





#### PerkinElmer高内涵

PerkinElmer的高内涵技术系出名门,最早为药物研发设计。自1993年起就和 Novartis 以及 GSK 合作以药物筛选目的 研发高内涵筛选系统。期间推出的每一款高内涵技术都是德国团队精心设计研发,每一款产品的出现都成为高内涵产品发 展史上最具代表性的产品。2003年,推出了业内首台高内涵转盘共聚焦系统 Opera QEHS 系统。2008年随着系统生物学 研究的进一步要求和大数据时代的来临,推出了专为生物学家量身打造的高内涵系统 Operetta 和软件 Harmony,并获得 广泛肯定。Opera / Operetta 系统更因其首先提供了硬件转盘共聚焦系统而长期备受同业设计追捧和参考。为了满足科研 工作者对高内涵更复杂细胞模型的成像分析需求,作为高内涵行业领导者 PerkinElmer 公司,先后于2014和2016年推出最 新一代的产品 Opera Phenix 和 Operetta CLS,融合了多项突破性专利技术,使得高内涵技术整体水平提升了10年。



### 高内涵国际代表用户

PerkinElmer在全球高内涵市场占有极高的占有率。仅北美一地,我们拥有超过280台高内涵安装数量。包括哈佛大 学、普林斯顿大学、斯坦福大学、加州大学等顶级学府以及安进、辉瑞、基因泰克、罗氏等大型药企。中国国内目前用户 数已近100家包括清华大学、北京大学、北大医学部药学院、中科院动物所、上海药物所、上海新药筛选中心、上海生化 细胞所等顶级科研单位以及罗氏、GSK 等大型药企。





#### 背景

现代生命科学已经形成了从分子基因到蛋白结构功能、从细胞活动到生物体行为的一套比较完整的从微观到宏观的研究体系。目前的细胞成像研究已经不仅仅局限于少量的固定样品的显微结构观察和拍摄,在细胞动力学、蛋白质运输与互作、信号传导等功能研究领域,以及大量生物样本间的科学的影像定量统计学数据的分析整理都对实验方法提出了更高的要求。这些生物学动态过程和影像定量统计学的研究,都离不开先进的细胞成像技术及其进步,由此高内涵成像分析系统便应运而生。

高内涵细胞成像与分析系统(HCS, High-content screening)是指在 保持细胞结构和功能完整性的前提下,通过自动化细胞成像分析的方 法,对多孔板的每一个孔的目的细胞进行单细胞水平的状态、变化等 多参数的、总体趋势的分析。在单一实验中同步获取细胞内靶蛋白的 空间/时间分布、表达强度、细胞与细胞器的形态和复杂表型、多种 细胞亚群的分类等方面的高可靠性的具有统计学意义的分析结果, 同时去除其它细胞与人为误差的干扰。HCS的结果由图像分析所得, 兼顾了直观与批量统计定量的优点,同时输出单细胞和群体细胞的结 果。



#### 特点

高内涵支持常规的6-1536微孔板板及芯片成像检测,提供客观 批量的高质量的图像同时更可基于影像信息进行多参数的复杂数据 统计分析,超高的成像通量保障了研究人员动态上可以抓住瞬时发 生的细胞事件,统计中更保证数据分析有足够的细胞图像作为统计 学分析样品。多参数的强大数据分析可在群体细胞水平和单细胞水 平,针对不同细胞模型采用荧光强度区域分析,细胞形态学分析, 细胞内部纹理(细胞骨架,细胞器线粒体分布等),明场细胞照片 的无标记分析等多种不同分析手段,综合的对细胞的状态、变化、 总体趋势进行分析,得到具有高内涵、高可靠性的分析结果,立体 的对细胞各个方面不同侧面进行阐述。



#### 高内涵筛选的一般工作流程



## 高内涵应用简介

### 选择合适的HCS平台要考虑以下四个要素:

高内涵技术是基于细胞成像的定量分析技术。

高内涵的原始图像应具备高质量、高真实
 性、高稳定性、高均一性的特点;

 针对高内涵的大数据分析特点,高内涵软件 需具备多线程的高速处理能力和强大、友好的分析 功能。

 为适应大数据时代需求,高内涵需支持海量 数据的自动存储、管理、远程在线分析和数据深度 挖掘。

4. 为符合生命科学的高速发展,高内涵系统 应具备广泛的适用范围和灵活的应用领域。



肌纤维

细胞周期



斑马鱼

干细胞

细胞骨架



组织切片



3D微组织



FRET

#### 应用简介

HCS在细胞活性、细胞周期、毒性检测、受体 蛋白转位、蛋白相互作用等许多方面都有很好的应 用,被证明是药物筛选、癌症研究、心血管疾病研 究、干细胞研究,神经细胞研究等领域的重要研究 工具。

HCS作为研究工具既可以实现药物筛选从生化 过渡到细胞基础的实验,也可以为细胞学家在短时 间内产生大量统计学相关数据。高内涵的目的是作 为新工具迅速扩展定量细胞生物学的广度,带来基 础和应用科学领域的新发现。



# 高内涵实验应用

Harmony 即用解决方案	应用举例
无标记/荧光标记细胞计数	细胞增殖、细胞毒性、transwell
活细胞/死细胞计数	细胞活力
量化细胞核中的标记物	细胞核中的蛋白表达,DNA含量检测
量化细胞质中的标记物	线粒体含量,线粒体膜电位损失,磷脂质变异、肝脏脂肪变性、细胞游离胆固醇检测
量化细胞膜中的标记物	Annexin V早期凋亡检测,膜蛋白标记,脂筏共定位等
细胞骨架	细胞骨架重组、解聚
点状信号分析	自噬小体、纳米药物检测,囊泡形成,FISH
核形态分析	核膨大、皱缩
核断裂	凋亡/核断裂形成
细胞形状-细胞变形	细胞伸展、细胞圆度变化
有丝分裂指数	磷酸化蛋白H3阳性率
细胞周期分型	G1、G2、S、M期细胞分型,比例计算
质膜转运	受体内化、GPCR激活、内吞、β-arrestin信号传递
质核转运	转录因子激活
神经突触分析	神经突出生长
细胞克隆形成	随时间形成的细胞克隆计数、面积计算等
微核分析	分裂期细胞的微核量化
细胞迁移	(无标记)划痕、细胞迁移、空白区面积计算
细胞追踪	动态细胞迁移轨迹、距离、速度计算
分裂追踪	动态细胞增殖、生长曲线绘制
脂滴分析	脂代谢异常、细胞内中性脂肪、胆固醇检测
干细胞分化	干细胞克隆团与滋养层区分、克隆团内阳性标记物检测
表型分析	细胞骨架纹理、大小、圆度、轴向型、对称性检测
明场(荧光)微组织分析	微组织三维扫描,微组织大小、细胞计数、蛋白表达等
线粒体纹理表型分析	穷举法线粒体毒性分类
斑马鱼环境毒理	斑马鱼体长、面积、弯曲度等
斑马鱼血管发育	血管长度、血管分支率、血管末端数
抗体筛选	抗体结合力检测、ADCC
外泌体检测	外泌体中蛋白、microRNA或mRNA的定量
3D微组织	3D肿瘤微组织面积计算、胆汁淤积、脂肪变性、CAR-T细胞 和成纤维细胞侵润、肿瘤微球凋亡及死细胞统计等
蛋白相互作用	FRET
细胞粘附	细胞粘附实验、前列腺癌细胞粘附能力检测
细胞侵袭	纤维化模型
药效评价	阳性率统计

### 高质量图像获取保证——硬件特点

### Synchrony专利光路消除交叉干扰

Synchrony光学组件经过专门设计,一方面可以让激光更 高效率的照射在样品上,一方面又可捕捉到更多来自样品的 光,完全无需在速度和灵敏度之间作出取舍。过去,由于单 个相机一次只能采集一种颜色,而同步成像多个荧光团时光 谱交叉干扰又会限制灵敏度,因此不得不舍弃速度或灵敏度 中的一个。

现在,共聚焦的Synchrony光学组件能将交叉干扰降至最低,在不损失灵敏度的前提下最多可以同时<mark>采集4条通道</mark>,让 您在多色HCS实验的扫描中达到前所未有的速度。



常见显微成像系统中,同步采集的优势往往被随之增强的交叉干扰所掩盖,这是因为光谱重叠会导致长波长发射的 通道检测到来自短发射波长荧光团的信号。在使用DAPI和Hoechst DNA染料等具有较宽蓝色发射谱带的荧光团时,可能会 与绿色荧光蛋白发射谱带产生重叠,从而降低细胞核转位等检测的灵敏度。尽管可以依次采集蓝色和绿色通道,但那就有 悖于平行检测的核心目的——快速、同时。

Opera Phenix系统的Synchrony光学组件拥有微透镜增强型Nipkow转盘和更高的透射率,可以实现快速、灵敏的多点 共聚焦成像。该系统独一无二的双向通道观测构造可以在样品中生成不重叠的针孔图案,从而将光谱重叠的荧光团的激发 和发射路径分离开来。这可以使同步共聚焦采集期间的交叉干扰平均降低98%,让您在灵敏度不受影响的前提下,同时 采集细胞核(用Hoechst标记)和细胞质(例如,用Alexa 488标记)的图像。



用Hoechst(DNA)和Alexa488标记的抗微管蛋白抗体染色,再通过传统同步采集方式成像的Hela细胞。Alexa488通道显示细胞核区域存在来自Hoechst染料的明显交叉干扰。



而在配备Synchrony光学组件的Opera Phenix系统上进行 同样的染色同步成像时,细胞核中几乎没有交叉干扰。

无标记景深拓展

在无标记细胞成像中达到"0"背景超高信噪比(获得与 荧光效果类似的暗背景高信噪比图像),可实现无标记细胞计 数、无标记细胞形态分析、无标记细胞分型追踪、无标记细胞 世代分析、无标记单细胞轨迹追踪。



NIH3T3 cells in DPC high contrast







## 高质量图像获取保证——硬件特点

水镜



水介质镜头,简称水镜,可以自动供水。水镜可以同时满足高分辨率扫描及 高通量扫描的要求,可以进行DNA损伤、有丝分裂、酵母细胞内质网结构、线粒 体形态等微小结构的高清晰度观察。所有物镜采用条形码自动识别技术,无需人 工设置;可同时装载6个物镜;所有水镜可以同时安装在仪器上,无需用户自行 更换;可选配水镜数值孔径不小于1.0,对比传统空气镜头,分辨率和荧光通透 率都有了质的飞越。

Hoechst (DNA) 、Alexa Flour488 (微管蛋白) 和TRITC-鬼笔环肽(肌动蛋白)标记 HeLa细胞。

相同光源强度、曝光时间条件下,右图为40X NA0.75 物镜成像,右图为40X NA1.1水镜成像。

同时,水介质镜头可以最大程度还原Z轴信息,避免Z 轴拖长变形状况,提升Z轴分辨率。对较厚样品如3D微组织 球、胚胎、斑马鱼等模式生物成像效果具有显著提升。 40x Air hNA 0.75



Refractive index mismatch: blurred nuclei, distortion in z

40x Water NA 1.1



Refractive index match: sharp nuclei, less distortion in z

#### 8线高能固态光源、8二向色镜、8发射片光路系统

a) 高能固态光源: Perkinelmer 凭借其在光源制 造方面多年的研发经验,自主研发了最新的超高强 度的固态光源,光源强度仅次与激光光源。于此同 时,Operetta CLS 提供了8线固态光源的激发谱线,以 帮助研究者不同实验中为样品选择最为优化的成像谱 线,去除由于非特异的激发信号带来的荧光背景。







