

# CARACTERIZACIÓN FÍSICA Y MATEMÁTICA DE PÉPTIDOS DE ALTA UNIÓN DE MSA-2 APLICACIÓN DE LA TEORÍA DE LA PROBABILIDAD Y LA ENTROPÍA

Por

**Javier Rodríguez<sup>1,2,3</sup>, Catalina Correa<sup>1,3</sup>, Signed Prieto<sup>1,3</sup>, Diana Cardona<sup>1</sup>,  
Sarith Vitery<sup>1,2</sup>, Germán Puerta<sup>1,2</sup>, Yolanda Soracipa<sup>1</sup>, Pedro Bernal<sup>1,3</sup>**

## Resumen

**Rodríguez, J., C. Correa, S. Prieto, D. Cardona, S. Vitery, G. Puerta, Y. Soracipa & P. Bernal.** 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.* **33**(129): 549-557, 2009. ISSN 0370-3908.

MSA-2 proteína 2 de superficie de membrana del merozoito es una proteína de 45-kDa anclada en la membrana del merozoito que ha sido asociada con el desarrollo de inmunidad protectora en contra de la malaria.

Se construyó un espacio de probabilidad que cuantifica la posibilidad de aparición de los 20 aminoácidos en cada posición para péptidos con tamaño de 20 residuos; para 3 secuencias superpuestas cada 10 aminoácidos de la proteína MSA-2 comprobadas experimentalmente de alta unión, partiendo de éste espacio se calculó la probabilidad, sumatoria de probabilidad y entropía para todas las secuencias de la proteína, con el fin de diferenciar de forma objetiva y reproducible los péptidos de alta unión y baja unión, por medio de teorías físicas y matemáticas.

Se encontraron rangos para la probabilidad, Sumatoria de Probabilidad y Entropía asociados al macroestado unión y al macroestado no unión, que permiten diferenciar de forma objetiva y reproducible los péptidos de alta unión de los que no lo son acertando en el 100% de los casos estudiados según trabajos experimentales.

<sup>1</sup> Grupo de Investigación Insight.

<sup>2</sup> Línea de profundización Física y Matemáticas aplicadas a la medicina Universidad Militar Nueva Granada.

<sup>3</sup> Centro de Investigaciones, Clínica del Country. Direcciones: Cra. 79b #51-16 sur, Int-5 apto. 102, grupoinight2025@yahoo.es.

El fenómeno de unión de MSA-2 al merozoito presenta un orden físico y matemático acausal, caracterizable a partir de la probabilidad y la entropía.

**Palabras clave:** probabilidad, entropía, eritrocito, MSA-2, alta unión.

### Abstract

MSA-2 protein surface of membrane 2 of the merozoite is a protein of 45-kDa anchored in the membrane of the merozoite which has been associated with the development of protective immunity against the malaria.

By means of the construction of the space of probability the possibility of appearance of the 20 amino acids was quantified in each position for peptides with size of 20 residues; for 25 sequences overlapped each 10 amino acids of the protein MSA-2, starting from this space was calculated the probability, summary of probability and entropy for all the sequences, with the purpose of differing of objective and reproducible form the peptides of high binding and low binding, by means of physical and mathematics theories.

The values of probability, summary of Probability and Entropy for the proven experimentally sequences of high binding vary among the ranges associated to the binding macro state, while all these same values for the experimental low binding peptides are outside of the ranges associated to the binding macro. The values of probability, summary of probability and entropy differentiate the high binding peptides from low binding peptides, guessing right in 100% of the studied cases, according to experimental studies.

This methodology facilitates the experimental work, because it can be useful to predict high binding peptides of objective and reproducible way in the MSA-2 protein, the binding phenomenon of MSA-2 to merozoite presents a physical and mathematical order, starting from the probability and the entropy.

