

BIOFIZIKA MALARIJE

avtor: Marko Jagodič

mentor: red. prof. dr. Milan Brumen



POVZETEK

Parazit *Plasmodium falciparum*, ki pri človeku povzroča malarijo, je tekom evolucije razvil učinkovit način, kako preživeti in se razmnožiti v človekovi krvi. Okuženim eritrocitom se poveča prepustnost membrane, kar povzroči večji pretok ionov K^+ in Na^+ . Osmozni prehod vode bi v teh razmerah povečal prostornino celice do takšne mere, da bi le-ta počila. To bi se zgodilo prej kot v 48 urah, toliko namreč traja parazitov eritrocitni razmnoževalni cikel, in parazit bi propadel. *Plasmodium falciparum* rešuje težavo tako, da prebavlja celično tekočino v prekomernih količinah in s tem uravnava prostornino gostiteljske celice.

Osrednji cilj seminarja je kvalitativno razložiti regulacijo in spreminjanje prostornine eritrocita tekom parazitovne invazije. Velik del je namenjen izpeljavi enačbe za osmozni tlak, v dveh krajših poglavjih pa sta na kratko opisana razvojni krog parazita in zgradba eritrocita.

februar 2004

Kazalo

Kazalo	2
1. Uvod.....	3
2. Razvojni krog parazita	3
3. Eritrocit	4
4. Entropija, kemijski potencial in osmozni tlak.....	5
4.1. Entropija.....	5
4.2. Kemijski potencial	6
4.2.1. Entropijski prispevek	6
4.2.2. Prispevek zaradi tlaka	7
4.3. Osmozni tlak	8
5. Okužen eritrocit	10
6. Zaključek.....	11
Viri	12

1. Uvod

Malaria je ena izmed človeku najdlje poznanih boleznin in ga spremlja že od njegovih začetkov. Nekateri menijo, da je bila pomemben dejavnik, ki je vplival na propad antičnih imperijev. Ljudje so ji pripisovali različne vzroke in med drugim je veljalo, da jo povzročajo škodljivi hlapi močvirij (it. mal' aria »slab zrak«). A že konec 19. stoletja je bilo znano, da malarijo povzroča parazit plazmodij, ki ga na človeka prenaša samica komarja mrzličarja. Danes, ko je v razvitem svetu ta bolezen praktično iztrebljena, pa je v državah Afrike, Azije in Južne Amerike malaria še vedno eden izmed najbolj zaskrbljujočih zdravstvenih problemov, saj vsako leto umre več kot milijon in pol ljudi. Strokovnjaki iz vsega sveta se trudijo razumeti delovanje parazita, v upanju, da bi odkrili učinkovitejša zdravila in prav najnovejše raziskave prinašajo s seboj osupljiva spoznanja, kako prefinjeno strategijo je parazit razvil tekom svoje trideset milijonov let dolge zgodovine.

