

Equivalente circuitale per il citometro ad impedenza

Mastrofini Alessandro

alessandro.mastrofini@alumni.uniroma2.eu

Abstract

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetur id, vulputate a, magna. Donec vehicula augue eu neque. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Mauris ut leo. Cras viverra metus rhoncus sem. Nulla et lectus vestibulum urna fringilla ultrices. Phasellus eu tellus sit amet tortor gravida placerat. Integer sapien est, iaculis in, pretium quis, viverra ac, nunc. Praesent eget sem vel leo ultrices bibendum. Aenean faucibus. Morbi dolor nulla, malesuada eu, pulvinar at, mollis ac, nulla. Curabitur auctor semper nulla. Donec varius orci eget risus. Duis nibh mi, congue eu, accumsan eleifend, sagittis quis, diam. Duis eget orci sit amet orci dignissim rutrum.

1 Introduzione

PARLA DEL CITOMETRO IN GENERALE E DEL PERCHÈ USARE L'APPROCCIO ECM

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetur id, vulputate a, magna. Donec vehicula augue eu neque. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Mauris ut leo. Cras viverra metus rhoncus sem. Nulla et lectus vestibulum urna fringilla ultrices. Phasellus eu tellus sit amet tortor gravida placerat. Integer sapien est, iaculis in, pretium quis, viverra ac, nunc. Praesent eget sem vel leo ultrices bibendum. Aenean faucibus. Morbi dolor nulla, malesuada eu, pulvinar at, mollis ac, nulla. Curabitur auctor semper nulla. Donec varius orci eget risus. Duis nibh mi, congue eu, accumsan eleifend, sagittis quis, diam. Duis eget orci sit amet orci dignissim rutrum.

2 Background

La modellazione tramite equivalente circuitale porta in contro la teoria delle miscele di Maxwell (MMT) per modellare le proprietà dielettriche cellulari.

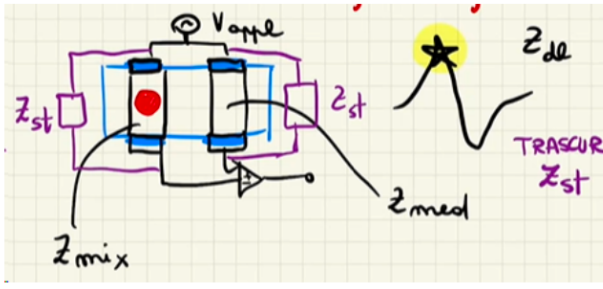
Tale modello permette di descrivere il segnale ottenuto in un citometro ad impedenza ad elettrodi paralleli nel momento in cui la cellula si trova tra una coppia di elettrodi. La presenza della cellula tra gli elettrodi, insieme alla perturbazione del campo elettrico, genera un segnale di corrente differenziale che risulta proporzionale al diametro per il tramite del fattore di Clausius-Mossotti [bibid].

Nel seguente report verrà considerata una versione semplificata del segnale, pari a:

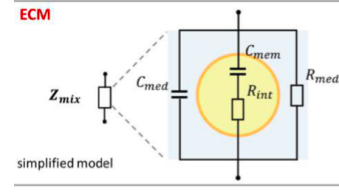
$$S = r^3 f_{CM} \quad (1)$$

2.1 Equivalenza circuitale

Il circuito in fig. 1 prevede l'applicazione di un potenziale agli elettrodi superiori e il campiona-



(a)



(b)

FIG. 1: Schema circuitale di misura nel citometro ad impedenza e tipico segnale (a); equivalente circuitale per cellula nel mezzo. Il segnale bipolare presenta il picco nel momento in cui la cellula passa tra le coppie parallele di elettrodi. Nello schema circuitale sono trascurate eventuali impedenze parassite.

mento del segnale dagli elettrodi inferiori, come corrente differenziale.

Osservando il percorso della corrente essa si troverà a passare per gli elettrodi e poi per il buffer conduttivo, eventualmente anche incontrando la cellula. Ognuno di questi materiali contribuirà con una sua impedenza.

Tali impedenze sono in serie e quindi il segnale misurato sarà:

$$I_{\text{diff}} = \frac{V_{\text{appl}}}{Z_{\text{med}} + 2Z_{dl}} - \frac{V_{\text{appl}}}{Z_{\text{mix}} + 2Z_{dl}} \quad (2)$$

Dove l'impedenza Z_{mix} rappresenta l'insieme di cellula e buffer conduttivo e verrà descritta più avanti tramite MMT.

