

168, 155; c) J. Sunder, K. Nishizawa, P. Kébarle, *J. Phys. Chem.* **1981**, 85, 1814; d) M. Tacke, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 537.

- [20] Ergebnisse neuerer Rechnungen an verwandten Verbindungen wie $[R_2MMR_2]^{2-}$ ($M = Al, Ga, Ti$) weisen darauf hin, dass starke Solvatisierung der Gegenkationen der Schlüssel zu ihrer Stabilisierung ist: A. J. Bridgeman, N. A. Nielsen, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, 303, 107.

Mikrofabrikation mit Licht: Aufbau von dreidimensionalen Strukturen aus mehreren Komponenten mit Hilfe von optischen Pinzetten**

R. Erik Holmlin, Michele Schiavoni, Clifford Y. Chen, Stephen P. Smith, Mara G. Prentiss und George M. Whitesides*

Methoden zum Aufbau von genau strukturierten Zellanordnungen sind für Bereiche interessant, in denen Aggregate aus Zellen von zentraler Bedeutung sind: Dies sind a) analytische Systeme, in denen Zellen als Sensoren genutzt werden, b) Systeme für die Grundlagenforschung auf den Gebieten Metabolismus, Signaltransduktion, Toxikologie, zelluläre Ökologie und Biophysik von Zell-Zell-Wechselwirkungen und c) Systeme zur Aufklärung der Zusammenhänge zwischen Adhäsion, Entwicklung und Wachstum von Zellen. In der vorliegenden Arbeit haben wir optische Pinzetten verwendet, um geordnete zwei- und dreidimensionale Mehrkomponenten-Mikrostrukturen aus biologischen Zellen (Erythrozyten und Lymphozyten) und Polystyrol-Mikrokügelchen herzustellen. Diese Herstellungsmethode, die Mikrofabrikation mit Licht (light-driven microfabrication), ermöglicht den Aufbau von strukturell genau definierten Zellanordnungen, bestehend aus Zellen und Mikrokügelchen.

Abbildung 1 zeigt die wesentlichen Elemente der Mikrofabrikation mit Licht. Wir verwendeten Erythrozyten – scheibenförmige Zellen mit einem Durchmesser von ca. 12 μm – und Lymphozyten – nahezu kugelförmige Zellen mit einem Durchmesser von 5 μm – als Modellkomponenten, mit denen wir den Aufbau von Mikrostrukturen untersuchten. Die Oberflächen dieser Zellen präsentieren mehrere Oligo-

