



**INAOE**

# **Simulación de la dinámica del tráfico intracelular axonal bajo la influencia de la proteína tau**

Por:

**Alejandro Méndez Calvario**

Tesis sometida como requisito parcial  
para obtener el grado de:

**MAESTRO EN CIENCIAS EN LA ESPECIALIDAD DE  
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS BIOMÉDICAS**

en el

**Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica**

Mayo, 2023  
Tonantzintla, Puebla, México

Dirigida por:

**Dr. Julio César Pérez Sansalvador  
Dr. Noureddine Lakouari**

©INAOE 2023

Derechos reservados

El autor otorga al INAOE el permiso de  
reproducir y distribuir copias de esta tesis en  
su totalidad o en partes mencionando su fuente





---

## AGRADECIMIENTOS

---

Antes de todo y con gran sentimiento expreso mi agradecimiento al Instituto Nacional de Astrofísica Óptica y Electrónica por proporcionarme todos los conocimientos adquiridos en estos años. Es digno de reconocer la trayectoria de sus investigadores y de las distintas áreas que lo conforman, lo que me motivó a sentirme dichoso y entusiasmado de realizar este posgrado.

Desde lo más sincero de mi ser agradezco a mis padres David y Yolanda por el apoyo inconmensurable que me han brindado a lo largo del desarrollo de esta tesis y de mi vida. Han sido uno de los motores que me impulsa a seguir desarrollándome en muchos de los ámbitos de mi vida.

Agradezco a mi hermanos José David y Aidé por los ánimos y el soporte para continuar en cada momento de mi vida.

Como un caso muy especial, agradezco con gran ímpetu al Dr. Julio César Pérez Sansalvador por su dirección, gran paciencia y compromiso a mi desarrollo en esta tesis. A al Dr. Noureddine Lakouari, por su conocimiento brindado, consejos y confianza para realizar este proyecto.

Agradezco a mis amigos Lalo, Gloria, Nancy y a los que no incorporo en esta lista para no alargar el asunto, por los buenos deseo y ánimos que me dotaron durante este capítulo en mi vida.

Por otro lado, quiero rendir mi enorme agradecimiento al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS), perteneciente al padrón de laboratorios nacionales CONACYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica brindados.

Nombre del proyecto en LNS: "Simulación del proceso del tráfico intracelular axonal con distintas dinámicas de moléculas motores"

No. de Proyecto: 202301002C

Por último, agradezco en gran medida al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por el otorgamiento de la beca No.811560 en apoyo a mi desarrollo en este posgrado.

---

# TABLA DE CONTENIDOS

---

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Planteamiento del problema . . . . .	2
1.2. Justificación . . . . .	4
1.3. Objetivos . . . . .	5
1.4. Organización de la Tesis . . . . .	5
<b>2. Marco teórico</b>	<b>7</b>
2.1. Fundamentos de moléculas motoras . . . . .	7
2.1.1. Citoesqueleto . . . . .	7
2.1.2. Microtúbulos . . . . .	8
2.1.3. Proteínas motoras . . . . .	9
2.1.4. Proteínas asociadas a los microtúbulos (MAPs) . . . . .	11
2.2. Autómatas celulares, Proceso de Exclusión Simple Totalmente Asimétrico (TASEP) y variantes . . . . .	13
2.2.1. Autómata celular . . . . .	14
2.2.2. Proceso de Exclusión Simple Totalmente Asimétrico (TASEP) . . . . .	17
2.2.3. TASEP-LK . . . . .	19
2.2.4. TASEP-Multicarril . . . . .	20
2.3. Método de Monte Carlo y computo paralelo . . . . .	20
2.3.1. Método de Monte Carlo . . . . .	20
2.3.2. Cómputo paralelo . . . . .	23
<b>3. Trabajo relacionado</b>	<b>28</b>
3.1. Clasificación de trabajos por las distintas dinámicas que influyen en el tráfico intracelular . . . . .	28
3.1.1. Modelos de partículas con movimiento browniano . . . . .	28
3.1.2. Modelos que involucran distintas geometrías . . . . .	30
3.1.3. Modelos que involucran Cinética de Langmuir . . . . .	30
3.1.4. Modelos con cambios de carril . . . . .	32

---

3.1.5. Modelos con distintas dinámicas de microtúbulos . . . . .	33
3.2. Clasificación de trabajos por aplicación de variantes TASEP . . . . .	38
3.3. Resumen del capítulo . . . . .	39
<b>4. Metodología para la simulación del tráfico intracelular axonal</b>	<b>41</b>
4.1. Selección del modelo . . . . .	41
4.2. Construcción del algoritmo para simulación del modelo TASAEP-LK . . . . .	42
4.2.1. Modelo computacional . . . . .	42
4.2.2. Reglas para describir el movimiento de las proteínas motoras sobre el microtúbulo . . . . .	42
4.2.3. Reglas para describir la adhesión y desprendimiento de proteínas motores . . . . .	44
4.3. Aplicación de computo paralelo . . . . .	45
<b>5. Simulación y resultados del tráfico intracelular axonal</b>	<b>47</b>
5.1. Representación del tráfico intracelular axonal . . . . .	47
5.2. Diagramas espacio tiempo . . . . .	49
5.3. Densidad y corriente de proteínas motoras en un microtúbulo . . . . .	53
5.3.1. Densidad . . . . .	53
5.3.2. Corriente . . . . .	54
5.3.3. Diagramas espacio fase . . . . .	56
5.3.4. Influencia de los parámetros $\omega_A$ y $\omega_D$ en la densidad y corriente del microtúbulo . . . . .	58
<b>6. Simulación del tráfico intracelular axonal en casos de sujetos sanos, con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer</b>	<b>67</b>
6.1. Concentraciones de tau como valores para los parámetros de $\omega_A$ y $\omega_D$	67
6.2. Tráfico intracelular en sujetos sanos, con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer . . . . .	69
6.2.1. Sano . . . . .	69
6.2.2. Deterioro cognitivo leve . . . . .	73
6.2.3. Deterioro cognitivo grave o enfermedad de Alzheimer . . . . .	77
6.3. Resumen del capítulo . . . . .	81
<b>7. Discusión</b>	<b>82</b>
<b>8. Conclusiones y trabajo futuro</b>	<b>84</b>
8.1. Conclusiones . . . . .	84

