

Optiske pincetter – en hyldest til Nobelprisen i Fysik 2018

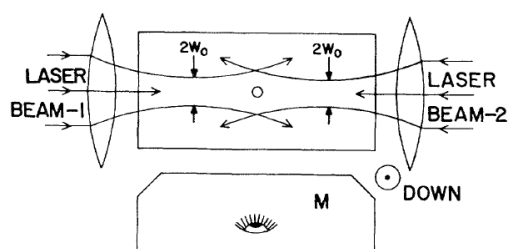
Af Lene B. Oddershede, Niels Bohr Institutet, Københavns Universitet

De opfindelser, som fik årets Nobelpris i Fysik, har revolutioneret anvendelser af laseren. Ikke bare fysik, men også kemi, biologi og medicin har fået præcisionsinstrumenter, som har været revolutionerende for vores forståelse af livets fundamentale byggesten og har haft vigtige praktiske anvendelser.

Kære læser, forestil dig, at du kan tage fat i enderne på et enkelt molekyle og strække og bøje det, præcist som man strækker og bøjer et gummibånd – er det fantasi eller virkelighed? Det er faktisk virkelighed, og man kan gøre det med noget så simpelt som en laser, der er fokuseret af en linse, en såkaldt optisk pincet.

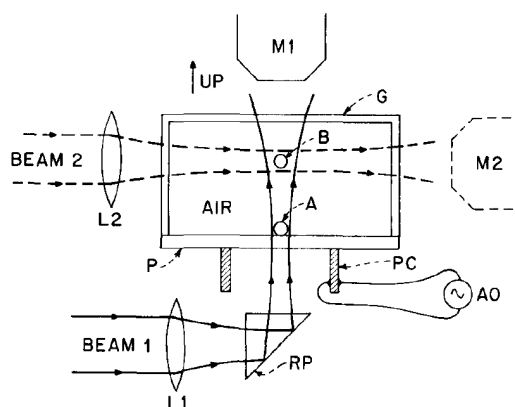
Allerede længe inden laserens opfindelse, noterede Johannes Kepler i 1619, at kometernes haler peger væk fra Solen og han foreslog, at det er strålingstryk fra Solen, som er stærkt nok til at skubbe støvpartikler i retning af lysets udbredelsesretning. Men solskin er ikke kohærent og intenst nok til at skabe en optisk pincet, i hvert fald ikke med de linser, vi råder over i dag.

Opfindelsen af laseren var et ganske instrumentelt skridt, også for opfindelsen af optiske pincetter. Essentielt for opfindelsen af laseren var en artikel af Einstein fra 1917 [1], hvori han beskrev teorien bag stimuleret emission. Der skulle gå yderligere over 30 år inden det lykkedes at skabe stimuleret emission i praksis. Den første beskrivelse af et instrument, som kaldtes en *maser*, men som reelt var, hvad vi kender som en laser i dag, blev skrevet af Schawlow og Townes fra Bell Labs i 1958, og det var Maiman fra Hugest Research Laboratories, som var den første, der i praksis demonstrerede kohærent stimuleret emission fra en rubinkrystal.



Figur 1. Schematisk tegning af en optisk pincet dannet af to lasere (BEAM 1 og BEAM 2), som udbreder sig i retninger mod hinanden. Strålingstryk fra begge lasere sørger for, at partiklen er fanget stabilt i midten [2].

Maiman indsendte sine resultater til Physical Review Letters (PRL), der blev anset som det ypperste fysik-tidsskrift, men redaktøren på PRL gav et historisk afslag på at offentliggøre dette banebrydende arbejde. Dernæst sendte Maiman sin artikel til Nature, der offentliggjorde den straks, hvorefter laseren holdt sit indtog og efterhånden blev et af de vigtigste instrumenter for vores dagligdag.



Figur 2. Optisk levitation. Den øverste skitse er taget fra [3] og viser princippet bag Ashkins optiske levitationspincet, som blev dannet ved at balancere spredningskraften fra en laser (BEAM 1) med tyngdekraften på partiklen (B). Den anden laser (BEAM 2) er ganske svag og bruges blot til at detektere positionen af den fangne partikel. Pincetten lades ved, at en partikel (position A) ligger på en plade, som vibreres, hvorved partiklen kastes op i positionen B. Det nederste billede er af Caritas-springvandet i København, som til Dronningens fødselsdag "fanger" guldæbler ved hjælp af et tilsvarende princip, hvor tryk fra en vandstråle balancerer tyngdekraften på guldæblet.