**Key words:** probability, entropy, erythrocyte, MSA-2, high binding.

### Introducción

La posibilidad de ocurrencia de un evento en el futuro es cuantificable a través de la probabilidad, ésta medida matemática carece de dimensión (**Laplace**, 1995; **Feynman et al.**, 1964a; **Mood.**, 1974; **Blanco**, 1996). La termodinámica y la mecánica estadística, nacen como teorías que buscan resolver el problema de determinar el estado dinámico de sistemas como el gaseoso los cuales están compuestos por un número de moléculas de orden del número de Avogadro,  $10^{23}$ , pues al partir del análisis individual de cada partícula es imposible determinar el estado dinámico de sistemas, para esto sería necesario resolver  $10^{23}$  ecuaciones diferenciales (**Feynman et al.**, 1964b). Con el fin de caracterizar el estado de sistemas como el gaseoso los conceptos de macroestado y de microestado se han enunciado, el macroestado determina una distribución general del sistema, mientras que el microestado está relacionado con las configuraciones particulares que puede tener una de estas distribuciones; por ejemplo si en un volumen fijo hay un número de partículas, uno de los macroestados

asociado al sistema es la presión, y cada uno de sus valores están caracterizados por diferentes configuraciones de velocidades de las partículas en el volumen, y éstas son los microestados asociados a este macroestado (**Tolman**, 1979; **Matvéev**, 1987).

En el contexto de la teoría cinética de los gases Boltzmann definió inicialmente la entropía como una medida proporcional al logaritmo del número de microestados que posee un sistema en estado de equilibrio asociados a un macroestado específico, es decir los microestados que hacen que el sistema sea el mismo desde un punto de vista macroscópico, en la mecánica estadística, la cual es una generalización de la termodinámica, este concepto fue desarrollado para los sistemas fuera del equilibrio como una medida proporcional a la suma de los productos de la probabilidad de cada microestado por su logaritmo, partiendo de las probabilidades de sus posibles distribuciones microscópicas, la constante de proporcionalidad es la constante de Boltzmann (**Feynman et al.**, 1964c).

La misma expresión de la entropía en la mecánica estadística fue encontrada por Shannon al buscar la forma de cuantificar de forma objetiva la cantidad de información que contiene un mensaje, en el contexto de la teoría de la información, esta medida es interpretada como una medida objetiva de la cantidad de información que posee un sistema (**Froden y Royo**).

La malaria es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo entero (World Health organization, 2005). Por sus características, la enfermedad se presenta principalmente en zonas tropicales, tomando allí la forma de epidemia. Un gran número de los individuos que sufren de malaria son infectados por *Plasmodium Falciparum*; el ciclo eritrocítico de la malaria es caracterizado por la invasión periódica de merozoitos del *Plasmodium* a los eritrocitos. Ésta invasión es un proceso que requiere el reconocimiento, unión, orientación e interiorización del merozoito dentro del eritrocito, todos estos procesos son mediados por interacciones receptor ligando (**Aikawa et al., 1978; Hadley et al., 1986**).

MSA2, es la segunda molécula principal presente en la superficie del merozoito del *P. Falciparum*, es una glicoproteína de 35±56 kDa (**Stanley et al., 1985; Fenton et al., 1989**). Es expresada doce horas antes de la invasión del merozoito y su máxima concentración es observada 42 horas después de la invasión (**Heidrich et al., 1983; Heidrich et al., 1984**). MSA2 está encontrada dentro del grupo de antígenos reconocidos por anticuerpos que aglutinan merozoitos (**Lyon et al., 1986; Lyon et al., 1989**). Además anticuerpos de la MSA2 han mostrado inhibir invasión de una forma dosis-dependiente *in Vitro* (**Clark et al., 1989; Ramasamy, 1987, Epping et al., 1988**). En un trabajo previo péptidos sobrelapados cada 10 aminoácidos con un tamaño de 20 residuos cada uno fueron sintetizados y usados en ensayos de unión de eritrocitos, con el objetivo de identificar las secuencias importantes de la proteína que interactúan con los eritrocitos, encontrando que de las 25 secuencias posibles 3 fueron halladas experimentalmente de alta unión al eritrocito (**Ocampo et al., 2000**), la actividad de unión químicamente es definida como la cantidad (en pico-moles) de péptidos que se unieron específicamente a los eritrocitos por péptido adicionado (en pico-moles), definiendo la alta unión como una actividad de unión = 2% (**Ocampo et al., 2000**).

El propósito de la presente investigación es desarrollar a partir de la teoría de la probabilidad, y la ley de la Entropía una metodología física y matemática que permita caracterizar matemáticamente la unión de péptidos de la MSA-2 al receptor del glóbulo rojo.

## Definiciones

**Macroestado:** Se definen dos macroestados: el macroestado de unión, que corresponde a las secuencias que presentan alta unión y el de no unión, que representa las secuencias que no presentan alta unión.

