

单分子探测与操纵

Single Molecular Detecting and Manipulating

李民乾

(中国科学院上海原子核研究所, 研究员 上海 201800)

一、纳米科技的新热点

美国《时代》周刊调查了对 21 世纪最为重要的十大关键科技, 纳米科技是其中之一。纳米科技是在 0.1~100 纳米尺度上研究和应用原子、分子现象及其结构信息的一门多学科交叉的基础研究与应用开发紧密联系的高新科技。

1990 年 IBM 实验室在低温下利用扫描隧道显微镜 (STM) 将 35 个氙原子拼写了 IBM 商标, 实现了人类直接操纵原子的幻想, 由此诞生了纳米科学技术。此后在室温下在单晶硅表面也实现了单个原子的拾取和填充。通过单原子的操纵拼写“91 peace”、“Nanoworld”等字样, 甚至构建了单原子的开关。总之自 1990 年起的几年内单单在美国、日本就有六个以上实验室在低温乃至常温下实现了多种形式的单原子操纵。我国中科院北京真空物理实验室也做了类似的实验, 加入了原子级操纵的行列。正是在这个基础上, 纳米科技引起了人们广泛的兴趣和关注。如今单原子操纵已不如初期那样激动人心, 显得相对沉寂平静。但这并不意味着没有进展, 而是由基础研究转向了应用研究, 在保密中竞争。例如日本的“原子工艺”计划在完成初期研究后即已转向应用开发阶段, 由日本各大公司 R&D 部唱主角, 外国学者就不得参加了。当前纳米科技的前沿已转向单个分子的探测和操纵以及人工合成等分子的纳米技术。突出的例子是日本实施“原子”工艺后, 又由日本国立尖端交叉学科研究所 (NAIR) 埃级 (Å) 技术联谊会 (ATP) 联合提出了一项《原子与分子精确操纵》^[1] 的计划, 旨在发展不仅对单原子而且对单分子能在材料表面或三维空间内进行精确观测与操纵的技术。这项基础研究除了它本身的科学价值和增进了人们对生命现象的理解外, 还对新材料、团簇 (Cluster) 化学、纳电子学和包括新药设计在内的生物技术等实用方面均具有基

本的和普遍的重要性。当人们还在津津乐道单原子操纵的时候, 实际上已开始冷静思考将单原子与单分子操纵联系起来的问题了。很快, 单分子, 特别是单个生物大分子的操纵就进入了基础研究的前沿, 并置于高新科技菜单的前列。今年七月在美国召开的 STM'95 国际会议上的大会邀请报告中就有三篇直接涉及到单分子操纵的课题。

单分子操纵比单原子操纵要复杂, 不是单靠物理方法就可以解决的。它涉及化学键等化学问题和分子识别与特异结合等生化、生物学问题。因此它是个典型的以物理学为基础的多学科交叉的研究领域。

二、单分子探测

1. 单分子探测与识别是痕量分析的最高境界, 也是开展单分子操纵的前提。从前期待着对单个吸附的分子进行局域的实验。我们知道, 隧道电子激发的非弹性过程例如光子发射过程携带着分子系统的信息。它们虽不能以常规 STM 加以观察, 但是可以通过探测探针——样品区的光发射来加以研究。这样利用 STM 作为亚纳米的激发源, 开创了结合 STM 高空间分辨率和带有原子、分子独特信息的光学技术的新方法, 即扫描隧道光发射显微学。伯恩特 (R. Berndt) 报导了可分辨单个 C_{60} 分子的光发射成像 (见图 1), 这个在超高真空和低温 (50K) 下进行的实验探测了沉积在清洁的 Au(110) 表面的 C_{60} 单分子层的表现拓扑结构图和光发射图, 清晰地显示了 C_{60} 空间位置和光子强度的相关性。这种结合 STM 和光谱学的新方法可明确鉴定单个分子。

2. 最近的进展还将这种光发射图像的空间分辨率提高到了原子级^[2], 能够显示 Au(110) 表面 8.16 埃的周期结构。这种隧道电子激发的光子发射现象在应用 STM 进行单分子探测和操纵中都将起重要作用。

