



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 106483108 A

(43) 申请公布日 2017. 03. 08

(21) 申请号 201510542034. 8

(22) 申请日 2015. 08. 28

(71) 申请人 北京纳米能源与系统研究所
地址 100083 北京市海淀区学院路 30 号天
工大厦 C 座

(72) 发明人 王中林 李舟 郑强 翟俊宜
彭铭曾 张亚岚

(74) 专利代理机构 北京润平知识产权代理有限
公司 11283
代理人 罗攀 肖冰滨

(51) Int. Cl.
G01N 21/64(2006. 01)

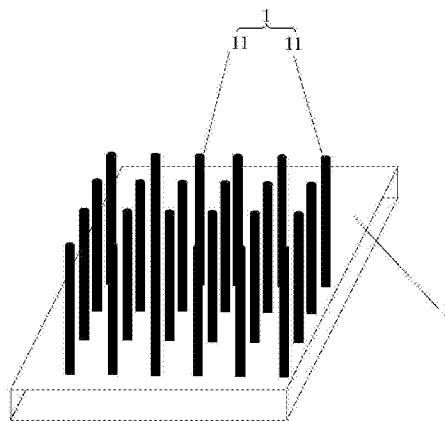
权利要求书2页 说明书4页 附图3页

(54) 发明名称

细胞力学特性的测量装置及测量方法

(57) 摘要

本发明涉及细胞测量的技术领域,公开了一种细胞力学特性的测量装置及测量方法,所述测量装置包括:基底层(2);以及纳米线层(1),位于所述基底层(2)上,包括纳米线阵列,该阵列内的纳米线(11)能够发出光信号,当待测细胞(3)置于所述纳米线层(1)上后,支撑所述待测细胞(3)的纳米线(11)发出的光信号的变化,以表征对应的细胞力学特性。本发明细胞力学特性的测量装置根据纳米线发出的光信号的变化情况,可实时测量细胞的力学特性。



1. 一种细胞力学特性的测量装置,其特征在于,所述测量装置包括:
基底层(2);以及
纳米线层(1),位于所述基底层(2)上,包括纳米线阵列,该阵列内的纳米线能够发出光信号,当待测细胞(3)置于所述纳米线层(1)上后,支撑所述待测细胞(3)的纳米线(11)发出的光信号的变化,以表征对应的细胞力学特性。
2. 根据权利要求1所述的细胞力学特性的测量装置,其特征在于,所述光信号的变化参数包括:光信号的位移、光信号的强度以及光信号的光谱变化中至少一者。
3. 根据权利要求1或2所述的细胞力学特性的测量装置,其特征在于,所述测量装置还包括:
保护层,设置于所述纳米线层(1)中各所述纳米线(11)的表面,分别包覆各所述纳米线(11)。
4. 根据权利要求3所述的细胞力学特性的测量装置,其特征在于,所述保护层为透明或半透明状态。
5. 根据权利要求3或4所述的细胞力学特性的测量装置,其特征在于,所述保护层的厚度小于100nm。
6. 根据权利要求3-5中任一项所述的细胞力学特性的测量装置,其特征在于,所述保护层为无机镀层或者有机修饰层。
7. 根据权利要求1-6中任一项所述的细胞力学特性的测量装置,其特征在于,所述纳米线层(1)中各所述纳米线(11)由荧光材料制成。
8. 根据权利要求7所述的细胞力学特性的测量装置,其特征在于,所述荧光材料包括由IIB-VIA族元素或者IIIA-VA族元素组成的荧光半导体材料。
9. 根据权利要求1-8中任一项所述的细胞力学特性的测量装置,其特征在于,所述纳米线(11)的长径比的范围为1:1-1:50。
10. 根据权利要求9所述的细胞力学特性的测量装置,其特征在于,所述纳米线(11)的长径比的范围为1:3-1:10。
11. 根据权利要求1-10中任一项所述的细胞力学特性的测量装置,其特征在于,所述纳米线(11)的横截面尺寸为50nm-1 μ m。
12. 根据权利要求11所述的细胞力学特性的测量装置,其特征在于,所述纳米线(11)的横截面尺寸为100nm-300nm。
13. 根据权利要求1-12中任一项所述的细胞力学特性的测量装置,其特征在于,相邻纳米线(11)的间距为50nm-50 μ m。
14. 根据权利要求13所述的细胞力学特性的测量装置,其特征在于,相邻纳米线(11)的间距为200nm-1 μ m。
15. 一种细胞力学特性的测量方法,其特征在于,所述测量方法包括:
将待测细胞置于根据权利要求1-14中任一项所述的细胞力学特性的测量装置上;
获取所述细胞力学特性的测量装置中的纳米线层发出的变化的光信号,以表征对应的细胞力学特性。
16. 根据权利要求15所述的细胞力学特性的测量方法,其特征在于,所述测量方法还包括:

根据光信号的变化参数确定待测细胞的细胞力的大小和方向；
根据所述细胞力的大小和方向确定当前待测细胞的细胞力学特性。

17. 根据权利要求 15 或 16 所述的细胞力学特性的测量方法,其特征在于,所述测量方法还包括:

在将待测细胞置于所述细胞力学特性的测量装置上之前,对所述细胞力学特性的测量装置进行灭菌处理。

18. 根据权利要求 15-17 中任一项所述的细胞力学特性的测量方法,其特征在于,所述将待测细胞置于所述细胞力学特性的测量装置上的方法包括:

将所述细胞力学特性的测量装置置于细胞培养容器中,使待测细胞接种于所述细胞力学特性的测量装置的表面;

培养设定时间后,使待测细胞能够在所述细胞力学特性的测量装置的表面贴壁生长。

19. 根据权利要求 15-18 中任一项所述的细胞力学特性的测量方法,其特征在于,所述测量方法还包括:

对待测细胞或者培养环境施加刺激因素,使所述待测细胞执行对应的细胞力学行为。

细胞力学特性的测量装置及测量方法

技术领域

[0001] 本发明涉及细胞测量的技术领域,具体地,涉及一种细胞力学特性的测量装置及测量方法。

背景技术

[0002] 一切生物组织都是由细胞组成的,细胞的形态结构及功能,细胞的生长、发育、成熟、增值、衰老,死亡以致癌变,细胞的分化及其调控机理都与细胞的力学特性相关。在细胞实现其功能时,必须使用有关基因信息,合成,选择,存储和运输各种生物分子,转换各种形式的能量,传导各种信号,在响应外界环境作用的同时调整或者保持其内部结构,所有这些行为都涉及力学过程。因此,了解和研究细胞生物力学对于细胞与分子水平的生命科学研究来说具有十分重要的作用。

[0003] 目前,一般通过纳米/微米线阵列测量细胞力学特性。例如基于PDMS(polydimethylsiloxane,聚二甲基硅氧烷)微柱阵列,通过测定微柱的弯曲量和材料的杨氏模量,来确定细胞力学特性。但这种方法有很大的局限性:(1)测量手段受限制,需要将细胞固定后进行SEM(scanning electron microscope,扫描电子显微镜)观察,无法实时反映活细胞的力学行为;(2)根据SEM拍摄照片确定纳米线形变进行力学定量测量,人为因素干扰较多,误差较大;(3)SEM价格较贵,不利于推广使用。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种细胞力学特性的测量装置及测量方法,可实时确定细胞力学特性。

[0005] 为了实现上述目的,本发明提供一种细胞力学特性的测量装置,所述测量装置包括:基底层;以及纳米线层,位于所述基底层上,包括纳米线阵列,该阵列内的纳米线能够发出光信号,当待测细胞置于所述纳米线层上后,支撑所述待测细胞的纳米线发出的光信号的变化,以表征对应的细胞力学特性。