Inoltre, in questo segnale, riorganizzando i termini, compare una differenza di impedenza $\Delta Z = Z_{\text{mix}} - Z_{\text{med}}$ pari proprio alla perturbazione indotta dalla cellula. Tale termine inoltre risulta molto minore dell'impedenza del mezzo e questo ci permette di trascurare i termini quadratici e ottenere un segnale di corrente differenziale pari a:

$$I_{\text{diff}} \approx \frac{V_{\text{appl}}}{Z_{\text{med}}^2} \frac{Z_{\text{mix}} - Z_{\text{med}}}{\left(1 + 2\frac{Z_{dl}}{Z_{\text{med}}}\right)^2} \quad (3)$$

L'impedenza di elettrodo è legata alla capacità superficiale C_{dl} e alle dimensioni del volume del canale compreso tra le coppie. Risulta essere pari a:

$$Z_{dl} = \frac{1}{j\omega C_{dl} w l} \quad (4)$$

L'impedenza del mezzo viene espressa tramite la legge di Ohm, contestualizzandola in funzione del volume del canale:

$$Z_{\text{med}} = \frac{h}{\sigma^* l w k} = \frac{1}{\sigma^*} \frac{1}{G} = \frac{1}{j\omega \epsilon^*} \frac{1}{G} \quad (5)$$

Portando in conto anche effetti di distorsione del campo elettrico tramite un coefficiente geometrico G .

In generale, la permittività complessa è esprimibile come:

$$\epsilon^* = \epsilon + \frac{\sigma}{j\omega} \quad (6)$$

Tali considerazioni sono analoghe per l'impedenza del mix dove però la ϵ_{mix}^* va stimata tramite la teoria delle miscele di Maxwell.

2.2 Maxwell's Mixtures theory

La teoria delle miscele di Maxwell permette di descrivere la permittività complessa di mezzo e cellula in funzione delle loro proprietà.

In particolare, si può esprimere la permittività in funzione del fattore di Clausius-Mossotti come:

$$\epsilon_{\text{mix}}^* = \epsilon_{\text{med}}^* \frac{1 + 2\phi f_{CM}}{1 - \phi f_{CM}} \quad (7)$$

A sua volta questo fattore si esprime in funzione delle proprietà della cellula:

$$f_{CM} = \frac{\epsilon_{\text{cell}}^* - \epsilon_{\text{med}}^*}{\epsilon_{\text{cell}}^* + 2\epsilon_{\text{med}}^*} \quad (8)$$

Mettendo insieme quanto descritto si ottiene l'espressione per la corrente differenziale in eq. (3), in funzione del fattore di Clausius-Mossotti:

$$I_{\text{diff}} \approx -\frac{V_{\text{appl}}}{Z_{\text{med}}} \frac{1}{\left[1 + \frac{2Z_{dl}}{Z_{\text{med}}}\right]^2} 3\phi f_{CM} \quad (9)$$

Dove φ è la volume fraction che porta in conto il volume della cellula come:

$$\varphi = \frac{V_{\text{cell}}}{V_{\text{misura}}} = \frac{\frac{4\pi r^3}{3}}{lwhK} \quad (10)$$

E il segnale misurato, trascurando i contributi dispersivi legati agli elettrodi, risulta proporzionale a r^3 (tramite la volume fraction) e al fattore di Clausius-Mossotti.



FIG. 2: SINGLE SHELL VS DOUBLE SHELL. 3/4 dell'immagine per spiegare l'omogenizzazione double

2.3 Shell model

Avendo visto come portare in conto le proprietà miste di cellula e mezzo non rimane che analizzare come omogeneizzare le proprietà della singola cellula. Le cellule vengono omogenizzate ad un unico materiale avente proprietà ϵ_{cell}^* e tale da portare in conto sia le proprietà della parte interna che della membrana cellula.

Per cellule prive di nucleo, come i globuli rossi, è possibile utilizzare un modello **single shell**, basato quindi su una membrana esterna sottile ed una zona interna le cui proprietà vengono omogeneizzate come:

$$\epsilon_{\text{cell}}^* \approx \epsilon_{\text{int}}^* \frac{\chi}{1 + \chi} \quad (11)$$

Dove:

$$\chi = \frac{\epsilon_{\text{mem}}^*/d_{\text{mem}}}{\epsilon_{\text{int}}^*/r} \quad (12)$$

Per cellule più grandi e complesse è necessario considerare un modello più accurato come il **double shell** dove vengono considerate quattro differenti zone. Si considera una zona interna, corrispondente al nucleo, (np) e la sua membrana ne. A queste si aggiunge il citoplasma cyt e la membrana cellulare mem.

In particolare, si effettuano delle omogenizzazioni in sequenza partendo dalla zona centrale.

Applicando una relazione analoga a eq. (11) si arriva a stimare le proprietà complessive del nucleo (nuc). Successivamente queste possono essere unite proprio tramite la MMT descrivendo così l'interno cellulare (int). Infine, si ripete l'omogenizzazione (eq. (11)) tra la zona interna e la membrana ottenendo così una permittività complessa per l'intera cellula.

