

OPTIKAI CSIPESZEK

A 2018. évi fizikai Nobel-díj másik fele*

Ormos Pál

MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biofizikai Intézet

Az *Arthur Ashkin* által feltalált optikai csipeszek mikroszkopikus részecskéket képesek megragadni lézernyaláb „ujjaikkal”. Az alkalmazás a fény mechanikai hatásán alapul. *Johannes Keplernek* már 1619-ben feltűnt, hogy az üstökösök csóvjaja a Nappal ellentétes irányba mutat, és úgy vélte, ez a fény nyomása miatt van így. Ez volt a fény mechanikai hatásának első felvetése. Az elektromágnesség Maxwell-féle elmélete azután megmagyarázta, hogy az elektromágneses sugárzás valóban nyomást fejt ki, és pontosan megadta nagyságát is – ez 1873-ban történt. Ekkor természetesen az is látszott, hogy e hatás termikus fényforrásokból származó fénnel makroszkopikus testekre nagyon kicsiny, igazi gyakorlati jelentősége nincsen. Persze ez az érdekes jelenség ettől még izgatta a fizikusokat, és 1900-ban *Pjotr Lebegyev* orosz fizikus kísérletileg mutatta ki a hatást. Ezután megnyugodott a világ, a fény nyomása a mindennapokban jelentéktelen, és kétségtelen érdekessége a tudományos fantasztikum világába zárta. Gyerekkoromban, az ötvenes-hatvanas években gyakran lehetett fotonrakétákról olvasni, amelyek a hajtóerőt fény kibocsátásával nyernék, és velük – tekintve, hogy a hajtóanyag kiáramlása fénysebességgel történik – akár fénysebességhez közeli sebesség is elérhető lenne. A lézerek megjelenése azután nagy változást eredményezett e területen – is. Ezek az újfajta fényforrások „tankönyvi”, valóban a diffrakció által limitált nyalábokat képesek produkálni, és a fény hullámhosszával összemérhető méretű területre fókuszálhatók. Egy ilyen mikroszkopikus méretű test tömege nagyon kicsiny, ezért most már a Maxwell-elmélet által megadott rá ható erő alkalmas a piciny test mechanikai manipulációjára, akár csapdázására. A jelenséget a 2018-as fizikai Nobel-díjjal kitüntetett Arthur Ashkin, a Bell Laboratórium kutatója mutatta ki először. Nevéhez fűződik az optikai manipuláció szinte minden fontos ágának leírása, első megvalósítása.

* A díj egyik feléről múlt havi számunkban közöltünk cikket.



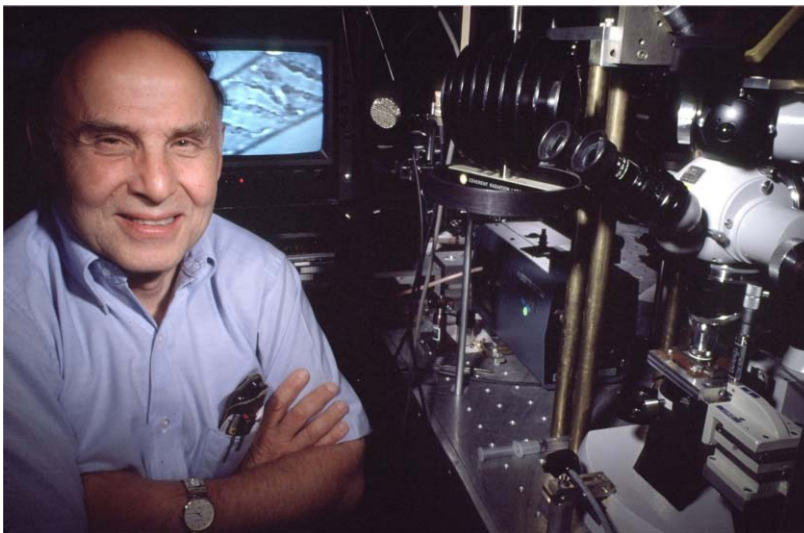
Ormos Pál 1975-ben végzett fizikusként a szegedi József Attila Tudományegyetemen. Biofizikus kutató, az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biofizikai Intézetének kutatóprofesszora. 2010 és 2017 között a kutatóközpont főigazgatója volt. 1998-ban választották az MTA levelező tagjává, 2004 óta az MTA rendes tagja. Kutatási területe a fehérjék szerkezet-működés kapcsolata, a biológiai energiaátalakítás, illetve az optikai manipuláció fejlesztése és biológiai alkalmazása.

