

Modelado de la agregación de la proteína Tau

Modeling of Tau protein aggregation

Jesús Arvizu Rodríguez¹, Erick David Martínez Escudero², Etna Abigail López García¹, Gustavo Basurto-Islas¹, Susana Figueroa-Gerstenmaier¹

¹ División de Ciencias e Ingenierías, Campus León, Universidad de Guanajuato.

² Campus Aguascalientes, Universidad Panamericana.

j.arvizurodriguez@ugto.mx, 0262108@up.edu.mx, lopezge2014@licifug.ugto.mx, gustavo.basurto@ugto.mx, sfigueroa@ugto.mx

Resumen

Se realizaron simulaciones de dinámica molecular de grano grueso (CG-MD) utilizando GROMACS 2019.6 y 2024.5, con el objetivo de estudiar la agregación de la proteína intrínsecamente desordenada Tau inducida por ácido araquidónico (AA), empleando el campo de fuerza Martini 3-IDP. Tras la parametrización de Tau y del AA, se diseñaron tres sistemas: dos conformados por tres moléculas de Tau disueltas en agua (60 μM), simulados durante 100 ns y 400 ns, respectivamente, y un tercero con igual cantidad de Tau pero acompañado de AA a una concentración de 150 μM (100 ns). Todos los sistemas se configuraron en una caja cúbica de 44 nm por lado. El análisis se centró en el monitoreo de las distancias entre los centros de masa (COM) de las proteínas. Se encontraron distancias entre 10-20 nm sin el AA, indicando leves acercamientos entre sí. En contraparte, se encontró una distancia de 5 nm en el sistema con AA presente, las cuales se mantuvieron constantes durante toda la simulación, siendo indicios de una agregación. Esto evidencia la influencia del AA en la agregación de las proteínas, pero se necesita correr la simulación a tiempos más largos, para tener resultados concluyentes sobre la naturaleza y grado de agregación.

Palabras clave: proteína intrínsecamente desordenada (IDP), ácido araquidónico, campo de fuerza MARTINI 3-IDP, ALPHAFOLD, Protein Data Bank (PDB).

Objetivos

Se planteó un objetivo general y también objetivos específicos que se describen a continuación. El objetivo general es: Estudiar el mecanismo de agregación de la proteína Tau (una proteína intrínsecamente desordenada inducido por el ácido araquidónico mediante simulaciones de dinámica molecular de grano grueso, utilizando el campo de fuerza Martini 3-IDP usando el paquete de simulación GROMACS.

En cuanto a los objetivos específicos se plantearon los siguientes: 1) Parametrizar el ácido araquidónico y la proteína Tau usando el campo de fuerza Martini 3-IDP. 2) Simular tres sistemas biológicos mediante dinámica molecular de grano grueso utilizando el campo de fuerza Martini 3-IDP: dos sistemas con tres proteínas Tau en solución acuosa, uno en GROMACS 2019.6 y otro en GROMACS 2024.5, y un tercer sistema con tres proteínas Tau en presencia de ácido araquidónico (150 μM) utilizando GROMACS 2019.6. 3) Comparar las distancias entre los centros de masas de las proteínas Tau en cada simulación para determinar agregación.

Marco Teórico

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia neurodegenerativa, afectando a aproximadamente 48 millones de personas a nivel mundial y careciendo hasta el momento de una cura definitiva (Aguilar Hernández *et al.*, 2022; Robert-Jiménez *et al.*, 2023). Esta patología se caracteriza por la presencia de dos marcadores: las placas seniles, formadas por acumulaciones extracelulares de péptidos beta amiloide ($\text{A}\beta$), y los ovillos neurofibrilares (NFTs), compuestos por agregados intracelulares de proteína Tau en estado hiperfosforilado, truncado y con cambios conformacionales (Basurto-Islas *et al.*, 2008; García-Sierra *et al.*, 2011).

La proteína Tau es una proteína intrínsecamente desordenada (IDP, por sus siglas en inglés), con carga negativa en su extremo N-terminal. Es la IDP más grande del sistema nervioso central, codificada en el cromosoma 17q21, y desempeña un papel fisiológico esencial en la estabilización de los microtúbulos dentro de los axones neuronales (Aguilar Hernández *et al.*, 2022; Robert-Jiménez *et al.*, 2023). En el cerebro humano se expresan seis isoformas diferentes de Tau, producto del “splicing” alternativo del exón 10. La isoforma más larga, denominada 2N4R y compuesta por 441 aminoácidos, presenta cuatro dominios estructurales: un dominio de proyección N-terminal con dos inserciones, una región rica en prolina que interactúa con quinasas, un dominio de unión a microtúbulos con cuatro repeticiones asociadas a tubulina, y un extremo C-terminal según lo descrito por Aguilar Hernández *et al.*, (2022) y Pinzi *et al.*, (2023). Las regiones más desordenadas se localizan en los primeros 200 aminoácidos del extremo N-terminal y en los últimos 80 del C-terminal (Pinzi *et al.*, 2023).

En el contexto de la EA, la Tau sufre una serie de modificaciones postraduccionales patológicas, como hiperfosforilación, truncamientos y cambios conformacionales, que comprometen su estabilidad estructural. Como resultado, la proteína Tau se autoagrega formando oligómeros tóxicos, los cuales evolucionan hacia filamentos helicoidales apareados (PHFs) y, eventualmente, hacia NFTs según reporta Mondragón-Rodríguez *et al.*, (2008) y García-Sierra *et al.*, (2011). Este proceso se desarrolla en etapas: en una fase inicial, los precursores no fibrilares (“pre-tangles”) se acumulan en el citoplasma, correlacionándose con los primeros síntomas clínicos. Estudios indican que estos oligómeros son más tóxicos que las fibrillas maduras (García-Sierra *et al.*, 2011). En fases avanzadas, los PHFs se ensamblan en NFTs, bloqueando el transporte intracelular y conduciendo a la muerte neuronal. La cantidad de NFTs en el cerebro se correlaciona con la severidad de la demencia (Basurto-Islas *et al.*, 2008).

