

太赫兹(THz)光谱在生物大分子研究中的应用*

汪一帆¹⁾ 尉万聪²⁾ 周凤娟^{1)**} 薛照辉^{1)**}

(¹⁾ 天津大学农业与生物工程学院, 天津 300072; ²⁾ 清华大学生物科学与技术系, 北京 100084)

摘要 太赫兹(THz)辐射是一种新型的远红外相干辐射源, 近年来, 在生物大分子研究中得到了广泛的应用, 特别是在生物分子的结构和动力学特性等方面有着巨大的应用潜力. 结合 THz 光谱的特点, 介绍了利用 THz 光谱对蛋白质、糖类及 DNA 等生物大分子的探索研究, 以及 THz 技术在测定水环境与生物分子相互作用等方面的应用. 探讨了该技术在生物学领域应用中有待解决的问题及发展前景.

关键词 太赫兹, 生物, 蛋白质, 糖类, DNA

学科分类号 O561, Q691

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00562

在糖、蛋白质、核酸等生物分子的研究分析中, 光谱学发挥着非常重要的作用. 太赫兹 (THz) 辐射是指频率在 0.1~10 THz (波长在 30~3 000 μm) 之间的电磁波, 其波段位于微波和红外光之间. 由于长期缺少有效的产生和探测技术, THz 波段曾一度被称作“THz 空隙”. 近十几年来超快激光技术和半导体材料科学与技术的迅速发展, 为 THz 脉冲的产生提供了稳定、可靠的激发光源, 促进了 THz 辐射在光谱学和成像技术方面的应用.

相比于紫外可见吸收光谱、傅里叶变换红外光谱、圆二色谱、X 射线成像分析等传统技术, THz 光谱有其独特的优势: a. 光谱的特征吸收. 许多分子之间弱的相互作用(氢键、范德华力等)、生物大分子的骨架振动、偶极子的旋转和振动跃迁以及晶体中晶格的低频振动吸收正好处于 THz 频带范围, 并且 THz 光谱技术对探测物质结构存在的微小差异和变化非常灵敏, 具有反映化合物结构的指纹特征, 因此 THz 光谱技术在分析和研究生物大分子方面有着广阔的前景^[1]. b. 低能性. THz 电磁辐射的光子能量低, 只有毫电子伏特, 不会因为电离而破坏生物分子, 因而是一种安全有效的无损检测方法^[2]. c. 高灵敏度. THz 脉冲的典型脉宽在皮秒量级, 不但可以对生物样品进行时间分辨研究, 而且可以有效地抑制远红外背景辐射噪音的干

扰, 辐射强度测量的信噪比和探测灵敏度远高于傅里叶变换红外光谱. d. 宽带性. THz 脉冲源通常只包含若干个周期的电磁振荡, 单个脉冲的频带可以覆盖 GHz 至几十 THz 的范围, 便于在大的范围里分析物质的光谱性质. e. 相干性. THz 时域光谱技术 (THz-TDS) 的相干测量技术能够直接测量 THz 电场的振幅和相, 可以方便地提取样品的折射率、吸收系数. 此外, THz 对生物分子中的水非常敏感, 因此可以用于分析生物分子与水的相互作用.

THz 光谱在生物分子的结构和动力学特性等方面有着重要的应用价值. 利用 THz 技术可以获得这些生物分子在 THz 波段的光学常数, 进而可以研究它们的光谱特征. 国内外研究者已经利用 THz 光谱对 DNA、蛋白质和糖类等生物分子进行了探索研究. 本文主要综述了近年来 THz 光谱在生物学领域中的应用及进展.

* 国家自然科学基金资助项目(30800767).