3. 单个生物大分子的 STM/AFM 成像, 是单分子探测的一个重要技术。特别是 AFM 能在近自然条件下对单个生物大分子进行稳定的成像。封二图 1 即是质粒 DNA 以及与限制性内切酶作用后的 AFM 图像。

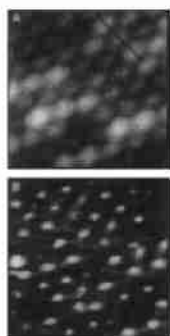


图 1 单分子(C₆₀)的扫描隧道显微镜图(A)和光发射图(B)。图(A)黑线部分即为三个独立的 C₆₀分子。

(From R. Berndt et al., Science, 1993, 262, 1425)

4. 近场荧光显微术是探测单个生物大分子的新手段, 它将可标记生物大分子的荧光技术和大大改进了空间分辨率的近场光学技术结合了起来。封二图 2 为单个生物大分子的近场荧光显微探测实例。

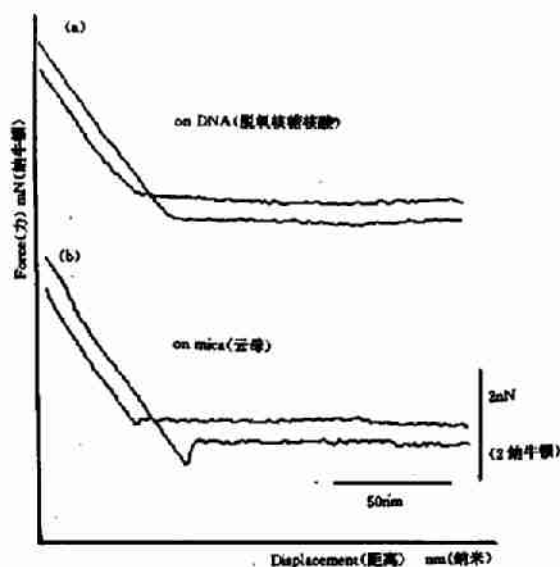


图 2 反应生物大分子间作用力的作用力曲线,

a) 探针与 DNA 的作用力曲线, b) 探针与云母的作用力曲线

(From H. Hansma, STM'95, Snowmass Village, USA, July 1995)

5. 在单分子探测中不仅对静态结构, 而且对单分子动态信息更感兴趣。应用 AFM 特别是液体下工作的 AFM 可对单个蛋白质的运动进行探测。监

测单个生物大分子特殊位点高度的动态变化可以反应云母上单分子层酶的活性。系列的 AFM 图像反应了蛋白质的运动状态。这种单分子探测技术提供了研究单分子酶学的可能性。

6. 除了成像探测外, 还有一类非成像探测技术。例如直接测量分子间或分子内部相互作用的力。利用 AFM 测得的作用力曲线(force curves)可以探测 DNA 碱基间、生物素与抗生物素蛋白甚至细胞表面粘着的蛋白多糖之间的相互作用力。图 2 即为通过 AFM 作用力曲线测量分子间相互作用力的典型例子。结果显示核酸碱基对之间的作用力为 $0.5 \sim 2 \text{ nN}$ (纳牛顿), 而单个生物素与抗生物素蛋白之间结合力为 $160 \pm 20 \text{ pN}$ (皮牛顿)。

这类分子间或分子内部作用力的测量开创了单分子探测的新天地。

三、单分子操纵

纳米科技的本质是不仅在纳米尺度上对原子、分子世界进行直接观察, 而且进行直接改造。这里的直接改造即指直接操纵和人工制备。单分子的人工制备将在下一节内叙述。下面介绍单分子操纵的现代进展。

