

# 球模型生物细胞在光镊势阱中的动力学分析\*

喻有理<sup>1,2</sup> 张镇西<sup>1,\*\*</sup> 李政<sup>1</sup>

(1 西安交通大学生物医学信息工程教育部重点实验室, 生物医学工程研究所, 西安 710049)

(2 西安交通大学理学院, 西安 710049)

**摘要** 用动力学方法求出了球模型生物细胞在光阱中的横向位移均方差与时间的关系。结果表明: 小球在光阱中服从 Boltzman 分布, 两种方法可用于直接对细胞光阱力标定; 细胞位移幅度典型值为纳米量级, 定标系统的空间分辨率为纳米量级。结论和已有实验结果相符。

**关键词** 光镊; 光阱刚度; 标定方法; 细胞力学

**中图分类号** Q631; Q66 **文献标识码** A

## 0 引言

光镊又称单光束粒子阱, 是基于散射力和辐射压梯度力相互作用而形成的能够捕获微小粒子的势阱。由于它可实现对光学透明体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、物理及其交叉学科中有着广泛的应用<sup>[1~5]</sup>。至今为止, 光阱力的理论预测与实验测量的吻合还不能完全令人满意<sup>[6]</sup>。因此对光阱力的实验测量具有双重意义, 一种意义在于为研究光与物质相互作用理论提供实验验证手段; 另一种意义在于实际应用中可以精确给出作用在被捕获粒子上的光阱力。实验中已形成了多种用于分析光阱力的经验标定方法<sup>[6,7]</sup>。总体上可分成两类: 一类是流体力学法, 是目前采用最普遍的方法, 优点是简单、直观, 大多数用光镊操控聚苯乙烯小球的力学实验采用的是这种方法, 缺点是需要精确测量的参数多, 且对被俘获的粒子的球形偏离度要求严格, 用于形状不规则的生物细胞需要多方面的修正, 测量准确度差; 另一类是热涨落分析法。本文的任务是: 将生物细胞简化为球体模型, 对其在光阱中动力学方程进行求解, 由解的结果分析热涨落标定方法及对生物细胞的适应性, 阐述标定系统的空间分辨率要求, 为用光镊技术手段研究细胞力学的实验设计提供参考。

## 1 细胞在光阱中的物理模型

能被光镊系统直接操纵的生物细胞或大分子的线度为  $\mu\text{m}$  量级, 属于布朗粒子尺度范围, 可将其视为布朗粒子。被操纵的细胞往往放置在细胞生存的溶液环境中, 溶液的粘性必定会对细胞的运动附加粘滞阻力。

光镊系统产生的是三维势阱, 通常由高斯光束经显微物镜高度汇聚而成, 势阱以光传播方向为轴成轴对称分布, 分解为横向(垂直光传播方向面内)与轴向(沿光传播方向)两个方向讨论。一般来讲, 对光镊操作有影响的主要是横向势阱, 本文主要讨论细胞在横向势阱中的情况。由于在横向面内势阱成中心对称分布, 虽是二维分布, 只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。在距离光阱中心的一定范围内, 若假设光阱中被俘获的细胞是光学性质均匀的刚性球, 细胞所受到的力与其偏离光阱中心的位移成正比, 即  $T = -kx$ , 这里的  $k$  称为光阱刚度, 标定的目的就是要测出光镊的光阱刚度  $k$  值。因此, 细胞与光阱的作用力是弹性力, 横向光阱势可以看作为一维简谐势。

总结上述特点, 球形细胞在光阱中的物理模型为: 沉浸于粘性溶液中的, 一个与理想弹簧相连的球形布朗粒子。

## 2 光阱中布朗粒子的动力学解

光阱中质量为  $m$  的小球布朗粒子受力为: 重力  $G$ , 浮力  $f$ , 粘滞阻力  $-\alpha v$ , 光阱力  $T(x, y, z)$ , 涨落力  $F(t)$ 。动力学方程为

$$G + f - \alpha v + F(t) + T(x, y, z) = ma$$

在横向面内沿  $x$  方向的动力学方程为

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

这就是朗之万(Langevin)方程。由于光阱势为简谐势,  $T_x = -kx$ ,  $k$  即是光阱的刚度系数。设小球在  $t=0$  时刻位于原点  $x=0$  处, 目标是研究位移  $x$  的方差  $\overline{x^2}$ , 为此将式(1)两边乘以  $x$  并改写成  $x^2$  为变量得到  $m \frac{d^2(x^2)}{dt^2} + \alpha \frac{d(x^2)}{dt} + 2k(x^2) = 2F_x(t)x +$

$2m \left(\frac{dx}{dt}\right)^2$  取平均并利用  $\overline{F_x(t)x} = 0$ , 化为

\* 国家自然科学基金资助项目(NO. 60378018)