PARLA DELL'UTILIT° per separare le cellule LOL

3 Risultati

Vengono quindi applicati questi modelli per modellare segnali di citometria ad impedenza di diverse cellule vitali, necrotiche e apoptotiche [1].

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetur id, vulputate a, magna. Donec vehicula augue eu neque. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Mauris ut leo. Cras viverra metus rhoncus sem. Nulla et lectus vestibulum urna fringilla ultrices. Phasellus eu tellus sit amet tortor gravida placerat. Integer sapien est, iaculis in, pretium quis, viverra ac, nunc. Praesent eget sem vel leo ultrices bibendum. Aenean faucibus. Morbi dolor nulla, malesuada eu, pulvinar at, mollis ac, nulla. Curabitur auctor semper nulla. Donec varius orci eget risus. Duis nibh mi, congue eu, accumsan eleifend, sagittis quis, diam. Duis eget orci sit amet orci dignissim rutrum.

Nam dui ligula, fringilla a, euismod sodales, sollicitudin vel, wisi. Morbi auctor lorem non justo. Nam lacus libero, pretium at, lobortis vitae, ultricies et, tellus. Donec aliquet, tortor sed accumsan bibendum, erat ligula aliquet magna, vitae ornare odio metus a mi. Morbi ac orci et nisl hendrerit mollis. Suspendisse ut massa. Cras nec ante. Pellentesque a nulla. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Aliquam tincidunt urna. Nulla ullamcorper vestibulum turpis. Pellentesque cursus luctus mauris.

Nulla malesuada porttitor diam. Donec felis erat, congue non, volutpat at, tincidunt tristique, libero. Vivamus viverra fermentum felis. Donec

nonummy pellentesque ante. Phasellus adipiscing semper elit. Proin fermentum massa ac quam. Sed diam turpis, molestie vitae, placerat a, molestie nec, leo. Maecenas lacinia. Nam ipsum ligula, eleifend at, accumsan nec, suscipit a, ipsum. Morbi blandit ligula feugiat magna. Nunc eleifend consequat lorem. Sed lacinia nulla vitae enim. Pellentesque tincidunt purus vel magna. Integer non enim. Praesent euismod nunc eu purus. Donec bibendum quam in tellus. Nullam cursus pulvinar lectus. Donec et mi. Nam vulputate metus eu enim. Vestibulum pellentesque felis eu massa.

Quisque ullamcorper placerat ipsum. Cras nibh. Morbi vel justo vitae lacus tincidunt ultrices. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. In hac habitasse platea dictumst. Integer tempus convallis augue. Etiam facilisis. Nunc elementum fermentum wisi. Aenean placerat. Ut imperdiet, enim sed gravida sollicitudin, felis odio placerat quam, ac pulvinar elit purus eget enim. Nunc vitae tortor. Proin tempus nibh sit amet nisl. Vivamus quis tortor vitae risus porta vehicula.

mollis. Suspendisse ut massa. Cras nec ante. Pellentesque a nulla. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Aliquam tincidunt urna. Nulla ullamcorper vestibulum turpis. Pellentesque cursus luctus mauris.

4 Conclusioni

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Ut purus elit, vestibulum ut, placerat ac, adipiscing vitae, felis. Curabitur dictum gravida mauris. Nam arcu libero, nonummy eget, consectetur id, vulputate a, magna. Donec vehicula augue eu neque. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Mauris ut leo. Cras viverra metus rhoncus sem. Nulla et lectus vestibulum urna fringilla ultrices. Phasellus eu tellus sit amet tortor gravida placerat. Integer sapien est, iaculis in, pretium quis, viverra ac, nunc. Praesent eget sem vel leo ultrices bibendum. Aenean faucibus. Morbi dolor nulla, malesuada eu, pulvinar at, mollis ac, nulla. Curabitur auctor semper nulla. Donec varius orci eget risus. Duis nibh mi, congue eu, accumsan eleifend, sagittis quis, diam. Duis eget orci sit amet orci dignissim rutrum.

Nam dui ligula, fringilla a, euismod sodales, sollicitudin vel, wisi. Morbi auctor lorem non justo. Nam lacus libero, pretium at, lobortis vitae, ultricies et, tellus. Donec aliquet, tortor sed accumsan bibendum, erat ligula aliquet magna, vitae ornare odio metus a mi. Morbi ac orci et nisl hendrerit

Disponibilità dei dati

Il materiale è disponibile alla repository online del progetto: <https://github.com/mastroalex/ecm-mmt>.

Riferimenti

- [1] Adele De Ninno et al. “High-throughput label-free characterization of viable, necrotic and apoptotic human lymphoma cells in a coplanar-electrode microfluidic impedance chip”. en. In: *Biosensors and Bioelectronics* 150 (Feb. 2020), p. 111887. ISSN: 09565663. DOI: 10.1016/j.bios.2019.111887. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0956566319309662> (visited on 05/17/2022).

Appendice