

**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА**

---

Физический факультет

Кафедра магнетизма

**Токовый магнитный пинцет**

Дипломная работа  
студентки 619 группы  
Самсоновой В.В.

**Научный руководитель:**  
доктор физ.- мат. наук  
профессор Перов Н. С.

И.о.зав. кафедрой магнетизма  
профессор Перов Н.С.

**Москва, 2013г.**

# Оглавление

<b>Введение</b> .....	3
<b>Глава 1</b>	
<b>Обзор литературы: методы манипуляции микрочастицами</b> .....	4
1. Методы манипуляции микрочастицами .....	4
1.1 Принцип работы атомно-силового микроскопа.....	4
1.2 Принцип работы оптического пинцета.....	10
1.3 Принцип работы магнитного пинцета .....	12
2. Постановка задачи .....	19
<b>Глава 2</b>	
<b>Методика эксперимента</b> .....	20
1. Принципиальная схема установки токового магнитного пинцета .....	20
2. Оценка параметров .....	22
2.1 Оценка величины сил, действующих на магнитную частицу .....	22
2.2 Оценка скорости движения частицы в жидкости .....	23
3. Образцы .....	23
4. Конструкция ТМП .....	24
<b>Глава 3</b>	
<b>Результаты эксперимента и их обсуждение</b> .....	28
1. Основные результаты .....	28
1.1 Работоспособность ТМП.....	28
1.2 Экспериментальные и теоретические значения скоростей.....	29
1.3 Оценка сил, действующих на магнитную частицу. ....	31
2. Обсуждение результатов.....	31
2.1 Сравнение параметров различных типов микроманипуляторов.....	31
2.2 Перспективы дальнейшей разработки токового магнитного пинцета .....	32
<b>Основные результаты</b> .....	34
<b>Благодарность</b> .....	35
<b>Список Литературы</b> .....	36
<b>Список публикаций по результатам работы</b> .....	40

## Введение

В настоящее время существует множество систем для работы с микро - и нанообъектами, применяемых в различных областях науки. Наиболее используемые в последнее время системы: оптический пинцет, атомно-силовой микроскоп (АСМ) и магнитный пинцет. Все они уникальны и позволяют управлять движением различных объектов. Но каждый из них обладает своими недостатками и ограниченной областью работ.

Особый интерес представляет магнитный пинцет, так как его особенность – работа с ферромагнитными частицами. В последние годы магнитный пинцет активно используется в биологии, медицине и физике, поэтому учеными различных стран ведется работа, по оптимизации конструкции магнитного пинцета и расширению возможностей его использования. Основными недостатками существующих магнитных пинцетов, построенных на основе миниатюрных электромагнитов, является действие сердечников электромагнитов друг на друга и наличие в них остаточной намагниченности.

*Целью* данной работы является разработка и апробация токового магнитного пинцета, в основе которого лежит метод управления магнитной частицей с помощью магнитного поля тока, текущего по немагнитным проводам.

# Глава 1

## Обзор литературы: методы манипуляции микрочастицами

### 1. Методы манипуляции микрочастицами

Анализ прочитанной литературы показывает, что интерес к изучению методов манипуляции микро- и нанообъектами с каждым годом возрастает. Наибольшее внимание авторы уделяют таким системам, которые известны в последнее время, как оптический пинцет, атомно-силовой микроскоп (АСМ) и магнитный пинцет. Каждая из этих систем предоставляет уникальные возможности для исследования биологических микрообъектов, в том числе их механических свойств (поведения под действием сил растяжения и/или кручения). Эти силы могут прикладываться или за счет электрических полей (АСМ), или при помощи внешних полей манипуляторов (оптические пинцеты, магнитные пинцеты). В данной работе представлено краткое описание принципов действия трех наиболее распространенных методов, перечисленных ранее. Кроме того приведены описания некоторых применений этих методов для изучения свойств макромолекул в биологических клетках. В каждом методе, чтобы управлять одной молекулой, ее конец прикрепляют к частице (в случае магнитного и оптического пинцета) или консоли (АСМ). А другой конец присоединяют к поверхности покровного стекла. Как только молекула закреплена, над ней можно проводить эксперименты и изучать ее механические свойства. Эти методы «единственной» молекулы очень чувствительны; дают возможность применять силы масштаба пиконьютонов и измерять смещения порядка нанометра. С одной стороны принцип работы всех выше упомянутых методов один и то же, с другой стороны, каждая система позволяет проводить ряд экспериментов, которые невозможны с другими. Несмотря на общие черты, как правило, все методы имеют достаточно узкие области применения и ограниченные возможности. Остановимся на каждом методе более подробно.

#### *1.1 Принцип работы атомно-силового микроскопа*

G. Binnig, C.F. Quate, C. Gerber [1] в 1982 году в США создали атомно-силовой микроскоп (АСМ) как модификацию изобретённого ранее сканирующего туннельного микроскопа [2]. Сканирующий туннельный микроскоп (СТМ) предназначен для измерения рельефа проводящих поверхностей с высоким пространственным разрешением. В СТМ острая металлическая игла подводится к образцу на расстояние нескольких

ангстрем (Рис. 1). При подаче на иглу относительно образца небольшого потенциала возникает туннельный ток. Величина этого тока экспоненциально зависит от расстояния между образцом и иглой. Например, при расстояниях около 1 Å значения тока 1—1000 пА. В процессе сканирования игла движется вдоль поверхности образца, туннельный ток поддерживается стабильным за счёт действия обратной связи, и показания следящей системы меняются в зависимости от топографии поверхности. Такие изменения фиксируются, и на их основе строится карта высот. Другая методика предполагает движение иглы на фиксированной высоте над поверхностью образца. В этом случае фиксируется изменение величины туннельного тока и на основе данной информации идет построение топографии поверхности.

В отличие от СТМ, с помощью АСМ можно исследовать как проводящие, так и непроводящие поверхности. Для определения рельефа поверхностей непроводящих тел используется упругая консоль (кантилевер), отклонение которой определяется по изменению величины туннельного тока, как в СТМ [3]. Однако, такой метод регистрации изменения положения кантилевера оказался не самым удачным и позже была предложена оптическая схема: луч лазера направляется на внешнюю поверхность кантилевера, отражается и попадает на фотодетектор (Рис. 2) [4]. Такой метод регистрации отклонения кантилевера реализован в большинстве современных АСМ.



Рис. 1 Сканирующий туннельный микроскоп



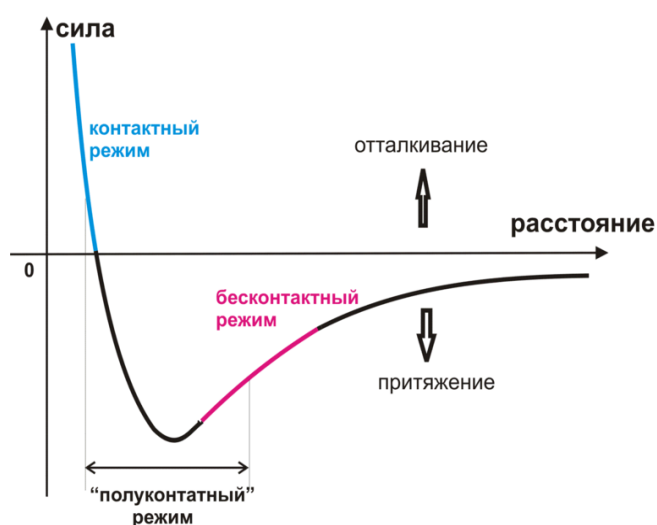
Рис. 2 Атомно-силовой микроскоп

В настоящее время сканирующие зондовые микроскопы (в том числе АСМ) нашли применение практически во всех областях науки: физике, химии, биологии, материаловедение, биохимии, фармацевтике, нанотехнологии, физике и химии поверхности и многих других. Высокая разрешающая способность метода позволяет построить топографию поверхности таких биологических образцов как молекула ДНК [5], ДНК-белковых комплексов, адсорбированных белков [6], живых клеток [7] и др.. Кроме определения рельефа поверхности, также с помощью АСМ можно получить информацию

о некоторых поверхностных свойствах, таких как жесткость, упругость, величина трения и эластичность.

Рассмотрим конструкцию АСМ более подробно [8, 9]. Основными компонентами АСМ являются пьезоэлектрический сканер, гибкая консоль (кантилевер), содержащая острый наконечник, лазер, датчик фотодиода и электроника обратной связи (Рис. 2). Консоль может быть простой или треугольной (одна или две «ноги», соответственно), с размерами: в длину 23- 300 мкм, в ширину 10–30 мкм и толщиной 0.5–3 мкм [10]. Обычно, используемые консоли сделаны из нитрида кремния ( $\text{Si}_3\text{N}_4$ ) с упругими постоянными порядка 0.01 - 100 Н/м. В последнее время в качестве зондов АСМ стали использовать углеродные нанотрубки. Они обладают высоким разрешением, маленьким диаметром, четкой структурой, механической прочностью и уникальными химическими свойствами. Наиболее подробно про использование нанотрубок в качестве зондов АСМ написано в статье [11]. Сила, действующая на зонд со стороны поверхности, приводит к изгибу консоли. Появление возвышенностей или впадин под острием приводит к изменению силы, действующей на зонд, а значит, и изменению величины изгиба консоли. Для того чтобы обнаружить тот или иной изгиб, используют лазер, расположенный на противоположной стороне консоли (напротив наконечника). Таким образом, регистрируя величину изгиба, можно сделать вывод о рельефе поверхности. АСМ позволяет определять силы от  $10^{-7}$  до  $10^{-12}$  Н [12].

В зависимости от характера действия силы между консолью и поверхностью образца выделяют три режима работы АСМ (Рис. 3): контактный, бесконтактный [13] и полуконтактный [14].



**Рис. 3 Режимы работы АСМ: контактный, полуконтактный, бесконтактный**

При работе в контактном режиме АСМ является аналогом профилометра. Остриё консоли находится в непосредственном контакте между образцом и поверхностью. Сканирование осуществляется в режиме постоянной силы, а система обратной связи поддерживает постоянную величину изгиба консоли. Изгиб консоли, пропорциональный силе, действующей на зонд со стороны поверхности, записывается для каждой точки. Изображение в таком режиме представляет собой пространственное распределение силы взаимодействия зонда с поверхностью. Контактный режим широко применяется в ряде задач, но обладает существенными недостатками, которые ограничивают его применимость, - большую чувствительность к загрязнениям поверхности, нестабильность работы на высоких скоростях сканирования, проблематичность работы с мягкими объектами. В связи с этими недостатками широкое развитие получили бесконтактный и полуконтактный режимы. Для анализа этих режимов рассмотрим зависимость силы взаимодействия зонда и образца от расстояния до поверхности. На Рис. 3 изображен график такой зависимости.

При работе в бесконтактном режиме пьезовибратором возбуждаются колебания зонда на некоторой частоте (чаще всего, резонансной). Сила, действующая со стороны поверхности, приводит к сдвигу амплитудно-частотной и фазово-частотной характеристик зонда, и амплитуда и фаза изменяют значения. Система обратной связи, как правило, поддерживает постоянной амплитуду колебаний зонда, а изменение фазы в каждой точке записывается.

Полуконтактный режим АСМ аналогичен бесконтактному с тем отличием, что консоль подводится к образцу ближе, так что в конечной точке её перемещения кончик иглы едва касается образца, в связи с чем часто называется «tappingmode». Для некоторых образцов полуконтактный режим является более предпочтительным. В нем вероятность повреждения образца ниже, чем в контактном, так как в полуконтактном режиме отсутствует трение между иглой и образцом. Было установлено, что полуконтактный режим более эффективен, чем бесконтактный при создании изображений больших участков поверхности, которые могут включать значительные изменения в топографии образца.

Для исследования биологических структур образцы прикрепляют к твердому основанию [15]. Наиболее распространенными основаниями для АСМ являются слюда и стекло. Слюда,  $\text{KAl}_2(\text{OH})_2\text{AlSi}_3\text{O}_{10}$ , является непроводящим слоистым минералом, составленным из множества слоев толщиной ~1 нм [16]. На сегодняшний день это одно из наиболее используемых оснований для исследований биологических образцов.

