

利用阻抗量測與COMSOL模擬分析單一HeLa細胞電特性

王明浩、張凌昇*

國立成功大學電機資訊學院電機工程學系

lsjang@ee.ncku.edu.tw

Biosensors and Bioelectronics, 24: 2830-2835, 2009

SCI Category: ELECTROCHEMISTRY, Ranking 1 / 22 = 4.5 %

簡介

近年來，很多研究團隊試圖在疾病前期將疾病治癒。但是，以癌症那樣的疾病而言，常用的細胞檢查技術無法提供足夠的訊息來提供疾病的診斷，因為在疾病前期，只有很小的百分比的細胞會有症狀。而用傳統的檢測方法所得到的細胞的參數是平均值，而且無法描述個別細胞的特性。此外，為了完全地理解複雜的細胞代謝過程，很多細胞參數必須是以即時的方式測量活體細胞，來了解細胞間複雜的反應。因此，單一細胞分析在生物學和醫學研究領域裡是一種新的研究方法。

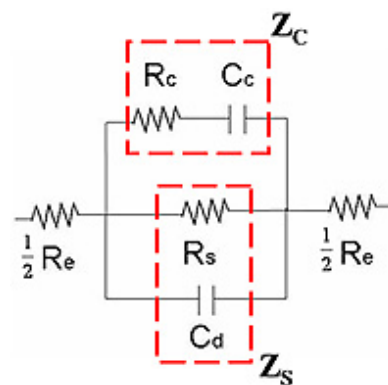


這篇論文利用實驗和模擬的方式觀測單一的HeLa(human cervical epithelioid carcinoma)細胞在不同電壓和頻率條件下的阻抗、介電性與傳導性變化。在實驗階段，我們使用細胞捕獲裝置抓取單個HeLa細胞後，再利用商用阻抗分析量測在電壓範圍0.1~1V與頻率範圍1~100 kHz的單個HeLa細胞電特性。接下來再將實驗結果與商業的COMSOL套裝軟體來分析單一細胞系統模型所得到的數值解做比較。最後，利用模擬與實驗結果建立經驗方程式，來預測在不同操作頻率和電壓的單一HeLa細胞介電性與導電性變化。

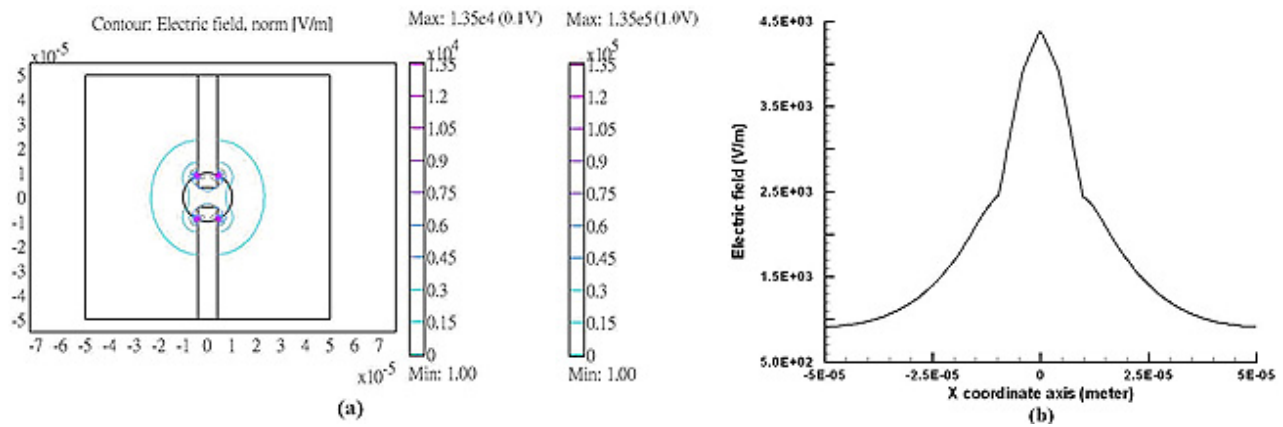
理論與模擬

這篇論文提出了一生物電訊號電路系統模型，該模型包含了細胞阻抗 Z_c 、等張溶液阻抗 Z_s 與電極電阻 R_e 。圖一為該模型示意圖。 Z_c 為細胞膜電容 C_{cell} 與細胞質電阻 R_{cell} 串聯所組成，而 Z_s 為電極間全部物質所造成的阻抗，即等張溶液電阻與電雙層電容並聯而形成之阻抗。

