

SEJTMÉRETŰ SZERSZÁMOK: BIOFIZIKAI KUTATÁSOK POLIMER MIKROESZKÖZÖKKEL

Kelemen Lóránd

HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Szeged

E-mail: kelemen.lorand@brc.hu

Sejtek tanulmányozása mikroeszközökkel

A mikrovilágban zajló folyamatokat, jelenségeket kezdetben makroszkopikus eszközökkel tanulmányozták. Az ebbe a mérettartományba eső készülékek elsősorban megfigyelni képesek, legismertebb képviselőjük a mikroszkóp. Léteznek olyan, általában mikroszkóphoz kapcsolódó berendezések is, amelyek nemcsak a megfigyelést teszik lehetővé, hanem precíziósan kölcsön is tudnak hatni megfigyelésük mikrométerű tárgyával. Ilyenek az egyetlen sejten lokálisan ionáramokat mérni képes mikropipeták (patch-clamp), amelyek esetében felülről nyitott mintaterre van szükség ahhoz, hogy hozzá lehessen férni a sejtekhez. Az atomerő-mikroszkópot (AFM) is hasonlóan kell alkalmazni, és vele többek között a sejtek rugalmasságát vagy a sejtfelszíni molekulákra jellemző adhéziós erőket lehet mérni [1]. Az AFM-mel azonban már egy mérettartománnyal lejjebb biológiai makromolekulák (fehérje, DNS) jellemzése, feltekeredésük vagy más fehérjékhez való kapcsolódásuk erősségének tanulmányozása is lehetséges [2]. A makroszkopikus eszközök használatának azonban korlátai is vannak, és így felmerült az igény a mikrométeres mérettartományba eső összetett szerkezetek létrehozására. Már a kétezres évek elején megkezdődtek az ilyen irányú kutatások: Edwin Jäger és munkatársai egyedi sejteket mozgatni képes mikrorobotokat fejlesztettek vezető polimer felhasználásával [3]. A feszültség alá helyezett polimer és fém kettős rétegekből álló, 670 μm hosszú eszköz kontrollált módon képes volt megragadni és áthelyezni egy 100 μm -es testgolyócskát. Ez azonban még mindig nyitott mintateret és külső vezetékes táplálást kívánt. Mivel vannak olyan esetek, ahol a minta vagy a mérési körülmények ezt nem teszik lehetővé, szükséges volt kifejleszteni külső fizikai kontaktus nélkül manipulálható önálló mikroeszközöket.

Az ilyen típusú mikroeszközöket számos szempont szerint lehet csoportosítani, például a felhasznált anya-

gok szerint [4], az alapján, hogy helyhez kötöttek vagy mozgathatók-e [5], de aszerint is, hogy merevek-e vagy alakváltoztatók [6]. Mikrofluidikai rendszerbe integrált, fix helyzetű és merev eszközökre példák a méretszelektív szűrők [7] vagy a sejtek mozgásának tanulmányozásához készített gátrendszerek [5]. Ha olyan mozgatható mikroeszközt készítünk, amit mágneses térrel akarunk meghajtani, akkor a felhasznált anyagot ennek megfelelően kell kiválasztani: a ferromágneses mikroeszközöket változó mágneses térbe helyezve például alakjuk megváltozása [8] révén lehet mozgatni. A HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biofotonikai és Biomikrofluidikai Kutatócsoportjában az elmúlt két évtizedben polimer anyagú mikroeszközök széles skáláját fejlesztettük, melyek között találhatók helyhez kötöttek és mozgathatók, bevonat nélküliek és funkcionális felületbevonással készületek, valamint merevek és alakváltoztatók is. A szerkezeteket elsősorban fizikai és biológiai jelenségek vizsgálatához alkalmaztuk.