С помощью АСМ изучают следующие биологические объекты: ДНК и РНК молекулы, белки, вирусы, бактерии, клетки, различные ткани и органы [17].

Рассмотрим более подробно применение АСМ для изучения основных макромолекул: ДНК, РНК и белков. Молекула ДНК обеспечивает хранение, передачу из поколения в поколение и реализацию генетической программы развития и функционирования живых организмов. Макромолекула ДНК состоит из двух цепей, ориентированных азотистыми основаниями друг к другу. Эта двухцепочечная молекула в виде спирали получила название «двойной спирали» [18]. В ДНК встречаются четыре вида азотистых оснований (аденин (А), гуанин (G), тимин (Т) и цитозин (С)). Азотистые основания одной из цепей соединены с азотистыми основаниями другой цепи водородными связями согласно принципу комплиментарности: аденин соединяется только с тимином, гуанин — только с цитозином. Последовательность нуклеотидов позволяет «кодировать» информацию о различных типах РНК, наиболее важными из которых являются информационные, или матричные (мРНК), рибосомальные (рРНК) и транспортные (тРНК). Любая ошибка в этой последовательности может привести к беспорядкам в организме, таким как мутация или рак. Поэтому очень важно знать физические и химические свойства ДНК и уметь идентифицировать любые ошибочные последовательности, приводящие к отклоняющим мутациям. Таким образом, ДНК молекула стала одним из наиболее изучаемых биологических образцов с помощью АСМ.

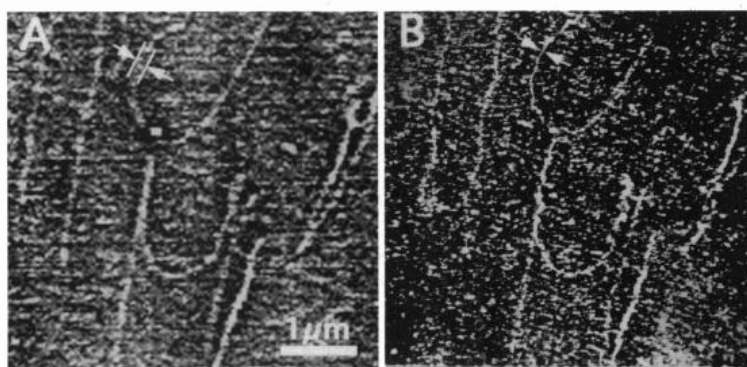
В 1992 Bustamante и др. получили изображения круглой двуспиральной ДНК на воздухе с разрешением 8-10 нм [19, 20]. Полученное учеными изображение на воздухе имеет более высокое разрешение, чем в воде (Рис. 4) [21]. Было установлено, что двухвалентные катионы играют критическую роль в прилипании ДНК к поверхности слюды на воздухе и в жидкости. Самое высокое пространственное разрешение было достигнуто при закреплении ДНК на катионных липидных бислоях, изображение получено в контактном режиме в жидкой среде. Эта техника позволила изучить правостороннюю спираль двухцепочечной ДНК, для которой требуется разрешение 2-3 нм. Так же с помощью АСМ исследуют структурные изменения ДНК. Этот тип исследований важен, так как считается, что структурные изменения ДНК играют важную роль в процессе размножения (создания молекул ДНК). Интересные результаты были получены при наблюдении за движением ДНК молекул и их ферментативным гидролизом на поверхности слюды.

С помощью АСМ были изучены тройные комплексы, содержащие линейную ДНК, зарождающиеся РНК-транскрипты и РНК-полимеразы. Позже, транскрипция наблюдалась в режиме реального времени, с помощью полуконтактного режима работы АСМ, в

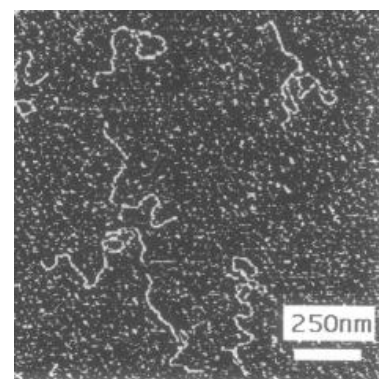


котором ДНК поступательно перемещали вдоль молекулы РНК-полимеразы, адсорбированной на поверхности слюды.

На сегодняшний день имеется мало данных, полученных с помощью АСМ, о структуре РНК. Это связано с трудностью отображения одноцепочечной молекулы РНК на атомарно плоской поверхности, такой, как слюда. Y. L. Lyubchenko и др. [22] изучили структуру реовируса двухцепочечной молекулы РНК (dsРНК) на пропитанной слюде (Рис. 5). Ученые показали, что молекулы dsРНК имеют замысловатую форму и, в некоторых случаях, компактную структуру, а их длина составляет величину от 0,2 до 1.8 мкм. H. G. Hansma и др. [23] при исследовании одноцепочечной молекулы РНК (ssРНК) с помощью АСМ обнаружили две разновидности молекул. Большая часть РНК молекул представляла собой короткие и шероховатые молекулы. Длина этих молекул была порядка 100-300 нм. Оставшиеся молекулы были более длинными и прямыми. Их длина порядка 500-1500 нм.



**Рис. 4** Изображение ДНК молекулы с помощью контактного режима АСМ: (А) в воздухе, (В) под водой



**Рис. 5** Изображение реовируса двухцепочечной РНК (dsРНК)

Также, с помощью АСМ, были изучены свойства и структура белков. Но при исследовании ученые столкнулись с несколькими проблемами. Первая - белки легко искажаются под зондом, вторая – во многих случаях нужно прикреплять молекулу к поверхности так сильно, чтобы ее не смещала игла консоли. Было найдено несколько подходов для решения этих вопросов. Образец или охлаждали, или изменяли белок, добавляя к его структуре определенную последовательность аминокислоты, так, чтобы белок мог связаться с другой молекулой, уже закрепленной к поверхности.

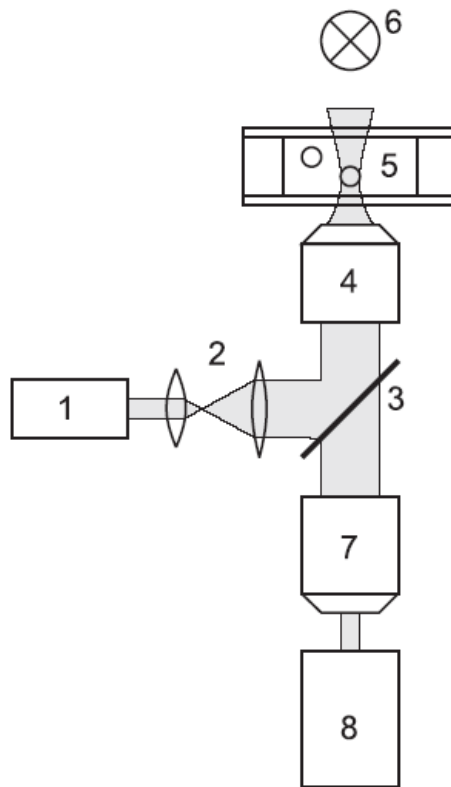
Описав в общих чертах некоторые результаты, можно подытожить, что АСМ позволяет оперировать с объектами атомарного размера и наблюдать объекты до нескольких микрон. С помощью АСМ можно наблюдать рельеф поверхности и перемещать небольшие атомные кластеры. Но с его помощью нельзя управлять объектом, превышающим несколько сотен атомов.

## *1.2 Принцип работы оптического пинцета*

Феномен удержания микроскопических частиц в луче лазера впервые описал А. Ashkin в 1970г. (США) [24]. Он и его коллеги занимались изучением давления света на микрообъекты и в дальнейшем продемонстрировали возможности оптической ловушки на основе инфракрасного лазера. С помощью разработанной ловушки ученые могли захватывать, удерживать и перемещать в пространстве различные биологические объекты (вирусы, одиночные бактериальные, дрожжевые клетки и др.). Позднее было установлено, что оптическая ловушка может захватывать объекты размерами от 5 нм до 10 мкм [25] и действовать на них с силами до 100пН [26]. Эти диапазоны позволяют исследовать физические свойства клеточных и молекулярных биологических систем.

Существует множество различных реализаций установок оптических ловушек. Самой простой и распространенной является установка однолучевого оптического пинцета, собранная на базе оптического микроскопа [27]. Для достижения наибольшей фокусировки луча используются объективы с большой числовой апертурой. Принципиальная схема такой экспериментальной установки оптического пинцета приведена на Рис. 6.

Свет от лазера (1) проходит через формирователь пучка (2). Таким образом, пучок расширяется, отражается от диэлектрического зеркала (3), подобранного под длину волны лазера, и поступает на вход объектива с большой числовой апертурой (4). Кювета с исследуемым образцом (5) помещается на предметный столик, позволяющий перемещать образец относительно лазерной перетяжки по трем направлениям. Наблюдение захваченных частиц осуществляется, как правило, в геометрии “на просвет”. Свет от осветителя (6) проходит через кювету с образцом, затем собирается объективом (4), проходит почти без отражения диэлектрическое зеркало (3) и с помощью фотоокуляра (7) направляется на цифровую камеру (8). Формирователь пучка (2) в простейшем случае представляет собой систему линз, настроенную таким образом, чтобы диаметр лазерного луча увеличивался до размеров входного отверстия объектива. Это необходимо для создания максимально возможного при данном объективе градиента электромагнитного поля (т.е. жесткой перетяжки лазерного пучка). Для захвата и управления протяженными микрообъектами, а также для изучения взаимодействия между несколькими микрообъектами с помощью метода оптического пинцета необходимо создание нескольких оптических ловушек, работающих одновременно. Оптические пинцеты, позволяющие работать с несколькими оптическими ловушками, в литературе называются многолучевыми [28].



**Рис. 6** Принципиальная схема реализации метода оптического пинцета.  
**1** - лазер, **2** - формирователь пучка, **3** - диэлектрическое зеркало, **4** - объектив,  
**5** - исследуемый образец, **6** -осветитель, **7** - фотоокуляр, **8** - видеокамера

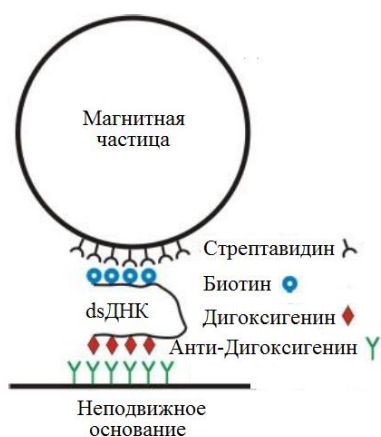
Открытие оптического пинцета позволило проводить новые эксперименты, которые позволяют проверять физические модели, описывающие свойства ДНК в движении. Появилась возможность наблюдать воздействие какого-либо фермента на ДНК-молекулу, и контролировать создание сил крошечными молекулярными двигателями на биологических молекулах. Детальное изучение отдельных взаимодействий между молекулами важно для понимания сложных механизмов, вовлеченных в реальные биологические процессы. Несколько примеров того, как использовался оптический пинцет, для изучения этих взаимодействий, описаны в статье M.Williams [29].

В статье [30] рассказывается об использовании оптического пинцета для того, чтобы наблюдать изменения состояния липосомы, которые используются в качестве системы доставки лекарственных средств и биологически активных веществ. Наблюдались обратимые деформации липосомы. Под действием лазера были вызваны необратимые деформации формы липосом, которые были преобразованы от сферического до трубчатого пузырьков. Способность манипулировать липосомами позволяет изучить их физико-химические свойства, которые играют ключевую роль во взаимодействиях клеточной липосомы, герметизации препарата и эффективности поставки.