**Microestado:** Cualquier secuencia específica de veinte aminoácidos.

**Tipo de secuencia:** Microestados que presentan el mismo valor en la entropía, suma de las probabilidades y/o probabilidad.

**Probabilidad Laplaciana:** La probabilidad de un aminoácido A en una posición específica i se define como el cociente entre la frecuencia de aparición de este aminoácido en dicha posición y el total de aminoácidos (**Laplace, 1995; Feynman et al., 1964a; Mood., 1974; Blanco, 1996**).

$$P(A_i) = \frac{\text{Frecuencia de aparición del aminoácido } A \text{ en la posición } i = A_i}{\text{Total de aminoácidos}} \quad \text{Ecuación 1}$$

**Sumatoria de probabilidad:** La sumatoria de la probabilidad de una secuencia específica se define como la sumatoria de la probabilidad de aminoácidos componentes, esto es la cuantificación matemática de las probabilidades de aparición de cada aminoácido por posición.

$$\text{Sum}P = \sum_{i=1}^{20} P(A_i) \quad \text{Ecuación 2}$$

**Probabilidad de una Secuencia:** La 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., 1974; Blanco, 1996**).

$$P(S) = \prod_{i=1}^{20} P(A_i) \quad \text{Ecuación 3}$$

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

$$S = k \sum_{i=1}^{20} P(A_i) \times \ln P(A_i) \quad \text{Ecuación 4}$$

Donde  $k$  es igual a la constante de Boltzmann,  $1.38 \times 10^{-23}$  (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 donde se aplicó la teoría de la probabilidad y la entropía con el objetivo de caracterizar los péptidos de alta unión de la proteína de superficie de merozoito 1 (MSP-1), (Rodríguez, 2008a).

Se estudiaron las 25 secuencias sobrelapadas cada 10 aminoácidos de la proteína MSA-2, cada una con tamaño de 20 residuos, de las cuales 3 son comprobadas experimentalmente de alta unión (Ocampo *et al.*, 2000), tabla 1, la proteína completa fue escogida con el fin de caracterizar matemáticamente los dos macroestados, ver definiciones, de forma general y construir un espacio de probabilidad no equiprobable que cuantifique las secuencias de alta unión.

Posteriormente se calculó la frecuencia de aparición de cada uno de los 20 aminoácidos en cada una de las 20 posiciones para los péptidos comprobados experimentalmente de alta unión en cada proteína; con estos valores se calculó la probabilidad de aparición de cada uno de los 20 aminoácidos en cada posición, a través del cálculo de la probabilidad Laplaciana, Ecuación 1, con este cálculo se

obtiene el espacio de probabilidad total para el macroestado unión, el cual cuantifica la posibilidad de aparición de cada uno de los 20 aminoácidos en cada una de las 20 posiciones para las secuencias comprobadas experimentalmente de alta unión (Ocampo *et al.*, 2000).

Posteriormente se realizaron los cálculos de la sumatoria de probabilidad, Ecuación 2, probabilidad, Ecuación 3 y la entropía, Ecuación 4, para cada una de las 25 secuencias de la proteína MSA-2, partiendo de los valores del espacio de probabilidad.

### Resultados

Para las secuencias asociadas al macroestado unión se encontró que las frecuencias de aparición para los veinte aminoácidos en todas las posiciones varió entre 0 y 12, estos valores corresponden a los aminoácidos W, L, D, C y N respectivamente. Las posiciones con mayor número de repeticiones de un mismo aminoácido fueron 2, 3, 5, 6, 9 y 14 correspondientes a los aminoácidos N, N, K, N, T, y A respectivamente. (Tabla 2)

Para las secuencias asociadas al macroestado unión los valores de la probabilidad Laplaciana por posición para los veinte aminoácidos esenciales variaron en un rango de 0 a 0,033, siendo el valor máximo el de N en las posiciones 2, 3 y 6, K en la posición 5, T en la posición 9 y A en la posición 14, encontrando 350 posiciones con un valor igual a cero de las 400 totales. (Tabla 3).

