

CARACTERIZACIÓN DE PÉPTIDOS DE ALTA UNIÓN DE LA PROTEÍNA AMA-1 MEDIANTE LA PROBABILIDAD Y LA ENTROPÍA

HIGH BINDING PEPTIDES CHARACTERIZATION OF AMA-1 PROTEIN THROUGH PROBABILITY AND ENTROPY

Javier Rodríguez¹, Signed Prieto², Pedro Bernal³, Catalina Correa⁴, Luisa Alvarez⁵, Yolanda Soracipa⁶, Fredy López⁷, Sarith Vitery⁸

RESUMEN

La probabilidad y la entropía han sido empleadas para caracterizar física y matemáticamente péptidos de alta unión de proteínas de malaria al eritrocito. Estudios sugieren que la proteína AMA-1 del *Plasmodium Falciparum* se une al eritrocito posiblemente jugando un papel en la infección.

Se efectuó una cuantificación de la frecuencia de aparición de los 20 aminoácidos esenciales en cada una de las posiciones de los péptidos de 20 residuos que constituyen la proteína AMA-1, a partir

de la construcción de un espacio de probabilidad no equiprobable, y se calcularon los valores de probabilidad, sumatoria de probabilidad y entropía para cada una de las secuencias peptídicas.

Se encontró que los valores de probabilidad, sumatoria de probabilidad y entropía para las secuencias que no se unen varían entre los valores asociados al macroestado de no unión, mientras que dichos valores para las secuencias específicas de unión comprobadas experimentalmente se encuentran fuera de dichos rangos, conformando rangos específicos diferenciados asociados al macroestado de unión.

¹ MD. Director Grupo Insight – Clínica del Country. Docente Línea de Profundización e Internado Especial Física y Matemáticas aplicadas a la Medicina – Universidad Militar Nueva Granada.

² Investigadora Grupo Insight. Clínica del Country.

³ Investigadora Grupo Insight. Clínica del Country.

⁴ PSY. Investigadora Grupo Insight. Clínica del Country. Docente Línea de Profundización e Internado Especial: Física y Matemáticas aplicadas a la Medicina – Universidad Militar Nueva Granada.

⁵ PSY. Investigadora Grupo Insight.

⁶ Investigadora Grupo Insight. Clínica del Country.

⁷ Investigador Grupo Insight – Clínica del Country.

⁸ Estudiante Medicina. Internado Especial: Física y Matemáticas Aplicadas a Medicina. Universidad Militar Nueva Granada.

Se diferenciaron secuencias de unión y de no unión con la metodología empleada, acertando en el 100% de los casos estudiados, caracterizando así los péptidos de AMA-1 de una forma objetiva y reproducible, y evidenciando un orden físico-matemático subyacente al fenómeno de unión.

Palabras clave: AMA-1, Probabilidad, Entropía, Unión, Eritrocito.

ABSTRACT

Probability and Entropy have been used to physically and mathematically characterize high binding peptides of Malaria proteins to the erythrocyte. Studies suggest that AMA-1 protein of Plasmodium Falciparum binds to erythrocyte, possibly playing a role in the infection.

It was made a quantification of the frequency of appearance of the 20 essential amino acids in each one of the positions in peptides about 20 residues that form the AMA-1 protein, beginning with the building of a non equiprobable space of probability, and values of probability, probability summation and entropy were calculated for each of the peptide's sequences.

It was found that probability, probability summation and entropy values for the not-binding sequences vary between the values associated to the not-binding macrostate, while those values for the specific experimentally binding sequences are out of that ranges, conforming specific differentiated ranges associated to the binding macrostate.

Binding and not-binding sequences were differentiated with the used methodology, with a 100% success for the studied cases, characterizing the AMA-1 peptides in an objective and reproducible way, and showing a physical-mathematical subjacent order to the binding phenomenon.

Key words: AMA-1, Probability, Entropy, Binding, erythrocyte.

INTRODUCCIÓN

La probabilidad es una medida adimensional usada para cuantificar la posibilidad de ocurrencia de un resultado particular dentro de un número limitado de eventos, el cual se denomina espacio muestral (Laplace, 1995; Feynman et al, 1964a; Mood et al, 1974; Blanco, 1996).

