

Algoritmo para la identificación y cálculo de coeficientes del sistema de ecuaciones diferenciales que modela la polimerización de la hemoglobina S

A. VELÁZQUEZ,* C. CABAL,* O. VEGA,**
L. R. VAILLANT,** A. FERNÁNDEZ,** A. I. RUIZ,**
F. R. MARTÍNEZ-SÁNCHEZ**

Resumen. En este trabajo, dado un modelo que simula el proceso de polimerización de la hemoglobina S, se realiza el cálculo e identificación de los coeficientes óptimos en correspondencia con datos obtenidos experimentalmente, aplicando el método del gradiente.

1. Introducción

La Anemia Drepanocítica o Sicklemia fue la primera enfermedad de origen molecular descrita; no obstante, constituye aún un problema de salud a escala mundial [6]–[23]. Esta enfermedad de origen genético, procedente de África, está relacionada con una alteración en la cadena de aminoácidos de hemoglobina que conduce a la polimerización de la hemoglobina S (HbS) en condiciones de baja oxigenación, a la deformación de los glóbulos rojos, cambios de la permeabilidad y elasticidad de sus membranas y a modificaciones en la reología de la sangre y de múltiples procesos fisiológicos. Entre estos se encuentran las crisis vaso-oclusivas que conducen a un deterioro intenso y progresivo de los enfermos, que provocando en muchos casos la muerte, por lo general en edades tempranas. En el mundo, por datos de la Organización Mundial de la Salud, cada año nacen 20 mil niños afectados [6, 12].

La polimerización de la HbS está influida por múltiples factores, entre otros su grado de oxigenación [11, 23, 4], la concentración [11, 23, 10, 7], la temperatura

Palabras y frases claves: Algoritmo, sistema de ecuaciones diferenciales, polimerización, hemoglobina, aplicación médica.

MSC2000: Primaria: 92C50. Secundaria: 34K06, 34K60.

* Centro de Biofísica Médica, Cuba, cabal@cbm.uo.edu.cu.

** Facultad de Matemática y Computación, Universidad de Oriente, Cuba, sandys@csd.uo.edu.cu, iruiz@csd.uo.edu.cu.

[14, 8], el pH de la solución [11, 23, 10] y la presencia de otras hemoglobinas [10, 9, 21], entre otros. La cinética de la formación de los agregados no ha sido totalmente explicada. Se ha referido que el proceso de formación de los agregados moleculares de HbS puede ocurrir en tiempos que varían en dependencia de múltiples factores físicos, químicos y biológicos [6, 11, 23, 19].

Diversos modelos han sido propuestos para explicar los abundantes datos experimentales relacionados con la oxigenación y desoxigenación de los glóbulos rojos, los efectos de la concentración de la HbS, la acción de la temperatura en los procesos de agregación molecular, nucleación y gelificación [11, 19, 18, 17]. Muchos modelos son basados en ecuaciones diferenciales no lineales, linealizadas para concentraciones de HbS muy bajas [11, 19, 18, 17], y resuelven casos particulares muy alejados de las condiciones fisiológicas reales. En [5] se expone un mecanismo de reacción y su correspondiente modelo matemático a partir de un sistema de ecuaciones diferenciales, suponiendo que en el proceso de polimerización se forman unidades estructurales defectuosas. Con ello se pueden explicar las aparentes diferencias entre los datos cinéticos y los de la microscopía electrónica. También se describe, en el marco del modelo presentado, la influencia en el proceso de polimerización de la concentración de la HbS y el papel de otras hemoglobinas, o de la propia HbS cuando se modifica ligeramente su conformación o sus puntos de contactos.

En este trabajo se desarrolla el algoritmo de identificación y cálculo de los coeficientes de las ecuaciones diferenciales para un caso particular del modelo general propuesto en [5], lo cual permitiría la realización de determinados pronósticos cuantitativos de los procesos básicos relacionados con la Anemia Drepanocítica o Sicklemia.

En el modelo desarrollado en [5] se parte de que la HbS en los glóbulos rojos puede estar en los siguientes estados:

HbS oxigenada:

- a) en monómeros;
- b) en unidades defectuosas de microtúbulos.

HbS desoxigenada:

- a) en monómeros;
- b) en unidades de microtúbulos;
- c) en microtúbulos;
- d) en dominios.

Partiendo de la ley de conservación de la masa, puede expresarse la concentración total N de HbS mediante la ecuación [5]

$$x(t) + ny(t) + nz(t) + w(p) = N, \quad (1)$$

donde

$x(t)$: concentración de desoxi HbS en estados de monómeros o formando parte de unidades estructurales defectuosas;

$ny(t)$: concentración de desoxi HbS en microtúbulos;

$nz(t)$: concentración de desoxi HbS en dominios.