** 通讯联系人. Tel: 022-27400291

周凤娟. E-mail: fengjz0383@sina.com

薛照辉. E-mail: zhixue@tju.edu.cn

收稿日期: 2010-02-07, 接受日期: 2010-03-04

1 THz 光谱在蛋白质研究中的应用

蛋白质是细胞内含量最高的组分, 酶、抗体、多肽激素、输送媒介等都是由蛋白质构成的。蛋白质是在结构与功能上种类最多的一类分子, 它们在生命体系中起着关键作用。蛋白质的基本分子单位是氨基酸, 其结构通式为 $R-C_{\alpha}(H)(NH_3^+)COO^-$, R 代表可变的侧链, 该侧链对蛋白质体系的介电和电子学特征起着重要作用。氨基酸的结构为一大的偶极子, 对它进行振动光谱的研究有利于深入了解蛋白质的微观结构和功能。

氨基酸在 THz 波段的吸收是由分子转动或扭动造成的, 氨基酸的不同结构造成了它们在 THz 波段不同的吸收峰位。Kikuchi 等^[9]首次利用变角 THz-TDS 测定 L- 半胱氨酸和 L- 组氨酸的氨基酸单晶体。Wang 等^[10]利用 THz-TDS 技术研究室温条件下多晶含硫氨基酸 L- 甲硫氨酸和 L- 半胱氨酸的光谱特性, 发现含硫氨基酸吸收峰的非谐性以及较宽的吸收谱带和平台可能是源于分子间相互作用的声子吸收。

多肽是肽键连接氨基酸构成的多聚体。由于多肽肽链内或链间存在荷电基团, 因此也就存在着静电作用的力(通称盐键, 如 $-NH_3^+ \cdots OOC-$), 这种力也可能在荷电基团与偶极基团、或偶极基团与偶极基团之间发生, 链内的静电作用比链间的强。对于多肽链分子还存在范德华力(如 $-CH_2OH \cdots HOCH_2-$), 在链内的基团间或分子链间都可能有范德华吸引力或排斥力, 特别是一些庞大基团的色散偶极和诱导偶极间会呈现出主要的范德华作用力。而 THz-TDS 对氢键、范德华力等许多分子之间弱的相互作用非常敏感, 具有反映化合物结构和环境的指纹特征, 因此可以用来鉴定肽的结构。

肽的光谱特征与其氨基酸组成、排列顺序、分子间氢键以及晶体结构密切相关。Plusquellic 等^[11]利用 THz-FTIR 技术检测不同晶型的多肽, 结果获得了明显不同的 THz 波谱, 并且发现短链晶型的多肽在 $50 \sim 500 \text{ cm}^{-1}$ THz 波段有明显的特征吸收。

蛋白质的一级结构表示多肽链特有的氨基酸排列序列。二级结构描述多肽链被氢键所稳定的部分, 如 α 螺旋、 β 折叠和 β 转角。三级结构定义为半胱氨酸残基之间的二硫键, 以及其他非共价力, 如疏水键、氢键和静电力所稳定的立体结构。四级结构指两个或者多个肽链的相互作用。

很多蛋白质的集体振动模式在 THz 范围内, 生物分子的集体运动模式对分子的构象、结构及分子环境变化非常敏感。Markelz 等^[12]首次利用 THz-TDS 研究了 DNA、牛血清蛋白和胶原质在 $0.06 \sim 2.00 \text{ THz}$ 波段的性质, 表明这些生物分子的大量低频集体振动模式具有红外活性, 这一结果引起了人们对利用 THz-TDS 研究生物大分子的极大兴趣。这之后, 他对集体振动模式的相对作用和弛豫作用进行了深入研究^[13], 发现在样品一致并考虑多重反应的条件下, 生物大分子在 THz 波段的总介电响应谱带范围较宽且没有特征吸收, 但该响应却对水合作用、温度、绑定、构造改变高度敏感, 对这些效果的产生进行了讨论, 发现这是由表面侧链的弛豫损耗引起的。Balu 等^[14]利用低频 THz 光谱研究了视紫质和菌视紫红质这两种光活性蛋白质系统, 以探讨螺旋跨膜蛋白集体低频运动。结构相似的这两种蛋白质, 其受 THz 辐射激活产生的振动特性有着惊人的相似。具体来说, 低频时其细胞质环区非常活跃, 高频时其细胞外的环区被振动激活。该研究表明 THz 光谱在确定蛋白质构象变化的振动自由度上有重要意义。