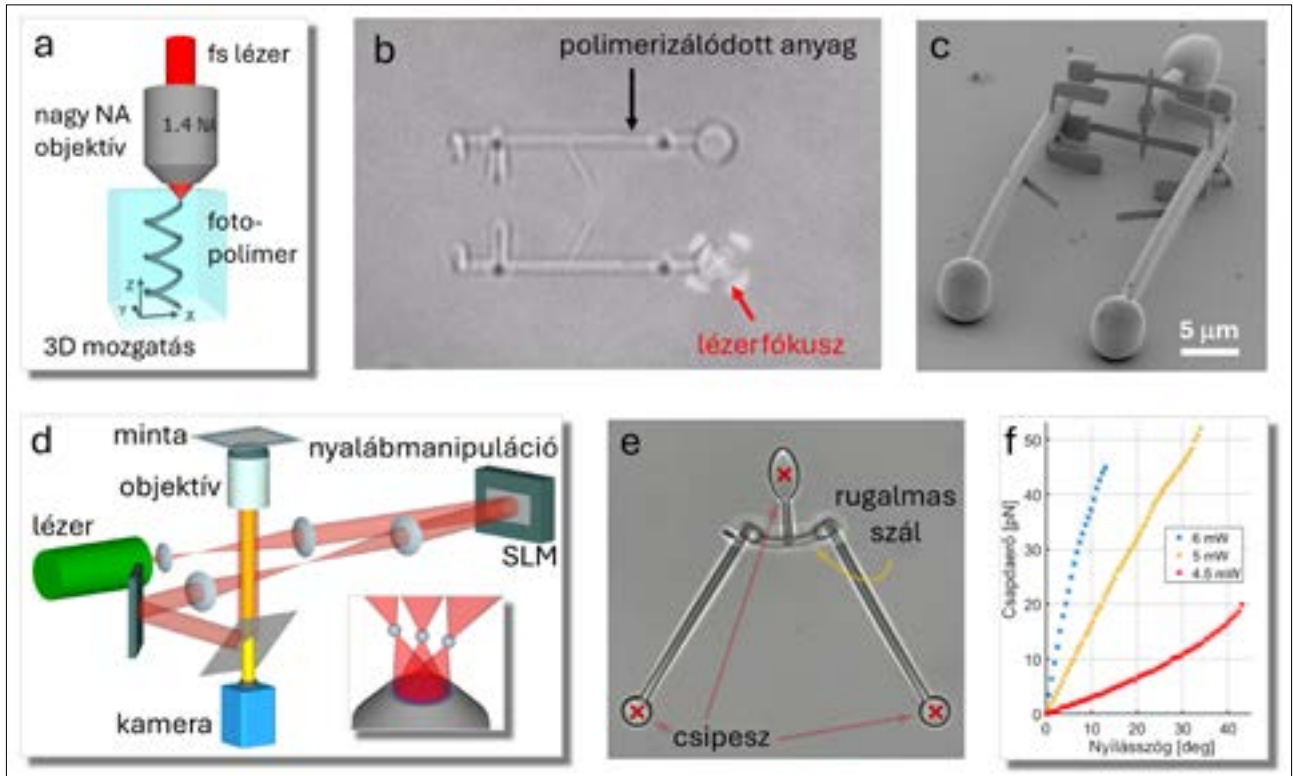
Mikroeszközök előállítás

Mikroszkopikus eszközök előállításához számos technológia használható, amelyek között a választást a szerkezet anyaga (fém, polimer, biológiai anyag), mérete (szub-mikrométertől a milliméterig), és összetettsége (2D, 3D) határozza meg. Alkalmazhatók a mikroelektronikai gyártásból ismert maszklitográfias eljárások, amelyek egy lépésben 2D mintázatot hoznak létre, így ha összetettebb szerkezetet szeretnénk készíteni, több lépésre van szükség. Elterjedtek a direkt íráson alapuló módszerek is, melyek során az anyagnak valamilyen fókuszált nyalábbal (elektromágneses sugárzás, elektron, ionizált anyag) való kölcsönhatása alakítja ki a szerkezetet. Ezekkel akár egyetlen lépésben is kialakíthatók 3D szerkezetek. Laboratóriumunkban egy additív direkt írásos eljárást, a kétfotonos polimerizációt (two-photon polymerization, TPP, *1a. ábra*) használjuk 3D mikroeszközök előállítására [9].

A TPP során egy ultrarövid impulzusú, közeli infravörös hullámhosszú (kb. 800 nm) lézer nyalábját fókuszáljuk bele egy olyan, fényre polimerizálódó anyagba, melynek lineáris abszorpciója az UV-tartományban van. Az ultrarövid impulzusoknak köszönhetően azonban, a kétfoton-mikroszkóphoz hasonlóan, a polimer iniciátora a fényt a fókuszban kétfotonos abszorpcióval el tudja nyelni, és így ott megindulhat a polimerizáció. Ekkor, ha a fókusz a polimerben három dimenzióban pásztázzuk, egyetlen



Kelemen Lóránd a HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont Biofizikai intézetének tudományos főmunkatársa, a Biofotonikai és Biomikrofluidikai Kutatócsoport tagja. Fizikusi diplomáját a József Attila Tudományegyetemen (a Szegedi Tudományegyetem elődje) szerezte, PhD-fokozatát pedig a Szegedi Tudományegyetemen. Kutatási területe a polimer mikroeszközök fejlesztése és alkalmazása elsősorban biológiai kutatási témákban.