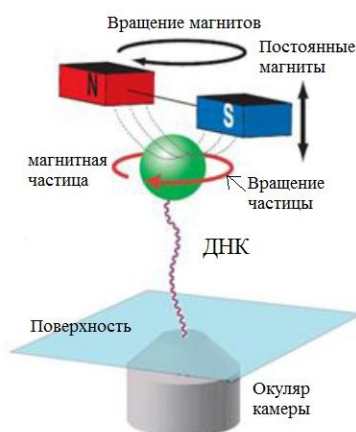
Несмотря на то, что оптический пинцет популярен среди инструментов, предназначенных для работы с микрообъектами, он имеет ряд недостатков. Оптический пинцет можно использовать только для частично прозрачных частиц, размеры которых не могут быть меньше половины (четверти) длины волны света и не могут быть больше нескольких длин волн, то есть, размеры от 0.2 до 5 мкм. Так же работа с объектами может проводиться только в жидкой среде

### 1.3 Принцип работы магнитного пинцета

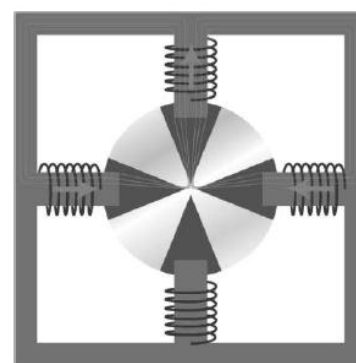
Магнитный пинцет – еще один популярный метод «одной» молекулы, который позволяет манипулировать движением микро-, нанообъектов. Он является самым простым и дешевым методом из трех упомянутых ранее методов. В типичной конфигурации молекула ДНК или РНК прикреплена одним концом к неподвижному основанию и другим концом к магнитной частице размера порядка микрона (с помощью антител (Рис. 7)). Этой частицей можно управлять посредством магнитного поля, созданного постоянными магнитами (Рис. 8) или электромагнитами (Рис. 9). Каждый из этих способов имеет свои преимущества и недостатки.



**Рис. 7 Подготовка молекулы (dsДНК), поверхности и магнитной частицы перед их скреплением**



**Рис. 8 Схема магнитного пинцета, магнитное поле которого создается посредством использования постоянных магнитов**



**Рис. 9 Схема магнитного пинцета, магнитное поле которого создается посредством использования электромагнитов**

При использовании электромагнитов дополнительная сложность, по сравнению с постоянными магнитами, заключается в дизайне катушек и частей полюса и контроле тока намагничивания. В то же время электромагниты позволяют создавать и применять более сложные конфигурации магнитного поля, по сравнению с постоянными магнитами. Электромагнитный пинцет позволяет захватить и перемещать магнитные частицы в ловушке в трех измерениях, что нельзя сделать с помощью постоянных магнитов. С

другой стороны постоянные магниты позволяют создание компактных «систем», которые могут вращаться вокруг вертикальной оси, что позволяет вращать частицу, а с ней крутить изучаемую молекулу.

На Рис. 8 показано схематическое представление магнитного пинцета с использованием постоянных магнитов. Молекула ДНК одним концом прикреплена к суперпарамагнитной частице (на рисунке отображена зеленым цветом), а другим концом к стеклянной подложке. Градиент магнитного поля (пунктирные линии) в осевом направлении создается парой маленьких постоянных магнитов (красный и синий), которые помещены над захватом камеры. Перемещая магниты в осевом направлении, можно управлять силой, а вращая магниты, можно вращать магнитную частицу [31].

В работе [31] были рассчитаны силы, скоторыми градиент магнитного поля действует на магнитную частицу. Энергия этой частицы в магнитном поле определяется по формуле:

$$U = -\vec{m}(\vec{B}) \cdot \vec{B},$$

где  $\vec{m} = \chi V \frac{\vec{B}}{\mu_0}$  - магнитный момент частицы, зависящий от внешнего поля,  $V$  - объем частицы,  $\chi$  - магнитной восприимчивость частицы и  $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}$  Гн/м - магнитная постоянная. Сила, действующая на частицу, описывается формулой:

$$\vec{F} = -\vec{\nabla}U = \vec{\nabla}(\vec{m}(\vec{B}) \cdot \vec{B}).$$

Для малых внешних полей магнитный момент линейный. В этом случае сила пропорциональна градиенту квадрата магнитного поля:

$$\vec{F} = \frac{\chi V}{\mu_0} \vec{\nabla}|\vec{B}|^2.$$

Для больших полей, магнитный момент гранул достигает насыщения и сила пропорциональна градиенту магнитного поля:

$$\vec{F} = \vec{\nabla}(\vec{m}_{\text{нас}} \cdot \vec{B}).$$

Способ измерения силы «одной» молекулы заключается в измерении смещения маленькой частицы, прикрепленной к неподвижной поверхности полимера (ДНК, РНК, белок и др.).

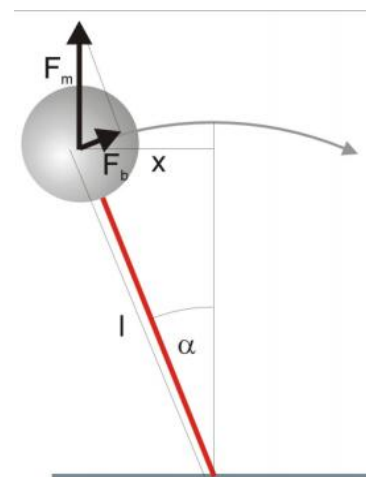
Известны два способа калибровки работы магнитного пинцета в поле: закон Стокса и измерение Броуновского движения. С. Haber, D. Wirtz [32] и S.B. Smith, L. Finzi, C. Bustamante [33] предлагают калибровку магнитного пинцета с помощью закона Стокса. В статье [32] С. Haber и D. Wirtz измерили «магнитную» силу на магнитных частицах, взвешенных в среде, содержащей  $\text{CaCl}_2$ , используя баланс между приложенной «магнитной» силой и силой трения на частицах. Концентрация частиц была настолько

мала, чтобы можно было пренебречь гидродинамическими взаимодействиями между частицами. Поскольку скорость частицы порядка 1 мм/с, а число Рейнольдса не превышает  $10^{-5}$ , то для оценки сил, действующих на магнитную частицу можно использовать закон Стокса:

$$F \approx 6\pi\eta av,$$

где  $\eta$  – вязкость,  $a$  - радиус частицы,  $v$  - скорость движения частицы. S.B.Smith и др. в своей статье [33] применили закона Стокса для величины числа Рейнольдса порядка  $10^{-3}$ .

В статьях [34] и [35] авторы предлагают калибровку магнитного пинцета с помощью измерения броуновского движения. R. Seidel и D. Klaue [34] предполагают, что частица находится постоянно в движении. Тогда величина отклонений частицы от первоначального положения в результате броуновского движения позволяет определить силу, действующую на частицу. Конфигурацию системы «ДНК – частица» авторы статьи описывают как перевернутый маятник (Рис. 10). Возвращающая сила  $F_b$  пропорциональна маленьким смещениям и имеет тенденцию



**Рис. 10** Схематическое изображение силы, действующей на магнитную частицу

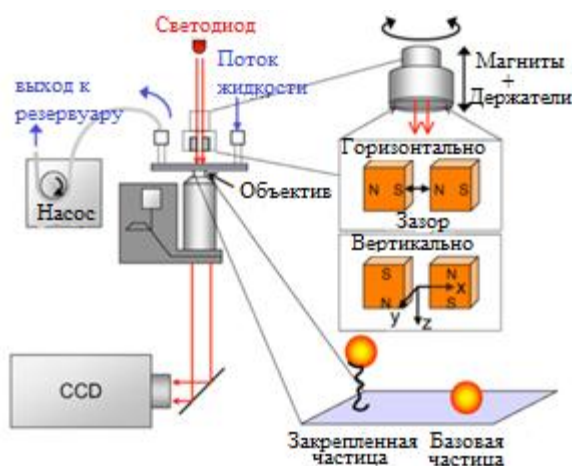
всегда возвращать частицу в состояние равновесия (вертикально протянутая ДНК молекула). Это похоже на пружину с жесткостью  $k$ , причем  $F_b = \frac{F_m}{l}x = k \cdot x$ . Согласно теореме о равнораспределении, средняя энергия этой пружины ( $E = \frac{1}{2}k\langle x \rangle^2$ ) в первом приближении равна тепловой энергии на одну степень свободы, равную  $E = \frac{1}{2}k_B T$ . Таким образом, они получили формулу, связывающую силу ( $F$ ) с длиной молекулы ДНК ( $l$ ) и среднеквадратичным смещением  $x$  ( $\langle x \rangle^2$ ):

$$F = \frac{k_B T l}{\langle x \rangle^2}.$$

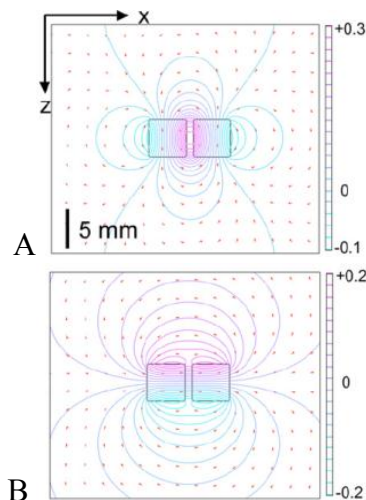
Для того чтобы определить точное значение силы, действующей на ДНК молекулу необходимо калибровать систему. Для этого измеряют смещение частицы по  $x$  и длину молекулы ДНК при различных положениях магнита в течение определенного количества времени. После определения среднего квадратичного отклонения  $x$  можно рассчитать силу для каждой позиции магнита.

Рассмотрим некоторые рабочие схемы магнитного пинцета и полученные результаты. J. Lipfer, X. Hao и N.H. Dekker [36] вычислили магнитные поля от пар постоянных магнитов в двух разных ориентациях: вертикальной и горизонтальной (Рис. 11). При вертикальной конфигурации магнитов магнитные моменты антипараллельны и

направлены «к» или «от» полюсов, в то время как при горизонтальной конфигурации магнитов моменты выравниваются параллельно поверхности проточной ячейки (Рис. 12).



**Рис. 11** Схема установки магнитного пинцета: микроскоп, ПЗС-камера, система ячейки с входом и выходом, светодиодная подсветка. Справа: клетка, прикрепленная к магнитной частице, пара магнитов в горизонтальной и вертикальной геометрии.



**Рис. 12** Моделирование магнитов в вертикальной (А) и горизонтальной (В) конфигурации. Цветными изо-контурными линиями обозначены Z-компоненты вектора магнитного потенциала  $A_z$ .

Anthony de Vries и другие в своих статьях [37], [38] оптимизировали геометрическое расположение магнитных полюсов, по сравнению с предыдущими магнитными пинцетами. До 2005 года магнитные пинцеты разделяли на две категории. К первой относился пинцет, который позволял использование больших сил, но состоял только из одного или двух полюсов и поэтому был способен прикладывать силы только в одном направлении. К другой категории относился пинцет, который состоял из множества полюсов и позволял прикладывать силы в разных направлениях, но эти силы были малы по величине. Магнитный пинцет, описанный в статье [37], объединяет оба аспекта в одном механизме: большие силы в разных направлениях. Авторами данной статьи были рассмотрены конфигурации с тремя и четырьмя полюсами. На Рис. 13 изображен макет магнитного пинцета, состоящего из четырех полюсов. Для создания магнитного потока используются четыре электрических катушки. Технология изготовления полюсов подробно описывается в статье [38]. Пример магнитного пинцета с тремя полюсами показан на Рис. 14. В результате, авторами была получена величина градиента магнитного поля  $\nabla V = 8 \cdot 10^3 \frac{T}{м}$ . Это позволяет применять силы до 12 пН на парамагнитных образцах с диаметром 350 нм, позволяя вывести их через цитоплазму живой клетки.