La termodinámica y la mecánica estadística son las respuestas teóricas a la dificultad de determinar la dinámica de los eventos en los sistemas compuestos por un gran número de moléculas, un examen que sería imposible a partir del estudio individual de las partículas, como en el caso de un gas, porque sería necesario integrar una ecuación diferencial para cada uno de los componentes (Tolman, 1979; Matvéev, 1987; Feynman et al, 1964b). La entropía fue definida inicialmente por Boltzmann como una medida proporcional al logaritmo del número de microestados que posee un sistema en estado de equilibrio y que permanece invariable desde el punto de vista macroscópico (Feynman et al, 1964b). Esta definición fue aplicada originalmente en el contexto de la teoría cinética de los gases y luego con la llegada de la mecánica estadística se extendió a los sistemas fuera de equilibrio, partiendo de las probabilidades de las distribuciones microscópicas como una medida proporcional a la suma de los productos de la probabilidad de cada microestado por su logaritmo, dada una constante de proporcionalidad, la constante de Boltzmann (Feynman et al, 1964b). Esta misma concepción fue usada por Claude E. Shannon en el contexto de la teoría de la información para cuantificar objetivamente la cantidad de información que posee el sistema, o sea la información contenida en un mensaje (Frodden et al, 2004).

Tabla 1. Frecuencias de aparición de cada uno de los 20 aminoácidos esenciales por posición del macroestado unión¹

Posición	W	F	Y	I	L	M	V	D	E	R	H	K	P	G	Q	S	T	C	N	A
1	1				1	1	1	1					1		1		1			
2	1		1	2	1		1							1						1
3					1		1	2	3			1								
4							2	1	2			1				1			1	
5	1					1		1	1			1		1						2
6		1							1	2				2					2	
7					1						1	1		1			1	1	1	1
8		3					1		1				1		1	1				
9			2					1			1		1				1	1		1
10		1		1						1		1	1	1			1	1		
11					1			1		1			2			1	1			1
12		1			1						1	1	3						1	
13			1				2					2				1	1		1	
14			1		2				1			1		1					1	1
15						1	1	1	1			1	1		1				1	
16		1			1				2	1		1						1	1	
17			1	1		1						1	1			1			1	1
18					1	1	1					2	1			1				1
19		2	1	1				1				1	1			1				
20			1			1		1	2		1			2						
Total	3	9	8	5	10	6	10	10	14	5	4	15	13	9	3	7	6	4	10	9

La malaria o paludismo es una de las enfermedades tropicales de mayor relevancia, presentándose un estimado de 248 millones de casos y 863.000 muertes en el año 2008 a nivel mundial, cifras similares a las del 2006. Esta enfermedad afecta principalmente a países en vía de desarrollo, donde adquiere dimensiones epidémicas (WHO, 2009). Para la región de las Américas, de acuerdo

con la OMS, aproximadamente el 32% de los individuos es infectado por *Plasmodium falciparum*. Durante el ciclo eritrocítico de la enfermedad se da una invasión periódica mediante el reconocimiento, unión, orientación e internalización del parásito en las células rojas; dicho fenómeno depende de la interacción ligando receptor de alta especificidad entre los antígenos de superficie del parásito y

¹ Los espacios en blanco corresponden a frecuencias de aparición equivalentes a cero.

Tabla 2. Valores de Probabilidad Laplaciana para los 20 aminoácidos esenciales por posición del macroestado unión para la proteína AMA-1²