而在COMSOL模擬設定中，整個模擬結構為100微米×100微米。量測電極設定為兩個相距8微米，長寬分別46微米與8微米的金電極。此外，細胞形狀假設為圓形。圖二(a)為電極附近的電場分佈，其操作電壓與頻率分別為0.1V、1V與1 kHz。在電極中間的圓圈為半徑為10微米的HeLa細胞。從圖中可看出電場最大值出現在電極與細胞交界處。圖二(b)是操作電壓為1V，在 $y=0$ 位置，電場沿著X軸的變化。從圖中可看出，由於細胞導電性與介電性會比等張溶液要大，所以細胞內電場增加率會比細胞外為要來的高。



圖一 生物電訊號電路系統模型示意圖

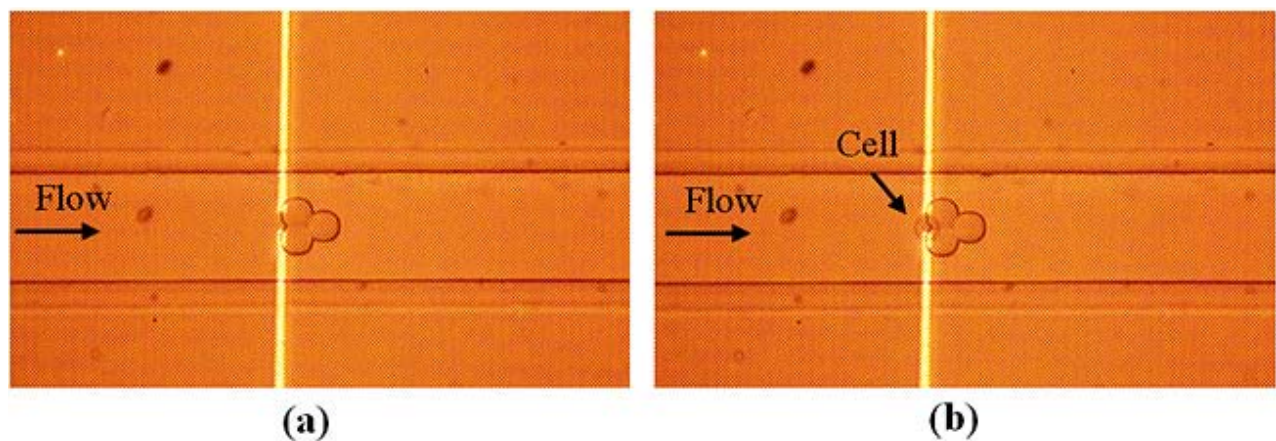


圖二 (a) 操作電壓為0.1 V與1.0 V之電場分佈圖 (b) 在 $y=0$ 位置，沿著X軸之電場值變化

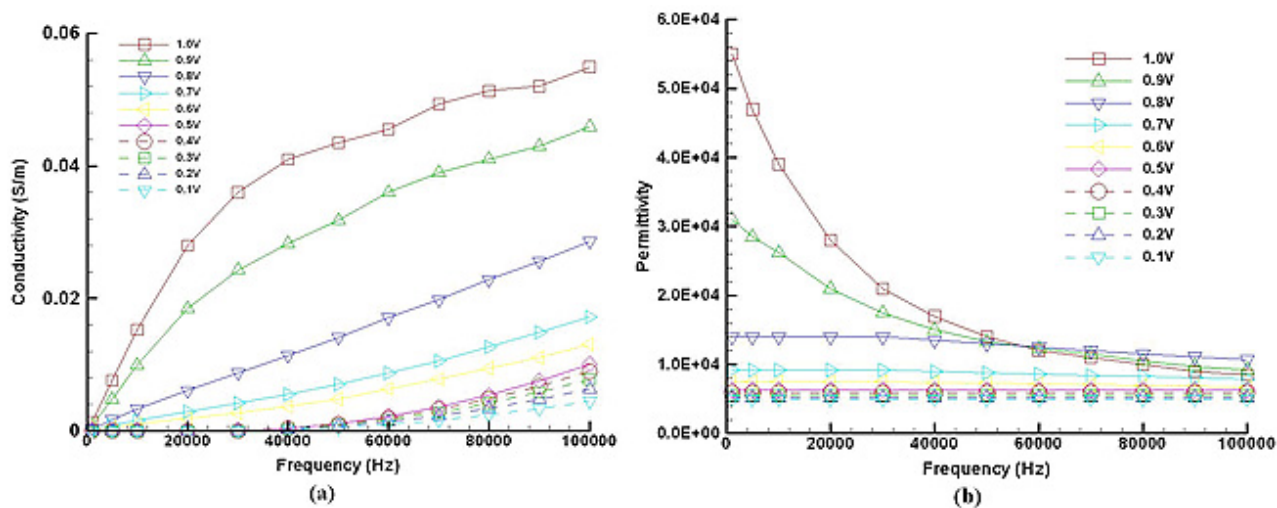
結果與討論

在細胞捕獲實驗中，本論文利用泵將濃度為 2.25×10^5 細胞/毫升的細胞溶液以每小時5毫升的速度注入微流道中。並利用顯微鏡來觀察整個實驗過程。圖三為顯微鏡所拍攝到細胞捕獲結構抓到細胞的照片。當細胞被微三柱結構抓到時，將泵關掉並利用精密阻抗分析儀(Kayne Kerr Inc., 6440B)量測細胞阻抗。