Straks efter laserens opfindelse begyndte Arthur Ashkin, som var ansat ved Bell Labs, at eksperimentere med dette nye instrument. Han opdagede, at mikroskopiske glaskugler kunne skubbes i laserens udbredelsesretning. Ydermere observerede han, at kuglerne, hvis de havde et brydningsindex, der var højere end det omkringliggende medie, blev draget ind imod midten af laserstrålen, altså imod den mest intense del. Denne observation førte til den første version af en optisk pincet, som blev dannet af to lasere, som udbredte sig i retninger imod hinanden, se figur 1.

Umiddelbart herefter realiserede Ashkin optiske pincetter i en anden geometri, nemlig hvor spredningskraften fra en laser blev balanceret af tyngdekraften, se figur 2 [3]. Dette princip kaldes optisk levitation og er meget lig princippet bag Caritas-springvandet i det centrale København, hvor guldæbler til Dronningens fødselsdag er stabilt fanget i en ligevægt mellem det opadgående tryk fra en vandstråle og den nedadvirkende tyngdekraft, se figur 2.

Den til dato mest anvendte form af optiske pincetter blev realiseret af Ashkin og medforfattere i 1986; det er en relativt simpelt konstruktion, hvor en enkelt laserstråle med en Gaussisk intensitetsprofil fokuseres kraftigt (se figur 3). Det vigtige er, at fokuseringen af laserstrålen skaber en intensitetsgradient ikke blot i planen ortogonalt på udbredelsesretningen, men også i udbredelsesretningen. Den såkaldte gradient kraft, F_{grad} , er proportional med intensitetsgradienten, $F_{\text{grad}} \propto \nabla I$, og for at opnå en stabil optisk pincet kræves, at F_{grad} er større end spredningskraften, F_{scat} :

$$F_{\text{grad}} \geq F_{\text{scat}} \quad (1)$$

Dette kan opnås ved at fokusere laserstrålen med en linse med høj numerisk apertur (NA) [4]. En optisk pincet med denne geometri udøver et harmonisk potentiale på det fangede objekt:

$$F_{\text{grad}} = -\kappa x, \quad (2)$$

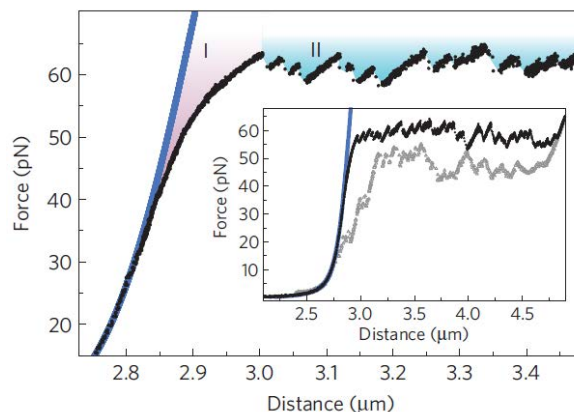
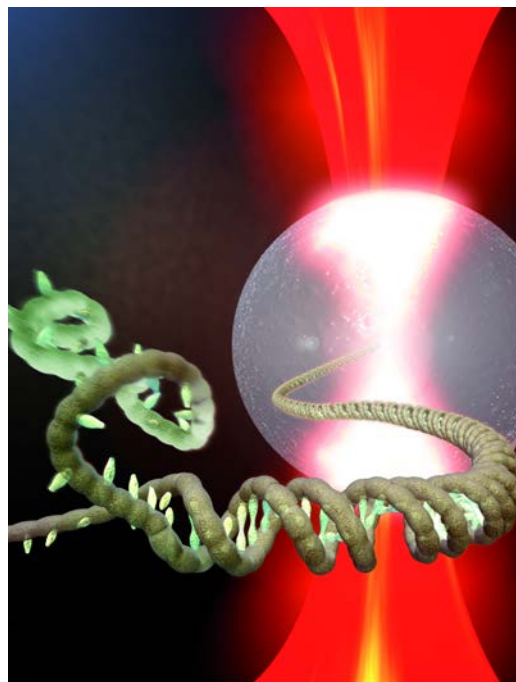
hvor κ er fjederkonstanten, der karakteriserer potentialet, og x er afvigelsen fra ligevægtspositionen. Relationen beskrevet i ligning (2) er for x -retningen, men tilsvarende relationer gælder i alle 3 translationelle retninger.

Denne type af optiske pincetter, baseret på en fokuseret laser med en Gaussisk intensitetsprofil, viste sig hurtigt i stand til at fange kugler af størrelsesordenen nano- til mikrometer. En modificeret version af pincetten blev også anvendt med stor succes til atomar køling, hvilket udløste Nobelprisen i 1997 til Steven Chu, Claude Cohen-Tannoudji og William D. Phillips. Arthur Ashkin opdagede, at en optisk pincet kan fastholde ikke blot kugler fx af glas eller plastik, men også biologiske molekyler eller organismer uden at skade dem.