Posicion	W	F	Y	I	L	M	V	D	E	R	H	K	P	G	Q	S	T	C	N	A	
1	0,006				0,006	0,006	0,006	0,006					0,006		0,006		0,006				
2	0,006		0,006	0,013	0,006		0,006							0,006						0,006	
3					0,006		0,006	0,013	0,019			0,006									
4							0,013	0,006	0,013			0,006				0,006			0,006		
5	0,006					0,006		0,006	0,006			0,006		0,006						0,013	
6		0,006							0,006	0,013				0,013						0,013	
7					0,006						0,006	0,006		0,006			0,006	0,006	0,006	0,006	
8		0,019					0,006		0,006				0,006		0,006	0,006					
9			0,013					0,006			0,006		0,006				0,006	0,006		0,006	
10		0,006		0,006						0,006		0,006	0,006	0,006			0,006	0,006			
11					0,006			0,006		0,006			0,013			0,006	0,006			0,006	
12		0,006			0,006						0,006	0,006	0,019							0,006	
13			0,006				0,013					0,013				0,006	0,006			0,006	
14			0,006		0,013				0,006				0,006		0,006					0,006	0,006
15						0,006	0,006	0,006	0,006				0,006	0,006		0,006				0,006	
16		0,006			0,006				0,013	0,006		0,006							0,006	0,006	
17			0,006	0,006	0,000	0,006						0,006	0,006			0,006			0,006	0,006	
18					0,006	0,006	0,006					0,013	0,006			0,006				0,006	
19		0,013	0,006	0,006				0,006				0,006	0,006			0,006					
20			0,006			0,006		0,006	0,013		0,006			0,013							
Total	0,019	0,056	0,050	0,031	0,063	0,038	0,063	0,063	0,088	0,031	0,025	0,094	0,081	0,056	0,019	0,044	0,038	0,025	0,063	0,056	

moléculas en la membrana eritrocítica (WHO, 2009; Aikawa et al, 1978; Hadley, 1986).

La proteína AMA-1 del *Plasmodium Falciparum* es sintetizada en los esquizontes segmentados maduros (Hodder et al, 1996; Waters et al, 1990), su peso molecular es de 83kDa (Hodder et al, 1996); está asociada al complejo apical y se localiza en la superficie del merozoito durante la ruptura del esquizonte (Narum, 1994). La función biológica de la proteína AMA-1 es desconocida; sin embargo, estudios sugieren que se trata de una proteína de unión al eritrocito, así como existe evidencia experimental de su posible papel protector contra la infección de algunos tipos de Plasmodium en la inmunización en ratones (Collins et al, 1994; Anders et al, 1998; Thomas et al, 1984).

Rodríguez desarrolló una metodología de caracterización de péptidos de alta unión al eritrocito, en donde mediante la aplicación de la teoría de la probabilidad y la entropía a la proteína de superficie del merozoito MSP-1, se encontró que los valores de sumatoria de probabilidad, probabilidad y entropía para las secuencias específicas comprobadas experimentalmente de alta unión varían entre los rangos asociados al macroestado unión, mientras que fuera de estos rangos se encuentran todos los valores de los péptidos encontrados experimentalmente de no unión (Rodríguez, 2008a), realizando una diferenciación con un acierto del 100% en los casos estudiados; esta metodología fue aplicada posteriormente a la caracterización física y matemática de las secuencias de alta unión de las proteínas EBA-140 y MSA-2 (Rodríguez et al, 2009a;

² Los espacios en blanco corresponden a valores de probabilidad iguales a cero

Tabla 3. Valores de sumatoria de probabilidad, probabilidad y entropía para cada una de las secuencias de 20 residuos de la proteína AMA-1³