[0006] 本发明细胞力学特性的测量装置通过设置能够发光的纳米线层,可将待测细胞直接放置于所述纳米线层上,将细胞力学信号转变为可见的光信号,测量方便;根据光信号变化参数准确确定待测细胞的力学特性,准确度高。

[0007] 本发明的其它特征和优点将在随后的具体实施方式部分予以详细说明。

附图说明

[0008] 附图是用来提供对本发明的进一步理解,并且构成说明书的一部分,与下面的具体实施方式一起用于解释本发明,但并不构成对本发明的限制。在附图中:

[0009] 图1是本发明细胞力学特性的测量装置的结构示意图;

[0010] 图2是本发明细胞力学特性的测量装置在测量待测细胞时光信号的变化示意图;

[0011] 图3是待测细胞作用前后的光谱变化对照图;

[0012] 图 4 是本发明细胞力学特性的测量装置的主视动态示意图。

[0013] 附图标记说明

[0014] 1 纳米线层 11 纳米线

[0015] 2 基底层 3 待测细胞

具体实施方式

[0016] 以下结合附图对本发明的具体实施方式进行详细说明。应当理解的是,此处所描述的具体实施方式仅用于说明和解释本发明,并不用于限制本发明。

[0017] 本发明中提到的方向用语,例如“上”、“下”、“前”、“后”、“左”、“右”等,仅是参考附图的方向。因此,使用的方向用语是用来说明并非用来限制本发明的保护范围。

[0018] 如图 1 所示,本发明细胞力学特性的测量装置包括基底层 2 ;以及纳米线层 1,位于所述基底层 2 上,包括纳米线阵列,该阵列内的纳米线能够发出光信号,当待测细胞 3 置于所述纳米线层 1 上后,支撑所述待测细胞 3 的纳米线 11 发出的光信号的变化,以表征对应的细胞力学特性。可通过液相合成、气相沉积或者刻蚀的方法在所述基底层 2 上生成所述纳米线层 1。

[0019] 本发明细胞力学特性的测量装置通过设置能够发光的纳米线层,可将待测细胞直接放置于所述纳米线层上,将细胞力学信号转变为可见的光信号,测量方便;根据光信号变化参数准确确定待测细胞的细胞力学特性,准确度高;且在测量过程中,无需将细胞固定,可实现对活细胞的实时测量。

[0020] 其中,所述光信号的变化参数包括光信号的位移量、光信号的强度以及光信号的光谱变化中至少一者。对应参数变化灵敏,测量精度高,能够实现微小的力学信号测量。

[0021] 在本发明中,单根纳米线 11 的形状不影响测量功能的实现,因此所述纳米线 11 可为任意形状,例如:锥体、纺锤体、圆柱体或者棱柱体。为了实现单细胞级别的力学特性的准确测量,所述纳米线 11 的长径比的范围为 1:1-1:50;优选地,所述长径比的范围为 1:3-1:10。所述纳米线 11 的横截面尺寸为 50nm-1 μm ;优选地,所述横截面尺寸为 100nm-300nm。其中,当纳米线为圆柱体时,所述横截面尺寸为直径;当纳米线为锥体或纺锤体等非均匀结构时,所述横截面尺寸为所述纳米线中最粗部分的尺寸。进一步的,相邻纳米线的间距为 50nm-50 μm ;优选的,相邻纳米线的间距为 200nm-1 μm 。

[0022] 所述纳米线层 1 中的各所述纳米线 11 由荧光材料制成。所述荧光材料包括由 IIB-VIA 族元素或者 IIIA-VA 族元素组成的荧光半导体材料。例如所述半导体材料可为:双组份荧光半导体材料 ZnO、ZnS、ZnSe、GaN、InP、CdS、CdSe 等,多组分的荧光半导体材料 ZnCdSe、CdSeS 等,以及不同半导体材料形成的异质结构 CdSe/ZnO、GaN/InP 等,但并不以此为限。

