

Artigo

Interação de Campos Elétricos de Alta Intensidade com Membranas Biológicas: Eletroporação e Electrodeformação

de Eismann, A. I.;* de Alencastro, R. B.

Rev. Virtual Quim., 2010, 2 (4), 262-270. Data de publicação na Web: 26 de janeiro de 2011

<http://www.uff.br/rvq>

Interaction of High Intensity Electric Fields with Biological Membranes: Electroporation and Electrodeformation

Abstract: Electric fields of high intensity acts mainly on the lipidic component of biological membranes, producing electrodeformation, dielectroforesis, electroporation, membrane fusion and membrane rupture. Electroporation refers to pore formation on biological membranes, and it has been widely studied, mainly due to its applications on medicine and in biotechnology. Pore formation occurs when a critical electrical potential is reached, which alters physicochemical properties of biological membranes, such as membrane conductivity and membrane permeability, which can be restored once the pulse is finished. Electrodeformation can be described as being responsible for the electrical tension induced on cell membranes by an external electric field. In this paper we will review briefly the current literature, focusing mainly on pore formation.

Keywords: biological membranes, electroporation, electrodeformation, electric fields.

Resumo

Os campos elétricos de alta intensidade interagem principalmente com o componente lipídico das membranas biológicas provocando eletrodeformação, dielectroforesis, eletroporação, fusão e quebra de membranas. A eletroporação ou formação de poros transientes na membrana tem sido muito estudada para aplicações importantes na biotecnologia e na medicina. Ela ocorre quando um potencial elétrico crítico é atingido pela membrana, o que altera propriedades físico-químicas tais como o aumento da condutividade e da permeação da membrana, que podem ser reversíveis uma vez finalizado o pulso. Por outro lado, a eletrodeformação pode ser descrita como sendo a causa da tensão elétrica produzida nas membranas. Neste trabalho, abordamos a interação de campos elétricos externos com membranas biológicas, com ênfase na formação de poros na membrana e, também, descrevemos brevemente o fenômeno da eletrodeformação.

Palavras-chave: membranas biológicas, eletroporação, eletrodeformação, campos elétricos.

* Universidad Nacional de San Martín (UNSAM), Escuela de Ciencia y Tecnología, Campus Miguelete, Martín de Irigoyen Nº 3100(1650), San Martín, Buenos Aires, Argentina.

✉ alejandraeismann@gmail.com

DOI: [10.5935/1984-6835.20100024](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20100024)

Interação de Campos Elétricos de Alta Intensidade com Membranas Biológicas: Eletroporação e Eletrodeformação

Alejandra I. de Eismann^{a,*}, Ricardo Bicca de Alencastro^b

^a Universidad Nacional de San Martín (UNSAM), Escuela de Ciencia y Tecnología, Campus Miguelete, Martín de Irigoyen Nº 3100(1650), San Martín, Buenos Aires, Argentina.

^b Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Instituto de Química, Centro de Tecnologia Bloco A, sala 609 Ilha do Fundão, Rio de Janeiro. 21941-590, RJ, Brasil.

*alejandraeismann@gmail.com

Recebido em 26 de janeiro de 2011. Aceito para publicação em 26 de janeiro de 2011

1. Introdução
2. Aspectos gerais da interação de campos elétricos com as membranas biológicas
3. Eletroporação de membranas: potencial crítico, condutância transmembranar e permeação de moléculas
4. Dinâmica da formação de poros
5. Modelos de formação de poros
6. Distribuição assimétrica de poros nas membranas de células e vesículas
7. Formação de micelas
8. Deformação de vesículas
 - 8.1. Campos AC
 - 8.2. Campos DC
9. Conclusões

1. Introdução

O efeito de campos elétricos sobre membranas biológicas tem sido estudado por mais de 50 anos. No final dos anos sessenta, descobriu-se que a aplicação de campos elétricos na forma de pulsos de frações de segundos e alta intensidade (superiores a 100 V/cm) aumentam bruscamente a condutância de membranas biológicas e a permeação de moléculas, porém, quando o pulso termina, as condições normais das membranas podem se restabelecer. Este efeito chamou a atenção geral por suas potenciais aplicações em medicina e em biotecnologia.¹⁻³