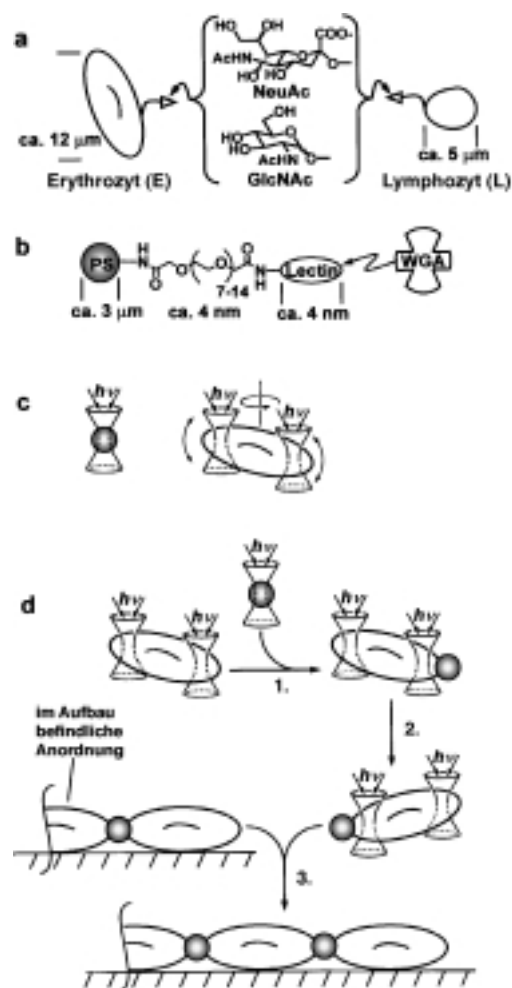


Abbildung 1. Herstellung von Mehrkomponenten-Strukturen aus Zellen und Polymer-Mikrokügelchen unter Verwendung optischer Pinzetten. a) Oligosaccharide an der Oberfläche von Hühner-Erythrozyten und -Lymphozyten weisen an ihren Enden *N*-Acetylneuraminsäure (NeuAc)- und *N*-Acetylglucosamin (GlcNAc)-Reste auf. b) Ein Mikrokügelchen (Durchmesser 3 μm) aus Polystyrol trägt kovalent gebundenes WGA, ein Lectin, welches an NeuAc und GlcNAc bindet. c) Während die WGA-beschichteten Mikrokügelchen mit einer optischen Falle festgehalten werden, kann eine Erythrozytenzelle mit zwei weiteren Fallen bewegt und ausgerichtet werden. d) Die Mikrofabrikation mit Licht erfolgt in drei Schritten: 1.) An eine Zelle, die mit zwei Fallen in der gewünschten Position fixiert wurde, wird mit dem Strahl der dritten Falle ein Mikrokügelchen herangeführt und mit der Zelle in Kontakt gebracht. Es kommt zur polyvalenten, biospezifischen Wechselwirkung zwischen WGA- und NeuAc- sowie GlcNAc-Gruppen. 2.) Mit den auf die Zelle fokussierten Strahlen wird das Aggregat aus Erythrozyt und Mikrokügelchen in die für die nächsten Schritte notwendige Stellung gebracht. 3.) Durch Bewegen beider Fallen kann das Mikrokügelchen des Aggregates mit anderen Anordnungen in Kontakt gebracht werden, die sich auf dem Objektträger befinden. Durch Wiederholung dieses Vorganges werden die gewünschten Strukturen erhalten.

[*] Prof. G. M. Whitesides, Dr. R. E. Holmlin
Department of Chemistry and Chemical Biology
Harvard University
12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (USA)
Fax: (+1) 617-495-9857
E-mail: gwhitesides@gmwhgroup.harvard.edu

M. Schiavoni, C. Y. Chen, S. P. Smith, Prof. M. G. Prentiss
Department of Physics
Harvard University
17 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde vom DARPA (G.M.W.), von den NIH (G.M.W.) und vom MRSEC (G.M.W., M.G.P.) unterstützt. R.E.H. dankt für ein NIH-Postdoc-Stipendium. Für hilfreiche Diskussionen danken wir Emanuele Ostuni und Dr. Shuichi Takayama.

saccharide mit *N*-Acetylglucosamin (GlcNAc) und *N*-Acetylneuraminsäure (NeuAc) als Endgruppen.^[1] Diese Zucker eignen sich als Liganden für biospezifische Adhäsion. Zellen können über drei Mechanismen an Oberflächen haften: über unspezifische Wechselwirkungen (z. B. Wasserstoffbrückenbindungen^[2] sowie hydrophobe^[2] oder elektrostatische Wechselwirkungen),^[3] über biospezifische Wechselwirkungen, die ausschließlich anziehender Art sind (z. B. die Bindung von

Lectinen an Zucker),^[4] und über biospezifische Wechselwirkungen, die sowohl anziehender als auch funktioneller Natur sind (z. B. die Bindung von Integrinen an eine RGD-Sequenz oder Fibronectin^[5] sowie die Bindung von Selectinen an Cadherine).^[6] Um Zellen über biospezifische Wechselwirkung miteinander zu verknüpfen, haben wir Polystyrol-Mikrokügelchen verwendet, die an der Oberfläche mit Weizenkeim-Agglutinin (WGA), einem gut charakterisierten dimeren Lectin, welches NeuAc und GlcNAc erkennt,^[7, 8] funktionalisiert waren. Um Zellen über nichtbiospezifische Wechselwirkungen zu verbinden, haben wir unmodifizierte Polystyrol-Mikrokügelchen verwendet. Auch sollte es möglich sein, funktionelle, biospezifische Wechselwirkungen zwischen Zelladhäsionsmolekülen auf der Oberfläche von Mikrokügelchen und Rezeptoren auf der Oberfläche von Säugerzellen zu nutzen. Mit dieser Art der Verknüpfung sollte es möglich sein, den Einfluss von Zelloberflächen-Wechselwirkungen innerhalb eines strukturierten Gefüges aus anhaftenden Zellen zu untersuchen.^[9]