$w(p)$: concentración de oxi HbS (depende de la presión parcial de oxígeno (p) en la sangre).

El sistema de ecuaciones que describe la cinética del proceso es:

$$x' = -nP(x) - (c - d)x - nby, \quad (2)$$

$$y' = (b + e - f)y + P(x), \quad (3)$$

$$z' = \frac{c - d}{n}x + (e - f)y, \quad (4)$$

donde $P(x) = \sum_{i=1}^{2n} a_i x$ y a_i , b , c , d y e son los coeficientes de reacción:

a : de polimerización;

b : de despolimerización;

c : de cristalización por la adición de monómeros de desoxi HbS;

d : de descristalización por la separación de monómeros;

e : de cristalización por adición de microtúbulos; y

f : de descristalización por separación de microtúbulos.

α : concentración mínima de desoxi HbS necesaria para que ocurra la polimerización.

n : número de moléculas de HbS (14-16) que forman la unidad estructural de los microtúbulos según datos de microscopía electrónica.

Si hay ausencia de cristalización, es decir, que en un instante dado no existen dominios, el sistema de ecuaciones anterior se simplifica de la siguiente forma:

$$N = x(t) + ny(t) + w(p), \quad (5)$$

$$x' = -nP(x) + nby, \quad (6)$$

$$y' = -by + P(x). \quad (7)$$

2. Algoritmo para la identificación y cálculo de los coeficientes

En [22] se muestra un procedimiento general para identificación y cálculo de los coeficientes de un modelo general bajo ciertos datos experimentales.

Investigando el comportamiento de un modelo que simula enfermedades de transmisión sexual [20] se obtienen condiciones que garantizan la identificación y cálculo de los coeficientes. En este trabajo se aplica el método del gradiente para el cálculo de los coeficientes del sistema (8), obteniendo un algoritmo para este proceso, que es programado en MathLab.

Para resolver este problema es necesario analizar si existe la unicidad en la identificación.

Sea dado el sistema de ecuaciones:

$$\begin{cases} x' = -c_1 x - c_2 x^2 + d y, \\ y' = a_1 x + a_2 x^2 - b y. \end{cases} \quad (8)$$

Como en los coeficientes c_1 y d aparecen en una ecuación y a_1 y b en la otra, sólo nos vamos a referir a uno de estos pares; en el otro se produce de forma similar.

Escribamos la primera ecuación de (8) en la forma

$$-c_1 x + d y = x' + c_2 x^2. \quad (9)$$

Teorema 2.1. *Los coeficientes c_1 y d se determinan unívocamente, excepto en el caso en que los puntos $(x(t), y(t))$ están sobre una misma recta que pasa por el origen de coordenadas para todo t .*

Demostración. Como se sabe, para garantizar la unicidad en la identificación de los parámetros c_1 y d que satisfacen (9) es suficiente que existan t_1 y t_2 tales que

$$\begin{vmatrix} -x_1(t_1) & y(t_1) \\ -x(t_2) & y(t_2) \end{vmatrix} \neq 0, \quad (10)$$

lo cual garantiza que para ningún t los puntos $(x(t), y(t))$ estén sobre una misma recta. \square

Ahora veamos qué condiciones deben cumplir los coeficientes para que se determinen unívocamente.

Teorema 2.2. *Si el sistema (8) posee una trayectoria contenida completamente en una recta que pasa por el origen, entonces los parámetros $(a_1, a_2, c_1, c_2, b, d)$ satisfacen la igualdad siguiente:*

$$b a_2 c_2 + a_1 c_2^2 = a_2 c_1 c_2 + d a_2^2. \quad (11)$$

A este resultado se llega tomando $y = mx + h$ y sustituyendo en el sistema (8).

Para el cálculo de los coeficientes se aplica el método del gradiente. Este algoritmo nos permite determinar aquellos valores de los coeficientes $(a_1, a_2, c_1, c_2, b, d)$ que mejor se ajustan a la solución del sistema. Todo esto se puede llevar a cabo después de haber demostrado que el sistema es identificable.

Se realiza una discretización del sistema y se obtiene

$$\begin{cases} (x_{i+1} - x_i)/h_i = -c_1 x_i - c_2 x_i^2 + d y_i, \\ (y_{i+1} - y_i)/h_i = a_1 x_i + a_2 x_i^2 - b y_i, \end{cases} \quad (12)$$

donde $h_i = t_{i+1} - t_i$, y además,

$$\begin{cases} (x_{i+1} - x_i)/h_i = [x(t_{i+1}) - x(t_i)]/h_i = x(t_i), \\ (y_{i+1} - y_i)/h_i = [y(t_{i+1}) - y(t_i)]/h_i = y(t_i). \end{cases} \quad (13)$$

El nuevo sistema es lineal con respecto a los parámetros.