1. ábra. Mikroeszközök készítése és mozgatása. A TPP sématis ábrázolása (a), ennek folyamata a mikroszkópban lézeres pártázás közben (b), és egy elkészült mikroszerkezet elektronmikroszkópos képe (c). A szerkezetek mozgatásához használt holografikus csipeszrendszer optikai elrendezése (d) és egy rugalmas szállal készített deformálható mikroszerkezet optikai csipeszrel szétnyitott állapotban (e). A piros keresztek az optikai csipesz fókuszainak helyét jelölik. Az (e) panelen látható szerkezet szétnyitására szükséges optikai erő a nyílásszög függvényében (f), különböző teljesítményel polimerizált rugalmas szálak esetében

levilágítási lépésben összetett 3D alakzatok állíthatók elő (1b. ábra). A módszerrel 100 nm körüli részletekkel alakíthatók ki akár száz mikrométeres struktúrák is (1c. ábra).

Ezzel a módszerrel többféle polimertípusból – epoxy, akril vagy szerves és szervetlen kompozitalapúból – lehet szerkezeteket készíteni. Megfelelő fényérzékeny iniciátor segítségével akár fehérjékből is állíthatók elő szerkezetek. Zselatinból olyan eszközt készítettek, mely segíti a gyógyszerhatóanyag megfelelő helyre juttatását a szervezetben, majd később lebomlik [10]. Az elkészült szerkezetek alkalmazhatóságát valamilyen funkcionális réteggel, pl. fehérjékkal vagy fém nanorészecskékkal történő bevonással jelentősen ki lehet terjeszteni. Az utóbbi évek fejlesztése révén kutatócsoportunknak sikerült olyan merev és deformálható szerkezeteket polimerizálni, amelyekkel egyedi sejteket tudunk precízen megragadni és mozgatni. Ebben kulcsszerepet játszik az eszközök mozgatását is lehetővé tévő optikai csipesz.

Mikroeszközök mozgatása

A polimer mikroeszközök széles családját alkotják azok, amelyeket működésükhöz mozgatni kell. Vannak közöttük olyanok, melyeknek csak az alakja változtatható, és vannak olyanok, melyek az alkalmazás helyén el is mozognak. Az előbbire példa a korábban említett elektródokon keresztül kívülről vezérelt mikrorobot [3]. A nem

helyhez kötött eszközök mozgatása ennél annyiival nehezebb feladat, hogy nem lehet őket külső „huzalozás” segítségével meghajtani. Ezekben az esetekben szóba kerülhet mágneses tér használata, a dielektroforetikus, vagy az optotermikus jelenségek kihasználása, akár ezek kombinációja: Jin Qianru és munkatársai a szerkezet helyét mágneses tér segítségével, alakját pedig a hőmérséklet kontrollálásával változtatták [11].

A mikroeszközöket fény segítségével is hatékonyan lehet mozgatni. Bár erre a fény-anyag kölcsönhatás többféle módját is felhasználták, a legtöbb módszer a fény törése vagy visszaverődése miatt bekövetkező impulzusváltozáson alapszik [12, 13]. Ezek között is kiemelkedő az optikai vagy lézercsipesz, amely az elmúlt három évtizedben a biofizikai kutatások egyik legfontosabb eszközévé vált. Az optikai csipesz működésének lényege, hogy a térben a fény segítségével két vagy három dimenzióban rögzíteni lehet olyan, néhány mikrométeres tárgyak pozícióját, melyek a csipeszt alkotó lézer hullámhosszán nem nyelnek el, törésmutatójuk pedig nagyobb, mint az őket körülvevő közegé. A jelenség magyarázatának kiterjedt irodalma van [14, 15], és röviden úgy lehet összefoglalni, hogy a csapdázott testen megtörő fénynek megváltozik az impulzusa, és ez az impulzusváltozás Newton III. törvénye miatt egy, a testre kifejtett erőhatást eredményez. Bár az optikai csipesznek számos megvalósítási módja lehetséges, a legelterjedtebb egyetlen, nagy

numerikus apertúrájú mikroszkópjobjektívvel fókuszált lézernyalábot alkalmaz [16, 17]. Ebben az esetben a fókuszban csapdázott testre az onnan bármilyen irányban történő kitérés esetén a kitéréssel arányos visszatérítő erő hat. Az optikai csipesz azért igen alkalmas biofizikai mérésekre, mert vele a sejtek, molekulák esetében jelentős pikonewtonos vagy akár az alatti erők, valamint nanométeres elmozdulások is mérhetők és előidézhetők.