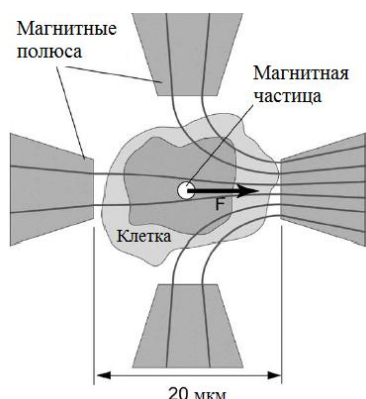


Рис. 13 Расположение магнитного пинцета с четырьмя полюсами.

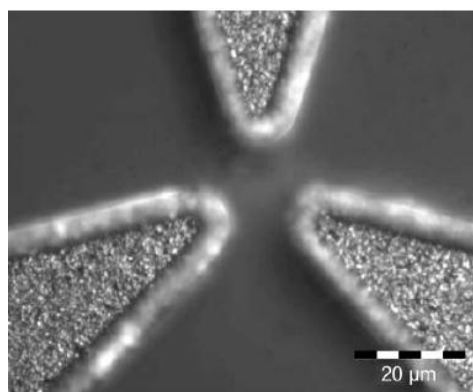


Рис. 14 Изображение магнитного пинцета с тремя полюсами, полученное через микроскоп.

В статье [39] описана конструкция трехмерного магнитного пинцета, состоящего из шести микро-электромагнитов (Рис. 15). Шесть микро-электромагнитов, расположенных в гексагональной геометрии, предназначены для линейных и угловых перемещений магнитных частиц. Кольцевой ловец используется, чтобы управлять вертикальным перемещением частиц. С помощью данного пинцета можно прикладывать силы больше 20пН, позволяя исследовать упругие участки молекул ДНК. Например, при приложении силы до 450пН можно исследовать модуль упругости ДНК. Также, кроме исследования единственной молекулы ДНК в статье демонстрируют успешное исследование двух параллельных молекул ДНК.

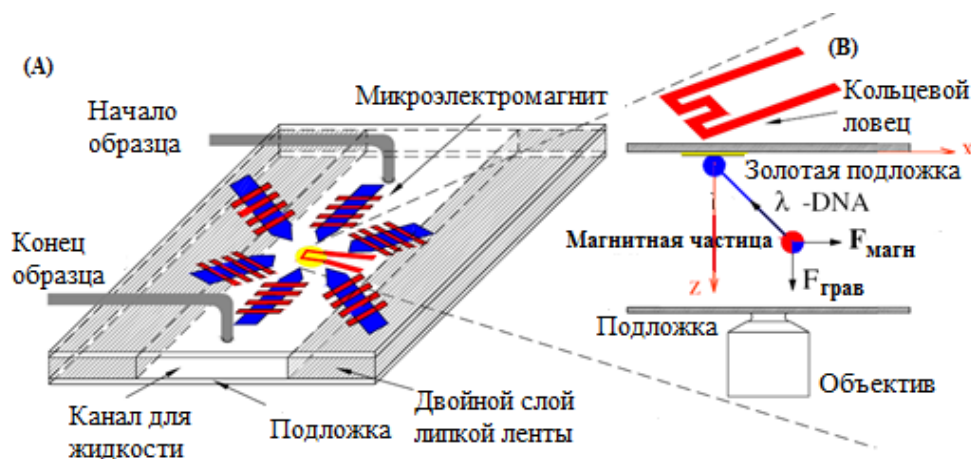


Рис. 15 (А) Схематическое изображение магнитного пинцета с шестью микро-электромагнитами и кольцевым ловцом. (В) Прикрепленная ДНК молекула к магнитной частице, находящаяся в равновесии под действием магнитного поля, упругой силы ДНК молекулы и силы тяжести.

В Таблица 1 представлены результаты исследований растяжения одной и двух параллельных молекул ДНК. Поведение двух параллельных молекул ДНК явно отличается от поведения одной молекулы ДНК. Удлинение двух параллельных молекул ДНК значительно меньше, чем у одной молекулы ДНК. Это явление появляется или из-за

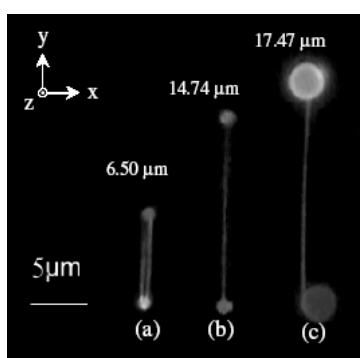


переплетения ДНК молекул, или из-за изменения положения точек крепления, или из-за уменьшения поперечного сечения.

Приложенная сила, (пН)	Удлинение одной молекулы ДНК, (мкм)	Удлинение двух молекул ДНК, (мкм)
0,057 ( $\pm 3,0\%$ )	7,61	3,10
0,090 ( $\pm 3,1\%$ )	10,96	4,23
0,281 ( $\pm 3,2\%$ )	13,00	5,96
0,543 ( $\pm 3,2\%$ )	14,74	6,50

**Таблица 1 Сравнение соотношения приложенной силы и удлинения одной и двух параллельных молекул ДНК.**

На Рис. 16 показано соотношение между приложенными силами и различными методами растяжения ДНК молекул. Так в работе [39] (см. на Рис. 16 а) показано, что при подаче в электромагниты тока 400 мА две молекулы ДНК, прикрепленные к магнитным шарикам диаметра 1 мкм, были растянуты до 6,50 мкм. В тех же условиях одна молекула ДНК может быть удлинена до 14,74 мкм (Рис. 16 б). Кроме того, если использовать магнитные частицы диаметром 2,8 мкм, то одну молекулу ДНК можно растянуть до 17,47 мкм (Рис. 16 с). В случае (б) и (с) были приложены силы 0,542 и 2,049 пН, соответственно. Таким образом, подтверждено экспериментальным путем, что магнитные частицы диаметром 2,8 мкм создают большую силу, при растяжении молекулы ДНК, чем частицы с диаметром 1,0 мкм.



**Рис. 16 Растяжение молекул ДНК разными методами.**  
**(а) две молекулы ДНК, одновременно присоединенные к магнитным шарикам, (б) одна молекула ДНК, прикреплена к 1,0 мкм магнитному шарикам, (с) одна молекула ДНК, прикрепленная к 2,8 мкм магнитному шарикам.**

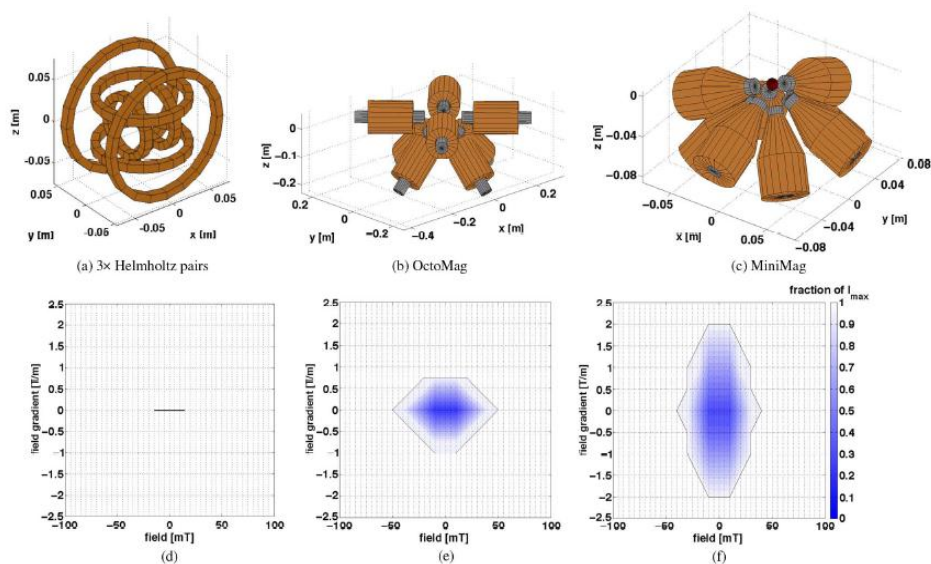
Simone Schuerle и др. представляют магнитную систему манипуляции с пятью степенями свободы, имеющую сферическую рабочую область диаметром около 10 мм [40]. Представленная модель магнитного пинцета состоит из 8 стационарных электромагнитов с ферромагнитными сердечниками. Она способна создавать магнитные поля величиной до 50 мТс градиентами до 5 Т/м, соответственно, на частотах до 2 кГц.

На Рис. 17 изображены три различные магнитные системы, которые сравнивались в этой статье. Первая система (а) – трех осевая система из трех пар катушек Гельмгольца, (б) - система OctoMag и (с) - MiniMag.

(d) - (f) магнитные рабочие пространства для этих систем. OctoMag – усиленная

электромагнитная система с большим рабочем расстоянием (65 мм) [41]. Под рабочим расстоянием подразумевается расстояние от магнита до центральной точки рабочей области. Система OctoMag осуществляет беспроводной магнитный контроль с помощью микроробота, который обладает пятью степенями свободы (3 степени свободы – позиционирование и 2– ориентация). MiniMag обеспечивает возможность экспериментального исследования динамики жидкости при небольших числах Рейнольдса. Наклонное расположение электромагнитов позволяет размещать систему вертикально относительно микроскопа. MiniMag позволяет при помощи манипуляции одной клеткой обеспечить в лабораторных условиях макет системы для целевой доставки лекарств.

Как видно, в настоящее время существует множество конструкций магнитного пинцета. Их используют при работе с различными молекулами биологического происхождения, ДНК и РНК. С помощью магнитных пинцетов изучают упругие свойства ДНК, динамические механические свойства различных биологических макромолекул, например полимераз, хеликаз, топоизомераз и других белков [42]. Магнитный пинцет, по сравнению с другими микропинцетами, обладает рядом преимуществ: нет ограничений на прозрачность и размер частиц (как в оптических пинцетах), обеспечивает возможность работы в различных средах (газ, жидкость, вакуум) [43].



**Рис. 17** Различные магнитные системы: (а) – трех осевая система из пары катушек Гельмгольца, (b) - OctoMag и (c) - MiniMag. (d) - (f) магнитные рабочие пространства для этих систем.

В большинстве работ магнитные пинцеты построены на использовании ферромагнитных сердечников, намагничиваемых полем катушек. Однако наличие сердечников в существующих моделях пинцетов приводит к двум основным недостаткам:

- наличие остаточного поля сердечника (что не позволяет прекратить воздействие на магнитную частицу «простым» выключением тока);

- намагничивание любого сердечника приводит к индуцированной намагниченности остальных полюсов магнитного пинцета, тем самым ограничивается как рабочее поле пинцета, так и диапазон реализуемых воздействий.

## **2. Постановка задачи**

Анализ литературы показывает, что разработка метода управления частицами с помощью магнитного поля тока, текущего по немагнитным проводам в наше время является актуальной задачей. Для изучения интересна возможность манипулирования магнитными частицами с помощью действия на них магнитным полем тока. Для решения этой задачи необходимо создание рабочей модели токового магнитного пинцета, в которой устранены недостатки уже созданных магнитных пинцетов. В процессе выполнения работы необходимо решить следующие задачи:

- рассмотреть модель системы «магнитная частица – микропровод» и оценить силу, с которой действует магнитное поле микропровода на магнитную частицу на заданном расстоянии от центра провода;
- разработать и создать конструкцию магнитного пинцета, основным рабочим элементом которой будет система из трех немагнитных проволок, через которые пропускается ток от регулируемого источника питания;
- с помощью разработанной модели проверить возможность манипулирования частицами в плоскости XY по различным траекториям;
- измерить скорость движения частиц под действием магнитного поля, сравнить полученные данные с теоретическими расчетами;
- проверить работоспособность разработанного магнитного пинцета со слабомагнитными частицами.