[0023] 本发明细胞力学特性的测量装置可在相应波段的光源激发后,所述纳米线能够发出对应的光信号,在待测细胞的细胞力学行为的作用下,支撑所述待测细胞的纳米线变化,基于压电光子的调制作用,光信号的强度(如图 2 所示)和光谱(如图 3 所示)变化;当所述待测细胞的力学行为使对应的纳米线弯曲时,对应光信号的位移(如图 2 和图 4 所示)改变;从而可确定待测细胞当前的细胞力的大小和方向;进而确定细胞力学特性。

[0024] 其中,所述细胞力学特性包括细胞骨架以及分子马达介导的细胞增殖(分裂)、分

化、迁移以及细胞信号传导过程中的运动和形状变化；细胞与细胞相互作用，细胞与环境相互作用时产生的静电力和范德华力。根据测量的目的，可直接对待测细胞或者在细胞培养环境中增加特定的刺激因素，使待测细胞执行对应的细胞力学行为。

[0025] 此外，根据细胞培养液的相容性、可降解性，细胞粘附性等的差异，还需要对本发明细胞力学特性的测量装置的表面进行进一步的处理，以适应细胞及其所在的生长环境。

[0026] 例如，本发明细胞力学特性的测量装置还包括保护层（图中未示出），设置于所述纳米线层 1 中各所述纳米线 11 的表面，分别包覆各所述纳米线 11。其中，所述保护层为透明或半透明的薄层，便于观察光信号的变化，所述保护层的厚度一般小于 100nm。其中，所述保护层可为无机镀层，由无机材料制成，例如氧化铝 (Al_2O_3)，可有效防止本发明细胞力学特性的测量装置在细胞培养液中被腐蚀、降解以及有毒离子的泄露，提高使用的稳定性和安全性。

[0027] 其中，所述无机镀层的制备方法可为：通过外延生长、溅射、原子沉积、化学沉积、气相沉积等常见的无机材料镀层方法，在纳米线 11 的表面形成 100nm 以内的、透明或者半透明的薄层。

[0028] 此外，所述保护层还可为有机修饰层，由有机材料制成。例如，可为纤黏连蛋白，以增加器件的亲水性以及原代培养的心肌、神经细胞等不易贴壁的细胞与纳米线层的黏附性，从而使细胞的培养状态更接近正常水平。

[0029] 其中，所述有机修饰层的制备方法可为：通过组装、吸附、键合等方法将人工合成或者天然的有机分子结合于所述纳米线的表面形成一层有机修饰层，以防止腐蚀以及有毒离子泄露，增加亲水性和细胞粘附力。

[0030] 本发明可根据测量装置中各组成部分的制备材料、细胞种类和测量环境的不同，选取在纳米线 11 表面包覆无机镀层或有机修饰层以及对应材料，在此不做明确限制。

[0031] 本发明还提供一种细胞力学特性的测量方法，所述测量方法包括：将待测细胞置于上述细胞力学特性的测量装置上；获取所述细胞力学特性的测量装置中的纳米线层发出的变化的光信号，以表征对应的细胞力学特性；根据光信号的变化参数确定待测细胞的细胞力的大小和方向；根据所述细胞力的大小和方向确定当前待测细胞的细胞力学特性。

[0032] 进一步的，本发明细胞力学特性的测量方法还包括：在将待测细胞置于所述细胞力学特性的测量装置上之前，对所述细胞力学特性的测量装置进行灭菌处理。可根据所述细胞力学特性的测量装置的材料特性选取适当的灭菌方法，例如高压蒸汽、辐照或药物处理等。

[0033] 其中，所述将待测细胞置于所述细胞力学特性的测量装置上的方法包括：将所述细胞力学特性的测量装置置于细胞培养容器中（一般为培养皿），使待测细胞接种于所述细胞力学特性的测量装置的表面；培养设定时间后，使待测细胞能够在所述细胞力学特性的测量装置的表面贴壁生长。

