

Un modelo de los procesos moleculares de la polimerización y cristalización de la hemoglobina s

Sandy Sánchez Domínguez¹ / Adolfo Fernández García²
Departamento de Matemática, Universidad de Oriente.

Iván Ruiz Chaveco³
Universidad del estado de Amazonas, Brasil.

RESUMEN. En este trabajo se presenta un modelo que simula el proceso de formación de polímeros a partir de un mecanismo molecular de deoxigenación de la hemoglobina S. Se estudian casos especiales, como la polimerización en ausencia de cristalización y la cristalización avanzada. Se hace además un estudio cualitativo del sistema en su forma más general haciendo uso de la teoría cualitativa de ecuaciones diferenciales.

INTRODUCCIÓN

La Anemia Drepanocítica es una enfermedad de origen molecular, la que constituye uno de los grandes problemas de salud a escala mundial [1]. Su origen genético es reportado como una alteración de las cadenas de aminoácidos de la hemoglobina S (Hb S). El proceso mediante el cual se forman polímeros a partir de monómeros recibe el nombre de polimerización, originado por un proceso de desoxigenación de la Hemoglobina.

El mecanismo molecular de la formación de polímeros juega el rol más importante de la fisiología de la enfermedad y la estrategia terapéutica [1,2]. Han sido propuestos diferentes mecanismos y modelos de formación de polímeros y dominios moleculares de la hemoglobina S, permitiendo la descripción de diferentes fenómenos [2,11] y en [13]. En [3] es presentado un modelo que describe la influencia de la concentración de la hemoglobina S en el proceso de polimerización en ausencia de cristalización.

En [3] y [4] se considera un caso particular del modelo aquí presentado, donde $R(y)=by$, y la variación de w sólo depende de la presión p y no del

tiempo eso introduce determinadas variaciones en el modelo, las que indicaremos en ese contexto.

Una primera aproximación [14] en el análisis de casos particulares del sistema de ecuaciones diferenciales del modelo en el estudio del comportamiento cualitativo de las trayectorias en una vecindad de las posiciones de equilibrio y en especial de los casos críticos, se vincula con el desarrollote la enfermedad.

En [15], [16] y [17] se presenta las curvas cinéticas típicas del proceso de polimerización en solución de Hemoglobina S provenientes de pacientes drepanocíticos, donde se expone claramente las tres etapas del proceso, siendo la etapa de polimerización la que representamos en estos modelos. Por lo que la soluciones de las ecuaciones diferenciales ordinarias y su comportamiento pueden ser evaluados en primera estancia cualitativamente con el comportamiento experimental del proceso de polimerización en condiciones de desoxigenación espontánea.

DESARROLLO

Presentación del modelo

Los estudios realizados nos han permitido obtener el siguiente modelo:

¹ sandys@csd.uo.edu.cu

² adolfo@csd.uo.edu.cu

³ iruiz2005@yahoo.es.

$$\begin{cases} \dot{x} = -(c - d + l)x + rw - nP(x) + nR(y) \\ \dot{y} = -(e - f + k)y + sw + P(x) - R(y) \\ \dot{z} = \left[\frac{c-d}{n}\right]x + (e - f)y \\ \dot{w} = lx + nky - (r + ns)w \end{cases} \quad (1)$$

más la ecuación de conservación de masa

$$N = x(t) + n y(t) + n z(t) + w(t, p) \quad (2)$$

donde:

$$P(x) = \sum_{i=1}^m a_i x^i : \text{Función de polimerización.}$$

$$R(y) = \sum_{i=1}^m a_i y^i : \text{Función de despolimerización.}$$

$x(t)$: Concentración de desoxi Hb S en estado de monómeros o formando parte de unidades estructurales defectuosas.

$ny(t)$: Concentración de desoxi Hb S en microtúbulos.

$nz(t)$: Concentración de desoxi Hb S en dominios.

$w(p, t)$: Concentración oxi Hb S, depende de la presión parcial de oxígeno (p) en la sangre y el tiempo.

$a_i, i = 1, 2, \dots, m$: Coeficiente de la reacción de polimerización.

