

# Electroporación celular

Mauricio Alfonso

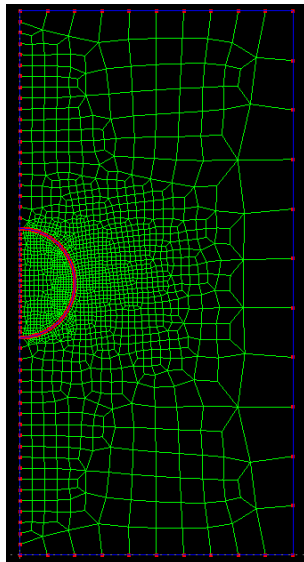
DC - FCEyN - UBA

28 de julio de 2014

## Introducción

- 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
- Mallas chicas de  $\sim 1900$  y grandes de  $\sim 7400$  elementos



Potencial eléctrico:

$$\sigma_e \nabla^2 \phi = 0$$

Con  $\phi$  el potencial eléctrico y  $\sigma_e$  la conductividad del material. Condiciones de borde de Dirichlet en los electrodos y Neumann en los otros bordes.

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

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

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

Con  $\alpha$  el radio,  $C_m$  la capacitancia de la membrana y  $\sigma_i$  y  $\sigma_o$  las conductividades interna y externa.

Densidad de poros:

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

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

$N$  es la densidad de poros,  $V_m$  es el ITV,  $\alpha_c$ ,  $V_{ep}$ ,  $N_0$  y  $q$  constantes.

Radio de los poros:

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

Se aplica a cada poro por separado.

$r$  es el radio de un poro,  $D$  es el coeficiente de difusión para los poros,  $V_m$  el ITV,  $k$  es la constante de Boltzmann,  $T$  la temperatura,  $F_{max}$ ,  $r_h$ ,  $r_a$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  constantes, y  $\sigma_{eff}$  es la tensión efectiva:

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

con  $\sigma'$  y  $\sigma_0$  constantes,  $A_p$  es la suma de las áreas de todos los poros en la célula, y  $A$  es el área de la célula.

Transporte de especies: ecuación de Nernst-Planck

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

donde  $C_i$ ,  $D_i$  y  $z_i$  son la concentración, la difusión y la valencia de la especie  $i$ , para  $i$  alguna de las especies mencionadas ( $\text{H}^+$ ,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ).

$F$  y  $R$  son las constantes de Faraday y de los gases y  $T$  la temperatura.

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

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

donde  $p$  es la proporción ocupada por poros de una zona esférica de la membrana.  $\sigma_m$  y  $\sigma_p$  son las conductividades de la membrana sin poros y del líquido que llena el poro

Lo mismo se hace con la difusión:

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

$D_m$  y  $D_p$  son las conductividades de la membrana sin poros y del líquido que llena el poro



## 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

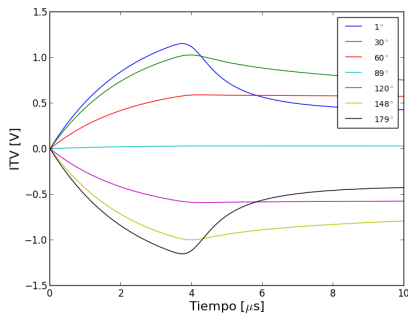


Figura: Para  $\alpha = 25 \mu\text{m}$  y  $40 \text{kV m}^{-1}$

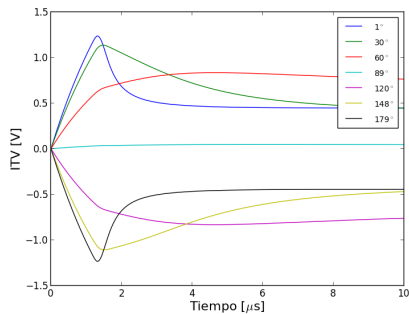


Figura: Para  $\alpha = 25 \mu\text{m}$  y  $80 \text{kV m}^{-1}$

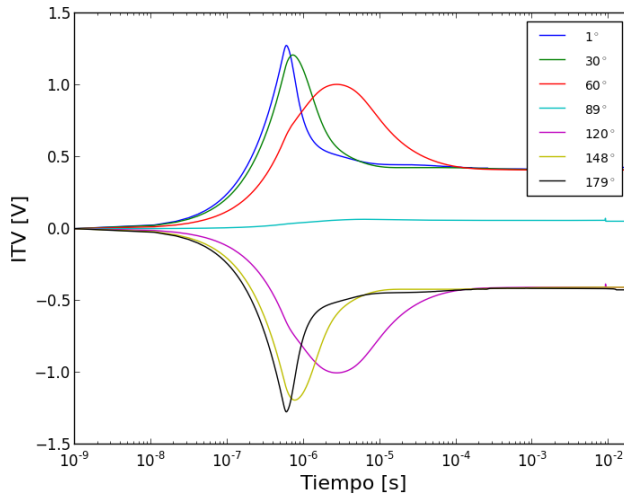


Figura: Pulso entero para para  $\alpha = 25\mu\text{m}$  y  $160\text{kV m}^{-1}$

