated by three thermal-noise-driven analysis methods based on the experimental data in the condition of different noise levels and optical trap deviations. The results show that the ideal errors are all less than 2.5% for the three methods. The errors introduced by optical trap deviation can be eliminated when we calibrate the trap stiffness with the new coordinate of the particle's displacement sequence, which is the difference between the original coordinate and its average. The mean square displacement method (MSDM) has a better anti-noise ability than the Boltzmann distribution method (BDM) and power spectrum method (PSM).

Key words biomedical optics; optical tweezers; Monte-Carlo simulation; optical trap force; Brownian motion

1 引 言

由于光镊可实现对样品的非实体接触无损伤微

操控和皮牛顿量级力的测量, 在生物细胞、亚细胞以及生物大分子等尺度研究领域中得到越来越广泛的

收稿日期: 2009-03-23; 收到修改稿日期: 2009-04-21

基金项目: 国家自然科学基金(10804091, 60978066)资助课题。

作者简介: 李吉祥(1984—), 男, 硕士研究生, 主要从事生物光子学和光学设计等方面的研究。

E-mail: jixiang.li@stu.xjtu.edu.cn

导师简介: 张孝林(1958—), 男, 教授, 主要从事应用光学和近场光学等方面的研究。E-mail: zxl@mail.xjtu.edu.cn

应用^[1~4]。光镊作为微小作用力测量的力学探针技术,研究人员必须对光阱力作定量标定。迄今为止,对光阱力的获得还必须通过实验测量标定。实践中已形成了多种标定方法^[5~11],总体上可分成两类:即热驱动力分析法和外加驱动力法。外加驱动力法的驱动力是以理论估算粒子的流体阻力为基础的,只严格适用于像球形、椭球形这样粘滞阻力系数有公式可算的规则形状粒子。热驱动力分析法利用的是粒子的布朗运动,且粒子越小,布朗运动越显著,信噪比越大。随着光镊技术向越来越小的亚细胞及生物大分子尺度应用的广泛和深入,热驱动力分析法在光阱力定量标定中将会得到更加广泛的使用。

热驱动力分析法可分玻尔兹曼统计法、均方位移法和功率谱方法三种,这三种方法的测量结果会受到噪声干扰和光阱漂移的影响^[6,12]。本文对这些影响进行评价,为实际的测量方法选择提供一定的依据。鉴于直接实验法不易模拟不同程度的噪声和光阱漂移,采用 Monte-Carlo 方法模拟粒子在简谐势下的布朗运动,用仿真实验数据对三种热驱动力分析法在不同程度噪声和光阱漂移下的测量结果进行比较。

2 三种热驱动光阱刚度标定方法

光镊系统产生的势阱一般以光传播方向为轴成轴对称分布,本文主要讨论对光镊应用操作有主要影响的横向势阱中的情况。由于在横向面内势阱成中心对称分布,用极坐标系中的径向变量描述即可表征整个平面的势阱分布,为习惯起见,用 x 坐标来表示,并将坐标原点设在势阱的中心。光与粒子的相互作用势可用简谐势近似,在简谐势情况下,质量为 m 的粒子在光阱横向面内沿 x 方向的动力学方程为

$$-\alpha \frac{dx}{dt} + \Gamma(t) - kx = m \frac{d^2x}{dt^2}, \quad (1)$$

式中 α 为阻力系数; $-kx$ 为粒子与光阱的作用力,简称光阱力; k 称为光阱的刚度系数,对 k 测量过程叫光阱刚度标定; $\Gamma(t)$ 为涨落驱动力。 $\Gamma(t)$ 满足下列统计平均条件:

$$\begin{cases} \langle \Gamma(t) \rangle = 0, \\ \langle \Gamma(t)\Gamma(t') \rangle = 2\alpha k_B T \delta(t-t'), \end{cases} \quad (2)$$

