

Modelado de Electroporación Celular

Mauricio Alfonso - LSC, FCEyN

Alejandro Soba - CSC-CONICET

Guillermo Marshall - INFIP, CONICET



DEPARTAMENTO
DE COMPUTACION

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales - UBA

Introducción

La electroporación reversible es un método consistente en la aplicación de pulsos eléctricos de alta intensidad a una célula con el objetivo de permeabilizar su membrana creando poros, y así permitir el ingreso de drogas o moléculas de ADN a su interior. Esto permite tratar tumores con menores cantidades de drogas, reduciendo los efectos secundarios.

En este trabajo se simula una célula esférica a la que se le aplica un pulso eléctrico de 20ms de duración a través de dos electrodos, y se estudia el ingreso al interior de la célula de 4 especies iónicas: el ión hidrógeno (H^+), el hidróxido (OH^-), el catión sodio (Na^+) y el cloruro (Cl^-). Para eso se tiene en cuenta el campo eléctrico producido por los electrodos, la generación y evolución de poros en la membrana celular producto de la diferencia de potencial entre el interior y exterior de la célula, y la migración de las especies mencionadas, producto de la diferencia de potencial.

Las simulaciones se realizaron con el método de elementos finitos sobre mallas bidimensionales que representan el dominio sobre un sistema de coordenadas cilíndricas usando elementos cuadrilaterales.

Teoría

Potencial eléctrico

$$\sigma_e \nabla^2 \phi = 0 \quad (1)$$

Se asume que la membrana se carga como un capacitor en paralelo con una resistencia:

$$V_m = V_p(1 - e^{-t/\tau}), \quad (2)$$

$$\text{con } \tau = \alpha C_m \left(\frac{1}{\sigma_i} + \frac{1}{2\sigma_o} \right) \quad (3)$$

Densidad de poros:

$$\frac{\partial N}{\partial t} = \alpha_c e^{(V_m/V_{ep})^2} \left(1 - \frac{N}{N_0 e^{q(V_m/V_{ep})^2}} \right) \quad (4)$$

La densidad depende del ITV en cada región de la célula (no es constante en toda la superficie).

Radio de los poros:

$$\frac{\partial r}{\partial t} = \frac{D}{kT} \left(\frac{V_m^2 F_{max}}{1 + r_h/(r + r_a)} + \frac{4\beta}{r} \left(\frac{r_*}{r} \right)^4 - 2\pi\gamma + 2\pi\sigma_{eff}r \right), \quad (5)$$

$$\text{con } \sigma_{eff} = 2\sigma' - \frac{2\sigma' - \sigma_0}{(1 - A_p/A)^2} \quad (6)$$

Se aplica a cada poro por separado.

Transporte de especies: ecuación de Nernst-Planck

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \nabla \cdot \left(D_i \nabla C_i + D_i z_i \frac{F}{RT} C_i \nabla \phi \right) \quad (7)$$

La conductividad de la membrana se recalcula según el área ocupada por los poros

$$\sigma_e = \sigma_m(1 - p) + \sigma_p p \quad (8)$$

Lo mismo se hace con la difusión:

$$D_{i,e} = D_i(1 - p) + D_p \quad (9)$$

Resultados

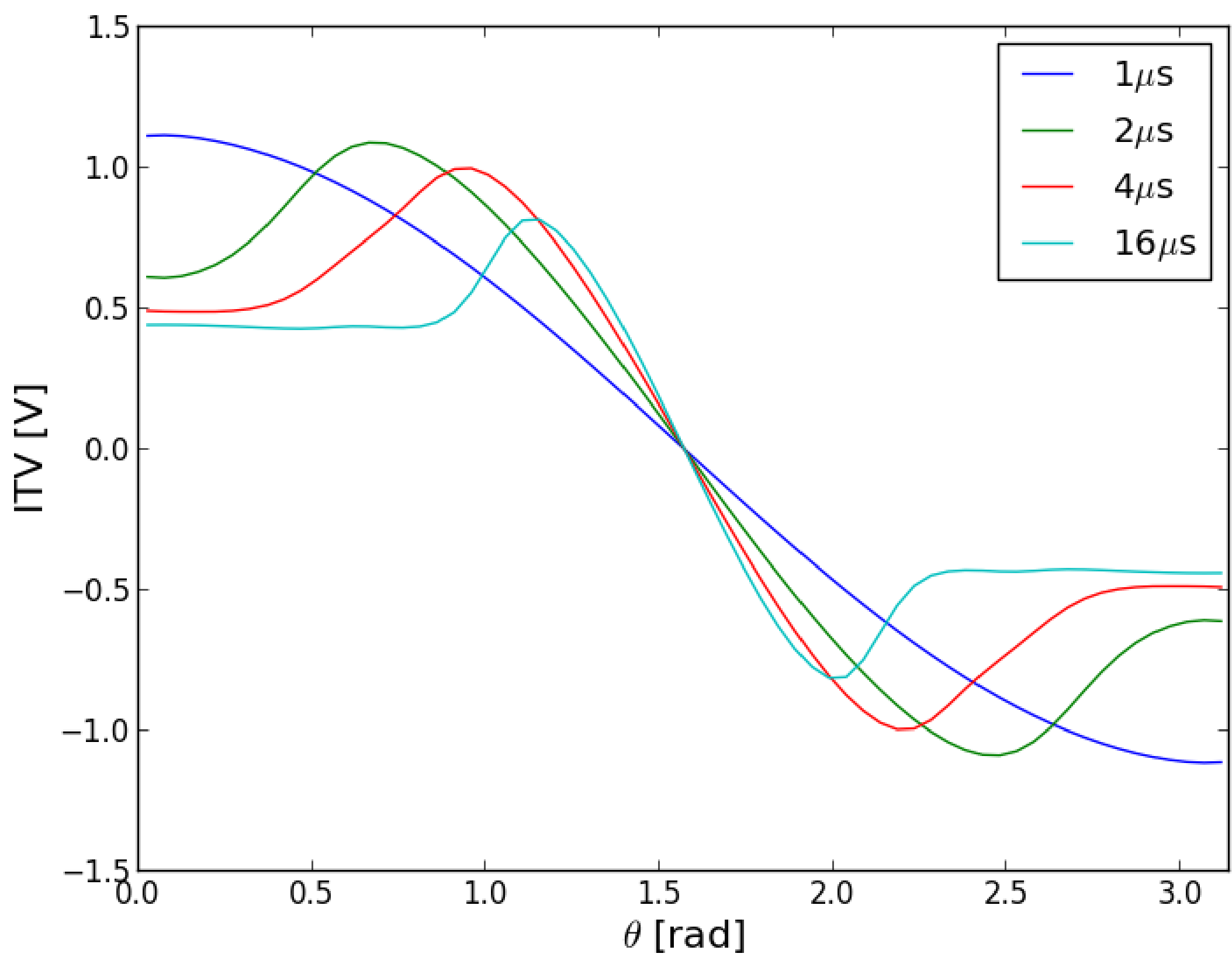


Figura 1: ITV vs. ángulo en distintos instantes para $\alpha = 25\mu\text{m}$ y 40kV m^{-1}