前几年美国加州 IBM 的 Almaden 研究中心的科学家们应用 STM 的针尖已能将单个小分子(CO 分子)在表面上精确排布成分子小人。这无疑开创了单分子操纵的先例。最近一、二年来单分子操纵已由小分子扩展至大分子, 乃至生物大分子, 在更广阔的范围内, 以更多样的方式展开着。先前从事单原子操纵的学者也以认真的态度筹划着单个苯环分子的操纵。对 DNA 分子的操纵总是引人注目, 物理学家们早已应用 AFM 对 DNA 链上的任意位点进行了原子力切割(Force Cutting)。通过样品衬底的特殊处理和水与 DNA 分子的相互作用可方便地将 DNA 分子链拉直(alignment), 这对精细的基因图谱和 DNA 物理测序都是至关重要的。这一关键分子操纵技术在美国和我国实验室内都已建立。封二图 3 即是作者实验室内对被拉直的 DNA 链的 AFM 成像, 广义地讲单分子操纵也可包括分子体系的纳米切割。封二图 4 显示了利用扫描探针对于多支染色体进行的纳米切割^[1]。

在多学科科学者的共同参与下单个生物大分子的操纵也提到议事日程上来了。基本思想是利用针尖与样品的相互作用来实现。对原子级平整样品衬底(例如云母或硅单晶)覆盖以金属层(例如 Au), 通过处理过的金表面氢硫键(SH 键)的化学作用可与生物大分子结合(见图 3 下部)。另一方面对探针(Tip)也可进行生物学的改性, 使探针顶端结合以抗体、生物素、蛋白质、核酸等生物分子(见图 3 上

部)。当 STM/AFM 探针扫描样品表面时,由于针尖—样品之间的配体—受体、抗原—抗体、生物素—抗生物素蛋白和碱基配对之间的相互作用;或通过分子识别,例如酶对 DNA 的特异结合(Specific Binding),可实现对单个生物大分子的操纵,或构建超分子。当然这些操纵还受环境温度、湿度、PH 值和离子浓度的影响。另外,利用 AFM 可移动纳米颗粒;激光镊子则可在三维空间内操纵微粒子。这些均可作为单分子操纵的辅助手段。

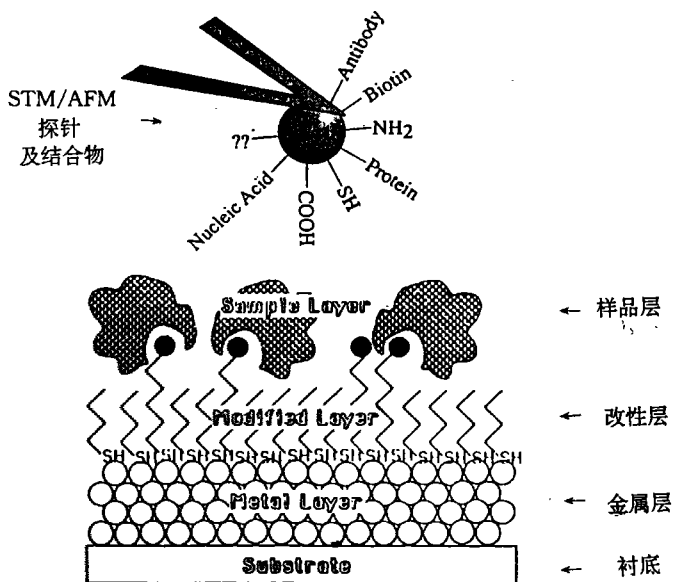


图 3 单个生物大分子的操纵模式

单个生物大分子的识别与操纵有助于鉴定调节基因的分子机构(转录因子组合)。而新药物的开发者会利用这些信息来设计出战胜癌症、心脏病、艾滋病和老年性痴呆症的理想药物。这些药剂是否会很快成功,尚无法推测,但未来各种模式的基因治疗将会得益于今天我们对单分子特别是单个生物大分子的识别与操纵的基础性研究则是可以肯定的。

四、人造“分子”——分子的纳米技术

这里所谓人造“分子”是广义的,是指通过在纳米尺度上对单原子、单分子的操纵来构建自然界不存在的有特定功能的单个分子或分子构件,故称为分子的纳米技术。另外,这类人造单分子往往还含有自组装和自复制的特性。