A TPP-vel készített mikroeszközök és az optikai csipesz kombinálása ígéretes új vizsgálati módszereket adott a kutatók kezébe [18–20]. Az összetett mikroeszközök mozgatását a holografikus optikai csipesz (holographic optical tweezers, HOT, *1d. ábra*) tette lehetővé, mellyel a csapdázó fókuszok meg többszörözhetők (*1d. ábra*, kis kép), és ezek a fókuszpontok bármely dimenzió mentén, egymástól akár függetlenül is, elmozdíthatók. A HOT kulcs eleme egy térbeli fázismodulátornak nevezett eszköz (spatial light modulator, SLM), ami a csapdázó lézer eredeti nyalábjának síkhullám fázisfrontját tetszőlegesen tudja modulálni: optikai rácsnak megfelelő fázistolás-mintázattal a nyalábokat meg tudja többszörözni és el tudja téríteni, lencsének megfelelővel pedig a divergenciáját tudja módosítani. Ennek a két hatásnak köszönhetően lehet a mintatérben a csapdázó fókuszokat laterálisan (a ráccsal) és axiálisan (a lencsével) mozgatni. A fókuszok néhány nanométeres pontosságú mozgatását pedig a csapdázott test követi, így lehetővé válik annak hat szabadsági fokú mozgatása (transzláció és forgatás).

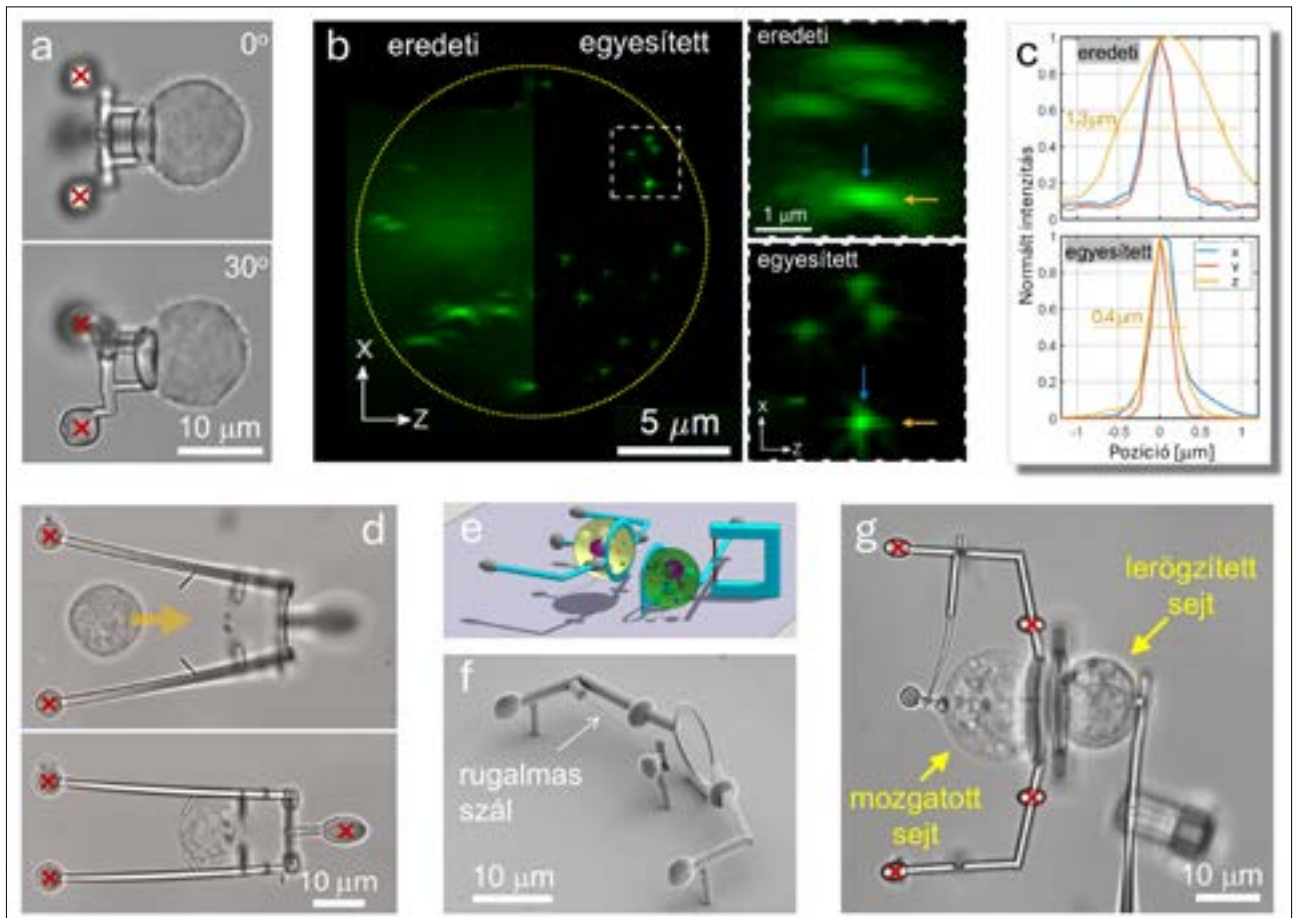
Egyedi sejtek jellemzése lézercsipeszrel mozgatott mikroeszközökkel