SECUENCIA	Probabilidad	Sumatoria de probabilidad	Entropía
EFTYMINFGRGQNYWEHPYQ	8,73E-20	0,075	4,85E-24
KSDVYRPINEHREHPKEYQY	4,77E-13	0,05625	3,58E-24
PLHQEHTYQQEDSGEDENTL	3,73E-16	0,04375	3,06E-24
QHAYPIDHEGAEPAPQEQNL	9,54E-12	0,03125	2,19E-24
FSSIEIVERSNYMGNPWTEY	9,54E-12	0,03125	2,19E-24
MAKYDIEEVHGSIRVDLGE	7,45E-16	0,05	3,38E-24
DAEVAGTQYRLPSGKCPVFG	4,76E-42	0,1875	1,18E-23
KGIIIENSNTTFLTPVATGN	1,46E-20	0,05625	3,94E-24
QYLKDGGFAPPTPLMSPM	2,98E-43	0,1625	1,06E-23
TLDEMRHFYKDNKYVKNLDE	1,59E-42	0,175	1,13E-23
LTLCSRHAGNMIPDNDKNSN	7,45E-16	0,05	3,38E-24
YKYPVYDDKDKKCHILYIA	1,49E-15	0,05625	3,70E-24
AQENNGPRYCNKDESKRNSM	1,09E-21	0,0875	5,60E-24
FCFRPAKDISFQNYTYLSKN	9,54E-12	0,03125	2,19E-24
VVDNWEKVCPRKNLQNAKFG	2,65E-43	0,15625	1,03E-23
LWVDGNCEDIPHVNEFSAID	6,62E-44	0,14375	9,71E-24
LFECNKLVFELSASDQPKQY	8,73E-20	0,075	4,85E-24
EQHLTDYEKIKEGFKKNAS	9,54E-12	0,03125	2,19E-24
MIKSAFLPTGAFKADRYKSH	1,32E-43	0,15	1,00E-23
GKGYNWGNNTETQKCEIFN	1,49E-15	0,05625	3,70E-24
VKPTCLINSSYIATTALSH	3,73E-16	0,04375	3,06E-24
PIEVENNFPCSLYKNEIMKE	2,38E-42	0,18125	1,15E-23
IERESKRIKLNDNDDEGNKK	3,81E-11	0,04375	2,83E-24
IIAPRIFISDDKDSLKPCD	1,19E-13	0,04375	2,94E-24
PEIVSNSTCNFFVCKCVERR	1,86E-17	0,06875	4,46E-24
AEVTSNNEVVVKEEYKDEYA	4,66E-18	0,05625	3,82E-24
DIPEHKPTYDKMKIIASSA	3,73E-17	0,075	4,77E-24
AVAVLATILMVYLYKRKGNA	7,45E-16	0,05	3,38E-24
EKYDKMDEPQDYGKSNSRND	1,46E-20	0,05625	3,94E-24
EMLDPEASFWGEEKRASHTT	3,73E-16	0,04375	3,06E-24
WGEEKRASHTTPVLMKPY	2,38E-42	0,18125	1,15E-23

³ Las secuencias del macroestado unión se encuentran sombreadas.

Rodríguez et al 2009b), logrando el mismo grado de acierto en la diferenciación.

La proteína AMA-1 está conformada por 31 secuencias de 20 aminoácidos, de las cuales 8 han sido comprobadas experimentalmente de alta unión (Urquiza et al, 2001). El propósito de este trabajo es realizar una caracterización física y matemática de la unión de péptidos de AMA-1 al glóbulo rojo, mediante la aplicación de la teoría de la probabilidad y la ley de la entropía.

DEFINICIONES

Macroestado: fueron definidos dos macroestados, donde el macroestado de unión se asocia a las secuencias que presentan alta unión y el macroestado de no unión corresponde a las secuencias que no presentan alta unión (Rodríguez, 2008a).

Microestado: Toda secuencia específica de veinte aminoácidos (Rodríguez, 2008a).

Probabilidad Laplaciana: La probabilidad de un aminoácido A en una posición específica i es definida como la división de la frecuencia de aparición de tal aminoácido en dicha posición entre el total de aminoácidos (Laplace, 1995; Feynman et al, 1964a; Mood et al, 1974; Blanco, 1996).

Ecuación 1

$$P(A_i) = \frac{\text{Frecuencia de aparición del aminoácido } A \text{ en la posición } i}{\text{Total de aminoácidos}} = \frac{A_i}{A}$$

Sumatoria de probabilidad: Para una secuencia específica, corresponde a la sumatoria de la probabilidad de aminoácidos componentes, siendo la cuantificación matemática de las probabilidades de aparición de cada aminoácido por posición (Rodríguez, 2008a).

Ecuación 2

$$\text{Sum}P = \sum_{i=1}^{20} P(A_i)$$

Probabilidad de una Secuencia: se define como la multiplicación de las probabilidades asociadas a los aminoácidos que la componen por posición específica i (Laplace, 1995; Feynman et al, 1964a; Mood et al, 1974; Blanco, 1996).