近年来, 随着 THz-TDS 技术的发展, 蛋白质结构及其动力学得以进行深入研究。Markelz 等^[15]首次在 200K 的蛋白质动态跃迁中检测出 THz 介电响应, 并发现光谱的温度相关性与热激活侧链运动一致, 且这一运动甚至包含亚皮秒级的动力学信息。He 等^[16]利用 THz-TDS 技术研究蛋白质的动态跃迁, 通过研究天然状态和变性的鸡蛋清溶菌酶, 发现蛋白质结构不是产生动态跃迁的必要因素。研究表明, 伴随着激活反应, 光谱特性与温度有关, 并且没有由弱到强跃迁的迹象。在此基础上, 他们还利用 THz-TDS 技术观察到短链聚丙氨酸动态跃迁到丙氨酸五肽的现象^[17], 但没有发现丙氨酸二肽或丙氨酸三肽的跃迁。该研究表明, 光谱的温度相关性确实产生于溶剂侧链的相互作用。Chen 等^[18]利用 THz-TDS 观测 PsbO 蛋白的可逆性构造变化。Havenith 等^[19]发现蛋白质的 THz 光谱对突变敏感, 并受蛋白质表面电荷和柔性的影响。

蛋白质折叠是指蛋白质可凭借相互作用在细胞环境(特定的酸碱度、温度等)下自我组装的过程。研究蛋白质折叠可以有效地解释分子生物学中心法则。近年来, THz-TDS 技术在这一领域也开始发挥出重要作用。Havenith 等^[14]利用 THz 吸收动力学(KITA)光谱来研究蛋白质折叠过程中的 THz 电场

衰减和相转移。通过与荧光法、圆二色谱、小角度 X 射线散射的数据进行对比,发现 KITA 可检测到在折叠早期和二级结构形成时结合水 - 蛋白质相互作用的重排现象,从而证明蛋白质二级结构形成与溶剂动力学有关。

2 THz 光谱在糖类研究中的应用

糖类是生物体维持生命活动所需能量的主要来源,是合成其他化合物的基本原料,同时也是生物体的主要结构成分,对于保持生物分子空间构象和形成一定的生物学功能具有重要的作用。糖分子中存在大量的氢、氧原子基团,其自身或者和其他生物分子都能形成大量的氢键,因此是研究氢键的典型体系。

THz-TDS 对糖类的结构非常灵敏,可以反映糖类结构与环境的指纹特性,而且对于低频区糖分子的定量检测也非常有效。Shin 等^[15]利用 THz-TDS 研究了从海带多糖中提取出的不同结构 β - 葡聚糖的光谱特性,得到了三链螺旋(TSHs)和单链螺旋(SSHS)这两种结构在 0.1~2.0 THz 波段的 THz-TDS 吸收谱图,结果表明不同结构的 β - 葡聚糖吸收谱表现出明显不同的光谱特征。杨丽敏等^[16]将几种糖衍生物的 THz 光谱吸收峰与红外光谱中的 OH 伸缩振动峰做了对比,研究表明 THz 光谱吸收峰所对应的是涉及到分子间氢键振动的直接关系,不是只对应于某一化学键,而红外光谱中的 ν_{OH} 伸缩振动可以近似地与氢键体系相对应,这说明了 THz 光谱是红外光谱的有益补充。

近几年,研究者们开始利用 THz 光谱研究多糖及其衍生物。Fischer 等^[17]利用 THz-TDS 技术比较了在温度 300 K 和 10 K 时纤维素和几丁质特征吸收峰的变化,这种差别可能是源于两种物质在聚合物骨架的差异,几丁质比纤维素结合着更多的侧链基团。

3 THz 光谱在 DNA 研究中的应用

DNA 是储存、复制和传递遗传信息的主要物质基础,其二级结构为双螺旋结构。DNA 三级结构是指 DNA 链进一步扭曲盘旋形成超螺旋结构。根据螺旋的方向可分为正超螺旋和负超螺旋。正超螺旋使双螺旋结构更紧密,双螺旋圈数增加,而负超螺旋可以减少双螺旋的圈数。几乎所有天然 DNA 中都存在负超螺旋结构。

DNA 分子对 THz 辐射的响应主要来自于由其

分子的构形和构象决定的集体振动模。Wittlin 等^[18]研究了 Li-DNA 和 Na-DNA 在 0.09~13.5 THz 波段,温度从 5~300 K 时的光谱特征,分别于 1.35 和 1.23 THz 测出包括低频模式在内的 5 种振动模式。研究发现伴随着水合作用产生了红移现象。应用点阵动力学模型可以较成功地解释振动模式及其与水合作的相互关系。Globus 等^[19]利用 THz 技术在 10~24 cm 频率范围内测量稀溶液中的 DNA - art.no.609308。