圖四(a)與(b)為當操作電壓與頻率範圍為0.1V~1V與1~100 kHz時，利用模擬所得到單一HeLa細胞導電性與介電性的變化。從兩張圖可看出，在較低頻率時，單一HeLa細胞導電性與介電性會隨著電壓增加而增加。這個結果說明了當一個強電場存在時，會打開細胞膜的離子通道，因此會使的較多電流通過細胞。而且當離子通道打開時細胞質與等張溶液間會有較多電荷交換。此外，當操作頻率增加時，單一HeLa細胞導電性也會變大。這個結果是可被預期的，因為在較高頻率時，電流的流動會走兩電極間的最短距離。再者，單一HeLa細胞介電性跟頻率之間變化關係則與操作電壓有很大的關連性。在較高操作電壓（0.9V與1.0V）中，單一HeLa細胞介電性會隨頻率增加而快速變小，這是因為細胞膜的電容在高頻時，無法在一個週期內被完整充電。而在操作電壓範圍為0.6V~0.8V時，當操作頻率大於30 kHz時，單一HeLa細胞介電值會稍微地降低，但是當操作頻率小於30 kHz時，單一HeLa細胞介電值則會保持定值。在0.1 ~0.5 V的低操作電壓，單一HeLa細胞介電值不會隨頻率變化而變化，因為細胞膜電容在一個週期內可被完整充電。