Ein essentieller Bestandteil der Mikrofabrikation mit Licht ist die Verwendung von optischen Pinzetten, bei denen es sich um fokussierte Lichtstrahlen handelt, mit deren Hilfe transparente Objekte mit einem Brechungsindex, der größer als der des umgebenden Mediums ist,^[10] festgehalten, ausgerichtet und bewegt werden können; Zellen und Mikrokügelchen lassen sich so miteinander in Kontakt bringen^[11] und die Geometrie des aufzubauenden Gefüges kann kontrolliert werden (Abbildung 1c). Zum Festhalten der Polystyrol-Mikrokügelchen reicht ein Strahl aus. Erythrozyten wurden mit zwei Strahlen an zwei unterschiedlichen Stellen festgehalten; somit konnten wir sowohl deren Position als auch deren Orientierung kontrollieren. Lymphozyten sind nahezu kugelförmig und werden in den fokalen Bereich eines einzigen Laserstrahls gezogen. In Abbildung 1d ist die Vorgehensweise für die Mikrofabrikation mit Licht dargestellt.

Abbildung 2 zeigt mehrere zweidimensionale Anordnungen, die sich jeweils auf der Oberfläche eines Objektträgers befinden, der mit Pufferlösung bedeckt ist. Die Erythrozyten liegen auf der Oberfläche mit der flachen Seite dem Beobachter zugewandt. Die unterschiedlichen Schattierungen der Polystyrol-Mikrokügelchen spiegeln wider, dass diese etwas außerhalb der Fokusebene liegen; je heller die Kugel ist, desto näher liegt sie an der Fokusebene der Kamera.

In den Abbildungen 2a–2c und 2e sind die Zellen über biospezifische Wechselwirkungen von WGA auf der Oberfläche der Mikrokügelchen und NeuAc oder GlcNAc auf der Oberfläche der Erythrozyten miteinander verbunden. Aufgrund von fünf Befunden folgern wir, dass die Adhäsion biospezifischer Natur ist: a) Nach Kontaktierung hängen die WGA-beschichteten Mikrokügelchen auf der Oberfläche der Erythrozyten und konnten mit optisch erzeugten Kräften im Bereich von 0.1–10 pN nicht abgelöst werden. b) Lösliche, WGA-bindende Kohlenhydrate verhindern die Adhäsion: 15 mM GlcNAc, 0.05 mM *N,N'*-Diacetylchitobiose (GlcNAc₂) oder 0.01 mM Tetra-*N*-acetylchitotetraose (GlcNAc₄) verminderten die Wahrscheinlichkeit der Adhäsion, P_{adh} , zwischen einem Kügelchen und einer Zelle auf 0.5 (P_{adh} ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Mikrokügelchen nach Kollision mit einer Zelle an dieser haften bleibt); eine Erhöhung der