## 高质量图像获取保证——硬件特点

#### 双转盘共聚焦技术

共聚焦成像单元采用微透镜双转盘共聚焦成像系统,并采用 50um的pinhole和更高速度(3000RMP)的旋转速度,大大提高 了成像效果和Z轴分辨率,并获得了更高的共聚焦成像速度和分 辨率,对比由多次扫描和数字计算为核心的反卷积计算获得数字 共聚焦数据,有效降低了共聚焦成像的细胞光毒性,保证了细胞 的正常生理状态。



免光纤光路

在光路耦合设计中,PerkinElmer创新性的使用免光纤入射技术,以此实现入射光路效率最大化,较之同类产品光纤维入射的低效光路方案,激发光入射效率提高30%以上;Operetta的成像系统采用了PerkinElmer自行设计开发的光源和成像光路。特点是具备智能自适应光路,使用过程中无需校正。成像分辨率高,探测器像素利用率高,可以进行精确的Z轴活细胞切片成像和大图像拼接。



#### 活细胞工作站



T=48 hours

Tracking of HeLa cells on digital phase image. The track of one cell starting at T=0 (red line) is shown over 48 hours. Several cell devisions occur, each color represents a new generation of daughter cells. Operetta CLS 系统摈除传统成像使用的低成本卤 素灯,配置740nm近红外LED明场光源,并可以进行 共聚焦明场成像,可满足明场成像和活细胞培养的兼 容性需求。由于采用了先进的740nm明场光源,可以 有效保护荧光不被白光光源淬灭,并降低成像时荧光 图像的干扰,彻底将荧光信号和明场图像分离,而且 大大降低细胞光毒性,比传统的明场成像更加适合荧 光活细胞成像。

### 标配39种软件分析模版

Harmony™为研究人员提供了30多种得到药筛 人员验证、SCI杂志认可的专业且易于使用的分析模 块。以细胞周期研究为例,其中"有丝分裂指数" 和"核分类-DNA含量"方案,即可作为细胞凋亡分 析的"核断裂"方案。研究者可以使用现成的分析 方法,或者通过简单积木堆叠构建新的分析方法。



### Preci-scan智能预扫功能

系统可以进行全自动低倍镜全孔预扫描获得全景导航图,然后自动筛选目标拍摄区域,接下来自动切换到合适的高 倍镜下对目标区域进行精细扫描呈现,大大缩短拍摄时间、减小数据存储内存,提升实验效率。



#### PhenoLOGIC机器自学习功能

用户可通过简单的圈选-训练-识别教导软件识别 不同的细胞类群或区域,创建自定义的分析算法。同 时可区分多至6种表型,推荐最优区分参数。可自学习 细胞大小、形态、细胞纹理、亚细胞结构,组织形态 结构,信号分布差参数。



## 充分数据挖掘保证——软件特点

### Texture 纹理分析功能

摆脱荧光强度的束缚,根据研究者判读的经验进行亚细胞结构的细胞纹理量化分析:根据细胞纹理的不同,将细胞 纹理分为Ridge, Valley, Saddle, Edge等多种形态模型,综合纹理的尺寸,角度,相互关系,量化图像获得细胞生物学数 据结果。



### 专利 STAR 穷举法分析功能

由软件对图像进行全面自主分 析,无需任何人工干预,帮助研究 者找到最合适的分析方法,获得形 态学参数不低于207个。STAR专利 算法可用于未知作用机理或未知表 型研究中,解决肉眼无法区分细胞 表型差异、设置有效的区分参数而 导致错筛和漏筛的难题。

Calculate Morph	hology	-
Properties		~
Population	Nuclei	
	Contractor in the	
region	Cet	
an and a second		
Method	STAR Features	10000
Changel	Channel1	
and the second s	A CARGON CONTRACTOR	1
Symmetry	£1.	
Threshold	100	
Compactness	100	
Autor	100	
ACTUR	100	
Radial	100	
Profile	101	
	100	~
<b>Output Properti</b>	es Cell	

are Properties to

### 动态形态学追踪功能





对全部或部分感兴趣细胞群进行移动距离、 速度、分离、融合、单方向位移、分裂代次等多 参数分析,即使无荧光标记细胞也可以轻松获取 定量参数。

## 型号介绍

#### **Opera Phenix**

PerkinElmer一直致力于高内涵技术的创新,是业内最早 推出转盘式共聚焦高内涵设备的厂家。Phenix系统是目前市场 上最高端HCS系统,Opera Phenix高内涵筛选系统可以实现快 速的同步多色共聚焦图像采集,在保证高灵敏度的同时将光谱 交叉干扰降至最低。这意味着前所未有的高通量和高内涵分 析,Opera Phenix系统让每个光子都物尽其用。

#### 技术特点

- 1. 最多可配置4个相机,并实现快速的同步多色共聚焦图像采集
- 2. 高能激光光源
- 3. 双转盘系统: 微透镜转盘搭配针孔转盘
- 4. 水镜
- 5. 专利的同步成像光路

- 6. 预设39种实验分析模块
- 7. "Tune parameter" 自动算法推荐
- 8. 专利 STAR分析功能: 形态学参数不低于207个
- 9. 整合光源、活细胞实现整机一体化

#### **Operetta CLS**

Operetta CLS高内涵成像分析系统是集全自动高通量荧光 显微成像及多参数定量图像分析技术为一体的最新产品。这种 强大的组合为研究人员提供了快速有效地工具,使其能够迅速 获得特定影响因素或药物在细胞中的作用,通过比较分析所得 的定量结果,有效加快决策时间并提高工作效率。

"高灵敏度"是细胞荧光成像系统的首要设计目标,因为 只有在高灵敏度的前提下,才能以较低的激发功率和较短的曝 光时间记录微弱的荧光信号,才能在数以千计的重复照射下, 尽可能减小光漂白、光毒性对细胞的损伤。而PerkinElmer CLS 高内涵系统也将"高灵敏度""高分辨率""图像采集长时稳 定""非标记成像"成像作为系统设计的首要原则。

#### 技术特点

- 1.8线高能固态光源
- 2. 免荧光标记单波长红外光源
- 3. 免光纤入射技术
- 4. 一一对应的满载的8位二向色镜转轮、自动编码识别功能8位 发射光转轮。
- 5. 硬件转盘共聚焦模块



- 6. 水介质镜头,可以自动供水
- 7. 预设39种实验分析模块
- 8. "Tune parameter"自动算法推荐
- 9. 专利 STAR分析功能: 形态学参数不低于207个
- 10. 整合光源、活细胞实现整机一体化

### 肿瘤研究示例

细胞迁移是肿瘤细胞的转移扩散最重要的环节,造成原发肿瘤转移至近端或远端部位。对于多种类型的癌症,癌细 胞受到生长因子或者趋化因子刺激后产生应答常伴随细胞迁移增强,这个过程称为化学运动性。因此,易受化学运动性影 响的肿瘤细胞上相关通量很可能成为药物靶标,用以降低癌症病人体内癌细胞的转移。

#### 实例1. 划痕类实验

采用Oris细胞标记绿色荧光信号,在附有树脂塞的孔板中进 行培养6小时后,取出部分孔内树脂塞使细胞向空白区域发生迁 移,18小时后取出剩余孔内树脂塞作为对照固定所有孔细胞。采用 高内涵系统进行成像,并计算全部孔内空白区域面积,最终获得空 白区域面积的柱状统计图。



#### 实例2. 无标记细胞迁移

直接采用活肿瘤细胞利用高内涵系统无标记分析模块进行长时 间动态成像观察,而后利用Harmony软件自动追踪癌细胞的迁移, 获得各孔内的大量肿瘤细胞的单细胞位移参数,比较不同药物处理 组的位移情况。



#### 实例3. 迁移细胞的形态学分析

直接采用活肿瘤细胞利用高内涵系统无标记 分析模块进行长时间动态成像观察,通过分析每 个时间点上每个细胞的形态特征数据,包括细胞 面积,圆度以及细胞膜褶皱(膜区域纹理分析)。 随后利用 TIBCO Spotfile 做聚类分析,总结出相 近的迁移速度对应相似的形态特征。

#### 迁移细胞的形态分析

A. 应用 TIBCO SPOTfire 聚类分析获得的热图。热图反映了由 32000 个细胞的45 种特征,基于细胞形态相似度分为 23 类, 并对其中5类显著特征进行具体统计分析。

B. 平均瞬时运动速度统计图,选择上述 5 类特征迁移细胞统计,每类细胞数量不同,第 24 类共 6237 个细胞,第 27 类共 5718 个细胞,第31 类共 8159个细胞,第 38 类共647个细胞,第 40 类共 2936 个细胞,误差线表示平均值的标准差。
C. 每类特征表型代表性细胞图像。所有细胞图像均选自同一次 迁移实验。



### 肿瘤研究示例

#### 实例4. 自噬

在癌症发生发展过程中,自噬作为一个重要的生理过程同时会表现出抑制癌症以及促进癌症两方面的作用。虽然具体机制没有完全清楚,但是,目前普遍共识的是,自噬通过减少受损细胞器以及蛋白聚合物来控制癌症的发展。同时,随着癌症的发展(特别在晚期),增强的自噬过程能够帮助细胞抵抗代谢以及低氧方面的压力(Choi et al. 2013)。

研究不同肿瘤细胞系HCT116、HeLa、PANC-1与Chloroquine 的浓度相关性。在孔板中分区域铺入HCT116、HeLa、PANC-1三种 肿瘤细胞,并加入梯度浓度的Chloroquine进行处理,采用NL557荧 光二抗标记自噬受体蛋白SQSTM1(黄色),DAPI标记细胞核(蓝 色)。用高内涵系统进行成像,由于自噬受体定位于自噬小体中, 因此需要用优质的共聚焦模式进行拍摄,并配上20倍的水镜头来提 高拍摄质量。





图像采集完成后,通过Harmony的STAR(全参数分析方案)功能,每个单细胞计算出300个参数,对形态的改变进行全面的定量。

在参数分析完成之后,利用Harmony软件的PhenoLOGIC自学习 功能,区分出自噬发生的阳性细胞和阴性细胞。





STAR功能分析后,获得300余参数的Z因子,并利用软件自动 推荐的最优参数得到浓度依赖曲线。在最后对不同药物效果或者药 物在不同检测模型的效应评价的过程中,可以通过各种标记荧光强 度,细胞形态以及细胞纹理等参数来拟合出浓度依赖性曲线。每种 参数作为评价体系的置信度都会以Z因子的形式实时进行,方便我 们对该参数衡量。同时,由于自学习功能的存在,可以更加方便综 合多个参数来建立实验标准,从而更加准确的提高检测模型的可靠 性。

### 心血管疾病研究示例

随着社会的发展和人们生活水平的不断提高,动脉粥样硬化疾病所 导致的并发症和死亡率迅速增多,目前已成为全球人口死亡的重要原因 之一。

动脉粥样硬化的发展阶段:1:单核细胞吸附血管内皮,并迁入内 膜;2:内皮细胞分化为巨噬细胞,吞噬内膜游离低密度脂蛋白(LDL) ,形成泡沫细胞,堆积在血管内层;3:血管平滑肌细胞表型由收缩改 变为舒张,增生移行,在内膜下堆积形成斑块;4:巨噬细胞凋亡,释 放游离胆固醇,进入斑块。

实例1. 单核白细胞---内皮细胞吸附检测

单核细胞与内皮细胞混合培养,一段时间后除去上清液,采用 cell tracker 标记单核细胞(红色),Hoechst 标记细胞核(蓝色)。然后利用高内涵 系统进行成像并使用 Harmony 软件对吸附在血管内皮细胞的单核细胞进 行计数,然后基于铺板的细胞排布获得 OxLDL 浓度依赖曲线。

#### 实例2. 泡沫细胞生成检测

研究低密度脂蛋白LDL的浓度与巨噬细胞内脂质间的浓度相关性。培养 巨噬细胞,加入不同浓度的AcLDL进行处理,采用LipTox标记巨噬细胞内的脂 质(绿色、红色),DAP标记细胞核(蓝色)。用高内涵系统进行成像,并 使用Harmony软件对脂质荧光强度进行定量计算统计,最终获得脂质荧光强 度与低密度脂蛋白LDL的浓度正相关曲线。

### 实例3. 定量胆固醇在巨噬细胞中的代谢

本应用案例研究巨噬细胞内胆固醇的含量与mBCD浓度间的相关性。培养巨噬细胞,并加入不同浓度的mBCD,采用 Filipin III标记胆固醇。利用高内涵系统进行成像并通过分析细胞内部的Fillipin荧光强度总值,判断巨噬细胞中胆固醇的外排 速度,最终获得随mBCD浓度增加,巨噬细胞内胆固醇含量呈明显下降的作用曲线图。

终获得随 mBCD 浓度增加,巨噬细胞内胆固醇含量呈明显下降的作用曲线图。



(Bartz et al., 2009, Cell Metab.)