本期封面图即展示了一个典型的人造单“分子”——量子栅。在铜表面上用 STM 精心排布一个个铁原子(蓝色的锥状体),构成了一个量子栅(蓝

色的圈),它具有特殊的电子态分布,红色的波浪即代表这个人造单分子(量子栅)的局域电子密度分布。

DNA 分子在人造分子中有特殊的应用。两位欧洲研究者已能在平整的表面上使 DNA 生长为精确的可控制的模式。通过 DNA 的发夹结构(“hairpin” loop)和指定的 DNA 序列的合成可以构建任何网络模式。其线宽仅为 1 或 2 个纳米,取决于单链还是双链 DNA。通过这类 DNA 人造分子的帮助有可能使集成电路降至比目前水平小得多的尺度。

一些蛋白质、核酸碱基和有机分子通过 L—B 膜技术可自组装为二维单分子层。这些技术除了有其它实用价值外,对单分子探测和操纵本身也是十分有用的。

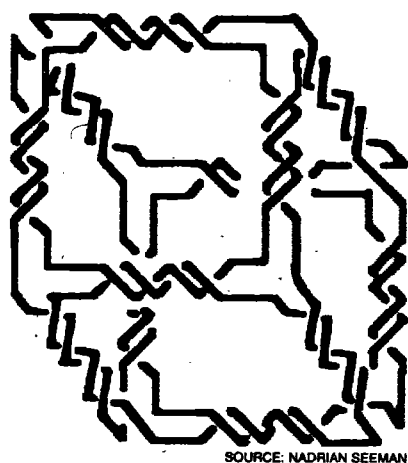


图 4 具有自复制功能的 DNA 立方体分子。

(From Nadrian Seeman, Science, 1308, Nov. 1991)

通过特殊的 DNA 序列设计,可形成具有复制功能的 DNA 立方体(见图 4)。由于 DNA 可方便地与许多生物大分子结合,这种 DNA 立方体作为人造单分子的基本构件(砖块)是十分理想的,更何况它可以复制,不愁原材料的缺乏。

基于对调节基因的分子结构的新认识,可设计新的药物分子,实现对基因调控的表达,因而可能制造出治疗癌症、心脏病等基因分子病的理想药物。

人造单分子中还有一类称之为团簇化学(Cluster Chemistry),包含 10~1 000 个原子的团簇(小球或小管)分子可具有非凡的特性。 C_{60} 即是典型例子,若在 C_{60} 球中嵌入碱性金属原子,则可构成目前最佳的有机超导体。可以预见今后这类人造单分子将层出不穷,可谓前途无量。

人造分子构件中的最后一类是完全根据计算机程序设计将一个个原子“堆积”起来的。这类产品的性质完全取决于这些一个个原子是怎么组织起

来的,正如在自然界中,同样是碳原子,可形成普通石墨也可形成金刚钻。我们可重新安排石墨中的碳原子构建金刚钻。倘若我们安排碳原子如图5所示,则就人造了一个纳米级的碳原子轴承。

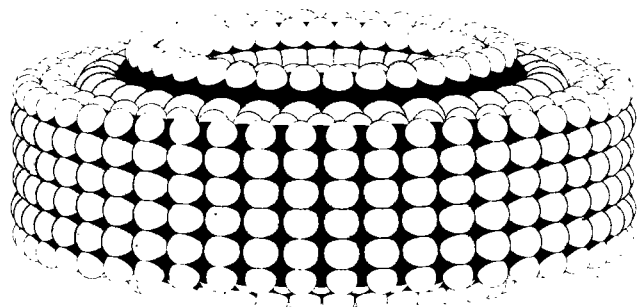


图5 人造分子构件——碳原子轴承

(From The Institute for Molecular Manufacturing,
Palo Alto, CA 94301, USA)