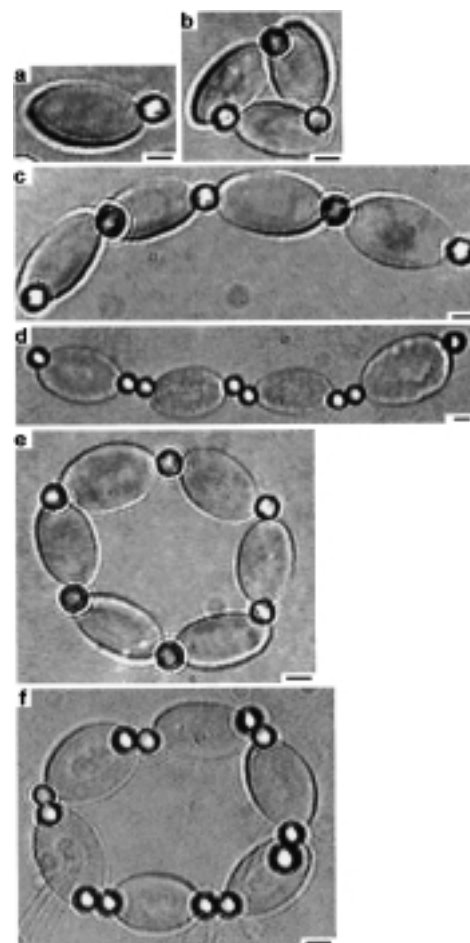


Abbildung 2. Photographien einer zweidimensionalen Mikrostruktur, die durch Mikrofabrikation mit Licht hergestellt wurde. Die Bilder a)–c) und e) zeigen Strukturen, die ausschließlich durch biospezifische Wechselwirkungen zwischen Zuckerresten auf der Zelloberfläche und den Lectintragenden Mikrokügelchen zusammengehalten werden. Die Anordnungen in d) und f) werden durch nichtbiospezifische Wechselwirkungen zwischen den Polystyrolkügelchen untereinander sowie zwischen diesen und den Zellen stabilisiert. a) Ein WGA-funktionalisiertes Mikrokügelchen auf der Oberfläche einer Erythrozytenzelle. b) Ein Dreieck aus jeweils drei Erythrozyten und Mikrokügelchen. c) Lineare Anordnung von vier Erythrozyten, verbunden durch nichtbiospezifische Wechselwirkungen. d) Hexagonale Mikrostruktur aus jeweils sechs Erythrozyten und Mikrokügelchen. e) Hexagonale Struktur aus Erythrozyten, die durch nichtbiospezifische Wechselwirkungen zusammengehalten werden. Wir bezeichnen diese Strukturen als zweidimensional, auch wenn nicht alle Verknüpfungsstellen in einer Ebene liegen. Ein wesentliches Charakteristikum zweidimensionaler Anordnungen fehlt allerdings: die Verknüpfung von einem oder mehreren Knoten mit drei statt nur zwei anderen Knoten. Der Balken repräsentiert jeweils eine Länge von 3 µm.

Konzentration des Inhibitors um einen Faktor von ca. 10 unterband die Adhäsion vollständig ($P_{adh} = 0$). c) Glucose (200 mM), die nicht an WGA bindet,^[7, 8] hatte keinen merklichen Einfluss auf die Adhäsion. d) Mikrokügelchen, die anstatt mit WGA mit Ethylenglycololigomeren beschichtet waren, hafteten nicht an den Zellen.^[11] e) Einzelne WGA-beschichtete Mikrokügelchen aggregierten nicht.

Obwohl die Bindung zwischen einer einzelnen Bindungsstelle von WGA und einem Kohlenhydrat relativ schwach ist ($K_d(\text{GlcNAc}) = 5 \text{ mM}$;^[4] $K_d(\text{NeuAc}) = 2 \text{ mM}$ ^[12]), hafteten die

Mikrokügelchen an den Erythrozyten. Wir vermuten, dass die Stärke der Haftung durch eine polyvalente Wechselwirkung^[13] zwischen mehreren WGA-Molekülen auf der Oberfläche der Mikrokügelchen und mehreren Zuckermolekülen auf der Zelloberfläche zustande kommt. Der Befund, dass diese polyvalente Wechselwirkung durch die Verwendung der Zucker in einer Konzentration, die nahe an ihrem Wert von K_d für WGA liegt, biospezifisch gehemmt werden kann, ist ebenfalls im Einklang mit der Interpretation, dass eine polyvalente Wechselwirkung die Ursache für die starke Bindung zwischen Zelle und Mikrokügelchen ist.^[14, 15] Polyvalenz ermöglicht es, relativ schwache, biospezifische Wechselwirkungen zu nutzen, um mit deren Hilfe mikrometergroße Objekte zu verbinden. Voraussetzung hierfür ist, dass die Oberflächendichte der Rezeptoren und Liganden groß genug ist.

Die Verwendung von reversiblen biospezifischen Wechselwirkungen, um Zellen und Mikrokügelchen miteinander zu verbinden, eröffnet die Möglichkeit, diese Strukturen unter Nutzung eben dieser Spezifität wieder zu zerlegen. Nach der Herstellung von zweidimensionalen Aggregaten aus Erythrozyten fügten wir zu einer Probe eine Lösung von Fetuin (ca. 10 mg mL^{-1}) – einem Glycoprotein, welches Oligosaccharide enthält, die jeweils mit NeuAc enden – hinzu. Zellen und Kügelchen dissoziierten innerhalb von 45 min bis 2 h, und die Aggregate zerfielen. Wir glauben, dass dieser Zerfall auf die Konkurrenz zwischen den Zuckergruppen am Fetuin und den Oligosacchariden auf der Zelloberfläche um die WGA-Bindungsstellen auf den Mikrokügelchen zurückzuführen ist. Die Verwendung von biospezifischen Wechselwirkungen für den Aufbau dieser Strukturen und die sich daraus ergebende Möglichkeit, die Strukturen wieder zu zerlegen, indem die Wechselwirkungen durch eine konkurrierende Reaktion unterbunden werden, unterscheidet diese Methode von anderen Ansätzen. Bei alternativen Methoden, bei denen ebenfalls optische Pinzetten verwendet werden, um Mikrokügelchen oder Kolloide in zweidimensionalen Anordnungen auszurichten, werden die aufgebauten Strukturen durch Photopolymerisation der umgebenden Lösung fixiert.^[16, 17]