Ecuación 3

$$P(S) = \prod_{i=1}^{20} P(A_i)$$

Entropía: En un sistema cuyos microestados no son equiprobables la entropía de un péptido está dada por:

Ecuación 4

$$S = k \sum_{i=1}^{20} P(A_i) \times \ln P(A_i)$$

Donde k es igual a la constante de Boltzmann, 1.38×10^{-23} (J/k), S el valor de la entropía (Tolman, 1979; Matvéev, 1987) y P (A_i) es el valor de la probabilidad del aminoácido A en la posición i.

METODOLOGÍA

Esta metodología está basada en un trabajo previo en el que se realizó una caracterización de los péptidos de alta unión de la proteína de superficie MSP-1 por medio de la aplicación de la probabilidad y la entropía (Rodríguez, 2008a).

A partir de las 31 secuencias no superpuestas de 20 aminoácidos de la proteína AMA-1, se construyó un espacio de probabilidad con el que se cuantificó la frecuencia de aparición de cada uno de los 20 aminoácidos esenciales en cada una de las 20 posiciones posibles para los 8 péptidos comprobados experimentalmente de alta unión y luego se empleó el cálculo de la probabilidad Laplaciana (Ecuación 1)

para evaluar la probabilidad de cada uno de los 20 aminoácidos esenciales en cada posición para todas las secuencias estudiadas. La proteína completa es escogida a fin de caracterizar matemáticamente los dos macroestados (ver definiciones) y construir un espacio de probabilidad no equiprobable que cuantifique las secuencias de alta unión.

Partiendo del espacio de probabilidad construido, se efectúan los cálculos de sumatoria de probabilidad (Ecuación 2), probabilidad (Ecuación 3) y Entropía (Ecuación 4), para cada una de las 31 secuencias de la proteína AMA-1.

RESULTADOS

Para las secuencias asociadas al macroestado unión las frecuencias de aparición de cada uno de los 20 aminoácidos esenciales, se encontraron entre 3 y 14 (tabla 1). Las posiciones con mayor número de repeticiones para un aminoácido, fueron la 3, 8 y 12, correspondientes a los aminoácidos E, F y P respectivamente. Los valores de probabilidad laplaciana por posición para los 20 aminoácidos esenciales, en el macroestado unión estuvieron entre 0 y 0,019 (tabla 2), presentándose el valor máximo en los aminoácidos E, F y P en las posiciones respectivas ya mencionadas.

Los valores de probabilidad para las secuencias peptídicas de la proteína AMA-1 asociadas al macroestado unión, variaron entre $6,62E-44$ y $1,59E-42$, los valores de sumatoria de probabilidad variaron entre 0,14375 y 0,1875, y los valores de entropía entre $1,18E-23$ y $1,00E-23$, además de un valor mínimo de $9,71E-24$ hallado en una de las secuencias (tabla 3); para las secuencias específicas asociadas al macroestado de no unión, los valores de probabilidad oscilaron entre $1,09E-21$ y $3,81E-11$, los de sumatoria de probabilidad estuvieron entre 0,03125 y 0,0875, y los valores de entropía oscilaron entre $5,60E-24$ y $2,19E-24$ (tabla 3).

Se encontró que los valores de probabilidad, sumatoria de probabilidad y entropía para las secuencias comprobadas experimentalmente de no unión varían entre los rangos asociados al macroestado de no-unión, mientras que los valores de probabilidad, sumatoria de probabilidad y entropía para las secuencias específicas comprobadas experimentalmente de unión, se encuentran por fuera de dichos rangos, diferenciándose claramente los valores asociados a cada uno de los macroestados; en el caso de la entropía para el macroestado de unión, los valores hallados corresponden a la unión de dos rangos claramente diferenciados del rango de valores encontrado para el macroestado no unión.

DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo en el que se caracteriza matemáticamente el fenómeno de unión de péptidos de la proteína AMA-1 a partir de la teoría de la probabilidad y la entropía, para secuencias peptídicas no sobrelapadas de 20 residuos, encontrando un orden matemático subyacente a la unión de las secuencias al eritrocito. El cálculo de la sumatoria de probabilidad, la probabilidad y la entropía permite realizar una diferenciación cuantitativa de los péptidos pertenecientes a los macroestados de unión y de no unión de una manera física y matemática, lo que podría facilitar los procedimientos experimentales actualmente empleados de ensayo y error, al realizar predicciones del fenómeno.