![](_page_13_Figure_12.jpeg)

![](_page_13_Figure_13.jpeg)

![](_page_13_Figure_15.jpeg)

## 心血管疾病研究示例

### 实例4. 平滑肌细胞表型检测

正常的血管内皮细胞为舒张状态,TGF-B1可增加收缩细胞比 例,本应用案例对比不同处理后收缩细胞所占总细胞的百分比差 别。培养小鼠VSMC细胞,分别加入BSA、Fibronectin、Laminin处 理48小时,标记actin结构(红色、绿色),然后采用高内涵系统进 行成像并使用软件自学习功能进行舒张细胞核收缩细胞的自动化区 分,计算不同处理条件下收缩细胞所占的百分比。

![](_page_14_Figure_3.jpeg)

Harmony软件的机器自学习功能轻松地进行舒张细胞与收缩细胞的自动区分,并计算收缩细胞占比。

![](_page_14_Picture_5.jpeg)

#### 实例5. 心脏肥大的表型研究

右图显示在心肌细胞中,药物MYK-461对心肌肥大有明显改善作用20X镜下损 伤心肌细胞表型,细胞核(Hoechst蓝色), 肌小节(anti-O-Actinin绿色),线粒体膜电位 (Mitotracker® Deep Red红色);药物处理后的 肥大心肌呈现正常肌小节结构;Harmony软件 分别对细胞面积、线粒体膜电位、肌小节纹 理进行定量计算,两者差异显著。

![](_page_14_Picture_8.jpeg)

![](_page_14_Picture_9.jpeg)

![](_page_14_Figure_10.jpeg)

![](_page_14_Figure_11.jpeg)

### 毒理学研究示例

具有遗传毒性副作用的药物化合物会引起细胞培养物中形成微核(MN)。因此,体外微核检测成为了在新药研究过程 的早期阶段评估和预筛候选药物的致突变可能性的重要工具,并且在环境污染物毒理、化妆品毒性检测领域发挥着重要的 作用。

微核评分有若干原则:

- 只计算双核细胞中的MN
- MN 应当位于胞质区
- MN 的密度应当与细胞核相似
- MN 的直径应当小于主核直径的33%
- •对于双核细胞鉴定:两个核具有相似的大小、方向和密度,彼此分离或轻微重叠
- •细胞膜完整,细胞核圆度高,排除细胞膜溃散和细胞核不规则的细胞(凋亡细胞)

#### 实例1: 微核研究

研究CHO-K1细胞经生殖毒性药物处理后的微 核形成并进行毒性定量评分。培养CHO-K1细胞,加 入生殖毒性阳性药物Mytomicin和待测药物PL处理, 对细胞进行Hoechst 33258染色。用高内涵系统进行 成像,并使用Harmony软件对微核形成进行评分统 计,最终获得微核评分与生殖毒性药物的浓度正相 关柱状图。

阳性药物Mytomicin(a)和待测组PL(b)的微核形 成率和总体细胞毒性比较。其中微核细胞数、细 胞总数等都由Operetta高内涵系统自动统计而得。 注: CBPI, 细胞质分裂阻碍增殖指数。

注:实验中,10倍镜和20倍镜统计下Z factor 比较发现,20倍镜下可得到超高的实验稳定度和准 确率,Z factor为0.96,10倍镜下Z factor也相当令人 满意,为0.65。

$$Z-factor = 1 - \frac{3(\sigma_p + \sigma_n)}{\mu_p - \mu_n}$$

![](_page_15_Figure_14.jpeg)

(M. Bernardi et al., 2014, Experimental and Toxicologic Pathology) 上图a成像,细胞核和微核都能被Hoechst标记, b细胞核轮廓界定, c细胞质范围确定, d细胞质中的微核识别, e双核细胞筛选, f双核细胞中微核阳性细胞确认。

![](_page_15_Figure_16.jpeg)

### 毒理学研究示例

#### 实例2. 环境毒研究

中国科学院生态环境研究中心研究者们使用高内涵微核实验,检测9种不同笨并噻唑及其衍生物遗传毒性毒性方面的影响。笨并噻唑最初大量用于加速橡胶的硫化,后续又在皮革和职业制造中作为杀菌剂大量使用。2013年,我们发现,在共158份来自美国、中国、日本、韩国四个国家的室内尘土样本中,检测到5种BT,含量达到了600-2000ng/g,同时发现一份来自美国的样本中,BT含量道道13800ng/g之巨。 据报道,BT 被认为具有高致癌性。在污染物24小时暴露后,作者通过发现,虽然都是BT及其衍生物,但其遗传毒性具有相当大差异。在胃癌细胞中,其中,MeBT、BT,FBT and MBT没有明显遗传毒性,而ABT、OHBT、CBT、BrBT 具有明显的药物剂量关系,对比对照组,微核率有明显提升。作者通过结构-活性关系分析,发现ABT和OHBT中的杂环胺等化学结构可能是遗传毒性的成因。

![](_page_16_Figure_3.jpeg)

Identifying Environmental Chemicals as Agonists of the Androgen Receptor by Using a Quantitative High-throughput Screening Platform

![](_page_16_Figure_5.jpeg)

雄激素受体(AR)是一个细胞核受体,主要以转录因子的方式调控基因表达以控制男性发育以及附属性器官的功能,以调控卵泡和排卵功能影响女性生殖。外源物质对于AR的绕动,可能造成多种内分泌问题,比如精子形成,性激素的合成的改变。同时,AR在前列腺癌的增殖以及肝癌、肾癌、膀胱癌中都起到关键作用。因此,对于环境中可能影响AR功能的小分子的筛选,对于我们进一步控制内分泌扰乱型环境污染品具有重要意义。作为Tox21项目的的一部分工作,作者使用生化试验初步筛选了Tox21一万种化合物,建立AR激活转位的细胞模型,使用高内涵定量设备对其中17个重点小分子进行了细胞学的复筛和功能验证,其中16个都明确引起AR转位(图A),并有明确的药物剂量关系。通过这一筛选,作者识别了5种之前未发现的雄激素激动剂,例如普卢利沙星等。

文章使用表达GFP-AR的鼠乳腺癌细胞系3108,进行了雄激素转位实验的设计。作者通过高内涵软件使用识别了细胞 核区域和细胞浆区域,并进一步计算得出不同区域GFP-AR的平均荧光比值。图B中图像显示了三种新发现的化合物对于AR 的激活,进一步证实了初筛的结果,证实了作者的发现。

![](_page_17_Picture_0.jpeg)

### 实例:抑制二型糖尿病人并发心脏病药物筛选

糖尿病会造成心肌纤维病理性重构,会造成心脏功能损伤。已有文献报道用糖尿病病人的iPSC诱导产生心肌细胞建立 的表型筛选方法,监测药物对组织糖尿病向心脏病进展的保护作用。

以Roche与哈佛大学共同建立的二型糖尿病并发心脏病的预防药物研发为例,介绍药物筛选中高内涵技术的应用。将 人源上皮细胞诱导为iPSC-CMs,而后加入模拟二型糖尿病并发心脏病的DM细胞培养基中。用高内涵系统进行成像,而后 采用Harmony软件进行批量actin结构的评分分析、细胞形态定量等,进而评估出有效药物。

![](_page_17_Figure_4.jpeg)

糖尿病病人的心肌细胞(A)图示三种病人的心肌细胞表型,S为正常人的iPSC诱导产生的心肌细胞,SP为缓慢进展为心 脏病的糖尿病病人(>15年)的心肌细胞,FP为快速进展为心脏病的糖尿病病人的心肌细胞。(B,C)免疫荧光染色的正常、SP 和FP病人的a-附肌蛋白(绿),尼罗红(红)和DAPI(蓝),D正常、SP和FP病人在心肌细胞在成熟培养基(MM)和类糖尿病培养基 (DM)下,心肌细胞出现表型变化,用Operetta 高内涵系统量化可得到a-附肌蛋白CM指数,尼罗红荧光强度和脂质过氧化 作用强弱,以及上清中检测的脑利钠肽含量变化。

![](_page_17_Figure_6.jpeg)

(Drawnel et al., 2014, Cell Reports)

药物筛选,480个药物经过几轮筛选,得到了18个有效的药物,上图是有效的(上)和无效(下)的代表性药物。圆 形图显示第一轮筛选到的化合物活性分组和每组的代表性化合物结构有活性的化合物在首轮筛选时经0.1,0.3,1和 10mM 几个浓度测试,用高内涵定量 CM 指数。6个有活性的化合物的CM 指数呈现浓度依赖性,另外6个没有活性的化合物没有 浓度依赖性。每个浓度有2重复,数据呈现的是平均值±SEM, \*\*\*表示 p < 0.001。

### 中药研究示例

### 实例1. 中药配伍对早期凋亡的促进研究

化疗药物的疗效在一定范围内与剂量成正比,随着用药剂量的增加,发生毒副作用的风险相应增加。发现有协同作 用的抗肿瘤药物可以使药物在治疗安全窗内产生更好的疗效。阿霉素(DOX)是治疗乳腺癌的首选化疗药,合用泽泻提取 物(ALI)不仅促进阿霉素诱导的早期凋亡,同时促进癌细胞对阿霉素的摄取。

研究泽泻提取物(ALI)对阿霉素(DOX)诱导的早期凋亡的促进作用。在孔板中培养MCF-7细胞,于不同孔内加入不同浓度的ALI与DOX,采用TMRE标记线粒体膜电位(橙色),Hoechst标记细胞核(蓝色)。用高内涵系统进行长时间活细胞成像观察,并使用Harmony软件对线粒体膜电位荧光强度进行定量统计,最终获得ALI与DOX联用后细胞线粒体膜电位的时间曲线。

![](_page_18_Figure_4.jpeg)

#### 实例2. 中药配伍对阿霉素摄取的促进研究

研究泽泻提取物(ALI)对阿霉素(DOX)的细胞摄取的促进作用。在孔板中培养MCF-7细胞,于不同孔内加入不同浓度的ALI与DOX,阿霉素(ALI)采用红色标记,Hoechst标记细胞核(蓝色)。用高内涵系统进行成像观察,并使用Harmony软件对阿霉素(DOX)在细胞内的分布位置进行分析定量,最终获得细胞核内的阿霉素信号强度与ALI与阿霉素联用浓度的相关性。

![](_page_18_Figure_7.jpeg)

![](_page_19_Picture_0.jpeg)

### 实例1. 影响神经元分化的药物筛选

针对NIH临床上证实安全的2个library共727个药物对OPC分化情况的影响进行筛选,筛选标准建立需基于细胞的形态 学参数,因此流式、酶标等基于荧光强度的定量分析无法满足实验需求。研究中大量应用了高内涵分析神经细胞fiber长度 等形态学参数,同时PhenoLOGIC自学习功能的应用,解决了小脑切片水平的fiber定量分析的难题。

样品: EPiSC细胞系分化的OPC 样品染色:免疫荧光标记MBP,DAPI染核 统计结果: MBP阳性%, 柱形图, 散点图, 统计表

![](_page_19_Figure_4.jpeg)

![](_page_19_Figure_5.jpeg)

Realson Barrier test.