O aumento brusco da condutância e da permeabilidade das membranas biológicas e posterior restabelecimento é conhecido como eletroporação ou eletropermeação. A eletroporação leva à formação de poros como consequência da interação do campo elétrico com os lipídeos da membrana. A formação de poros foi experimentalmente comprovada e descrita por modelos matemáticos e físicos, e por simulações computacionais de dinâmica molecular.⁴⁻⁶

Além da formação de poros e do aumento da permeabilidade das membranas biológicas, outras alterações macroscópicas foram observadas, dentre elas, a rotação e alinhamento de células, ou vesículas, com a direção do campo elétrico, di eletroforese (movimento de células em um campo elétrico até uns

dos pólos em uma matriz sólida), deformação de vesículas, ou de células, perda de fosfolípidos das membranas, fusão celular, rompimento das membranas e perda da viabilidade celular.⁶

No princípio, os efeitos mencionados eram considerados como consequência da quebra do dielétrico da membrana, de forma reversível ou não. Atualmente, os pesquisadores preferem chamar o efeito de eletroporação ou eletropermeação. Discute-se, por exemplo, se o conceito de quebra do dielétrico no nível da membrana poderia ser utilizado para descrever as alterações bruscas e repentinas da condutância transmembranar observadas, mas o conceito de quebra do dielétrico é comumente utilizado para descrever a ionização das moléculas que compõem o dielétrico. Como para ionizar as moléculas da membrana é necessária energia superior à utilizada nos experimentos de eletroporação, o uso do termo "quebra do dielétrico" seria inadequado.^{1,5}

Na maior parte dos experimentos descritos na literatura, aplica-se um campo elétrico externo em uma célula, em uma vesícula artificial, em uma bicamada lipídica reta, ou em uma suspensão das duas primeiras, e mede-se a condutância da membrana ou a permeação de algum metabolito por ela. Em muitos trabalhos, utilizam-se técnicas de microscopia, em geral microscopia eletrônica e de fluorescência.^{5,6}

Segundo *Pliquett et.al., 2007*, a maior parte dos experimentos em que se aplicam campos elétricos nas membranas são do seguinte tipo:⁶

- Medida da resposta elétrica da membrana, isto é, voltagem e corrente transmembranar, em função do tempo.
- Medida do número de moléculas, seu tamanho e geometria que permeiam as células, bem como a carga elétrica tomada pelas células, em função de pulsos de campo elétrico e em função de sua posição relativa aos eletrodos externos aplicados.
- Medida da recuperação das células e membranas após o término do pulso.
- Observações em microscópios ópticos, eletrônicos e de fluorescência (para esses últimos, se utilizam sondas fluorescentes sensíveis à voltagem).

Os campos elétricos utilizados nesses experimentos podem ser unipolares ou multipolares, conforme sejam aplicados em uma ou mais direções. Em geral, utiliza-se pulsos de corrente contínua (DC) nos quais se varia a intensidade, a duração e o

número de pulsos de campo elétrico aplicados, mas, também, utiliza-se campos de corrente alternada (AC), nos quais as variáveis são a intensidade e a frequência do campo.⁶⁻⁸

2. Aspectos gerais da interação de campos elétricos com as membranas biológicas

A resposta de uma membrana frente a um campo elétrico externo aplicado inclui processos dinâmicos e físicos em diferentes escalas de tempo. Os íons se acumulam na parte interna e na parte externa de uma célula ou vesícula, e entre os pólos da membrana segundo a direção do campo elétrico aplicado, alterando as propriedades elétricas da membrana e dos meios separados pela mesma. O tempo da polarização da membrana, induzida pelo rearranjo das cargas, pode ser calculado pela equação de Maxwell-Wagner (para uma vesícula esférica devido a sua simplicidade matemática).^{7,8,9}

$$t_{\text{MW}} = \frac{(\epsilon_{\text{in}} + 2\epsilon_{\text{ex}})}{(\lambda_{\text{in}} + 2\lambda_{\text{ex}})}$$

Equação 1. Equação de Maxwell- Wagner para o tempo de polarização da membrana. Em que ϵ_{in} , ϵ_{ex} são as constantes dielétricas e λ_{in} , λ_{ex} , as condutividades dos meios internos e externos, respectivamente.

