
亚细胞精度神经光学调控

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/30994.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

亚细胞精度神经光学调控。 导读

近日，暨南大学李宝军教授、辛洪宝教授等在非遗传神经光学调控领域取得重要进展。该团队将光学微操控技术应用于精准神经调控中，提出了基于光机械力精准神经激活和调控的新思想，基于光机械力生物飞镖的精准刺激，实现了具有亚细胞精度的神经激活与调控，并成功实现了活体神经激活。这种基于光机械力的神经调控研究代表了光学微操控技术的一个新的应用方向，作为一种具有亚细胞精度的非遗传光学神经激活与调控新策略，该方法为深入理解神经元功能障碍及神经信号传导与神经回路重建提供了新途径。

相关研究成果以Neural stimulation and modulation with sub-cellular precision by optomechanical bio-
dart为题发表在Light: Science Applications。暨南大学纳米光子学研究院博士生朱国帅为本文第一作者，李宝军教授和辛洪宝教授为论文共同通讯作者。

研究简介

高时空分辨的神经激活与调控对于神经元信号传导及神经再生与回路重建至关重要，将有助于以更高精度理解神经元功能障碍，助力神经退行性疾病的精准有效治疗。然而，传统基于电、磁、超声刺激的神经调控技术存在空间分辨率低、细胞特异性低、无法针对单个神经元进行精准激活等问题。虽然光遗传技术极大地提高了神经激活的空间分辨率，但其复杂的基因修饰过程以及基因表达的不稳定性使得其在实际应用中存在很大挑战。因此，开发一种易于操作、高精度的非遗传神经激活与调控技术对于更好地理解神经功能、调控神经生长及信号传导具有非常重要的意义。

由于光学微操控技术具有高时空分辨性，暨南大学李宝军/辛洪宝教授团队提出了将光学微操控技术用于精准神经调控的新思路。他们提出了基于光机械力精准神经激活与调控的新思想，利用自然界中广泛存在的向日葵花粉尖端构建出生物纳米飞镖，基于锥形光纤施加的光散射力将生物飞镖精准快速地射向神经细胞，生物飞镖在细胞膜上产生具有亚微米空间分辨率的瞬时压力，从而精准激活细胞膜机械敏感离子通道（Piezo1通道），随后钙离子的内流激活分子通路实现神经细胞的精准激活（图1）。这种光机械力生物飞镖可以实现对单个神经元细胞的树突、轴突和胞体等亚细胞神经元结构的精准激活与生长调控，极大地提高了神经激活与调控的精度。此外，这种光机械力生物飞镖还可以直接用于活体神经激活，例如，他们利用这种方法成功实现了斑马鱼头部的神经激活，这也进一步扩大了该方法的应用场景。