## Глава 2

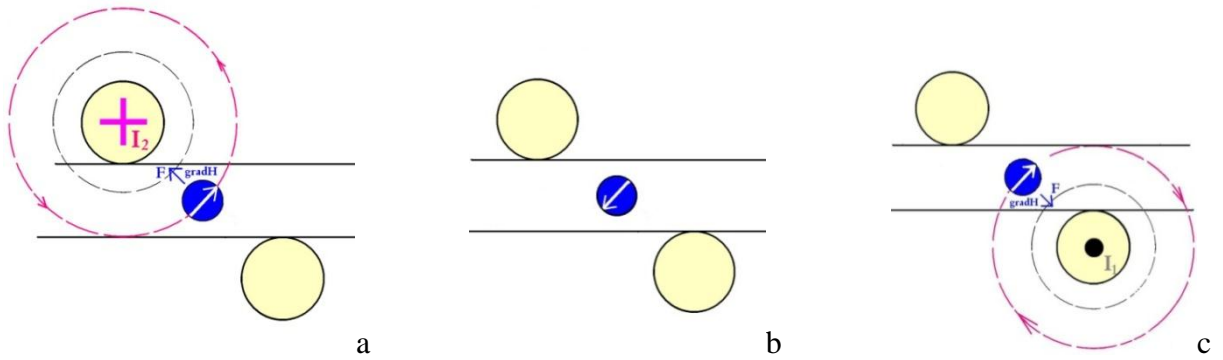
### Методика эксперимента

В ходе выполнения дипломной работы был проведен анализ различных магнитных пинцетов и выявлены основные недостатки в их работе. На основе полученной информации был разработан новый метод управления частицами с помощью магнитного поля тока, пропускаемого по немагнитным проводникам. Такой магнитный пинцет назвали токовым магнитным пинцетом (ТМП). Рассмотрим подробнее его схему, принцип действия и работоспособность.

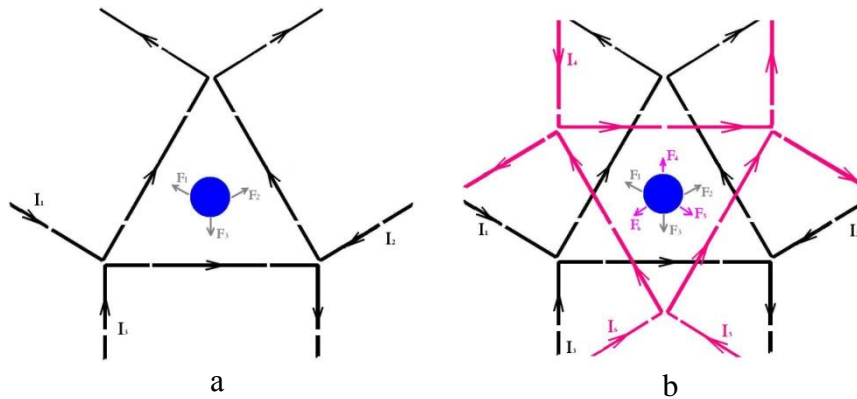
#### 1. Принципиальная схема установки токового магнитного пинцета

Принцип действия ТМП основан на возможности управлять магнитными частицами с помощью магнитного поля тока, текущего по немагнитным проводникам. Рассмотрим конфигурацию магнитного поля в области двух проволок (Рис. 18). При пропускании тока через верхнюю проволоку (Рис. 18 а), мы создаем градиентное магнитное поле, которое действует на частицу в направлении перпендикуляра к оси проволоки. Магнитный момент частицы ориентируется в направлении поля (как указано стрелкой внутри сферы) и она движется в направлении градиента поля - «к проводнику». При выключении тока частица перестает двигаться (Рис. 18 б), сохраняя некоторое время ориентацию магнитного момента, который в дальнейшем может изменить ориентацию под действием тепловых флуктуаций. При пропускании тока через нижнюю проволоку, аналогично предыдущему, частица ориентируется по полю, создаваемому новым током и начинает двигаться в сторону другой проволоки (Рис. 18 с). Изменяя величину тока, можно регулировать силу притяжения, действующую на частицу. Ориентация силы изменяется путем использования системы непараллельных проводников.

Для изменения ориентации силы во всех направлениях плоскости XY требуется система минимум из трех проводников. В данной работе мы использовали расположение проводников «треугольником» (Рис. 19 а), что позволяет перемещать частицу по любой траектории в плоскости XY. Двухслойная система (Рис. 19 б) обеспечивает перемещение частиц в пространстве XYZ.



**Рис. 18** Схематическое изображение движения частицы в области двух немагнитных проволок.  
**(а)** Движение частицы под действием градиентного поля, создаваемого током  $I_2$ .  
**(б)** Положение частицы без тока в обоих проводниках (ориентация момента изменяется в результате тепловых флуктуаций).  
**(в)** Движение частицы под действием градиентного поля, создаваемого током  $I_1$



**Рис. 19** Схематическое изображение токового магнитного пинцета.  
**(а)** Однослойная система, которая обеспечивает перемещение частицы в трех направлениях. **(б)** Двухслойная система, которая обеспечивает перемещение частицы в объеме. Первый слой – черные линии, второй слой – розовые линии.

Подобная конструкция лишена принципиальных недостатков магнитных пинцетов с ферромагнитным сердечником. Но, естественно, в данной конструкции имеются свои недостатки:

- нагрев проводников при больших плотностях пропускаемого тока приводит к нагреву рабочей области;
- размеры проводников для обеспечения больших величин токов также велики.

Таким образом, приходится выбирать между величиной рабочей области и величиной создаваемых сил. Но подобные сложности возникают и при реализации других конструкций микропинцетов.

## 2. Оценка параметров

Для определения характеристик ТМП была проведена численная оценка следующих параметров: величины сил, действующих на магнитные частицы и скорость движения частиц в воде под действием градиентного магнитного поля.

### 2.1 Оценка величины сил, действующих на магнитную частицу

Рассмотрим взаимодействие микропровода радиуса  $R_{wire}=15\text{ мкм}$  с магнитной частицей с диаметром  $d_{part}=5\text{ мкм}$  и намагниченностью насыщения  $I_{part}=300\cdot 10^3\text{ А/м}$ . Сила, действующая на магнитную частицу в магнитном поле микропровода:

$F = grad(\vec{M}\vec{B}) = M_{part} \frac{\partial}{\partial r} B_w$ . Зная, что объем частицы  $V_{part} = \frac{2}{3}\pi d_{part}^3 = 6,5\cdot 10^{-17}\text{ м}^3$  можно

рассчитать ее магнитный момент:

$$M_{part} = I_{part} V_{part} = 2\cdot 10^{-11}\text{ А}\cdot\text{м}^2.$$

Учитывая, что индукция магнитного поля микропровода  $B_w = M_{part} \frac{\mu_0 2I}{4\pi r}$ , где  $\mu_0 = 1,26\cdot 10^{-6}\text{ Н/А}^2$ -магнитная постоянная,  $r$  - расстояние между частицей и проводником:

$$F = M_{part} \frac{\partial}{\partial r} B_w = M_{part} \frac{\mu_0 2I}{4\pi r^2} = 4\cdot 10^{-6} \cdot \frac{I}{r^2} [\text{пН}] \quad (1)$$

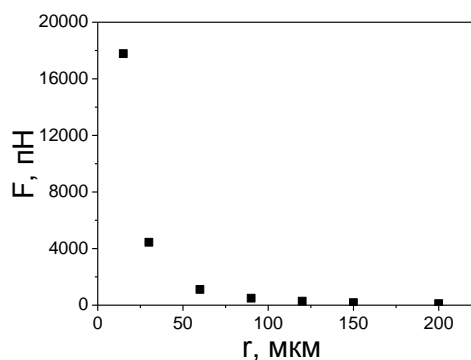


Рис. 20 График зависимости силы от расстояния между частицей и проводником

График зависимости силы, действующей на магнитную частицу, от расстояния между частицей и проводником, при пропускании через него тока 1 А, изображен на Рис. 20.

При расстояниях порядка 100 мкм можно достичь величины силы  $10^3$  пН. Но на расстояниях порядка 1000 мкм величина силы падает до единиц пиконьютонов.

## 2.2 Оценка скорости движения частицы в жидкости

Для определения скорости движения частицы в жидкости в данной работе используется метод Стокса. Стокс установил, что при небольших скоростях движения, то есть при малых значениях числа Рейнольдса, сила сопротивления, с которой действует жидкая среда на движущееся в ней твердое тело, пропорциональна коэффициенту динамической вязкости жидкости  $\eta$ , скорости  $v$  движения тела относительно жидкости и характерному размеру тела. Коэффициент пропорциональности зависит от формы тела. Предположим, что магнитные частицы имеют форму шара с радиусом  $r_{part} = 2,5 \text{ мкм}$ . Для шара коэффициент пропорциональности равен  $6\pi$ . Следовательно, сила сопротивления движению шарика в жидкостях при небольших скоростях в соответствии с формулой Стокса равна:

$$F = 6\pi r_{part} \eta v \quad (2)$$

Формула (2) получена в предположении, что расстояние от тела до границ жидкости, в данной работе до проводов с током, значительно больше размеров тела  $r_{part} \ll r$ .

В нашем случае на магнитную частицу в жидкости действует сила  $F$ , величина которой рассчитывается с помощью формулы (1). Рассчитаем скорость движения частицы при следующих параметрах: ток  $I=2\text{А}$ , расстояние от частицы до центра проволоки  $r=200\text{мкм}$ , радиус частицы  $r_{part}=2,5\text{ мкм}$  и вязкость жидкости  $\eta=10^{-3} \frac{\text{Н} \cdot \text{с}}{\text{м}^2}$ . Используя формулу Стокса получаем, что скорость движения магнитной частицы в жидкости равна:

$$v = \frac{F}{6\pi r_{part} \eta} = 4 \text{ мкм/с.}$$

Это значение мы в дальнейшем будем сравнивать с экспериментальными данными о скорости движения частиц в поле тока.

## 3. Образцы

Эксперимент проводился на частицах немецких производителей фирмы «Spherotech», которые представляют раствор ферромагнитных частиц (магнетита) с концентрацией 1 вес.%, диаметр частиц варьируется от 4,0 до 4,9 мкм. Проверка сил, действующих на частицу, производилась в лаборатории кафедры квантовой электроники (в лаборатории Федянина А.А.). Образцы, предоставленные в этой же лаборатории,

представляют собой суспензию магнитных композитных микрочастиц диаметром 3 мкм, состоящих из полистирола с вкраплениями магнетита (производство компании “Kisker”)

#### 4. Конструкция ТМП

После того, как была разработана схема ТМП и рассчитаны его основные параметры, мы приступили к изготовлению рабочей макетной конструкции ТМП. На первом этапе осуществлялся подбор проволок. Сначала был рассчитан ток плавления для медных проволок разного диаметра по формуле  $I_{пл} = \frac{d_{wire}-0.005}{k}$ , где  $k = 0,034$  коэффициент, зависящий от материала (Таблица 2). Так же была рассчитана величина магнитного поля  $H$  на поверхности проволоки и на расстоянии  $0,1$  мм для тока  $I=1A$  (Таблица 3). Проанализировав полученные данные, можно сделать вывод, что, чем тоньше проволока, тем больше поле, но при этом сама проволока будет сгорать при относительно небольшом токе. У толстой проволоки значение тока плавления намного больше, но при этом в разы уменьшается значение магнитного поля тока. Таким образом, оптимальным будет использование медной проволоки диаметром  $0,12$  мм, тем самым мы можем пропускать ток до  $3 A$  и сохранять достаточную по величине область рабочего пространства.