Egyedi sejtek vizsgálatához a polimerizált és optikai csipeszrel mozgatott mikroeszközök elsősorban méretük miatt, másodsorban pedig tetszés szerinti kialakításuk miatt alkalmasak. Készíthető olyan mikroeszköz, amely az egyedi sejteket csak letapogatja [21], és olyan is, amely az egyedi sejteket mozgatni képes, például úgy, hogy azokat megragadja [19]. Kutatócsoportunk ebben a témában ért el kimagasló eredményeket egy olyan módszer kidolgozásával, mely az egyedi, nem letapadó sejtek komplex mikroeszközökkel való indirekt optikai manipulációját teszi lehetővé [20, 22]. A sejtek mikroeszközökkel való mozgatásához sokszor azokat egymáshoz kell tapasztani, ami biokémiai módszerekkel pl. streptavidin-biotin kapcsolódás segítségével lehetséges [22]. Vannak olyan esetek, amikor elkerülhető a sejtek kezelése: sejt felszíni glikoproteinekben gazdag emlőssejtek manipulációjakor elegendő csak a szerkezeteket bevonni konkanavalin A fehérjével, amely a sejtek felszínén található cukrokhoz kötődik. Miután a sejt szorosan hozzátapadt a mikroszerkezethez, nagy pontossággal követi annak mozgását. A sejt direkt csapdázásával szemben ennek az indirekt módszernek két fő előnye van. Egyrészt ekkor nem a sejtet világítja meg a nagy intenzitású csapdázó lézer, másrészt a nagyobb törésmutatójú mikroeszköz csapdázásán keresztül ($n_{\text{sejt}} \approx 1,38$, $n_{\text{eszköz}} = 1,55-1,6$) stabilabban lehet a sejtet tartani.

A mikroeszközök egyik lehetséges alkalmazási területe az egyedi sejtek 3D mikroszkópos leképezésének javítása. Ezt egy már létező leképezési módszer továbbfejlesztésén alapuló, indirekt optikai manipulációval megvalósított, hat szabadsági fokú sejtmozgatással sikerült elérnünk a közelmúltban [20]. Az optikai mikroszkópok felbontása az optikai tengely irányában 3–5-ször rosszabb, mint a laterális irányban. Emiatt egy fluoreszcens 3D felvétel esetében a leképezett objektumok (pl. sejtalkotók) képei az optikai tengely irányában megnyúlnak (*2b. ábra*). Az izotrop felbontás eléréséhez több módszert dolgoztak ki az elmúlt évtizedekben, egyik ilyen a többnézetű mikroszkópia. Ennek során a leképezendő tárgyról több irányból készítenek 3D felvételeket, melyeket aztán számítógép segítségével egyesítenek. A folyamat egyik kritikus lépése a több irányú felvételek elkészítéséhez szükséges pontos mintaforgatás a mikroszkóp objektíve előtt. Ez egyedi sejt esetében nem könnyű, mivel vagy a teljes mintát kell forgatni, vagy egy statikus mintában az egyes sejteket. Mi ez utóbbit valósítottuk meg a vizsgálandó sejtnek egy speciális alakú mikroeszközhöz való tapasztásával, illetve optikai csipeszrel történő forgatásával és transzlációjával. Módszerünknek a többnézetű mikroszkópiás eljárások között az ad különös jelentőséget, hogy ezzel egy zárt, statikus mintában tudtunk egy tetszőleges sejtről tetszőleges irányból képsorozatot készíteni úgy, hogy a sejtet nagy pontossággal mozgattuk előre meghatározott pozíciókba.