式中 k_B 为玻尔兹曼常数, T 为溶液的温度。在低雷诺数液体中,(1)式中的加速度项可以忽略,则(1)式变为

$$\Gamma(t) = \alpha \frac{dx}{dt} + kx. \quad (3)$$

由(3)式可求得 $\Gamma(t)$ 的双边功率谱密度

$$S'_F(f) = |\Gamma(f)|^2 = \frac{2\alpha k_B T}{m^2} \int_{-\infty}^{+\infty} \delta(t-t') \times \exp(i\omega t) dt = 2\alpha k_B T, \quad (4)$$

则其单边功率谱为

$$S_F(f) = 4\alpha k_B T. \quad (5)$$

对 $x(t) \rightarrow X(f)$ 做傅里叶变换有

$$x(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} X(f) \exp(-2\pi i f t) df, \quad (6)$$

(6)式求得

$$\frac{dx}{dt} = -2\pi i f X(f), \quad (7)$$

将(6)式和(7)式代入(3)式:

$$2\pi\alpha(f_0 - if)X(f) = \Gamma(f), \quad (8)$$

式中截止频率 f_0 为

$$f_0 = k(2\pi\alpha)^{-1}, \quad (9)$$

则功率谱

$$S(f) = |X(f)|^2 = \frac{k_B T}{\pi^2 \alpha (f_0^2 + f^2)}, \quad (10)$$

(10)式表示洛伦兹功率谱曲线,在低频和低频下有下面关系:

$$\begin{cases} f \ll f_0 \Rightarrow S(f) \approx S_0 = \frac{k_B T}{\alpha \pi^2 f_0^2}, \\ f \gg f_0 \Rightarrow S(f) = \frac{k_B T}{\alpha \pi^2 f^2} \propto \frac{1}{f^2}, \end{cases} \quad (11)$$

只要得到粒子位置信号和时间的关系序列 $x(t)$, 计算功率谱,可以得到功率谱序列 $S(f)$, 将序列变化为对数序列中的坐标点序列。在对数坐标系中,低频下功率谱曲线可拟合为一条水平直线,而在高频下功率谱可以拟合为一条斜率为 -2 的直线。两条直线的交点横坐标值就是截止频率 f_0 , 由(9)式可求出光阱的刚度系数,这种标定方法即功率谱法^[7,8]。

(3)式对应的稳态概率分布为玻尔兹曼分布^[13,14]:

$$P(x) = C \exp\left(-\frac{x^2}{2k_B T/k}\right). \quad (12)$$

通过测量粒子按位置的概率分布密度 $P(x)$, 用数据拟合方法按下式计算可得到光阱的刚度系数:

$$\frac{1}{2} k x^2 = -k_B T \ln p(x) + k_B T \ln C, \quad (13)$$

此方法称为玻尔兹曼统计法^[9]。

由(12)式可得

$$\frac{1}{2} k \int_{-\infty}^{\infty} x^2 P(x) dx = \frac{1}{2} k \langle x^2 \rangle = \frac{1}{2} k_B T,$$

即 $\frac{1}{2} k \langle x^2 \rangle = \frac{1}{2} k_B T$ 。通过测量粒子偏移势阱中心的位移方差和悬浮溶液的温度 T , 就可得到

$$k = \frac{k_B T}{\langle x^2 \rangle}, \quad (14)$$

这种光阱刚度的标定方法叫方均位移法。

3 Monte-Carlo 模拟

3.1 位移信号的模拟

将(1)式化为差分方程,利用 Monte-Carlo 模拟,产生粒子在光阱中的位移信号序列 $x(t)$ 。其模拟算法如下^[15,16]:

$$\begin{cases} v_n = v_{n-1} - kx_{n-1}\Delta t/m + \sqrt{2k_B T\alpha\Delta t/m^2} \times \\ \sqrt{-2\ln(u)\cos(2\pi w) - v_{n-1}(\alpha/m)\Delta t}, \\ x_n = x_{n-1} + v_{n-1}\Delta t, \end{cases} \quad (15)$$