$\alpha_i, i = 1, 2, \dots, m$: Coeficiente de la reacción de despolimerización en microtúbulos.

k : Coeficiente de reacción de oxi Hb S en microtúbulos.

c : Coeficiente de la reacción de cristalización por adición de monómeros de desoxi Hb S.

d : Coeficiente de la reacción de decristalización por separación de monómeros de desoxi Hb S.

e : Coeficiente de la reacción de cristalización por adición de microtúbulos.

f : Coeficiente de la reacción de decristalización por separación de microtúbulos.

n : Número de moléculas de Hb S que forman la unidad estructural de los microtúbulos según datos de microscopía electrónica.

l : Coeficiente de reacción de oxi Hb S en estado de monómeros.

r : Coeficiente de reacción de oxigenación, a partir de monómeros de desoxi Hb S.

s : Coeficiente de reacción de oxigenación a partir de polímeros defectuosos.

n : Número de moléculas de Hb S que forman la unidad estructural de los microtúbulos según datos de microscopía electrónica.

N : Concentración total de Hb S.

El sistema (1) no puede ser integrado, por lo que para llegar a determinadas conclusiones con relación a sus trayectorias haremos un estudio cualitativo de estas haciendo uso de la teoría analítica de ecuaciones diferenciales.

Es evidente que este sistema tiene al menos un valor propio nulo, por lo que existe, según [13], una transformación no degenerada que reduce el sistema (1) a la forma:

$$\begin{cases} z' = Z(x, y, z, w) \\ x' = \lambda_1 x + X(x, y, z, w) \\ y' = \lambda_2 y + Y(x, y, z, w) \\ w' = \lambda_3 w + W(x, y, z, w) \end{cases} \quad (2)$$

donde $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$, son valores propios de la matriz del sistema (1), y Z, X, Y, W son series de potencias de x, y, z, w .

Teorema 1: Existe el cambio de variables

$$\begin{cases} z = u_1 + h_1(u_1) + h^0(u_1, u_2, u_3, u_4) \\ x = u_2 + h_2(u_1) \\ y = u_3 + h_3(u_1) \\ w = u_4 + h_4(u_1) \end{cases} \quad (3)$$

que reduce el sistema (2) a la forma cuasinormal:

$$\begin{cases} u_1' = U_1(u_1) \\ u_2' = \lambda_1 u_2 + U_2(u_1, u_2, u_3, u_4) \\ u_3' = \lambda_2 u_3 + U_3(u_1, u_2, u_3, u_4) \\ u_4' = \lambda_3 u_4 + U_4(u_1, u_2, u_3, u_4) \end{cases} \quad (4)$$

tal que

$$U_i(u_1, 0, 0, 0) = 0, \quad i = 2, 3, 4; \quad U_1(u_1) = z^s + \dots, \quad y \\ h^0(u_1, 0, 0, 0) = 0$$

Demostración: Derivando la transformación a lo largo de las trayectorias de los sistemas (2) y (4) se obtiene un sistema de ecuaciones que permite determinar los coeficientes de las series que intervienen en los sistemas indicado y en la transformación, lo que prueba la existencia del cambio de variables (3) (Ver [13]).

Teorema 2: Los sistemas (2) y (4) son analíticamente equivalentes.

Demostración: En este caso el estudio cualitativo de los sistemas sólo depende de un número finito de los términos, pues se llega a las conclusiones usando para ellos sólo las potencias hasta el grado s , por tal motivo se puede hacer un truncamiento en las series de la transformación (3) convirtiendo esta en un polinomio, lo que prueba la equivalencia analítica. (Ver [13]).

De esta forma las conclusiones con relación al comportamiento de las trayectorias del sistema (4) pueden ser inferidas al comportamiento de las correspondientes del sistema (2).

Teorema 3: Si $\alpha < 0$, s es impar ($s = 2k-1$), y los valores propios λ_1 , λ_2 y λ_3 son negativos, entonces a posición de equilibrio (0,0,0,0) del sistema (2) es asintóticamente estable.