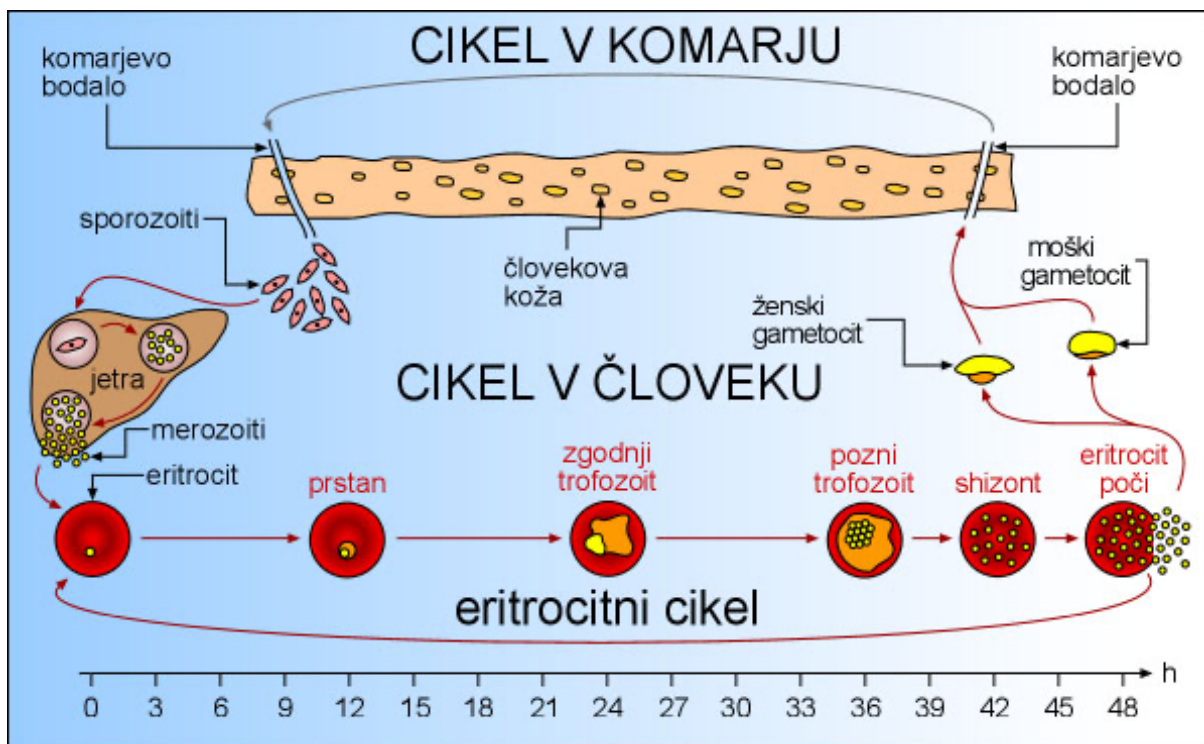
Regulacijo prostornine in prehajanje snovi skozi membrano eritrocita opisujejo zahtevni matematični modeli. S seminarjem sem skušal predstaviti te zapletene procese na enostaven način, z upoštevanjem le najbolj bistvenih dejavnikov. Za zadovoljiv kvalitativni opis procesov, ki potekajo v času invazije plazmodija, potrebujemo enačbo za osmozni tlak, ki jo iz temeljev izpeljem v 4. poglavju. Prav tako moramo poznati razvojni krog parazita in zgradbo eritrocita. Namenjena sta jima 2. in 3. poglavje. Z izpeljano enačbo ter poznavanjem prepustnosti za posamezne snovi in intenzivnosti plazmodijevega prebavljanja hemoglobina [1], razložim v 5. poglavju prehajanje vode skozi membrano okuženega eritrocita in spreminjanje njegove prostornine.

2. Razvojni krog parazita

Izmed preko sto vrst parazita plazmodija so samo štiri, ki pri človeku povzročajo malarijo [2]. Najtežjo obliko, imenovano *falciparum malaria*, povzroča parazit *Plasmodium falciparum*. Tako kot ostale vrste plazmodijev, se v komarju razmnožuje spolno, v človeku pa nespolno. Komar s sesanjem krvi okuženega človeka vsrka gametocite, ki se naselijo v njegovem črevesju. S spolnim razmnoževanjem nastane na tisoče sporozoitov, ki potujejo v komarjeve slinavke, od tam pa s sesanjem krvi ponovno v človeka.

Prva postaja v človeku so jetra (slika 1), kjer nastane iz vsakega sporozoita približno štirideset tisoč merozoitov. Jetrne celice pri tem počijo in merozoiti preidejo v kri. Naselijo se v rdečih krvnih celicah - eritrocitih, kjer požirajo hemoglobin, ki ga potrebujejo za svojo rast. Prvo fazo eritrocitnega cikla imenujemo »prstan«, saj nastane v merozoitu vakuola, ki potisne jedro na stran in parazit dobi videz prstana. Z večanjem preide parazit v ameboidno obliko. Tej fazi pravimo trofozoit in traja približno 12 ur. Jedro parazita se nato razdeli na več merozoitov. Tako preide celica preko poznega trofozoita v shizont, zadnjo fazo preden eritrocit poče. Do hemolize, tako imenujemo pojav, ko celica poče, pride približno 48 ur po okužbi eritrocita. V okoliško plazmo se sprostijo merozoiti, ki nato napadejo druge eritrocite.

Raziskave so pokazale [1], da parazit požre in prebavi približno 70% hemoglobina gostujoče celice, za svojo rast pa porabi le 16% aminokislin, ki ob prebavi hemoglobina nastanejo. Presežek aminokislin se izloči iz celice v okoliško plazmo. Kaj je torej vzrok temu prekomernemu prebavljanju hemoglobina? Presenetljivo je, da je prav to za parazit življenjskega pomena, saj mu omogoči, da se lahko razmnoži. Na tak način parazit namreč vzdržuje prostornino gostiteljske celice dovolj dolgo na nivoju, ki je manjši od tistega, pri katerem celica poče. Da bi lahko to bolje razumeli, pogledajmo, kako je eritrocit zgrajen, kako prehajajo snovi skozi njegovo membrano in kakšni so procesi regulacije njegove prostornine. Omenili bomo le procese, ki so bistveni za razumevanje parazitovega delovanja in sprememb v gostiteljski celici. V resnici so razmere veliko bolj zapletene.