Fisher 等^[20]应用 THz-TDS 技术研究了组成核酸的 4 种碱基(鸟嘌呤、腺嘌呤、胞嘧啶和胸腺嘧啶)在 0.5~4.0 THz 波段,温度分别为 10 K 和 300 K 时的吸收系数和折射率性质,且与应用 Gaussion98 软件包所得到计算结果有着很合理的一致性。这说明 4 个低频振动是由于分子间的氢键面内、外的运动所造成的,伴随着一个氢键体系的弯曲运动,另一个氢键体系发生了扭转或伸展运动。

Li 等^[21]基于双链 DNA 十倍体的三维结构,对特定构象的低频声子模式与计算机模拟的相关性进行研究。实验采用了常规模式分析和纳秒级分子动力学两种模型分析方法,发现比常规模式分析,分子动力学与实验结果更为相关,并证实在短 DNA 双链中存在着大量的活跃低频声子模式。

THz 光谱能鉴别出不同 DNA 序列的吸收或反射率,Weng 等^[22]在此基础上采用经验模型分解,对 DNA 序列的 THz 光谱进行了定量分析。

THz 还可以应用在如 DNA、寡聚核苷酸杂交过程以及生物芯片读出等的无标记生物探测中。DNA 分子的折射率与其结合状态密切相关,因此 THz 能够通过获得物质的吸收系数和折射率进而对 DNA 进行无标记探测。Brucherseifer 等^[23]对 DNA 分子杂交状态与其复折射率的关系进行了研究,发现单核或多核核苷酸的绑定状态可通过监视 THz 经 DNA 的透射来推知。Nagel 等^[24]利用 THz-TDS 作为 DNA 序列分析工具研究了 DNA 链杂交,实验证明杂交过程中的 THz 吸收光谱有很大的不同,这表明 DNA 的自由链和杂交链易被 THz 光谱所区别。这种技术的高灵敏度甚至可以和荧光标记技术相媲美。

4 THz 光谱在水环境中生物分子研究的应用

水对于生物分子发挥其功能有着至关重要的作用,但长期以来,由于实验仪器和研究方法的局

限, 水分子与生物大分子的相互作用难以观察. 20 世纪 90 年代后期, 随着 THz-TDS 技术开始应用于生物学研究领域, 研究人员发现, THz 对生物分子中的水非常敏感, THz 光谱可检测少量溶剂诱导的生物分子-水分子界面的集体水分子网络动力学变化. 这为研究生物分子与水的相互作用提供了新的手段及启示.

在对水环境中糖类研究中, Havenith 等发现 THz 可以作为一种探测溶质-诱导变化的灵敏探针^[25]. 以 p- 锗-激光为 THz 光源在 2.3~2.9 THz 范围内研究乳糖的光谱特征, 将水和乳糖粉的吸收与整体吸收相比较, 可以看出乳糖溶液的吸光度要比前两者大. 分子动力学模拟(CHARMm 力场)表明这是因为氢键重排动力学在水合作用下发生了改变. 溶剂化糖类的 THz 光谱显示水分子的数目与糖类动态耦合, 并在其周围形成了动态水合层. 动态水合层与溶质接触的氧原子数目和糖类生物功能有关^[13].

水在蛋白质的结构和动力学上起着非常重要的作用. Xu 等^[26]利用 THz-TDS 研究牛血清蛋白溶液中与蛋白质功能相关的集体运动, 通过减少水的干扰, 发现牛血清蛋白溶液的摩尔吸收随浓度变化不大, 这与比尔定律相符. Born 等^[27]利用 THz 光谱技术来探讨蛋白质诱导下泛素的快速溶剂化动力学, 通过对几个泛素特殊位点突变体进行吸光谱测定, 确定蛋白质表面的动态水化层厚度至少是 1.8 nm, 这远远超过了由散射方法观察到的静态水化层(0.3 nm). 该研究还发现, 侧链截断会使蛋白质结构的柔性增加、刚性降低, 从而产生更多自由态的动态水合层. 他们还利用 THz 光谱技术研究低水合态下模型肽的溶剂化^[28], 发现如果单位溶质的水分子数少于 18~20, THz 光谱吸收就会急剧下降. 该现象是肽-水分子网络运动被破坏的特征, 并有力支持了激活该运动需要最少量结合水的假说.