Die Strukturen in Abbildung 2d und f werden durch nichtbiospezifische Wechselwirkungen zusammengehalten. In diesen Anordnungen haben wir unmodifizierte Polystyrol-Mikrokügelchen verwendet, die ebenfalls auf der Oberfläche von Erythrozyten haften. Wir verbanden die Zellen miteinander, indem wir zuerst jeweils ein Kügelchen und eine Zelle und anschließend beide Kügelchen zusammenbrachten. Im Unterschied zu den WGA-beschichteten Mikrokügelchen haften blanke Polystyrolkügelchen aneinander. Die löslichen Kohlenhydrate, welche die Adhäsion von WGA-beschichteten Oberflächen an Erythrozyten unterbanden, konnten die Adhäsion der blanken Polystyrolkügelchen nicht verhindern. Durch Suspendieren der Polystyrolkügelchen in einer Lösung von Rinder-Serum-Albumin (BSA; 1 mg mL^{-1}) vor dem Kontakt mit Zellen oder anderen Kügelchen wurde diese Adhäsion unterbunden. Diese Befunde sind im Einklang mit der Annahme, dass die Adhäsion mit unmodifizierten Polystyrolkügelchen ihre Ursache in nichtspezifischen (wahrscheinlich hydrophoben) Wechselwirkungen hat.

Abbildung 3 zeigt eine Mikrostruktur bestehend aus zwei verschiedenen Zellentypen – Erythrozyten und Lympho-

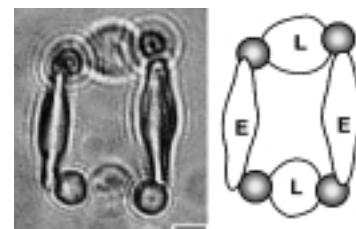


Abbildung 3. Photographie und schematische Darstellung einer Struktur aus zwei Zelltypen: Zwei Erythrozyten und zwei Lymphozyten sind über WGA-beschichtete Mikrokügelchen (graue Kugeln) durch biospezifischen Wechselwirkungen verknüpft. Die Erythrozyten sind im Vergleich zu denen in Abbildung 2 um 90° gedreht. Der Balken repräsentiert eine Länge von $3 \mu\text{m}$.

zyten –, die über WGA-beschichtete Kügelchen verbunden sind. Erythrozyten zeichnen sich durch ihre scheibenförmige Gestalt und ihre wenig elastischen Membranen aus. Lymphozyten sind globulär und ihre Membranen können leichter deformiert werden.^[18] In dieser Struktur sind die Erythrozyten im Vergleich zur Anordnung in Abbildung 2 um 90° gedreht dargestellt, sodass sie von ihrer schmalen Seite zu sehen sind. Wir glauben, dass die Möglichkeit, mehrere, verschiedenartige Zellen zu einer Struktur zusammenzubauen, genutzt werden kann, um die über die Diffusion von löslichen Signalmolekülen erfolgende Wechselwirkung zwischen einzelnen Zellen zu studieren. Ebenso können Unterschiede in der Wirkung von Pharmaka, Toxinen und Umwelteinflüssen auf verschiedene Zelltypen gleichzeitig untersucht werden.

Mit optischen Pinzetten ist es auch möglich, dreidimensionale Strukturen aufzubauen, die generell schwer zugänglich sind. Wir illustrierten diese Fähigkeit anhand des Zusammenbaus von zwei dreidimensionalen Anordnungen aus Erythrozyten (Abbildung 4). Die Vorgehensweise für die