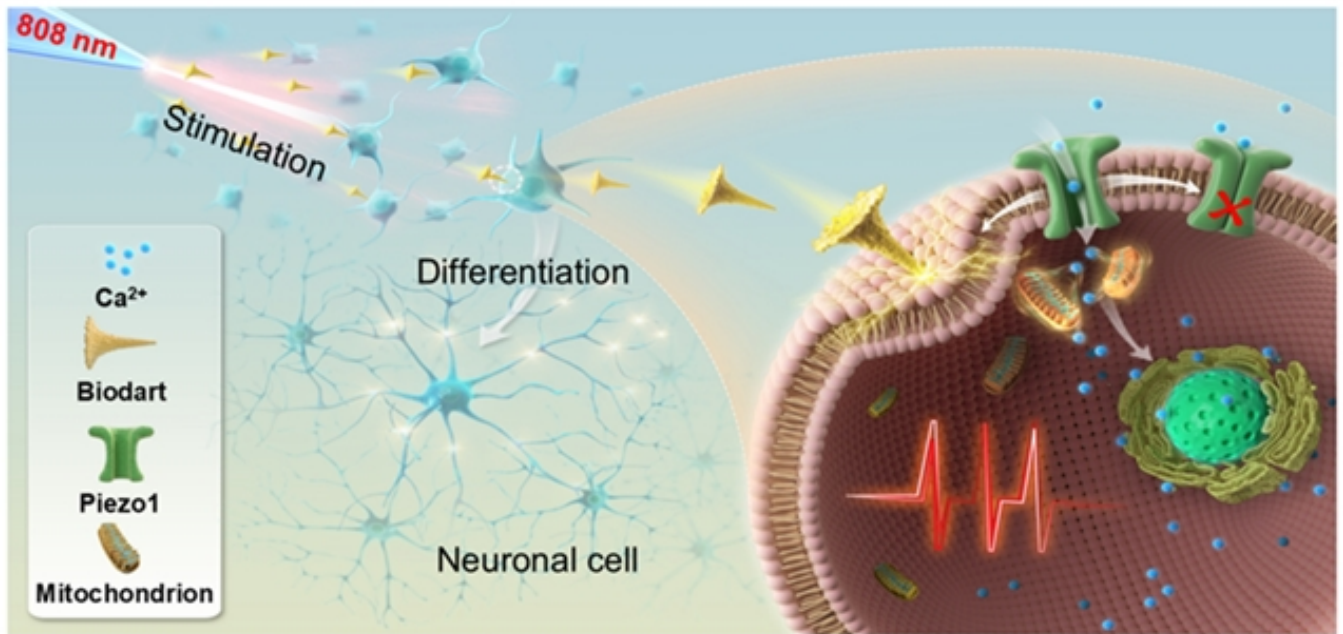


图1：光机械力生物飞镖实现亚细胞精度神经激活和调控的示意图。

研究亮点

1. 光机械力生物飞镖的亚细胞精度光学射击

生物飞镖的精准可控射击由平端锥形单模光纤探针输出的808 nm激光束产生的光梯度力和光散射力进行精准控制。如图2a所示，位于光纤探针中心轴之外的生物飞镖会被垂直于中心轴的光学梯度力（ F_g ）捕获至中心轴方向，同时光学散射力（ F_{scat} ）会使生物飞镖沿中心轴方向向前运动。当飞镖被捕获在中心轴上，便可以在光散射力的作用下沿中心轴发射，精准射击到目标物上（图2b）。由于生物飞镖尖端平均尺寸仅为170 nm，当快速射向目标细胞后，可以在细胞膜上产生一个瞬时压强（图2c）。通过精准操控光纤探针，可以将生物飞镖精准刺激到同一个神经元细胞的轴突、树突、胞体等不同亚细胞结构部位（图2b）。