Diversos factores inducen la agregación patológica de Tau. Entre ellos, los agentes químicos como el ácido araquidónico (AA), la heparina, el ARN y el sulfato de heparán, que disminuyen la repulsión electrostática entre los monómeros de Tau, promoviendo agregación según King *et al.*, (2000) y Sui *et al.*, (2015). Además, la hiperfosforilación (p-Tau) facilita este proceso, especialmente a concentraciones elevadas ($\geq 50 \mu\text{M}$) como indican Sui *et al.*, (2015).

El ácido araquidónico (AA) es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos con cuatro dobles enlaces en configuración *cis*, altamente abundante en el cerebro. Su metabolismo alterado ha sido vinculado a procesos neurodegenerativos como describe Jiménez (2022). Estructuralmente, presenta una configuración en forma de pasador de cabello como resultado de sus enlaces *cis* (Jiménez, 2022). El AA actúa sobre Tau mediante varios mecanismos: en primer lugar, establece interacciones electrostáticas con el dominio N-terminal de Tau, facilitando su agrupamiento (Jiménez, 2022). En segundo lugar, el AA forma micelas que funcionan como superficies aniónicas capaces de nuclear la formación de PHFs, incluso en concentraciones fisiológicas de 2–4 μM según King *et al.* (2000). Además, el pH ácido y la carga iónica del entorno influyen significativamente, ya que estas condiciones potencian la polimerización de Tau, como han demostrado estudios *in vitro* (Jiménez, 2022).

En cuanto a las condiciones experimentales, se ha observado que concentraciones de 75 μM de AA inducen eficientemente la agregación en todas las isoformas humanas de Tau, con una mayor eficacia en las isoformas que contienen cuatro repeticiones (4R), de acuerdo a King *et al.* (2000). A concentraciones de 150 μM , empleadas en modelos de agregación de Tau completa, se ha evidenciado que las interacciones electrostáticas del dominio N-terminal tienen un papel crítico en el comportamiento de agrupamiento, como indica Jiménez (2022).

La naturaleza intrínsecamente desordenada de Tau representa un desafío para su estudio experimental, ya que las herramientas convencionales no permiten predecir con precisión sus conformaciones ni su ensamblaje estructural completo como indica Robert-Jiménez *et al.* (2023). En este contexto, las simulaciones por dinámica molecular (MD) han adquirido un rol esencial. No obstante, los modelos atómicos requieren recursos computacionales extremadamente elevados para abarcar escalas temporales relevantes.

Los modelos de grano grueso (CG, Coarse-Grained) ofrecen ventajas significativas frente a los modelos atómicos, ya que permiten reducir el costo computacional en un orden de magnitud de ~100 veces al representar grupos de átomos como “cuentas” o “beads” según Wang *et al.* (2025). Esto posibilita simular procesos a escalas temporales y espaciales más amplias (Robert-Jiménez *et al.*, 2023). En particular, el campo de fuerza Martini3-IDP ha sido diseñado específicamente para IDPs como Tau. Este modelo incorpora parámetros de enlace optimizados para evitar el colapso conformacional, logrando reproducir los radios de giro experimentales con gran precisión (Wang *et al.*, 2025).

Las aplicaciones del modelo Martini3-IDP son amplias puesto que el campo de fuerza mantiene un equilibrio adecuado entre las interacciones proteína-proteína y proteína-agua, lo que garantiza su compatibilidad con sistemas biológicos complejos (Wang *et al.*, 2025).

Metodología

Para llevar a cabo las simulaciones de grano grueso fue necesario parametrizar tanto el ácido araquidónico como la proteína Tau, adaptándolos al campo de fuerza Martini 3-IDP, optimizado específicamente para proteínas intrínsecamente desordenadas.

1.- Parametrización del ácido araquidónico

Al ser una molécula pequeña no incluida en el set estándar de Martini, fue parametrizado siguiendo el tutorial del conjunto de tutoriales que ofrece el sitio Web del campo de fuerza Martini: "Parametrización de moléculas pequeñas" de Martini 3. La estructura tridimensional atomística del AA se generó utilizando la herramienta LigParGen, lo que permitió obtener una geometría inicial energéticamente optimizada. Posteriormente, se realizó el mapeo a "coarse-grained" mediante la herramienta CGbuilder, agrupando los átomos en un total de siete "beads" que representaron adecuadamente la topología del ácido graso (Figura 1). Un paso crítico en esta etapa fue la correcta definición de los ángulos diedros, dado que la cadena hidrocarbonada del AA posee una conformación en forma de horquilla debido a la presencia de cuatro dobles enlaces en configuración *cis*. Para reflejar esta rigidez estructural, se estableció un único diedro de control entre los "beads" 2, 3, 4 y 5. Los archivos de simulación, incluyendo los archivos *.tpr de minimización y de equilibrado, fueron generados mediante los "scripts" proporcionados por el tutorial, asegurando la compatibilidad con las rutinas automatizadas de Martini.

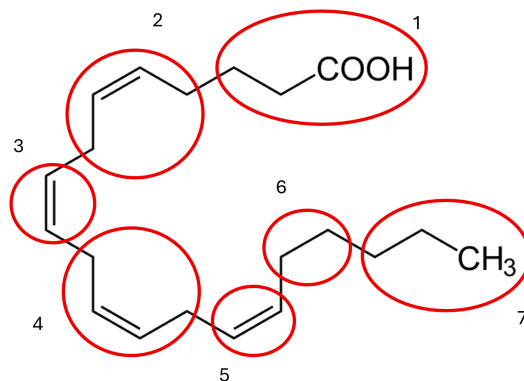


Figura 1. Designación de los "beads" para la parametrización del ácido araquidónico.
Fuente: Elaboración propia.