**Tabla 1.** Péptidos de la proteína MSA-2 estudiados en un trabajo previo (Ocampo *et al.*, 2000) y usados en el trabajo actual, los péptidos con AU en paréntesis son aquellos que presentaron alta unión según los resultados experimentales

MKVIKTLIINFFIFVTFNY	NQANKETQNNVQQDSQTK
NFFIFVTFNIKNESKYSNTF	SNVQQDSQTKSNVPPTQDAD
KNESKYSNTFINNAYNMSIR (AU)	SNVPPTQDADTKSPTAQPEQ
INNAYNMSIRRSMAESKPPT (AU)	TKSPTAQPEQAENSAPTAEQ
RSMAESKPPTGTGGSGSAGS	AENSAPTAEQTESPELQSAP
GTGGSGSAGSGAGASAGNGA	TESPELQSAPENKGTGQHG
GAGASAGNGANPGADAERSP	ENKGTGQHGHHMHSRNNHPQ
NPGADAERSPSPTAPPATPA	MHSRNNHPQNTSDSQKECT
SPTAPPATPATTTTTTTTND	NTSDSQKECTDGNKENCAGAA
TTTTTTTTNDAEASTSTSSE	DGNKENCAGAAATSLNNSSNY
AEASTSTSSENPNHKNAETN	TSLNNSSNIASINKFVVLY
NPNHKNAETNPKGKGEVQKP (AU)	ASINKFVVLYSATLVLSFAI
PKGKGEVQKPNQANKETQNN	

**Tabla 2.** frecuencias de aparición de los 20 aminoácidos esenciales por posición del macroestado unión. Los espacios en blanco corresponden a frecuencias de aparición igual a cero

MSA-2	W	F	Y	I	L	M	V	D	E	R	H	K	P	G	Q	S	T	C	N	A
1				1								1							1	
2													1							2
3									1											2
4											1					1				1
5			1									2								
6			1																	2
7						1										1				1
8									1							1			1	
9				1													2			
10		1								1									1	
11				1						1			1							
12												1				1			1	
13						1								1					1	
14												1								2
15			1						1					1						
16									1							1			1	
17						1	1					1								
18													1		1	1				
19				1								1	1							
20										1			1				1			
<b>TOTAL</b>	0	1	3	4	0	3	1	0	4	3	1	7	5	2	1	6	3	0	12	4

Para las secuencias específicas asociadas al macroestado unión los valores de Probabilidad fueron de  $4,38E-35$ , los de Sumatoria de Probabilidad  $0,400$  y los de Entropía  $2,13E-23$ , y para las secuencias específicas asociadas al macroestado no unión los valores de Probabilidad variaron entre  $5,14E-84$  y  $1,67E-97$ , Sumatoria de Probabilidad entre  $0,117$  y  $0,017$  y Entropía entre  $5,98E-24$  y  $9,72E-25$ , Tabla 4.

Se encontró que los valores de Probabilidad, Sumatoria de Probabilidad y Entropía para las secuencias específicas comprobadas experimentalmente de alta unión varían entre los rangos asociados al macroestado unión, mientras que por lo menos uno de los valores (sumatoria de probabilidad, probabilidad o entropía) para los péptidos comprobados de no unión o baja unión se encuentran fuera de los rangos asociados al macroestado de unión. Es decir que los péptidos que presentaron valores de alta actividad de unión según el estudio químico previo (Ocampo *et al.*, 2000), presentan valores matemáticos de probabilidad,

sumatoria de probabilidad y entropía completamente diferenciados de aquellos péptidos que no presentaron alta actividad de unión.

### Discusión

Este es el primer trabajo en el que a partir de dos leyes se caracteriza el fenómeno de unión para la proteína MSA-2. La caracterización desarrollada revela un orden matemático en el fenómeno de unión de péptidos a los receptores del eritrocito. La distribución no equiprobable, evidenciada al encontrar 350 posiciones con un valor a cero en el cálculo del espacio de probabilidad asociado al macroestado unión de las 400 posibles, muestra un orden comprensible a través de la teoría de la probabilidad.

Los rangos asociados a cada macroestado así como un espacio finito que contiene la totalidad de los péptidos y que es no equiprobable permiten caracterizar de manera física y matemática cuales son las secuencias que presen-

**Tabla 3.** Cálculos de la probabilidad Laplaciana para los 20 aminoácidos esenciales por posición del macroestado unión.  
Los espacios en blanco corresponden a probabilidad igual a cero