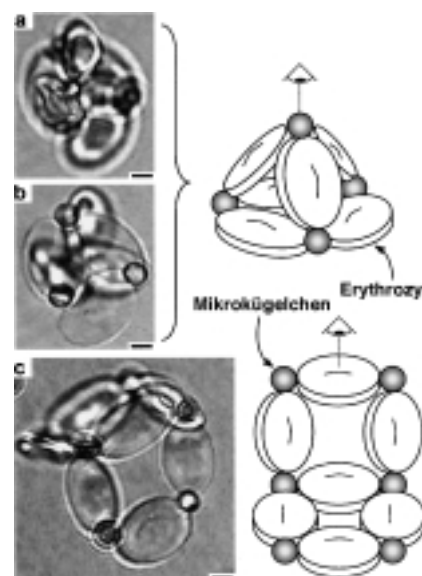


Abbildung 4. Photographien und schematische Darstellungen einer dreidimensionalen Anordnung von Erythrozyten. Die Bilder in a) und b) stammen von derselben tetraedrischen Struktur; bei a) wurde der Fokus auf die Spitze des Tetraeders eingestellt, bei b) auf die Basis. In c) ist die Anordnung von zwei senkrecht aufeinander stehenden Quadraten mit gemeinsamer Kante zu sehen. Das schematisch angedeutete Auge und die gepunktete Linie in der schematischen Darstellung dieser Struktur zeigen den Blickwinkel, aus dem das Photo aufgenommen wurde. Der Balken repräsentiert jeweils eine Länge von $3 \mu\text{m}$.

Herstellung dreidimensionaler Objekte ist analog zu der für zweidimensionale Strukturen beschriebenen.

Selbstverständlich ist die Verwendung von optischen Pinzetten zum Aufbau von dreidimensionalen Mikrostrukturen nicht auf biologische Komponenten beschränkt.^[19–23] Vielmehr sollte sich diese Methode zur Herstellung von zwei- und dreidimensionalen Strukturen zu einem generell einsetzbaren Werkzeug zum Aufbau einer Vielzahl von wenigen hundert nm bis zu einigen μm großen Objekten ausbauen lassen. Die Größe der gerade noch manipulierbaren Objekte wird durch die Größe des fokalen Bereichs des Laserstrahls bestimmt. Sie ergibt sich zu $\lambda/2\pi$, wobei λ die Wellenlänge des verwendeten Lichtes ist. Bei den von uns verwendeten Wellenlängen sind dies ca. 150 nm.^[24] Prinzipiell müssen die Objekte bei der Wellenlänge des verwendeten Lichts transparent sein und einen höheren Brechungsindex als das umgebende Medium aufweisen.^[24]

Neben den gezeigten Wechselwirkungen lassen sich eine Reihe anderer Erkennungsprozesse, wie die zwischen Proteinen und Liganden^[4–6, 9] oder komplimentären DNA-Strängen,^[25–27] Kapillarkräfte,^[28] elektrostatische Kräfte^[3] und hydrophobe Wechselwirkungen^[2] zum Aufbau von Mikrostrukturen nutzen. Noch ist nicht klar, welche Form die Partikel haben müssen, um auf die beschriebene Weise gehandhabt werden zu können. Zwar wurden sowohl sphärische als auch nichtsphärische Objekte mit optischen Pinzetten manipuliert, die Theorie zur Beschreibung des Festhaltens nichtsphärischer Objekte ist jedoch noch nicht hinreichend entwickelt.^[29, 30] Ein Nachteil des beschriebenen Prozesses ist die serielle Vorgehensweise. Wir glauben aber, dass die Verwendung von akusto-optischen Elementen zum Aufbau von Anordnungen mehrerer optischer Fallen ausgehend von einem Laserstrahl ein gangbarer Weg zur parallelen Mikrofabrikation mit Licht ist.^[16]

Die in Abbildung 2–4 gezeigten zwei- und dreidimensionalen Strukturen wären mit anderen Methoden nur schwierig herzustellen. Die Möglichkeit, mit mehreren Lichtstrahlen sowohl die Position als auch die Orientierung von nicht-sphärischen Objekten zu kontrollieren, ist eine der Stärken von optischen Pinzetten. Wir glauben, dass sich die Mikrofabrikation mit Licht zur Herstellung von Strukturen aus (sub)mikrometer großen, optisch transparenten Teilchen zu einer breit anwendbaren Technik ausbauen lässt. Wie die vorliegende Arbeit zeigt, lassen sich selbst nichtkugelförmige, empfindliche Objekte wie Zellen auf diese Weise manipulieren.