2.- Parametrización de la proteína Tau

Para la parametrización de la proteína Tau se emplearon dos enfoques complementarios basados en diferentes modelos estructurales: el primero partió de la estructura generada por el AlphaFold Structure Database (código AF-A0A024RA17-F1; Figura 2) y el segundo del modelo experimental cristalográfico obtenido del Protein Data Bank (PDB ID: 8ZZX; Figura 3), con procesamiento posterior usando también AlphaFold. Ambos modelos utilizaron la misma secuencia FASTA para su construcción, pero se observaron diferencias notables en la cantidad y distribución de regiones ordenadas y desordenadas. En particular, el modelo 8ZZX presentó mayores regiones estructuradas y valores de confiabilidad pLDDT más altos, mientras que el modelo descargado directamente desde AlphaFold mostró regiones extensas con baja confiabilidad y desorden.

Para la conversión al formato “coarse-grained”, ambos modelos fueron procesados mediante el comando martinize2, utilizando el campo de fuerza martini3001-IDP, especialmente diseñado para preservar la naturaleza intrínsecamente desordenada de proteínas como Tau. El código empleado fue el mismo para ambos casos:

```
martinize2 -f [modelo].pdb -x CK1d_cg.pdb -o CK1d_only.top -ff martini3001-IDP -p backbone -cys auto -elastic -ef 700.0 -el 0 -eu 0.85 -eunit 425:439 -ss [estructura secundaria]
```

Donde:

- f [modelo].pdb → archivo PDB de entrada con la estructura atómica de la proteína.
- x CK1d_cg.pdb → archivo de salida con la estructura en representación “coarse-grained”.
- o CK1d_only.top → archivo de topología resultante.
- ff martini3001-IDP → campo de fuerza empleado, adaptado para proteínas intrínsecamente desordenadas.
- p backbone → define el tipo de constraints para mantener la cadena principal.
- cys auto → detecta automáticamente puentes disulfuro entre residuos de cisteína si existen.
- elastic → activa la red elástica (elastic network) entre los “beads”.
- ef 700.0 → fuerza del resorte elástico (en $\text{kJ mol}^{-1} \text{nm}^{-2}$).
- el 0 → distancia mínima para crear enlaces elásticos.
- eu 0.85 → distancia máxima para crear enlaces elásticos.
- eunit 425:439 → define la región de la proteína donde se aplica la elastic network.
- ss [estructura secundaria] → cadena de caracteres que representa la estructura secundaria de cada residuo (por ejemplo, H: hélice, E: hoja beta, C/D: desordenado).

Lo que diferencia a cada parametrización es la cadena de estructura secundaria (-ss), que se generó manualmente para cada modelo tomando como referencia los valores de pLDDT y la distribución de regiones ordenadas y desordenadas. Esta diferencia fue clave para realizar el mapeo y las simulaciones moleculares de forma independiente para cada estructura.

2.1.- Estructura secundaria para el modelo 1

La estructura secundaria fue determinada a partir del archivo .cif generado por AlphaFold, que provee información sobre segmentos estructurados dentro de la proteína. Para convertir esta información al formato requerido por martinize2, se utilizó la siguiente tabla de correspondencia entre los códigos de estructura secundaria presentes en formato mmCIF y el código DSSP requerido:

Código DSSP	Código mmCIF	Descripción
H	HELX_RH_AL_P	Alphahelix
B	STRN	Betabridge
E	STRN	Strand

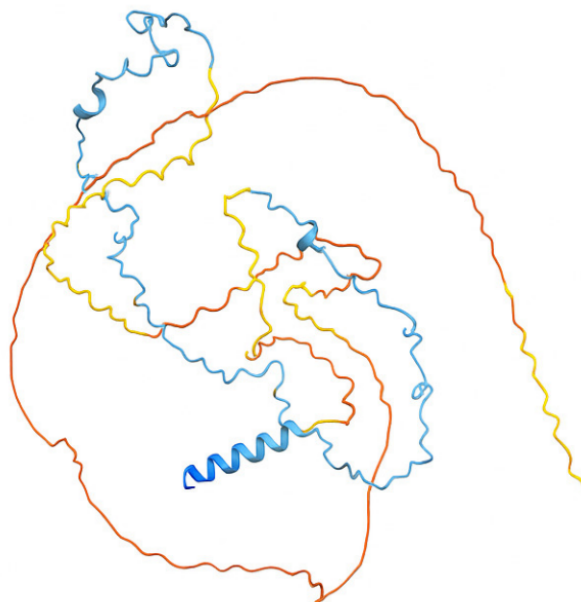
Extracto del archivo *.cif de AlphaFold con los códigos de estructura secundaria

A partir de esta información, se construyó la cadena de estructura secundaria para martinize2 utilizando los códigos DSSP, generando una secuencia continua de letras que representan el estado de cada residuo.

La cadena de estructura secundaria resultante fue similar a:

pag 5

[illegible]



*Figura 3. Modelo estructural de la proteína Tau basado en datos cristalográficos (PDB ID: 8ZZX), también generado por AlphaFold. Este modelo presenta una mayor proporción de regiones estructuradas y valores pLDDT más altos en comparación con el modelo mostrado en la Figura 2.
Fuente: Elaboración propia.*

Para estudiar el impacto del ácido araquidónico (AA) sobre la agregación de la proteína Tau mediante simulaciones de dinámica molecular, se diseñaron y ejecutaron simulaciones “coarse-grained” de sistemas moleculares representativos bajo condiciones fisiológicas. Las configuraciones se construyeron a partir de modelos estructurales de Tau y del ácido araquidónico previamente parametrizados bajo el campo de fuerza Martini 3-IDP, específicamente optimizado para proteínas intrínsecamente desordenadas (IDPs).