\*\* Tel: 029-82663286 Email: zxzhang@mail.xjtu.edu.cn

收稿日期: 2005-01-25

$$m \frac{d^2 \overline{(x^2)}}{dt^2} + \alpha \frac{d \overline{(x^2)}}{dt} + 2k \overline{(x^2)} = 2m \overline{\left(\frac{dx}{dt}\right)^2} \quad (2)$$

对看作为布朗粒子的小球应用能量均分定理  $\frac{1}{2}m \overline{\left(\frac{dx}{dt}\right)^2} = \frac{1}{2}k_b T$ ,  $k_b$  为玻尔兹曼常数, 得到

$$\frac{d^2 \overline{(x^2)}}{dt^2} + \frac{\alpha}{m} \frac{d \overline{(x^2)}}{dt} + 2 \frac{k}{m} \overline{(x^2)} = \frac{2k_b T}{m} \quad (3)$$

式(3)是一个以布朗粒子位移  $x$  的方差为时间变量的二阶常系数线性非齐次微分方程, 物理上类似于常驱动力的阻尼振动方程, 物理解释成: 左端第一项为惯性运动项, 第二项是阻力项, 第三项是弹性项, 右端是热驱动项. 如果没有驱动项, 就得到式(3)的齐次方程

$$\frac{d^2 \overline{(x^2)}}{dt^2} + \frac{\alpha}{m} \frac{d \overline{(x^2)}}{dt} + 2 \frac{k}{m} \overline{(x^2)} = 0 \quad (4)$$

为了求出式(4)通解的具体解析表达式, 需要比较  $\frac{\alpha}{m}$

和  $\sqrt{\frac{k}{m}}$  的大小. 以球形粒子来估算阻力, 由 Stokes 关系可得  $\alpha = 6\pi r \eta^{[8]}$ , 其中  $\eta$  为悬浮液的粘度,  $r$  为粒子的半径, 取实验中的典型参数  $r \sim 10^{-6}$  m,  $\eta = 10^{-3}$  Pa · s,  $k \sim 10^{-5}$  N/m<sup>[7]</sup>, 则  $\alpha \sim 10^{-8}$  (kg · s)<sup>-1</sup>,  $m \sim r^3 \cdot \rho \sim 10^{-18} \times 10^{-3} = 10^{-21}$  kg,  $\frac{\alpha}{m} \sim 10^{13}$  s<sup>-1</sup>,  $\sqrt{\frac{k}{m}} \sim 10^9$  s<sup>-1</sup>, 因此式(4)为强阻尼自由振动方程, 通解的形式为

$$\overline{x^2} = c_1 e^{-\lambda_1 t} + c_2 e^{-\lambda_2 t} \quad (5)$$

式(5)中  $\lambda_1 = \frac{\alpha}{2m} + \sqrt{\left(\frac{\alpha}{2m}\right)^2 - \frac{2k}{m}} \approx \frac{\alpha}{m}$

$$\lambda_2 = \frac{\alpha}{2m} - \sqrt{\left(\frac{\alpha}{2m}\right)^2 - \frac{2k}{m}} \approx \frac{2k}{\alpha}$$

式(5)说明: 一旦失掉驱动, 小球位移方差的任何初始增长率都会迅速地衰减掉, 由于  $\frac{\alpha}{m} \sim 10^{13}$ ,  $\frac{k}{\alpha} \sim 10^3$ , 衰减的时间尺度为 ms 级, 又由于  $t > 10^{-13}$  s 时, 式(5)右边第一项相对第二项可以忽略, 既在强阻尼运动模式下, 小球的惯性运动完全被抑制掉.

式(3)的特解取  $\overline{x^2} = \frac{k_b T}{k}$ , 则式(3)的通解为  $\overline{x^2} = c_2 e^{\lambda_2 t} + \frac{k_b T}{k}$ , 并令  $t=0$ ,  $\overline{x^2} = 0$ , 得到式(3)的解为

$$\overline{x^2} = \frac{k_b T}{k} (1 - e^{-\frac{2k}{\alpha} t}) \quad (6)$$

这就是最终得到的小球位移均方差随时间的变化关系.

