

「單分子量測專題」引言一 單分子量測在生命科學的應用研究

Introduction of Single Molecule Measurement

張大釗

Ta-Chau Chang

單分子光譜影像提供了「眼見為憑」的功效，
而單粒子操控則提供了「雙手萬能」的功能。

單分子光譜影像與單粒子操控的發展，促進了科學研究的另一大躍進。Hirshfeld 在 1976 年發表了第一篇單分子偵測的論文⁽¹⁾。到了 1989 年，Moerner 與 Kador 經由漸進式降低探針分子的濃度，發表第一篇單分子吸收光譜⁽²⁾。由於當時的訊噪比過低，Orrit 與 Bernard 在 1990 年發表第一篇相同系統的單分子螢光光譜，大幅提高了訊噪比⁽³⁾。再加上 CCD 相機的研發，從此陸續發展出不同的單分子光譜與影像技術⁽⁴⁾。單分子光譜影像提供了「眼見為憑」的功效。至於單粒子操控技術則要回到 70 年代初期，Ashkin 研究群根據光具有動量的特性，嘗試利用雷射陷阱 (laser trapping) 操控粒子⁽⁵⁾。到了 1986 年，有兩項在單一奈米粒子操控方面的重要研發：原子力顯微術 (atomic force microscopy) 與光學鑷子 (optical tweezer)。Binnig 研究群利用光學槓桿，將一條細長的彈性懸臂之尖端探針掃描樣品的表面，量測系統的彈性力學性質⁽⁶⁾。Chu 與 Ashkin 研究群則利用雷射光聚焦在一微球體上來操控單一粒子⁽⁷⁾。單粒子操控顯示了「雙手萬能」的功能。這兩者的結合，更促使單分子量測在許多領域中成為非常重要的研究工具。

傳統的偵測方法對非常低濃度的檢測相當不靈敏，同時無法揭開一些被巨觀量測所隱藏的機制與現象。例如在人類染色體中的 DNA 端粒之 G-四股結構，直到 2003 年都還沒有文獻證實。這是由於在染色體中絕大多數的 DNA 是雙股結構，即使有四股結構的存在，也只是由非常少量的 G-rich 序列所形成。因此傳統方法所量測的群體平均值，無法顯現出極微量的四股結構之特質。利用單分子光譜的量測，可以提供人類染色體端粒四股結構的實驗證據。這是由於單分子量測的重要特色是，排除了群體平均的效應。透過觀測單一變異和動力擾動，並經由統計分布，單分子實驗可針對在空間和時間的非均質系統提供更深入的觀察與研究。這些特質非常有助於研究生物大分子的複雜結構與多樣性的動態結構。單一粒子追蹤在生物上的應用，成為 2003 年十項當年最具突破性科學工作中的第五名。

在本期的專題報導中，我們邀請在臺灣從事相關研究的學者，介紹其個人相關的研究。中研院的張大釗教授研究群在「單分子光譜與螢光影像的介紹與應用」中，簡略的描述單分子生命週期量測與

螢光影像的實驗結果。中正大學的楊子萱教授研究群在「觀察群體裡的個體行為：單一粒子追蹤技術和應用」中，以偵測磷脂質在細胞膜上的運動為實例，介紹實驗的影像與數據處理。而中山大學的高甫仁教授研究群在「單一細胞之單光子與雙光子自發螢光顯微光譜：阿拉伯芥的原生質體與 PC12 細胞」中，結合飛秒雷射與掃描式共焦顯微技術，量測單一細胞的自發性螢光光譜，探討細胞內的變化與交互作用。這些論文中，都介紹了各實驗室的單分子光學量測之裝置與樣品配置。

另外中研院的章為皓教授研究群在「簡介原子力顯微鏡在單分子量測的應用」中，介紹原子力顯微儀量測肌蛋白質舒展力之曲線，探討其拓樸結構與舒展過程。進而結合螢光顯微量測，研發出一高靈敏的顯微操作力感測儀。單分子研究需要先進的光譜技術、顯微儀及顯微操控技術。然而完整的理論分析有助於深入理解在分子層次上的功能機制。中研院的林聖賢院士研究群在「蛋白質摺疊與去摺疊反應的原子力顯微鏡實驗與理論分析」中，根據原子力顯微儀所測量拉力和系統延展性，研究蛋白質摺疊與去摺疊之熱力學與動力學反應量的變化，進而探討蛋白質摺疊與去摺疊等反應機制之理論分析與模型建立。

近十年來，單分子光學量測應用在生物、物理、化學的領域中急速成長。單分子量測雖然不能全然取代群集量測之重要性，但筆者深信單分子量測技術的持續發展，對於揭開自然界的奧秘肯定會有重大的貢獻。本專題報導只是開始提供國內在相關研究的介紹。希望國內能有更多人的投入參與，進而整合相關研究，針對特定的問題作出具體的成果。

參考文獻

1. T. Hirshfeld, *Appl. Opt.*, **15**, 2965 (1976).
2. W. E. Moerner and Kador, *Phys. Rev. Lett.*, **62**, 2535 (1989).
3. M. Orrit and J. Bernard, *Phys. Rev. Lett.*, **65**, 2716 (1990).
4. (a) E. Betzig and R. Chichester, *Science*, **262**, 1422 (1993) ; (b) S. Nie, *et al.*, *Science*, **266**, 1018 (1994) ; (c) T. Funatsu, *et al.*, *Nature*, **374**, 555 (1995).
5. A. Ashkin, *Phys. Rev. Lett.*, **24**, 156 (1970).
6. G. Binning, *et al.*, *Phys. Rev. Lett.*, **56**, 930 (1986).
7. S. Chu, *et al.*, *Phys. Rev. Lett.*, **57**, 314 (1986).

-
- 張大釗先生為美國愛荷華州立大學化學博士，現任中央研究院原子與分子科學研究所研究員。
 - Ta-Chau Chang received his Ph.D. in chemistry from Iowa State University, USA. He is currently a research fellow at the Institute of Atomic and Molecular Sciences, Academia Sinica.