3.- Desarrollo de los sistemas para la dinámica molecular

Se diseñaron y simulon dos sistemas moleculares con el objetivo de estudiar el efecto del ácido araquidónico sobre la agregación de la proteína Tau. El primer sistema, denominado TAU + H₂O, consistió en tres moléculas de Tau disueltas en agua, representando un entorno fisiológico basal. El segundo sistema, TAU + AA + H₂O, replicó esta configuración, pero con la adición de ocho moléculas de ácido araquidónico, con el fin de inducir agregación.

Ambos sistemas fueron simulados en una caja cúbica de 44 nm de lado, generando una concentración de Tau de 60 μ M. Esta concentración se encuentra dentro del rango donde estudios in vitro han demostrado una alta propensión a la agregación de Tau en presencia de agentes como el AA (Sui et al., 2015; Jiménez, 2022). En el caso del sistema TAU + AA + H₂O, la concentración de ácido araquidónico fue de 150 μ M, un valor reportado como efectivo para inducir el ensamblaje de filamentos helicoidales apareados (PHFs) a partir de isoformas completas de Tau (Jiménez, 2022).

La Tabla 1 resume las características principales de ambos sistemas, incluyendo las cantidades moleculares, concentraciones y versiones de GROMACS utilizadas. Cabe señalar que el sistema TAU + H₂O fue simulado tanto en la versión 2019.6 como en la más reciente 2024.5 de GROMACS, con el fin de verificar la compatibilidad y consistencia entre versiones.

Tabla 1. *Parámetros de la simulación*

Sistema	Contenido	Tamaño de caja cúbica	Moléculas de TAU	Concentración de TAU	Moléculas de AA	Concentración de AA	Versión de GROMACS
1	TAU + H ₂ O	44 nm	3	60 uM	0	0 uM	2019.6
2	TAU + AA + H ₂ O	44 nm	3	60 uM	8	150 uM	2019.6
3	TAU + H ₂ O	44 nm	3	60 uM	0	0 uM	2024.5

Dado que la proteína Tau es una proteína intrínsecamente desordenada (IDP), con alta flexibilidad estructural y regiones cargadas que dificultan su caracterización experimental (Aguilar Hernández *et al.*, 2022; Robert-Jiménez *et al.*, 2023), se empleó el modelo de grano grueso Martini 3-IDP, específicamente diseñado para este tipo de proteínas. Este campo de fuerza ha sido validado para mantener un equilibrio realista entre interacciones proteína-proteína y proteína-solvente, reproduciendo de manera precisa radios de giro y evitando colapsos estructurales no físicos (Wang *et al.*, 2025).

A partir del mapeo “coarse-grained” de la isoforma 2N4R (de 441 residuos), se generaron los archivos `molecule_0.itp`, `CK1d_cg.pdb` y `CK1d_only.top`, que sirvieron como base para construir los sistemas. Se utilizó `gmx editconf` para generar la caja cúbica, e `insert-molecules` para incorporar las tres copias de Tau. En el sistema con AA, se agregaron ocho moléculas adicionales de dicho lípido, y se ajustó manualmente el archivo `*.top` para reflejar las cantidades correctas.

Luego de una primera minimización en vacío, se realizó la solvatación mediante `gmx solvate` con agua “coarse-grained”, seguida por neutralización del sistema con iones añadidos manualmente en el archivo `.gro`. Posteriormente, los sistemas solvatados fueron nuevamente minimizados en solución y equilibrados bajo condiciones NVT y NPT usando los comandos `gmx grompp` y `gmx mdrun`, con archivos `.mdp` específicos para controlar temperatura y presión.

Para la producción, se ejecutó una dinámica molecular a partir del sistema equilibrado, empleando un archivo `dynamic.mdp` adaptado a escalas temporales accesibles por simulaciones “coarse-grained”. Finalmente, se analizó la agregación mediante `gmx make_ndx` (definiendo grupos TAU1, TAU2 y TAU3) y `gmx pairdist`, calculando distancias entre pares de moléculas a lo largo del tiempo. Este análisis permitió evaluar cuantitativamente si el AA promovía una mayor interacción entre moléculas de Tau, como se ha descrito previamente en modelos experimentales y teóricos (King *et al.*, 2000; Jiménez, 2022).

Resultados

La parametrización del ácido araquidónico permitió conservar la conformación tridimensional de la molécula en relación con el modelo atomístico, respetando la distribución de los grupos funcionales. Los valores de los enlaces, ángulos y diedros obtenidos durante el proceso se muestran en la Figura 4. Por otro lado, la proteína Tau fue mapeada siguiendo el protocolo del campo de fuerza Martini 3-IDP, diseñado para representar proteínas intrínsecamente desordenadas. La estructura “coarse-grained” resultante conserva la flexibilidad característica de Tau, lo cual es fundamental para estudiar su dinámica en los sistemas simulados (Figura 5).

En el sistema 1 (Figura 6), la distancia entre los centros de masa de las proteínas TAU1 con respecto de TAU2 se mantuvieron alrededor de los 15 nm, para TAU1 con TAU3 la distancia cambió radicalmente desde 7.5 nm a los 30 ns hasta 20 nm a los 100 ns, aproximadamente. Finalmente, TAU2 con respecto de TAU3 también mantuvo una distancia constante de 10 nm. En la configuración final (Figura 7), las tres proteínas se encuentran más próximas entre sí en comparación con el inicio, y el plegamiento de las estructuras es claramente visible.