Denne opdagelse var faktisk resultatet af et fejlslagent eksperiment; i kølvandet på succes for den atomare køling forsøgte Ashkin at fange mindst mulige objekter, og han forsøgte sig med vira og lod prøven stå natten over. Næste dag vrimgede pincetten med liv – det var bakterier, som havde inficeret prøven. Da Ashkin skiftede sin grønne laser ud med en infrarød, opdagede han, at bakterierne havde det strålende i pincetten, selv om de var fanget. De kunne sågar formere sig [5]. Dette var en kæmpe opdagelse, fordi det muliggjorde, at man kunne bruge en optisk pincet til at undersøge biologiske systemer, stort set uden at ødelægge dem med laserstrålen, og igen var Ashkin pioner i at vise, hvordan man kunne måle kræfter udført af enkelte biologiske molekyler inden i en levende celle [6].

En optisk pincet er i stand til at måle sammenhængende værdier af kræfter og afstande. Den opererer

i pN- og nm-regimerne, hvilket netop er relevante måleområder for processer på enkelt-molekyle- eller enkelt-celle-niveau. Et vigtigt aspekt i tildelingen af Nobelprisen til en opdagelse er, at den skal have vist sig anvendelig. Specielt har optiske pincetter vist sig fænomenele til at afdække kinetik og dynamik af molekylære motorer.



Figur 3. Optiske pincetter fanger og strækker et DNA-molekyle. Øverst ses en skitse af, hvordan et DNA-molekyle er limet fast på en kugle, som manipuleres af en optisk pincet dannet af en enkelt kraftigt fokuseret laserstråle. Når der hives tilstrækkeligt hårdt i DNA-molekylet, begynder brintbindingerne, som holder de to DNA-streng sammen, at brydes (taget fra phys.org/news/2011-05-dna-falls.html). Nederst ses en graf af kraft-versus-afstand, som måles, når man strækker et enkelt DNA-molekyle med optiske pincetter. Grafen består af to dele, i del I strækkes den intakte DNA-streng og i del II begynder brintbindingerne at brydes [9].

En molekylær motor foretager en lineær eller rotationel bevægelse, mens den bruger energi, præcist som en makroskopisk motor. Polymerasen, som bevæger sig langs DNA, mens den transkriberer informationen i DNA til en RNA-kopi, er et eksempel på en molekylær motor. Ved hjælp af optiske pincetter fandt man ud af, at Polymerasen bevæger sig skridtvis, et basepar ad gangen, med en typisk hastighed på 5–10 nm/sekund,

og den er i stand til at udøve kræfter op til ca. 25 pN [7]. Termiske fluktuationer har stor betydning på nanometer-skala ved fysiologiske temperaturer; potentialet fra en optisk pincet er større end $k_B T$ og således større end typiske termiske molekylære fluktuationer, og en nødvendighed for at studere biologiske molekyler på enkeltmolekyle-skala er netop, at man kan holde dem i ro i forhold til termiske fluktuationer, hvilket præcist er muligt med en optisk pincet.

En anden klasse af studier, som optiske pincetter har været meget succesfulde til, er studiet af de mekaniske egenskaber af enkelte molekyler, som fx RNA og DNA. For at kunne strække, bøje eller twist RNA og DNA er det nødvendigt at sætte "håndtag" på molekylerne i form af mikroskopiske refraktive partikler, som de optiske pincetter kan holde fast i, se figur 3 [8]. Ud over at forstå DNAs elastiske egenskaber, så er det også blevet vist, at DNA faktisk twister, når det strækkes, hvilket er vigtigt at tage med i matematisk modellering af DNAs mekaniske egenskaber, samt at hvis man "overstrækker" DNA, så kan man mekanisk brække de brintbindinger, som holder de to strenge sammen, se figur 3. Man kan måske spørge sig selv, om de mekaniske egenskaber af DNA og RNA er vigtige, eller om det kun er skøre fysikere med et nyt instrument i hånden, som kan finde på at strække, bøje og rotere DNA og RNA? Men faktum er, at de molekylære motorer, som arbejder på RNA og DNA, præcist strækker, bøjer og roterer DNA og RNA, mens der foretages processer, som er absolut livsnødvendige, og dermed er disse studier yderst relevante.