### 3 结果讨论

1) 由式(6)可知: 方差的稳态解是个常数, 即  $\overline{x^2} =$

$\frac{k_b T}{k}$ , 且  $\overline{x} = 0$ , 这说明小球偏离势中心的位移分布服

从高斯分布  $p(x) = c \exp(-\frac{x^2}{2\sigma^2})$ , 其中  $\sigma^2 = \frac{k_b T}{k}$ , 既

是  $p(x) = c e^{-\frac{E(x)}{k_b T}}$ ,  $E(x) = \frac{1}{2} k x^2$  就是粒子在简谐势

中的势能函数, 这也就说明了小球在光阱中服从 Boltzman 分布, 这是现有文献中公认的结果. 从中可以分析出两种测量光阱刚度  $k$  的热涨落分析标定方法: 最简单的方法是测出  $\overline{x^2}$  和溶液的温度  $T$ , 由  $\overline{x^2} = \frac{k_b T}{k}$  算出光镊的光阱刚度  $k$  值; 另一种方法是测出位置分布概率  $p(x)$ , 按  $E(x) = -k_b T \ln p(x) + k_b T \ln c$  得到势能函数  $E(x)$ , 拟合出光阱刚度  $k$  值<sup>[8]</sup>. 两种方法的共同特点是只需测量布朗运动位移和实验环境的绝对温度值.

2) 由式(6)给出位移平均方差的最大值为  $\frac{k_b T}{k}$ ,

粒子偏移中心的最大平均位移为  $|x| = \sqrt{\overline{x^2}} =$

$\sqrt{\frac{k_b T}{k}}$ , 说明小球在光阱中由布朗运动引起的位移

幅度随光阱刚度增大而减小, 与采样时间间隔无关, 这与自由布朗运动不同. 以  $k \sim 10^{-5}$  N/m,  $T = 300$  K 来估算, 典型的最大位移幅度为  $\sqrt{\overline{x^2}} \sim 10^{-8}$  m, 即为几十纳米量级.

3) 上述动力学分析及结论要求粒子所处光阱势为简谐势, 由于粒子沿光阱的轴向势往往不为简谐势, 上述动力学分析也就不适用. 一般情况, 粒子的横向光阱势场随粒子在轴向的不同位置而有所差别, 但粒子在光阱轴向由布朗运动引起的位移幅度在几十纳米量级, 在这样一个变化范围内, 粒子的横向光阱势场的变化可以忽略. 因此, 可以认为粒子在光阱轴向的布朗运动对分析粒子在横向光阱的运动影响可以忽略.

4) 实际的生物细胞与上述假设的细胞物理模型有较大差别, 上述结论能否用于实际的生物细胞? 关键就是要检验实际生物细胞在光阱中的受力是否为简谐力, 文献[9]把细胞作为由细胞膜和细胞质构成的双层介质球, 用数值方法计算了其所受光阱力, 得出其横向受力仍可近似为弹性力, 此结论可进一步推广到光学性质成球对称分布的球体, 这就从理论上说明了本文的动力学分析及结论可用于球模型生物细胞, 文献[10]从实验条件方面论述了光镊技术的一个最大优越性是适合于生物细胞力学研究. 对实际的细胞是否适用, 目前没有见到用热涨落分析法直接对生物细胞进行标定的实验结果报道. 文献[11]报道了用流体力学法对人血红细胞的测量

结果,初步统计得出红细胞在光阱中的最大横向阱力与光源功率成线性关系,说明一定大小的血细胞在一定功率光源的光阱中的横向光阱刚度为一定值<sup>[12]</sup>,既红细胞在光阱中的横向受力为简谐力,这间接说明了上述动力学分析及结论对红细胞是适用的. 可以从式(6)中去理解这一实验结果,在推导式(6)过程中,除了估算粘滞阻力时假设了粒子为球形外,其它方面只用了粒子的布朗运动特性,而得到的式(6)的稳态解与粒子的粘滞阻力无关,只与粒子的布朗特性有关. 实际的红细胞可以看成是布朗粒子,本文的结论对红细胞也就自然适用. 由于不同生物细胞间存在着差异性,即使是同样细胞和溶液,细胞的光阱刚度也会随光源的不同而有所差异<sup>[13]</sup>. 因而,对具体的测量系统是否适用仍需进行实验验证,这就必能会遇到对细胞在光阱中的光阱刚度标定问题.

5)一般细胞的大小为微米量级,在光阱中能保持稳定捕获的横向受力尺度范围也就为微米量级. 若用流体力学法对细胞在光阱中进行标定,细胞的布朗运动就成为一种误差源. 由上面的分析可知布朗运动引起的位移幅度比微米小两个数量级,因此,在用流体力学法进行标定时,细胞的布朗运动带来的误差可以不计;若用上述介绍的任一种热涨落分析法测量光阱刚度 $k$ ,就需要测量不同时刻细胞偏离光阱中心的距离,这就对测量系统的空间分辨率提出了要求. 用位移幅度的十分之一来估算系统需要的空间分辨率为纳米量级,这也被相关实验结果所证实<sup>[6,7]</sup>,可见此类实验的空间分辨率要求很高,普通实验室难以实现,但该方法只需测量光阱中细胞的布朗运动位移和实验环境的绝对温度值,对细胞的球形偏离程度不作要求,因而测量精度高,更重要的是:将此方法和流体力学法联合使用,可以测出细胞所处环境溶液的粘度. 这些优点使得该方法在光阱力的标定实验中一直受到关注,而上述的动力学分析可为细胞在光阱中的光阱刚度标定提供重要参考.