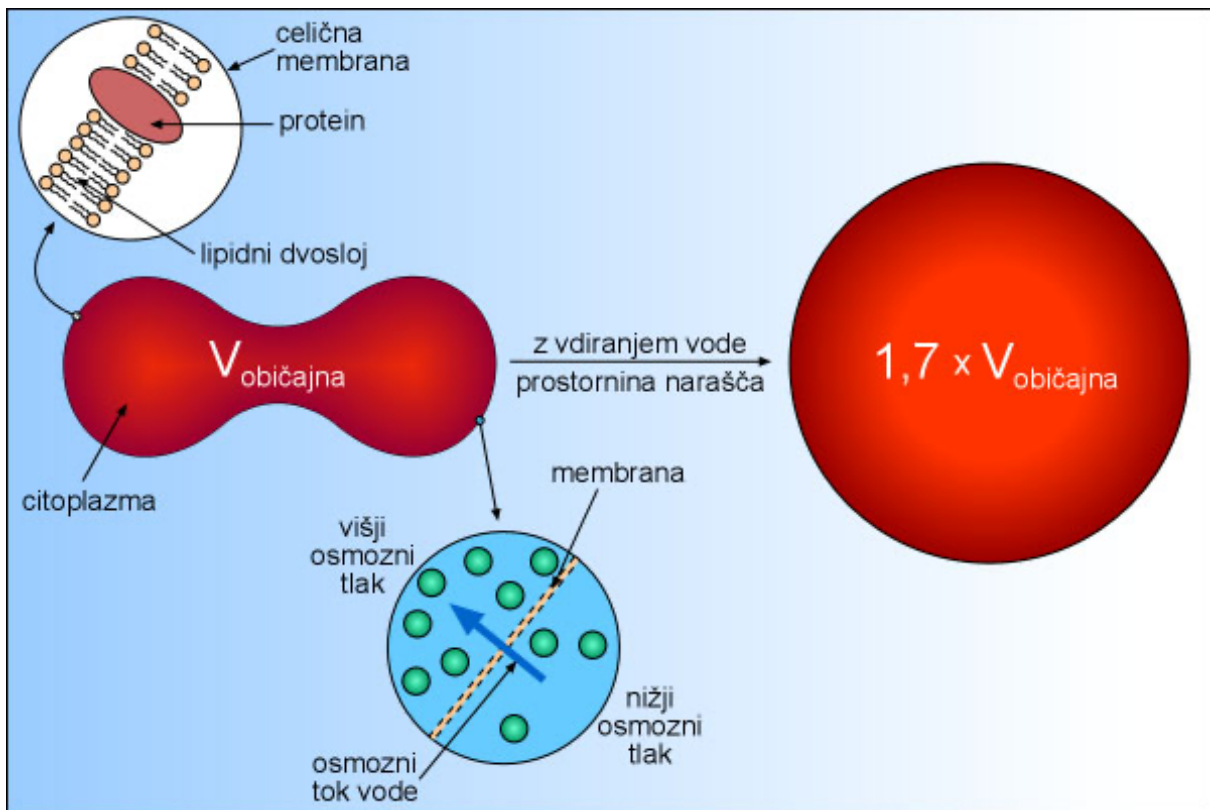
Slika 1: Razvojni krog parazita *Plasmodium falciparum*.

3. Eritrocit

Eritrocit je celica brez jedra in drugih organelov (slika 2). Sestavljata ga membrana in celična tekočina - citoplazma, ki predstavlja praktično vso prostornino celice. Membrana je selektivno prepustna.

Citoplazmo sestavljajo najrazličnejše snovi, vendar so za vzdrževanje konstantne prostornine bistvenega pomena voda, hemoglobin, ter iona kalija (K^+) in natrija (Na^+). Slednjega je v citoplazmi manj kot K^+ , zunaj celice pa je stanje ravno obratno. Najbolj je membrana prepustna za vodo, slabo prepustna je za K^+ in Na^+ , povsem neprepustna pa za hemoglobin. Takšne lastnosti membrane povzročijo pojav, ki mu pravimo osmoza: voda prehaja na tisto stran membrane, kjer je koncentracija neke snovi, ki jo membrana slabo ali pa sploh ne prepušča, večja. Pravimo, da je tam večji osmozni tlak. Ko voda priteka na stran večje koncentracije, se le-ta manjša, dokler se ne vzpostavi ravnotežno stanje. Povečanje koncentracije katere od snovi v celici je lahko torej razlog, da začne v celico vdirati voda.