不同状态的水, 其吸收 THz 射线的方式也不同, 因此研究人员可以直接观测到蛋白质对其周围水分子的影响作用. Havenith 等^[29]在蛋白质对溶剂的影响距离及影响方式的问题上进行了探讨, 通过 THz 光谱技术对溶剂化动力学、动态水化层厚度进行研究, 发现蛋白质周围溶剂化层的相互重叠会导致 λ 蛋白的 THz 吸收产生非单调趋势. 分子动力学模拟显示, 蛋白质溶剂化层中的水与其距离 1.0 nm 的自由水有着不同特征. 在水化层相互重叠

等蛋白质浓度之处的计算所得数据和实验结果一致, 都显示其吸收光谱有非单调性变化. 蛋白质对水分子网络运动的影响距离在 2.0 nm 以上, 这远大于理论长度. THz 实验表明一个蛋白质可以影响 1 000 个水分子. 该研究小组^[30]还利用 THz 技术测量溶剂化蛋白质, 以便研究生物大分子周围的动态水合层. 发现与浓度相关的 THz 吸收系数会随着溶质诱导的溶剂化动力学改变, 并受蛋白质浓度和动态水合层厚度的影响.

THz 吸收可作为溶液中蛋白质浓度的函数, 用以研究蛋白质和水之间动态耦合. 在高浓度的蛋白质-水溶液中, 随着蛋白质浓度的增高, THz 吸收光谱以近似线性趋势降低^[26]. 在低浓度的蛋白质-水溶液中, 蛋白质浓度与吸光率呈现非线性变化, 蛋白质溶剂化层重叠和自由水消失表明了蛋白质稀溶液的转变^[29]. 计算机模拟也可以用于研究邻近生物分子表面的水分子动力学和结构. Whitmire 等^[31]使用标准模式分析生物大分子力场模型, 并计算谱函数近似值下的 THz 吸收光谱. Havenith 等^[29]使用分子动力学模拟计算偶极波动. 水分子的平移和旋转扩散可作为以蛋白质和水分子间距、氢键动力学的函数. 该研究小组通过模拟水分子的这一特性, 得以深入研究生物分子和邻近水的动态耦合^[32].

5 结 语

THz 以其对生物分子的特征吸收、高灵敏度、宽带性等优点, 为人们提供了一种研究生物分子结构及相关动力学、分子与环境相互作用的新方法. 目前关于 THz 波段在生物学中的光谱和成像研究正处于一个飞速发展的时期, 研究者们已在生物分子指纹图谱的获得、无标记生物探测以及水环境与分子的相互作用等方面做出了一些初步的研究成果. 但 THz 作为一种新兴的光谱分析检测手段, 与已经成熟的其他光谱技术相比仍难免存在着一系列问题, 它在实验技术和理论分析技术方面仍有待完善. 在实验技术方面, 由于 THz 波的波长限制了 THz 成像系统的空间分辨率, 要在生物样品(如生物细胞或生物组织)上加一层控制材料是很困难的; 目前大多数脉冲实验获取数据时间较长, 对于生物样品可能会有样品的变性问题; 一般光导天线辐射的 THz 源有效频率较低, 使得一些物质结构信息不能在谱图中得到充分的反映; 另外, 现有的 THz 时域光谱系统及成像系统的设备还比较昂贵, 信息处理过程也很复杂, 有待进一步微型化和实用

化。在理论分析方面,有效的数据处理和图谱分析方法仍需要进一步探索,光谱数据也需要不断积累以利于研究 THz 光谱与分子结构之间的关系。THz 技术涉及到物理学、化学以及生物学等多学科的交叉与融合,随着研究的不断深入,该技术与多种学科之间的交叉势必会更加深入。相信随着 THz 技术的发展,它将在许多领域都展现出巨大的应用价值。