![](_page_19_Figure_7.jpeg)

药物对小鼠少突胶质细胞前体细胞及分子水平 的影响

- a. 给药72小时后MBP+细胞百分比
- b. 给药后立即检测MBP+细胞百分比

c. 给药72小时后星形角质细胞百分比

![](_page_19_Figure_14.jpeg)

![](_page_19_Figure_15.jpeg)

通过HCA对Hits评价

![](_page_19_Picture_17.jpeg)

hiPS诱导的OPCs

![](_page_19_Figure_20.jpeg)

![](_page_19_Figure_21.jpeg)

药物对人源OPC分化的影响

### 神经研究示例

### 实例2.神经突生长

研究神经生长因子(NGF)诱导类神经细胞的神经突生长的浓度相关性。类神经细胞采用绿色荧光标记,采用高内涵系统进行成像,并对神经突总长度、最大细胞突长度、分枝数量和末梢数量进行定量计算统计,最终获得神经生长因子(NGF)剂量效应曲线和 EC<sub>50</sub>值。

![](_page_20_Picture_3.jpeg)

#### 实例3:神经干细胞分化

人多能干细胞是人类脑部发育及神经相关疾病的模型。人的皮质部分主要有投射神经元以及中间神经元组成。中间 神经元的异常与大量的神经系统疾病紧密相关,例如神经分裂、自闭症、癫痫。

通过NKX2.1—GFP人胚胎干细胞系,高效率的分化出人的皮质中间神经元。同时作者发现通过调节SHH活化的时间, 可获取到三种转录模式、神经递质表型以及迁移行为完全不同的神经细胞亚群。作者进一步在鼠的皮质环境下分化出表达 小清蛋白和生长激素抑制剂的神经元,这些神经元都具有典型的中间神经元特征。通过该研究,作者确认了人腹侧前脑发 育的分子机制,同时也为皮质中间神经元异常相关的疾病研究提供了很好的基础。

样品:不同分化阶段神经元

样品染色:晚期中间神经元标志物酪氨酸羟化酶(TH)、一氧化氮合酶(nNOS)、钙结合蛋白(CALB)、小清蛋白(PV)、生长激素抑制剂(SST)

统计结果:晚期中间神经元标志物的阳性率柱形图

![](_page_20_Figure_10.jpeg)

在2-18天组中,作者发现,大比例的GFP阳性细胞表达TH与NKX2.1谱系的下丘脑神经元的本质一致,大比例的GFP 阳性细胞表达nNOS。在10-18天分化组中,也观察到CALB的大比例的阳性表达,已分化的皮质神经元特异性的标志物 SST、PV的特异性表达。值得一提的是,我们获得了高表达PV蛋白的中间神经元,而这一蛋白在动物实验中证明是发育晚 期才特异性表达的。10-18天组细胞中大约5%的细胞表达了高比例的PV蛋白,同时保持了明显的神经细胞形态。

![](_page_21_Picture_0.jpeg)

#### 实例:筛选FDA已批准药物抑制Zika病毒感染

寨卡病毒的感染通常比较温和,患者的痊愈也比较快。但急性的病毒感染的例子也时有发生。研究发现,寨卡病毒感染可 引起严重的神经系统后遗传包含多发性神经根炎、脑膜炎、脊髓炎,同时也可能带来严重的遗传缺陷,例如头小畸形。尽管这 一病毒对人类健康造成了巨大威胁,目前仍然没有经批准的疫苗或针对性的医疗手段对寨卡病毒感染进行治疗。

使用高内涵系统筛选了774种FDA批准的药物,考察这些药物抑制寨卡病毒感染的能力。本文建立的初筛筛选模型是人的 HuH-7细胞,后续又进一步选择子宫、胎盘,神经干细胞以及原代羊膜上皮细胞的模型进行验证。

样品:初筛筛选模型HuH-7细胞 样品染色:病毒抗原(红色),宿主细胞核(蓝色) 统计结果:感染率与细胞数双指标图、筛选重复性验证图

![](_page_21_Figure_5.jpeg)

采用PerkinElmer的高内涵系统10x进行多色共聚焦质量图像采集,同时采用Harmony软件对细胞数目、被感染的细胞 数等进行定量统计。通过筛选,作者发现45种药物可以大幅抑制寨卡病毒的感染,更重要的是,这些药物中还包含已被 批准可在孕期服用的药物。共计30种化合物经过子宫颈、胎盘、人神经干细胞以及原代羊膜上皮细胞模型的筛选,其中 24种被证明是针对寨卡病毒感染有效的抑制剂。这些药物是未来寨卡病毒药物临床试验中非常有潜力的备选药物。

![](_page_21_Figure_7.jpeg)

D: 感染率与细胞数双指标作图。

E: 高内涵代表图像: FDA药物处理组、阴性对照 (DMSO) 组、阳性对照 (NITD008)

### 纳米材料研究示例

#### 实例1. 空心二氧化硅纳米球药物载体对化疗药Bortezomib治疗非小细胞肺癌的效果提升

H1299细胞与50ug/ml FTC-HMSNs 孵育6小时, 然后用Hoechst 33258 (1ug/ml)染色1h, LysoTracker Red DND-99 (100nm) 染色30分钟。然后采用高内 涵系统成像, harmony软件定量检测FITC-HMSNs 被H1299细胞摄取和亚细胞区分布,分析溶酶体内 吞体与纳米药物的共定位关系。

![](_page_22_Figure_3.jpeg)

#### (J. Shen et al., 2014, Biomaterials)

上图(A)明场细胞形态,(B)蓝色荧光为细胞核Hoechst33258染 色,(C)绿色荧光为FITC-HMSNs,(D)红色荧光为溶酶体,(E)B和 D通道合并,(F)B和C通道合并,(G)C和D通道合并,(H)B、C和 D通道的合并。图中的白色箭头表示FITC-HMSNs与溶酶体共定 位。

#### 实例2. 纳米药物对神经细胞的影响

已有研究证明纳米药物能够突破血脑屏障, 但纳米粒子是否影响神经系统发育和脑功能,还 有待研究。本案例研究不同浓度纳米药物进入神 经细胞的效率,并通过长达七天的监测研究药物 在细胞内的滞留时间、对细胞和线粒体的毒性。

0-250ug/ml SP30 作用hNSCs细胞7天,用Hoechst 和Sytox Green 对细胞核染色,Mitored 对 hNSC细 胞线粒体染色(红色)。采用高内涵系统进行成 像,而后用Harmony对不同浓度SP30对细胞作用 造成的CYTOX Green阳性率、MitoRed 的平均荧 光强度、Hoechst 的平均荧光强度进行统计获得浓 度依赖曲线。

#### (2014, Int. J. Mol. Sci.)

上图(A)第1天,(B)第4天,(C)第7天时用Operetta高内涵采 集并分析检测细胞毒性和线粒体毒性,500-4200个细胞每 组,三孔重复得到柱状图分析结果。细胞被CYTOX Green染 色的比例。MitoRed 的平均荧光强度,Hoechst 的平均荧光 强度,第1天乳酸脱氢酶检测,(n=3)对照组(Oug/ml)和SP30 处理组进行F检验(#p<0.05;\*p<0.01)

![](_page_22_Figure_11.jpeg)

#### 实例: GLP-1促进脂肪细胞形成

脂代谢紊乱,作为代谢性疾病的一个重要方面,参与到糖尿病,脂肪肝等疾病的形成和发展过程中。其中营养素的 过度摄取,有可能会导致脂肪组织的积累,肥胖以及相关代谢性紊乱的形成。其中脂肪细胞的分化形成作为一个重要的指 标,可以用来衡量脂肪代谢的程度。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)被用于治疗II型糖尿病,但同时也发现能够在脂肪形成的过 程中参与重要的作用。

![](_page_23_Figure_3.jpeg)

研究脂肪细胞形成,利用不同浓度的GLP-1处理3T3-L1前脂肪细胞,采用中性脂滴染料Bodipy493/503对3T3-L1前脂肪 细胞进行染色,用高内涵系统进行成像,并使用Harmony 软件对中性脂滴进行定量计算统计,研究结果表明GLP-1能够促 进脂肪形成。进一步研究GLP-1是否通过GLP-1R信号通路影响脂滴的形成,通过RNA干扰的方式下调Glp-1R的基因,进而 比较不同干预组脂滴形成的量。结果显示,GLP-1R直接参与GLP-1促脂肪形成的过程。

![](_page_23_Figure_5.jpeg)

### GPCR研究示例

#### 实例1. 第二信使钙离子检测

G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor,GPCR)是一类具有7次跨膜结构的膜蛋白家族。GPCR广泛的表达在人体中,并发挥着重要的生理功能。同时,GPCR的信号通路失调与多种疾病息息相关,而通过药物激活或者抑制GPCR的信号转导能够用于治疗相关的疾病。

构建稳定表达mGluR的CHO-K1 细胞系,通过检测细胞内钙流情况来评价药物对mGluR的调节作用。激动剂谷氨酸能够激活mGluR从而提高细胞内钙离子浓度,预孵育Fluo-4的细胞会产生荧光(Fluo-4 是Ca2+敏感型染料,在没有钙离子存在的情况下基本上没有荧光信号,而在钙离子结合的情况下表现出很强的荧光强度)。

![](_page_24_Picture_4.jpeg)

上图中可以清晰的看到,在加入激动剂谷氨酸7s后,绝大部分的Flou-4荧光 信号都有显著的增强。因此,通过持续的检测可以看到钙离子信号从无到 有,从弱到强的情况。

![](_page_24_Figure_6.jpeg)

A. 在没有加入抑制剂的情况下, 三条曲线分别代表所有细胞的Fluo-4平均荧光强度(紫色), 激活类群细胞的Fluo-4平均 荧光强度(黄色)以及未激活类群细胞的Fluo-4平均荧光强度(灰色)的时间曲线。

B. 随着抑制剂MPEP浓度的升高,激活细胞所占的比例逐渐下降。以激活细胞的百分比为检测指标可以更加准确的评价影响 mGluR信号的药物情况。

#### 实例2. 受体内化以及 $\beta$ -arrestin 的重分布检测

利用荧光对CCL19进行标记,可以检测结合配体后,受体内吞

情况,从而全面监测受体内吞情况以及β-arrestin在其中发挥的

作用。

GPCR下游信号通路除了G蛋白介导的通路以外,还有一类非G蛋白依赖的功能,而这个功能与GPCR受体内化机制相关。GPCR受体内化机制为:受体激活后,β-arrestin会被招募到受体上,随后,β-arrestin会随着受体内吞而产生在细胞内的定位改变。因此,受体的内化程度以及β-arrestin的重分布情况可以直接反映出药物对受体的效果。

趋化因子诱饵受体CCX-CKR在被配体CCL19等激活以后,β-arrestin(绿色)从细胞内的弥散状态转变为核周内质网 区域内。通过纹理分析,很容易将细胞内β-arrestin-GFP表现出来的纹理情况进行量化统计。

![](_page_24_Figure_12.jpeg)

荧光标记能够清晰的反应出荧光配体在细胞内的分布以及与β-arrestin-GFP的共定位情况;通过纹理参数检测每个细胞中红色荧光的点数,可以准确的衡量出受体激活的程度,得到最终的CCL19-AF的作用浓度依赖曲线。