V normalnih razmerah ima eritrocit obliko zgoraj in spodaj vdrtega diska, njegova prostornina pa znaša približno 60% prostornine, ki bi jo imel, če bi imel obliko krogle. Membrana je neprožna in praktično ne prenese obremenitev. Ko doseže prostornina eritrocita približno 1,7-kratno vrednost običajne prostornine, kar ustreza obliki krogle, eritrocit počni.



Slika 2: Zgradba eritrocita in prehajanje vode skozi celično membrano.

4. Entropija, kemijski potencial in osmozni tlak

Prehajanje snovi skozi membrano je termodinamični pojav. Ugodno je, če pri obravnavi takšnih pojavov opazujemo ravnovesna stanja. Pravimo, da je takrat sistem v termodinamičnem ravnovesju. Pri zapisu pogojev za termodinamično ravnovesje si pomagamo s termodinamičnimi potenciali. To so funkcije, ki enolično določajo ravnovesno stanje in v njem zavzamejo minimalno ali maksimalno vrednost.

Cilj tega poglavja je izpeljati enačbo za osmozni tlak, s katero bomo lahko kvalitativno pojasnili spreminjanje prostornine eritrocita tekom parazitovne invazije. Vpeljali bomo tri termodinamične potenciale, in sicer entropijo, entalpijo in Gibbsovo prosto energijo, z uporabo katerih bomo izpeljali željeno enačbo.

4.1. Entropija

Za lažje razumevanje vzemimo vodno raztopino, v kateri je raztopljen samo en topljenec in predpostavimo, da med molekulami ni interakcijskih sil. Zanima nas število različnih razporeditev sistema (Ω), kar je merilo za entropijo (S).

V pomoč nam bo mrežni model raztopine, v katerem si raztopino poenostavljeno predstavljamo kot mrežo, ki ima v svojih celicah molekule. Število vseh razporeditev sistema poznamo, če poznamo vse možne razporeditve molekul v mrežo, pri čemer ne ločimo med molekulami iste snovi. Če mrežo v mislih razstavimo na vrstice in jih zložimo eno za drugo, dobimo dolgo vrstico, ki ima N_0 celic. Sedaj razporedimo v celice molekule vode, ki jih je N_v . Zlahka ugotovimo, da imamo za prvo molekulo na razpolago N_0 mest, za drugo ($N_0 - 1$) mest, za tretjo ($N_0 - 2$), in tako dalje. Pri zadnji molekuli izbiramo med ($N_0 - N_v + 1$) mesti. Ko so vse molekule vode razporejene, razporedimo še molekule topljenca, ki jih je

$N_t = N_0 - N_v$, kar pa lahko naredimo na en sam način. Vseh možnih razporeditev sistema je torej

$$\Omega = \binom{N_0}{N_v} = \frac{N_0!}{N_v!(N_0 - N_v)!} = \frac{(N_v + N_t)!}{N_v!N_t!}. \quad (1)$$

Sedaj uporabimo Stirlingovo formulo $\ln(N!) = (0,5 + N)\ln N - N - \sqrt{2\pi}$, ki jo lahko za velike N prepišemo v obliko

$$\ln(N!) \approx N \ln N - N. \quad (2)$$

Enačbo (1) logaritmujemo in upoštevamo enačbo (2). S preureditvijo dobimo

$$\ln \Omega = N_v \ln \left(\frac{N_v + N_t}{N_v} \right) + N_t \ln \left(\frac{N_v + N_t}{N_t} \right). \quad (3)$$

Boltzmanova enačba $S = k_B \ln \Omega$ povezuje entropijo in število mikroskopskih razporeditev sistema, pri čemer je k_B Boltzmanova konstanta. Enačbo (3) pomnožimo s k_B in dobimo

$$S = k_B N_v \ln \left(\frac{N_v + N_t}{N_v} \right) + k_B N_t \ln \left(\frac{N_v + N_t}{N_t} \right).$$

Namesto števila delcev raje pišemo število molov (n). Upoštevanje enačb $N = N_A n$ in $N_A = R/k_B$, kjer je N_A Avogadrovo število in R plinska konstanta, nam da

$$S = n_v R \ln \left(\frac{n_v + n_t}{n_v} \right) + n_t R \ln \left(\frac{n_v + n_t}{n_t} \right).$$

Enačbo odvajamo po n_v in dobimo molarno entropijo vode, t.j. entropijo na mol vode,

$$\bar{S}_v = \left(\frac{\partial S}{\partial n_v} \right)_{T,p,n_t} = R \ln \left(\frac{n_v + n_t}{n_v} \right) = -R \ln \left(\frac{n_v}{n_v + n_t} \right). \quad (4)$$

4.2. Kemijski potencial

V tem podpoglavju vpeljemo kemijski potencial vode. V splošnem je odvisen od temperature, tlaka in množine snovi, ki je raztopljena v vodi. Temperatura zunaj in znotraj eritrocita je enaka, zato ne vpliva na kemijski potencial, vpliv tlaka in množine topljenca pa bomo obravnavali ločeno. Slednji je zajet v t.i. entropijskem prispevku.

