

УДК 577.37

В. Б. Аракелян, А. С. Оганесян, член-корреспондент НАН Армении
С. С. Оганесян

О кинетике гипотонического гемолиза эритроцитов

(Представлено 7/IX 1993)

В работе (1) теоретически исследован осмотический лизис липидных везикул. Показано, что лизис обусловлен появлением и ростом гидрофильных пор в мембране. Рассчитано критическое растяжение мембраны, при котором возникает пора. Появление поры приводит к уменьшению натяжения. При достаточно больших растяжениях мембраны образование квазиравновесной поры становится возможным. Осмотический лизис везикул реализуется в том случае, если, начиная с некоторого значения радиуса поры, его рост становится энергетически выгодным. Анализ поведения поры можно проводить исходя из выражения для изменения свободной энергии $\Delta\Phi$ растянутой мембраны при появлении на ней гидрофильной поры радиуса r (1) (рис. 1)

$$\Delta\Phi = \Gamma \cdot \frac{(\Delta S - \pi r^2)^2}{S_0} + 2\pi\gamma r, \quad (1)$$

где ΔS — начальное растяжение мембраны, S_0 — площадь нерастянутой мембраны, Γ — коэффициент упругости, γ — линейное натяжение кромки поры. Из (1) видно, что если ΔS мало, то появление поры энергетически не выгодно, так как в этом случае с ростом r будет монотонно увеличиваться $\Delta\Phi$. Если же ΔS превышает критическое значение, то рост поры становится энергетически выгодным. Это обстоятельство показано на рис. 1. Из него видно также, что на мембране существует квазиравновесная пора радиуса r_0 , поскольку дальнейший рост поры связан с увеличением $\Delta\Phi$. Важной особенностью кривой, изображенной на рисунке, является то, что квазиравновесная пора может «залечиваться», при этом пора должна преодолеть энергетический барьер W_0 . Образование квазиравновесной поры связано с преодолением барьера W_0 . В работе (1) проанализированы различные режимы осмотического лизиса липидных везикул. Показано, что если осмотический поток воды через мембрану, направленный внутрь везикулы, меньше, чем раствор, выбрасываемый из везикулы через пору, то наиболее вероятным является пульсирующий режим осмотического лизиса везикул. Так как при этом выбрасывается из везикулы 5% внутреннего раствора, то после «залечивания» поры концентрация осмотически активного ве-