En esta línea de investigación, Rodríguez ha desarrollado una teoría de predicción de unión de péptidos, al HLA clase II a partir de las leyes de la probabilidad, combinatoria y entropía, estableciendo matemáticamente diferencias entre péptidos de unión y de no unión, independientemente de la especificidad alélica (Rodríguez 2008b), y otra al glóbulo rojo con base en la teoría de la probabilidad, cuyas predicciones presentaron valores de sensibi-

lidad del 95% y especificidad del 90% respecto a la información experimental (Rodríguez et al, 2010). El abordaje del fenómeno de unión en inmunología desde teorías físicas y matemáticas puede mejorar los procedimientos experimentales comúnmente empleados, economizando tiempo y recursos.

En este trabajo se realizó una caracterización de la proteína AMA-1, diferenciando claramente los péptidos de alta unión de los que no lo son. En los trabajos previos en los que se ha aplicado esta metodología físico-matemática (Rodríguez, 2008a; Rodríguez et al 2009a; Rodríguez et al 2009b), se encontraron rangos diferenciados para los valores de probabilidad, sumatoria de probabilidad y entropía asociados a los macroestados de unión y de no unión; en la presente investigación se hallaron valores de probabilidad y sumatoria de probabilidad que establecen rangos diferenciados para los dos macroestados definidos, pero a diferencia de los anteriores se encontró para el caso de los valores de entropía un rango para el macroestado de no unión y dos rangos claramente diferenciados de éste para el macroestado de unión.

La aplicación de teorías físicas y matemáticas también ha permitido el hallazgo de resultados teóricos y predictivos en áreas como la cardiología, donde se desarrolló una metodología de evaluación del Holter que permite la diferenciación de dinámicas cardiacas normales, agudas y crónicas además de estados de evolución entre normalidad y enfermedad a partir de la probabilidad y proporciones de la entropía para atractores numéricos originales (Rodríguez, 2010a). También se han realizado predicciones de la dinámica de brotes de la epidemia de la Malaria en 820 municipios de Colombia en tres semanas, desarrollando una metodología que supera los métodos tradicionales que requieren información previa de 5 a 7 años (Rodríguez, 2010b). Siguiendo esta perspectiva de investigación, la

metodología empleada en este trabajo permite la caracterización del fenómeno de unión a partir de leyes físicas que generan el hallazgo de órdenes subyacentes, desde una perspectiva acausal, sin la necesidad de incurrir en análisis estadísticos ni en el uso de múltiples ensayos experimentales, mostrando órdenes matemáticos que indican que se pueden desarrollar teorías predictivas (Rodríguez et al, 2010) y mejorarlas para simplificar la aplicación experimental.

AGRADECIMIENTOS

Al Centro de Investigaciones de la Clínica del Country, en especial a todas las personas que trabajan en el mismo.

A la Universidad Militar Nueva Granada, en especial al Fondo de Investigaciones, por financiar nuestro trabajo; a la Dra. Esperanza Fajardo, Directora de Investigaciones de la Facultad de Medicina, y a la Vicerrectoría de Investigaciones por su apoyo constante.

Este trabajo hace parte de los resultados del proyecto MED-735, financiado por el Fondo de Investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada.

REFERENCIAS

1. Aikawa M, Miller LH, Johnson J, Rabbage. Erythrocyte entry by malarial parasites. A Moving junction between erythrocyte and parasite. *J Cell Biol.* 1978; 77:72-82.
2. Anders RF, Crewther PE, Edwards S, et al. Immunization with recombinant AMA-1 protects mice against infection with *Plasmodium chabaudi*. *Vaccine.* 1998; 16:24-7.
3. Blanco L. Probabilidad: Notas de clase. Universidad Nacional de Colombia. Departamento de Matemáticas y Estadística; 1996.
4. Collins WE, Pye D, Crewther PE, Vandenberg KL, Galland G, Sulzer AJ, et al. Protective immunity induced in squirrel monkeys with recombinant apical