Sean dadas las funciones

$$f_1(c_1, c_2, d) = \sum_{i=1}^n [x_{i+1} - x_i - h_i (-c_1 x_i - c_2 x_i^2 + d y_i)]^2, \quad (14)$$

$$f_2(a_1, a_2, b) = \sum_{i=1}^n [y_{i+1} - y_i - h_i (a_1 x_i + a_2 x_i^2 - b y_i)]^2. \quad (15)$$

Aplicando el método del gradiente a las funciones f_1 y f_2 tenemos

$$\text{grad } f_1(c_1, c_2, d) = \left(\frac{\partial f_1}{\partial c_1}, \frac{\partial f_1}{\partial c_2}, \frac{\partial f_1}{\partial d} \right), \quad (16)$$

$$\text{grad } f_2(a_1, a_2, b) = \left(\frac{\partial f_2}{\partial a_1}, \frac{\partial f_2}{\partial a_2}, \frac{\partial f_2}{\partial b} \right). \quad (17)$$

Ya se está en condiciones de obtener los coeficientes óptimos mediante un proceso iterativo que se describe a continuación. Para ello se necesita una aproximación inicial de los coeficientes $(c_1^0, c_2^0, d^0, a_1^0, a_2^0, b)$:

$$c_1^{k+1} = c_1^k - \alpha_1^k \frac{\partial f_1}{\partial c_1} (c_1^k, c_2^k, d^k), \quad a_1^{k+1} = a_1^k - \alpha_2^k \frac{\partial f_2}{\partial a_1} (a_1^k, a_2^k, b^k),$$

$$c_2^{k+1} = c_2^k - \alpha_1^k \frac{\partial f_1}{\partial c_2} (c_1^k, c_2^k, d^k), \quad a_2^{k+1} = a_2^k - \alpha_2^k \frac{\partial f_2}{\partial a_2} (a_1^k, a_2^k, b^k),$$

$$d^{k+1} = d^k - \alpha_1^k \frac{\partial f_1}{\partial d} (c_1^k, c_2^k, d^k), \quad b^{k+1} = b^k - \alpha_2^k \frac{\partial f_2}{\partial b} (a_1^k, a_2^k, b^k),$$

con la siguiente condición de parada:

$$|c_1^{k+1} - c_1^k| < \frac{\epsilon}{6}, \quad |a_1^{k+1} - a_1^k| < \frac{\epsilon}{6},$$

$$\begin{aligned} |c_2^{k+1} - c_2^k| &< \frac{\epsilon}{6}, & |a_2^{k+1} - a_2^k| &< \frac{\epsilon}{6}, \\ |d^{k+1} - d^k| &< \frac{\epsilon}{6}, & |b^{k+1} - b^k| &< \frac{\epsilon}{6}, \end{aligned}$$

donde $\epsilon > 0$ y α_1^k, α_2^k son números reales que se obtienen minimizando las funciones

$$\varphi_1(\alpha_1^k) = f_1 \left[c_1^k - \alpha_1^k \frac{\partial f_1}{\partial c_1}(c_1^k, c_2^k, d^k) c_2^k - \alpha_1^k \frac{\partial f_1}{\partial c_2}(c_1^k, c_2^k, d^k) d^k - \alpha_1^k \frac{\partial f_1}{\partial d}(c_1^k, c_2^k, d^k) \right],$$

$$\varphi_2(\alpha_2^k) = f_2 \left[a_1^k - \alpha_2^k \frac{\partial f_2}{\partial a_1}(a_1^k, a_2^k, b^k) a_2^k - \alpha_2^k \frac{\partial f_2}{\partial a_2}(a_1^k, a_2^k, b^k) b^k - \alpha_2^k \frac{\partial f_2}{\partial b}(a_1^k, a_2^k, b^k) \right].$$

Es necesario indicar los valores iniciales $\alpha_1^0, \alpha_2^0 \in (0, 1)$. Determinados los coeficientes óptimos, se puede ir nuevamente al sistema original, y de esta forma obtener información cuantitativa y nueva que contribuya al entendimiento y pronóstico de los procesos relacionados con la enfermedad.

Referencias

- [1] Bailey K., Morris J.S., Thomas P. and Serjeant G.R. "Fetal hemoglobin and early manifestation of homozygous sickle cell disease", *Arch. Disea. Childhood.* 67, 517–520, 1992.
- [2] Benesch R.E., Benesch R., Edalji R. and Kwong S. "Intramolecular Effects in the Polymerization of Hemoglobin S", *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 81 (4), 1307–1312, 1978.
- [3] Brieehl R.W. "Gelation of Sickle Cell Hemoglobin. IV. Phase Transition in Hemoglobin S Gels: Separate Measures of Aggregation and Solution-Gel Equilibrium", *J. Mol. Biol.* 123, 521–538, 1978.
- [4] Brittenham G.M., Schechter A.N. and Noguchi C.T. "Hemoglobin S Polymerization: Primary Determinant of the Hemolytic and Clinical Severity of the Sickling Syndromes", *Blood.* 65 (1), 183–189, 1985.
- [5] Cabal C. and Ruiz I. "A Mechanism of the Molecular Aggregate Formation Processes of Hemoglobin S.I.", Publicación interna.
- [6] Colombo B., Svarch E., Martínez. G. *Introducción al estudio de la hemoglobinopatías*, Editorial Científico Técnica, La Habana, 1981.