En el Sistema 2 (Figura 8), con ácido araquidónico, la distancia entre TAU1 y TAU2 se mantuvo cercana a los 5 nm, mientras que las distancias entre TAU1 con TAU3 pasaron de 5 nm a los 10 ns hasta 15 nm a los 100 ns. Con respecto a TAU2 y TAU3, la distancia se mantuvo entre 12.5 nm y 15 nm durante toda la simulación. También se aprecia un notable plegamiento de las proteínas Tau (Figura 9).

En el Sistema 3 (Figura 10), simulado durante 482 ns, se identificaron acercamientos más frecuentes entre las proteínas. Por ejemplo, TAU1 y TAU3 se aproximaron entre los 100 y 200 ns, alcanzando distancias mínimas cercanas a 5 nm. Después de los 300 ns, TAU2 y TAU3 también se acercaron, y la distancia entre TAU1 y TAU2 se redujo de 20 a 15 nm tras los 200 ns. Esto muestra que el tiempo de simulación tiene un papel importante, ya que los cambios en el sistema se vuelven más evidentes después de los 200 ns.

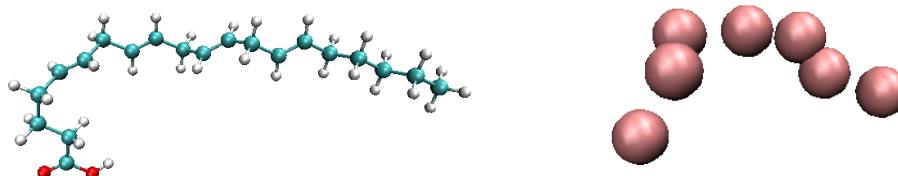


Figura 4. Modelo atómico (izquierda) y modelo parametrizado (derecha) del ácido araquidónico.
Fuente: Elaboración propia.

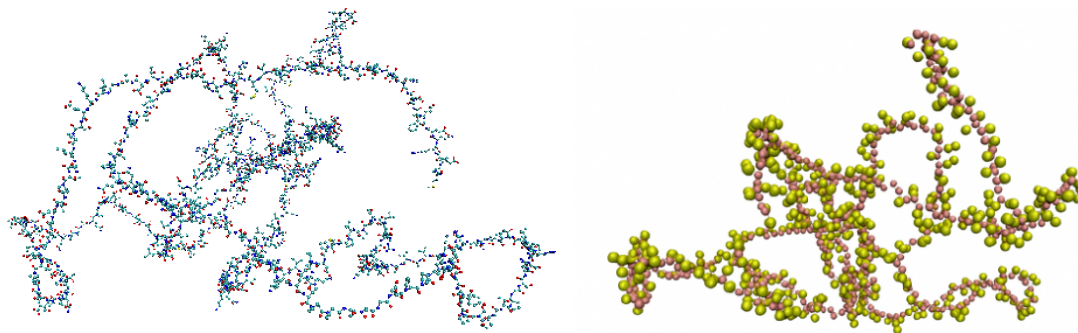


Figura 5. Modelo atómico (izquierda) y modelo parametrizado (derecha) de la proteína Tau.

Minimum distance

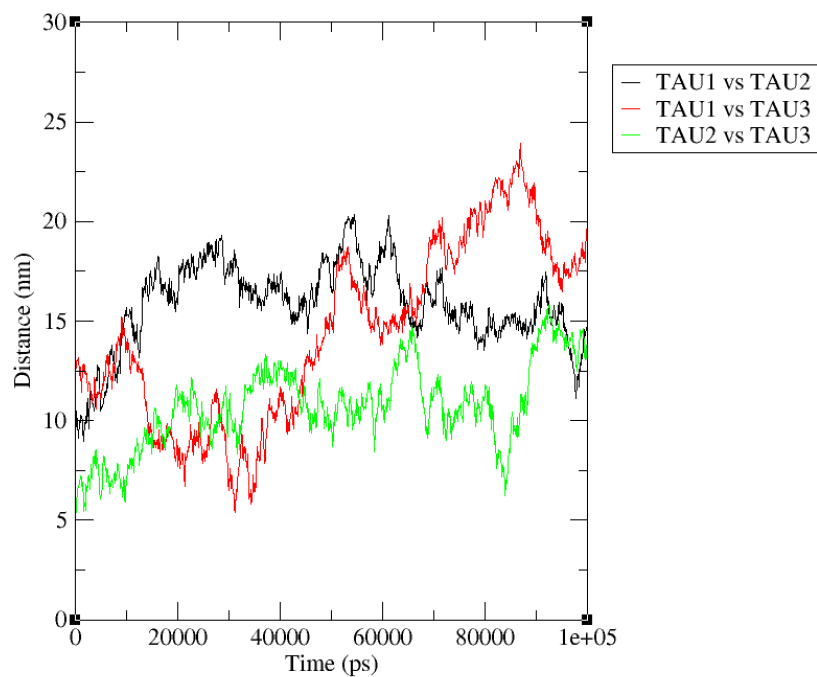


Figura 6. Comparación entre las distancias a los centros de masa de las proteínas Tau en el sistema Tau + H₂O con 100 ns.