五、展望和结语

传统的机械、微电子部件制造方法从分子水平上看是非常粗糙的。车、刨、铣甚至精细的刻蚀等均是在统计的意义上对包含巨大的原子数的物质团块进行加工。未来在对单原子、单分子探测和操纵基础上发展起来的“分子制造技术(Molecular Manufacturing)”将是革命性的,它至少具有如下特点:精确的纳米定位控制,使每一个单原子、单分子都能置于正确的位置上;按照物理和化学定律制备几乎任何合理的结构;制造费用要大大低于目前采用

的原材料加工方式。

由于这种分子制造技术往往具有自复制(Self-Replication)的特性,因此大量复制的造价十分低廉,相应地也几乎没有环境污染,并且是节能型的。

虽然纳米技术这个词现在已经逐渐变得普通,在报刊、电视中频频出现。但操纵单个原子、分子的概念毕竟还是相当新的,仍然需要一个逐步显示和被了解的过程,这也是纳米科技工作者面向科技界和广大公众的一项任务。

人们预料,在不远的将来最有可能实现的分子纳米技术将是超高密度的信息存储器、量子光电器件、纳米功能材料、自组装高分子薄膜材料、分子识别型的新药物和基于单分子操纵的微观基因工程。很明显,这将对21世纪的信息科学和生命科学产生深远的影响。谁掌握了这些新的纳米技术,谁就会在未来的信息社会的经济竞争中占优势。今后科技上落后,在经济上就要被动无力、易受制于人。因此在制定“九五”和十五年长远科技发展规划的时候,要有点超前意识,在事关21世纪关键技术的纳米科技方面,势应认真布几个棋,以便有朝一日纳米科技进入实用阶段时,中国在这个高新科技领域内也能占有一席之地。

参考文献:

- [1] Project for observing and manipulating atoms or molecules, JETRO, Oct. 1994, P. 9—P. 10
 - [2] R. Berndt et al., Physical Review Letters, 74, NO. 1, 102 (1995)
 - [3] D. M. Jondle, Chromosome Res., 3, 239—244 (1995)
- (责任编辑 蔡德诚)

(上接第27页)

位于长江左岸(北岸),徐六泾对岸下方,上游南通河段的宽度一般为10~15公里,到这里束狭至5.8公里,水流速度增大,加上上游通州沙东水道主流顶冲点已下移到江心沙岸段,因而这里无淤积之虑,这对运河口的开挖是有利的。但为了稳定长江河势,为了增加开挖后的运河口门的稳定性,应在适当部位及时地采取护岸措施。

(2)吕泗港小庙洪为一良好的入海通道。水下沙洲将小庙洪水道分为南北两支,南支较深,水深10米的条带延伸约30公里。而且,NW—SE向的潮流同水道的深泓线基本一致。在各种因素的综合作用下,使小庙洪水道平面移动较小,航深可以保证并略有增加,35 000吨级海轮每天可以进出该水道,5万吨级海轮乘大潮也可进港。如要保证5万吨级海轮每天能乘潮进港或开辟10万吨级航道,则需适当开挖部分浅滩,开挖后航道的回淤量不大。

(3)开辟江心沙—吕泗港运河在技术上是可行

的。拟开的江心沙—吕泗港运河经过的启东、海门地区,大小运河纵横交织。通吕(南通至吕泗)运河开挖以来通航状况良好,为本方案提供了一些佐证。当然,江心沙—吕泗港运河作为入海深水航道,深度比通吕运河等大得多,都达到10米以上。而巴拿马运河水深14.3米,可通行4~4.5万吨级海轮;苏伊士运河平均水深15米,可通行8万吨级巨轮,都是开辟深水运河航道的成功例子。

此外,吕泗港海滩也比较稳定,特别是大洋港一带的海滩变化很小;茅家港以东的海滩上部也较稳定;东灶港以西的海滩相对稳定,略有冲刷。这为从陆上至小庙洪水道的海滩运河段的开挖提供了有利的条件。

江心沙—吕泗港入海深水运河航道开通后,万吨级海轮避开了白茆沙浅滩和拦门沙浅滩,可从南京直开黄海海域。

(责任编辑 冷远猷)