

他们用光镊“抓住”细胞,拍下高清3D图像

● 本报见习记者 李媛

过去,人们对生物样品进行成像观察时,通常是将悬浮细胞用化学试剂固定在盖玻片上,或者通过离心力迫使细胞沉淀。这样非自然的受力状态会造成不可逆的影响,不仅使细胞难以恢复自然悬浮状态,甚至干扰其正常的生理机能。而一项新技术的出现完美解决了这一问题。

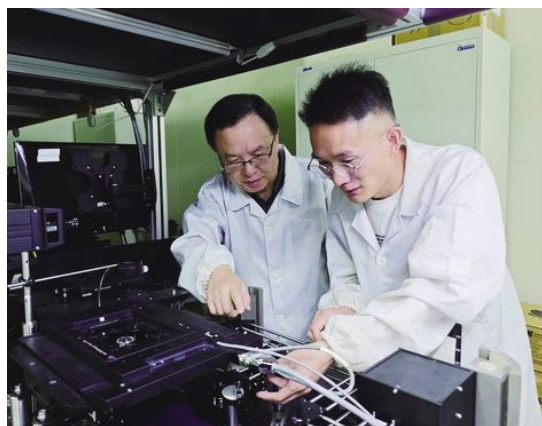
中国科学院西安光学精密机械研究所研究员徐孝浩、姚保利团队创新性地将光镊操控与光学成像技术结合起来,研发出光镊切片显微术。该技术全程借助光束实现对细胞的捕获、组装以及成像,不仅为悬浮细胞三维观测提供了一种全光式、无侵害的技术手段,也为光镊技术开拓了新的应用方向。相关研究成果近日发表于《科学进展》。

悬浮细胞三维高清“抓”拍

光学切片能够有效分离光学成像过程中的离焦信号而提取在焦信号,是解析细胞三维结构和厚组织深层形态的重要工具。其实现方法包括共聚焦、双光子、光片、结构光照明显微等技术。

然而,这些技术依赖对样品的机械式固定或黏附,不适用于悬浮运动目标,限制了其在悬浮细胞原位观测中的应用。此外,人工固定方法存在干扰细胞正常生理机能的风险。

“从细胞功能看,免疫细胞在被固定后,细胞膜上的受体活性显著下降,原本能快速识别并结合抗原的能力被抑制。从观察效果看,固定后的细胞处于非自然受力状态,容易发生形态变形。”徐孝浩举例说,当红细胞被固定



姚保利(左)和李星在实验室。

受访者供图

在载玻片上时,其特有的双凹圆盘形态会因玻片压力发生显著改变,中央凹陷被压平,进而导致直径、厚度等关键形态参数失真。而这种形态参数失真会直接干扰研究人员对红细胞真实变形能力的判断与分析。

徐孝浩回忆,课题组很早就提出了光镊与光切片显微这两项技术结合的思路,但在研究初期发现传统的光镊并不能满足显微成像对于细胞样品定位精度的要求,尤其是难以克服布朗运动导致的细胞旋转。

转机出现在团队近年来关于光镊基础理论的系列研究进展中,他们发现空间结构化光场可提供相较于点状光镊更高的空间束缚性能。因此,团队独辟蹊径,采用各向异性的瓣状光镊捕获生物细胞,它可将细胞的布朗运动平动限制在数十纳米范围内,并且旋转角小于1度。

在解决了细胞定位精度的关键问题后,团队进一步结合在光学显微成像和微操纵方面长年积累的经验,成功实现了这类新型光镊和光切片显微的功能集成,最终研制出光镊切片显

微术的设备平台。

为生命科学研究带来全新可能

“光镊切片显微术通过避免传统贴壁培养导致的细胞生理失真问题,为生命科学研究提供了更接近体内真实环境的观测手段。”徐孝浩向记者介绍,未来该技术主要用于悬浮细胞的精准操控