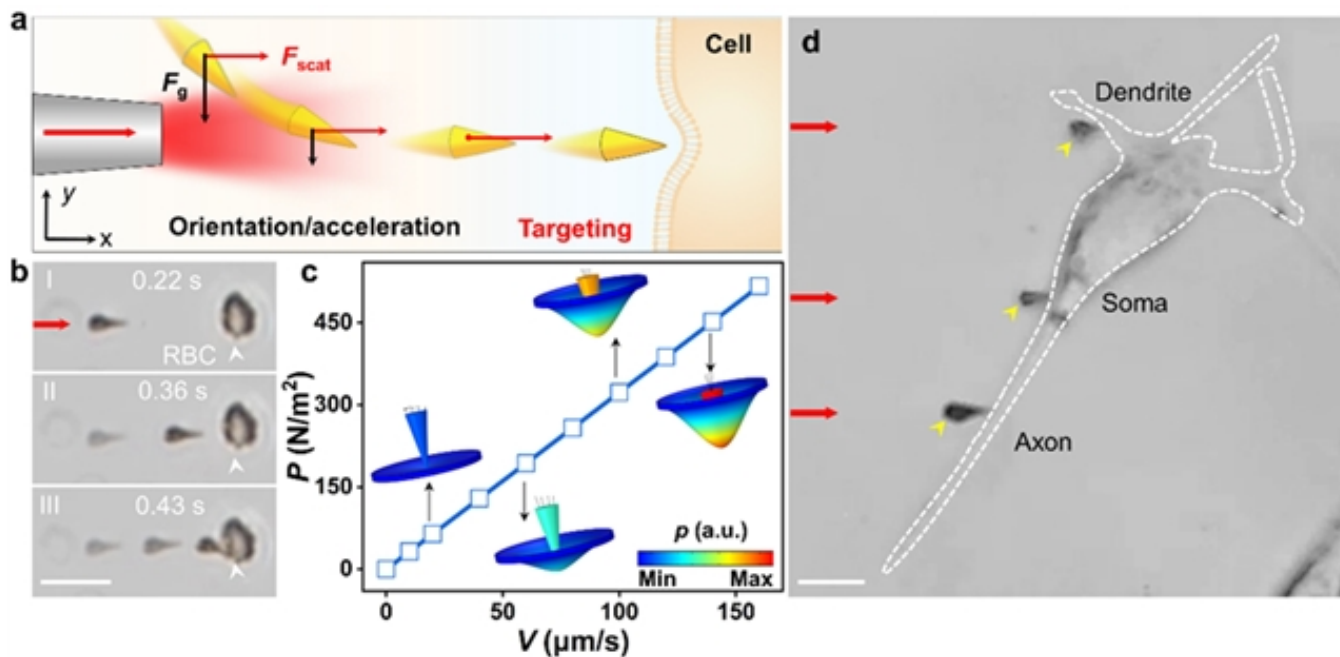


图2：（a）生物飞镖的精准光学射击示意图。（b）生物飞镖精准射向红细胞产生细胞膜凹陷的实验图片。（c）飞镖速度与瞬时压力的模拟结果。（d）生物飞镖在神经细胞不同亚细胞结构上的精确定位。

2. 神经细胞的精准激活

光机械力生物飞镖作用在神经细胞后，产生的瞬时压力能实现神经细胞的精准可控激活。飞镖对细胞膜施加的瞬时机械压力激活细胞膜上的机械敏感离子通道（Piezo1通道），细胞外Ca²⁺内流增加，使得神经细胞得到激活，细胞膜电信号增加（图3a）。如图3b所示，生物飞镖可以精准激活细胞群体中的特定单个细胞。当目标细胞被飞镖击中后，表示Ca²⁺的荧光信号明显增加，表明Ca²⁺内流增加，而周围没有被刺激的细胞荧光没有变化，表明神经细胞的精准激活。而添加通道抑制剂（GsMTx4）的细胞则未观察到荧光变化，表明生物飞镖是通过打开Piezo1通道实现神经刺激与激活。此外，利用细胞膜片钳记录被生物飞镖刺激后神经细胞的内向电流，测量得到了明显的激活电流，并且生物飞镖以不同速度刺激神经细胞测量得到的电信号明显不同（图3c），其导致的细胞内Ca²⁺响应也不同（图3d）。进一步说明生物飞镖通过光机械力的作用能实现神经细胞的精准可控刺激和激活。