8.2. Trabajo futuro . . . . . 85



---

## LISTA DE FIGURAS

---

2.1. Citoesqueleto . . . . .	8
2.2. Microtúbulo . . . . .	8
2.3. Microtúbulo . . . . .	9
2.4. Proteína motora . . . . .	9
2.5. Kinesina-1 . . . . .	10
2.6. Dineína . . . . .	11
2.7. Proteína Tau en la superficie de un microtúbulo . . . . .	12
2.8. Influencia de la proteína tau en la neurona . . . . .	13
2.9. TASEP . . . . .	17
2.10. Ejemplo del modelo TASEP con condiciones de frontera periódicas . . .	18
2.11. Ejemplo del modelo TASEP con condiciones de frontera periódicas infinitas . . . . .	18
2.12. Ejemplo del modelo TASEP con condiciones de frontera de limite abierto	18
2.13. TASEP-LK . . . . .	19
2.14. TASEP-Multicarril . . . . .	20
2.15. Área de un círculo y un cuadrado . . . . .	21
2.16. Puntos colocados aleatoriamente en la superficie de un círculo inscrito en un cuadrado . . . . .	22
2.17. Valores aproximados para $\pi$ . . . . .	22
2.18. Error respecto al numero de iteraciones . . . . .	22
2.19. Esquema de cómputo en serie . . . . .	23
2.20. Diagrama del modelo de cómputo paralelo . . . . .	24
2.21. Arquitectura SISD . . . . .	25
2.22. Arquitectura SIMD . . . . .	25
2.23. Arquitectura MISD . . . . .	26
2.24. Arquitectura MIMD . . . . .	26
3.1. Modelo [NOSC05] 1 . . . . .	29

3.2. Modelo [NOSC05] 2 . . . . .	29
3.3. Modelo [LKN01] . . . . .	30
3.4. Modelo [KL03] . . . . .	31
3.5. Modelo [PFF03] . . . . .	31
3.6. Modelo [GHS10] 1 . . . . .	32
3.7. Modelo [GHS10] 2 . . . . .	33
3.8. Modelo [KVV <sup>+</sup> 21] . . . . .	34
3.9. Modelo [CSN05] . . . . .	34
3.10. Modelo [KKC]05] . . . . .	35
3.11. Modelo [RKP20] 1 . . . . .	35
3.12. Modelo [RKP20] 2 . . . . .	36
3.13. Modelo [RKP20] 3 . . . . .	36
3.14. Modelo [YAL <sup>+</sup> 22] . . . . .	38
4.1. Metodología propuesta . . . . .	41
4.2. Carriles definidos sobre microtúbulos recorridas por proteínas motoras	42
4.3. Representación del movimiento de una proteína motor usando una probabilidad $\rho$ . . . . .	43
4.4. Representación del ingreso de una proteína motor a un carril de un microtúbulo utilizando una probabilidad $\alpha$ . . . . .	43
4.5. Representación de la salida de proteínas motoras del sistema utilizando una probabilidad $\beta$ . . . . .	43
4.6. Influencia de la proteína tau en el tráfico intracelular . . . . .	45
5.1. Proteínas motoras llegando hasta la posición 64 del microtúbulo . . . . .	49
5.2. Proteínas motoras llegando hasta la posición 99 del microtúbulo . . . . .	49
5.3. Proteínas motoras en el microtúbulo después de aumentar el valor para el parámetro $\alpha$ y siendo $\alpha > \beta$ . . . . .	49
5.4. Diagrama espacio temporal de la nula densidad de proteínas en un microtúbulo vacío . . . . .	51
5.5. Diagrama espacio temporal de mayor densidad de proteínas en un microtúbulo casi lleno . . . . .	51
5.6. Diagrama espacio temporal de la densidad de proteínas en un microtúbulo con baja densidad . . . . .	52
5.7. Diagrama espacio temporal de la densidad de proteínas en un microtúbulo casi con densidad media . . . . .	52
5.8. Diagrama bidimensional de densidad de proteínas con $\omega_A = 0$ y $\omega_D = 0$	54

5.9. Diagrama de corriente de proteínas con $\omega_A = 0$ y $\omega_D = 0$ . . . . .	55
5.10. Diagrama fase de la densidad de proteínas motoras en un microtúbulo considerando los parámetros $\omega_A = 0$ y $\omega_D = 0$ . . . . .	56
5.11. Diagrama de densidad de proteínas motoras en un microtúbulo a partir de un punto del diagrama fase . . . . .	57
5.12. Diagrama de densidad de proteínas motoras en un microtúbulo a partir de un punto del diagrama fase . . . . .	57
5.13. Diagrama de densidad de proteínas motoras en un microtúbulo considerando los parámetros $\omega_A = 0.5$ y $\omega_D = 0$ . . . . .	58
5.14. Diagrama de la corriente de las proteínas motoras en un microtúbulo considerando los parámetros $\omega_A = 0.5$ y $\omega_D = 0$ . . . . .	59
5.15. Diagrama de fase de la densidad de proteínas motoras en un microtúbulo considerando los parámetros $\omega_A = 0.5$ y $\omega_D = 0$ . . . . .	60
5.16. Diagrama de densidad de proteínas motoras en un microtúbulo a partir de un punto del diagrama fase . . . . .	61
5.17. Diagrama de densidad de proteínas motoras en un microtúbulo a partir de un punto del diagrama fase . . . . .	61
5.18. Diagrama de densidad de proteínas motoras en un microtúbulo a partir de un punto del diagrama fase . . . . .	61
5.19. Diagrama de fase de la densidad de proteínas motoras en un microtúbulo considerando los parámetros $\omega_A = 0.2$ y $\omega_D = 0.5$ . . . . .	62
5.20. Diagrama de fase de la densidad de proteínas motoras en un microtúbulo considerando los parámetros $\omega_A = 0.5$ y $\omega_D = 0.2$ . . . . .	63
5.21. Diagrama fase de la densidad de proteínas motoras en un microtúbulo considerando los parámetros $\omega_A = 0.2$ y $\omega_D = 0.5$ . . . . .	64
5.22. Diagrama de densidad de proteínas motoras en un microtúbulo a partir de un punto del diagrama fase . . . . .	65
5.23. Diagrama de densidad de proteínas motoras en un microtúbulo a partir de un punto del diagrama fase . . . . .	65
6.1. Relación de las concentraciones de tau con $\omega_D$ . . . . .	68
6.2. Relación de las concentraciones de tau con $\omega_A$ . . . . .	68
6.3. Diagramas de densidad de proteínas con $\omega_A = 0.5, \omega_D = 0$ y $\omega_A = 0, \omega_D = 0.5$ . . . . .	69
6.4. Diagrama de la corriente de proteínas, resultado de los valores $\omega_A = 0.8, \omega_D = 0.2$ . . . . .	70
6.5. Diagrama fase de cuando $\omega_A = 0.8$ y $\omega_D = 0.2$ . . . . .	71