Ashkin 1922-ben született Brooklynban. Édesapja Ogycszából származott, édesanyja pedig Galícia Osztrák–Magyar Monarchiához tartozó részéből került Amerikába. Az alapképzést a Columbia Egyetemen kapta, a PhD-t a Cornell Egyetemen szerezte 1952-ben. Ezután a Bell Laboratóriumba került, és aktív életét ott töltötte. Kezdetben mikrohullámokkal foglalkozott, a lézerek megjelenésével pedig az új terület kötötte le érdeklődését. A lézerek alkalmazásának különböző lehetőségeit tanulmányozta, és így került kapcsolatba a lézerfény-anyag kölcsönhatás részleteivel. Az optikai manipulációhoz vezető első lépés az átlátszó dielektromos részecskék fókuszált fény általi mozgatásának kimutatása volt vízben és levegőben – ezt 1970-ben írta le [1]. A kölcsönhatás alapja az, hogy a környezetétől eltérő törésmutatójú anyaghoz érve a fény impulzusa – a törése, illetve a felületi részleges reflexiója során – megváltozik. A fényvel kölcsönható részecskék alapvetően a fény terjedésének irányában mozognak. Azt is megmutatta, hogy a terjedési irányba mutató úgynevezett szórási erőn kívül a fényintenzitás gradienseinek irányában (a környezeténél nagyobb törésmutatójú anyagú test esetében a nagyobb intenzitás fele mutató) egy gradienserőnek nevezett erő is fellép, amely a nyalábban tartja a részecskéket – hiszen a nyaláb intenzitása a tengely fele nő. Ebben az 1970-es, forradalmi közleményben azt is megmutatta, hogy egymással szemben haladó, fókuszált nyalábokkal a részecskék háromdimenziós csapdázása is elérhető. A csapdázás technikájában fontos mérföldkő az egy gyűjtőlencsével történő megvalósítás. Nyilvánvaló ugyanis, hogy fókuszálás esetén az intenzitás a fókuszban a legnagyobb, a gradienserő minden irányból ide mutat. Elegendően nagy numerikus apertúrájú mikroszkópjelentékekkel olyan fókuszot lehet létrehozni, amelyben a gradienserő meghaladja a szóró erő nagyságát, vagyis csapdázás érhető el. Ezt 1986-ban közölték [2]. Jelenleg ez a kivétel a legszélesebb körben használt elrendezés – bár más megoldásoknak, például az eredeti, két, szembeirányított nyalábbal megvalósított csapdának is van létjogosultsága.

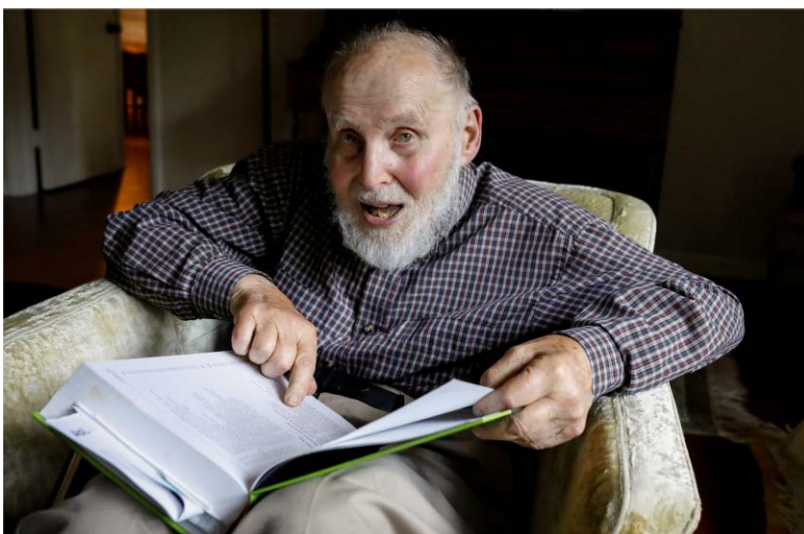
Bármennyire is elbűvölő a fényvel elért mechanikai manipuláció jelensége, fizikai alapja tulajdonképpen nagyon egyszerű. Ebből fakad a történet egyik érdekessége is: amikor Ashkin elkészítette az 1970-es közlemény kéziratát, az volt a szokás a Bell Laboratóriumban, hogy be kell mutatni, és ki kell kérni a kutatóközösség véleményét. A közösség első véleménye pedig az volt, hogy az anyag nem tartalmaz új fizikát, ezért a cikk megjelentetése nem indokolt. Nagy szerencse, hogy nem így alakultak a dolgok.