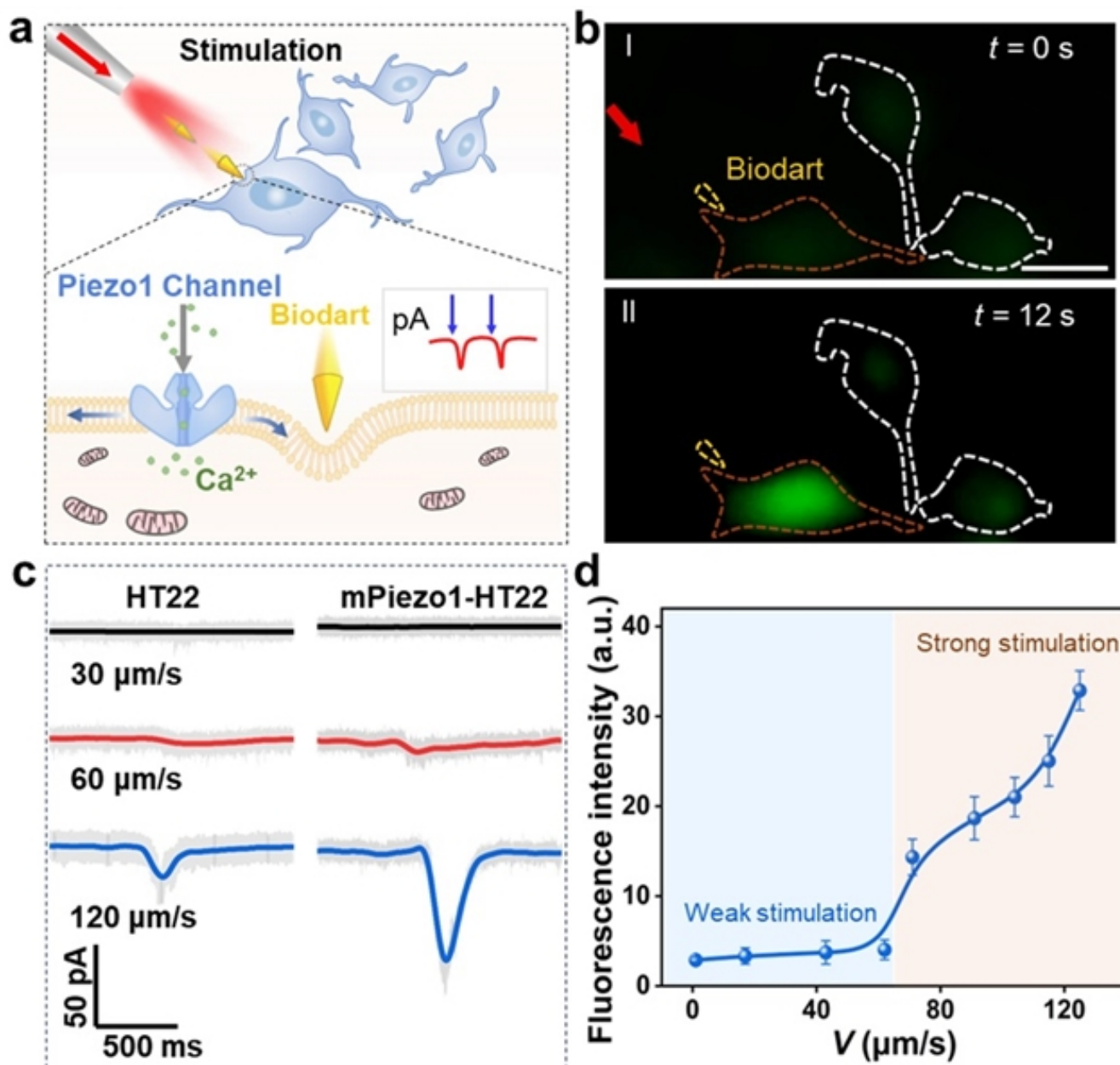


图3：(a) 光机械力生物飞镖实现精准神经激活的示意图。(b) 激活后靶细胞Ca²⁺荧光信号变化图片，(c, d) 飞镖以不同速度刺激后的(c) 内向电流信号及(d) Ca²⁺荧光信号变化。

3. 亚细胞精度神经调控

在实现了对神经细胞的精准激活后，光机械力生物飞镖还能够实现亚细胞精度神经调控以及可控神经生长。通过精准控制飞镖的光学射击，可以对神经元细胞的亚细胞区域（例如胞体、轴突和树突）进行精确刺激，随后激活细胞内腺苷酸环化酶（AC）通路，调控ATP产生，进一步诱导亚细胞精度的神经元细胞分化和生长（图4a）。如图4b-d所示，将飞镖精确地射向神经细胞的不同亚细胞结构上，进一步培养后发现，受刺激的亚细胞部分显著生长，而未受刺激的细胞没有明显变化，表明了该方法具有亚细胞精度的神经调控能力。