## 4 结论

对球模型生物细胞在光镊势阱中的动力学方程进行求解,得到小球位移均方差随时间变化的关系. 推出小球服从 Boltzman 分布;典型运动位移为纳米量级. 结论可用于分析实际的生物细胞在光阱中的运动,为用光镊技术研究细胞力学问题提供参考.

## 参考文献

- Gustavson T L, Chikkatur A P, Leanhardt A E, *et al.* Transport of bose-einstein condensates with optical tweezers. *Phys Rev Lett*, 2002, **88**(2):020401
- McCann L I, Dykman M, Golding B. Thermally activated transitions in a bistable three-dimensional optical trap. *Nature*, 1999, **402**(16): 785~787
- Friese M E, Enger J, Rubinsztein-Dunlop H, *et al.* Optical angular-momentum transfer to trapped absorbing particles. *Phys Rev A*, 1996, **54**(2):1593~1596
- Fällman E, Schedin S, Jass J, *et al.* Optical tweezers based force measurement system for quantitating binding interactions: system design and application for the study of bacterial adhesion. *Biosensors and Bioelectronics*, 2004, **19**(11): 1429~1437
- Mehte A P, Rief M, Spudich J A, *et al.* Single-molecule biomechanics with optical methods. *Science*, 1999, **5408**(238): 1689~1695
- Berg-Sørensen K, Flyvbjerg H. Power spectrum analysis for optical tweezers. *Review of Scientific Instruments*, 2004, **75**(3): 594~612
- Florin E L, Pralle A, Stelzer E H K, *et al.* Photonic force microscope calibration by thermal noise analysis. *Appl Phys A*, 1998, **66**(1):75~78
- Nieminen T A, Rubinsztein-Dunlop H, Heckenberg N R, *et al.* Numerical modelling of optical trapping. *Computer Physics Communications*, 2001, **142**(1-3): 468~471
- 姚新程,李兆霖,程丙英,等. 双层介质球体所受光作用力的分析与计算. *光学学报*, 2000, **20**(10):1305~1311  
Yao X C, Li Z L, Cheng B Y, *et al.* *Acta Optic Sinica*, 2000, **20**(10):1305~1311
- Van Vliet K J, Bao G, Suresh S. The biomechanics toolbox: experimental approaches for living cells and biomolecules. *Acta Materialia*, 2003, **51**(19): 5881~5905
- 李银妹,王浩威,楼立人,等. 光阱 PN 量级力的流体力学法测量系统. *中国科学技术大学学报*, 2000, **30**(2): 179~184  
Li Y M, Wang H W, Lou L R, *et al.* *Journal of China University of Science and Technology*, 2000, **30**(2): 179~184
- Malagnino N, Pesce G, sasso A, *et al.* Measurements of trapping efficiency and stiffness in optical tweezers. *Optics Communications*, 2002, **214**(1-6): 15~24
- 毛方林,邢岐荣,王锴,等. 飞秒激光光镊横向光学力理论分析. *光子学报*, 2004, **33**(5): 513~516  
Mao F L, Xing Q R, Wang K, *et al.* *Acta Photonica Sinica*, 2004, **33**(5):513~516

## Dynamic Analysis for Optical Tweezers Upon Cells as Microsphere Model

Yu Youli<sup>1,2</sup> Zhang Zhenxi<sup>1, \*\*</sup>, Li Zheng<sup>1</sup>

*1 The Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, and Institute of Biomedical Engineering, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049*

*2 School of Science, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049*

Received date: 2005-01-25

**Abstract** A dynamic method was used to solve the mean-square displacement of a trapping microsphere which simulates a common biological cell. Results shows that the cell obeys Boltzmann distribution, and two methods deduced from the solutions fit directly for cells force calibration; the cell's motional displacement amplitude is in the order of nanometer, and the spatial resolution of the calibration system is about nanometer. Results are agree with the experiments report.

**Keywords** Optical tweezer; Optical trap stiffness; Calibration methods; Cells mechanics



**Yu Youli** was born in 1966. He received his Bachelor's Degree and M. S. degree from Xi'an Jiaotong University in 1989 and 1998, respectively. Now he is a Ph. D. candidate in School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University and works as a lecturer in School of Science, Xi'an Jiaotong University. His research subjects are biophotonics and biomechanics.