A sejt forgatáshoz használt polimerizált mikroeszköz egy, a sejt sugarához hasonló görbületes sugarú homorú felületből állt, ahova a sejt kitapadt, illetve három gömbből, amelyekeken keresztül az optikai csipesz meg tudta azt fogni. A szerkezetet konkanavalin A fehérjével vontuk be, amihez a hozzányomott sejt kb. 10 s alatt hozzátapadt. A mikroeszköz-sejt párost a csipeszrel kb. 100–150 nm-es fluktuációval lehetett egy helyben tartani, ami kisebb, mint a mikroszkóp felbontóképessége, így csak csekély mértékben torzítja a leképezést. Továbbá lehetséges volt térben tetszőlegesen eltolni, illetve bármely irányba elforgatni a sejtet (*2a. ábra*). A leképezés javításának ellenőrzéséhez a sejteket a mikroszkóp laterális felbontóképességénél kisebb, 100 nm-es fluoreszcens gömbökkel jelöltük meg, és a cél az volt, hogy ezek képe minél inkább gömbszerű legyen.

A mérés során csak a szerkezet-sejt párost mozgattuk a csipeszrel. A mintában a mozdulatlan objektív egyetlen síkot képezett le élesen, aminek a mélységélessége 1 μm körül volt. A fluoreszcensen jelölt sejtet ezen a síkon át mozgattuk a csipeszrel 250 nm-es lépésekben, és minden lépés után egy felvételt készítettünk róla. Miután a teljes sejt átvonult a leképezés síkján, visszamozgattuk a kiindulás helyére, majd a csipeszrel egy adott szöggel elforgattuk egy, az optikai tengelyre merőleges tengely körül. Ezután megismételtük az egész folyamatot. Összesen 9 orientációban készítettünk felvételeket a sejtről a 0–180 fok tartományban. Az így elkészült 3D felvételeken először dekonvolúcióval eltávolítottuk a fókuszon kívüli



2. ábra. Mikroszerkezetek alkalmazásai egyedi sejtek vizsgálatában. Mikroszerkezethez konkanavalin A fehérjével hozzátapasztott, K562 típusú sejt optikai csipessel két különböző irányban tartva többnézetű mikroszkópiás megfigyeléshez (a). A piros keresztet az optikai csipesz fókuszainak helyét jelölik. Egy optikai csipessel tartott, fluoreszcens nanogömbökkel jelölt sejt fluoreszcens mikroszkópos képeinek montázsa (b). A nagy kép bal oldala mutatja a nanogömböknek az eredeti felvételeken látható megnyúlt alakját, míg a jobb oldala az egyesített felvételeket a megnyúlás megszüntetésével. A kis képeken a szaggatott vonallal bekeretezett területen lévő nanogömbök felnagyított képei láthatók. A (b) panel kis képei a színes nyilakkal jelölt irányban a nanogömbön megfigyelt fluoreszcenciaintenzitások összehasonlítását mutatják az eredeti és az egyesített felvételeken (c). Jól látható az optikaitengely-irányú megnyúlás csökkenése (narancssárga görbék). Egy K562 sejt befogása rugalmas mikroeszközzel (d). A sejt-sejt kölcsönhatás megvalósításához használt elrendezés vázlatos képe (e) és az egyik, ehhez használt mikroeszköz elektronmikroszkópos képe (f). A sejt-sejt kölcsönhatás optikai mikroszkópos képe (g)

fluoreszcens jelet, majd egy matematikai algoritmus az egyes felvételeket forgatással pontosan azonos irányba orientáltuk az egymásnak megfelelő fluoreszcens gömbök képeinek fedésbe hozásával. Az utolsó lépés az egyes orientációkban felvett és egymáshoz forgatott felvételek egyesítése volt, ami egy Fourier-transzformáció alapuló eljárással történt. A folyamat végén egyetlen 3D felvételt kaptunk, amiben a fluoreszcens gömbök képeinek eredeti, optikaitengely-irányú megnyúlása gyakorlatilag eltűnt (2b., 2c. ábra). A fluoreszcens gömbökkel kidolgozott eljárást olyan sejtre is elvégeztük, melyben egy adott típusú sejtoranellumok, a mitokondriumok voltak fluoreszcensen megjelölve. Ebben az esetben szintén el tudtuk tüntetni a mitokondriumok képeinek optikaitengely-irányú megnyúlását.