I Danmark blev den første optiske pincet opbygget på Niels Bohr Institutet i 1999. Denne pincet var baseret på en enkelt nær-infrarød laser og blev specialiseret til at kunne foretage kvantitative målinger på biologiske systemer. Hurtigt herefter blev der på Risø bygget en optisk pincet, som var baseret på en grøn laser, og som havde den egenskab, at laserstrålen deltes op i flere individuelle stråler, og dermed kunne flere partikler manipuleres samtidigt [10]. Begge typer af opstillinger er siden blevet meget udbredte og bruges i biologiske sammenhænge, men også i form af robotter, der kan anvendes på ekstrem lille skala.

En unik egenskab ved optiske pincetter er, at de er de eneste nanoredskaber, som er i stand til at foretage kvantitative målinger inde i levende celler, og sågar inden i levende organismer, uden at forårsage fysiologisk skade på de biologiske systemer. På Niels Bohr Institutet specialiserede vi os i præcist at udnytte denne egenskab af optiske pincetter, og har fx undersøgt dynamikken af enkelte molekyler i bakteriemembraner og af organeller i eucaryote celler [11]. Specielt er pincetten også anvendelig til at karakterisere de mekaniske egenskaber inden i celler, og de nyeste resultater viser, hvordan cellers mekaniske egenskaber har betydning fx for stamcellers differentiering, samt for bevægelsen og modning af organer i et foster.

Optiske pincetter kan fange ganske små metalliske nanopartikler, med diameter ned til ca. 10 nm [12]. Sådanne nanopartikler har ofte en resonans og dermed en øget absorption af lys i et bestemt bølglængdeområde.

Hvis størrelsen af nanopartiklen vælges korrekt, vil en væsentlig del af lyset fra den optiske pincet absorberes af partiklen og frigives i form af varme, hvilket varmer partiklen og omgivelserne gevaldigt op. Hvis nanopartiklerne vælges, så de opvarmes af en infrarød laser, som kan trænge dybt i biologisk væv, kan denne fototermiske effekt anvendes til at minimere tumorer. I praksis gøres dette ved at levere nanopartiklerne i blodbanen på patienten, hvorefter de automatisk finder vej til tumoren, hvor de så bestråles udefra af en nær-infrarød laser. Denne nye type terapi har vist sig effektiv i mus [13] og står nu på spring til at videreudvikles til mennesker. Således kan man sige, at optiske pincetter også ligger til grund for udviklingen af nye terapier mod cancer.

Optiske pincetter har vist sig fænomenale til at afdække fundamentale fysiske egenskaber af biologiske molekyler og har endvidere fundet mange andre anvendelser, fx som mikrorobotter og som basis for terapier. Af disse årsager er Arthur Ashkin ofte blevet indstillet til Nobelprisen, og nu er det endeligt lykkedes, han er 96 år gammel, og heldigvis får han denne ære, mens han endnu er iblandt os – det er utroligt velfortjent.

Nobelprisen i Fysik 2018 blev ligeligt delt mellem opfindelsen af optiske pincetter (Arthur Ashkin) og generationen af højintensitets ultrakorte pulser (Gérard Mourou og Donna Strickland). At denne artikel primært handler om optiske pincetter skyldes alene forfatterens nære forhold til denne teknik, den anden halvdel af Nobelprisen er givet til en mindst lige så imponerende og anvendelig opfindelse og er omtalt i artiklen i dette nummer af KVANT af Peter Uhd Jepsen.

Litteratur

- [1] A. Einstein (1917) "Zur Quantentheorie der Strahlung", *Physikalische Zeitschrift*, bind 18, side 121–128.
- [2] A. Ashkin (1970) "Acceleration and trapping of particles by radiation pressure", *Phys. Rev. Lett.*, bind 24, side 156.
- [3] A. Ashkin og J. M. Dziedzic (1971) "Optical levitation by radiation pressure", *Appl. Phys. Lett.*, bind 19, side 283.
- [4] A. Ashkin, J. M. Dziedzic, J. E. Bjorkholm og S. Chu (1986) "Observation of a single-beam gradient force optical trap for dielectric particles", *Opt. Lett.*, bind 11, side 288.
- [5] A. Ashkin og J. M. Dziedzic (1987) "Optical trapping and manipulation of viruses and bacteria", *Science*, bind 235, side 1517.
- [6] A. Ashkin, K. Schütze, J. M. Dziedzic, U. Euteneuer og M. Schliwa (1990) "Force generation of organelle transport measured in vivo by an infrared laser trap", *Nature*, bind 348, side 346.
- [7] M. D. Wang, M. J. Schnitzer, H. Yin, R. Landick, J. Gelles og S. M. Block (1998) "Force and Velocity Measured for Single Molecules of RNA Polymerase", *Science*, bind 282, side 902.