Além disso, a membrana pode ser considerada como um dielétrico perfeito, impermeável aos íons (só até valores limite de intensidades de campo elétrico). Nesse caso, a acumulação de cargas com o tempo pode ser descrita pela equação de um capacitor. Cada membrana tem capacitância e constante de carga, τ , características (equação 2).³ Geralmente, a constante de carga (τ_{carga}) do capacitor é maior do que o tempo de polarização de Maxwell Wagner (t_{MW}) mostrado anteriormente.^{7,9}

$$\tau_{\text{carga}} = RC_m \left[\frac{1}{\lambda_{\text{in}}} + \frac{1}{2\lambda_{\text{ex}}} \right]$$

Equação 2. Constante de carga da membrana. Em que C_m , R , λ_{in} , λ_{ex} são a capacitância da membrana, sua resistência e as condutividades dos meios interno e externo, respectivamente.

A capacitância das membranas lipídicas fluidas é da ordem de 1 mF/cm². Para o caso limite de soluções livres de sais (condutividades de alguns poucos mS/cm²) e vesículas de 15 µm, a constante de carga será de 415 µseg. Ela diminuirá no caso de condutividades externas e internas maiores (por exemplo, em uma solução 5 mM de NaCl, a membrana terá um valor 50 vezes menor e para a mesma vesícula na concentração 200 mM de sal, a constante de carga será 0,5 µseg).^{7,9}

A consequência da acumulação diferencial de cargas devido à aplicação de um campo elétrico externo é a indução de um potencial transmembranar (ψ_i), que se soma ao potencial transmembranar de repouso. No caso de uma vesícula ou célula de geometria esférica, o potencial transmembranar gerado pode ser descrito pela equação 3, conhecida como equação de Laplace (Ver figura 1). Cabe ressaltar que devido ao ângulo θ , o potencial transmembranar induzido será heterogêneo em torno da célula ou vesícula, sendo máximo nos pólos (quando $\theta = 0$ e $\theta = 180^\circ$).^{3,5,7}

$$\psi_i = f r g(\lambda) E \cos\theta \left(1 - e^{-t/\tau_{carga}} \right)$$

Equação 3. Equação de Laplace. Potencial transmembranar induzido (ψ_i) por um campo elétrico externo.³ Sendo r o raio da célula, E o campo elétrico externo aplicado; t o tempo transcorrido imediatamente após a aplicação do campo; $\lambda_m, \lambda_o, \lambda_i$ as condutividades da membrana, do meio externo e do meio interno, respectivamente; e f , conhecido como “Fator f ”, uma constante que depende do raio e das condutividades do meio interno, externo e da membrana³

A equação de Laplace (equação 3) pode ser simplificada quando é possível supor as seguintes condições na configuração experimental:

- A membrana é um dielétrico. Portanto, a condutividade da mesma (λ_m) será nula, e o “fator f ” será 3/2.
- O tempo, t , é maior do que o tempo de carga da membrana. Nesse caso, a exponencial é aproximadamente igual a 1.

Com as simplificações feitas, a equação de Laplace mostrada na equação 3 reduz-se à expressão:

$$\psi_i = \frac{3}{2} r \cos\theta$$

Equação 4. Forma simplificada da equação de Laplace (equação 3).³

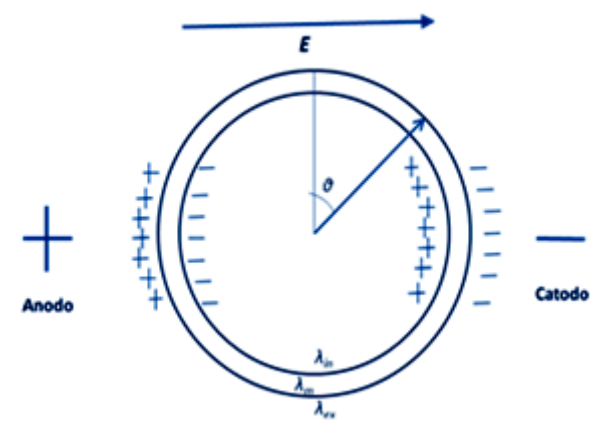


Figura 1. Esquema de uma célula ou vesícula esférica, sob um campo elétrico externo E (variáveis da equação 3).