Kutatásaink legújabb eredményeit a polimer mikroszerkezeteknek egy új, innovatív családja reprezentálja. Ezek optikai csipessel deformálható mikroszerkezetek, melyek különösen jól használhatók egyedi sejtek indirekt optikai manipulációjához [23]. Legnagyobb előnyük,

hogy használatukhoz a felületkezelések teljesen elhagyhatók, mivel a sejteket a mikroeszközök rugalmassága segítségével, a makroszkopikus laborcsipeszhez hasonlóan lehet a szerkezetekhez rögzíteni. Mivel nem tapadnak a szerkezetekhez, a sejteket bármikor el lehet engedni. A mikroeszközök deformálhatóságának kulcsai a néhány száz nanométeres keresztmetszetűre polimerizált nanoszálak (1e. ábra). A polimerizációs paraméterek (lézerteljesítmény és pásztázási sebesség) viszonylag széles tartományában lehet a nanoszálak rugalmasságát hangolni (1f. ábra), hogy elég szilárdak legyenek a szerkezet egyben tartásához, de elegendően lágyak, hogy az optikai csipeszünk által kifejthető kb. 70 pN erővel még deformálhatók legyenek.

A rugalmasság helyes beállítása után több kísérlettel is megmutattuk a deformálható szerkezetek sokoldalú alkalmazhatóságát. A legegyszerűbb alkalmazásban egy sejt-szuspenzióban egyedi, kiválasztott sejteket fogtunk meg a mikroeszközökkel, majd egy külön erre a célra készített tartályba összegyűjtöttük őket. Ez a rugalmas szerkezet a

kiválasztott sejtet két félgömbbel közrefogja anélkül, hogy azt megnyomná, az optikai csipessel mozgatva elszállítja, majd a célterületen kinyitva elengedi. A szerkezettel 300 $\mu\text{m/s}$ sebességgel lehet haladni vizes közegben, és pár perc alatt kb. egy tucat sejt gyűjthető össze. A második alkalmazás a sejtek mikroszkópos leképezésében segít. Ezt azzal éri el az eszköz, hogy az előzővel ellentétben szorosan megragadja a sejtet (2d. ábra), és minimális, kb. 120 nm félérték-szélességű fluktuációval tartja egy helyben; ezenkívül tetszőleges irányba el is tudja azt forgatni. Ezzel az eszközzel sikeresen demonstráltuk a korábban bemutatott többnézetű mikroszkópiás képalkotás felbontásjavító hatását.

A harmadik eszközt sejt-sejt kölcsönhatások megvalósításához fejlesztettük ki. A módszerrel térben és időben jól kontrollált módon lehet a kölcsönhatást előidézni. Az eljárás során a sejtek mindenkori távolsága, illetve a kölcsönhatás kezdete is pontosan definiált – szemben azzal az esettel, amikor a kétféle sejtet egy oldatban egyszerűen összekeverik és a már kialakult sejt-kapcsolódásokat vizsgálják. A módszerhez egy eszközpár szükséges (2e., 2f. ábra), aminek az egyik tagjával a kiválasztott sejtet rögzítjük a mintatér aljához, a másikkal pedig meg tudunk ragadni egy másik sejtet, és azt az optikai csipessel mozgatva a rögzített sejthez tudjuk érinteni. A sejtekkel laterális (2g. ábra) és axiális irányból is meg lehet egymást közelíteni, eltérő típusú eszközpárt használva. A két irányú megközelítés lehetőséget ad arra, hogy a sejtek közötti kölcsönhatást különböző irányokból is megfigyelhessük. A laterális megközelítéssel a közös felületük síkjának irányából láthatunk morfológiai változásokat (pl. sejtek közötti fonalak létrejöttét), míg az axiális megközelítéssel a közös felszín normálisának irányából a kölcsönhatásban fontos szerepet játszó sejt-felszíni fehérjék feldúsulása lesz megfigyelhető. Mindkét esetre igaz, hogy pontosan ismerjük a sejtek érintkezésének idejét, és így a megfigyelt folyamatok pontos időbeli lefutása megismerhető. A laterális megközelítés további előnye, hogy amennyiben a sejtek egymáshoz tapadnak, de azokat az optikai csipessel szét lehet választani, az ehhez szükséges erőt meg lehet mérni, ami szintén fontos jellemzője lehet a kölcsönhatásnak.