- [8] M. D. Wang, H. Yin, R. Landick, J. Gelles og S. M. Block (1997) "Stretching DNA with optical tweezers", *Biophys. J.*, bind 72, side 1335.
- [9] P. Gross, N. Laurens, L. B. Oddershede, U. Bockelmann, E. J. G. Peterman og G. J. L. Wuite (2011) "Quantifying how DNA stretches, melts and changes twist under tension", *Nature Physics*, bind 7, side 731–736.
- [10] R.L. Eriksen, P. C. Mogensen og J. Glückstad (2002) "Multiple-beam optical tweezers generated by the generalized phase-contrast method", *Optics Letters*, bind 27, side 267–269.
- [11] I. M. Tolic-Nørrelykke, E.-L. Munteanu, G. Thon, L. Oddershede og K. Berg-Sørensen (2004) "Anomalous diffusion in living yeast cells", *Physical Review Letters*, bind 93, side 078102.
- [12] P. M. Hansen, V. K. Bhatia, N. Harrit og L. Oddershede (2005) "Expanding the optical trapping range of gold nanoparticles", *Nano Letters*, bind 5, side 1937–1942.
- [13] J. Tranekjaer Joergensen, K. Norregaard, P. Tian, P. M. Bendix, A. Kjaer og L. B. Oddershede (2016) "Single Particle and PET-based platform for identifying optimal plasmonic nanoheaters for photothermal cancer therapy", *Scientific Reports*, bind 6, side 30076-(1-10).



Lene B. Oddershede er leder af Grundforskningscentret StemPhys og professor ved Niels Bohr Institutet, Københavns Universitet.

Foreningsnyt – kommende foredrag

Dato	Tid	Foredragstitel	Foredragsholder	Forening
Januar				
21/1	19.15	Solar activity and cosmic rays	Heidi Korhonen	AS (Kbh)
28/1	19.15	Solar activity and cosmic rays	Heidi Korhonen	AS (Aarh)
28/1	19.30	Udforskningen af Mars – to nye missioner	Morten Bo Madsen	SNU
Februar				
18/2	19.15	ICECUBE	Morten Ankersen Medici	AS (Kbh)
25/2	19.15	ICECUBE	Morten Ankersen Medici	AS (Aarh)
25/2	19.30	Kepler-missionen: Stjernesang og planetdans	Jørgen Christensen-Dalsgaard	SNU
Marts				
11/3	19.15	Kosmiske stråler	Jens Olaf Pepke Pedersen	AS (Kbh)
18/3	19.15	Kosmiske stråler	Jens Olaf Pepke Pedersen	AS (Aarh)
18/3	19.30	ASIM – Jagten på de magiske lyn	Per Lundahl Thomsen	SNU
April				
1/4	19.15	Miyake-begivenheder	Christoffer Karoff	AS (Kbh)
8/4	19.15	Miyake-begivenheder	Christoffer Karoff	AS (Aarh)
8/4	19.30	Vores nye Jupiter som observeret fra Juno Efter foredraget afholdes generalforsamling	John Leif Jørgensen	SNU
29/4	19.15	Den kosmiske baggrundsstråling	Michael J.D. Linden-Vørnle	AS (Kbh)
30/4	15.00	Virksomhedsbesøg på Terma	(Kun for medlemmer af SNU)	
Maj				
6/5	19.15	Den kosmiske baggrundsstråling	Michael J.D. Linden-Vørnle	AS (Aarh)
6/5	19.30	Biologi i rummet	Christina Toldbo	SNU
27-28/5		Dansk Fysisk Selskabs Årsmøde Fænø Sund		DFS
Juni				
30/6		Asteroidedag	Tid og sted oplyses senere	SNU

Wieth-Knudsen Observatoriet, Margot Nyholms Vej 19, 3220 Tisvildeleje, har åbent den anden og den sidste lørdag i hver måned. I januar, februar og marts er der åbent fra kl. 21-23, i april fra kl. 22-24 og i maj, juni og juli fra kl. 23-24.

AS (Kbh): Astron. Selskab (Kbh), Aud. 2, H.C. Ørsted Institutet, Universitetsparken 5, 2100 København Ø (astronomisk.dk).
AS (Aarh): Astron. Selskab (Aarh), Matematisk Institut, AU, Ny Munkegade 118, Bygn. 1530, Aud.F/G122, 8000 Aarhus C.
SNU: Aud. 1, H.C. Ørsted Institutet, Universitetsparken 5, 2100 København Ø (naturvidenskab.net, facebook.com/SNU1824).
DFS: dfs.nbi.dk