参 考 文 献

- [1] Williams B S, Callebaut H, Kumar S, *et al.* 3.4-THz quantum cascade laser based on longitudinal-optical-phonon scattering for depopulation. *Applied Physics Letters*, 2003, **82**(7): 1015-1017
- [2] 王晓红, 张亮亮, 胡 颖, 等. THz 辐射在 DNA 光谱研究中的应用. *光谱学与光谱分析*, 2006, **26**(3): 385-391
Wang X H, Zhang L L, Hu Y, *et al.* Spectroscopy and Spectral Analysis, 2006, **26**(3): 385-391
- [3] Kikuchi N, Tanno T, Watanabe M, *et al.* A membrane method for terahertz spectroscopy of amino acids. *Analytical Sciences*, 2009, **25**(3): 457-459
- [4] Wang X M, Wang W N. Terahertz time-domain spectroscopy of sulfur-containing amino acids. *Acta Chimica Sinica*, 2008, **66** (20): 2248-2252
- [5] Plusquellic D F, Kleiner I, Demaison J, *et al.* The microwave spectrum of a two-top peptide mimetic: The N-acetyl alanine methyl ester molecule. *J Chem Phys*, 2006, **125**(10): 104312
- [6] Markelz A G, Roitberg A, Heilweil E J. Pulsed terahertz spectroscopy of DNA, bovine serum albumin and collagen between 0.1 and 2.0 THz. *Chem Phys Lett*, 2000, **320**(1-2): 42-48
- [7] Markelz A G. Terahertz dielectric sensitivity to biomolecular structure and function. *IEEE J Selected Topics in Quantum Electronics*, 2008, **14**(1): 180-190
- [8] Balu R, Zhang H, Zukowski E, *et al.* Terahertz spectroscopy of bacteriorhodopsin and rhodopsin: Similarities and differences. *Biophys J*, 2008, **94**(8): 3217-3226
- [9] Markelz A G, Knab J R, Chen J Y, *et al.* Protein dynamical transition in terahertz dielectric response. *Chemical Physics Letters*, 2007, **442**(4-6): 413-417
- [10] He Y F, Markelz A G. The Role of Structure in the Protein Dynamical Transition//JPL Office of the Chief Scientist and Chief Technologist. 2008 33rd International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves. California: IEEE Computer Society, 2008, 1-2: 746-748
- [11] He Y F, Ku P I, Knab J R, *et al.* Protein dynamical transition does not require protein structure. *Physical Review Letters*, 2008, **101**(17): 178103
- [12] Chen H, Chen G Y, Li S Q, *et al.* Reversible conformational changes of PsbO protein detected by terahertz Time-domain spectroscopy. *Chinese Physics Letters*, 2009, **26**(8): 084204
- [13] Leitner D M, Gruebele M, Havenith M. Solvation dynamics of biomolecules: modeling and terahertz experiments. *HFSP J*, 2008, **2**(6): 314-323
- [14] Kim S J, Born B, Havenith M, *et al.* Real-time detection of protein-water dynamics upon protein folding by terahertz absorption spectroscopy. *Angewandte Chemie-international Edition*, 2008, **47**(34): 6486-6489
- [15] Shin H J, Oh S J, Kim S I, *et al.* Conformational characteristics of beta-glucan in laminarin probed by terahertz spectroscopy. *Applied Physics Letters*, 2009, **94**(11): 111911
- [16] 杨丽敏, 赵 夔, 孙红起, 等. 几种糖衍生物分子的 THz 光谱研究. *光谱学与光谱分析*, 2008, **28**(5): 961-965
Yang L M, Zhao K, Sun H Q, *et al.* Spectroscopy and Spectral Analysis, 2008, **28**(5): 961-965
- [17] Fischer B, Hoffmann M, Helm H, *et al.* Chemical recognition in terahertz time-domain spectroscopy and imaging. *Semicond Sci Technol*, 2005, **20**(7): S246-S253
- [18] Wittlin A, Genzel L, Kremer F, *et al.* Far-infrared spectroscopy on oriented films of dry and hydrated DNA. *Phys Rev A*, 1986, **34**(1): 493
- [19] Globus T, Khromova T, Gelmont B, *et al.* Terahertz characterization of dilute solutions of DNA-art. no. 609308. *Biomedical Vibrational Spectroscopy III : Advances in Research and Industry*, 2006, **6093**: 609308
- [20] Fischer B M, Walther M, Jepsen P U. Far-infrared vibrational modes of DNA components studied by terahertz time-domain spectroscopy. *Phys Med Biol*, 2002, **47**(21): 3807
- [21] Li X W, Globus T, Gelmont B, *et al.* Terahertz absorption of DNA decamer duplex. *J Physical Chemistry A*, 2008, **112**(47): 12090-12096
- [22] Weng B W, Xuan G C, Kolodzey J. Empirical mode decomposition as a tool for DNA sequence analysis from Terahertz spectroscopy measurements//Signal Processing Society. 2006 IEEE International Workshop on Genomic Signal Processing and Statistics. Texas: IEEE Computer Society, 2006: 63-64
- [23] Brucherseifer M, Nagel M, Haring Bolivar P, *et al.* Label-free probing of the binding state of DNA by time-domain terahertz sensing. *Applied Physics Letters*, 2000, **77**(24): 4049-4051
- [24] Nagel M, Richter F, Bolivar P H, *et al.* A functionalized THz sensor for marker-free DNA analysis. *Physics in Medicine and Biology*, 2003, **48**(22): 3625-3636
- [25] Bründermann E, Born B, Funkner S, *et al.* Terahertz spectroscopic techniques for the study of proteins in aqueous solutions. *Proceedings of SPIE*, 2009, **7215**: 72150E
- [26] Xu J, Plaxco K W, Allen S J. Probing the collective vibrational dynamics of a protein in liquid water by terahertz absorption spectroscopy. *Protein Science*, 2006, **15**(5): 1175-1181
- [27] Born B, Kim S J, Ebbinghaus S, *et al.* The terahertz dance of water with the proteins: the effect of protein flexibility on the dynamical hydration shell of ubiquitin. *Faraday Discuss*, 2009, **141**: 161-173
- [28] Born B, Weingartner H, Bründermann E, *et al.* Solvation dynamics of model peptides probed by terahertz spectroscopy. observation of the onset of collective network motions. *J American Chemical Society*, 2009, **131**(10): 3752-3755