Диаметр проволоки, мм	Ток плавления $I_{пл}$ , А
0,07	1,9
0,10	2,8
0,12	3,4
0,15	4,5
0,20	5,7

Таблица 2 Зависимость тока плавления от диаметра проволоки

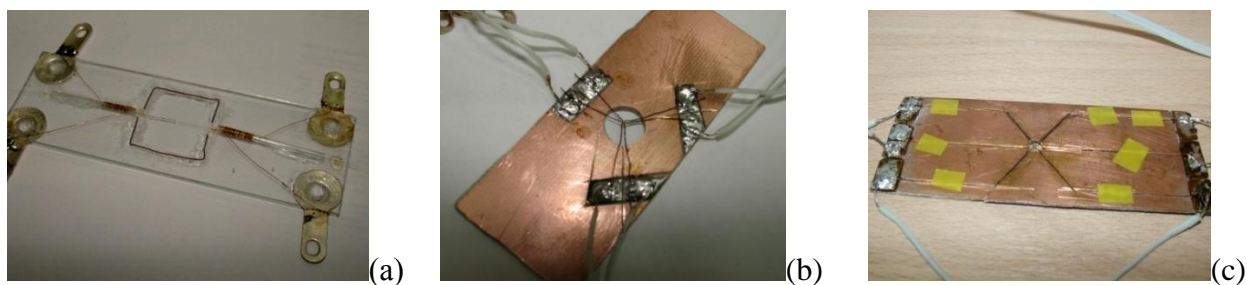
Диаметр проволоки, мм	Магнитное поле $H$ на поверхности проволоки, Э (при токе 1А)	Магнитное поле проволоки $H_r$ на расстоянии $r=0,1$ мм от поверхности проволоки, Э (притоке 1А)
0,07	71	19
0,10	50	16
0,12	41	15
0,15	33	14
0,20	25	12,5

Таблица 3 Зависимость величины поля тока от диаметра проволоки

Подобрав подходящую проволоку необходимо отработать конструкцию этих проволок. Необходимые требования – минимальное расстояние между проволоками, для создания в центре рабочей области максимально возможного магнитного поля, проволоки должны находиться в стационарном положении на одной высоте и параллельно основанию, к которому они крепятся. На фотографиях (Рис. 21) представлены различные конструкции, которые в ходе выполнения работы были тщательно проработаны. На

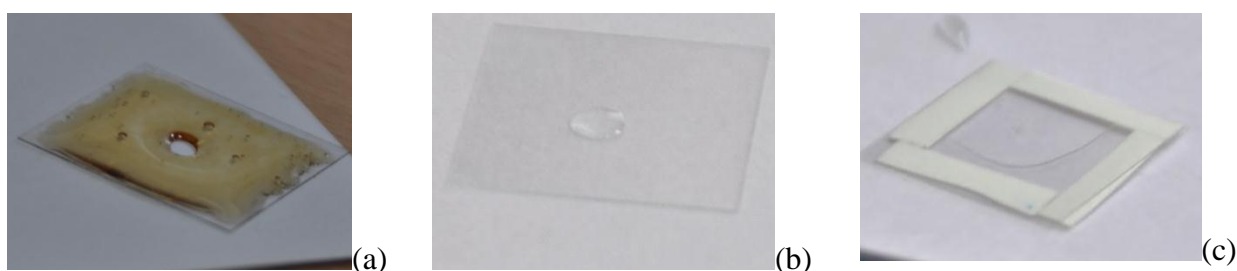


сегодняшний день эксперимент проводится с помощью конструкции, представленной на рисунке Рис. 21(с).



**Рис. 21** Различные конструкции рабочего макета ТМП.

На следующем этапе разрабатывалась технология подготовки образца для проведения исследований. Рассматривалось несколько вариантов: создание кюветы из клея, размещение капли с образцом на поверхность покровного стекла, размещение капли с образцом между двумя покровными стеклами (Рис. 22). В первых двух случаях исследуемый образец находится на открытом воздухе, поэтому его испарение происходит быстрее. Так же в этих случаях толщина образующейся капли достаточно большая, и движении частиц происходит не только в плоскости XY, частица движется (осаждается) по оси Z, что изменяет траекторию движения частицы. В последнем случае, для того, чтобы частицы не «прилипали» к стеклам разработана специальная технология подготовки образца. Необходимо тщательно обработать стекла (моющим средством – дистиллированной водой - перекисью водорода), для того, чтобы капля не вытекала, по краям стекол прокладываем слой изолянта, а сами стекла с внутренней стороны покрываем альбумином.



**Рис. 22** Технология изготовления образца для проведения исследований: (а) - кювета из клея, (б) – капля жидкости находится на поверхности покровного стекла, (с) – капля жидкости находится между покровными стеклами.

В итоге, была изготовлена макетная модель ТМП (Рис. 23 а). В данной модели в качестве токовых элементов использовали медную проволоку диаметром 0,12 мм. Они были размещены в виде «треугольника» (Рис. 23 б), создавая рабочую область площадью

0,8 мм<sup>2</sup>. Каждый токовый элемент подключался к источнику питания с независимым управлением, а величина тока контролировалась по индикатору источника питания.

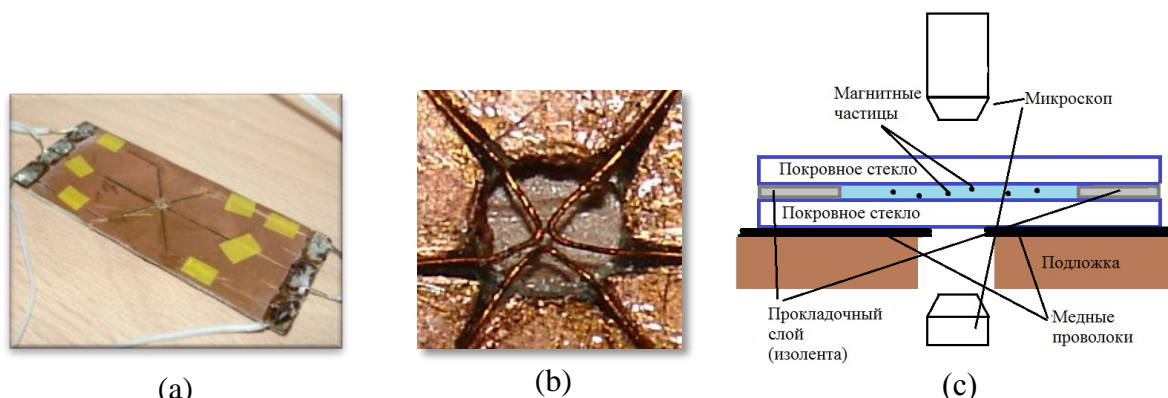


Рис. 23 (а) - макетная модель ТМП, (б) - основной рабочий элемент конструкции, (с) – схематическое изображение изготовленной конструкции ТМП с подготовленным образцом.

Такая комбинация из трех элементов дает возможность перемещать частицы в плоскости XY. Сверху на систему токовых элементов помещается образец (Рис. 23 с). Как уже отмечалось ранее, образец представляет собой суспензию исследуемых магнитных микрочастиц магнетита диаметром 5 мкм. Для наблюдения движения частиц использовался микроскоп марки «CARL ZEISS JENA» и цифровая камера-окуляр DCM800 (Рис. 24 б).

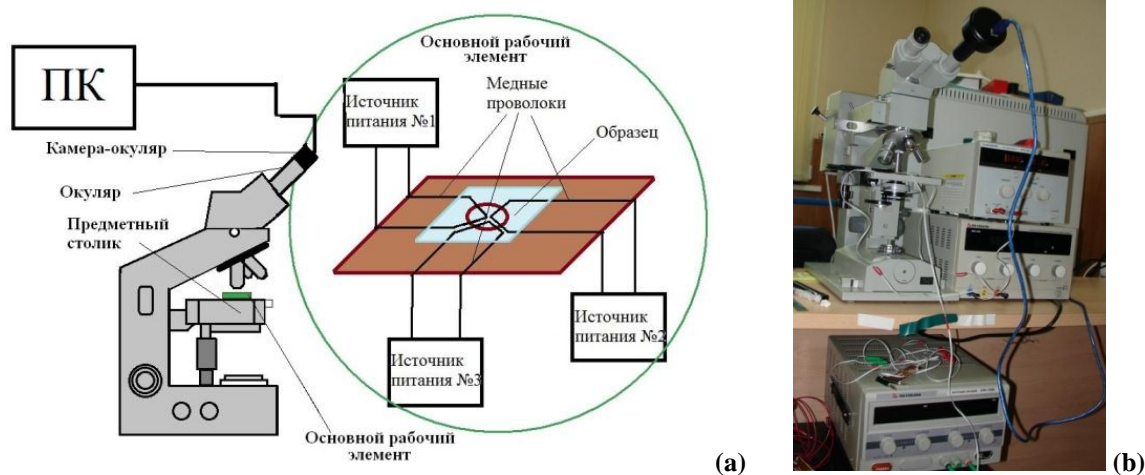


Рис. 24 (а) - Схема установки для управления движением магнитных частиц. На выноске показан основной рабочий элемент, закрепленный на предметном столике, подключенный к источникам питания. Оцифровка изображения производится с помощью камеры-окуляра на мониторе ПК. (б) – Общий вид установки для управления движением магнитных частиц в плоскости XY.

Задача данного этапа заключалась не в решении прикладных задач с использованием ТМП, а состояла в проверке работоспособности данного пинцета. Таким образом, нами проверялась возможность управления движением магнитных частиц в плоскости XY с

помощью установки, схема которой изображена на Рис. 24 а. Заранее подготовленный образец помещается на основной рабочий элемент ТМП – пластина с системой трех медных проволок, расположенных способом, который описывался ранее в данной работе. Эта конструкция помещалась под оптический микроскоп, через один окуляр осуществлялся визуальный контроль, оцифровку изображения получали с помощью камеры - окуляра на мониторе ПК. Ток подавался от регулируемых источников питания. Обработка и анализ результатов состоял из нескольких этапов. На первом этапе с помощью программы ScopePhoto получали фотографии и видеозаписи экспериментов. Далее, для расчета и определения численных значений эти материалы обрабатывались с использованием пакетов программ: Adobe Photoshop, Windows Movie Maker 2.6, Nero 11, OriginPro7.0. Для определения точной траектории и скорости видеозапись делилась по кадрам с интервалом в 1 секунду, далее определялось точное положение нужных нам частиц (в пикселях) на каждом кадре и рассчитывали нужные нам величины (перемещение, расстояние, скорость и т.д.т.п.).

## Глава 3

### Результаты эксперимента и их обсуждение

#### 1. Основные результаты

##### 1.1 Работоспособность ТМП

Проверка работоспособности ТМП проходила так же в несколько этапов. На первом этапе эксперимента наблюдалось движение магнитных частиц под действием тока величиной 2А пропускаемого через проволоки в поочередном порядке (Рис. 25). При включении тока только через первую проволоку ( $I_1$ ) частицы начали двигаться в его сторону. После выключения тока через первую проволоку включался ток через вторую проволоку ( $I_2$ ). Частицы начинают двигаться аналогично предыдущему, но перпендикулярно оси другой проволоки. Далее пропускаем ток через третью проволоку, а потом опять через первую. На Рис. 27 представлены траектории движения двух частиц (отмеченных синим и красным цветом), находящихся на разном расстоянии от проволок. Как видно траектории синей (Рис. 27 а) и красной (Рис. 27 б) отличаются. Через первую проволоку ток пропускался 2 раза и траектории их движения располагаются параллельно. Тем самым можно утверждать, что частицы двигались под действием магнитного поля тока, а не из-за неровности поверхности.

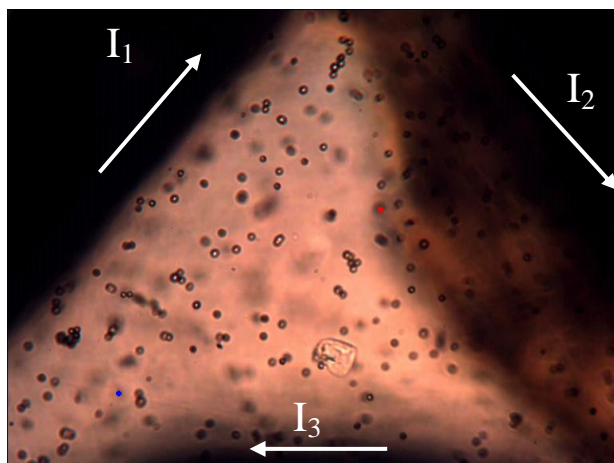


Рис. 26 Система частиц и проволок. Вид в микроскоп.



Рис. 27 Траектории движения частиц, под действием токов 2А, текущего по немагнитным проволокам.  
(а) – траектория синей частицы,  
(б)- траектория красной частицы.