4.2.1. Entropijski prispevek

Podobno kot smo z enačbo (4) zapisali molarno entropijo, lahko zapišemo molarno entalpijo (\bar{H}) in molarno Gibbsovo prosto energijo (\bar{G}). Za te tri količine veljajo zveze [3]

$$\bar{S}_v = \left(\frac{\partial S}{\partial n_v} \right)_{T,p,n_t}, \quad \bar{H}_v = \left(\frac{\partial H}{\partial n_v} \right)_{T,p,n_t}, \quad \bar{G}_v = \left(\frac{\partial G}{\partial n_v} \right)_{T,p,n_t}. \quad (5)$$

Slednja je definicija kemijskega potenciala (μ). Velja torej

$$\mu_v = \left(\frac{\partial G}{\partial n_v} \right)_{T,p,n_t}. \quad (6)$$

Gibbsovo prosto energijo definiramo kot

$$G = H - TS,$$

kjer je T absolutna temperatura. S pomočjo zvez (5) prepisemo enačbo (6) v obliko

$$\mu_v = \bar{H}_v - T\bar{S}_v.$$

Molarna entalpija vode predstavlja interakcijski prispevek h kemijskemu potencialu, t.j. prispevek zaradi interakcijskih sil med molekulami. Le-ta je enak 0, saj smo na začetku privzeli, da interakcije med molekulami zanemarimo. S členom $(-T\bar{S}_v)$ pa smo zapisali mešalni prispevek, ki je sorazmeren z entropijo in je tako odvisen od množine vode in topljenca. Z upoštevanjem enačbe (4) dobimo, da je entropijski prispevek h kemijskemu potencialu vode enak

$$\mu_v = RT \ln \left(\frac{n_v}{n_v + n_t} \right). \quad (7)$$

4.2.2. Prispevek zaradi tlaka

Poglejmo sedaj, kako vpliva tlak (p) na kemijski potencial vode. Ponovno zapišemo definicijo Gibbsove proste energije $G = H - TS$ in tokrat upoštevamo, da je $H = W_n + pV$, kjer je W_n notranja energija in V prostornina. Zapisani enačbi združimo in zapišemo totalni diferencial

$$dG = dW_n + pdV + Vdp - SdT - TdS.$$

Upoštevamo še, da je sprememba notranje energije ob pogoju konstantne sestave snovi $dW_n = dA + dQ$ in dobimo

$$dG = dA + dQ + pdV + Vdp - SdT - TdS.$$

Delo tlaka je po definiciji $dA = -pdV$, toplota pa je za reverzibilne spremembe $dQ = TdS$. Ob pogoju konstantne temperature ($dT = 0$) dobimo

$$dG = Vdp$$

in dalje

$$\left(\frac{\partial G}{\partial p}\right)_{T,n_i} = V. \quad (8)$$

Iščemo odvisnost kemijskega potenciala vode od tlaka, kar splošno zapišemo

$$\left(\frac{\partial \mu_v}{\partial p}\right)_{T,n_i} = \left(\frac{\partial^2 G}{\partial n_v \partial p}\right)_{T,n_i}. \quad (9)$$

Enačbi (8) in (9) združimo ter upoštevamo, da je $V \approx V_v$, kar da

$$\left(\frac{\partial \mu_v}{\partial p}\right)_{T,n_i} = \left(\frac{\partial V_v}{\partial n_v}\right)_{T,n_i} = \bar{V}_v.$$

\bar{V}_v je molarna prostornina vode. Zapišemo diferencial kemijskega potenciala

$$d\mu_v = \left(\frac{\partial \mu_v}{\partial p_v}\right)_{T,n_i} dp = \bar{V}_v dp$$

in ga integriramo. Dobimo

$$\mu_{v2} - \mu_{v1} = \bar{V}_v (p_2 - p_1),$$

iz česar vidimo, da je prispevek tlaka h kemijskemu potencialu vode enak

$$\mu_v = \bar{V}_v p. \quad (10)$$

Če temu prištejemo še entropijski prispevek (enačba (7)), dobimo končno zvezo za kemijski potencial vode,

$$\mu_v = \bar{V}_v p + RT \ln\left(\frac{n_v}{n_v + n_t}\right). \quad (11)$$

4.3. Osmozni tlak

Predpostavimo, da imamo stalno množino vode. Iz enačbe (11) sledi, da je kemijski potencial odvisen od tlaka in množine topljenca v vodi, $\mu_v = \mu_v(p, n_t)$. Če tlak povečamo, se kemijski potencial poveča, če povečamo množino topljenca v vodi, se kemijski potencial zmanjša. Oba prispevka je mogoče spreminjati tako, da se kemijski potencial ne spreminja. Zapišemo lahko

$$d\mu_v = \left(\frac{\partial \mu_v}{\partial p}\right)_{n_t} dp + \left(\frac{\partial \mu_v}{\partial n_t}\right)_p dn_t = 0.$$