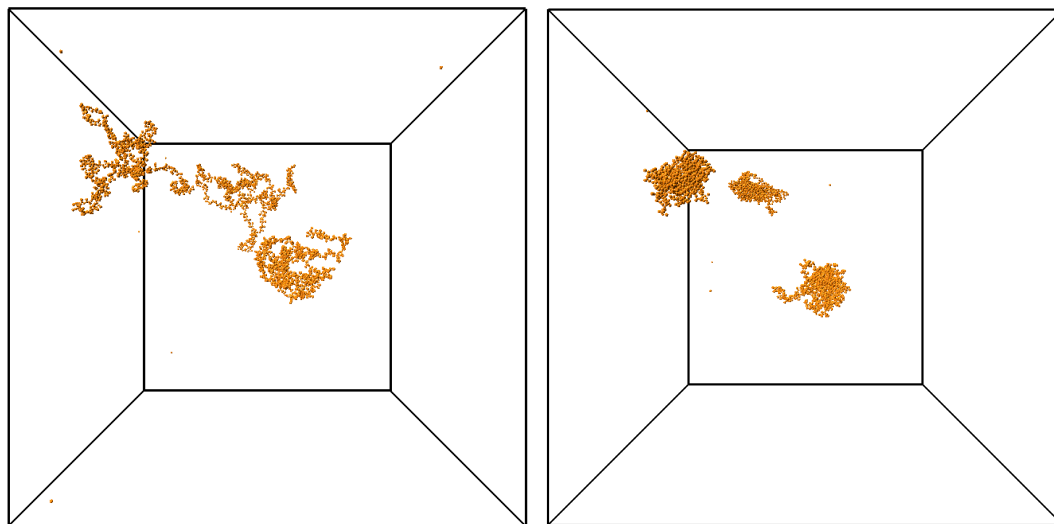


Figura 7. Sistema Tau + H₂O a los 0 ns (izquierda) y a los 100 ns (derecha).

Minimum distance

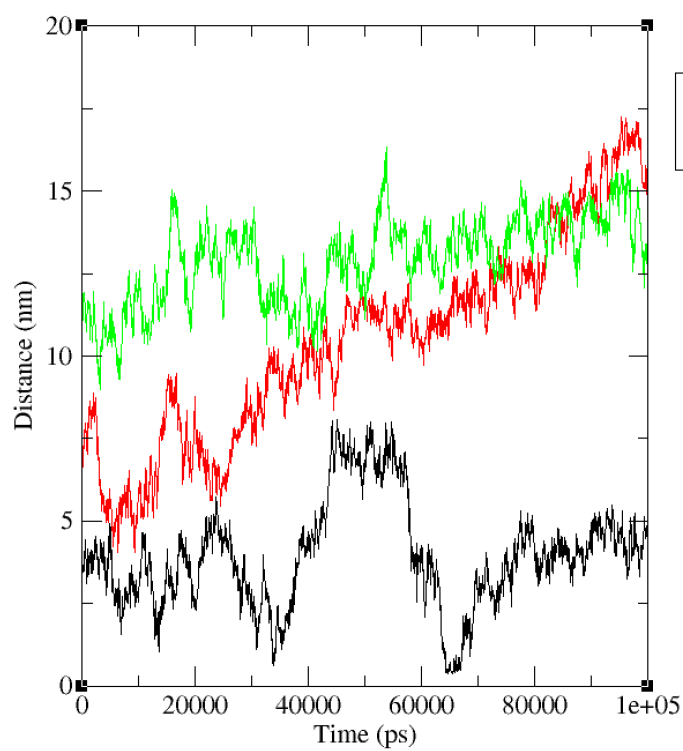


Figura 8. Comparación entre las distancias a los centros de masa de las proteínas Tau en el sistema Tau + H₂O + AA con 100 ns.

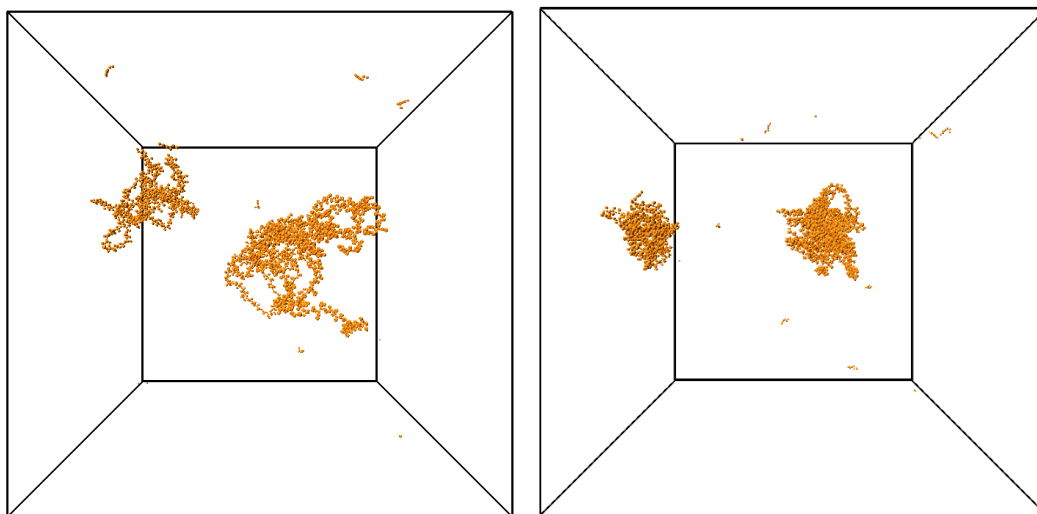


Figura 9. Sistema Tau + H₂O + AA a los 0 ns (izquierda) y a los 100 ns (derecha).

