

# Electroporación celular

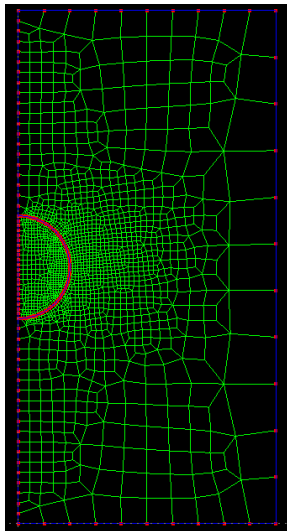
Mauricio Alfonso

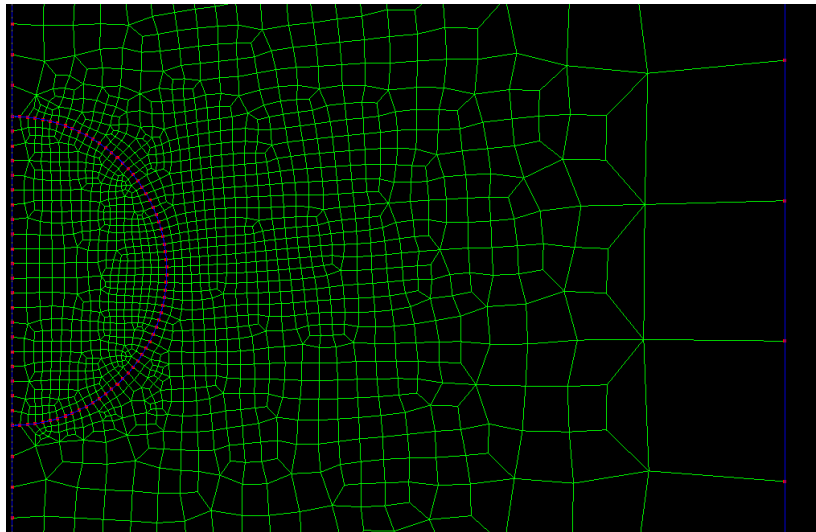
DC - FCEyN - UBA

17 de junio de 2014

- Una célula esférica de entre 10 y 50  $\mu\text{m}$  de radio
- Dos electrodos que generan un pulso de 20 ms de entre 40 y 200  $\text{kV m}^{-1}$
- Se estudia la generación de poros en la membrana celular y el ingreso de  $\text{H}^+$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  a la célula.

- Coordenadas cilíndricas (2D)
- Elementos cuadrilaterales
- Programa AutoMesh2D para generar mallas
- 2 mallas diferentes: una de 1930 elementos y otra de 7439 elementos





Potencial eléctrico:

$$\nabla \sigma_{elem} \cdot (\nabla \phi) = 0$$

Condiciones de borde de Dirichlet en los electrodos y Neumann en los otros bordes.

El potencial transmembrana (ITV) debería aproximarse a:

$$V^\theta = 1,5E \cos(\theta)$$

Capacitancia de la membrana: FALTA ESTO!!!!

Generación de poros (densidad):

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

$N$  es la densidad de poros en un determinado tiempo y posición de la membrana celular,  $\alpha_c$  es el coeficiente de creación de poros,  $V_m$  es el potencial transmembrana,  $V_{ep}$  es el voltaje característico de electroporación,  $N_0$  es la densidad de poros en equilibrio (cuando  $V_m = 0$ ) y  $q$  es una constante igual a  $(r_m/r_*)^2$ , donde  $r_m$  es el radio de mínima energía para  $V_m = 0$  y  $r_*$  es el radio mínimo de los poros.

La densidad depende del ángulo (no es constante en toda la superficie).

Radio de los poros:

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

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

Se aplica a cada poro por separado. Modela como crece el radio de los poros, y como se vuelven a sellar si baja el ITV.

El primer término corresponde a la fuerza eléctrica inducida por el potencial transmembrana, el segundo a la repulsión estérica, el tercero a la tensión de línea que actúa en el perímetro del poro y el cuarto a la tensión superficial de la célula.



Donde  $r$  es el radio de un poro,  $D$  es el coeficiente de difusión para los poros,  $k$  es la constante de Boltzmann,  $T$  la temperatura absoluta,  $V_m$  el potencial transmembrana,  $F_{max}$  la máxima fuerza eléctrica para  $V_m$  de 1V,  $r_h$  y  $r_a$  son constantes usadas para la velocidad de advección,  $\beta$  es la energía de repulsión estérica,  $\gamma$  es la energía del perímetro de los poros, y  $\sigma_{eff}$  es la tensión efectiva de la membrana,  $\sigma'$  es la tensión de la interfase hidrocarburo-agua,  $\sigma_0$  es la tensión de la bicapa sin poros,  $A_p$  es la suma de las áreas de todos los poros en la célula, y  $A$  es el área de la célula.

## Transporte de especies: Nernst-Planck

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

$C_i$  es la concentración de la especie  $i$ ,  $D_i$  el coeficiente de difusión de la especie  $i$ ,  $z_i$  la valencia de la especie  $i$ ,  $F$  la constante de Faraday,  $R$  la constante de los gases y  $T$  la temperatura.