Odvida izračunamo in vstavimo v enačbo. S preureditvijo dobimo

$$dp = \frac{RT}{\bar{V}_v (n_v + n_t)} dn_t.$$

Enačbo integriramo

$$\int_{\langle p \rangle - \Delta p}^{\langle p \rangle + \Delta p} dp = \frac{RT}{\bar{V}_v} \int_{\langle n_t \rangle - \Delta n_t}^{\langle n_t \rangle + \Delta n_t} \frac{1}{(n_v + n_t)} dn_t$$

in dobimo

$$2\Delta p = \frac{RT}{\bar{V}_v} \ln \left(\frac{n_v + \langle n_t \rangle + \Delta n_t}{n_v + \langle n_t \rangle - \Delta n_t} \right). \quad (12)$$

Z $\langle p \rangle$ in $\langle n_t \rangle$ smo označili poljubni izhodiščni vrednosti tlaka in množine topljenca. Vrednosti se lahko zmanjšata ali povečata za Δp oziroma Δn_t . Zvezdo $\Delta n_t / (n_v + \langle n_t \rangle)$ nadomestimo z x in upoštevamo, da je $\ln((1+x)/(1-x)) = 2(x + x^3/3 + x^5/5 + \dots) \approx 2x$ za male x . Če upoštevamo še $\bar{V}_v = V_v / n_v \approx V / n_v$, se enačba (12) preoblikuje v

$$\Delta p = \frac{RT}{V} \left(\frac{n_v}{n_v + \langle n_t \rangle} \right) \Delta n_t.$$

V $\Delta n_t / V$ prepoznamo spremembo koncentracije topljenca (Δc_t). Podobno prepisemo $\langle n_t \rangle$ v $\langle c_t \rangle V$, kjer je $\langle c_t \rangle$ poljubna izhodiščna koncentracija topljenca, in dobimo

$$\Delta p = RT \Delta c_t \left(\frac{n_v}{n_v + \langle c_t \rangle V} \right).$$

Brez težav ugotovimo, da sta lahko Δc_t in posledično Δp , če je $\langle c_t \rangle = 0$, samo pozitivna. Izraz $RT \Delta c_t$ definiramo kot spremembo osmotskega tlaka ($\Delta \Pi$). Končno lahko zapišemo, da je osmotski tlak

$$\Pi = RT c_t.$$

Membrana eritrocita razmejuje raztopini, ki vsebujeta mnogo različnih topljencev. Omenili smo, da so za vzdrževanje stalne prostornine bistveni hemoglobin, K^+ in Na^+ . Izpeljano enačbo za osmotski tlak vode lahko posplošimo na več topljencev. c_t nadomestimo z vsoto koncentracij posameznih topljencev. Za hemoglobin, K^+ in Na^+ lahko zapišemo enačbo

$$\Pi = RT (c_{Hb} + c_{K^+} + c_{Na^+}). \quad (13)$$

Zahteven časovno odvisni matematični model človeškega eritrocita [1], ki upošteva številne znane faktorje, ki vplivajo na regulacijo prostornine, napoveduje spreminjanje koncentracij hemoglobina, K^+ in Na^+ , kakršno prikazuje slika 3a in slika 3c. Model podpirajo številni eksperimenti. Izpeljana enačba (13) nam omogoča, da kvalitativno opišemo spreminjanje prostornine eritrocita. Poznamo namreč spreminjanje prepustnosti membrane za določene snovi in intenzivnost parazitovega prebavljanja hemoglobina tekom 48-urnega eritrocitnega cikla, iz česar lahko sklepamo na koncentracije teh snovi v določenih fazah. Iz enačbe (13) lahko neposredno razberemo osmozni tlak vode v in zunaj eritrocita, s čimer je enolično določena smer gibanja vode skozi membrano. Le-ta namreč zmeraj vdira v območje z večjim osmotskim tlakom.

5. Okužen eritrocit

Ko parazit vdre v rdečo krvno celico, povzroči v njej dve bistveni spremembi [1]. Prva je večanje prostornine celice zaradi njegove rasti, druga pa večanje prepustnosti membrane za nekatere snovi, med drugim za K^+ in Na^+ .