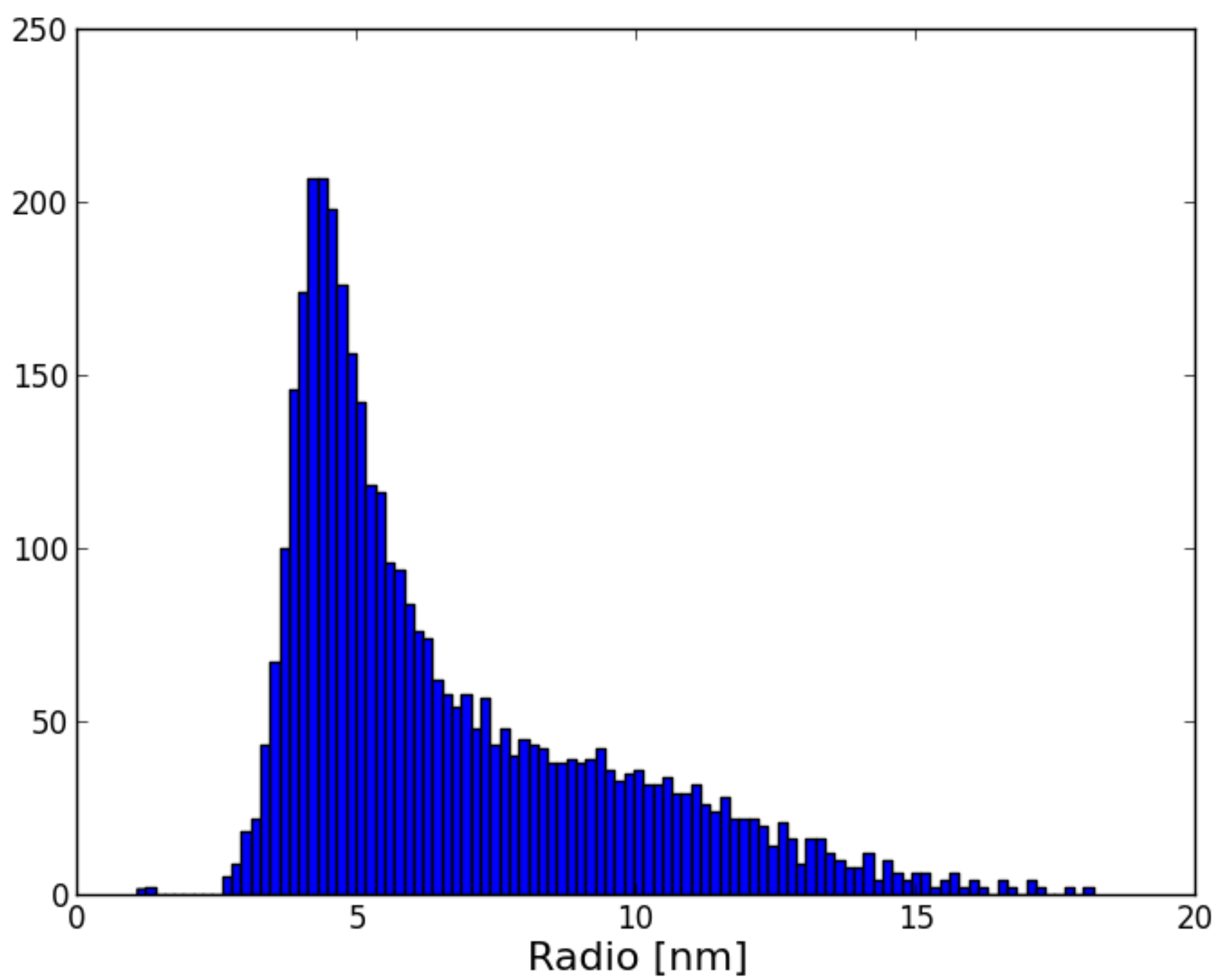


Figura 2: Distribución de poros para $\alpha = 50\mu\text{m}$, 120kV m^{-1} en $t = 5 \mu\text{s}$

Conclusiones

- Se pueden ingresar las especies, pero se necesitan voltajes muy altos, sobre todo para Na^+ y Cl^-
- Los poros generados disminuyen la conductancia de la membrana, disminuyendo el ITV
- El voltaje aplicado influye en la velocidad con la que se crean los poros, pero no aumenta el ITV, siempre que se alcance un valor mínimo
- La mayoría de los poros creados se cierran muy rápidamente; antes de que lleguen las especies, luego no sirven para permeabilizar la membrana