## 3D微组织研究示例

体内细胞通过细胞与细胞之间和细胞与基质之间的相互作用形成三维(3D)微环境,从而构建复杂组织,表现出更高水平的功能。生化信号和营养成分对于组织功能的发挥非常重要,因此对生理细胞行为也很关键。传统二维细胞培养不能提供这种复杂微环境,因此会使细胞丧失某些生理特性(Pamploni等人,2007年)。现在,3D细胞培养方法已得到普遍认可,这是因为它更具生理相关性,并被认为可以在药物研发的早期阶段改善对药效的预测(Fayad等人,2011年; Hirschaeuser等人,2010年)。

#### 实例1. 3D 微组织为模型的药物敏感度试验

研究不同浓度参比的化合物5-氟尿嘧啶 (5-FU, Sigma-Aldrich\*, F6627)和十字孢碱(Sigma-Aldrich\*, S5921)对由HT-29结直肠腺癌细 胞构成的3D活微组织的敏感性影响。实验中首先构建由HT-29结直 肠腺癌细胞构成的3D活微组织,而后将不同浓度参比的化合物稀释 液加入1.6 μM Hoechst 33342 与含血清培养基的混合物中。处理 后,5日内每24小时在Operetta系统上对治疗混合物中的微组织成 像一次。为分析活微组织对对照化合物的敏感性,选择微组织的生 长作为敏感参数,采用Harmony\*软件对微组织大小进行定量图像分 析。5-FU、十字孢碱孵育72小时后,通过研究3D肿瘤微组织的生长 抑制,获得对应剂量反应曲线和EC50值。

![](_page_25_Figure_4.jpeg)

(左)明场图像 (10×)显示了十字孢碱对微组织的生长抑制效 果。(右)用 5-FU 、十字孢碱处理过的微组织的剂量反应曲 线,并得出 5-FU 的 EC50 为 51  $\mu$ M,十字孢碱的 EC50 为 0.65  $\mu$ M

### 实例2. 3D 微组织为模型的癌症标志物定量实验

分析癌症相关生物标志物组织蛋白酶和MMP的活性并使低氧区 可视化,分别使用 100 μM NIR 试剂 ProSense<sup>®</sup> 680 (NEV10003)、 MMPSense<sup>®</sup> 680 (NEV10126) 和 HypoxiSense<sup>®</sup> 680 (NEV11070) 孵育 微组织球72小时。采用采用高内涵系统10×物镜进行成像。

上行为明场(BF)和荧光(FL)叠加图像,下行仅为荧光图像。ProSense 680 试剂(左) 显示出对整个微组织的均匀染色。MMPSense 680 试剂(中)在单独的细胞中被强烈活 化,并在微组织内显示出微弱的荧光信号。HypoxiSense 680 试剂(右)对微组织染色 后,核心区域显示出最强荧光。

#### 实例3. 3D 微组织为模型的低氧条件实验

为了研究低氧条件,在球体形成过程中接种不同数 量的细胞,从而产生不同大小的微组织。用HypoxiSense 680试剂对微组织染色,并在Operetta系统上成像,采用 Harmony<sup>\*</sup>软件分析球形核心区域的荧光强度最大值,最 终获得荧光强度最大值与微组织的大小呈正相关曲线。 研究结果表明存在小的低氧中心,朝向核心的低氧梯度 可归因于氧气和其它潜在营养素向组织的有限渗透,而 对活体无血管肿瘤的研究已经描述了这一点。

![](_page_25_Figure_11.jpeg)

![](_page_25_Figure_12.jpeg)

A) 两个代表性微组织的明场图像和荧光图像的叠加。与下行的较小组织( 面积 = 49,844 μm,)相比,上行的较大微组织(面积 = 93,197 μm,)显示 出 HypoxiSense信号强度最大值的显著上升。B)随着微组织大小的增加, 微组织核心显示出信号强度最大值的显著上升。

### 3D微组织研究示例

#### 实例4. 3D 微组织为模型的肝毒性研究

3D InSight<sup>™</sup> 人肝微组织由与非实质库普弗细胞共 同培养的人原代肝细胞构成,采用来自 InSphero AG 的 Human GravityPLUS<sup>™</sup> 系统制备而成。微组织经肝毒素 曲格列酮和十字孢碱进行了处理,并在总量为 50 µL 的 培养基上以 37 ℃ 和 5% C02 的条件孵育 24 小时。

经化合物处理后,微组织在培养基中用染色液染色 45分钟,培养基中含有 15 µg/mL 麦胚素 (WGA) Alexa Fluor<sup>®</sup> 350 偶联物 (Life Technologies, W11263)、5 µM CellEvent<sup>™</sup> (Life Technologies, C10423)、300 nM TMRM (Life Technologies, T-668) 以及 50 nM SYTOX<sup>®</sup> Red (Life Technologies, S34859)。在 PerkinElmer Operetta<sup>®</sup> 高内 涵成像系统进行成像,利用Harmony<sup>®</sup>高内涵成像和分析 软件分析最大强度投影图像。

![](_page_26_Figure_4.jpeg)

使用WGA通道进行组织分割。在组织区域测量了TMRM、CellEvent™及SYTOX<sup>\*</sup>染色的平均强度。此外,对单独的 SYTOX<sup>\*</sup>阳性细胞进行了计数。通过该分析流程,我们对线粒体膜电位、细胞凋亡、细胞死亡以及微组织降解中剂量相关 的变化进行了量化,以便描述经肝毒素处理后的典型表型变化(下图)。曲格列酮和十字孢碱逐渐损坏了线粒体膜电位并 诱导细胞凋亡,这可从TMRM强度的持续下降和CellEvent™强度的上升中得出。高化合物浓度(20µM十字孢碱、100µM 曲格列酮)导致微组织中细胞死亡明显增加,且死亡细胞从微组织脱离。高于50µM的十字孢碱处理导致了整个微组织的 解聚。

![](_page_26_Figure_6.jpeg)

图像以及高内涵成像检测评估。(A)未经处理 的对照微组织 (左)、经十字孢碱处理的微组 织(中)以及经曲格列酮处理的微组织(右) 的Operetta图像(20x高数值孔径,六个平面 的最大强度投影, 0-60µm图像栈, 共聚焦模 式)。24小时处理后,所有组织均用WGA(蓝 色)、CellEvent™(绿色)、TMRM(黄色)及 SYTOX°(红色)染色。化合物处理引起线粒体 膜电位的损坏并诱导细胞凋亡,导致TMRM强度 相比对照组织降低,CellEvent™强度相比对照组 织增加。增加的化合物浓度逐渐引起微组织中的 细胞死亡并使单独的细胞从微组织脱离,表现为 SYTOX°染色的死亡细胞数量的增加。(B)人肝微 组织的肝毒性量化:从四种读数推导的曲格列酮 和十字孢碱的剂量-响应曲线,反映了主要表型变 化 (n = 3 个孔)

## 耗材

![](_page_27_Figure_1.jpeg)

Control

10µM Staurosporine

![](_page_27_Picture_4.jpeg)

![](_page_27_Picture_5.jpeg)

![](_page_27_Picture_6.jpeg)

左图为采用GravityPlus系统进行肝脏微 组织3D培养后,用不同化合物处理,检 测不同染色指标:WGA-蓝,CellEvent-绿,TMRM-橙黄,SYTOX-红。化合 物处理后,导致线粒体膜电位下调引 起的凋亡,表现在TMRM强度减弱及 CellEvent增强。增高化合物浓度,加重 了微组织中的细胞凋亡和脱落,微组织 球体体积变小, SYTOX显色增强。

微孔板*	孔面积 (mm2)	工作体积 (μL)	板底厚度 (mm)	高度 (mm)	折射率	货号	数量
CellCarrier Spheroid ULA, 96-well (Polystyrene)	31.65	25-300	1.02	3.10	1.58	6055330 6055334	10x1 2x20
GravityTRAP ULA Plate, 96-well	6.56	70	0.6	0.98	1.58	ISP-09-001	10
GravityPLUS Hanging Drop System, 96-well					1.58	ISP-06-010 ISP-06-001	3 10
GravityPLUS Plate, 96-well **	5.8	40			1.58	ISP-03-001	10

\*板盖均为无菌聚苯乙烯

\*\*该板可配合两种ULA板使用

	CellCarrier™ Spher- oid ULA Plate	GravityTRAP™ ULA Plate	GravityPLUS™ Hanging Drop System 96	Ę
版型	96-孔, 透明板	96-孔, 透明板	96-孔, 透明板	
孔低形状	U型底	锥形孔, 平底	锥形平底孔及椎体悬滴板	
自动化平台适合度	+++	+++	+++	Ce
共培养	+	+	+++	1
培养基更换方便	+	+++	+++	
球体一致性	++	++	+++	Gr
适合的细胞类型	肿瘤细胞及细胞系	肿瘤细胞及细胞系	原代细胞及共培养	
成像透明度	++	+++	+++	15
价格低廉	+++	++	+	1

![](_page_27_Picture_12.jpeg)

GravityPLUS Hanging Drop System

![](_page_28_Picture_0.jpeg)

对应高内涵仪器	Opera* Operetta* Other Company HCS instrument*	Opera** Operetta** Other Company HCS Instrument**		Opera*** Operetta*** Other Company HCS	instrument***			
	ViewPlate-96 (Polystyrene)	ViewPlate-384 (Polystyrene)	ViewPlate-1536 (Polystyrene)	ViewPlate-96 (Glass Bottom)	CellCarrier-96 (Polystyrene)	CellCarrier-384 (Polystyrene)	CellCarrier-384 Ultra (Cyclic Olefin)	CellCarrier-1536 (Polystyrene)
#行 (横向)	12	16	32	12	12	16	16	32
#列 (纵向)	8	24	48	8	8	24	24	48
每孔最大体积 (µL)	300	135	12	400	392 µl	145	145	10
每孔推荐工作体积 (µL)	50-200	10-100	4-12	50-250	50-340	25-100	25-100	4-12
长度 (mm)	127.76	127.76	127.76	127.76	127.76	127.76	127.76	127.76
宽度 (mm)	85.65	85.48	85.48	85.34	85.48	85.48	85.48	85.48
高度 (mm)	14.61	14.4	10.4	11.6	14.4	14.4	14.35	7
孔直径/上 (mm)	6.5	3.7	1.7	6.5	6.96	3.7	3.7	1.7
孔直径/下 (mm)	6.15	3.3	1.53	6.15	6.58	3.27	3.26	1.53
孔深度 (mm)	11.4	11.5	5	11.35	10.9	12.4	13.1	5
A1 to top offset (mm)	11.3	8.99	7.87	11.3	11.24	8.99	8.99	7.87
A1 to side offset (mm)	14.3	12.13	11.01	14.3	14.38	12.13	12.13	11.01
孔间距 (mm)	9	4.5	2.25	9	9	4.5	4.5	2.25
板底厚度 (µm)	760	190	75	175	190	190	188	75
裙边高度 (mm)	6.3	2.5	2	3	2.5	2	2	2
板底至地面高度 (mm)	2.45	2.71	1.9	0.5	3.30	0.3	0.2	0.4
板底反射指数	1.58	1.58	1.58	1.51	1.58	1.58	1.58	1.58

\* 建议使用长工作距离(Long WD)物镜; \*\*需根据放大的倍率来判断是否能检测到每个微孔的边缘; \*\*\*建议使用高数值孔径(High NA)物镜或水浸(Water Immersion)物镜;