MSA-2	W	F	Y	I	L	M	V	D	E	R
1				0,017						
2										
3									0,017	
4										
5			0,017							
6			0,017							
7						0,017				
8									0,017	
9				0,017						
10		0,017								0,017
11				0,017						0,017
12										
13						0,017				
14										
15			0,017						0,017	
16									0,017	
17						0,017	0,017			
18										
19				0,017						
20										0,017
<b>TOTAL</b>	0	0,02	0,05	0,07	0	0,05	0,02	0	0,07	0,05
MSA-2	H	K	P	G	Q	S	T	C	N	A
1		0,017							0,017	
2			0,017						0,033	
3									0,033	
4	0,017					0,017				0,017
5		0,033								
6									0,033	
7						0,017				0,017
8						0,017			0,017	
9							0,033			
10									0,017	
11			0,017							
12		0,017				0,017			0,017	
13				0,017					0,017	
14		0,017								0,033
15				0,017						
16						0,017			0,017	
17		0,017								
18			0,017		0,017	0,017				
19		0,017	0,017							
20			0,017				0,017			
<b>TOTAL</b>	0,02	0,12	0,08	0,03	0,02	0,1	0,05	0	0,2	0,07

**Tabla 4.** Valores máximos y mínimos de sumatoria de probabilidad, probabilidad y entropía para los macroestados de unión y no unión

PROTEÍNA: MSA2		Probabilidad	Sumatoria Probabilidad	Entropía
	MAX	4,38E-35	0,400	2,13E-23
<b>MACROESTADO UNIÓN</b>				
	MIN	4,38E-35	0,400	2,13E-23
	MAX	5,14E-84	0,117	5,98E-24
<b>MACROESTADO NO UNIÓN</b>				
	MIN	1,67E-97	0,017	9,72E-25

tan alta unión, encontrando una comprensión del fenómeno a partir de leyes físicas y matemáticas que permitiría mejorar las metodologías de ensayo error (Meister *et al.*, 1995) si se pudiera generar una predicción física de éste fenómeno, lo cual es el siguiente paso, siguiendo esta línea de trabajo, Rodríguez ha realizado varios trabajos aplicando teorías físicas y matemáticas para la comprensión de los fenómenos inmunológicos; calculó la dimensión fractal del repertorio inmune T y clones de células Th contra un alérgeno específico, el Poa P9, de un paciente alérgico (en presencia y ausencia de interferón alfa) evidenciando el comportamiento fractal de estos repertorios y el patrón Th y midiendo de forma objetiva y reproducible en inmunoterapias, encontrando correlaciones clínicas y matemáticas respecto a la salud y a la enfermedad (Rodríguez, 2005), desde la perspectiva de la teoría de conjuntos desarrolló un trabajo de péptidos de unión al HLA de clase II, encontrando un comportamiento caracterizable a partir de reglas halladas experimentalmente en péptidos no-naméricos específicos, logrando diferenciar péptidos de unión y no unión mediante operaciones matemáticas (Rodríguez, 2008b), con esta misma teoría, caracterizó el fenómeno de alta unión de la proteína de membrana MSP-1 al receptor de glóbulo rojo, encontrando órdenes matemáticos que diferencian los péptidos que presentan alta unión, de los péptidos que no, de forma objetiva y reproducible (Rodríguez, 2008c), finalmente basado en una teoría de predicción de unión de péptidos presentados por moléculas de HLA clase II basada en leyes de probabilidad, de combinatoria y de entropía (Rodríguez, 2008d), Rodríguez y cols. Realizaron una predicción teórica de péptidos de unión del HER-2/neu y el API m1 a la molécula de HLA clase II (en proceso de revisión).

Actualmente los métodos de predicción de unión de péptidos utilizan metodologías computacionales que cuan-

tifican la unión, pero que se convierten en medidas que dependen del análisis usado y de la muestra de estudio y prueba, pues buscan combinar la información experimental disponible y junto con métodos de simulación computacional encontrar las relaciones, entre las secuencias de unión con ellas mismas y/o con las proteínas presentadoras (Zhao *et al.*, 2007, Lundegaard *et al.*, 2007), a diferencia de esos trabajos esta metodología parte de la construcción de un espacio de probabilidad y la posterior cuantificación de cada secuencia a partir de éste, con el objetivo de encontrar un orden físico y matemático subyacente a este fenómeno, donde se evalúa la totalidad del péptido respecto a una cuantificación matemática de todos los aminoácidos para todas las posiciones y donde no existen motivos que permitan distinguir si un péptido es de alta unión o no lo es.