---

6.6. Diagrama de densidad de proteínas motoras en un microtúbulo a partir de un punto del diagrama fase . . . . .	72
6.7. Diagrama de densidad de proteínas motoras en un microtúbulo a partir de un punto del diagrama fase . . . . .	72
6.8. Diagrama bidimensional de densidad de proteínas con $\omega_A = 0.5$ y $\omega_D = 0.5$ . . . . .	73
6.9. Diagrama de la corriente de proteínas motoras considerando $\omega_A = 0.5$ y $\omega_D = 0$ . . . . .	74
6.10. Diagrama de fase de la densidad de proteínas motoras en un microtúbulo considerando los parámetros $\omega_A = 0.5$ y $\omega_D = 0.5$ . . . . .	75
6.11. Diagrama de densidad de proteínas motoras en un microtúbulo a partir de un punto del diagrama fase . . . . .	76
6.12. Diagrama de densidad de proteínas motoras en un microtúbulo a partir de un punto del diagrama fase . . . . .	76
6.13. Diagrama bidimensional de densidad de proteínas con $\omega_A = 0.3$ , $\omega_D = 0.5$	77
6.14. Diagrama de la corriente de proteínas, resultado de los valores $\omega_A = 0.2$ , $\omega_D = 0.8$ . . . . .	78
6.15. Diagrama fase de cuando $\omega_A = 0$ . y $\omega_D = 0.8$ . . . . .	79
6.16. Diagrama de densidad de proteínas motoras en un microtúbulo a partir de un punto del diagrama fase . . . . .	80
6.17. Diagrama de densidad de proteínas motoras en un microtúbulo a partir de un punto del diagrama fase . . . . .	80

---

## LISTA DE TABLAS

---

1.1. Enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la presencia de proteínas neurotóxicas . . . . .	3
2.1. Valores que agrupan a apacientes con y sin deterioro cognitivo considerando cantidades de proteína tau. ng/L: nanogramos por litro . . . . .	13
2.2. Tipos de redes de puntos de un autómata celular . . . . .	15
2.3. Taxonomía Flynn . . . . .	24
3.1. Modelos que describen la dinámica de tráfico intracelular . . . . .	40
5.1. Valores para simular y obtener una imagen animada del tráfico intracelular axonal . . . . .	48
5.2. Valores para simular y obtener diagramas de espacio tiempo de la densidad de proteínas motoras . . . . .	49
5.3. Valores para simular y obtener diagramas de densidad y corriente de la influencia de la proteína tau en el tráfico intracelular axonal . . . . .	53
6.1. Intervalos de valores para los parámetros $\omega_A$ y $\omega_D$ en los que se cataloga el estado cognitivo de sujetos de estudio . . . . .	69



---

## RESUMEN

---

Las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer son algunos de los problemas que afectan a un porcentaje considerable de la población mundial.

Algunos estudios muestran que este tipo de afecciones son resultado de la presencia de un tipo de proteínas en el cerebro que presentan propiedades fisicoquímicas neurotóxicas para las funciones cerebrales. Estas proteínas son conocidas como proteínas asociadas a los microtúbulos (MAPs) y entre ellas la proteína tau esta relacionada con la enfermedad de Alzheimer.

La proteína tau tiene la propiedad de regular la interacción de lo microtúbulos, de promover su ensamblaje y de regular el transporte de cargas producido por proteínas motoras. Sin embargo, cuando se presentan concentraciones anormales de proteína tau en las neuronas, se producen daños en el desarrollo de la dinámica de regulación y movimiento de proteínas motoras, lo que produce un daño en el tráfico intracelular que se desarrolla en axón de la neurona y por lo tanto posible daño cognitivo.

En este trabajo realizamos una serie de simulaciones de la dinámica del tráfico intracelular que se desarrolla en el axón de la neurona, considerando la presencia de concentraciones anormales de proteína tau con el fin de caracterizar su efecto en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas.

La simulaciones se desarrollan utilizando un modelo computacional basado en autómatas celulares que incorpora como pilar principal al modelo del Proceso de Exclusión Simple Totalmente Asimétrico con Cinética de Langmuir (TASEP-LK), el método de Monte Carlo y computo paralelo.

Como primer resultado obtuvimos una interpretación animada del movimiento de las proteínas motoras en un microtúbulo.

También proporcionamos información de la densidad y corriente de proteínas motoras en un microtúbulo mediante el uso de diagramas espacio-tiempo y diagramas de fase. Con base en resultados reportados de experimentos in-vitro que identifican a la proteína tau como biomarcador para clasificar el daño cognitivo en sujetos de estudio, adaptamos las concentraciones de proteína tau identifica a nuestras simulaciones y

determinamos su influencia en el tráfico intracelular del axón de una neurona.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer, simulación del tráfico intracelular axonal, transporte de proteínas motoras TASEP-LK.

---

## ABSTRACT

---

Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease affect a considerable percentage of the world's population.

Some studies show that these types of conditions are the result of the presence of a type of protein in the brain that has properties neurotoxic physicochemicals for brain functions. These proteins are known as microtubule-associated proteins (MAPs) and among them the tau protein is related to Alzheimer's disease.

The tau protein has the property of regulating the interaction of microtubules, promoting their assembly and regulating the transport of charges produced by motor proteins. However, when abnormal concentrations of tau protein are present in neurons, damage to the development of motor protein movement and regulation dynamics occurs, resulting in damage to intracellular trafficking that occurs in the neuron's axon and therefore possible cognitive damage.

In this work we carry out a series of simulations of the dynamics of intracellular traffic that develops in the axon of the neuron, considering the presence of abnormal concentrations of tau protein in order to characterize its effect on the development of neurodegenerative diseases.

The simulations are developed using a computational model based on cellular automata that incorporates the model of the Totally Asymmetric Simple Exclusion Process with Langmuir Kinetics (TASEP-LK) as its main pillar, the Monte Carlo method and parallel computing. As a first result, we obtained an animated interpretation of the movement of motor proteins.

We also provide information on the density and current of motor proteins in a microtubule by using space-time diagrams and phase diagrams.

Based on preciously reported in-vitro results that identify tau protein as a biomarker to classify cognitive impairment in study subjects, we adapted the concentrations of tau protein identified to our simulations and determined its influence on intracellular trafficking of the axon of a neuron.