На следующем этапе был проведен эксперимент, в котором частицы двигались по различным траекториям, таким как: овал, прямоугольник, квадрат, различные

многоугольники. Такое движение создавалось посредством одновременного пропускания тока различной величины по нескольким проволокам. На Рис. 28 продемонстрированы траектории движения частиц, полученные в ходе эксперимента.

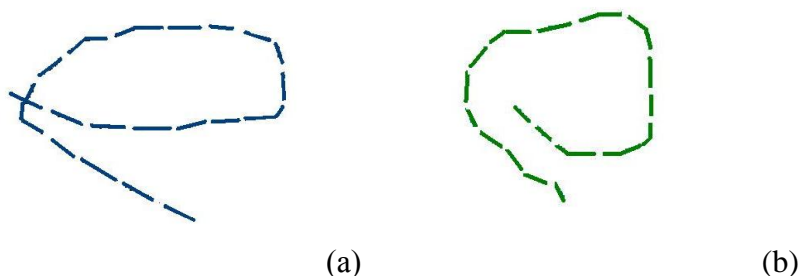


Рис. 28 различные траектории ТМП

Для того чтобы проанализировать полученный результат были построены зависимости величины тока от времени его пропускания через проволоку. На Рис. 29 (а-с) представлены графики, полученные при поочередном пропускании тока величиной 2А через 3 различные проволоки.

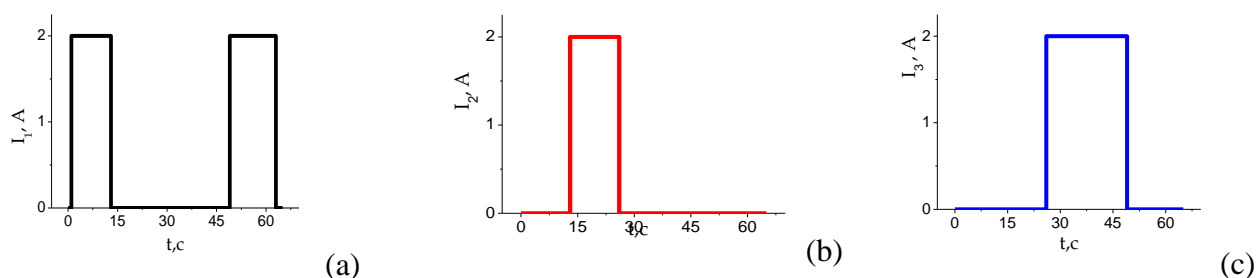


Рис. 29. Зависимость токов от времени: (а)-(с)-поочередное пропускание тока 2А через 3 проволоки

### 1.2 Экспериментальные и теоретические значения скоростей

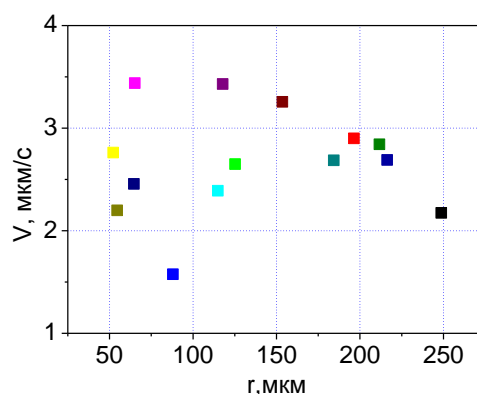
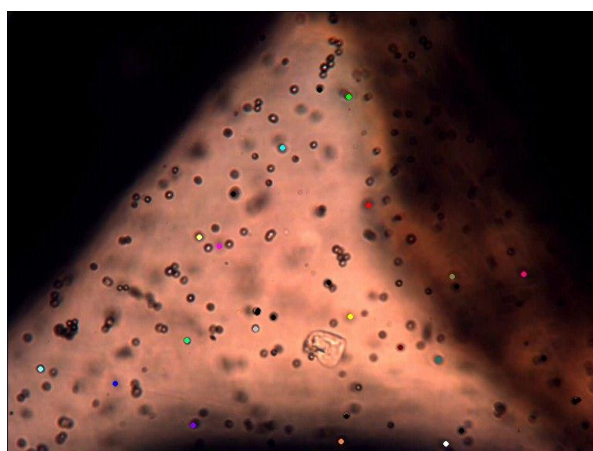
Кроме того, в ходе данной работы изучалась зависимость скорости движения частицы, под действием магнитного поля тока от величины тока. В эксперименте измерялись скорости движения частиц, которые находились на одинаковом расстоянии от проволоки ( $\approx 150\mu\text{м}$ ). Через эту проволоку пропускали ток различных величин от 0,6А до 3,0 А с шагом 0,4 А. При меньших токах движение было слабо заметным, а больших – мы приближаемся к температуре плавления проволоки. Расчет скорости проводился по видеозаписи. Методика обработки результатов описана в предыдущей главе. Для сравнения экспериментальных и теоретических результатов по формулам (1) и (2) были

рассчитаны теоретические значения скоростей. Сравнительный анализ данных (Таблица 4) показал, что экспериментальные значения отличаются от теоретических в 2 раза. Одной из причин такой разницы может быть наличие вязкого трения между стеклом и частицей. Но при этом в обоих случаях скорость растет с увеличением тока.

I, А	v, мкм/с	v <sub>Стокса</sub> , мкм/с	I, А	v, мкм/с	v <sub>Стокса</sub> , мкм/с
0,6	1,1	2,1	2,2	3,7	7,8
1,0	2,0	3,6	2,6	4,8	9,2
1,4	2,7	5,0	3,0	5,5	10,7
1,8	3,0	6,4			

**Таблица 4. Зависимость скорости движения частиц от величины пропускаемого тока.**

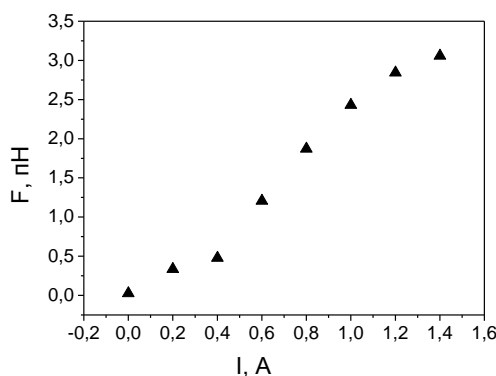
Так же исследовалось движение частиц, находящихся на разных расстояниях от проводов при пропускании тока одинаковой величины. Были рассмотрены 14 частиц, представленные на Рис. 30(а) и выделенные разными цветами. Через проволоку пропускали ток величиной 2А на протяжении 13 секунд. На Рис. 30(б) изображен график зависимости величины скорости от расстояния. Видно, что на отрезке от 50 до 150 мкм значения скорости хаотически располагаются на отрезке 2-3 мкм/с. Но при расстояниях больших, чем 150 мкм, наблюдается закономерно уменьшение скорости с ростом расстояния. Так же при измерении скорости движения частиц имели место случаи, когда частица либо стоит на месте, либо, наоборот, скорость частицы велика, по сравнению со средней скоростью остальных частиц. Объяснения данных явлений состоят в следующем: частица прилипла к покровному стеклу и не может двигаться, частицы столкнулись и образовались кластеры из нескольких частиц, диаметр частицы больше или меньше, чем средний диаметр частиц.



**Рис. 30 (а)** изучаемые частицы обозначены цветными точками (вид в микроскоп), **(б)** зависимость величины скорости движения частиц от расстояния между проволокой и частицами.

### 1.3 Оценка сил, действующих на магнитную частицу.

Для оценки величины сил, действующих на магнитную частицу, использовался оптический пинцет, конструкция которого подробно описана в работе [27]. Так как оптический пинцет может работать только с прозрачными частицами, то для эксперимента использовались образцы, которые представляют собой суспензию исследуемых магнитных композитных микрочастиц диаметром 3 мкм, состоящих из полистирола с вкраплениями магнетита (производство компании “Kisker”). На Рис. 31 представлен график зависимости величины силы, действующей на частицу, от величины тока, пропускаемого через медную проволоку диаметром 0,12 мм. Расстояние между частицей и проволокой составляло 65 мкм.



**Рис. 31** Зависимость величины силы, действующей на частицу, от величины тока

Как видно, при токе 1А сила, действующая на парамагнитную частицу равна  $F = 2,4$  пН. Это значение хорошо совпадает с результатами, которые были рассчитаны для частиц с диаметром  $d_{part} = 3$  мкм и намагниченностью в поле 1 кЭ  $I_{part} = 0,007$  А/м. При этом сила, действующая на ферромагнитную частицу, в аналогичных условиях, равна (по формуле (1))  $9 \cdot 10^2$  пН. Эксперименты по оценке сил на оптическом пинцете были проведены с помощью аспирантки кафедры Квантовой электроники Физического факультета МГУ Скрыбиной М.Н..

## 2. Обсуждение результатов

### 2.1 Сравнение параметров различных типов микроманипуляторов

В Таблица 5 представлены результаты сравнения параметров токового магнитного пинцета с другими микропинцетами [44]. Проанализировав полученные значения можно



констатировать, что ТМП обладает рядом преимуществ, по сравнению с остальными: у него нет ограничения на размер и прозрачность частиц, он может работать в любой среде: газ, жидкость, вакуум, а, главное, отсутствуют гистерезисные явления.

	Оптический пинцет	АСМ	Магнитный пинцет	ТМП
Пространственное разрешение, (нм)	0,1 - 2	5 - 10	0,5 - 1	$1 - 10^3$
Диапазон силы, (пН)	0,1 - 100	$10 - 10^4$	$10^{-3} - 10^2$	$10^{-1} - 10^5$
Диапазон смещения, (нм)	$10^{-1} - 10^5$	$0,5 - 10^4$	$5 - 10^4$	$10^7$
Размер частицы, (мкм)	0,25 - 5	0,1 – 0,25	0,5 - 5	0,2 - 250
Рабочая среда	жидкость	вакуум	Газ, вакуум, жидкость	Газ, вакуум, жидкость
Намагничивание сердечника	-	-	есть	нет
Наличие остаточного поля сердечника	-	-	есть	нет

**Таблица 5 Сравнение параметров оптического, магнитного и токового пинцетов и АСМ.**

## 2.2 Перспективы дальнейшей разработки токового магнитного пинцета

Планируется проверка работоспособности и использование ТМП с объектами малой намагниченности (пара/диамагнетики). Подбор частиц и среды с различными взаимными восприимчивостями позволит изменить знак действующих сил. Величины сил будут меньше, но для некоторых случаев это не принципиально, а принципиально – приложение сил в разных направлениях.

С учетом полученных результатов планируется использование ТМП с биологическими объектами, в частности, с клетками крови (эритроцитами, лейкоцитами и др.). Как известно, здоровые и больные клетки отличаются магнитными свойствами, соответственно мы рассчитываем получить результаты, которые обеспечат возможность диагностировать больные клетки.

Так же запланирован альтернативный вариант исследования: разработка способа прикрепления магнитной частицы к различным образцам для управления их перемещением.



Кроме того, планируется использовать ТМП в областях, где уже были проведены исследования с помощью разработанных ранее магнитных пинцетов. Например, для изучения механических свойств белков.

## Основные результаты

1. Разработан и изготовлен макет токового магнитного пинцета.
2. Экспериментально подтверждена работоспособность токового магнитного пинцета при манипуляции магнитными микрочастицами.
3. Экспериментально определены силы, действующие на магнитные частицы с величиной магнитного момента  $2 \cdot 10^{-11} \text{ А} \cdot \text{м}^2$  на расстояниях до 1 мм. Установлено, что при токе в 1 А они достигают на этом расстоянии 3 пН, что соответствует теоретическим оценкам.
4. Разработана и апробирована методика определения скорости движения магнитных частиц в жидкости под действием магнитного поля. Экспериментальные результаты совпадают с теоретическими оценками.
5. Разработан план дальнейших работ по модернизации и практическому использованию токового магнитного пинцета.