Experimentelles

Zur Herstellung von WGA-beschichteten Mikrokügelchen wurden Polystyrolkügelchen, deren Oberfläche primäre Aminogruppen trugen (0.001 g mL^{-1} ; Polyscience), in einer Phosphat-gepufferten Lösung (ca. pH 6) suspendiert, die einen Dicarbonsäurelinker ($\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CO}_2\text{H}$; $n=7–14$; 0.05 g mL^{-1} ; Fluka), 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC; 0.4 M) und *N*-Hydroxysuccinimid (NHS; 0.1 M) enthielt und nach der Zugabe 8 h bei Raumtemperatur leicht gerührt wurde. Danach wurden die Kügelchen abzentrifugiert und in deionisiertem Wasser suspendiert. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Anschließend wurden die Mikrokügelchen in einer Lösung von EDC (0.4 M) und NHS (0.1 M) 15 min leicht gerührt und danach abzentrifugiert. Für die Kupplung von WGA an den Aktivester an der Oberfläche der

Mikrokügelchen wurden diese in einer Lösung von WGA (0.5 mg mL^{-1}) in Phosphatpuffer (0.1 M ; pH 8.1) suspendiert, die Suspension wurde 4 h leicht gerührt. Die Mikrokügelchen wurden abgetrennt und in einer Phosphat-gepufferten Salzlösung aufbewahrt.

Die verwendeten Objektträger wurden im Vakuum 3 h mit Tridecafluor-1,1,2,2-tetrahydrooctyl-1-methyldichlorsilan (United Chemical Technologies) behandelt. Die so silanisierten Glasträger wurden in eine BSA-Lösung (0.05 g mL^{-1}) getaucht, sodass sich eine BSA-Monoschicht bildete, die eine nichtspezifische Adsorption an Glas verhindert.

Wir arbeiteten mit drei voneinander unabhängig manipulierbaren optischen Fallen (optischen Pinzetten). Für eine verwendeten wir den gebündelten Strahl eines Helium-Neon(HeNe)-Lasers (22 mW Leistung). Der Strahl wurde mit Hilfe von zwei Teleskopen schrittweise aufgeweitet. Mit Hilfe eines Spiegels zwischen den Teleskopen konnte die optische Falle in der Probe positioniert werden. Mit einem Ölimmersionsobjektiv (100fache Vergrößerung, numerische Apertur 1.2) wurde der Strahl in der Probe fokussiert. Damit der Strahl den richtigen Durchmesser und die richtige Form bekam, schalteten wir eine Linse vor das Objektiv. Ein dichroitischen Spiegel, der für den Großteil des sichtbaren Spektrums transparent war, den Laserstrahl (632 nm) aber reflektierte, wurde verwendet, um den Strahl in das Objektiv zu lenken und gleichzeitig die Probe mit einer CCD-Videokamera beobachten zu können. Für die anderen beiden optischen Fallen verwendeten wir Diodenlaser als Quellen linear polarisierten Lichtes (852 nm). Die Leistung dieser Laser war über einen Bereich von 0 bis ca. 100 mW frei einstellbar. Jeder der Strahlen wurde gebündelt und mit einem anamorphen Prisma weitgehend zirkular polarisiert. Mit Spiegeln wurden sie sodann in Teleskope gelenkt, wodurch sie ebenso wie der erste aufgeweitet wurden. Wegen der Polarisierung der Strahlen konnte ein Polarisations-Strahlenteiler verwendet werden. Die Strahlen wurden anschließend durch eine Linse gelenkt, um ihre Form und ihre Größe einzustellen, durch eine dichroitischen Spiegel gelenkt, um die Wellenlänge anzupassen, und anschließend in den Lichtweg des Mikroskop eingekoppelt und in die Probe gelenkt. Mit dieser Versuchsanordnung war es möglich, mit drei optischen Fallen in der Probe zu arbeiten. Zum Einfangen der Zellen wurde Licht im nahen Infrarot (852 nm) verwendet, mit sichtbarem Licht (632 nm) wurden die Polystyrol-Mikrokügelchen manipuliert.

Eingegangen am 2. Mai 2000 [Z15062]