**Key words:** Alzheimer's disease, simulation of intracellular axonal trafficking,

TASEP-LK motor protein transport.

---

## INTRODUCCIÓN

---

La célula, definida como la unidad básica estructural y funcional de los seres vivos, se encuentra en la naturaleza en dos clasificaciones, ya sea como eucariota o procariota [CR07]. En el caso de las células eucariotas, están conformadas por un núcleo, una pared celular, el citoplasma, la mitocondria, el retículo endoplasmático rugoso, el retículo endoplasmático liso, el aparato de Golgi, y algunos otros elementos más[Peñ13].

Para que estas estructuras puedan estar organizadas, la célula utiliza una red de filamentos que desempeña funciones de vital importancia, tales como establecer la forma de la célula y ejecutar el movimiento celular, esta red recibe el nombre de citoesqueleto y algunos de los filamentos que lo componen están involucrados en un fenómeno conocido como tráfico intracelular, el cual es esencial para el buen funcionamiento de toda la estructura[CHW10, Peñ13].

Si nos enfocamos en las células del sistema nervioso (neuronas) podemos decir de forma intuitiva que el tráfico intracelular que se desarrolla en esta región es conocido como tráfico intracelular axonal y se refiere al movimiento celular interno de los componentes esenciales para esta. Parte de estos componentes son transportados de un lado a otro de la célula por motores moleculares que recorren una especie de carreteras conformadas por filamentos compuestos de proteína tubulina, los cuales atraviesan desde el núcleo celular hasta la frontera de la célula, estas estructuras reciben el nombre de microtúbulos [AJL<sup>+</sup>10, SRF<sup>+</sup>19].

De modo que el tráfico intracelular axonal forma parte de uno de los sistemas de transporte físico que tiene fuerte influencia con la vida celular y el estudio de su dinámica es de gran importancia debido a la influencia que podrían tener en la salud neurológica. [CPM16].

De manera aún más específica, el interés por la investigación del tráfico intracelular de las células del sistema nervioso surge al saber que algunas enfermedades neuronales humanas, tales como el Alzheimer, pueden estar relacionadas con el mal funcionamien-

to del tráfico intracelular, y que estudiar este proceso, el cual se realiza dentro de los axones neuronales, podría proporcionar el beneficio de obtener una visión amplia para entender que es lo que falla y que se puede hacer para proporcionar alguna solución y contrarrestar a dichas enfermedades [HZB<sup>+</sup>06, SCN<sub>10</sub>, SZB<sup>+</sup>10, ARES<sub>15</sub>].

## 1.1. Planteamiento del problema

Actualmente la investigación de las enfermedades neurodegenerativas adquiere gran atención por parte de los distintos campos de la ciencia debido al incremento en los casos de incidencia [LRP<sub>12</sub>, SRF<sup>+</sup>19, DEM] .

Lo anterior resulta de la alta longevidad en la población mundial, el problema con estas enfermedades empieza a formar parte de las grandes amenazas que acechan a la vida futura humana debido a las implicaciones negativas en la calidad de vida, integridad familiar y en el desarrollo económico, además de que incorporan afecciones que resaltan por la pérdida de la función cerebral y deficiencia en las actividades de la vida diaria [DEM].

Trabajos recientes han caracterizado la presencia de proteínas con propiedades fisicoquímicas neurotóxicas alteradas en las enfermedades neurodegenerativas más comunes, ver tabla 1.1, [CP<sub>16</sub>].

Una de estas proteínas es conocida como proteína tau, la cual pertenece a un grupo de proteínas que son asociadas a los microtúbulos (MAPs) y su particularidad radica en el desarrollo de procesos neuronales que incitan al ensamblaje, estabilización y definición de la polaridad de los microtúbulos pertenecientes a las neuronas [LRP<sub>12</sub>].

Al ocurrir desregulaciones en la proteína tau, la dinámica del tráfico intracelular axonal se deteriora provocando alteraciones en el desempeño celular, implicando así deficiencias neuronales y desarrollo de enfermedades neurológicas [DRGH<sub>08</sub>].

De acuerdo con [SVCL<sup>+</sup>20], investigadores de distintas ciencias han tratado de entender con mayor exactitud el proceso por el cual se producen alteraciones en el tráfico intracelular del axón neuronal, algunos mediante experimentos de tipo in – vivo [GKS<sup>+</sup>16, STS<sub>20</sub>, LSS<sub>23</sub>] e in – vitro [SVTS<sub>17</sub>, VB<sub>16</sub>] y algunos otros con modelos matemáticos [SL<sub>06</sub>, RAS<sup>+</sup>21] y computacionales [RYS<sup>+</sup>12, YAL<sup>+</sup>22], sin embargo aún quedan muchas dudas por responder al respecto, por ejemplo, todavía no está claro ¿cómo es el comportamiento global de la red de microtúbulos en la dinámica del tráfico intracelular?, también surge la pregunta de ¿qué ocurre si consideramos los defectos en la estructura de la red de microtúbulos cuando se desarrolla la dinámica del tráfico intracelular axonal?, la cuestión del transporte de cargas por varios motores

moleculares, el movimiento bidireccional de proteínas motoras bajo influencia de MAPs, entre otras más [ARES15].

Enfermedad	amiloide	tau	TDP-43	$\alpha$ -sinucleína
Alzheimer	✓	✓	✓	✓
Parkinson				✓
Demencia por Parkinson				✓
Demencia con cuerpo de Lewis	✓			✓
Atrofia multi-sistémica				✓
Demencia frontal		✓	✓	
Parálisis supranuclear progresiva		✓		
Degeneración corticobasal		✓		
Encefalopatía traumática crónica		✓		

**Tabla 1.1:** Tabla con algunas enfermedades neurodegenerativas que afectan el bienestar del ser humano y en la que están involucradas proteínas con propiedades fisicoquímicas y neurotóxicas. Tabla adaptada de [CP16]

Algunos modelos computacionales que describen la dinámica del tráfico intracelular axonal se basan en un modelo mínimo de transporte estocástico conocido como proceso de exclusión simple totalmente asimétrico [ARES15]. Este es un modelo capaz de describir el movimiento de motores moleculares. En algunos casos sobre filamentos colocados en el interior de distintas geometrías [LKN01], también ha sido utilizado para describir otros fenómenos como el movimiento de microtúbulos provocado por la fuerza ejercida de las proteínas motoras que los recorren de un extremo a otro [KS02]. El modelo TASEP acoplado a la Cinética Langmuir (TASEP-LK), puede interpretar el tráfico intracelular axonal incluyendo la unión y desprendimiento de proteínas motoras de un filamento neuronal [PFF03], entre algunos otros, el transporte de cargas por proteínas motoras sobre el cruce de dos microtúbulos [RKP20], la dinámica del transporte de proteínas motoras bajo la influencia de la proteína tau [GHS10], el haciamiento de vesículas en un microtúbulo causado por atascos de las proteínas motoras [KVV<sup>+</sup>21], la polimerización y despolimerización de microtúbulos [NOSC05], la dinámica de transporte de cargas sobre microtúbulos con longitudes variables [RAS<sup>+</sup>21], el transporte de proteínas motoras sobre microtúbulos no homogéneos [RMP21].