Por outro lado, o fenômeno de eletroporação pode ser visto como a tensão elétrica que exerce o campo elétrico sobre a membrana. O potencial transmembranar induzirá uma tensão conhecida como vetor de tensão elétrica de Maxwell, segundo a equação 5.^{7,9}

$$\sigma_{ei} = \psi_i^2 \epsilon \epsilon_0 \left(\frac{h}{2 h_e^2} \right)$$

Equação 5. Vetor de tensão elétrica de Maxwell. Em que ϵ é a constante dielétrica da solução em água; ϵ_0 é a permissividade no vácuo; h é a espessura total da bicamada (cerca de 4 nm); h_e é a espessura do dielétrico.

A tensão elétrica induzida soma-se à tensão normal da vesícula e a tensão total não pode exceder a tensão de ruptura da membrana, também chamada tensão de quebra da membrana. Para membranas lipídicas, essa tensão é de 5 a 10 din/cm e se correlaciona com um potencial transmembranar, que é crítico para a eletroporação, da ordem de 1 V.⁷

3. Eletroporação de membranas: potencial crítico, condutância transmembranar e permeação de moléculas

A formação de poros na membrana, ou eletroporação, pode ser obtida com pulsos curtos de campos elétricos de alta intensidade de corrente contínua (DC) ou com campos elétricos débeis, de corrente alternada (AC). O efeito é consequência das interações desses campos com os lipídeos da membrana e provoca um aumento brusco da condutância e da permeabilidade da membrana.⁵

A eletroporação se produz quando o potencial transmembranar excede um valor limite (chamado potencial crítico). Experimentalmente, observa-se que, ultrapassado o potencial crítico, o potencial transmembranar induzido continua crescendo com o aumento do campo elétrico externo aplicado, mas com uma taxa menor do que a descrita pela equação de Laplace (equações 3 e 4). Além disso, o potencial transmembranar induzido atinge um valor máximo (superior ao potencial crítico) que não é mais afetado pelo aumento da voltagem externa aplicada.^{3,5}

O valor do potencial crítico induzido para cada membrana varia segundo a duração e a quantidade de pulsos aplicados, ou segundo a frequência utilizada. A otimização desses valores, permite obter um potencial crítico mínimo, que pode ser chamado de potencial crítico real, que é o menor valor do potencial, para cada membrana, no qual ocorre a eletroporação.¹⁰

A queda do potencial transmembranar induzido além do potencial crítico se correlaciona com o aumento da condutância transmembranar e, em consequência, com o afastamento do comportamento da membrana como capacitor (equação 2).^{6,10} Esse comportamento do potencial transmembranar induzido pode ser aproximado pela redução do valor do “fator f ”.³

Além do aumento da condutância transmembranar, pode-se medir o aumento da permeabilidade de algum metabólito em particular. Uma vez atingido o potencial transmembranar crítico, qualquer aumento posterior do potencial não influirá a eficiência de permeação, só a área total permeada, segundo a equação 6.^{4,11}

$$A_{perm} = \frac{1}{2} A_{total} \left(1 - \frac{E_p}{E} \right)$$

Equação 6. Área permeada total da membrana. Em que A_{total} é a área total da membrana; E é a intensidade do campo elétrico aplicado e E_p é o valor crítico do campo elétrico no qual a eletroporação é obtida

Uma vez atingido o potencial crítico, a eficiência de permeação mencionada no parágrafo anterior, dependerá da duração e quantidade de pulsos ou frequência do campo elétrico externo aplicado, segundo a equação 7.¹¹

$$\chi(E, N, T) = c N T, c = cte$$

Equação 7. Eficiência da permeação. Em que T e N são a duração e a quantidade de pulsos aplicados e c é a intensidade do campo elétrico.

