

MODELLAZIONE E SIMULAZIONE DEL COMPORTAMENTO EM DI STRUTTURE BIOLOGICHE

N. Citro, L. Egiziano, S. Elia, P. Lamberti, V. Tucci

Dipartimento di Ingegneria Elettronica e Ingegneria Informatica
Università degli Studi di Salerno
Via Ponte Don Melillo, 84084 Fisciano (SA)

Le attività di ricerca svolte si articolano secondo due principali filoni. Il primo è incentrato sulla modellazione del comportamento elettromagnetico di strutture biologiche complesse (quale è la cellula nervosa) e sullo studio di applicazioni nanotecnologiche per tali strutture con scopi diagnostici e curativi [1-3]. Grazie infatti alla compatibilità con le cellule, le nanotecnologie consentono, infatti, di migliorare le conoscenze sui meccanismi fisiologici e patologici del sistema nervoso centrale (CNS). Il contributo che le tecniche ingegneristiche possono fornire a tale ambito di ricerca è particolarmente importante, considerato che l'interfaccia dei nanomateriali con i tessuti biologici necessita di attente analisi delle dinamiche elettriche. Recentemente, si è assistito ad una crescita degli studi su arrays (su scala micro, MEA e nano, NEA) di elettrodi per interfacciamento con il CNS. In particolare, una considerevole quantità di lavori mostra come i nanotubi di carbonio (CNT) siano estremamente compatibili quali sistemi di interfacciamento con il CNS. L'utilizzo di CNT consente lo sviluppo di molti tipi di neuro-dispositivi impiantabili: gli impianti per la stimolazione retinica sono un esempio. Sono stati proposti MEA con estremità degli elettrodi rivestite da CNT e NEA, che consentono una maggiore risoluzione spaziale, temporale e sensibilità. Il lavoro svolto ha riguardato la modellazione FEM e la progettazione di un sistema di interfaccia su nanoscala *neurone - apparato di neuro stimolazione*, finalizzato alla neuro stimolazione di cellule nervose. L'apparato di neuro stimolazione consiste in un array di NEA costituiti da CNT allineati verticalmente, ai quali è applicato un segnale elettrico di caratteristiche variabili. In particolare, il nostro lavoro si articola attraverso varie fasi. Partendo dai modelli che legano i fenomeni di trasporto chimico attraverso la membrana nervosa e quelli di tipo elettrico, descritti dal set di equazioni differenziali alle derivate parziali altamente non lineari di Hodgkin e Huxley, infatti, si perviene ad una loro traduzione in termini di parametri di campo elettromagnetico in tre dimensioni (3D). Attraverso l'accoppiamento delle equazioni di HH con quelle di Maxwell (nella forma quasi statica elettrica) si perviene al modello attivo di neurone, in cui la simulazione dell'innesco e della propagazione dei Potenziali d'Azione (unità fondamentale del messaggio nervoso) è ottenuta sfruttando l'alta non linearità del mezzo membrana, piuttosto che ricorrendo alla tipica equazione di propagazione del segnale tipo "linea di trasmissione", secondo l'approccio seguito in letteratura. Viene, inoltre, tenuta in conto la differente concentrazione dei canali ionici nei diversi comparti della cellula. Successivamente viene effettuata l'analisi del comportamento della struttura in vari casi sotto l'effetto di campo elettrico esterno al fine di indagare la stimolazione imposta che induca innesco e propagazione dei PA, a seconda della zona di applicazione dello stimolo (modello a singolo assone, di soma + cono di emergenza + tratto iniziale dell'assone (Figura 1). Si validano i modelli con dati di letteratura e testandoli in particolari condizioni di "esercizio", tenendo conto dei tempi refrattari in cui il neurone pur sollecitato non risponde affatto, oppure risponde in maniera differente allo stesso input e di sollecitazioni overthreshold e underthreshold. Si procede anche alla determinazione

sistematica dei parametri più significativi e delle variabili di progetto su cui agire al fine di ottimizzare l'efficacia della stimolazione artificiale dell'attività elettrica cellulare, sia relativamente alla forma del segnale applicato, che alle caratteristiche del dispositivo elettromagnetico di stimolo. Le performance functions (PF) considerate sono: prontezza nella risposta del sistema, durata del PA (a differenti temperature), massimo della tensione transmembranale (V_m), indice dell'innesco o meno del potenziale d'azione. Viene infine effettuata l'ottimizzazione dei parametri del sistema elettrodo-stimolo al fine di massimizzare la selettività di innesco dei PA su cluster di più neuroni.