Összefoglalva elmondható, hogy a feladat-specifikusan tervezett, optikai csipessel mozgatható polimer mikroeszközök olyan, az egyedi sejtek biofizikai vizsgálatához használható új módszereket vezethetnek be, melyek segítségével korábban nehezen vagy egyáltalán nem kivitelezhető méréseket lehet megvalósítani.

Irodalom

- Varga B., et al. (2018): De-adhesion dynamics of melanoma cells from brain endothelial layer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects*, 1862(3), 745–751.
- Beckwitt E. C., Kong M., Van Houten B. (2018): Studying protein-DNA interactions using atomic force microscopy. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 73, 220–230.
- Jager E. W. H., Inganäs O., Lundström I. (2000): Microrobots for micrometer-size objects in aqueous media: Potential tools for single-cell manipulation. *Science*, 288(5475), 2335–2338.
- Ji Q., et al. (2021): 4D thermomechanical metamaterials for soft microrobotics. *Communications Materials*, 2(1), 93.
- Sima F., et al. (2018): 3D biomimetic chips for cancer cell migration in nanometer-sized spaces using “Ship-in-a-Bottle” femtosecond laser processing. *ACS Applied Bio Materials*, 1(5), 1667–1676.
- Malachowski K., et al. (2014): Self-Folding Single Cell Grippers. *Nano Letters*, 14(7), 4164–4170.
- Buchroithner B., et al. (2021): Dual channel microfluidics for mimicking the blood–brain barrier. *ACS Nano*, 15(2), 2984–2993.
- Jang B., et al. (2015): Undulatory locomotion of magnetic multilink nanoswimmers. *Nano Letters*, 15(7), 4829–4833.
- Kawata S., et al. (2001): Finer features for functional microdevices – Micromachines can be created with higher resolution using two-photon absorption. *Nature*, 412(6848), 697–698.
- Ceylan H., et al. (2019): 3D-printed biodegradable microswimmer for theranostic cargo delivery and release. *ACS Nano*, 13(3), 3353–3362.
- Jin Q., et al. (2020): Untethered single cell grippers for active biopsy. *Nano Letters*, 20(7), 5383–5390.
- Búzás A., et al. (2012): Light sailboats: Laser driven autonomous microrobots. *Applied Physics Letters*, 101(4), 041111.
- Oroszi L., et al. (2015): Dimensionality constraints of light-induced rotation. *Applied Physics Letters*, 107(20), 204106.
- Ashkin A. (1992): Forces of a single-beam gradient laser trap on a dielectric sphere in the ray optics regime. *Biophysical Journal*, 61(2), 569–582.
- Neuman K. C., Block S. M. (2004): Optical trapping. *Review of Scientific Instruments*, 75(9), 2787–2809.
- Galajda P., Ormos P. (2001): Complex micromachines produced and driven by light. *Applied Physics Letters*, 78(2), 249–251.
- Kellermayer M. S. Z., et al. (1997): Folding-unfolding transitions in single titin molecules characterized with laser tweezers. *Science*, 276(5315), 1112–1116.
- Fekete T., et al. (2021): Optically manipulated microtools to measure adhesion of the nanoparticle-targeting ligand glutathione to brain endothelial cells. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 13(33), 39018–39029.
- Shishkin I., et al. (2020): Auxiliary optomechanical tools for 3d cell manipulation. *Micromachines*, 11(1), 90.
- Viznyiczai G., et al. (2020): Multiview microscopy of single cells through microstructure-based indirect optical manipulation. *Biomedical Optics Express*, 11(2), 945–962.
- Grexa I., et al. (2020): Single-cell elasticity measurement with an optically actuated microrobot. *Micromachines*, 11(9), 882.
- Aekbote B. L., et al. (2016): Surface-modified complex SU-8 microstructures for indirect optical manipulation of single cells. *Biomedical Optics Express*, 7(1), 45–56.
- Iványi G. T., et al. (2024): Optically actuated soft microrobot family for single-cell manipulation. *Advanced Materials*, 36(32), 2401115.

1%



Legyen Ön is A FIZIKA BARÁTJA,
támogassa adója 1%-ával az Eötvös Loránd Fizikai Társulatot
mint kiemelt közhasznú szervezetet.
Adószámunk: 19815644-2-43

1%