[0034] 待测细胞贴壁后通过粘附分子与所接触的纳米线结合，当细胞进行某种力学行为时，细胞膜变形、运动以及内部骨架应力的变化会使得相应的纳米线产生应变。可根据测量的目的，对待测细胞或者培养环境施加特定的刺激因素，使所述待测细胞执行对应的力学行为。

[0035] 在进行测量观察时，不需要使用价格较贵的 SEM，只需要使用普通的光学显微镜

(例如倒置荧光显微镜或激光共聚焦显微镜)即可,方便快捷,成本较低,使用范围较广。例如,将培养有细胞的测量装置置于倒置荧光显微镜或者激光共聚焦显微镜下,根据纳米线材料的光学特性选取合适范围的激光照射后实时进行观察:在显微镜的视野里中呈现与纳米线阵列周期相对应的光点阵列。其中,支撑所述待测细胞的纳米线发出的光信号变化:由于压电光电子调制作用使得光信号的强度和光信号的光谱均区别于周围正常发光的纳米线的光信号,反应灵敏;当所述待测细胞的力学行为足以使所述纳米线弯曲时,对应光信号的位置会发生相应的偏移。根据光信号的位移量、光信号的强度变化以及光信号的光谱变化这三个变量,结合材料本身的物理性质,能够实时观察和分析细胞的力学特性。本发明由于压电光电子信号对力的响应较传统纳米线形变参数更灵敏,方便检测更微小的力学信号变化;将细胞力学信号转变成可视的光信号,可在细胞培养状态下通过显微镜观察,记录不断变化的光信号(位置,强弱)即可实时确定活细胞的力学特性(如心肌细胞的跳动,肿瘤细胞迁移等);通过测量光信号的位移量和光信号的强度变化以及发光光谱的变化对细胞力学特性进行分析,相较于传统的单一变量分析(纳米线形变量)更加科学准确。另外,所述光信号的变化参数可在实时观察时直接获取,也减少了传统方法中通过照片间接测量时产生的人为误差。

[0036] 以上结合附图详细描述了本发明的优选实施方式,但是,本发明并不限于上述实施方式中的具体细节,在本发明的技术构思范围内,可以对本发明的技术方案进行多种简单变型,这些简单变型均属于本发明的保护范围。

[0037] 另外需要说明的是,在上述具体实施方式中所描述的各个具体技术特征,在不矛盾的情况下,可以通过任何合适的方式进行组合,为了避免不必要的重复,本发明对各种可能的组合方式不再另行说明。