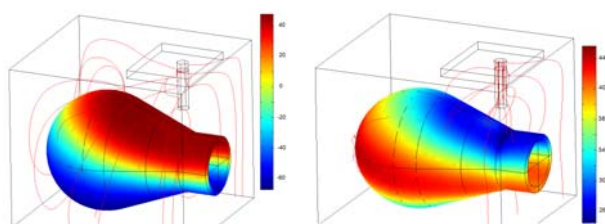


Figura 1 Fenomeno di propagazione: potenziale di membrana V_m [mV] a due differenti istanti di tempo modello completo di soma.

Il secondo filone di ricerca riguarda la proposta e l'analisi di modelli di tipo circuitale per descrivere il fenomeno di trasporto della carica attraverso la membrana plasmatica di una cellula. In particolare, si è sviluppato un modello circuitale reticolare in 3D (3D lattice model) per una cellula sferica spazialmente confinata, con e senza canali ionici (Figura 2). Si è studiata la dinamica della tensione di trans-membrana (TMV) quando la cellula è soggetta a un campo elettrico uniforme la cui ampiezza e durata sono quelle tipiche delle condizioni elettro-chemioterapiche (ETC) [4]. I meccanismi di trasporto locale dell'elettrolita extracellulare, del citoplasma e della membrana plasmatica vengono presi in debita considerazione nei parametri circuitali che compongono il modello reticolare della cellula [6-7]. La struttura consente una capacità di modellazione multiscala che permette di analizzare in modo efficiente il comportamento associato a strati molto sottili fino a strutture molto grandi.

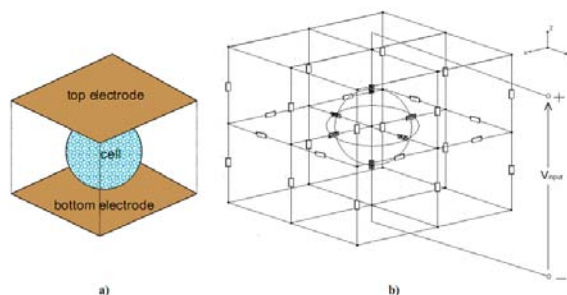


Figura 2 – Cellula spazialmente confinata, a) e circuito associato, b). I rettangoli rappresentano gli elementi circuitali.

- [1] Elia, S.; Lamberti, P.; Tucci, V.; "Influence of Uncertain Electrical Properties on the Conditions for the Onset of Electroporation in an Eukaryotic Cell," NanoBioscience, IEEE Transactions on , vol.9, no.3, pp.204-212, Sept. 2010. Doi: 10.1109/TNB.2010.2050599.
- [2] P. Lamberti, V. Tucci, "A Finite Element Model for The Axon of Nervous Cells", COMSOL Europe Conference 2009. October 14-16, 2009. (pp. 1-7), ISBN/ISSN: 978-0-9825697-0-2.
- [3] L. Egiziano, S. Elia, P. Lamberti, A. Russo, V. Tucci: "Simulation of the effects of axon compression on the propagation of the action potential", 6th Int. Workshop on Biological Effects of Electromagnetic Fields, Bodrum (Turkey) Oct. 10-14 2010.
- [4] N. Citro, P. Lamberti, V. Tucci: "Efficient 3D lattice model for the analysis of an excitable cell subjected to applied electric fields", 6th Int. Workshop on Biological Effects of Electromagnetic Fields, Bodrum (Turkey) Oct. 10-14 2010.