La mayoría de las líneas en las que se han dirigido los modelos y simulaciones han pretendido dar razón de la dinámica de transporte de proteínas motoras sobre microtúbulos con el fin de comprender su alteración y por tanto dilucidar con mayor

exactitud su posible influencia en el desarrollo de enfermedades neurológicas, sin embargo, salvo por [GHS10], no se ha encontrado algún modelo o simulaciones en el que se resalte la influencia de las proteínas asociadas a los microtúbulos, en especial de la proteína tau, dentro de la dinámica del tráfico intracelular axonal.

Bajo este hecho, en este trabajo incorporamos la simulación del tráfico intracelular bajo la influencia de la proteína tau, tomando como base el modelo TASEP.

A diferencia de [GHS10] que incorpora la presencia de proteína tau como otro tipo de partículas para el modelo de transporte, en este trabajo lo hacemos como una sustancia que abarca toda la región que rodea a los microtúbulos modulando la adherencia y desprendimiento de partículas mediante probabilidades que se establecieron a partir de los porcentajes de concentración de proteína tau obtenidos de las muestras de fluido cerebro espinal de personas asociadas con daño cognitivo[SZB<sup>+</sup>10].

## 1.2. Justificación

La simulación computacional del tráfico intracelular ha permitido comprender con mayor claridad como funciona y se comporta el transporte de cargas que se desarrolla dentro del axón de una neurona [KL03] y el interés en este tema ha incrementado desde que se concibió su relación con las enfermedades neurodegenerativas[SRF<sup>+</sup>19]. La interpretación de este fenómeno mediante simulaciones basadas en autómatas celulares ha propiciado el desarrollo de herramientas como el modelo de transporte estocástico TASEP y algunas de sus variantes como el modelo TASEP-LK [NOSC05, ARES15].

Estas herramientas se han utilizado para tratar de comprender algunas situaciones relacionadas con el tráfico intracelular axonal, tales como el desempeño de los motores moleculares ante distintas geometrías [KL03], la interacción de motores moleculares con otras partículas, como el caso de la proteína tau en el transporte de cargas basado en microtúbulos [GHS10] y como el análisis de densidad y corriente en el transporte intracelular, retos que pretendemos incorporar en este proyecto.

De modo que el siguiente trabajo se realiza con la intención de profundizar en el entendimiento del comportamiento del tráfico intracelular axonal y de su respuesta a la influencia de fenómenos como la sobreexpresión de la proteína tau, implementado el uso de una herramienta computacional basada en autómatas celulares, lo que podría proporcionar información para comprender la dinámica de algunas enfermedades neuronales humanas y por lo tanto, quizá, en un futuro aportar información para generar algún método de diagnóstico o un posible tratamiento.

Por otro lado, nuestro interés aumenta debido a que la implementación de simulaciones basadas en el modelo TASEP-LK pueden ajustarse cada vez más y con mayor precisión a este tipo de fenómenos biológicos y desarrollar así las bases para generar experimentos de simulación computacional con mayor realismo [ARES15].

### 1.3. Objetivos

#### Objetivo General

Caracterizar el efecto de la proteína tau en el transporte de cargas y por lo tanto su influencia en el desarrollo de enfermedades humanas neuronales

#### Objetivos específicos

- O.E.1: Definir la dinámica de moléculas motoras a simular.
- O.E.2: Generar una animación del tráfico intracelular axonal a partir de imágenes resultantes de las simulaciones.
- O.E.3: Desarrollar diagramas de densidad y corriente de las proteínas motoras que se encuentran en un microtúbulo.
- O.E.4: Adaptar los valores de las concentraciones de proteína tau presentes en muestras de líquido cerebro-espinal de pacientes relacionados con deterioro cognitivo, a los parámetros de adhesión y desprendimiento de proteínas motoras del modelo.
- O.E.5: Analizar los diagramas fase para conocer las fases de nuestro sistema estudiado.

### 1.4. Organización de la Tesis

La organización de la tesis se desarrolla de la siguiente manera:

En el capítulo 2 se exponen los fundamentos teóricos necesarios para comprender esta tesis.

En el capítulo 3 se presenta de forma sintetizada los trabajos relacionados al tema presentado.

En el capítulo 4 se describe la metodología que se desarrolló para realizar las simulaciones del fenómeno biológico.

En el capítulo 5 se desarrollan los experimentos realizados sin considerar la presencia de la proteína tau, así como la presentación e interpretación de los resultados obtenidos.

En el capítulo 6 se presenta la integración de una relación que captura los valores para los parámetros que representarán a la proteína tau en nuestras simulaciones y sus resultados obtenidos.

En el capítulo 7 se presentan la discusión.

Por último en el capítulo 8 encontramos las conclusiones generales y el trabajo futuro que se puede realizar.

---

## MARCO TEÓRICO

---

En este capítulo se abordan los fundamentos teóricos que son necesarios para comprender el desarrollo de este trabajo.

En primer lugar repasamos algunos fundamentos relacionados con la estructura de la célula, las proteínas motoras y las proteínas asociadas a los microtúbulos .

En segundo lugar analizamos el concepto de autómatas celulares y algunas propiedades del mismo. Posteriormente revisamos la teoría del modelo del Proceso de Exclusión Simple Totalmente Asimétrico y algunas de sus variantes.

Por último examinamos brevemente el método de Monte Carlo y algunos conceptos relacionados al cómputo paralelo, los cuales utilizamos como base para las simulaciones que se realizan.

### 2.1. Fundamentos de moléculas motoras

La célula como unidad fundamental, tanto funcional como estructural de los seres vivos ha sido estudiada profundamente con infinidad de intereses, sin embargo, aun no cesa la curiosidad del ser humano por conocer más de esta unidad[Peñ13].