V prvih 12 urah po okužbi, sta ti spremembi zelo majhni (slika 3a), v fazi zgodnjega trofozoita pa se prepustnosti za K^+ in Na^+ znatno povečata. Parazit pospešeno prebavlja hemoglobin, prebavljeni ostanki pa se izločajo skozi membrano v okoliško plazmo. V tej fazi je membrana bolj prepustna za K^+ kot za Na^+ (razmerje prepustnosti je 2,3) [4]. Izhodni tok ionov K^+ zato prevlada nad vhodnim tokom ionov Na^+ . Parazitovo požiranje hemoglobina predstavlja dodaten izhodni tok, ki skupaj s tokom K^+ povzroči, da se vsota koncentracij $c_{Hb} + c_{K^+} + c_{Na^+}$ zmanjša. Iz enačbe (13) vidimo, da se v celici zmanjša osmozni tlak vode, zaradi česar začne voda iztekati iz celice. Po drugi strani parazit v tej fazi že pospešeno prebavlja hemoglobin in zato raste. Imamo torej dva nasprotujoča si efekta, od katerih pa v tej fazi prevlada prvi: zaznamo rahel upad prostornine gostiteljske celice (slika 3c). To se dogaja približno 24 ur po okužbi eritrocita.

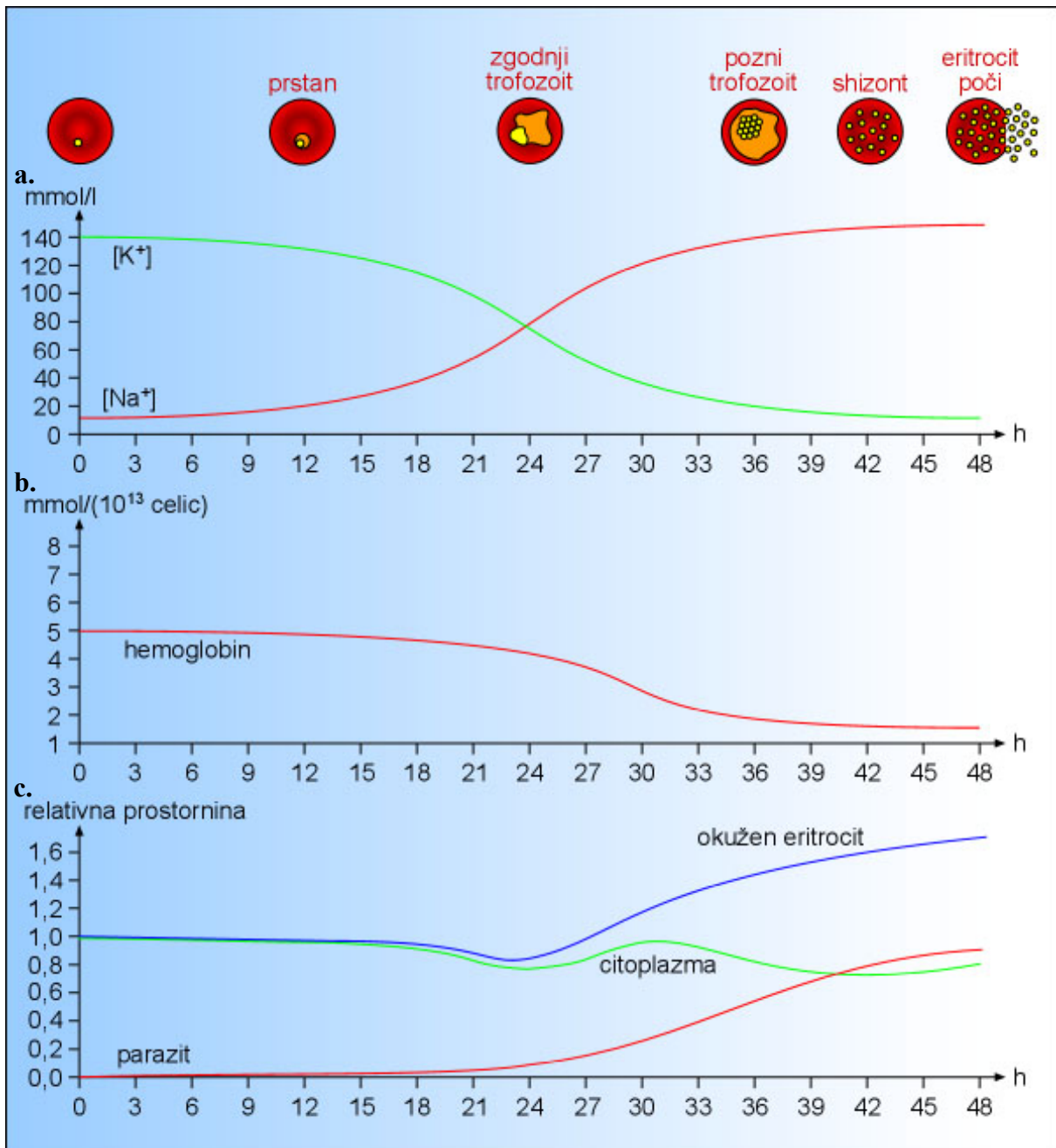
Zaradi iztekanja vode se prostornina citoplazme manjša. Posledično se večja koncentracija topljencev v citoplazmi, saj je obratno sorazmerna s prostornino. Povišanje koncentracije pomeni povišanje osmotskega tlaka, enačba (13). Ker se osmotski tlak zunaj celice ne spreminja, osmotski tlak v celici pa se je povečal, začne voda v tej fazi vdirati v celico. To prispeva k večanju prostornine citoplazme, skupaj z rastjo parazita pa k večanju prostornine celotnega eritrocita.