La caracterización lograda permite encontrar órdenes simples e incontrovertibles, que parten de la aplicación de leyes de la naturaleza y de abstracciones que obvian la composición de las secuencias en términos de aminoácidos; pues el péptido es visto como una secuencia numérica de probabilidades y no de aminoácidos específicos. Este trabajo no pretende establecer las causas de que un péptido sea o no de alta unión, pues así como en las teorías fundamentales actuales de la física (Rañada, 1990) no hay causas para la descripción y comprensión de los fenómenos sino órdenes físicos y matemáticos acausales. Debido a que este trabajo es una caracterización física y matemática no requiere de análisis estadísticos ni del uso de grandes cantidades de datos experimentales.

## Conclusiones

La distribución de los aminoácidos en las 20 posiciones para las secuencias asociadas al macroestado unión

presenta una distribución no equiprobable, la cual fundamenta la aplicación de las leyes de la probabilidad y de la entropía Boltzmann-Gibbs, permitiendo desarrollar una caracterización físico y matemática de las secuencias de alta unión de la MSA-2 basada en estas leyes.

Se encontró un orden físico y matemático subyacente al fenómeno estudiado que es evidenciado en las leyes, los cálculos aplicados, y las distribuciones de probabilidad, diferenciando claramente los péptidos de alta unión de los otros péptidos de la proteína, pues los valores de Probabilidad, Sumatoria de Probabilidad, y Entropía para las secuencias específicas comprobadas experimentalmente de alta unión varían entre los rangos asociados al macroestado unión, mientras que todos estos valores para las secuencias comprobadas de no unión se encuentran fuera de los rangos asociados al macroestado de unión.

La asociación de un microestado particular a la alta unión está asociada al valor de la probabilidad, de la suma de probabilidad y de la entropía del macroestado al que pertenece.