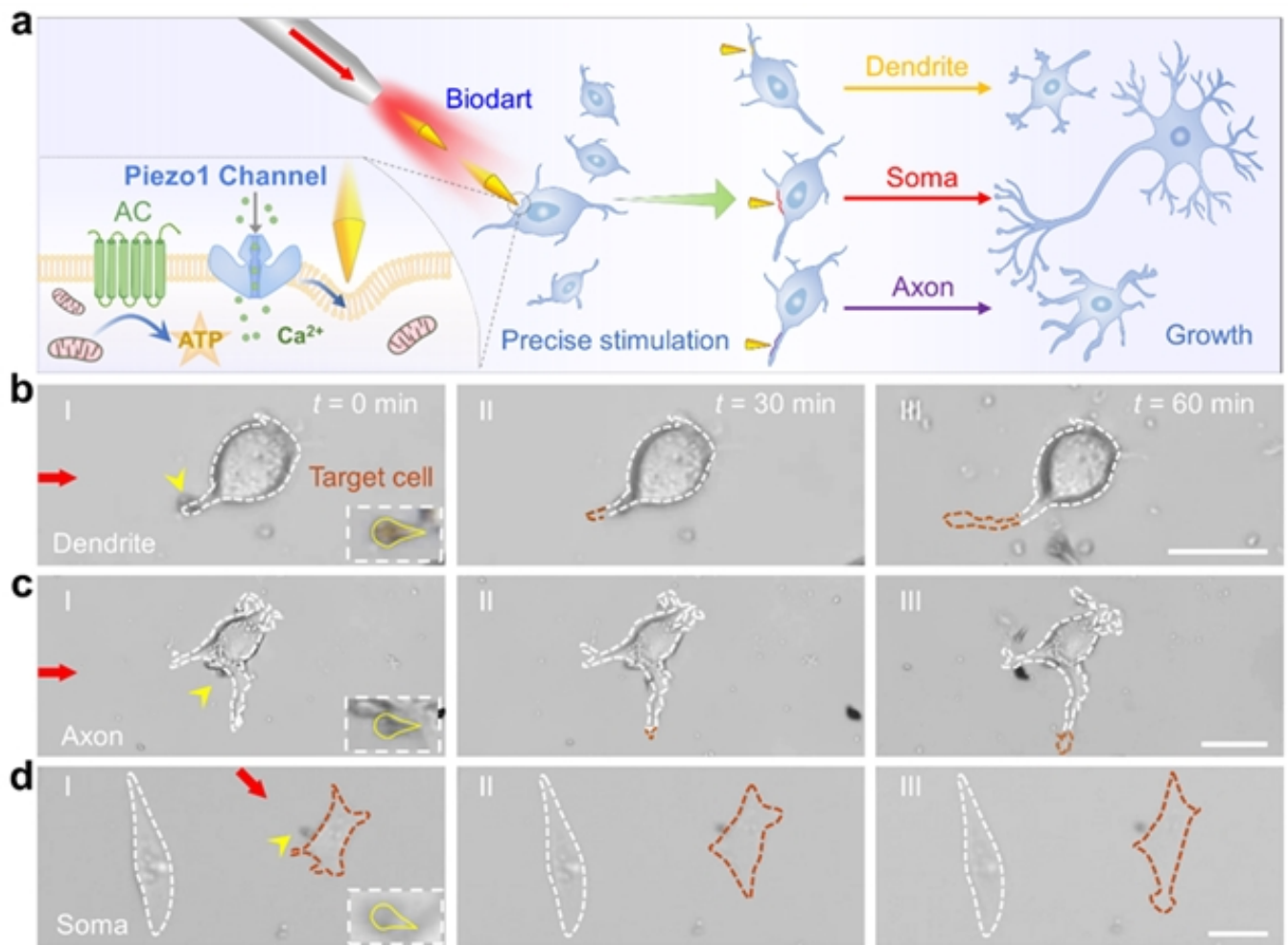


图4：亚细胞精度神经调控 (a) 示意图和 (b-d) 实验结果。

4. 活体神经激活

该方法还可以应用到大脑等密集环境，进行活体神经激活。由于活体环境神经元分布密集，为了实现活体神经激活，团队将单模光纤探针替换为多模光纤探针，从而大大增加光散射力的有效面积，能够向密集环境射出多个飞镖。通过将光纤探针插入装有飞镖浓液的玻璃管内，随后将玻璃管插入GCaMP6s转基因斑马鱼(2 dpf) 头部进行神经刺激（图5a），头部神经激活可以通过Ca²⁺绿色荧光来观察。实验结果表明，当生物飞镖射向头部神经细胞后，神经细胞的Ca²⁺绿色荧光强度明显增加（图5b-d），表明头部神经元内Ca²⁺内流增加，实现了体内神经激活。