- [1] T. L. Steck, *J. Cell Biol.* **1974**, 62, 1–19.
- [2] G. M. Whitesides, E. E. Simanek, J. P. Mathias, C. T. Seto, D. N. Chin, M. Mammen, D. M. Gordon, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 37–44.
- [3] J. Tien, A. Terfort, G. M. Whitesides, *Langmuir* **1997**, 13, 5349–5355.
- [4] H. Lis, N. Sharon, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 637–674.
- [5] *Extracellular Matrix* (Hrsg.: M. A. Zern, L. M. Reid), Marcel Dekker, New York, **1993**.
- [6] T. Feizi, P. R. Crocker, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1996**, 6, 679–691.
- [7] Y. Nagata, M. M. Burger, *J. Biol. Chem.* **1974**, 249, 3116–3122.
- [8] B. P. Peters, S. Ebisu, I. J. Goldstein, M. Flashner, *Biochemistry* **1979**, 18, 5505–5511.
- [9] C. S. Chen, M. Mrksich, S. Huang, G. M. Whitesides, D. E. Ingber, *Science* **1997**, 276, 1425–1428.
- [10] A. Ashkin, J. M. Dziedzic, J. E. Bjorkholm, S. Chu, *Opt. Lett.* **1986**, 11, 288–291.
- [11] M. Mammen, K. Helmersson, R. Kishore, S. K. Choi, W. D. Phillips, G. M. Whitesides, *Chem. Biol.* **1996**, 3, 757–763.
- [12] F. Jordan, E. Bassett, W. R. Redwood, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1977**, 4, 1015–1021.
- [13] M. Mammen, S. K. Choi, G. M. Whitesides, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2908–2953; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2755–2794.
- [14] J. Rao, J. Lahiri, L. Isaacs, R. M. Weis, G. M. Whitesides, *Science* **1998**, 280, 708–711.
- [15] J. Rao, J. Lahiri, R. M. Weis, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2968–2710.
- [16] D. W. M. Marr, C. Mio, *Langmuir* **1999**, 15, 8565–8568.
- [17] H. Misawa, K. Sasaki, M. Koshioka, N. Kitamura, H. Masuhara, *Appl. Phys. Lett.* **1992**, 60, 310–312.
- [18] *Hematology* (Hrsg.: W. J. Williams, E. Beutler, A. J. Erslev, R. W. Rundles), McGraw Hill, New York, **1972**.
- [19] E. R. Dufresne, D. G. Grier, *Rev. Sci. Instrum.* **1998**, 69, 1974–1977.

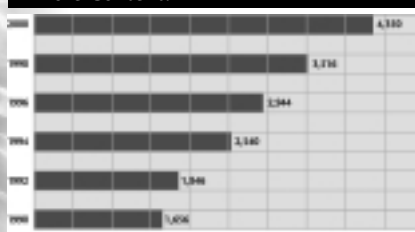
- [20] A. Ashkin, J. M. Dziedzic, T. Yamane, *Nature* **1987**, 330, 769–771.
 [21] A. Ashkin, J. M. Dziedzic, *Science* **1987**, 235, 1517–1520.
 [22] K. Svoboda, S. M. Block, *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1994**, 23, 247–285.
 [23] K. Svoboda, S. M. Block, *Opt. Lett.* **1994**, 19, 930–932.
 [24] S. P. Smith, S. R. Bhalotra, A. L. Brody, B. L. Brown, E. K. Boyda, M. Prentiss, *Am. J. Phys.* **1999**, 67, 26–35.
 [25] C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, R. C. Mucic, J. J. Storhoff, *Nature* **1996**, 382, 607–609.
 [26] G. P. Mitchell, C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8122–8123.
 [27] C. J. Loweth, W. B. Caldwell, X. G. Peng, A. P. Alivisatos, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1925–1929; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1808–1812.
 [28] N. Bowden, I. S. Choi, B. A. Grzybowski, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5373–5391.
 [29] A. L. Stout, W. W. Webb, *Meth. Cell Biol.* **1998**, 55, 99–116.
 [30] A. Rosin, T. Wohland, E. Stelzer, *Zool. Stud.* **1995**, 34, 167–169.

+++ THE LINK TO INTERNATIONAL CHEMISTRY +++

More of the Best, Every Year



More Content:



More Quality as Evidenced by the Impact Factor:



More Service:

- 1996: - Notification of forthcoming "Hot Papers" on the Internet
- 1997: - Supporting Information available on the Internet
- 1998: - Press releases on important communications
- 1999: - *Angewandte Chemie* goes Online with Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com)
- Notification of VIPs (Very Important Papers)
- Simultaneous Publication of German and English versions
- 2000: - New section
- Essays has its debut
- *Angewandte* is now covered by Medline in addition to a plethora of other databases

What else would you like to see in *Angewandte*?

E-mail your suggestions to:
angewandte@wiley-vch.de

WILEY-VCH, P.O. Box 10 11 61, 69451 Weinheim, Germany
 Phone +49 (6201) 606-328, Fax +49 (6201) 606-348
 e-mail: sales-journals@wiley-vch.de, <http://www.wiley-vch.de>

 **WILEY-VCH**