Fizikus lévén Ashkin érdeklődése először fizikai alkalmazások felé fordult. Igen hamar felvetette két rendkívül fontos fizikai alkalmazás lehetőségét: 1978-ban arról írt, hogy a lézer fénynyomása alkalmas atomok csapdázására, valamint direkt hűtésére is, állítván, hogy lézeres hűtéssel mikrokelvin körüli hőmérséklet érhető el [3]. 1979-ben tovább részletezte a rezonáns hűtés technikáját [4]. E hatás azon az ötleten alapul, hogy a csapdázó fény és a csapdázott atom rezonáns kölcsönhatását a részecske hőmozgása modulálja a Doppler-effektus révén, így több irányú csapdák frekvenciájának (hullámhosszának) megfelelő hangolásával elérhető, hogy a különböző irányból jövő fénynyalábok mind lassítsák a csapdázott atomot, vagyis hőmérsékletének csökkenését eredményezzék. E korai, atom- és molekulafizikára vonatkozó alkalmazások furcsa módon nem szerepeltek a jelen Nobel-díj indoklásában. Ennek az a valószínű oka, hogy a két említett alkalmazásnak (lézeres hűtés, illetve atomcsapdázás) két korábbi fizikai Nobel-díjban már kulcsszerepe volt. Az 1997-es fizikai Nobel-díjat *S. Chu*, *C. Cohen-Tannoudji* és *W. D. Phillips* kapták a lézeres atomcsapdázás és -hűtés megvalósításáért. A lézeres hűtéssel sikerült egy mikrokelvinnél alacsonyabb hőmérsékletet elérni. Közülük Steven Chu korábban Arthur Ashkin munkatársa volt a Bell Laboratóriumban, nála ismerkedett meg az optikai csapdázással. Nem sokkal később, 2001-ben szintén rokon munkát jutalmaztak Nobel-díjjal: *E. A. Cornell*, *W. Ketterle* és *C. E. Wieman* érdemelték ki, döntően a Bose–Einstein-kondenzátum létrehozásáért – e kísérletekben is meghatározó volt a lézeres csapdázás és hűtés. E két említett korábbi Nobel-díj Arthur Ashkin „találmányán” alapult, ráadásul Ashkin írt is az ilyen irányú kísérletekről. Ki kell emelni, hogy az említett 1970-es, illetve 1978-as kulcsfontosságú közleményeket Arthur Ashkin egyedül jegyezte. A szakterület általános véleménye szerint neki is – akár mind a két esetben – a kitüntetettek között kellett volna szerepelnie.

Azt lehet mondani, hogy a jelenlegi díj mintegy a korábbi mellőzések kárpótlása is – mindenesetre az ideai Nobel-díj rá vonatkozó részében az indoklás a biológiai alkalmazásokat hangsúlyozza. Szerencsére az optikai csapdázás olyan nagy horderejű felfedezés, olyan széles körben alkalmazható különleges hatékonysággal, hogy a jelek szerint egy harmadik fizikai Nobel-díjat is generált. Ezek alapján a biológiai alkalmazás is Arthur Ashkin nevéhez kötődik: ő ismerte fel



Arthur Ashkin aktív korában,



illetve kitüntetésekor.

először, hogy biológiai mikrorészecskék is csapdázhatók fényvel. Először mikronnál kisebb méretű biológiai részecskéket, vírusokat próbáltak csapdázni [5]. A kicsiny (300 nm hosszú és 20 nm átmérőjű henger alakú) dohánymozzaik-vírusok csapdázása néhány száz mW teljesítményt igényelt. A kísérletek közben derült ki, hogy (a vizes minták befertőződése nyomán a felszaporodott baktériumoknak „köszönhetően” – mert egy fizikus nem szívesen kísérletezik steril körülmények között) baktériumok is közvetlenül csapdázhatók ily módon, ehhez ráadásul – a nagyobb, mikrométeres méretük miatt – jóval kisebb, néhány mW teljesítmény is elegendőnek bizonyult.