A diferencia de las células procariotas, las células eucariotas gozan de una organización más avanzada a partir de la presencia de un núcleo y de un citoesqueleto [CHW10].

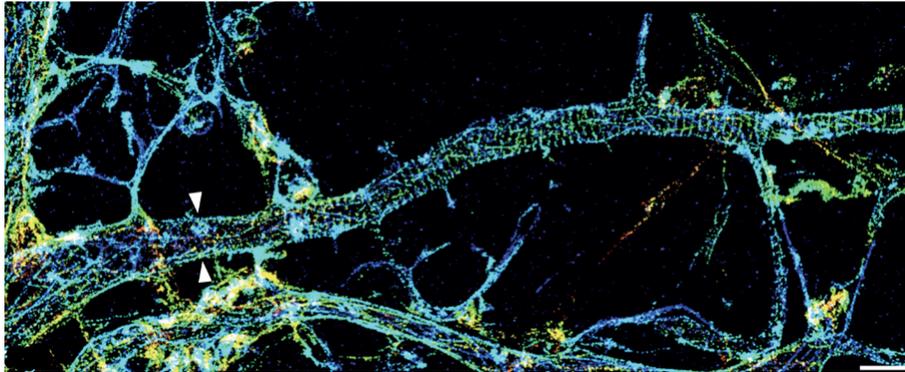
#### 2.1.1. Citoesqueleto

En las células eucariotas, el citoesqueleto está conformado por una red de filamentos de proteína que se extiende por todo el citoplasma para proveer organización mediante una estructura con cualidades de armadura, la cual proporciona las diferentes formas celulares (ver fig: 2.1) , por otro lado, el citoesqueleto se encarga del movimiento estructural y del transporte interno de vesículas, orgánulos, proteínas y otros elementos [CHW10].

El citoesqueleto es una estructura dinámica que actualiza su organización dependiendo

del movimiento y forma de las células; está compuesto por una variedad de filamentos de proteína y como parte de estos, los microtúbulos, los filamentos de actina e intermedios forman parte de los tres tipos de filamentos principales [CHW10].

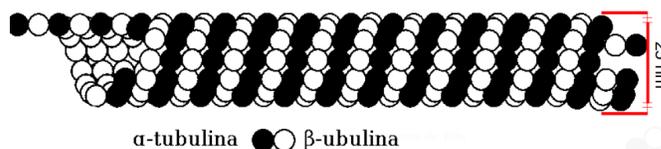
Debido al interés de este trabajo, solo se pondrá atención a lo microtúbulos.



**Figura 2.1:** Parte del citoesqueleto de un axón, extraída con microscopía de expansión. Imagen extraída de [Let21]

### 2.1.2. Microtúbulos

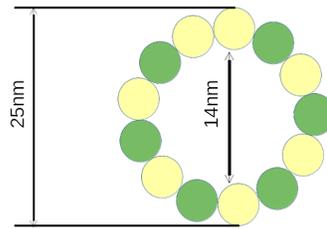
Los microtúbulos son estructuras con forma de tubo o varillas huecas que se encuentran al interior de la célula, intervienen en el movimiento celular primitivo, en el movimiento de sustancias y vesículas, en la determinación de la forma celular y en la separación de los cromosomas durante la mitosis, con esto es reconocido como el tercer componente principal del citoesqueleto [CHW10, Peñ13].



**Figura 2.2:** Estructura de los microtúbulo, conformado por polipéptidos  $\alpha$ -tubulina y  $\beta$ -tubulina.

### Estructura

Los microtúbulos están conformados por una serie de anillos de 25nm de diámetro exterior y 14 de diámetro interior, constituidos por 13 protofilamentos, resultado de la polimerización de dímeros de tubulina (proteína globular constituida por dos polipéptidos  $\alpha$ -tubulina y  $\beta$ -tubulina)[CHW10], ver figuras, 2.2 y 2.3.

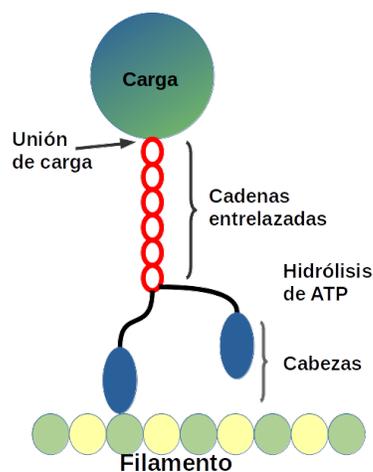


**Figura 2.3:** Anillo de 13 protofilamentos, resultado de la polimerización de dímeros de tubulina.

### 2.1.3. Proteínas motoras

El movimiento es una característica de las células vivas y dentro de estas se desarrollan también una variedad de movimientos.

Existen partículas a nivel molecular que son responsables del movimiento que ocurre en el interior de la célula, resultado de la transformación de energía a trabajo, estas moléculas son conocidas como moléculas motoras y algunas pertenecen a un tipo de enzimas especiales que reciben el nombre de proteínas motoras, las cuales convierten energía química a energía mecánica a través de la hidrólisis de ATP o gradientes iónicos para caminar a lo largo de microtúbulos y lograr el transporte de vesículas y organelos, ver Figura 2.4 [LBK<sup>+</sup>08]. Existen dos grandes grupos de proteínas motoras conocidas como súperfamilias de proteínas motoras: la kinesina y la dineína, que recorren los microtúbulos de extremo a extremo.



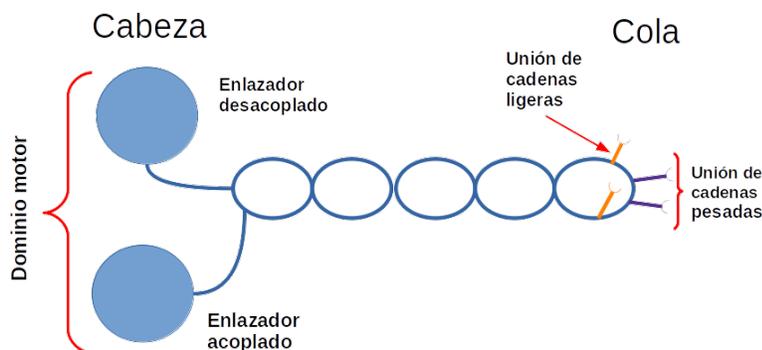
**Figura 2.4:** Descripción gráfica de una proteína motora

## Kinesina

La súperfamilias de las kinesinas está conformada por subgrupos de proteínas motoras presentes en todas las células eucariotas, interactúan directamente con los microtúbulos del citoesqueleto promoviendo el transporte de vesículas y organelos, y gracias a sus características en común todas sus variedades pueden promover fuerza sobre los microtúbulos, sin embargo no todas se desplazan en la misma dirección.