## **Благодарность**

Автор выражает особую благодарность Перову Николаю Сергеевичу за постановку задачи и помощь в постановке экспериментов, Скрыбиной Марии за помощь в проведении эксперимента на оптическом пинцете. Федянину Андрею Анатольевичу за доброжелательное отношение и замечания, которые позволят скорректировать планы последующей работы.

## Список Литературы

---

- [1] G. Binnig, C.F. Quate, C. Gerber, «Atomic force microscope». *Physical review letters*, Volume 56 No.9, (1986) 930–933.
- [2] G. Binnig, H. Rohrer, C. Gerber, E. Weibel, «Tunneling through a controllable vacuum gap». *Applied Physics Letters*, 40 (1982) 178–180.
- [3] G. Binnig, Ch. Gerber, E. Stoll, T.R. Albrecht, C.F. Quate, «Atomic resolution with atomic force microscope». *Surface Science* 189/190, (1987) 1-6.
- [4] J.L. Alonso, W.H. Goldmann, «Feeling the forces: atomic force microscopy in cell biology». *Life Sciences* 72, (2003) 2553–2560.
- [5] YL.Lyubchenko, LS.Shlyakhtenko, «Visualization of supercoiled DNA with atomic force microscopy in situ». *Proceedings of National Academy of Sciences*;94(2), (1997) 496–501.
- [6] CM. Yip, MD. Ward, «Atomic force microscopy of insulin single crystals: direct visualization of molecules and crystal growth». *Biophysical Journal* 71(2), (1996) 1071–1078.
- [7] HJ. Butt, EK. Wolff, SA. Gould, NB. Dixon, CM. Person, PK.Hansma, «Imaging cells with the atomic force microscope». *Journal of Structural Biology* 105(1–3), (1990) 54–61.
- [8] N.C. Santos, M.A. Castanho, «An overview of the biophysical applications of atomic force microscopy». *Biophysical Chemistry* 107, (2004) 133–149.
- [9] Allison M. Whited, Paul S.-H. Park, «Atomic force microscopy: A multifaceted tool to study membrane proteins and their interactions with ligands» *Biochimica et Biophysica Acta* (2013) article in press.
- [10] D. A. Walters, J. P. Cleveland, N. H. Thomson, P. K. Hansma, M. A. Wendman, G. Gurley, V. Elings, «Short cantilevers for atomic force microscopy». *Review of Scientific Instruments*, Vol. 67, No. 10, (1996) 3583–3590.
- [11] A.T. Woolley, C.L. Cheung, J.H. Hafner, C.M. Lieber, «Structural biology with carbon nanotube AFM probes». *Chemistry & Biology* 7, (2000) 193–204.
- [12] D.J.Muller, K.Anderson, «Biomolecular imaging using atomic force microscopy». *Trends in Biotechnology* Vol. 20 No. 8, (2002) 45–49.
- [13] E. Tranvouez, M. Gendry, P. Regreny, G. Bremond, «Inpatterning using contact mode and non-contact AFM lithography for quantum dot localization». *Superlattices and Microstructures* 36, (2004) 325–333.
- [14] Constant A. J. Putman, Kees. Van der Wetf, Bart G. De Grooth, Niek F. Van Hulst, Jan Greve, «Tapping mode atomic force microscopy in liquid». *Applied Physics Letters*, 64 (18), 2 (1994) 2454–2456.

- 
- [15] D.Keller , C. Bustamante, «Attaching molecules to surfaces for scanning probe microscopy». *Biophys.J.*64, (1993) 896–897.
- [16] M.Rieder, G.Cavazzini, Y. D'yakonov, V. Frank-Kamenetskii, G. Gottardi, S.Guggenheim, P. Koval, G. Müller, A. Neiva, E. Radoslovich, J.-L. Robert, F. Sassi, H. Takeda, Z. Weiss, D. Wones. «Nomenclature of the micas». *The Canadian Mineralogist* Vol. 36(1998), 41-48.
- [17] S. Kasas, N. H. Thomson, B. L. Smith, P. K. Hansma, J. Miklossy, H. G. Hansma. «Biological Applications of the AFM: From Single Molecules to Organs»,(1996), 151-161.
- [18] J. D. Watson and F. H. C. Crick.«Molecular structure of nucleic acids: A structure of deoxyribosenucleic acid», *Nature* 171, 737–738.
- [19] C. Bustamante, J. Vesenka, C. L. Tang, W. Rees, M. Guthold, R. Keller.«Circular DNA Molecules Imaged in Air by Scanning Force Microscopy», *Biochemistry* 31 (1992), 22-26.
- [20] J. Vesenka, M. Guthold, C.L. Tang, D. Keller, E. Delaine, C. Bustamante.«Substrate preparation for reliable imaging of DNA molecules with the scanning force microscope», *Ultramicroscopy* 42-44 (1992), 1243-1249.
- [21] Y. L. Lyubchenko, L. Shlyakhtenko, R. Harrington, P. Oden, S. Lindsay.«Atomic force microscopy of long DNA: Imaging in air and under water», *Natl. Acad. Sci. USA* 90 (1993) 2137–2140.
- [22] Y. L. Lyubchenko, B. L. Jacobs, and S. M. Lindsay.«Atomic force microscopy of reovirusdsRNA: a routine technique for length measurements», *Nucleic Acids Research*, Vol. 20, No. 15 (1992) 3983-3986.
- [23] H. G. Hansma, I. Revenko, K. Kim, and D. E. Laney.«Atomic force microscopy of long and short double-stranded, single-stranded and triple-stranded nucleic acids *Nucleic Acids Research*», Vol. 24, No. 4, (1996) 713–720.
- [24] A.Ashkin, «Acceleration and trapping of particles by radiation pressure», *PhysicalReview Letters* 24, (1970) 156–159.
- [25] K. Svoboda; S. Block.«Optical trapping of metallic Raleigh particles», *Optic letters* 19, (1994) 930-932.
- [26] R.Litvinov; H.Shuman; J.Benette; J.Weisel , Binding strength and activation state of single fibrinogenintegrin pairs on living cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (2002),7426-7431.
- [27] М.Н.Скрябина, «Измерениепараметровмагнитноговзаимодействиямикрочастицметодомоптическогопинцета», *Дипломная работа, Физический факультет МГУ, 2012г.*
- [28] M.D. Khokhlova, E.V. Lyubin, A.G. Zhdanov, S. Yu.Rykova. I.A. Sokolova, A. A. Fedyanin. «Normal and system lupus erythematosus red blood cell interactions studied by

---

double trap optical tweezers: direct measurements of aggregation forces» *Journal of Biomedical Optics* 17(2), (2012), 025001 (1-5).

[29] Mark C. Williams, «Optical Tweezers: Measuring Piconewton Forces. Single Molecule Techniques», Petra Schwille, ed., a volume of the *Biophysics Textbook Online*, L. DeFelice, editor-in-chief, Biophysical Society, Bethesda, MD. Now available at [http://www.biophysics.org/Portals/1/PDFs/Education/williams.pdf\(2002\)](http://www.biophysics.org/Portals/1/PDFs/Education/williams.pdf(2002)).

[30] E. Spyratou, E.A. Mourelatou, A. Georgopoulos, C. Demetzos, M. Makropoulou, A.A. Serafetinides. «Line optical tweezers: A tool to induce transformations in stained liposomes and to estimate shear modulus», *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 349 (2009) 35–42.

[31] Ivna Kavre. «Seminar Magnetic tweezers for DNA manipulation», University of Ljubljana Faculty of Mathematics and Physics, (2011).

[32] C. Haber, D. Wirtz. «Magnetic tweezers for DNA micromanipulation», *Review of Scientific Instruments*, vol. 71, no. 12 (2000), 4561-4570.

[33] S.B. Smith, L. Finzi, C. Bustamante. «Direct Mechanical Measurement of the Elasticity of Single DNA Molecules by Using Magnetic Beads» *Science*, vol. 258, no. 5085 (1992), 1122-1126.

[34] R. Seidel, D. Klaue. «Handout for Practical Course – Magnetic tweezers and its application to DNA mechanics», *tutors Technische Universität Dresden* [Online]. (cited on 4th March 2011; 12:08). Available on the internet address [http://www.biotec.tu-dresden.de/cms/fileadmin/research/biophysics/practical\\_handouts/magnetic\\_tweezers.pdf](http://www.biotec.tu-dresden.de/cms/fileadmin/research/biophysics/practical_handouts/magnetic_tweezers.pdf)

[35] T.R. Strick, J. F. Allemand, D. Bensimon, V. Croquette. «Behavior of Supercoiled DNA», *Biophysical Journal*, 74, (1998) 2016-2028.

[36] J. Lipfert, X. Hao, N.H. Dekker. «Quantitative Modeling and Optimization of Magnetic Tweezers», *Biophysical Journal* 96, (2009) 5040-5049.

[37] Anthony H. B. de Vries, Bea E. Krenn, Roel van Driel, Johannes S. Kanger. «Micro Magnetic Tweezers for Nanomanipulation Inside Live Cells», *Biophysical Journal* Volume 88, (March 2005) 2137–2144.

[38] Anthony H. B. de Vries, Johannes S. Kanger, Bea E. Krenn, and Roel van Driel. «Patterned Electroplating of Micrometer Scale Magnetic Structures on Glass Substrates», *Journal of microelectromechanical systems*, vol. 13, no. 3, (June 2004) 391-395.

[39] Chi-Han Chiou, Yu-Yen Huang, Meng-Han Chiang, Huei-Huang Lee, Gwo-Bin Lee. «New magnetic tweezers for investigation of the mechanical properties of single DNA molecules institute of physics publishing», *Nanotechnology* 17, (2006) 1217–1224.

- 
- [40] Simone Schuerle, SandroErni, Maarten Flink, Bradley E. Kratochvil, Bradley J. Nelson.«Three-Dimensional Magnetic Manipulation of Micro- and Nanostructures for Applications in Life Sciences», IEEE transactions on magnetics, vol. 49, no. 1, (January 2013) 321-330.
- [41] M. Kummer, J. J. Abbott, B. E. Kratochvil, R. Borer, A. Sengul, B. J. Nelson.«OctoMag: An electromagnetic system for 5-DOF wireless micromanipulation»,IEEE Trans. Robotics, vol. 26, no. 6, (2010) 1006–1017.
- [42] D. Salerno, D.Brogioli, V.Cassina, D.Turchi, G. Luca Beretta, D.Seruggia, R.Ziano, F. Zunino ,F. Mantegazza.«Magnetic tweezers measurements of the nanomechanical properties of DNA in the presence of drugs», Nucleic Acids Research, Vol. 38, No. 20, (2010) 7089–7099.
- [43] J.Zlatanova,K. van Holde, «Single-Molecule Biology: What Is It and How Does It Work?», Molecular Cell 24, 317–329, November 3 (2006), 317-329.
- [44] Keir C Neuman,Attila Nagy, «Single-molecule force spectroscopy: optical tweezers, magnetic tweezers and atomic force microscopy». Nature Methods,Vol.5 No.6, (2008), 491-505.

---

## Список публикаций по результатам работы

1. Valentina V. Samsonova, Elena S. Safronova, Nikolai S. Perov. «New approaches in the design of the magnetic tweezers» // Book of Abstracts « Joint European Magnetic Symposia 2013», (Greece, Rhodes, 25-30 august 2013), p.463.
2. Самсонова В.В. «Новые подходы в конструировании магнитного пинцета». //Сборник тезисов XXМеждународной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2013» / Отв. ред. А.И. Андреев, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, М.В. Чистякова. [Электронный ресурс] — М.: МАКС Пресс, 2013, (Россия, Москва, апрель 2013) стр. 402-403.
3. Самсонова В.В. «Токовый магнитный пинцет для применения в нанотехнологиях с возможностью использования в медицине и биотехнологиях». Финал конкурса молодежных научных инновационных проектов«У.М.Н.И.К.» Секция: Новые приборы и аппаратные комплексы, (Россия, Москва, ноябрь 2013).