A következő időkből nyilvánvalóvá vált, hogy a biológiában is rendkívül széles körben használható az eljárás. E ténynek számos oka van: a sejtek, baktériumok mikronos méretűek, ez éppen a látható fény hullámhosszának mérettartománya. A lézercsipesz egyszerűen létrehozható: egy nem túl nagy teljesítményű lézer (néhány 10 mW is elég), és egy jó minőségű, nagy numerikus apertúrájú mikroszkópobjektív a mi-

nimális szükséglet. E tételek könnyen elérhetőek, nem drágák. Az optikai csapda kivitelezésének számos útja van: lehet mikroszkópra építeni a csapdázó lézer bevezetésével, de lehet teljesen függetlenül is összeállítani – a kísérlet követelményeinek megfelelő komponensekből. A legegyszerűbb, egy fénysugár által létrehozott optikai csipesz használhatóságát ki lehet terjeszteni: a nyaláb megsokszorozható, több, egymástól függetlenül mozgatható csapda is létrehozható. Mostanában elterjedtek a holografikus optikai csipeszek: ezekben megfelelő optikai elemekkel a csapdázó lézernyaláb fázisfrontját tetszőlegesen be lehet állítani, így a csapda paraméterei sokféleképpen variálhatók. Az optikai csapdával természetesen erőt is ki lehet fejteni, illetve mérni – hiszen a csapda úgy működik, hogy a csapdázott testre a csapda helyétől való kitérésrel arányos, azzal ellentétes irányú erő hat. Szerencsénkre a mW teljesítményű lézerek jó minőségű, de általános objektívvvel körülbelül pN nagyságrendű erők kifejtésére képesek, és értelemszerűen ugyanilyen nagyságú erők mérésére is alkalmasak. Ez az erőtartomány éppen megfelel a vízben úszkáló biológiai mikroorganizmusok csapdázására. Ugyanígy optimálisak a biológiai erő kifejtő rendszerek erejének mérésére, valamint a biológiai makromolekulák, sejtek mechanikai tulajdonságainak jellemzésére is. Az optikai csipesz – természeténél fogva – a hullámhossz mérettartományába eső testek csapdázására optimális. Sokkal kisebb, vagy sokkal nagyobb testek manipulálásához segédeszközöket használnak. Például a biológiai molekulák (fehérjék, DNS-molekulák) túl kicsik a közvetlen optikai manipuláláshoz, e rendszereknél mikrosos műanyaggyöcskákát rögzítenek a molekulákra, és ezeket megragadván, közvetett úton történik a manipuláció. Sejteket bonyolult alakú, fotopolimerizációval előállított és fényel aktivált manipulátorokkal lehet mozgatni. Ki kell emelni még az optikai manipuláció egy jellegzetes sajátosságát: a kísérletek egyes részecskéken folynak, ezért az információk is egyes részecskékre vonatkoznak. Ha a vizsgált rendszer egyforma részecskékből áll, akkor az így nyert átlagos információ felel meg a makroszkopikus mintának. Olyan esetekben viszont, amikor a mintát alkotó molekulák heterogenitásának is szerepe van – és gyakran ez a helyzet –, alapvető többletinformációt is szolgáltat az eljárás. Az egyrészecske-megfigyelés és -jellemzés – köszönhetően a technikai fejlődésnek – az utóbbi idők fejleménye egyéb területeken is, például a mikroszkópiában. A detektálás érzékenysége annyira megnőtt, hogy lehetőség nyílt ilyen eljárások alkalmazására. Nyilvánvaló, hogy az egyrészecske-manipuláció és az egyrészecske-megfigyelés kéz a kézben járnak – hiszen jó látni a manipulált objektumot.