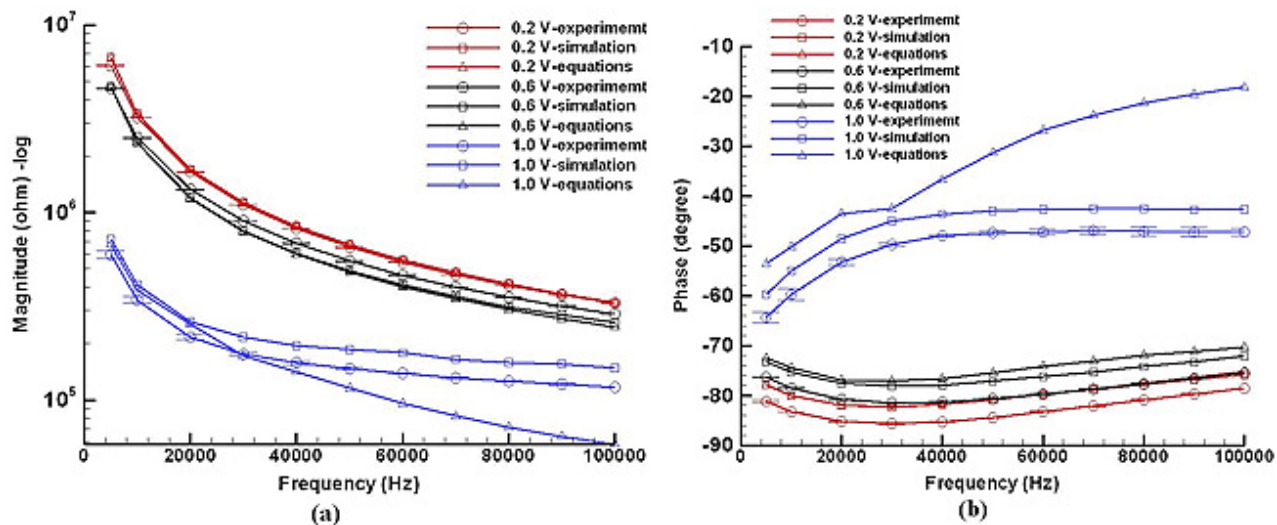


圖三 細胞捕獲結構 (a) 未注入細胞溶液前(b) 注入細胞溶液後



圖四 操作電壓與頻率範圍為0.1V~1V與1~100 kHz時之單一HeLa細胞 (a) 導電性與 (b) 介電性變化

從實驗結果可知細胞阻抗會隨操作電壓和頻率而變化，而從模擬結果可知阻抗變化和細胞導電性與介電性有關。根據細胞膜的電穿孔可知，細胞導電性與介電性會被電壓、頻率與離子通道所影響。而電穿孔會被某些參數，例如電場、電流、細胞膜導電性與細胞膜穿透電壓所影響。因此，我們推斷細胞導電性與介電性是電壓與頻率的函數。所以根據模擬所得到的細胞導電值與介電值，這篇論文建立了6個方程式來預測細胞導電值與介電值。圖五(a)與(b)為當操作電壓與頻率範圍為0.2V、0.6V、1.0V與5~100 kHz時，實驗、模擬與預測方程式所得到單一HeLa細胞阻抗變化。從圖中可看出操作電壓與頻率範圍為0.2V、0.6V與5~100 kHz時，模擬與預測方程式所得到單一HeLa細胞阻抗值跟實驗所量測值是相近的。但是在較高操作電壓0.1V時，預測方程式所得到單一HeLa細胞阻抗值跟實驗所量測值相差很大。這個差異可能是因為高電壓使的細胞崩潰所造成。



圖五 操作電壓與頻率範圍為0.2V、0.6V、1.0V與5~100 kHz時，經由實驗、模擬與經驗方程式所得到之單一HeLa細胞 (a) 強度與 (b) 相位變化。

結論

總結來說，這篇論文呈現了實驗，模擬和經驗方程式對單一HeLa細胞阻抗特性研究。在實驗階段，先利用微流道裝置捕獲單一HeLa細胞，然後利用商業精密阻抗分析儀量測電壓與頻率範圍為0.1~1.0 V與1~100 kHz時的細胞阻抗變化。在模擬階段，本篇論文建立了一生物電訊號電路系統模型，該模型為細胞阻抗與等張溶液阻抗並聯再與電極電阻串聯所構成。然後利用COMSOL模擬該模型來研究細胞阻抗的強度與

相位以得到細胞導電性與介電性變化。最後根據實驗與模擬結果，建立經驗公式來預測在電壓與頻率範圍為0.1 V~1.0 V與 5~100 kHz時的單一HeLa細胞的導電值與介電值。

Copyright 2010 National Cheng Kung University