产品及规格	措述	包被(Coating)	货号及包装
			6057300 - case of 50
		IC-treated	6057308 - case of 160
		PDL	6057500 - case of 40
CellCarrier-384 Ultra	國久 古泽 五古 그구井 소형 204기년		6057508 - case of 160
(Cyclic Olerin)	羔巴,氐透,平底,已灭囷,宫盖,384扎饭	Collegen	6057700 - case of 40
		Collagen	6057708 - case of 160
		ArtiCVT 25	6057900 - case of 10
		Anici i 25	6057904 - case of 40
		TC-treated	6005550 - case of 40
			6005558 - case of 160
CellCarrier-96	网络 床添 亚床 口亚基 含苯 0671 括		6005450 - case of 40
(roiystylene)	盖巴,底迈,平底,已灭困,占盖,50孔似		6005458 - case of 160
		Collagen	6005920 - case of 40
		Collagen	6005928 - case of 160
	黑色,底透,平底,已灭菌,含盖,1536孔板	TC-treated	6004550 - case of 20
CellCarrier-1536 (Polyctyrope)			6004558 - case of 80
(i bijstylene)		PDL	6004580 - case of 10
		Collagen	6004920 - case of 10
Glass Bottom	黑色,玻璃透明底,平底,已灭菌,含盖,96孔板	TC-treated	6005430 - case of 40
ViewPlate-96		PDL	6005530 - case of 8
		Collagen	6005720 - case of 8
		TC-treated	6005182 - case of 50
ViewPlate-96 (Polystyrene)	黑色,底透,平底,表面细胞培养处理,已灭菌,含盖, 96孔板	PDL	6005710 - case of 40
(i olystylene)		Collagen	6005810 - case of 40
			6005818 - case of 160
		TC-treated	6007460 - case of 40
ViewPlate-384		PDI	6007710 - case of 40
(Polystyrene)	黑色,底透,平底,表面细胞培养处理,已灭菌,含盖, 384孔板		6007718 - case of 160
		Collagen	6007810 - case of 40
			6007818 - case of 160
ViewPlate-1536		TC-treated	6004460 - case of 40
(Polystyrene)	黑色,底透,平底,表面细胞培养处理,已灭菌,含盖, 1536孔板	PDL	6004710 - case of 10
		Collagen	6004810 - case of 10
CellCarrier系列		ViewPlate系列	

#### CellCarrier系列

专为高内涵筛选系统、高分辨率成像、显微成像而设计。CellCanier微孔板提供了优异的底面平整度以及非常低自 发荧光、提高了实验的信噪比。超低输边设计使334及1536微孔板可作为在水浸没物镜及高数值孔径物镜观察 时的理想微孔板。集本之烯孔底及高质量表面细胞培养处理表面提供了非常好的细胞贴壁率。经代化板底厚 度(1990/mb 更适用于共聚焦观察应用。既适用于PerkinElmer Opera<sup>®</sup>及Opereta<sup>®</sup>高內涵检测系统、也能适用于其 他公司的高內涵筛选仪器。

ViewPlate<sup>®</sup>是为带有底读检测功能或显微成像的检测系统而设计的高性价比微孔板。可广泛应用于活细胞成像或 底读检测,及基于细胞培养的荧光和发光实验。值得一提的是玻璃底ViewPlate-96提供了优异的光学成像质量, 平整度和无自发荧光等优点,可用于需要使用水浸没和高数值孔径物镜检测应用。

## 文献精选

1. Stngl A et al., SLAS Discov. 2017;3:309-315.	2. Hopp N et al., Methods Mol Biol. 2017;1554:273-283.
3. Johansson K et al., Antioxid Redox Signal. 2017;26:229-246.	4. Massey AJ et al., Sci Rep. 2017;7:40778.
5. Heo J et al., SLAS Discov. 2017;22:144-154.	6. Röder R et al., Pharm Res. 2017;34:161-174.
7. Weber E et al., SLAS Discov. 2017;22:316-323.	8. Chen HS et al., PLoS Pathog. 2017;13(1):e1006100.
5. Heo J et al., SLAS Discov. 2017;22:144-154.	6. Röder R et al., Pharm Res. 2017;34:161-174.
9. Li C et al., Biomater Sci. 2016;5:77-88.	10. Vatarescu M et al., J Endocrinol. 2017. pii: JOE-17-0007.
11. Kessler RL et al., Mol Microbiol. 2017. doi: 10.1111/mmi.13653.	12. Jang JW et al., Cancer Lett. 2017;389:1-10.
13. Li KB et al., Talanta. 2017;165:593-597.	14. Guan XF et al., DNA Cell Biol. 2017;36:67-76.
15. Wang C et al., Int J Antimicrob Agents. 2017;49:45-52.	16. Song Y et al., J Exp Clin Cancer Res. 2017 3;36:38.
17. Gagné B et al., raffic. 2017. doi: 10.1111/tra.12480.	18. Tee JY et al., Mol Cell Neurosci. 2017;80:111-122.
19. Liu X et al., Metab Brain Dis. 2017.	20. Robert AW et al., Cells Tissues Organs. 2017;203:173-182.
21 Liotti F et al., Stem Cells. 2017;35:135-146.	22. Abdallah BM et al., J Bone Miner Res. 2016.
23 Wargachuk R et al., Cell Signal. 2017 ;30:50-58.	24. Aljayyoussi G et al., Sci Rep. 2017;7(1):502.
25. Bastian A et al., Cancer Lett. 2017;388:149-157.	26.Mitsuuchi Y et al., Cell Death Discov. 2017;3:16046.
27. Agrawal K et al., Cytometry A. 2017;91:133-143.	28.Lai F et al., Biochem Biophys Res Commun. 2017;482(2):257-263.
29. Borsari C et al., Eur J Med Chem. 2017;126:1129-1135.	30. Balfour MN et al., Eur J Med Chem. 2017;128:202-212.
31. Jing Y et al., Colloids Surf B Biointerfaces. 2017;151:112-118.	32. Borriello F et al., J Immunol. 2017 ;198(9):3426-3435.
33. Mathiyazhagan AD et al., Chem Biol Drug Des. 2017.	34. Ahfeldt T et al., Brain Res. 2017;1656:40-48.
35. El Helou R et al., Cell Rep. 2017;18(9):2256-2268.	36. Wang X et al., EMBO J. 2017. pii: e201694058.
37. Sun S et al., Redox Biol. 2017;11:577-585.	38. Yang G et al., SLAS Discov. 2017;22:125-134.
39. Sacramento CQ et al., Sci Rep. 2017;7:40920.	40. de Arce KP et al., Methods Mol Biol. 2017;1538:13-27.
41. Bohnacker T et al., Nat Commun. 2017;8:14683.	42. Wang Y et al., J Virol. 2017;91(5).
43. Aljayyoussi G et al., Sci Rep. 2017;7(1):210.	44. Hatch SB et al., Epigenetics Chromatin. 2017;10:9.
45. Di Pisa F et al., Molecules. 2017;22(3).	46. Cano M et al., Nanoscale. 2017;9(2):812-822.
47. Dillon MT et al., Mol Cancer Ther. 2017;16(1):25-34.	48. Tamura RE et al., Hum Gene Ther. 2017 Feb 6.
49. Li J et al., Cell. 2017;168:86-100.e15.	50. Radulovic V et al., Int J Radiat Biol. 2017;93(4):361-372.
51. Kakae K et al., Cell Signal. 2017;30:19-29.	52. Sthijns MM et al., Biochim Biophys Acta. 2017;1861:1177-1189.
53. Merinas-Amo T et al., J Med Food. 2017;20:223-234.	54. Chen Y et al., Pharmacol Res. 2017;115:1-13.
55. Tumber A et al., Cell Chem Biol. 2017;24:371-380.	56. Baril C et al., Dev Biol. 2017;421:16-26.
57. Walko G et al., Nat Commun. 2017;8:14744.	58. Hancock RL et al., ACS Chem Biol. 2017 Feb 20.
59. Walker LJ et al., Elife. 2017 Jan 17;6.	60. Nevin ZS et al., Am J Hum Genet. 2017;100:617-634.
61. Fallahi-Sichani M et al., Mol Syst Biol. 2017 ;13:905	62. Baccelli I et al., Blood Cancer J. 2017;7:e529.
63. Devost D et al., J Biol Chem. 2017;292:5443-5456.	64. Sartore RC et al., PeerJ. 2017 Feb 8;5:e2927.
65. Hoshi H et al., Oncol Rep. 2017;37:66-76.	66. Ma H et al., Biomaterials. 2017;131:131-144.
67. Souidi N et al., Stem Cells. 2017 Jan 18.	68. Moisan A et al., Mol Ther Nucleic Acids. 2017;6:89-105.
69. Tamilzhalagan S et al., Mol Carcinog. 2017 Jan 6.	70. Jones DS et al., Nat Chem Biol. 2017;13:38-45.
71. Lee JH et al., Cell Rep. 2017;19:20-35.	72. Elkamhawy A et al., Eur J Med Chem. 2017;128:56-69.
73. Patzlaff NE et al., Hum Mol Genet. 2017;26:1340-1352.	74. Aymard F et al., Nat Struct Mol Biol. 2017;24:353-361.
75. Sinha RA et al., Autophagy. 2017;13:169-186.	76. Xavier-Neto J et al., PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(2):e0005363.
77. Schimmack G et al., Elife. 2017 Feb 28;6. pii: e22416.	78. Kim T et al., Eur J Med Chem. 2017;125:1172-1192.
79. Bekerman E et al., J Clin Invest. 2017;127:1338-1352.	80. Olsen B et al., BMC Infect Dis. 2013;13:40.
81. Buonocore F et al., J Clin Invest. 2017.pii: 91913.	82. Desouza-Armstrong M et al., Cytoskeleton (Hoboken). 2017 Apr 5.
83. Gunkel M et al., Methods Mol Biol. 2017;1563:269-280.	84. Jang JW et al., Cancer Lett. 2017;389:1-10.
85. Petschnigg J et al., J Mol Biol. 2017 Jan 20;429(2):280-294.	86. Koçer G et al., Adv Healthc Mater. 2017;6(3).
87. Ahfeldt T et al., Brain Res. 2017;1656:40-48.	88. Medina DL et al., Methods Enzymol. 2017;588:61-78.
89. Lee J et al., Sci Rep. 2017;7:43893.	90. Sisquella X et al., Elife. 2017;6.
91. Campos RK et al., J Virol. 2017;91(4).	92. Jelsch C et al., IUCrJ. 2017;4:158-174.
93. Deboosère N et al., Cell Microbiol. 2017;19(1).	94. Chua MJ et al., Int J Parasitol Drugs Drug Resist. 2017;7:42-50.