式中 x_n 表示粒子在受到第 n 次随机碰撞后的偏离光阱中心位移, v_n 为粒子受到第 n 次碰撞后的瞬时速度, Δt 为两次相邻碰撞时间间隔, u, w 是 $0 \sim 1$ 之间的随机数。

为了使模拟数据具有代表性,依据通常情况,取 $x_0 = 0, v_0 = 0, k = 1.40 \times 10^{-5} \text{ kg/s}^2, \Delta t = 1.00 \times 10^{-8} \text{ s}, m = 1.00 \times 10^{-14} \text{ kg}, \alpha = 1.51 \times 10^{-8} \text{ kg/s}, k_B = 1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K}, T = 303 \text{ K}$ 。由(15)式进行 Monte-Carlo 模拟产生 5 s 信号,由于采样频率决定标定的准确性,采样频率越高得到的刚度越接近真实值,当采样频率大于 $1 \times 10^5 \text{ Hz}$ 时,标定结果已和真实值非常接近^[15]。因此,设置采样频率为 $1 \times 10^5 \text{ Hz}$,即探测器每 0.01 ms 采样一次,保证数据处理的精确性。

图 1,图 2 分别是 0.01 s 内和 5 s 内的模拟信号随时间分布情况。图 3 是 5 s 内位移信号的统计分布图。拟合后得到的分布满足玻尔兹曼分布,表明模拟出的数据是可行的;拟合参数与(12)式相同,表明(3)式和(1)式的分布结果相同,加速度项可忽略。