4. Dinâmica da formação de poros

Um dos primeiros trabalhos que mostram imagens dos poros formados em membranas pela aplicação de um campo elétrico externo de alta intensidade é o de Chang e seu grupo, em 1990. Eles fotografaram poros induzidos na membrana de eritrócitos, utilizando microscopia eletrônica. Eles conseguiram fotografar a membrana após 40 ms da aplicação de pulsos (100 Hz) de um campo elétrico de 4-5 kV/cm de amplitude de 300 microssegundos. Na realidade, eles observaram evaginações na membrana parecidas com vulcões, que seriam os poros ou os pontos em que ocorreu a eletroporação.⁴

Segundo esse trabalho, a formação do poro poderia ser dividida em três etapas:

- Nos primeiros milissegundos depois da aplicação do pulso, os poros se criariam e expandiriam rapidamente. Eles se abririam nos primeiros milissegundos, permitindo a passagem de íons e de pequenos eletrólitos, o que produziria a súbita alteração da condutância transmembranar observada.
- Até alguns segundos, os poros maiores, de 20 a 120 nm de diâmetro, ficariam estáveis e os menores continuariam a se expandir. Eles

observaram poros putativos desses tamanhos até 10 segundos após o término do pulso. Através dessas estruturas passariam moléculas como ADN e hemoglobina, mantidas estáveis por interações com o citoesqueleto celular.

Por fim, os poros diminuiriam até desaparecer. Os poros menores (no limite de resolução da técnica por eles usada) poderiam resistir por alguns minutos.

5. Modelos de formação de poros

Na literatura são encontrados modelos matemáticos, físico-químicos e simulações moleculares que descrevem a eletroporação. Uns dos primeiros trabalhos que descrevem a formação do poro em termos físicos é o de Sugar e seu grupo, em 1988.¹² Devido à complexidade matemática, os primeiros modelos de poros consideraram poros cilíndricos com bordas bem definidas. Esses modelos, segundo *Weaver et al. 2001*, são “crus” e “inadequados”.⁵

O trabalho de Sugar utiliza um modelo estocástico de formação do poro, baseado na formação de clusters de dois fosfolípidos ao redor dele. Os clusters seriam formados pelo desordenamento causado pela interação do campo elétrico externo com os dipolos dos fosfolípidos da membrana. A interação do campo elétrico com esses dipolos induziria neles uma rotação de 90 graus, a posição mais estável. A rotação seria possível porque as cabeças hidrofílicas dos fosfolípidos levariam com elas moléculas de água o que, por sua vez, induziria a rotação dos “clusters” vizinhos.¹²

Modelos posteriores dão mais informações sobre a dinâmica do poro, com base em dados adquiridos por métodos eletro-ópticos e de medidas de condutividade. Segundo esses trabalhos, existiriam dois tipos de poro, um hidrofílico e outro hidrofóbico (ver figura 2). O poro hidrofóbico seria um estado intermediário que poderia aparecer espontaneamente na bicamada lipídica por flutuações de temperatura. Ele só seria energeticamente favorável para raios de poro muito pequenos e estaria rodeado das cadeias hidrofóbicas dos fosfolípidos.¹⁴ Já o poro hidrofílico seria o responsável do aumento brusco da condutância da membrana.⁵

Quando o raio do poro hidrofóbico excedesse um raio crítico r^* , o poro hidrofóbico passaria ao estado de poro hidrofílico. Nesse caso, os fosfolípidos formadores do poro hidrofóbico girariam, com a sua cabeça polar indo para o interior do poro. A criação

do poro hidrofílico seria favorecida pela aplicação de um campo elétrico externo, porque o potencial transmembranar induzido reduziria a energia de ativação necessária para a rotação dos fosfolípidos.⁵ A rotação dos fosfolípidos foi efetivamente observada por medidas de luz de uma sonda inserida na bicamada lipídica por Neumann e seu grupo em 1996.¹⁴