- [29] Ebbinghaus S, Kim S J, Heyden M, *et al.* An extended dynamical hydration shell around proteins. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2007, **104**(52): 20749–20752
- [30] Havenith M, Leitner D, Gruebele M. The THz dance of the protein with the water. JPL Office of the Chief Scientist and Chief Technologist. 2008 33rd International Conference on Infrared, Millimeter and TerahertzWaves. California: IEEE Computer Society, 2008, **1–2**: 238
- [31] Whitmire S E, Wolpert D, Markelz A G, *et al.* Protein flexibility and conformational state: A comparison of collective vibrational modes of wild-type and D96N bacteriorhodopsin. *Biophysical J*, 2003, **85**(2): 1269–1277
- [32] Heyden M, Brundermann E, Heugen U, *et al.* Long-range influence of carbohydrates on the solvation dynamics of water-answers from terahertz absorption measurements and molecular modeling simulations. *J American Chemical Society*, 2008, **130**(17): 5773–5779

Applications of Terahertz(THz) Spectroscopy in Biological Macromolecules*

WANG Yi-Fan¹⁾, YU Wan-Cong²⁾, ZHOU Feng-Juan¹⁾**, XUE Zhao-Hui¹⁾**

¹⁾ School of Agriculture and Bioengineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

²⁾ Department of Bioscience and Technology, Tsinghua University, Beijing 10084, China)

Abstract Terahertz(THz) radiation, a newly developed coherent far infrared source, has been comprehensively applied in investigation on the structure and dynamics characteristic of biological macromolecules. Combining the characteristic of THz spectroscopy, a general review of its application in protein, carbohydrate, DNA, and bio-molecule in liquid water was provided. The problem and the prospect of the THz spectroscopy's application at this stage are also discussed.

Key words terahertz, biology, protein, carbohydrate, DNA

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00562

*This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30800767).

**Corresponding author. Tel: 86-22-27400291

ZHOU Feng-Juan. E-mail: fengjz0383@sina.com

XUE Zhao-Hui. E-mail: zhxxue@tju.edu.cn

Received: February 7, 2010 Accepted: March 4, 2010