[0038] 此外,本发明的各种不同的实施方式之间也可以进行任意组合,只要其不违背本发明的思想,其同样应当视为本发明所公开的内容。

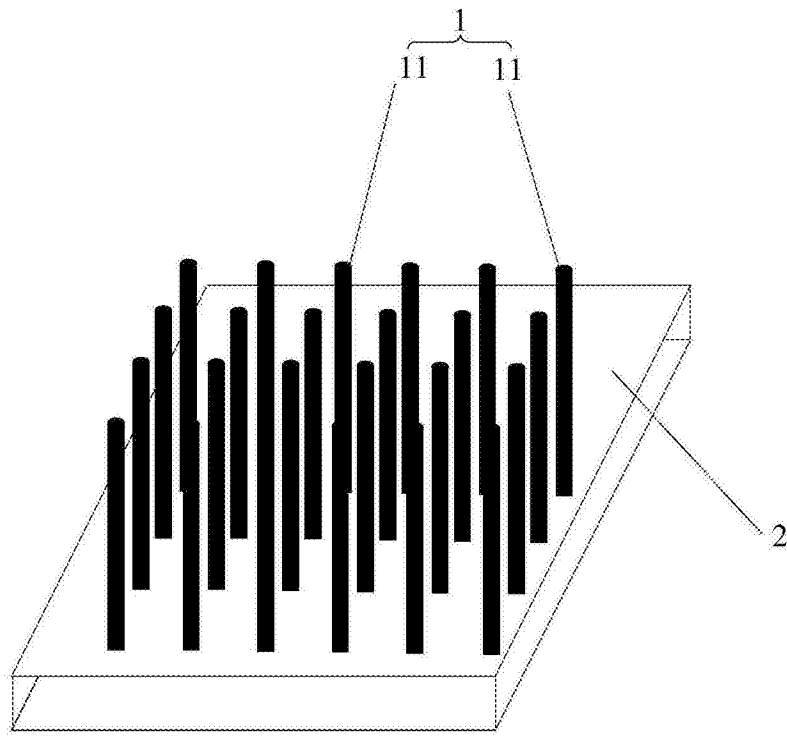


图 1