## 文献精选

95. Nketia TA et al., Methods. 2017;115:65-79.	96. Jung J et al. Elife. 2017;6. pii: e23063.
97. Rulifson IC et al., J Biol Chem. 2017;292:1951-1969.	98. Snezana Milutinovic et al., PLoS One. 2016; 11: e0152692.
99. Liu X et al., Metab Brain Dis. 2017.	100. Sheli R. Radoshitzky et al., PLoS Pathog. 2016; 12: e1005466.
101 Rui-Jun Ju et al., Int J Nanomedicine. 2016; 11: 1131–1146.	102. Qiuyan Wang et al., Nat Commun. 2016; 7: 10966.
103 Raman Sharma et al., Sci Rep. 2016; 6: 23458.	104. Robert Marmulla et al. BMC Biochem. 2016; 17: 6.
105. Tue Wenzel Kragstrup et al., Arthritis Res Ther. 2016; 18: 61.	106. Valeria Crippa et al., Sci Rep. 2016; 6: 22827.
107. Bomi Jung et al., Sci Rep. 2016; 6: 22540.	108. Daniel Ping-Kuen Tsang et al., Sci Rep. 2016; 6: 22463.
109. Li Guo et al., Sci Rep. 2016; 6: 22045.	110. Rutong Ren et al., Sci Rep. 2016; 6: 22135
111. Yonghua Zhou et al., Sci Rep. 2016; 6: 21814.	112. Nicholas E. Calcaterra et al., Sci Rep. 2016; 6: 19976.
113. Tue Wenzel Kragstrup et al., PLoS One. 2016; 11: e0148486.	114. INGO LANGE et al., Int J Oncol. 2016; 48:1608–1616.
115. Rajini Mudhasani et al., PLoS Pathog. 2016; 12(2): e1005437.	116. Laleh Khodaparast et al., PLoS One. 2016; 11(1): e0146704.
117. Xiao-Lei Shi et al., Cell Res. 2016 February; 26(2): 206–216.	118. Andreas Reimer et al., Sci Rep. 2016; 6: 18948.
119. Linda Harkness et al., Stem Cell Res Ther. 2016; 7: 4.	120. Bavetsias V et al., J Med Chem. 2016;59: 1388–1409.
121. Stacia L. Phillips et al., mBio. 2016 Jan-Feb; 7(1): e01865-15.	122. Kumar Sanjiv et al., Cell Rep. 2016 January 12; 14(2): 298–309.
123. Aisling O'Connor et al., Biol Open. 2016 January 15; 5(1): 11–19.	124. Yury M. Lages et al., PeerJ. 2015; 3: e1486.
125. Brandon J. Walters et al., Sci Rep. 2015; 5: 17792.	126. Jason D. Whitt et al., J Biomed Res. 2016 March; 30(2): 120–133.
127. Yangli Pei et al., Sci Rep. 2015; 5: 16539.	128. Leonardo Lucantoni et al., Sci Rep. 2015; 5: 16414.
129. Vito Giuseppe D' Agostino et al., Sci Rep. 2015; 5: 16478.	130 Levoye A et al., Front Endocrinol 2015;6:167.
131. Loredana Vesci et al., Oncotarget. 2016; 7(1): 914–928.	132 Dorottya Kalapis et al., PLoS Biol. 2015; 13(11): e1002291.
133. Sam Cooper et al., Mol Biol Cell. 2015; 26(22): 4163–4170.	134. Katerina Mardilovich et al., Oncotarget. 2015; 6: 38469–38486.
135. Michelle S. Liberio et al., Oncotarget. 2015; 6(41): 43944–43963.	136. Tony J. Collins et al., Assay Drug Dev Technol. 2015; 13:547–557.
137. Ryutaro Nakashima et al., Genes Cells. 2015; 20: 1028–1045.	138. Aerin Yoon et al., PLoS One. 2015; 10(10): e0141312.
139. Ziying Han et al., PLoS Pathog. 2015; 11(10): e1005220.	140. Jennifer EH et al., Mol Med. 2015; 21:S25–S31.
141. Luigi Pasini et al., BMC Cancer. 2015; 15: 777.	142. Hajime Yamauchi et al., Sci Rep. 2015; 5: 15336.
143. Dohee Kim et al., Sci Rep. 2015; 5: 15231.	144. St Patrick Reid et al., Emerg Microbes Infect. 2015; 4(10): e61.
145. Silvia Alvarez et al., Nat Commun. 2015; 6: 8548.	146. Sharma Pooja et al., PLoS One. 2015; 10(10): e0139733
147. Amaraporn W et al., Biotechnol Prog. 2015; 31(6): 1685–1692.	148. Yanai Zhan et al., Epigenetics Chromatin. 2015; 8: 37.
149. Andreas Matthäus Bader et al., PLoS One. 2015; 10: e0138477.	150. Laurent Guyon et al., Sci Rep. 2015; 5: 14221.
151. Robert Adams et al., PLoS One. 2015; 10(9): e0137640.	152. Xiang Bai et al., Pathobiol Aging Age Relat Dis. 2015; 5: 10.
153. Dina Dikovskaya et al., Cell Rep. 2015; 12(9): 1483–1496.	154. Elizabeth L. Calder et al., J Neurosci. 2015; 35(33): 11462–11481.
155. Megan Carter et al., Nat Commun. 2015; 6: 7871.	156. Shilpi K et al., Antimicrob Agents Chemother. 2015 59::6385–6394.
157. Bharat Burman et al., Genome Biol. 2015; 16(1): 146	158. Angela M. Fala et al., Sci Rep. 2015; 5: 12698
159. Jessica R. Spengler et al., J Virol. 2015; 89(20): 10219–10229	160. Andrew J. Massey et al., PLoS One. 2015; 10(7): e0134306.
161. Anneleen Daemen et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 August 11; 112(32): E4410–E4417.	162. Stephanie E. Mohr et al., G3 (Bethesda) 2015 September; 5(9): 1919– 1924.
163. DongHyuk Lee et al., Plant Cell. 2015 July; 27(7): 2042–2056.	164. Gildas Bourdais et al., PLoS Genet. 2015 July; 11(7): e1005373
165. Wei-Yu Lu et al., Nat Cell Biol. 2015 August; 17(8): 971–983.	166. Shilpi Khare et al., PLoS Pathog. 2015 July; 11(7): e1005058.
167. Bethany N. Hannafon et al., Mol Cancer. 2015; 14: 133.	168. Gabrielle Wheway et al., Nat Cell Biol. 2015 August; 17(8): 1074–1087
169. Askar Yimit et al., G3 (Bethesda) 2015 September; 5(9): 1937–1944.	170. Rebeca Núñez-Lozano et al., Adv Healthc Mater. 2015 September; 4(13): 1944–1948.
171. Siqi Hu et al., PLoS Genet. 2015 July; 11(7): e1005367.	172. Ji Hee Ha et al., Genes Cancer. 2015 July; 6(7-8): 356-364.
173 Bharat Burman et al., Genes Dev. 2015 July 1; 29(13): 1393–1402.	174. Marisa P. McShane et al., J Biomol Screen. 2015 July; 20(6): 720–728.
175. Joseph Dopie et al., J Cell Sci. 2015 July 1; 128(13): 2388-2400.	176. Lara M. Kleinfelter et al., mBio. 2015 Jul-Aug; 6(4): e00801-15.
177. Gina Kavanaugh et al., Mol Cell Biol. 2015 September; 35(17): 2979–2990.	178. Jeffrey A. Willy et al., Mol Biol Cell. 2015 June 15; 26(12): 2190–2204.
179. Julia Specks et al., Mol Cell Biol. 2015 September; 35(17): 2910–2917.	180. Vinton Cheng et al., Oncoscience. 2015; 2(6): 596–606.
181. Nataša Anastasov et al., BMC Cancer. 2015; 15: 466.	182. Judice L. Y. Koh et al., G3 (Bethesda) 2015 June; 5(6): 1223–1232.
183. Doris Maugg et al., PLoS One. 2015; 10(6): e0129058.	184 Alexis R. Barr et al., Sci Rep. 2015; 5: 10564.
185 Yinghua Guan et al., Mol Biol Cell. 2015 June 1; 26(11): 2054–2066.	186. Andrew S. Herbert et al., mBio. 2015 May-Jun; 6(3): e00565-15.

## 文献精选

187. Jianxin Mao et al., Aging Cell. 2015 October; 14(5): 784–796.	188. Christopher B. Mulholland et al., Nucleic Acids Res. 2015 September 30; 43(17): e112.
189 Shuai Wang et al., PLoS One. 2015; 10(5): e0127413.	190. Elena Pedraz-Cuesta et al., PLoS One. 2015; 10(5): e0127413.
191. Elena Pedraz-Cuesta et al., BMC Cancer. 2015; 15: 411.	192. Iman Jalilian et al., PLoS One. 2015; 10(5): e0126214.
193. María García-Beccaria et al., EMBO Mol Med. 2015 July; 7(7): 930– 949.	194. Ville Härmä et al., PLoS One. 2015; 10(5): e0126111.
195.Jennifer Jung et al., Mol Cell Biol. 2015 July; 35(14): 2479–2494.	196. Susmita Kaushik et al. Nat Cell Biol. 2015 June; 17(6): 759–770.
197. Direna Alonso-Curbelo et al., Oncotarget. 2015 May 20; 6(14): 11848–11862.	198. Jungang Chen et al., Viruses. 2015 May; 7(5): 2268–2287
199 Julien Duez et al., Antimicrob Agents Chemother. 2015 July; 59(7): 4206–4214.	200. Éric Bergeron et al., PLoS Pathog. 2015 May; 11(5): e1004879.
201. Yuanyuan Chen et al., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 April; 56(4): 2553–2567.	202. Andreja Brodarac et al., Stem Cell Res Ther. 2015; 6(1): 83.
203 Fadi J. Najm et al., Nature. 2015 June 11; 522(7555): 216–220.	204. Nikisha Carty et al. PLoS One. 2015; 10(4): e0123527.
205. Petar Ozretić et al., RNA Biol. 2015 March; 12(3): 290–304.	206. Irene Gallina et al., Nat Commun. 2015 March 30; 6: 6533.
207. Mohammad Fallahi-Sichani et al., Mol Syst Biol. 2015 March; 11(3): 0797.	208. Celia Miguel-Blanco et al., Antimicrob Agents Chemother. 2015 June; 59(6): 3298–3305.
209. Jenny Fitting et al., MAbs. 2015 Mar-Apr; 7(2): 390–402.	210. Fumihiro Sugawa et al., EMBO J. 2015 April 15; 34(8): 1009–1024.
211. Imanol Peña et al. Sci Rep. 2015; 5: 8771.	212. Julia E Sero et al., Mol Syst Biol. 2015 March; 11(3): 0790.
213. Gabriella Viero et al., J Cell Biol. 2015 March 2; 208(5): 581–596.	214. Christophe Macri et al., Autophagy. 2015 March; 11(3): 472-486.
215. Meng Wang et al., Evid Based Complement Alternat Med. 2015; 2015: 379586.	216. Jonathan Zirin et al., PLoS Genet. 2015 February; 11(2): e1005006.
217. Alok Kumar Singh et al., Infect Immun. 2015 May; 83(5): 1853–1868.	218. Edmarcia Elisa de Souza et al., Cell Cycle. 2015 February 15; 14(4): 656–667.
219. Svenja Luense et al., J Biomol Screen. 2015 February; 20(2): 190–201.	220. Stefan Scheidelaar et al., Biophys J. 2015 January 20; 108(2): 279–290.
221. Heba Z. Sailem et al., Nat Commun. 2015 January 8; 6: 5825.	222. Valérie Lajoie et al., Blood. 2015 March 26; 125(13): 2101–2110.
223. Manuele Rebsamen et al., Nature. 2015 March 26; 519(7544): 477–481.	224. Susan E. Samaras et al., Am J Pathol. 2015 January; 185(1): 96–109.
225. Sean Spiering et al. Methods Mol Biol. 2015; 1263: 43–61	226. Qi Wang et al., PLoS One. 2014; 9(12): e115422
227. Louis-François Handfield et al., Bioinformatics. 2015 March 15; 31(6): 940–947.	228. Annie Moisan et al., Nat Cell Biol. 2015 January; 17(1): 57–67.
229. Yíngyún Caìet al., PLoS One. 2014; 9(11): e112060.	230. Yujun Hou et al., PLoS One. 2014; 9(11): e111215.
231. Lisette P Yco et al., Biochem Insights. 2014; 7: 1–13.	232 Michelle S. Liberio et al., PLoS One. 2014; 9(11): e112122.
233. Boon-Seng Soh et al., Cell Res. 2014 December; 24(12): 1420–1432.	234. Daniel S. Poole et al., J Virol. 2014 November; 88(21): 12572–12585.
235. Julie K Laustsen et al., Arthritis Res Ther. 2014; 16(5): 474.	236. Ingo Lange et al., FEBS Open Bio. 2014; 4: 966–975.
237. Yíngyún Caì et al., J Virol. 2015 January 1; 89(1): 844–856.	238. Katerina Mardilovich et al., Mol Cancer Ther. 2015 January; 14(1): 246–258.
239. D Biasoli et al., Oncogenesis. 2014 October; 3(10): e123.	240. Michael DeRan et al., Cell Rep. 2014 October 23; 9(2): 495–503.
241. Gabor Földes et al., Stem Cell Reports. 2014 November 11; 3(5): 905–914.	242. Bin Wang et al., J Nat Prod. 2014 October 24; 77(10): 2273–2279.
243. Tracy R Clinton et al., Protein Sci. 2015 April; 24(4): 446–463.	244. Hong-Bo Pang et al., Nat Commun. 2014; 5: 4904.
245. Daniel J. Ranayhossaini et al., Int J Mol Sci. 2014 October; 15(10): 17686–17704.	246. M. Payton et al., Bioconjug Chem. 2014 October 15; 25(10): 1777– 1784.
247. Inna Vainshtein et al., Pharm Res. 2015; 32: 286–299.	248. Angela Simeone et al., PLoS Comput Biol. 2014 September; 10(9): e1003801.
249. Xiaobo Lei r et al., J Virol. 2014 September; 88(17): 9830-9841.	250. Jason Kindrachuk et al., J Virol. 2014 September; 88(17): 9877–9892.
241. Gabor Földes et al., Stem Cell Reports. 2014 November 11; 3(5): 905–914.	242. Bin Wang et al., J Nat Prod. 2014 October 24; 77(10): 2273–2279.
243. Tracy R Clinton et al., Protein Sci. 2015 April; 24(4): 446–463.	244. Hong-Bo Pang et al., Nat Commun. 2014; 5: 4904.
245. Daniel J. Ranayhossaini et al., Int J Mol Sci. 2014 October; 15(10): 17686–17704.	246. M. Payton et al., Bioconjug Chem. 2014 October 15; 25(10): 1777– 1784.
247. Inna Vainshtein et al., Pharm Res. 2015; 32: 286–299.	248. Angela Simeone et al., PLoS Comput Biol. 2014 September; 10(9): e1003801.
249. Xiaobo Lei r et al., J Virol. 2014 September; 88(17): 9830–9841.	250. Jason Kindrachuk et al., J Virol. 2014 September; 88(17): 9877–9892.