- membrane antigen-1 of Plasmodium fragile. Am J Trop Med Hyg. 1994;51:711-9.
5. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Probabilidad En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física Vol 1. Wilmington: Addison-Wesley. Iberoamericana; 1964a. p. 6-1,6-16.
 6. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Leyes de la Termodinámica. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física Vol 1. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana; 1964. p. 44-1, 44-19.
 7. Frodden E, Royo J. Entropía e información. Seminario final del Curso de Termodinámica, Dpto. de Física, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, 2004. En: http://fisica.ciencias.uchile.cl/~gonzalo/cursos/termo_II-04/seminarios/seminarios1htm.
 8. Hadley TJ, Klotz FW, Miller LH. Invasion of erythrocytes by malaria parasites: a cellular and molecular overview. Ann Rev Microbiol. 1986; 40:451-477.
 9. Hodder AN, Crewther PE, Matthew ML, et al. The disulfide bond structure of Plasmodium apical membrane antigen-1. J Biol Chem. 1996; 271:29446-52.
 10. Laplace P. Ensayo filosófico sobre las probabilidades. Barcelona: Altaya; 1995.
 11. Matvéev A. Física molecular. Moscú: MIR; 1987.
 12. Mood A, Graybill F, Boes D. Introduction to the theory of statistics. 3a Ed. Singapore: McGraw-Hill; 1974.
 13. Narum DL, Thomas AW. Differential localization of full-length and processed forms of PF83/AMA-1 an apical membrane antigen of Plasmodium falciparum merozoites. Mol Biochem Parasitol. 1994; 67:59-68.
 14. Rodríguez J. Caracterización física y matemática de péptidos de alta unión de MSP-1 mediante la aplicación de la teoría de la probabilidad y la entropía. Archivos de alergia e inmunología clínica. 2008a; 39(2):74-82.
 15. Rodríguez J. Teoría de unión al HLA clase II teorías de Probabilidad Combinatoria y Entropía aplicadas a secuencias peptídicas. Inmunología. 2008b; 27(4): 151-66.
 16. Rodríguez J, Correa C, Prieto S, Puerta G, Vitery S, Bernal P, Soracipa Y, Botero D. Aplicación de la probabilidad y la entropía a la proteína EBA-14. Caracterización matemática de péptidos de alta unión. Inmunología 2009a; 28(2):65-73.
 17. Rodríguez J, Correa C, Prieto S, Cardona D, Vitery S, Puerta G, Soracipa Y, Bernal P. Caracterización física y matemática de péptidos de alta unión de MSA-2 aplicación de la teoría de la probabilidad y la entropía. Rev Acad Colomb Cienc. 2009b; 33(129):549-557.
 18. Rodríguez J, Bernal P, Prieto S, Correa C. Teoría de péptidos de alta unión de malaria al glóbulo rojo. Predicciones teóricas de nuevos péptidos de unión y mutaciones teóricas predictivas de aminoácidos críticos. Inmunología. 2010; 29(1):7-19.
 19. Rodríguez J. Entropía Proporcional De Los Sistemas Dinámicos Cardiacos: Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardiaca de aplicación clínica. Rev Colomb Cardiol. 2010a; 17:115-129.
 20. Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. Rev Panam Salud Pública. 2010b; 27(3):211-8.
 21. Thomas AW, Deans JA, Mitchell GH, Alderson T, Cohen S. The Fab fragments of monoclonal IgG to a merozoite surface antigen inhibit Plasmodium knowlesi invasion of erythrocytes. Mol Biochem Parasitol. 1984; 13:187-99.
 22. Tolman R. Principles of statistical mechanics. New York: Dover Publications; 1979.
 23. Urquiza M, Suarez J, Cárdenas C, López R, Puentes A, Chávez F, et al. Plasmodium falciparum AMA-1 erythrocyte binding peptides implicate AMA-1 as erythrocyte binding protein. Vaccine. 2001; 19:508-513.
 24. Waters AP, Thomas AW, Deans JA, et al. A merozoite receptor protein from Plasmodium knowlesi is highly conserved and distributed throughout Plasmodium. J Biol Chem. 1990; 265:17974-9.
 25. World Health Organization (WHO), United Nations. World malaria report 2009. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2009.

Recibido: 29 de Abril de 2011

Aceptado: 19 de Mayo de 2011

Correspondencia: grupoinight@yahoo.es