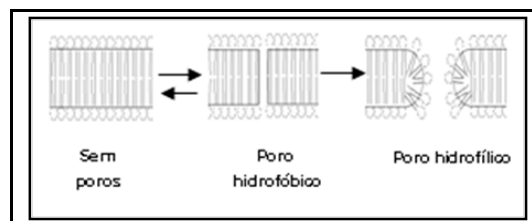


Figura 2. Esquema da dinâmica da formação de um poro numa bicamada lipídica

6. Distribuição assimétrica de poros nas membranas de células e vesículas

O comportamento da condutância é diferente no anodo e no catodo. Por exemplo, quando são aplicados pulsos de um campo elétrico em uma célula ou vesícula com dois eletrodos externos (ver figura 1), o lado da célula próximo ao catodo se hipopolariza enquanto o anodo se hiperpolariza. Também foi observado que no anodo (hiperpolarizado) de uma vesícula formam-se poros menores e em maior número do que do lado catódico. Pelos poros maiores do catodo passam moléculas de maior tamanho do que pelos poros menores do anodo. Aliás, o anodo é eletroporado antes do catodo.^{15,16}

7. Formação de micelas

Os modelos que correlacionam as alterações macroscópicas observadas nas membranas biológicas (isto é, o aumento da condutância e da permeabilidade) podem ser aplicados para campos de até 5 KV/cm. Em vesículas artificiais com carga negativa se observaram outras alterações, como o desprendimento de vesículas menores e o enriquecimento do anodo com as vesículas formadas.^{6,15}

Uma hipótese é que em vesículas artificiais, além da formação de poros também ocorre o desprendimento de micelas, formando vesículas

menores. O desprendimento de micelas seria favorecido pela redução da permissividade do meio e pelo enfraquecimento das interações iônicas entre os fosfolípidos sob a ação de um campo elétrico externo.⁶ O trabalho de *Pliquett et. al 2007*, mostra o desprendimento de micelas por simulações computacionais de dinâmica molecular a partir de vesículas artificiais com carga negativa.⁶

8. Deformação de vesículas

A deformação de vesículas ou células geralmente é estudada por diferentes técnicas de microscopia. As vesículas ou células expostas a campos elétricos AC são mais fáceis de estudar porque os poros são mais estáveis (em geral, têm a duração do campo elétrico aplicado). Os pulsos de campos elétricos de alta intensidade DC produzem alterações menos permanentes, mais difíceis de documentar e, por isso, são menos estudadas.^{7,9}

8.1. Campos AC

As vesículas esféricas expostas a campos alternados geralmente adquirem forma elipsoidal, frequentemente devido à tensão elétrica (equação 5) que o campo exerce sobre a membrana. Essa tensão provocaria o estiramento das ondulações da membrana dependendo de sua rigidez. A tensão provocada na membrana por um campo elétrico externo, em função do estiramento da mesma pode ser calculada pela equação 8.^{7,9}

$$\sigma = \frac{9}{8} \varepsilon \varepsilon_0 E^2 \left[(c_1 + c_2)_{polo} - (c_1 + c_2)_{equador} \right]^{-1}$$

Equação 8. Tensão de estiramento da membrana devido à aplicação de um campo elétrico AC. Em que ε e ε_0 são a constante dielétrica e a permissividade ao vácuo, respectivamente; c_1 e c_2 são as principais curvaturas da membrana (calculadas a partir das visualizações ao microscópio).

A tensão imposta pelo um campo AC geralmente é baixa, inferior a 0,1 din/cm. O tipo e grau de deformação são caracterizados pela frequência e intensidade do campo, assim como pelas condutividades do meio interno e externo. As

geometrias adotadas pelas vesículas esféricas podem ser elipsoides alongados no eixo paralelo ou perpendicular à direção do campo elétrico aplicado. Por exemplo, no trabalho de *Dimova et. al. 2007*, descreve-se como variam as geometrias de uma vesícula em uma faixa de frequências de 10^2 a 10^7 Hertz, para condutividades do meio interno maiores e menores do que as condutividades do meio externo.^{7,9}

