

# 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

Javier Rodríguez, Pedro Bernal, Signed Prieto, Catalina Correa

*Grupo de Investigación Insight, Bogotá, Colombia.*

*THEORY OF MALARIA PEPTIDES WITH HIGH-AFFINITY BINDING TO RED BLOOD CELLS.  
THEORETICAL PREDICTIONS OF NEW BINDING PEPTIDES AND  
PREDICTIVE MUTATIONS OF CRITICAL AMINO ACIDS*

*Recibido: Noviembre 2009*

*Aceptado: 15 Enero 2010*

## RESUMEN

El método de ensayo y error experimental ha sido usado para estudiar la capacidad de unión a receptores del glóbulo rojo de péptidos de proteínas del merozoíto. Caracterizaciones físicas y matemáticas con la probabilidad y la entropía han diferenciado objetivamente péptidos de alta unión de los que no lo son.

Se seleccionaron 5 péptidos teóricos y 40 pertenecientes a cuatro proteínas de superficie del merozoíto. Se realizó una inducción calculando la probabilidad de aparición de aminoácidos por grupos, y agrupados consecutivamente de a dos, construyendo un espacio de probabilidad con los péptidos de alta unión y otro con los péptidos que no se unen, se calcularon los valores que predicen cuando un péptido es o no de alta unión. Se cuantificaron los 116 péptidos que no presentaron alta unión de las mismas proteínas, confirmando los valores predictivos. Se calcularon los valores predictivos para los péptidos sobrelapados de la MSP-2, se realizaron medidas de desempeño de las predicciones respecto a los hallazgos experimentales. Se realizaron mutaciones teóricas de un péptido de alta unión calculando para cada mutación los valores predictivos.

Se desarrolló una metodología predictiva para proteínas de superficie del merozoíto a receptores del glóbulo rojo, encontrando una sensibilidad del 95% y una especificidad del 90%, según resultados experimentales.

El desarrollo de una teoría fundamentada en un orden físico y matemático acausal reemplazando el lenguaje de la biología molecular y el método ensayo-error por un experimento mental, leyes físico-matemáticas y una inducción teórica permitió crear predicciones eficaces de los experimentos.

**PALABRAS CLAVE:** Probabilidad / Merozoíto / Alta unión / Probabilidad condicional / Malaria.

## ABSTRACT

The trial-error method has been used to study the binding capacity of peptides from merozoite proteins to red blood cell receptors.

Physical-mathematical characterizations with probability and entropy have differentiated in an objective way high-affinity binding peptides from those that do not bind.

Five theoretical peptides and 40 peptides from 4 merozoite surface proteins were selected. An induction was made by calculating the probability of grouped amino acids to happen, and consecutively that of two amino acids. By building a sample probability space with high-affinity binding peptides and another one with non-binding peptides, the predictive values for high-affinity and non-binding peptides was calculated. One hundred and sixteen non-binding peptides from the same proteins were quantified, confirming predictive values. The predictive values for overlapped peptides from MSP-2 were calculated, and some performance measures for predictions were quantified. Theoretical mutations for one high-affinity binding peptide were constructed, quantifying for each mutation the predictive values.

A predictive methodology for the binding of merozoite surface proteins to red blood cell receptors was developed, with 95% sensibility, and 90% specificity, with respect to experimental results.

The development of an a-causal theory founded in a physical-mathematical order, which replaced the molecular biology language and the assay-error method for a mental experiment, physical-mathematical laws and one theoretical induction lead to the creation of effective predictions of the experiments.

**KEY WORDS:** Probability / Merozoite / High binding / Conditional probability / Malaria.

## INTRODUCCIÓN

En un experimento dado, el grupo de todos sus posibles resultados es llamado espacio muestral y la posibilidad de ocurrencia de los eventos que se encuentran contenidos dentro del espacio muestral es cuantificada a través de una medida matemática adimensional denominada probabilidad<sup>(1,2)</sup>.

La malaria es la más importante infección parasitaria en adultos, registrándose en todo el mundo 500 millones de ataques clínicos y 1 millón de muertes al año, principalmente en el África Subsahariana<sup>(3)</sup>. Para mejorar el control de esta epidemia en las regiones afectadas, la World Health Organization (WHO) propugna el desarrollo de sistemas de alerta temprana sobre la base de la evaluación de la vulnerabilidad, pronósticos del clima y vigilancia ambiental<sup>(4,5)</sup>. Producida por protozoarios del género *Plasmodium* y transmitida entre sujetos humanos por mosquitos anofelinos, la malaria representa uno de los mayores retos de control en Salud Pública a nivel mundial<sup>(6)</sup>. Su ciclo eritrocítico está caracterizado por la invasión periódica de merozoitos a los eritrocitos. Dicho proceso requiere el reconocimiento, unión, orientación e interiorización del merozoito dentro del eritrocito; estos procesos de vital importancia son analizados como interacciones receptor-ligando de alta especificidad bio-molecular<sup>(7)</sup>.