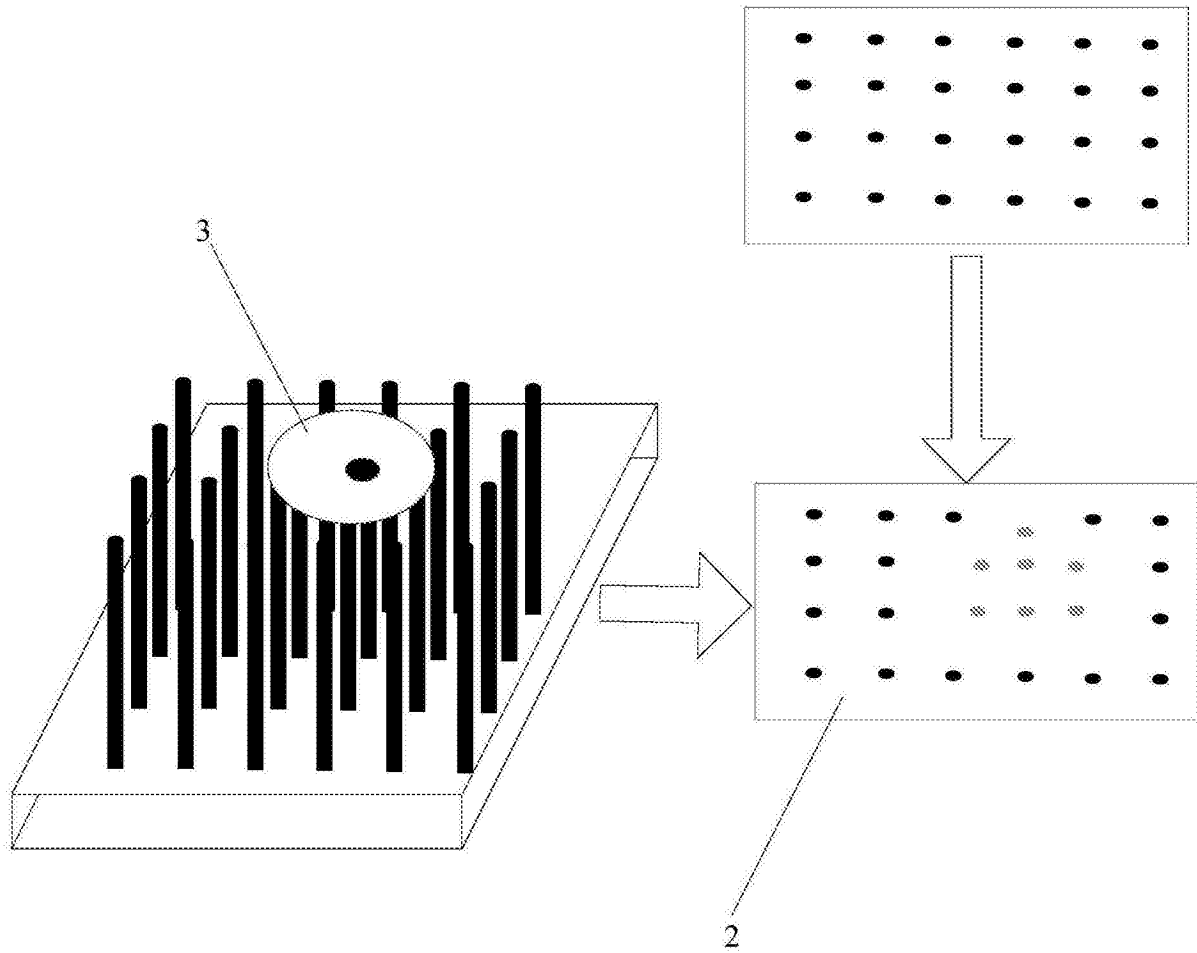


图 2

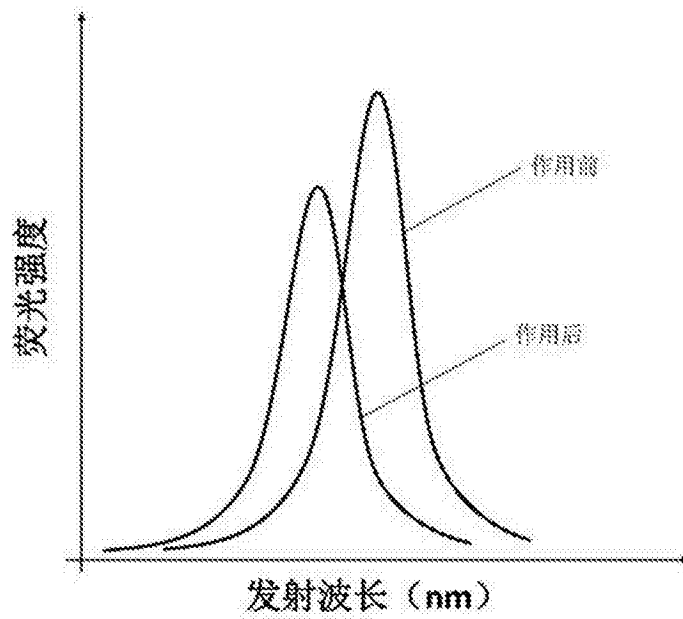


图 3

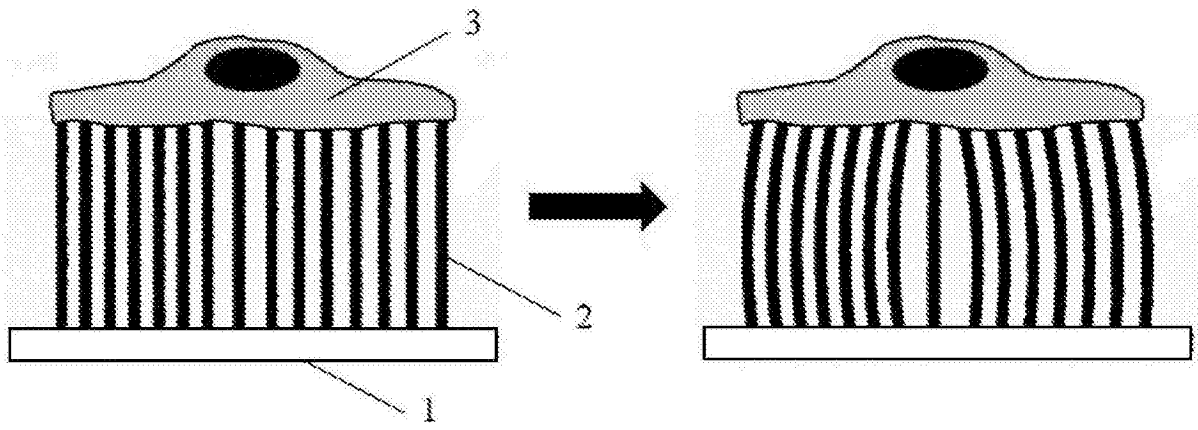


图 4