Em geral, quando a condutividade do meio interno é maior que a do meio externo, observam-se elipsoides alongados no eixo paralelo à direção do campo em frequências menores e, esferas em frequências maiores. Por outro lado, quando a condutividade do meio interno da vesícula é menor do que a do meio externo, observam-se elipsoides alongados no eixo paralelo à direção do campo, em frequências baixas; elipsoides alongados no eixo perpendicular à direção do campo em frequências intermédias e esferas em frequências mais altas (ver a figura 3). Aliás, quando as condutividades interna e externa são da mesma ordem de grandeza, coexistem as duas geometrias, alongadas no eixo paralelo e perpendicular à direção do campo.^{7,9}

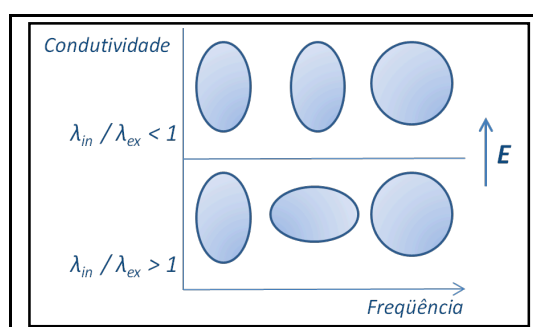


Figura 3. Esquema das formas adotadas por vesículas artificiais em relação à frequência e condutividade (adaptado de¹⁷)

8.2. Campos DC

Como vimos, os pulsos de campos constantes e pequenos induzem deformações rápidas, o que dificulta a resolução na aquisição de imagens. No trabalho de *Dimova et. al., 2007*, chegou-se a uma resolução de aquisição de imagens de 1 para cada 33 μ seg. Como observado no caso de campos AC, foram encontradas as estruturas de ambos os elipsoides já descritos, dependendo da relação de condutividades do meio interno e do meio externo. Observou-se, também, maior grau de deformação porque a

intensidade do campo DC utilizada foi maior do que a utilizada no campo AC. Observou-se, também, a formação de poros nos pólos das vesículas das estruturas mais alongadas.

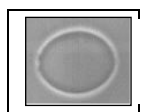


Figura 4. Foto de uma vesícula artificial tirada durante um pulso de um campo elétrico de alta intensidade. Podem ser observados poros nos pólos da mesma¹⁷

Além disso, eles observaram que, na presença de nanopartículas de metais no meio externo, as vesículas adotam geometrias cilíndricas, cujo estreitamento ou alongação com a direção do campo elétrico aplicado varia com a concentração das nanopartículas. Esses resultados foram semelhantes aos obtidos na presença de NaCl no meio, em substituição às nanopartículas.⁹

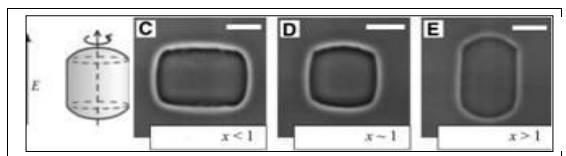


Figura 5. Foto de uma vesícula artificial sob influência de um pulso de campo DC de alta intensidade e nanopartículas de metais.¹⁸

9. Conclusões

A eletroporação é um tema bem descrito na literatura, com muitos estudos sobre sua fenomenologia e sobre suas aplicações, principalmente no campo da medicina e da biotecnologia. Em resumo, pode-se dizer que um campo elétrico externo aplicado em um meio contendo células ou vesículas interage com elas, polarizando de forma heterogênea a membrana. Aparecerá uma tensão elétrica na membrana, que pode ser descrita pela equação de Maxwell-Wagner, e se induzirá um potencial transmembranar que pode ser descrito pela equação de Laplace. Dependendo do valor do potencial transmembranar (ou da tensão) atingida, será observada a formação de poros transientes na membrana. A formação de poros

transientes pode explicar o aumento da condutância transmembranar e o aumento da permeabilidade, durante a aplicação do campo, e o restabelecimento dessas propriedades ao término da aplicação do campo. Dependendo do potencial aplicado sobre vesículas, também se observará uma perda parcial de componentes da membrana.