Minimum distance

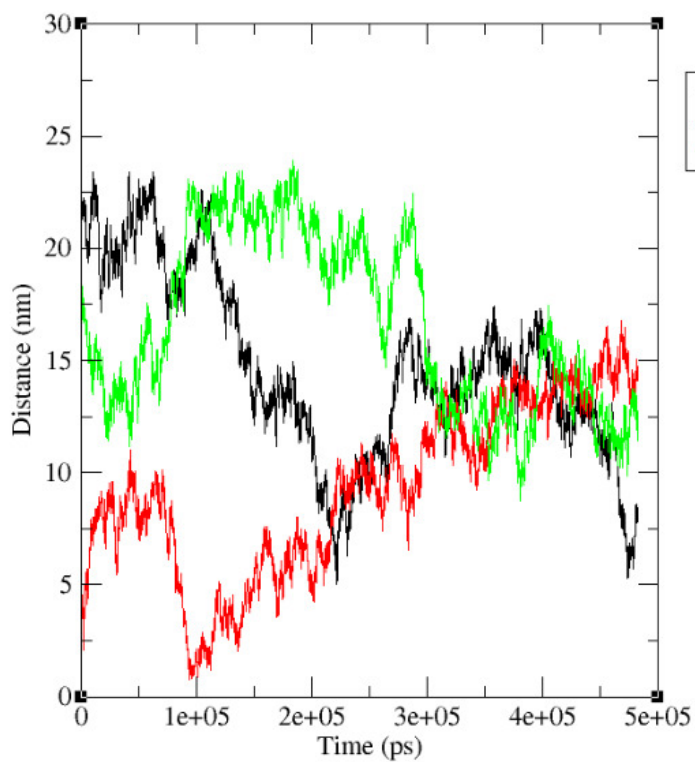


Figura 10. Comparación entre las distancias a los centros de masa de las proteínas Tau en el sistema Tau + H₂O con 400 ns.

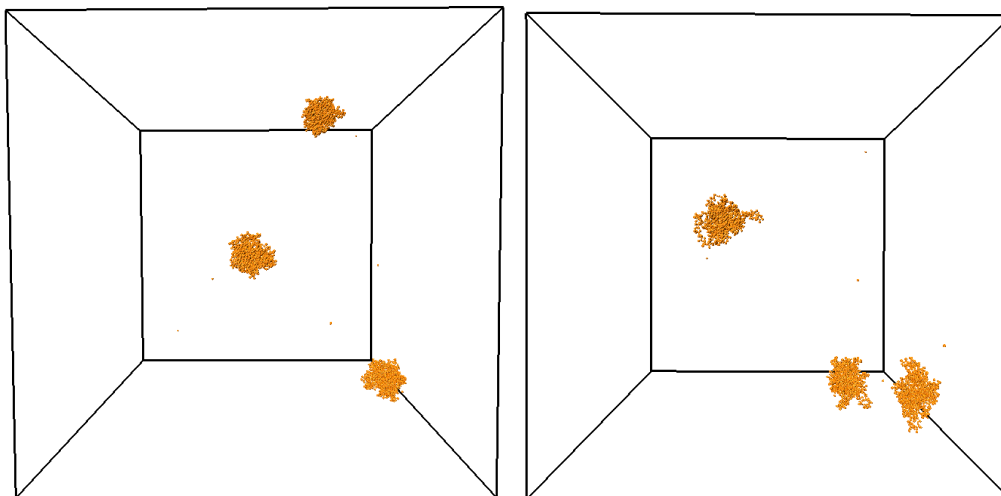


Figura 11. Sistema Tau + H₂O a los 0 ns (izquierda) y a los 400 ns (derecha).

Discusión

El primer modelo de estructura secundaria, obtenido a partir de la AlphaFold Structure Database, reveló poco plegamiento interno en las proteínas Tau de los Sistemas 1 y 2, lo cual es consistente con su naturaleza altamente desordenada. En contraste, el segundo modelo, generado mediante AlphaFold Server, presentó una organización estructural más definida, motivo por el cual no se observó un plegamiento marcado en las proteínas analizadas.

Las distancias entre las proteínas encontradas en el sistema 1 muestran lejanía, a pesar de que el sistema está construido en condiciones para que ocurra agregación debido a la concentración de proteína Tau, el tiempo de simulación es demasiado corto para apreciar dicho fenómeno.

Por otro lado, el sistema 2 presenta una combinación de proteínas (TAU1 con TAU2) cuya distancia es menor a 5 nm durante toda la simulación, siendo esta la menor distancia encontrada entre dos proteínas en los tres sistemas simulados. Nuevamente, el tiempo limitado de simulación, así como la parametrización del ácido araquidónico como una molécula neutra, son factores clave que podrían haber impedido la observación de un estado completo de agregación en el sistema.

En el sistema 3, compuesto únicamente por proteínas en solución acuosa, se observaron acercamientos progresivos entre las moléculas a lo largo de la simulación. Las distancias finales entre las proteínas fueron considerablemente menores en comparación con las distancias iniciales, lo que sugiere una posible tendencia hacia la agregación. No obstante, es fundamental considerar la duración limitada de la simulación; por ello, se recomienda extender el tiempo de simulación en estudios futuros, idealmente hasta alcanzar al menos 1 microsegundo, con el fin de confirmar si ocurre un proceso de agregación estable.

Las mejoras introducidas en las opciones de control térmico (termostatos) en GROMACS 2024.5 respecto a la versión 2019.6 resultaron particularmente útiles durante las etapas de equilibración y producción de las simulaciones de dinámica molecular, constituyendo una de las principales motivaciones para emplear esta versión en el presente estudio.

Conclusiones

Se llevó a cabo la parametrización del ácido araquidónico (AA) y de la proteína Tau conforme al campo de fuerza Martini 3-IDP, y se simularon tres sistemas moleculares mediante dinámica molecular de grano grueso (CG-MD): dos con Tau en solución acuosa (uno en GROMACS 2019.6 y otro en GROMACS 2024.5) y uno con Tau en presencia de AA a 150 μ M.