Korábban említettük, hogy elsősorban a környezetükénél nagyobb törésmutatójú, de átlátszó anyagok esetében használható az eljárás. (A teljesség kedvéért meg kell itt jegyezni, hogy fordított esetben is lehet csapdázni, de az eljárás bonyolultabb.) Nagyon fontos, hogy a fény ne nyelődjön el, mert bár az összteljesítmény kicsi, de a fókuszálás miatti teljesítménysűrű-

ség nagyon nagy, és kárt tehet a biológiai anyagban. Olyan hullámhosszúságú lézertényt kell használni, ami nem nyelődik el se a vízben, se a mintában, általában a közeli infravörös tartományban működnek.

Az alábbiakban (a teljesség igénye nélkül) néhány, jellemző, lézercsipesszel végzett kísérletet, illetve általuk elért eredményt – amelyek áttörést hoztak a biológiában – sorolunk fel. Ezekre az eredményekre általában jellemző, hogy más módszerrel nem (vagy csak nagyon nehezen) lehetett volna őket elérni, ugyanakkor igen nagy a jelentőségük a biológiai rendszerek működésének megértésében, így jól illusztrálják a lézercsipesz által kiváltott forradalmat.

DNS-molekulák végeire műanyag golyót rögzítve, azokat manipulátorként használva meghatározták a DNS-polimer mechanikai tulajdonságait: nyújtási, torziós rugalmasságát, a rugalmasság határait, hogyan lehet mechanikai úton fázisátalakulásokat létrehozni, denaturálni stb. [6, 7]. Meghatározták, hogyan kapcsolódik a DNS-re a benne rejlő információt kinyerő, DNS-t építő, javító enzimek [8]. Megmérték, mekkorákat lépnek és milyen erőt képesek kifejteni a DNS polimeráz enzimek. DNS-szekvenciát is sikerült meghatározni a DNS-en lépegető polimeráz mozgásának vizsgálatával [9]. Fehérjék mechanikai tulajdonságait is megmérték, ráadásul fehérjék denaturálását is elérték, ugyanígy mechanikai úton tudták szabályozni a gombolyodást is [10]. Az aktin és miozin a biológiai erő kifejtés molekulái az izmokban. Lézercsipesszel sikerült meghatározni az aktinszálon lépegető miozin lépéseinek nagyságát, az általa kifejtett erőt [11]. Más ilyen erő kifejtő, lépegető fehérjék (dienin, kinezin) mechanikai paramétereit, energiaátalakítási hatásfokát is így sikerült meghatározni [12]. A nem túlságosan régmúlt nagyon érdekes felfedezése, hogy a biológiai mikrovilágban nagyon fontos szerepet töltenek be a forgó biológiai motorok, ilyenek a bakteriális flagellák meghajtói, de az energiaátalakításban szereplő úgynevezett F_0F_1 ATPáz motorok is. Ezek felfedezésében, jellemzésében fontos szerepet játszottak az optikai manipulációs eljárások [13, 14]. Egész sejtek vizsgálatában is érdekes, új lehetőségeket hozott az eljárás: optikai erőket használva, mechanikai tulajdonságaik alapján sikerült rákos sejtek és egészséges sejtek megkülönböztetése, klinikai kidolgozás alatt van például egy szájüregi rákra vonatkozó szűrési eljárás, amely korai detektálást ígér [15].

E felfedező jellegű kísérleteken túl az aktív manipuláció lehetőségei is végtelenek: optikai manipulációval sejtek szétválogatása lehetséges bármilyen mérhető tulajdonságuk szerint. Szövetekben – egyéb úton azonosított – sejteket különíthetünk el lézeres vágással, majd optikai manipulációval szortírozhatunk [16]. Mesterséges megtermékenyítésben is használnak már optikai manipulációt [17].

E példák is világosan mutatják, hogy a lézerek által nyújtott manipulációs eljárás rendkívüli lehetőségeket nyújt a kísérleti biológia területén, már eddig is forradalmi újdonságokkal szolgált, használata egyre terjed, és a jövőben nyilvánvalóan még több ismeretet szerzünk ezen az úton.