Demostración: Basta considerar la función de Liapunov:

$$V(x, y, z, w) = \frac{1}{2} (x^2 + y^2 + z^2 + w^2)$$

cuya derivada a lo largo de las trayectorias del sistema (2) es:

$$V'(x(t), y(t), z(t), w(t)) = z^{2k} + \lambda_1 x^2 + \lambda_2 y^2 + \lambda_3 w^2 + R(x, y, z, w)$$

Donde en R aparecen las potencias de grado superior en las diferentes variables.

De la estabilidad asintótica de este sistema se deduce que para cualquier tiempo posterior a ese momento inicial las soluciones de ese sistema se mantendrán en una vecindad de las condiciones iniciales, lo que quiere decir que la enfermedad se mantendrá en un estado estacionario.

Dentro del proceso general son interesantes determinados casos particulares para los que se puede llegar a conclusiones más claras del estado de la enfermedad.

POLIMERIZACIÓN EN AUSENCIA DE CRISTALIZACIÓN.

Considerando además que w sólo depende de la presión p , el sistema (1) adoptará la forma:

$$\begin{cases} \dot{x} = -nP(x) + nR(y) \\ \dot{y} = P(x) - R(y) \end{cases} \quad (5)$$

este es un proceso molecular más lento, y es similar a la fase inicial de la cristalización. Para el sistema (5), puede existir entre una posición de equilibrio hasta un número infinito de estas en función de las características de las funciones P y R , pero siempre el origen será un punto estacionario del sistema.

La integral de este sistema se puede dar en forma implícita por medio de la de la expresión $x + ny = C$, la cual representa una familia de rectas de pendiente $-1/n$, sustituyendo esta expresión y $z(t) = 0$ en la ecuación de conservación de masa se obtiene $w = N - C$, lo que lo que indica que la oxi Hb S es constante cuando no existe cristalización.

Cabal y Ruíz (2008, p 13-22) estudiaron el proceso de polimerización en ausencia de cristalización para un caso particular del sistema (1), donde $R(y) = by$ y además w es solamente función de p , llegando a conclusiones similares.

FASE AVANZADA DE LA CRISTALIZACIÓN

Considerando además que w no depende del tiempo t , el sistema (1) adopta la forma:

$$\begin{cases} \dot{x} = -(c - d)x \\ \dot{y} = -(e - f)y \\ \dot{z} = \left[\frac{c-d}{n}\right]x + (e - f)y \end{cases} \quad (6)$$

El sistema (6) puede ser integrado fácilmente, obteniéndose:

$$x(t) = x_0 e^{-(c-d)t}, \quad y(t) = y_0 e^{-(e-f)t}, \quad (7)$$

$$z(t) = -x_0 e^{-(c-d)t} - \frac{y_0}{n} e^{-(e-f)t} + D \quad (8)$$

donde $D = z_0 + x_0/n + y_0$.

De las expresiones (7) y (8) se deduce que $c > d$ y $e > f$, pues de lo contrario existiría un T , tal que para todos los $t > T$ se tendría que $z(t) < 0$, lo cual no es posible.

De la expresión (8) se deduce que para la cristalización bien avanzada la concentración de desoxi Hb S en forma de monómero y en microtúbulos disminuye.

A resultados similares se llegó en [4] para un caso particular de este sistema cuando los autores estudiaron este mismo problema.

CONCLUSIONES

Después de haber modelado la cinética de la polimerización de la Hb S teniendo presente la participación de sus estados oxigenado y desoxigenado y el proceso de despolimerización llegamos a las conclusiones:

- Se presenta un modelo que describe con mayor exactitud y generalidad el proceso estudiado, que introduce la totalidad de los estados de la Hb S.
- Se obtienen condiciones concretas de estabilidad asintótica para la solución trivial del sistema que modela el proceso de formación de polímeros, por lo que en cualquier tiempo posterior al inicial las concentraciones no variarán de forma significativa.
- Se concluye que en ausencia de cristalización la concentración de la oxi Hb S es constante.
- Se determinó que en la etapa avanzada de la cristalización la concentración de desoxi Hb S decrece rápidamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. G.R. Serjeant, Sickel Cell Disease, Oxford University Press, UK, 1994.
2. W.A. Eaton, J. Hofrichther, Sickel Cell Hemoglobin Polymerization, *Advances in Protein Chemistry*. 40 (1990) 63-279.
3. C.Cabal and A. I. Ruiz "A model of the Molecular Aggregate Processes of Hemoglobin S. Absence of Crystallization" *Revista Integración*. Universidad Industrial de Santander. Colombia.
4. Vol. 26, N°1, 2008, pag. 13-22.
5. C.Cabal and A. I. Ruiz "A Mechanism of crystallization processes of hemoglobin S" *Revista Integración*. Universidad Industrial de Santander. Colombia. Vol. 26, N°2, 2008, Pag. 1-9.
6. T.E. Wellems, and R. Josephs, Crystallization of Deoxyhemoglobin S by Fiber Alignment and Fusion, *J. Mol. Biol.* 135(1979) 651-674.
7. McPherson, Current approaches to macromolecular crystallization, *Eur. J. Biochem.* 189 (1990) 1-23.
8. Agarwal, J.C. Wang, S. Kwong, S.M. Cohen, F.A. Ferrone, R. Josephs, R.W. Briehl, Sickel hemoglobin Fibers: Mechanisms of Depolymerization, *J. Mol. Biol.* 322 (2002) 395-412.
9. F.A. Ferrone, J. Hofrichther, and W.A. Eaton, Kinetics of Sickel Hemoglobin Polymerization. II A double nucleation mechanism, *J. Mol. Biol.* 183 (1985) 611-631.
10. M. Ivanova, R. Jasuja, S. Kwong, R.W. Briehl, F.A. Ferrone, Nonideality and the nucleation of sickel hemoglobin, *Biophys. J.* 79 (2000) 1016-1022.
11. V.B Makhijani., G.R. Coketet, and A. Clark, Dynamics of oxygen unloading from sickel erythrocytes, *Biophys. J.* 58 (1990) 1025-1050.
12. F.A. Ferrone, M. Ivanova, R. Jasuja, Heterogeneous Nucleation Crowding in Sickel Hemoglobin. An Analytic Approach, *Biophys. J.* 82 (2002) 399- 406.
13. Ivanova, R. Jasuja, S. Kwong, R.W. Briehl, F.A. Ferrone, Nonideality and the nucleation of Sickel Hemoglobin, *Biophys. J.* 79 (2000) 1012- 1022.
14. L. Elsgoltz. *Differential Equations and Variational Calculus*. Second Edition. Editorial Mir. Moscow. 1977.
15. A.I. Ruiz "Sobre la aplicación de la teoría de las formas normales al estudio de la estabilidad del movimiento de algunos casos críticos." *Revista Ciencias Matemáticas*. Universidad de La Habana. Año 1989.
16. S. Fernández, A. Ruiz A. I, Cabal. C Comportamiento de las trayectorias de un sistema de ecuaciones diferenciales que modela la Anemia Drepanocítica. *Revista Integración* Vol 22 No1 y 2. 2004. pag 43-57.
17. A. Fernández, C. Cabal, J. Losada, E. Alvarez, J. Otero, "In Vivo Action of Vainillin on Delay Time Determined by Magnetic Relaxation" *Hemoglobin*, 2005, Vol. 29, N3, 181-187.
18. M.A. Lores-Guevara, C. A. Cabal "Proton Magnetic Relaxation Process during the Polymerization of Hemoglobin S". *Applied Magnetic Resonance*. 2005; 28(1) p 1 - 6. (Science Citation Index)
19. Adolfo A. Fernandez; Carlos A. Cabal; Manuel A. Lores; Jorge Losada; Enrique R. Perez "Sickel Cell Disease Painful Crisis and Steady State Differentiation by Proton Magnetic Resonance" *Hemoglobin*, 2009, Vol 33, N 3-4 June, pag 206 - 213

Abstract. This work presents a model that simulate a process of polymers formation from a molecular mechanism of deoxygenation of hemoglobin S. It's studied in special cases, like the polymeza-tion in the absences of crystalization and advanced crystalization. In addition a qualitative study of the system in it's general form is realized using the qualitative theory of differential equations.