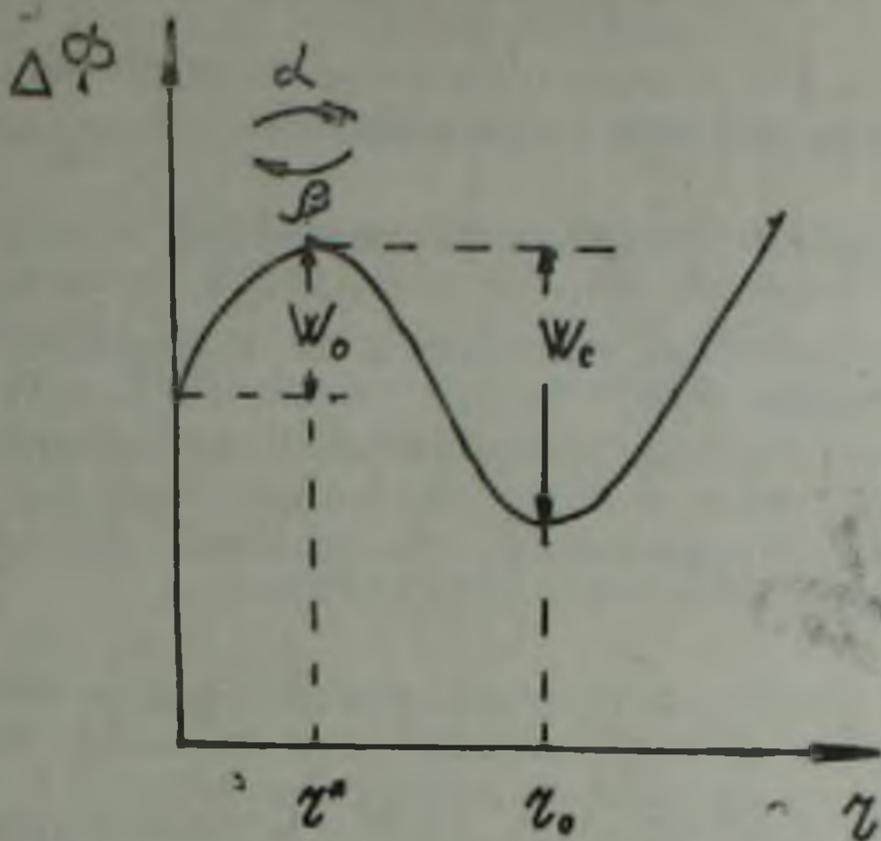


Рис. 1. Зависимость свободной энергии мембраны эритроцита от радиуса поры. r^* —критический радиус поры

щества (ОАВ) в везикуле остается все еще достаточно большой и появляется осмотический поток воды, направленный внутрь везикулы. Везикула набухает и на растянутой мембране снова возникает квазиравновесная пора. Этот цикл повторяется много раз до тех пор, пока оставшиеся в везикуле ОАВ могут обеспечить необходимое критическое растяжение мембраны.

Основываясь на результатах работы (1), проанализируем начальный этап гипотонического гемолиза эритроцитов в пульсирующем режиме. Мерой гемолиза служит выход гемоглобина из эритроцитов. Экспериментально кинетику выхода гемоглобина из эритроцитов наблюдают в суспензии эритроцитов (2,3), а также на одиночном эритроците (4). Рассмотрим кинетику разрушения одиночного эритроцита. Формально можно представить, что эритроцит находится в двух состояниях: состоянии 1, соответствующем тому, что на мембране эритроцита нет пор, и состоянии 2, когда на мембране эритроцита имеется квазиравновесная пора. Количество вышедшего из эритроцита гемоглобина будет пропорционально времени, в течение которого эритроцит будет находиться в состоянии 2. Переходы между этими состояниями происходят случайным образом. Формализованная таким образом задача представляет из себя типичный марковский процесс в двухуровневой системе и допускает полный стохастический анализ этого процесса стандартным способом (5). Если обозначить вероятности состояний 1, через $P_1(t)$, а 2 через $P_2(t)$, то их изменения со временем описываются уравнениями:

$$\begin{aligned} \frac{dP_1}{dt} &= -\alpha P_1 - \beta P_2; \\ \frac{dP_2}{dt} &= \alpha P_1 - \beta P_2, \end{aligned} \quad (3)$$

где α и β —константы скоростей перехода из состояния 1 в 2 и из 2 в 1 соответственно. Если принять, что в начальный момент система находилась в состоянии 1, то имеем следующие начальные условия

$$P_1(0)=1, P_2(0)=0 \quad (4)$$

Уравнения (2) и (3) с начальными условиями (4) легко решаются. Интересующее нас решение $P_2(t)$ имеет вид

$$P_2(t) = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} (1 - \exp(-(\alpha + \beta)t)). \quad (5)$$

Очевидно, что количество вышедшего из эритроцита гемоглобина будет пропорционально $P_2(t)$. Таким образом реализуется экспоненциальная кинетика гемолиза эритроцитов. Если кинетика гемолиза эритроцита регистрируется в виде некоторого сигнала $I(t)$ (например интенсивность светопропускания), то согласно (5) временная зависимость будет иметь вид

$$I(t) = I_{\infty} (1 - \exp(-(\alpha + \beta)t)), \quad (6)$$

где I_{∞} —величина сигнала при $t \rightarrow \infty$. Сопоставление теоретической кривой с экспериментальной (рис. 2) показывает, что экспоненциаль-