# 用户心声

![](_page_32_Picture_1.jpeg)

"With the UltraVIEW VoX system and the new Opera system, we can now directly visualize and discover many new cellular and molecular processes involved in the interplay between bacterial pathogens and host mammalian cells. The new technology platform provided by these instruments will also allow us to further identify new genes and define new mechanisms that are critical for bacterial virulence and/or host defence responses".

- Dr. Feng Shao, NIBS, Beijing, China

"High-content analysis (HCA) applied to organoid research, therapeutic discovery and development will be the standard in the future drug development pipeline toward more effective therapeutics and the promise of personalized and Precision medicine."

![](_page_32_Picture_5.jpeg)

- Dr. Daniel V. LaBarbera, the University of Colorado, USA

![](_page_32_Picture_7.jpeg)

"Our infrastructure is based around the fully integrated PerkinElmer robotic cell::explorer™automated high content screening system, which forms the centrepiece of the ESPs in-vitroscreening facility .Our aim is always to develop the most physiologically relevant assay readouts, for example using native protein substrates or primary cells rather than synthetic peptides or engineered cells which may be easy to handle but bear little relation to the underlying disease biology" .

- Dr. Sheraz Gul, European Screening Port, Hamburg, Germany

"I had used the Opera system in a previous laboratory, and wanted to bring the same technology to my current research because I believe it's really the only microscope on the market that is capable of generating high quality images in high throughput "

![](_page_32_Picture_11.jpeg)

- Dr. Chris Bakal, the Institute of Cancer Research (ICR), London, UK

![](_page_32_Picture_13.jpeg)

"For screening and characterization we use the Opera LX confocal system with 10-60x magnifying lenses, 3 lasers, a UV light source and an automated plate loading system. We chose the Opera system because it is the most advanced full confocal high throughput system for high content screening. The option for full confocality was important for us, since some screening campaigns, e.g. on cells in suspension, are most easily performed in a homogenous format. We also wanted a high throughput microscope that could be used for both primary screenings and high resolution mechanism-of-action studies. We find that functional screening, performed on the Opera confocal system, identifies the rare, unexpected and most potent antibody combinations and that focusing antibody screening campaigns on only binding to recombinant antigens are in many cases, misleading

- Dr. Klaus Koefoed, Symphogen A/S, Denmark

## 部分用户及简介

部分用户名称	城市
清华大学	北京
北京大学(4台)	北京
中科院动物所(2台)	北京
中国农业大学	北京
军事医学科学院(2台)	北京
中国中医科学院中药研究所	北京
中科院生态环境中心	北京
中科院植物所	北京
中国医学科学院肿瘤医院	北京
上海交通大学附属瑞金医院	上海
中科院上海药物研究所(3台)	上海
第二军医大学(2台)	上海
中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所(2台)	上海
复旦大学	上海
罗氏中国研发中心	上海

部分用户名称	城市
葛兰素史克中国研发中心	上海
浙江大学	杭州
南京大学(2台)	南京
南京中医药大学	南京
厦门大学(2台)	厦门
武汉大学	武汉
武汉病毒所	武汉
重庆第三军医大学	重庆
中南大学湘雅医院(3台)	长沙
天津医科大学	天津
中国农科院哈尔滨兽医研究所	哈尔滨
陕西师范大学	西安
辽宁师范大学	大连
中国海洋大学	青岛
北京以岭药业	石家庄

#### NIBS

北京生命科学研究所是一所在王晓东院士领导下,专注于原 创性的基础研究,推进人类对生命本质的理解的科研机构。该研 究所在生命科学多个重要领域进行原创性研究,包括多种人类致 病细菌、病毒和衣源体感染机制、衰老机制、干细胞研究、神经退 变、发育和遗传、肿瘤发生机理与治疗、动物细胞自噬机理等。该 所的研究人员使用高内涵系统进行了钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白 (NTCP)作为乙型和丁型肝炎病毒受体在小鼠中感染的分子机制研 究。

![](_page_33_Picture_5.jpeg)

![](_page_33_Picture_6.jpeg)

![](_page_33_Picture_7.jpeg)

中南大学湘雅医院注重"科技强院"内涵式发展道路,在肿瘤研究领域建立了蛋白结构解析,肿瘤蛋白质组学,肿瘤机制研究、肿瘤免疫调节,肿瘤药物筛选,肿瘤靶向用药等一系列有机结合的研究方向。该院研究者使用高内涵系统研究染色质重组装因子LSH促进肿瘤进展的分子机制。

### 部分用户及简介

#### 中科院上海生化与细胞所化学生物学技术平台

生化与细胞所是我国生命科学领域最具科研实力和影响力的 国立研究机构之一,化学生物学技术平台是其公共技术服务平台成 员,建设目标是为所内外科研人员在全基因组功能基因筛选和高通 量药物筛选方面的研究需求提供服务。主要任务是以高通量多标记 检测和高内涵细胞成像分析等自动化实验技术为手段,利用全基因 组siRNA或cDNA/ORF等文库等进行功能基因组学研究,帮助科研人 员发掘新的潜在药物靶点,同时利用中药来源天然活性小分子等化 合物库,针对这些原创性新靶点进行活性小分子化合物的筛选和研 发,紧密衔接创新性基础研究与应用转化。

![](_page_34_Picture_3.jpeg)

#### 天津中医药大学

![](_page_34_Picture_5.jpeg)

天津中医药大学的中药学为国家"一流学科"建设学科,近年 来形成了以"组分中药理论研究和应用"、"中成药大品种培育和 二次开发"、"基于经典方剂和临床经验的创新中药研发"和"中 药先进制药技术与应用"为特色的研究方向,科研综合实力强大, 转化成果显著。其省部共建现代中药国家重点实验室培育基地于 2013年与Perkin Elmer共同组建了分子影像联合实验室。针对中药成 分复杂、作用特点多元、靶点协同起效的特征,该团队吸收和自主 创建了二十余种基于高内涵细胞影像技术的方法,并成功将其应用 于中药药效活性筛选、作用机制解析和安全性评价研究。如发现了 数种源于中药、具有抗抑郁活性的新化合物(Wu et al, Tetrahedron Lett. 2015, Liang et al, Bioorg Med Chem Lett. 2015, Deng et al, Bioorg Med Chem Lett. 2017); 阐明了天然产物24-乙酰泽泻醇F基 于P-gp抑制作用的抗肿瘤作用(Pan et al, Molecules 2016)、植物雌/ 雄激素抑制前列腺增生(WangXN et al, Evid Based Complement Alternat Med. 2017) 、和丹红注射液通过调控缺氧神经细胞精氨酸 升压素信号减弱其对心肌细胞二级损伤(Yang et al, Brain Res. 2016 )的作用机制;证明芪参益气复方中的"使药"降香仅在体内贡献 于协助活性成分入血起效,为中医药"君臣佐使" 配伍理论提供了 实验依据(Yu et al, Sci Rep. 2017)。以综合评价细胞特征的高内涵 筛选技术为核心组建的"细胞表型导向的中药安全性预测和评估" 天津市高等学校创新团队建立了多维细胞表型整合分析为导向的中 药安全性评级及预测方法,形成了覆盖主要药害器官(心脏、肝 脏、肾脏),兼顾毒效物质发现与毒性作用机制研究的多维度整合 细胞信息的药物毒性评价预测技术,实现了整合传统和现代方法来 对中药新药和上市药物安全性一体化评价的重要科技突破(Wang et al, Evid Based Complement Alternat Med. 2015; Du et al, Central South Pharmacy 2016, Zhu et al, Chin J Pharmacol Toxicol 2017) .

![](_page_35_Picture_0.jpeg)

#### 珀金埃尔默企业管理(上海)有限公司

#### 上海总公司

地址: 上海浦东新区张江高科 技园区张衡路1670号 电话: +86 21-6064 5888 传真: +86 21-6064 5999 邮编: 201203

#### 北京分公司

地址:北京朝阳区酒仙桥路14号院 兆维工业园甲2号楼1层东侧单元 电话:+861084348999 传真:+861084348988 邮编:100015

#### 中文网址: www.perkinelmer.com.cn 客户服务电话: 800 820 5046

#### 成都分公司

地址: 成都市高新西区西芯大道5号 汇都总部园6栋3楼 电话: +86 28-8785 7220 传真: +86 28-8785 7221 邮编: 610016

#### 武汉分公司

地址: 武汉市武昌区临江大道96号 武汉万达中心写字楼1808-1809室 电话: +86 27-8891 3055 传真: +86 27-8891 3380 邮编: 430062

#### 西安分公司

地址: 陕西省西安市高新区锦业路69号 创业研发园A座1009室 电话: +86 029-8129 2671 传真: +86 029-8129 2126 邮编: 710077

#### 广州分公司

地址: 广州市荔湾区芳村大道 下市直街1号信义会馆12号 电话: +86 20-3789 1888 传真: +86 20-3789 1899 邮编: 510370

![](_page_35_Picture_15.jpeg)

#### 要获取全球办事处的完整列表,请访问 www.perkinelmer.com/ContactUs

版权所有 ©2017 PerkinElmer, Inc. 保留所有权利。PerkinElmer\* 是 PerkinElmer, Inc. 的注册商标。所有其它商标均为其各自所有者的财产。 所有数据仅供参考, Perkinelmer 拥有最终解释权。