La proteína más utilizada por los investigadores como representante de la súper familia de las kinesinas es la isoforma (una de las distintas formas de la proteína) kinesina-1 o también conocida como kinesina convencional, contando con un peso molecular de 0.38 MDa [Frizo] realiza recorridos unidireccionales sobre la superficie de los microtúbulos en sentido anterógrado, es decir, desde el centrosoma hasta la región de la sinapsis [Frizo].

Como parte de su estructura, consta de dos cadenas pesadas entrelazadas y al final de cada una se presenta una cabeza que genera fuerza cuando se une al microtúbulo (dominio motor) y una cola que se une a algún cargamento para transportar [ARES15, Frizo] .



**Figura 2.5:** Estructura de la proteína kinesina-1. Imagen adaptada de [Frizo]

La kinesina convencional, la cual nombraremos para este trabajo solo como kinesina, realiza continuos pasos gracias a la hidrólisis de ATP que se produce en la unión del dominio motor y el microtúbulo, por otro lado la longitud del recorrido que realiza mediante un movimiento progresivo, se entiende como la distancia promedio de desplazamiento sobre el microtúbulo antes de desprenderse, donde cada paso es del tamaño de una subunidad de tubulina, es decir 8 nm, de modo que al realizarse un recorrido típico para la kinesina (100 pasos), se obtiene un total de longitud de 1  $\mu\text{m}$  (un micrómetro).



desarrollar experimentos [DRGH08].

Por otro lado, otra posible respuesta enfatiza la existencia de un tipo especial de proteínas no pertenecientes a los motores moleculares ni a enzimas cortadoras, conocidas como Proteínas Asociadas a los Microtúbulos (MAPs), las cuales producen estabilidad en los microtúbulos y en el citoesqueleto de las neuronas, pero al presentarse un desregulación en la expresión de éstas, reducen la afinidad de unión de las proteínas motoras con los microtúbulos [DRGH08].

## Tau

Tau es una de las MAPs predominantes en las células nerviosas, tiene la capacidad de regular algunas dinámicas de los microtúbulos y de influir en el tráfico intracelular axonal, esto mediante la modulación de las proteínas motoras [SVT<sup>+</sup>02].

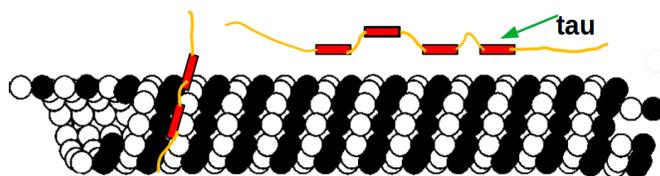
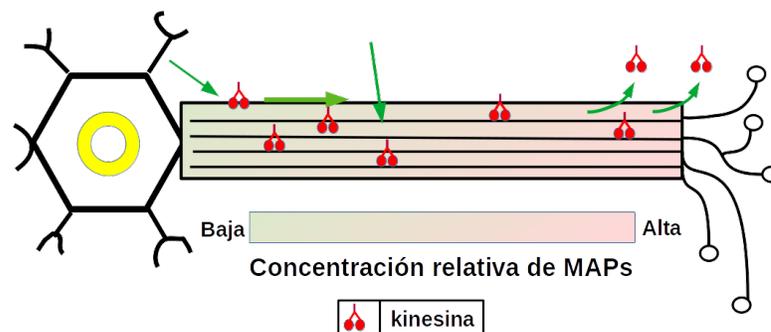


Figura 2.7: Proteína Tau en la superficie de un microtúbulo

De acuerdo con [DRGH08] existe una competencia entre tau y las moléculas motoras para ocupar un sitio en los microtúbulos de las neuronas y cuando se produce desregulación en la expresión de la proteína, el resultado se presenta como alteraciones sobre la relación proteínas motoras - filamento, y por tanto en el transporte de cargas, además, de acuerdo con algunos experimentos realizados de forma in vivo e in vitro, la sobreexpresión de tau en la neurona puede reducir la unión de motores de kinesina, ver Figura 2.8, generar obstáculos para su avance o que ésta se desprenda del microtúbulo al encontrarse con parches de Tau adheridos [TEMM99, DRGH08, ARES15, WHLB12, CPM16, BL21] .

Algunos trabajos como [SZB<sup>+</sup>10] señalan que al analizar muestras de fluido cerebro espinal de sujetos de estudio relacionados con la enfermedad de Alzheimer o indicios de esta, fue posible definir las cantidades de proteína tau que caracterizan a tres tipos de sujetos: sanos, con defecto cognitivo leve y con enfermedad de Alzheimer, medidas que se pueden observar en la tabla 2.1

De acuerdo a los resultados, se define que a partir de los 800ng/L de proteína tau en el fluido cerebro espinal, se considera al paciente con enfermedad de Alzheimer, medida que representa al cuartil superior de la distribución de los niveles de proteína



**Figura 2.8:** Esquema que representa la influencia de la proteína tau en el tráfico intracelular axonal, en el que las proteínas motoras de tipo kinesina se ven afectadas; entre mayor sea la concentración de proteína tau (color roja), las kinesinas se desprenden con mayor facilidad y la adhesión se reduce.

**Tabla 2.1:** Valores que agrupan a apacientes con y sin deterioro cognitivo considerando cantidades de proteína tau.  
ng/L: nanogramos por litro

Personas	Proteína tau
Sanas	< 350 ng/L
Defecto cognitivo leve	> 350 ng/L
Enfermedad de Alzheimer	> 800 ng/L

tau en el fluido cerebro espinal de los sujetos estudiados, por otro lado, las medidas menores al cuartil inferior correspondiente a los 350ng/L, se refieren a los sujetos sanos.

## 2.2. Autómatas celulares, Proceso de Exclusión Simple Totalmente Asimétrico (TASEP) y variantes

Es posible decir de manera muy breve que un sistema complejo se conforma de agentes de varios procesos genéricos que interactúan entre si y presentan un comportamiento colectivo autoorganizativo el cual no resulta de un control global o central [Boc10, HKS10]. Existe una variedad de herramientas matemáticas para modelar un

sistema complejo, tales como: ecuaciones diferenciales ordinarias, parciales, ecuaciones integrales, sistemas de interacción de partículas, ecuación de lattice-Boltzmann, etc.