Az ismertetést e Nobel-díj különleges voltának említésével zárom. Arthur Ashkin 1922-ben született. 2018-ban, a Nobel-díj odaítélésekor tehát 96 éves volt: ő a valaha kitüntetettek legidősebbike. Ráadásul már 1994 óta nyugdíjas, és bár állítása szerint azóta is folyamatosan a tudománnyal foglalkozik, publikációs aktivitása csekély. Ugyanakkor, ha a díj alapjául szolgáló munkát tekintjük, igazából nem különleges a helyzet: 1970-ben 48 éves volt, vagyis „megfelelő” korú a Nobel-díjat érő eredmény eléréséhez. A tény, hogy ilyen idősen kapta meg a díjat, inkább a rendszer hibájának következménye tehát. Megállapíthatjuk, szerencse, hogy a díj még jó egészségben érte, és kívánjuk, minél hosszabban élvezhesse még méltó kitüntetését.

Irodalom

1. A. Ashkin: Acceleration and Trapping of Particles by Radiation Pressure. *Phys. Rev. Lett.* 24/4 (1970) 156–159.
2. A. Ashkin, J. M. Dziedzic, J. E. Bjorkholm, S. Chu: Observation of a single-beam gradient force optical trap for dielectric particles. *Optics Letters* 11/5 (1986) 288–290.
3. A. Ashkin: Trapping of Atoms by Resonance Radiation Pressure. *Phys. Rev. Lett.* 40/12 (1978) 729–732.
4. A. Ashkin, J. P. Gordon: Cooling and trapping of atoms by resonance radiation pressure. *Optics Letters* 4/6 (1979) 161–163.
5. A. Ashkin, J. M. Dziedzic: Optical trapping and manipulation of viruses and bacteria. *Science* 235 (1987) 1517–1520.
6. S. B. Smith, Y. Cui, C. Bustamante: Overstretching B-DNA: The Elastic Response of Individual Double Stranded and Single Stranded DNA Molecules, *Science* 271 (1996) 795.
7. L. Oroszi, P. Galajda, H. Kirei, S. Bottka, P. Ormos: Direct measurement of torque in the optical trap and its application to dsDNA. *Phys. Rev. Lett.* 97 (2006) 058301.
8. M. J. McCauley, M. C. Williams: Optical tweezers experiments resolve distinct modes of DNA-protein binding. *Biopolymers* 91 (2009) 265–282.
9. E. Abbondanzieri, W. J. Greenleaf, J. W. Shaevitz, R. Landick, S. M. Block: Direct observation of base-pair stepping by RNA polymerase. *Nature* 438 (2005) 460–465.
10. M. Z. Kellermayer, S. B. Smith, H. L. Granzier, C. Bustamante: Folding-Unfolding Transitions in Single Titin Molecules Characterized by Force-Measuring Laser Tweezers. *Science* 276 (1997) 1112–1116.
11. M. P. Sheetz, J. A. Spudich: Movement of myosin-coated fluorescent beads on actin cables in vitro. *Nature* 303 (1983) 31–35.
12. K. Svoboda, C. F. Schmidt, B. J. Schnapp, S. M. Block: Direct observation of kinesin stepping by optical trapping interferometry. *Nature* 365 (1993) 721–727.
13. Y. Sowa, A. D. Rowe, M. C. Leake, T. Yakushi, M. Homma, A. Ishijima, R. M. Berry: Direct observation of steps in rotation of the bacterial flagellar motor *Nature* 437 (2005) 916–919.
14. H. Noji, R. Yasuda, M. Yoshida, K. Kinosita Jr.: Direct observation of the rotation of F1-ATPase. *Nature* 386 (1997) 299–302.
15. J. Guck, S. Schinkinger, B. Lincoln, F. Wottawah, S. Ebert, M. Romeyke, D. Lenz, H. M. Erickson, R. Ananthkrishnan, D. Mitchell, J. Käs, S. Ulvick, C. Bilby: Optical Deformability as an Inherent Cell Marker for Testing Malignant Transformation and Metastatic Competence. *Biophys. J.* 88/5 (2005) 3689–3698.
16. K. Xiao, D. G. Grier: Multidimensional Optical Fractionation of Colloidal Particles with Holographic Verification. *Physical Review Letters* 104/2 (2010) 028302.
17. A. Clement-Sengewald, K. Schütze, A. Ashkin, G. A. Palma, G. Kerlen, G. Brem: Fertilization of bovine oocytes induced solely with combined laser microbeam and optical tweezers. *J. Assist. Reprod. Genet.* 13 (1996) 259–265.