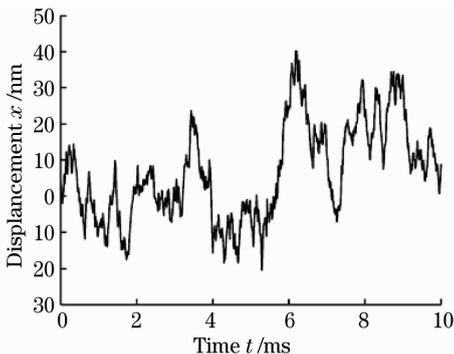


图 1 0.01 s 内粒子位移与时间关系序列

Fig. 1 Sequence of the particle displacement versus time in 0.01 s

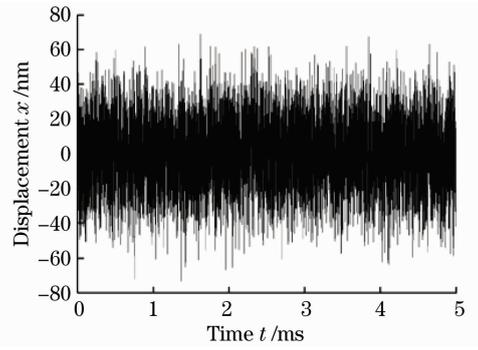


图 2 5 s 内粒子位移与时间关系序列

Fig. 2 Sequence of the particle displacement versus time in 5 s

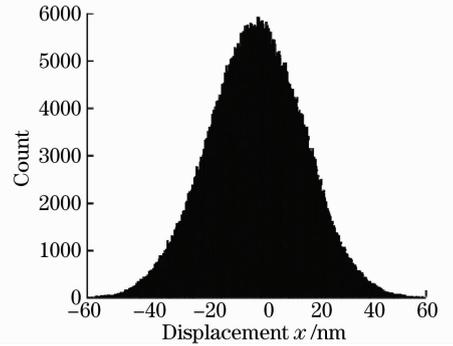


图 3 粒子位移统计分布

Fig. 3 Statistical distribution of the particle displacements

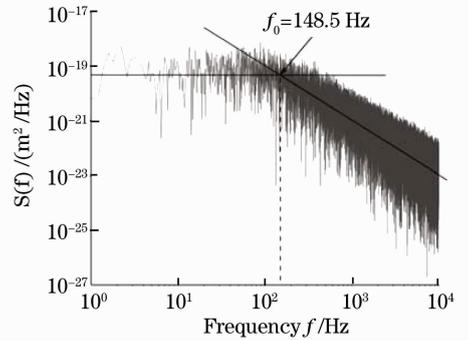


图 4 功率谱

Fig. 4 Power spectrum

3.2 三种标定方法误差比较

对原始数据序列进行功率谱分析,图 4 给出了功率谱的双对数坐标图,横坐标为功率谱频率,纵坐标为功率谱密度。由功率谱数据通过对低频和高频谱线拟合,得到两条直线,一条是平行于横坐标轴的低频拟合线,另一条是斜率为 -2 的高频拟合线,两条拟合线交点的横坐标值即为截止频率 $f_0 = 148.5 \text{ Hz}$,可由(9)式算得光阱刚度 $k_p = 1.41 \times 10^{-5} \text{ kg/s}^2$ 。

将产生的位移信号序列 $x(t)$,分别用上述三种方法进行光阱刚度标定,得到相应的光阱刚度 k^{ex} 值,与

设定的真值 $k^r = k$ 进行比较,按下式计算误差:

$$d_{err} = \frac{|k^{ex} - k^r|}{k^r} \times 100\%, \quad (16)$$

得到如表 1 所示的结果。

表 1 三种标定方法得到的光阱刚度误差比较
($k^r = 1.40 \times 10^{-5} \text{ kg/s}^2$)

Table 1 Comparison of the optical trap stiffness errors of three calibration methods ($k^r = 1.40 \times 10^{-5} \text{ kg/s}^2$)

| Calibration method | Power spectrum method k_p | Boltzmann distribution method k_b | Mean square displacement method k_m |
|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Optical trap stiffness | 1.41 | 1.43 | 1.41 |
| $k^{ex}/(10^{-5} \text{ kg/s}^2)$ | | | |
| Error | 1.0 | 2.1 | 1.0 |
| $d_{err}/\%$ | | | |

表 1 中误差产生原因是由于采样带宽并没有达到理想带宽,在采样中忽略了一些高频成分,而这些高频成分的忽略造成了均方 $\langle x^2 \rangle$ 值减小,由(14)式可知,均方的减小,使得光阱刚度值较真值偏大。这三种热驱动方法本质上都来自于(1)式,因此三种方法得到的光阱刚度与真值相比都偏大。而产生误差不同的原因是三种标定方法的处理方法不同所引起的。但是理想相对误差均小于 2.5%,表明模拟数据是可行的。

3.3 光阱偏移误差分析

热驱动力分析法对光阱刚度标定的测量误差主要来自两个方面:1)光阱偏移引起的系统误差,即光阱实际中心与选定坐标原点之间的偏差,以及实验确定的粒子中心与粒子实际中心存在固定偏差;2)位置测量的偶然误差。可以通过对仿真实验数据加上偏移量来模拟光阱偏移误差,分别给仿真实验数据加上 $0.2 \times 10^{-8}, 0.4 \times 10^{-8}, 0.6 \times 10^{-8}, 0.8 \times 10^{-8}$ 和 $1.0 \times 10^{-8} \text{ m}$ 偏移量,得到带有仿真光阱偏移误差的位移序列,然后分别用三种方法进行标定,