La proteína 2 de superficie del merozoito (MSP-2), una glicoproteína de 35±56 kDa, es la segunda molécula principal presente en la superficie del merozoito del *P. falciparum*<sup>(8,9)</sup>. Es expresada doce horas antes de la invasión del merozoito y su máxima concentración es observada 42 horas después de la invasión<sup>(10,11)</sup>. El MSP-2 es un antígeno candidato para vacunas de malaria, comprende repeticiones centrales altamente polimórficas flanqueadas por variables de dominio únicas y dominios de los terminales N y C conservados<sup>(12)</sup>. Dos características del MSP-2 son particularmente relevantes para estudios evolutivos: (a) está codificado por alelos altamente divergentes agrupados en dos familias o linajes dimórficos, FC27 y 3D7<sup>(13)</sup> y (b) la diversidad de la secuencia en MSP-2 claramente obstaculiza su reconocimiento por anticuerpos naturalmente adquiridos<sup>(14)</sup> e inducidos por vacunas<sup>(15)</sup>. Los anticuerpos al MSP-2 naturalmente adquiridos han sido asociados recientemente con inmunidad clínica en África<sup>(16,17)</sup>.

El antígeno de membrana apical-1 (AMA-1) es una proteína de superficie de 83-kDa. Esta proteína es expresada por parásitos intra-eritrocíticos maduros y procesada antes de ser exportada a la superficie del merozoito durante la ruptura del eritrocito infectado<sup>(18)</sup>. Varias líneas de evidencia incluyendo ensayos de inhibición de crecimiento *in vitro*<sup>(19-22)</sup>, inhibición del procesamiento antigénico mediada por anticuerpos<sup>(23)</sup>, y ensayos sero-epidemiológicos<sup>(24,25)</sup> evidencian

un rol crítico de AMA-1 durante la invasión del merozoito al eritrocito. Una vacuna que aumentara los niveles de anticuerpos de AMA-1 podría por tanto reducir el riesgo de que la infección de la malaria causara enfermedad clínica. En la actualidad están siendo evaluadas en ensayos clínicos en Mali tres vacunas de AMA-1 basadas en adyuvantes, incluyendo dos vacunas monovalentes diferentes basadas en AMA-1 derivadas respectivamente de los clones 3D7 y FVO de *P. falciparum*<sup>(26,27)</sup>, y una vacuna bivalente que incluye ambas versiones de AMA-1<sup>(28)</sup>.

Después de la reorientación del parásito, debe activar el proceso de invasión, y este probablemente incluye interacciones directas de ligandos en su terminal apical con receptores del eritrocito; estas adhesinas no han sido definidas, pero dos familias de proteínas, la familia de proteína DBL<sup>(29)</sup> y la proteína de unión homóloga del reticulocito del *P. falciparum* (PfRh o PfRBL), son los candidatos principales<sup>(30-33)</sup>. Las proteínas DBL incluyen la EBA-140 (también conocida como BAEBL)<sup>(34)</sup>, y otras. Los dominios duales ricos en cisteínas DBL encontrados en la parte N terminal de la EBA-140 median la unión a su receptor afín.

Proteínas periféricas son también candidatas de unión a los receptores de los eritrocitos. Estas proteínas son secretadas en la vacuola parasitófora de parásitos en etapa de esquizonte y se unen a la superficie de los merozoitos en desarrollo, al menos en algún grado, por interacción con una proteína anclada por Glucosylfosfatidylinositol (GPI) como la MSP-1, el grupo MSP-3/-6, la familia MSP-7, y la familia SERA proteasa<sup>(35)</sup>. Estudios sugieren que la MPS-3 es importante en la progresión de la invasión del merozoito en los eritrocitos. Ejemplares de *Saimiri sciureus* inmunizados con la proteína MSP-3 presentaron una reducción parcial y total, en algunos casos, de la parasitemia luego de una infección controlada con *P. falciparum*<sup>(36,37)</sup>.

En trabajos previos se ha estudiado la capacidad de unión de péptidos de tamaño de 20 aminoácidos de varias proteínas del merozoito a los receptores del glóbulo rojo, definiendo la actividad de unión como la cantidad (en picomoles) de péptidos que se unieron específicamente a los eritrocitos por péptido adicionado (en picomoles), definiendo la alta unión como una actividad de unión  $\geq 2\%$ . Tomando los péptidos sobrelapados cada 10 aminoácidos de MSP-2, se encontró que de las 25 secuencias posibles 3 fueron halladas experimentalmente de alta unión al eritrocito<sup>(38)</sup>. En esta misma vía, fueron sintetizados 31 péptidos no sobrelapados, cubriendo la longitud total del AMA-1 y fueron identificados ocho péptidos con alta actividad de unión al eritrocito humano<sup>(39)</sup>. Igualmente en un trabajo previo<sup>(40)</sup>, 61 péptidos del EBA-140 de la cadena 3D7<sup>(41)</sup> fueron sintetizados en 20 residuos no sobrelapados para determinar su especificidad

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3358299>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3358299>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)