En los tres sistemas se observó plegamiento de las proteínas Tau e interacción entre ellas. En particular, en el sistema con AA se registró la menor distancia entre proteínas (~ 5 nm), lo cual son indicios de agregación inicial de forma más prominente, en comparación con los sistemas sin AA, donde las distancias promedio se mantuvieron entre 10–20 nm. En la simulación extendida (≈ 482 ns) sin AA también se detectaron acercamientos progresivos, lo que sugiere que, en escalas temporales mayores, la agregación entre proteínas podría ocurrir.

A lo largo de las simulaciones se observó un claro plegamiento de las proteínas Tau en los tres sistemas, así como indicios de formación de agregados en las simulaciones. Sin embargo, la distancia menor entre proteínas se observa en el sistema que contiene ácido araquidónico. No obstante, debido a limitaciones de tiempo y recursos computacionales, no fue posible confirmar la formación de agregados completos. Entre las principales restricciones se encuentran el tiempo limitado de simulación —especialmente si se compara con estudios como el de Wang et al., quienes realizaron simulaciones de hasta 25 microsegundos— y la insuficiencia de espacio de almacenamiento, dado que los archivos de trayectoria (.xtc) generan grandes volúmenes de datos que superan la capacidad disponible en disco.

Estos hallazgos muestran una viabilidad de usar el campo de fuerza de Martini 3-IDP, para estudiar la agregación de proteínas IDP como la tau. En investigaciones futuras, se recomendaría aumentar el tiempo a 1 microsegundo como mínimo. Además, se podrían agregar o estudiar otros modelos de la proteína tau como modelos ya truncados para comparar resultados en los procesos de agregación. Así como usar otros tipos de análisis para determinar los contactos entre proteínas.

Estos resultados, podrían servir como base para estudios posteriores, donde se podrían realizar simulaciones implementando el ácido araquidónico en los sistemas, así como emplear otros modelos de proteínas tau, para estudiar la viabilidad y validez de los modelos y estandarizar las agregaciones de estas proteínas.

Bibliografía

- Aguilar Hernández, P. M., Figueroa-Gerstenmaier, S., Basurto-Islas, G., & Herrera-Velarde, S. (2022). Una mirada a la interacción de proteínas Tau utilizando el microscopio computacional. En M. E. Sánchez Morales, G. V. Vázquez García, A. Martínez García, C. E. Solano Sosa, & E. L. Ramos Guerrero (Eds.), *Trabajos Científicos en México: Tomo IV. Físico Matemáticas y Ciencias de la Tierra* (pp. 173–188). Temacilli Editorial.
- Basurto-Islas, G., Luna-Muñoz, J., Guillozet-Bongaarts, A. L., Binder, L. I., Mena, R., & García-Sierra, F. (2008). Accumulation of aspartic acid421- and glutamic acid391-cleaved tau in neurofibrillary tangles correlates with progression in Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 67(5), 470–483. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31817275c7>
- García-Sierra, F., Basurto-Islas, G., Jareno-Basulto, J. C., Torres Cruz, F. M., Cortes, H., & Mondragon-Rodriguez, S. (2011). Pathological stages of abnormally processed tau protein during its aggregation into fibrillary structures in Alzheimer's disease. En F. García-Sierra (Ed.), *Neurodegeneration*. InTech. <https://doi.org/10.5772/17077>
- Jiménez, L. R. (2022). Modelamiento y simulación molecular de grano grueso del mecanismo de auto agregación de la proteína Tau [Tesis de maestría] Instituto Tecnológico Superior de Xalapa.
- King, M. E., Gamblin, T. C., Kuret, J., & Binder, L. I. (2000). Differential assembly of human tau isoforms in the presence of arachidonic acid. *Journal of Neurochemistry*, 74(4), 1749–1757. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0741749.x>
- Mondragón-Rodríguez, S., Basurto-Islas, G., Santa-Maria, I., Mena, R., Binder, L. I., Avila, J., Smith, M. A., Perry, G., & García-Sierra, F. (2008). Cleavage and conformational changes of tau protein follow phosphorylation during Alzheimer's disease. *International Journal of Experimental Pathology*, 89(2), 81–90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2007.00568.x>
- Pinzi, L., Bisi, N., Sorbi, C., Franchini, S., Tonali, N., & Rastelli, G. (2023). Insights into the structural conformations of the tau protein in different aggregation status. *Molecules*, 28(11), 4544. <https://doi.org/10.3390/molecules28114544>
- Popov, K. I., Makepeace, K. A. T., Petrotchenko, E. V., Dokholyan, N. V., & Borchers, C. H. (2019). Insight into the structure of the “unstructured” tau protein. *Structure*, 27(11), 1710–1715.e4. <https://doi.org/10.1016/j.str.2019.09.003>
- Robert-Jiménez, L., Figueroa-Gerstenmaier, S., Basurto-Islas, G., & Herrera-Velarde, S. (2023). Dinámica molecular de grano grueso de la proteína tau. *Revista Mexicana de Física*, 69(3), 031701. <https://doi.org/10.31349/revmexfis.69.031701>
- Sui, D., Liu, M., & Kuo, M. H. (2015). In vitro aggregation assays using hyperphosphorylated tau protein. *Journal of Visualized Experiments*, 95, e51537. <https://doi.org/10.3791/51537>
- Varadi, M., Bertoni, D., Magana, P., Paramval, U., Pidruchna, I., Radhakrishnan, Tsenkov, M., Nair, S., Mirdita, M., Yeo, J. ... & Velankar, S. (2024). AlphaFold Protein Structure Database in 2024: providing structure coverage for over 214 million protein sequences. *Nucleic Acids Research*, 52. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1011>
- Wang, L., Brasnett, C., Borges-Araújo, L., Souza, P. T. C., & Marrink, S. J. (2025). Martini3-IDP: Improved Martini 3 force field for disordered proteins. *Nature Communications*, 16, 2874. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-58199-2>