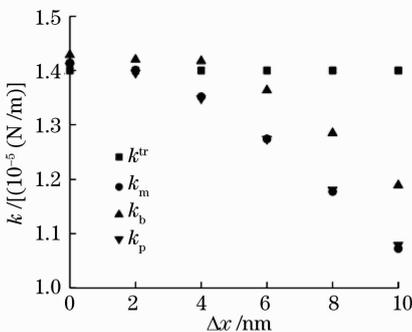


图 5 标定刚度值随光阱偏移量的关系

Fig. 5 Calibration stiffness versus optical trap deviation

刚度值如图 5 所示(其中 k_m 代表均方位移法的结果, k_b 代表玻尔兹曼分布法的结果, k_p 代表功率谱法的结果, k_r 代表真值)。

从图 5 中可以看出,随着光阱偏移量的增加,三种方法测得光阱刚度也在变化,与真值相比且都在减小。均方位移法测得光阱刚度减小的原因是偏移量的增大使粒子位移的均方 $\langle x^2 \rangle$ 增大,由(14)式可以看出得到的光阱刚度 k 会减小;玻尔兹曼分布法标定光阱刚度减小的原因是统计分布函数 $P(x)$ 因光阱偏移坐标原点产生变化,变成了正向存在偏移的非标准玻尔兹曼分布,从而使得标定刚度减小;功率谱法标定刚度减小,是由于光阱中心偏移坐标原点增大了功率谱中的低频成分,低频拟合的直线坐标上移,而高频拟合直线基本不变,两直线交点横坐标左移减小,即功率谱截止频率 f_0 减小。

通过分析上述误差产生原因,可以用各个带有仿真光阱偏移误差的位移序列的位置坐标减去全部位置坐标平均值后,得到新的位移序列,称作相对位移序列。对相对位移序列用三种方法进行刚度标定,可以消除由光阱偏移而产生的误差。此结果的精确性在实验中也得到了验证^[17]。

3.4 偶然误差分析

由于探测器和外界其他条件影响,从而使位移测量产生随机偶然误差。对误差数据模拟可表示为

$$x^{ex}(t) = x^r(t) \times (1 + \delta G), \quad (17)$$

式中 $x^r(t)$ 是原始仿真数据, $x^{ex}(t)$ 为加入误差后的数据, δ 为误差水平因子, G 为标准随机高斯数。

分别取 $\delta = 0.1, 0.2, \dots, 1.0$ 。测得刚度如图 6 所示。可以看出,由于随机误差波动增大,概率分布函数 $P(x)$ 已不是玻尔兹曼分布,而产生了畸变,误差越大,畸变也就越大,因此玻尔兹曼方法测得的光阱刚度与真值误差产生了很大的偏离,刚度误差越来越大。而功率谱方法中,随机误差改变了功率谱

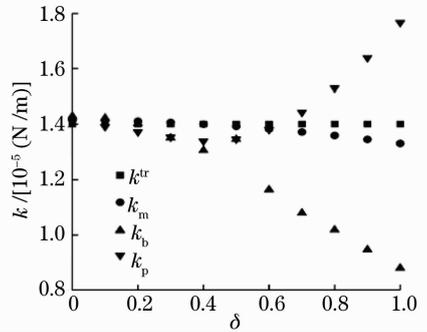


图 6 标定刚度值随误差水平因子变化关系

Fig. 6 Calibration stiffness versus error factor

的低频与高频成分比例, 截止频率 f_0 发生变化, 测得的刚度值也渐渐偏离了真值刚度。均方位移法标定的刚度随着误差因子的变化很小, 其原因是随机误差基本不增加信号的位移均方, 所测得的刚度值保持在刚度真值附近。可知均方位移标定方法的抗干扰能力比玻尔兹曼分布法和功率谱方法要强。

4 结 论

采用三种热驱动力分析法对 Monte-Carlo 方法模拟的仿真实验数据进行光阱刚度标定, 显示误差均小于 2.5%。用相对位移序列进行光阱刚度标定可以消除光阱偏移和光阱中心位置定位不准引入的误差。三种热驱动标定方法中, 均方位移法比功率谱法和玻尔兹曼分布法具有更好的抗随机干扰能力。