## Bibliografía

- A. **Matvéev**. Física molecular, MIR, Moscú, 1987.
- A. **Mood**, **F. Graybill** y **D. Boes**. Introduction to the theory of statistics, 3rd Ed, Mc. Graw-Hill, Singapore, 1974.
- B. **Fenton**, **J.T. Clark**, **C.F. Wilson**, **J.F. McBride** y **D. Walliker**. Polymorphism of a 35±45 Kda Plasmodium falciparum merozoite surface antigen, *Mol. Biochem. Parasitol.* **34** (1989) 79-86.
- B. **Zhao**, **K. Sakharkar**, **C. Lim**, **P. Kanguane** y **M. Sakharkar**, MHC-Peptide binding prediction for epitopes based vaccine design, *IJIB* **2** (2007) 127-140.
- C. **Lundegaard**, **O. Lund**, **C. Kes**, **S. Brunak** y **M. Nielsen**. Modeling the adaptive immune system: predictions and simulations, *Bioinformatics* **23** (24) (2007) 3265-3275.
- E. **Froden** y **J. Royo**. Entropía e Información, Universidad de Chile, Facultad de Ciencias, in Internet: [http://fisica.ciencias.uchile.cl/~gonzalo/cursos/termo\\_II-04/seminarios/alumnos/EntropiaInfo\\_Froden-Royo04.pdf](http://fisica.ciencias.uchile.cl/~gonzalo/cursos/termo_II-04/seminarios/alumnos/EntropiaInfo_Froden-Royo04.pdf)
- F. **Rañada**. Orden y Caos, Introducción, Prensa científica, Barcelona, 1990.
- G.E. **Meister**, **Caroline G.P Roberts**, **Jay A. Berzofsky** y **Anne S. De Groot**. Two novel T cell epitope prediction algorithms based on MHC-binding motifs; comparison of predicted and published epitopes from Mycobacterium tuberculosis and HIV protein sequences, *Vaccine* (1995) Volume 13 Number 6, 581-591.
- H.A. **Stanley**, **R.F. Howard** y **R.T. Reese**. Recognition of a Mr 56K glycoprotein on the surface of Plasmodium falciparum merozoites by mouse monoclonal antibodies, *J. Immunol.* **134** (1985) 3439-3444.
- H.G. **Heidrich**, **W. Strych** y **J.E. Mrema**. Identification of surface and integral antigens from spontaneously released Plasmodium falciparum merozoites by radioiodination and metabolic labeling, *Z. Parasitenkd* **69** (1983) 715-725.
- \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ y **P. Prehm**. Spontaneously released Plasmodium falciparum merozoites from culture possess glycoproteins, *Z. Parasitenkd.* **70** (1984) 747-751.
- J. **Rodríguez Velásquez**. Teoría de conjuntos aplicada a la caracterización matemática de unión de péptidos al HLA clase II, *Rev. Cienc. Salud* **1** (2008b) 9-15.
- J. **Rodríguez**. 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* **39** (2008a) 2:74-82.
- \_\_\_\_\_. Comportamiento fractal del repertorio T específico contra el alérgeno Poa P9, *Rev. Fac. Med. Univ. Nac. Colomb.* **53** (2) (2005) 72-8.
- \_\_\_\_\_. Diferenciación matemática de péptidos de alta unión de MSP-1 mediante la aplicación de la teoría de conjuntos, *Inmunología* **27** (2) (2008c) 63-68.
- \_\_\_\_\_. Teoría de unión al HLA clase II, Teoría de la probabilidad combinatoria y entropía aplicadas a secuencias peptídicas, *Inmunología* **27** (4) (2008d) 151-166.
- J.A. **Lyon**, **A.W. Thomas**, **T. Hall** y **J.D. Chulay**. Specificities of antibodies that inhibit merozoite dispersal from malaria infected erythrocytes, *Mol. Biochem. Parasitol.* **36** (1989) 77-86.
- \_\_\_\_\_, **J.D. Haynes**, **C.L. Diggs**, **J.D. Chulay** y **J.M. Pratt-Rossiter**. Plasmodium falciparum antigens synthesized by schizonts and stabilized at the merozoite surface when schizonts mature in the presence of protease inhibitors, *J. Immunol.* **136** (1986) 2252-2257.
- J.T. **Clark**, **S. Donachie**, **R. Anand**, **C.F. Wilson**, **H.G. Heidrich** y **J.S. McBride**. 46 ± 53 Kilodalton glycoprotein from the surface of Plasmodium falciparum merozoites, *Mol. Biochem. Parasitol.* **32** (1989) 15-24.
- L. **Blanco**. Probabilidad, notas de clase, Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Matemáticas y Estadística, 1996.
- M. **Aikawa**, **L.H. Miller**, **J. Johnson** y **J. Rabbege**. Erythrocyte entry by malarial parasites, *J. Cell. Biol.* (1978) 77-72.
- M. **Ocampo**, **M. Urquiza**, **F. Guzmán**, **L.E. Rodríguez**, **J. Suarez**, **H. Curtidor**, **J. Rosas**, **M. Diaz** y **M.E. Patarroyo**. Two MSA2 peptides that bind to human red blood cells are relevant to Plasmodium falciparum merozoite invasion, *J. Peptide Res.* **55** (2000) 216-223.
- P. **Laplace**. Ensayo filosófico sobre las probabilidades, Altaya, Barcelona, 1995.
- R. **Ramasamy**. Studies on glycoproteins in the human malaria parasite Plasmodium falciparum. Identification of a myristylated 45 Kda merozoite membrana glycoprotein. *Immunol. Cell. Biol.* **65** (1987) 419-424.
- R. **Tolman**, Principles of statistical mechanics, Dover, New York, 1979.

**R.J. Epping, S.D. Goldstone, L.T. Ingram, et al.** An epitope recognized by inhibitory monoclonal antibodies that react with a 51 kilodalton merozoite surface antigen in *Plasmodium falciparum*. *Mol. Biochem. Parasitol.* **28** (1988) 1-10.

**R.P. Feynman, R.B. Leighton y M. Sands.** Física, La teoría cinética de los gases, Vol. 1, Addison-Wesley Iberoamericana, Wilmington, 1964b, pp. 39-1, 39-16.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_. Física, Leyes de la Termodinámica, Vol. 1, Addison-Wesley Iberoamericana, Wilmington, 1964c, pp.44-1, 44-19.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_. Física, Probabilidad, Vol. 1, Addison-Wesley Iberoamericana, Wilmington, 1964a, pp. 6-1, 6-16.

**T.J. Hadley, F. W. Klotz, y L.H. Miller.** Invasion of erythrocytes by malaria parasites: a cellular and molecular overview, *Ann. Rev. Microbiol.* (1986) 40:451.

**World Health Organization, United Nations Children's Fund,** World Malaria Report, Geneva, 20

Recibido: mayo 28 de 2009

Aceptado para su publicación: diciembre 2 de 2009