## Implementación

- Métodos de elementos finitos para potencial eléctrico (ecuación de Poisson) y transporte de especies
- Diferencias finitas para generación y evolución de poros
- Implementado en C++
- Librería Eigen para resolver sistemas de ecuaciones
- Descomposiciones Cholesky (para Poisson) y Bi-gradientes conjugados estabilizados (para transporte)
- OpenMP para acelerar llenado de matrices (Poisson) y resolución en transporte

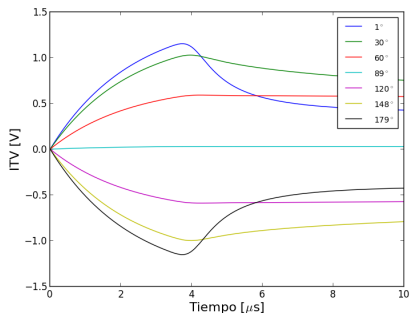


Figura: Para  $\alpha = 25 \mu\text{m}$  y  $40 \text{kV m}^{-1}$

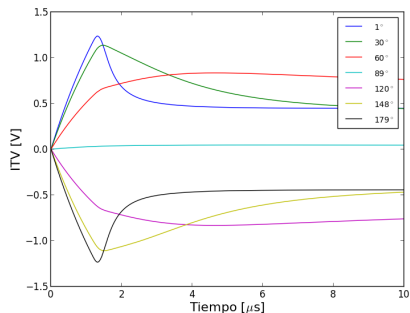


Figura: Para  $\alpha = 25 \mu\text{m}$  y  $80 \text{kV m}^{-1}$

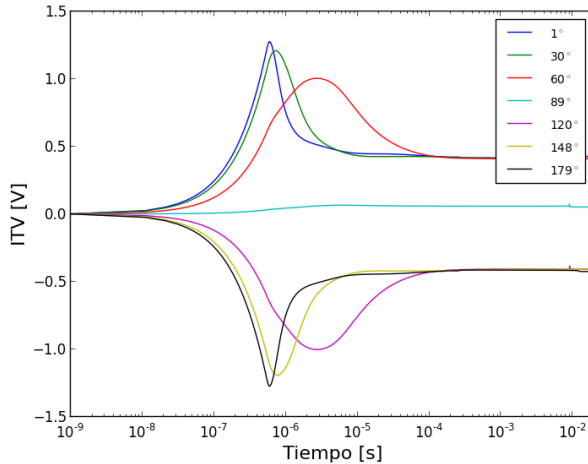


Figura: Pulso entero para para  $\alpha = 25\mu\text{m}$  y  $160\text{kV m}^{-1}$

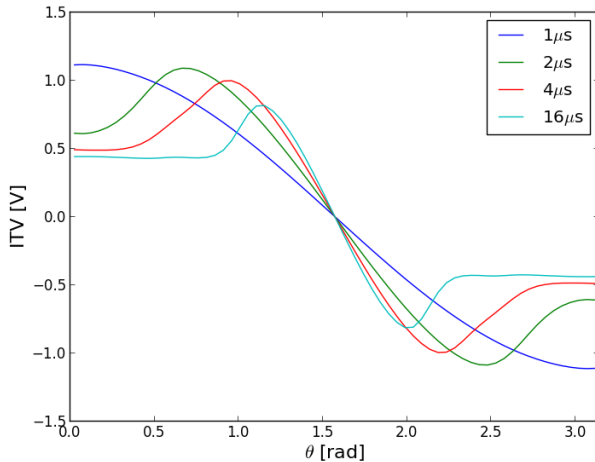


Figura:  $\alpha = 50\mu m$  y  $80kV m^{-1}$

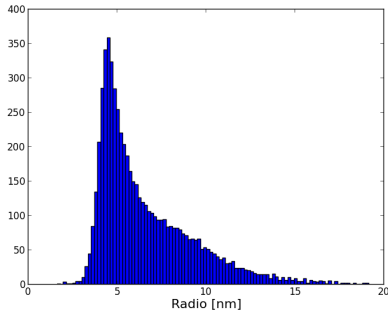


Figura: Para  $\alpha = 50\mu\text{m}$ ,  
 $40\text{kV m}^{-1}$  y  $t = 5 \mu\text{s}$

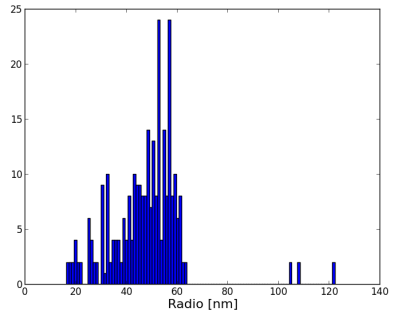


Figura: Para  $\alpha = 50\mu\text{m}$  y  
 $160\text{kV m}^{-1}$  y  $t = 5 \text{ ms}$