- [7] Corbett J.D., Mickols W.E. and Maestre M.F. "Effect of Hemoglobin Concentration on Nucleation and Polymer Formation in Sickle Red Blood Cell", *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology*, Vol. 270, N 6, pp. 2708–2715, 1995.
- [8] Chang H. and Nagel R.L. "Measurement of Sickling by Controlled Temperature Increase", *Blood*. 52 (6), 1189–1195, 1978.
- [9] Cheetham R.C., Huehns E.R. and Rosemeyer M.A. "Participation of Hemoglobins A, F, A2 and C in Polymerization of Hemoglobin S", *J. Mol. Biol.* 129, 45–61, 1979.
- [10] Dean J. and Schechter A.N. "Sickle-cell anemia. Molecular and cellular bases of therapeutic approaches", *N. Engl. J. Med.* 299, 725–763, 1978.
- [11] Eaton W.A. and Hofrichter J. "Sickle Cell Hemoglobin Polymerization", *Advances in Protein Chemistry*. 40, 63–279, 1976.
- [12] Espinosa E., Svarch E., Martínez G. and Hernández P. "La anemia drepanocítica en Cuba. Experiencia de 30 años", *Rev. Cub. Hematol/Inmunol/Hemoter.* 12 (2), 97–105, 1996.
- [13] Ferrone F.A., Hofrichter J. and Eaton W.A. "Kinetics of Sickle Hemoglobin Polymerization", *J. Mol.* 183, 611–631, 1985.
- [14] Han J. and Herzfeld J. "Interpretation of the Osmotic Behavior of Sickle Cell Hemoglobin Solutions: Different Interactions Among Monomers and Polymers", *Biopolymer*. 45, 299–306, 1998.
- [15] Hillier F.S. and Lieberman G.J. *Introduction to Operations Research*, Editorial Revolucionaria, 1980.
- [16] Ivanova M., Jasuja R., Kwong S., Briehl R.W. and Ferrone F.A. "Nonideality and the Nucleation of sickle Hemoglobin". *Biophys J.* 79(2) 1016–1022, 2000.
- [17] Makhijani V.B., Coketet G.R. and Clark A. "Dynamics of Oxygen Unloading from Sickle Erythrocytes", *Biophys. J.* 58, 1025–1050, 1990.
- [18] McPherson A. "Current approaches to macromolecular crystallization", *Eur. J. Biochem.* 189, 1–23, 1990.
- [19] Noguchi C.T. and Schechter A.N. "The Intracellular Polymerization of Sickle Hemoglobin and its Relevance to Sickle Cell Disease". (Review). *Blood*, 58, 1057–1068, 1981.
- [20] Repilado J.A., Bernal A. y Ruiz A.I, "Tratamiento analítico e identificación de un modelo matemático de transmisión de enfermedades infecciosas". *Revista Ciencias Matemáticas*, Universidad de La Habana, 1998.

- [21] Sunshine H.R., Hofrichter J. and Eaton W.A. "Gelation of Sickle Cell Hemoglobin in Mixtures with Normal Adult and Fetal Hemoglobins", *J. Mol. Biol.* 133, 435–467, 1979.
- [22] Sastre L. y Mansilla R. *Modelación Matemática de Sistemas Biológicos*, Editorial CENIC, La Habana, 1988.
- [23] Schechter A. N. and Noguchi C. T. "Sickle Cell Disease", *In Basic Principles and Clinical Practice*, Ed. by Embury S.H., et.al. Raven Press, Ltd., New York, 33–51, 1994.
- [24] Weber P. C. "Protein Crystallization", *Advan. in protein chemistry*, 41, 1–35, 1991.

A. VELÁZQUEZ & C. CABAL
Centro de Biofísica Médica
La Habana, Cuba.
e-mail: cabal@cbm.uo.edu.cu

O. VEGA, L. R. VALLANT, A. FERNÁNDEZ, A. I. RUIZ Y F. R. MARTÍNEZ-SÁNCHEZ
Facultad de Matemática y Computación, Universidad de Oriente
La Habana, Cuba.
e-mail: sandys@csd.uo.edu.cu, iruiz@csd.uo.edu.cu