参 考 文 献

- 1 A. D. Mehta, M. Rief, J. A. Spudich *et al.*. Single-molecule biomechanics with optical methods [J]. *Science*, 1999, **283**(5408): 1689~1695
- 2 P. Antonio, T. Alessandro, T. Paola *et al.*. Optical biopsy of bone tissue: a step toward the diagnosis of bone pathologies [J]. *J. Biomed. Opt.*, 2004, **9**(3): 474~480
- 3 Ming Zhou, Haifeng Yang, Jianke Di *et al.*. Manipulation on human red blood cells with femtosecond optical tweezers [J]. *Chin. Opt. Lett.*, 2008, **6**(12): 919~921
- 4 Wang Haowei, Liu Xiaohui, Li Yinmei *et al.*. Optical technic of isolation a single chromosome [J]. *Acta Biophysica Sinica*, 2004, **20**(1): 50~56
王浩威, 刘晓辉, 李银妹等. 应用光学微操作技术分选单条水稻染色体[J]. *生物物理学报*, 2004, **20**(1): 50~56
- 5 R. M. Simmons, J. T. Finer, S. Chu *et al.*. Quantitative measurements of force and displacement using an optical trap [J]. *Biophys. J.*, 1996, **70**(4): 1813~1822
- 6 A. Buosciolo, G. Pesce, A. Sasso. New calibration method for position detector for simultaneous measurements of force constants and local viscosity in optical tweezers [J]. *Opt. Commun.*, 2004, **230**(4~6): 357~368
- 7 M. Capitanio, G. Romano, R. Ballerini *et al.*. Calibration of optical tweezers with differential interference contrast signals [J]. *Rev. Sci. Instrum.*, 2002, **73**(4): 1687~1696
- 8 K. Berg-Sørensen, H. Flyvbjerg. Power spectrum analysis for optical tweezers [J]. *Rev. Sci. Instrum.*, 2004, **75**(3): 594~612
- 9 E. L. Florin, A. Pralle, E. H. K. Stelzer *et al.*. Photonic force microscope calibration by thermal noise analysis [J]. *Appl. Phys. A-Mater*, 1998, **66**(Supplement 1): S75~S78
- 10 Gong Zan, Chen Hongtao, Li Yinmei *et al.*. The experimental research and comparison of four methods to measure the optical trap stiffness [J]. *J. University of Science and Technology of China*, 2005, **35**(6): 601~607
龚 鋈, 陈洪涛, 李银妹等. 四种光阱刚度测量法的实验研究比较[J]. *中国科技大学学报*, 2005, **35**(6): 601~607
- 11 Qingbao Some, Cheng Wen, Yan Zhang *et al.*. Calibration of optical tweezers based on acousto-optic deflector and field programmable gate array [J]. *Chin. Opt. Lett.*, 2008, **6**(8): 600~602
- 12 K. C. Neuman, M. S. Block. Optical trapping [J]. *Rev. Sci. Instrum.*, 2004, **75**(9): 2787~2809
- 13 Youli Yu, Zhenxi Zhang, Zheng Li *et al.*. Methods of calibration to optical trapping force upon non-spherical cells [J]. *Chin. Opt. Lett.*, 2006, **4**(12): 722~724
- 14 Yu Youli, Zhang Zhenxi, Li Zheng. Dynamic analysis for optical tweezers upon cells as microsphere model [J]. *Acta Photonica Sinica*, 2005, **34**(10): 1582~1585
喻有理, 张镇西, 李 政. 球模型生物细胞在光镊势阱中的动力学分析[J]. *光子学报*, 2005, **34**(10): 1582~1585
- 15 Gong Zan, Chen Hongtao, Xu Shenghua *et al.*. Monte-Carlo simulation of optical trap stiffness measurement [J]. *Opt. Commun.*, 2006, **263**(2): 229~234
- 16 Xu Shenghua, Li Yinmei, Lou Liren *et al.*. Computer simulation of the collision frequency of two particles in optical tweezers [J]. *Chinese Phys.*, 2005, **14**(2): 382~385
- 17 Chen Hongtao, Li Yinmei, Lou Liren *et al.*. Experimental conditions dependence of trap stiffness in optical tweezers [J]. *Chinese J. Lasers*, 2004, **31**(11): 1361~1366
陈洪涛, 李银妹, 楼立人等. 光阱刚度与实验条件的依赖关系[J]. *中国激光*, 2004, **31**(11): 1361~1366