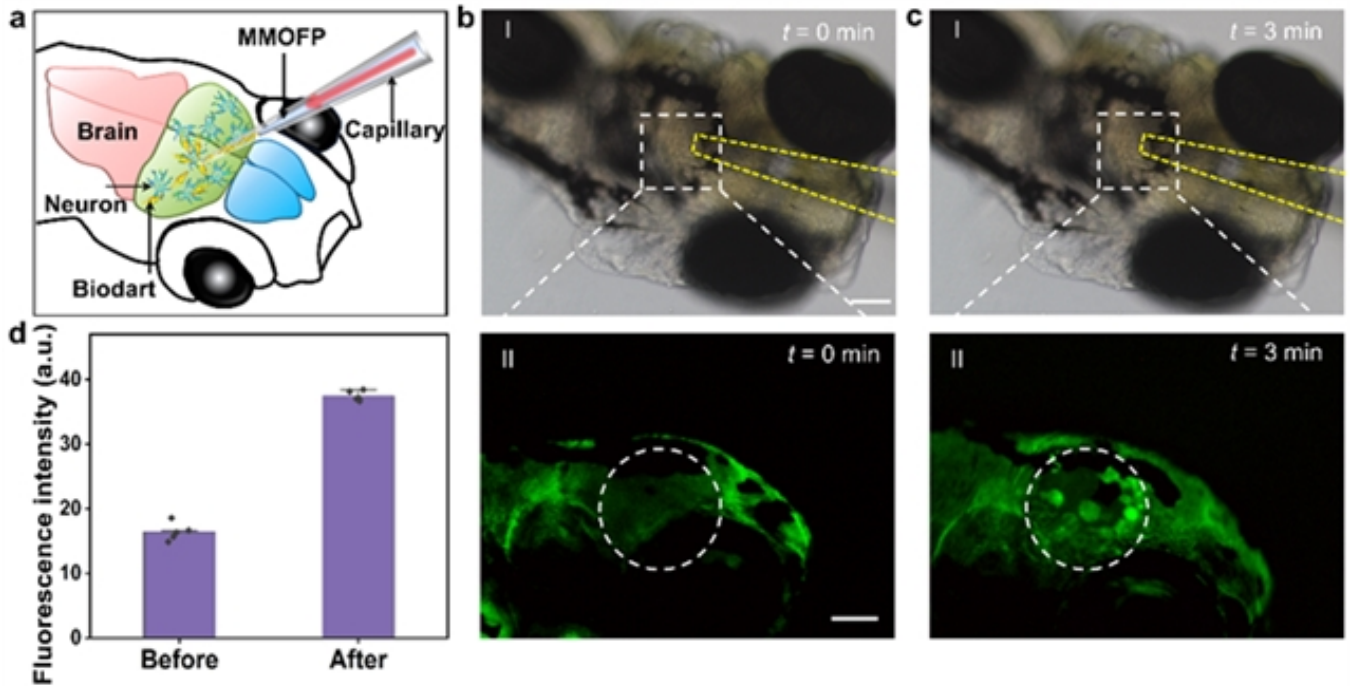


图5：（a）利用光机械生物飞镖进行体内神经刺激的示意图；（b, c）头部神经刺激效果；（d）刺激前后神经细胞Ca²⁺荧光强度对比。

总结与展望

本研究提出了一种基于光机械力生物飞镖的非遗传精准神经激活与调控新策略。该方法能基于光机械力在神经细胞膜表面产生的瞬时压力激活细胞膜上的Piezo1通道，进一步导致钙离子的内流触发细胞内腺苷酸环化酶通路，实现了单个神经元的树突、轴突和胞体等亚细胞结构的精准激活。这种光机械力生物飞镖还能够应用于活体神经激活。这种基于光机械力的神经调控研究代表了光学微操控技术的一个新的应用方向，作为一种具有亚细胞精度的非遗传光学神经激活与调控新策略，该方法为深入理解神经元功能障碍及神经信号传导与神经回路重建提供了新的途径。（来源：中国光学微信公众号）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41377-024-01617-9>

特别声明：本文转载仅仅是出于传播信息的需要，并不意味着代表本网站观点或证实其内容的真实性；如其他媒体、网站或个人从本网站转载使用，须保留本网站注明的“来源”，并自负版权等法律责任；作者如果不希望被转载或者联系转载稿费事宜，请与我们联系。

作者：李宝军等 来源：《光：科学与应用》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发