和高清成像,并有望应用于各类微米级细胞的三维形态病理检测。

徐孝浩解释说,这项技术除实现了对细胞自然状态的真实还原外,还拓展了研究对象的范围,让更多类型的细胞得以被深入研究。比如,血液中的红细胞、白细胞,淋巴液中的淋巴细胞等原本难以用黏附方式研究的细胞,如今能被清晰观察。

同时,利用该技术,研究人员能够更准确地获取细胞的形态和结构信息。由于细胞处于自然悬浮状态,不会因外界压力而变形,测量的形态参数更加可靠。以酵母细胞为例,通过悬浮观测,其直径、椭圆率等参数能被精确测量,有助于研究者深入了解酵母细胞在不同生长阶段的形态变化规律。

此外,该技术还为研究细胞间的相互作用提供了可能。悬浮观测技术可以同时捕获多个细胞并让它们在自然状态下相互接触,便于观察细胞间信号传递、物质交换等过程。例如,在研究肿瘤细胞与免疫细胞的相互作用时,该技术能清晰呈现免疫细胞识别攻击与肿瘤细胞逃避的过程,这对揭

示肿瘤免疫逃逸机制具有重要意义。

只能在后半夜做的实验

在实验过程中,团队曾遇到一些棘手的问题。据团队成员、论文第一作者李星回忆,实验要求悬浮细胞的定位精度达到几十纳米,而实验室里人员走动、外面车辆经过带来的震动,都会严重影响结果。

“没办法,只能在后半夜做实验。凌晨1点到5点是实验室周围最安静的时候,震动几乎可以忽略。”李星回忆道,那段时间,每当其他人都下班回家后,团队成员就会关闭实验室内的设备和风扇,在非常安静的环境里反复实验。在持续一周的攻关后,团队终于得到了理想数据。

此外,样品的选择过程也有不少曲折。李星说,实验需要找到既能悬浮又能进行荧光标记的细胞。一开始,团队成员试着自己动手给酵母细胞染色,结果荧光亮度不够,还特别容易被激光漂白,这曾让团队成员愁眉不展。后来,他们查阅了很多资料,找到一种商用生物样品。经过实验,它的荧光强度和抗光漂白能力正好符合实验需求,这才解决了问题。

展望未来,团队期望实现更高清的超分辨成像,将分辨率推进到100纳米精度,以满足不同研究对细节和视野的需求。同时,他们希望推动生物医学成像从“可观察”向“可观察-可操控”路径转变,为疾病研究和药物研发提供更实用的工具。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1126/sciadv.adx3900>

1126/sciadv.adx3900

构建能真实还原癌症转移过程的体外模型

本报讯 中国科学院深圳先进技术研究院科学仪器研究所(筹)研究员马腾团队和哈尔滨医科大学教授田野团队,通过全息声镊科学仪器产生的具体生物医学应用,围绕全息声镊和三维细胞培养技术构建了类器官-细胞球在线组装平台,进而构建了一种精准、可靠且具有多功能性的肝癌转移类组装体模型。相关研究近

日发表于《细胞报告物理科学》。

研究人员主要聚焦肝癌转移模型,开发了一种组织工程技术——全息声镊,通过个性化构建多重复合声场,实现了对肝癌细胞球的非接触式精准操控。该研究基于人多功能干细胞诱导技术,分化出可以同时表达肝脏和胆管结构功能的肝胆类器官,并利用表达绿色荧光蛋白的人肝癌

细胞系HuH-7构建肝癌细胞球。同时,研究人员通过免疫荧光染色和RNA测序分析,系统评估了不同参数下三维声场对肝胆类器官和细胞球安全性的影响,并进一步优化了操控参数。

基于全息声镊和三维细胞培养技术,研究人员进一步开发了“类器官-细胞球在线组装平台”,用于构建体外单

灶性及多灶性肝癌转移模型,并通过免疫荧光与Bulk RNA测序验证了模型的可靠性。实验结果表明,该肝癌转移模型能够使肝癌浸润周围肝胆系统的过程可视化,并上调表达肝癌转移过程特异性的信号通路。

(刁雯蕙)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.xcrp.2025.102604>

1016/j.xcrp.2025.102604