Koncentraciji K^+ in Na^+ v celici se po 30. uri le še malo razlikujeta od koncentracij v okoliški plazmi, zato tokova teh ionov močno oslabita. Parazit v tem obdobju zelo intenzivno prebavlja citoplazmo. Tako zniža koncentracijo topljencev v celici, in posledično osmotski tlak, do takšne mere, da začne voda v fazi poznega trofozoita ponovno iztekati iz celice. Kljub temu eritrocit raste, saj večanje prostornine parazita prevlada nad izhodnim tokom vode (slika 3c).

V fazi shizonta se prebavljanje citoplazme ponovno upočasni. Parazit raste počasneje, prostornina citoplazme pa se zaradi vhodnega osmotskega toka vode večja. Ta tok je posledica povečane koncentracije topljencev zaradi iztekanje vode iz celice v fazi poznega trofozoita. Približno 48 ur po okužbi eritrocita le-ta počne in vsa celična vsebina, vključno z novo nastalimi merozoiti, se izlije v okoliško plazmo.

Zdi se, kot da parazit previdno načrtuje večanje prostornine gostiteljske celice. Če bi ta prehitro počila, bi bilo to zanj usodno. Prostornina citoplazme je ob hemolizi za približno 20% manjša kot je bila pred okužbo, kar je ravno dovolj, da eritrocit ne počne prehitro. Izkaže se namreč [1], da bi eritrocit, ki bi imel podobno prepustnost membrane in v njem ne bi bilo parazita, počil po približno 44 urah. Z rastočim parazitom v notranjosti, ki pa ne bi požiral

hemoglobina, bi eritrocit počil še prej. V vsakem primeru se razmnoževanje parazita še ne bi zaključilo in parazit bi propadel.



Slika 3: a) Koncentraciji ionov K⁺ in Na⁺, b) količina hemoglobina in c) prostornina eritrocita, citoplazme, ter parazita tekom invazije [1].

6. Zaključek

Spreminjanje prostornine eritrocita tekom okužbe se da kvalitativno pojasniti na enostaven način: s poznavanjem časovnih odvisnosti koncentracij snovi, ki bistveno vplivajo na osmotski tlak v celici, in intenzivnosti parazitovega požiranja citoplazme lahko napovemo kdaj voda vdira v eritrocit in kdaj iz njega izteka. Potrebujemo le enačbo za osmotski tlak.

Viri

- [1] Virgilio L. Lew, Teresa Tiffer, Hagai Ginsburg, *Excess hemoglobin digestion and the osmotic stability of Plasmodium falciparum-infected red blood cells*, *Blood* **101**, 4189-4194 (2003)
- [2] Jernej Logar, *Parazitologija v medicini*, (DZS, Ljubljana, 1999)
- [3] Hans Kuhn, Horst-Dieter Försterling, *Principles of Physical Chemistry*, (John Wiley & Sons, Chichester, 2000)
- [4] Henry M. Staines, J. Clive Ellory, Kiaran Kirk, *Perturbation of pump-leak balance for Na^+ and K^+ in malaria-infected erythrocytes*, *Am. J. Physiol.* **280**, 1576-1587 (2001)
- [5] Milan Brumen, *Ravnovesna porazdelitev vode in ionov prek celične membrane*, *Med. razgl.* **25**, 167-177 (1986)
- [6] Saša Svetina, *Biofizika rdeče krvne celice*, *Obzornik mat. fiz.* **34**, 183-191 (1987)