Além da eletroporação, são observados outros fenômenos quando da aplicação de campos elétricos de alta intensidade sobre membranas biológicas, tais como: a fusão, dielectroforeses, deformação e quebra das membranas. Em geral, esses efeitos podem ser explicados pelos mesmos princípios físico-químicos usados para a eletroporação. O grau de deformação de vesículas pode ser utilizado para medir a rigidez das membranas. Dependendo das condutividades dos meios internos e externos, a vesícula será alongada ou estreitada no plano equatorial em relação à direção do campo elétrico aplicado. A concentração de sais ou nanopartículas também afetará a geometria da vesícula, que pode adotar geometrias cilíndricas.

Referências Bibliográficas

- ¹ Benz, R.; Beckers, F.; Zimmermann, U. J. *Membr. Biol.* **1979**, *48*, 181. [CrossRef]
- ² Sukhorukov V. L.; Mussauer, H., Zimmermann U. J. *Membr. Biol.* **1998**, *163*, 235. [CrossRef]
- ³ Grosse, C.; Schwan, H. P. *Biophys. J.* **1992**, *62*, 1632. [PubMed]
- ⁴ Chang, D. C.; Reese, T. S. *Biophys. J.* **1990**, *58*, 1. [PubMed]
- ⁵ Weaver, J. C; Chizmadzhev, Yu. A. *Bioelectrochem. Bioenerg.* **1996**, *41*, 135. [CrossRef]
- ⁶ Pliquett, U.; Joshi, R. P.; Sridhara, V.; Schoenbach, K. H. *Bioelectrochem.* **2007**, *70*, 275. [CrossRef]
- ⁷ Dimova, R.; Riske, K. A.; Aranda, S.; Bezlyepkina, N.; Knorr, R. L.; Lipowsky, R. *Soft Matter* **2007**, *3*, 817. [CrossRef]
- ⁸ Teissie, J.; Golzio, M.; Rols, M. P. *Biochim. Biophys. Acta General Subjects* **2005**, *1724*, 270. [PubMed]
- ⁹ Dimova, R.; Bezlyepkina, N.; Jordo, M. D.; Knorr, R. L.; Riske, K. A.; Staykova, M.; Vlahovska, P. M.; Yamamoto, T.; Yang, P.; Lipowsky, R. *Soft Matter* **2009**, *5*, 3201. [CrossRef]
- ¹⁰ Rols, M. P.; Teissie, J. *Biophys. J.* **1990**, *58*, 1089. [PubMed]

- ¹¹ Teissié, J.; Escoffre, J. M.; Rols M. P.; Golzio, M. *Radiol. Oncol.* **2008**, *42*, 196. [CrossRef]
- ¹² Sugar, I. P.; Neumann, E. *Biophys. Chem.* **1984**, *19*, 211, 225. [CrossRef]
- ¹³ Vlahovska, P. M; Gracia R. S.; Aranda-Espinoza S.; Dimova, R. *Biophys. J.* **2009**, *96*, 4789 [PubMed]
- ¹⁴ Neumann, E.; Kakorin, S. *Cp. Col. InterF. Sci.* **1996**, *1*, 790. [CrossRef]
- ¹⁵ Ephrem, T.; Astumian, R. D., Friauf, W. A., Chock, P. B. *Biophys. J.* **2001**, *81*, 960. [PubMed]
- ¹⁶ Kinoshita Jr, K.; Ashikawa, I; Saita, N; Yoshimura H; Itoh, H; Nagayama, K; Ikegami, A. *Biophys. J.* **1988**, *53*, 1015. [PubMed]
- ¹⁷ Sítio da Thayer School Engeneerie at Dartmouth. Disponível em http://engineering.dartmouth.edu/~petia_vlahovska/research.html. Acesso em 18 de janeiro 2011.
- ¹⁸ Sítio da página de inicio da revista *Soft Matter*, RSC editora. Disponível em <http://www.rsc.org/Publishing/journals/sm/article.asp?Type=Issue&Journalcode=SM&Issue=17&SubYear=2009&Volume=5&Page=0&GA=on>. Acesso em 18 de janeiro 2011.