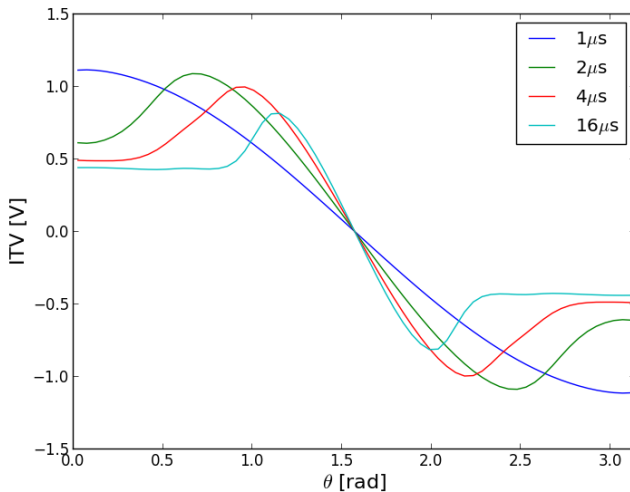


Figura:  $\alpha = 50\mu\text{m}$  y  $80\text{kV m}^{-1}$

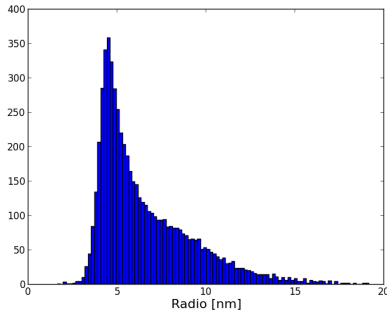


Figura: Para  $\alpha = 50\mu\text{m}$ ,  
 $40\text{kV m}^{-1}$  y  $t = 5 \mu\text{s}$

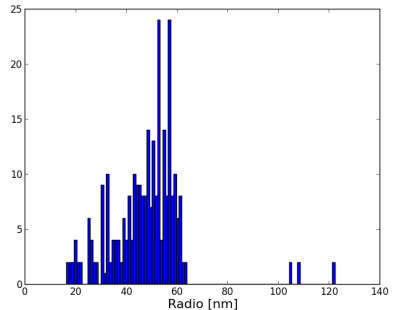


Figura: Para  $\alpha = 50\mu\text{m}$  y  
 $160\text{kV m}^{-1}$  y  $t = 5 \text{ ms}$

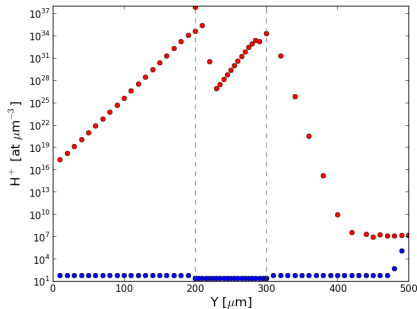


Figura:  $H^+$  para  $\alpha = 25\mu\text{m}$ ,  
 $160\text{kV m}^{-1}$

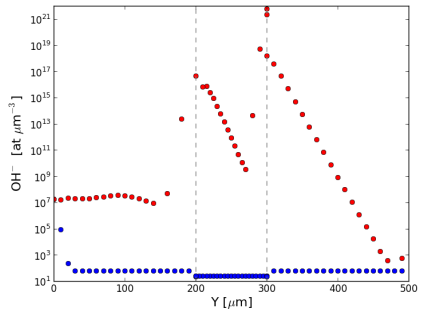


Figura:  $OH^-$  para  $\alpha = 25\mu\text{m}$ ,  
 $160\text{kV m}^{-1}$

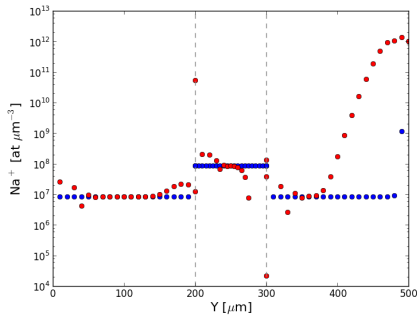


Figura:  $\text{Na}^+$  para  $\alpha = 25 \mu\text{m}$ ,  
 $160 \text{ kV m}^{-1}$

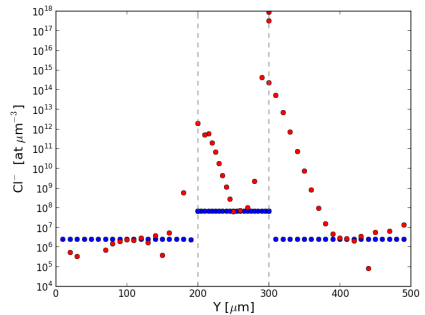


Figura:  $\text{Cl}^-$  para  $\alpha = 25 \mu\text{m}$ ,  
 $160 \text{ kV m}^{-1}$

## Conclusiones

- Se pueden ingresar las especies, pero se necesitan voltajes muy altos, sobre todo para  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$
- 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



## Pendiente

- Hacer coincidir el la llegada de las especies a la célula con la generación de poros, con más pulsos o pulsos de diferente duración
- Acoplar mejor el cálculo de la capacitancia con el del potencial eléctrico