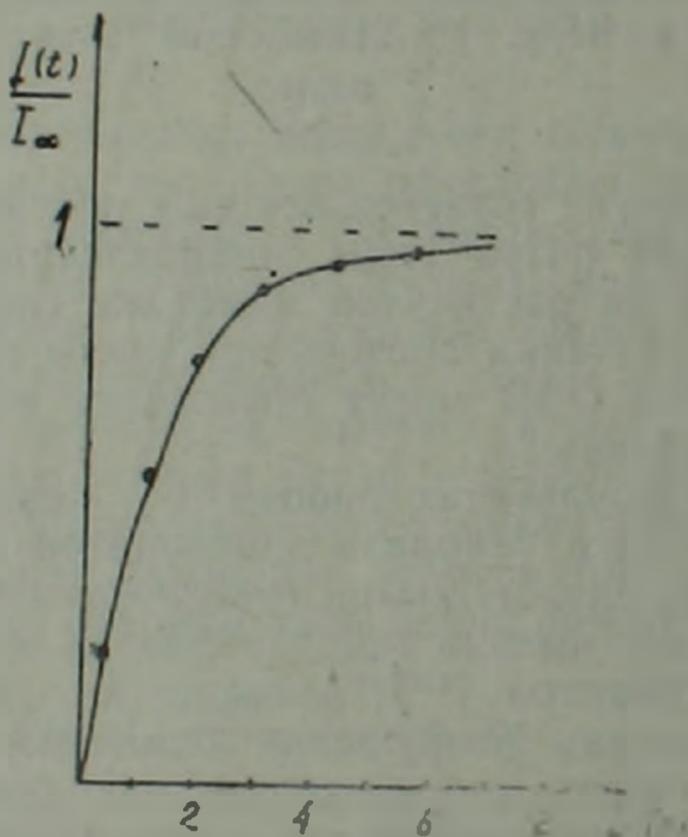


Рис. 2. Кинетика гемолиза эритроцитов. Сплошная линия—эксперимент ($t=37^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=7,4$, наружный раствор— $0,35\%$ NaCl). Точки построены по уравнению (6) (при $\alpha + \beta = 0,09 \text{ c}^{-1}$)

ная кинетика гемолиза—точки на рис. 2, построенные по теоретической формуле (6), достаточно точно ложатся на экспериментальную кривую. Это обстоятельство может служить основанием считать, что «быстрый» осмотический гемолиз эритроцитов реализуется в пульсирующем режиме.

Таким образом кинетика пульсирующего гемолиза эритроцитов имеет экспоненциальный вид, что хорошо подтверждается экспериментально и расширяет объем информации при исследовании кинетики гемолиза в условиях патологии.

Հայաստանի ԳԱԱ բոլորակից անդամ Վ. Բ. ԱՌԱՔԵԼՅԱՆ, Ա. ՈՒ ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ,
Ս. Ս. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ

Էրիթրոցիտների հիպոտոնիկ հեմոլիզի կինետիկայի մասին

Առաջարկված է արյան կարմիր գնդիկների էրիթրոցիտների թաղանթի հիպոտոնիկ քայքայման ֆիզիկական բնույթի փուլային պատկերացում: Առաջին փուլը՝ գծային, էքսպոնենցիալ կախումի ձևով, իսկ երկրորդը՝ ինքնաբերաբար ընթացող: Փորձնական ճանապարհով հաստատվել է տեսական կորերի իրականությունը:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՅՈՒՅՈՒՆ

¹ М. М. Козлов, В. С. Маркин, Биологические мембраны, т. 1, № 1, с. 74—89 (1984). ² А. Г. Агамалян, С. С. Оганесян, Косм. биол. и авиакосм. медицина, № 5, с. 60—62, 1983. ³ А. Katchalsky, O. Kedem, С. Klibansky, et al., in: Flow properties of blood and other biological systems, N. Y., Pergamon Press., 1984. ⁴ R. P. Rand, Biophys J., v. 4, p. 303—316 (1964). ⁵ В. И. Тихонов, М. А. Миронов, Марковские процессы. Советское радио, М., 1977.