La dinámica del tráfico intracelular axonal se ajusta a las características de un sistema complejo, sin embargo, para modelar su dinámica muchas veces se convierte en un reto bastante difícil, aun cuando se cuente con una gran cantidad de información acerca del fenómeno observado, ésto debido a la complejidad que se presenta en la interacción de todos los elementos presentes, es por tal situación que resulta favorable utilizar modelos estocásticos, los cuales ayudan a superar la falta de información y la extrema complejidad [ARES15].

Un modelo matemático y computacional adecuado para describir la dinámica del tráfico intracelular son los autómatas celulares, los cuales permiten interpretar fenómenos complejos a través de la implementación de simples reglas [DD05].

### 2.2.1. Autómata celular

De forma intuitiva, los autómatas celulares son representaciones simples de sistemas complejos, en otras palabras, como se menciona en [Ila01] son una clase de sistemas matemáticos deterministas, discretos en tiempo y espacio, caracterizados por una interacción local y una forma de evolución paralela.

A continuación se detallarán los elementos que conforman a un autómata celular de acuerdo a [DD05]

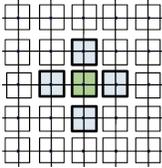
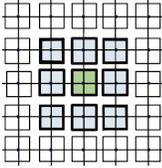
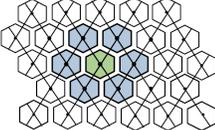
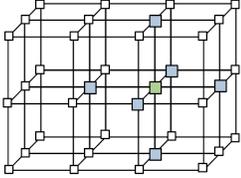
- Una red de puntos  $\mathcal{P}$  la cual contiene posiciones espaciales discretas  $\mathcal{D}$  a las que llamaremos nodos
- Para hacer una caracterización de los nodos se considera un conjunto finito normalmente pequeño de estados  $\mathcal{E}$
- Una vecindad de interacción  $\mathcal{V}(\mathcal{D}), \forall \mathcal{D} \in \mathcal{P}$  que influye en la dinámica de estado del nodo  $\mathcal{D} \in \mathcal{P}$
- Una regla ( $\mathcal{R}$ ) que determina la dinámica

### Geometría de la red

Los autómatas celulares se desarrollan en la geometría definida por el conjunto de nodos  $\mathcal{D} \in \mathcal{P} \subset \mathbb{R}^n$  donde  $\mathcal{P}$  puede ser finita o infinita, de modo que en cualquiera de los dos casos el número de vecinos cercanos es el mismo.

Para el caso de una dimensión, la red de puntos consiste en una línea de nodos de modo que  $\mathcal{P} \subset \mathbb{Z}$ , para el caso bidimensional la mayoría de las aplicaciones se desarrolla en redes de puntos cuadradas, hexagonales, triangulares e incluso se han utilizado redes de puntos irregulares [HM17], como un caso de tres dimensiones es posible utilizar una red de puntos cubica, [DD05], ver tabla 2.2.

**Tabla 2.2:** Red de puntos: a) unidimensional, b) y c) cuadrada bidimensional, d) hexagonal bidimensional y e) tridimensional

Dimensión	Vecinos cercanos	Representación gráfica
a) $n = 1$	$v = 2$	
b) $n = 2$	$v = 4$	
c) $n = 2$	$v = 4$	
d) $n = 2$	$v = 6$	
e) $n = 3$	$v = 6$	

### Vecindad de interacción

Las vecindades se forman de un conjunto de nodos  $\mathcal{D} \in \mathcal{P}$  los cuales están involucrados en la dinámica de un estado  $\mathbf{e} \in \mathcal{P}$ , el tamaño de la vecindad es el mismo para todos los nodos aunque en cuestiones prácticas se compone de las celdas contiguas, en este sentido se debe considerar que la complejidad de la regla  $\mathcal{R}$  relacionada, tiende a incrementarse cuando la cantidad de nodos en la vecindad aumenta.

Para el caso de autómatas celulares en una dimensión a menudo se consideran los dos nodos contiguos, es decir los que se ubican al este y oeste de un nodo central, ver inciso a) de la figura 2.2; respecto al caso de dos dimensiones, se consideran dos tipos comunes de vecindades, la vecindad de von Neumann la cual cuenta con cuatro vecinos cercanos al rededor de un nodo central, éstos se ubican al norte, oeste, sur y este. Y la vecindad de Moore que además de los cuatro vecinos cercanos alrededor de un nodo central como en la vecindad de von Neumann, se consideran los nodos ubicados al noreste, noroeste, sureste y suroeste, ver inciso c) de la figura 2.2

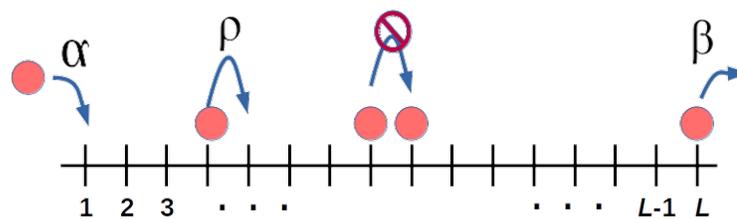
### 2.2.2. Proceso de Exclusión Simple Totalmente Asimétrico (TASEP)

El TASEP es un modelo cuya popularidad le ha permitido ser reconocido como un modelo base de los modelos de tráfico estocástico debido a que representa un paradigma para explicar algunos procesos de transporte [SCN10].

En la física de no equilibrio es posible describir la dinámica que realizan las proteínas motoras utilizando el Proceso de Exclusión Totalmente Asimétrico (TASEP) [ARES15].

Este modelo se construye en una red unidimensional con sitios discretos que pueden estar vacíos u ocupados por una partícula. Para definirlo se considera una red unidimensional de  $L$  sitios en los que  $\tau_i$  con  $i = 1, 2, 3, \dots, L$ , representa, en términos numéricos, una configuración de ocupación, es decir,  $\tau_i = 0$  si un sitio está vacío y  $\tau_i = 1$  si el sitio está ocupado.

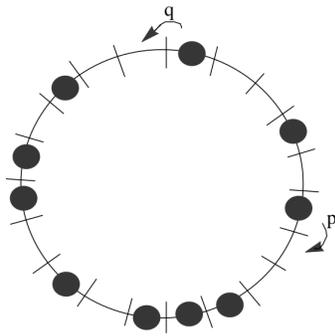
Se utilizan algunas reglas para describir el movimiento de las partículas, de modo que para que una partícula realice un salto a la derecha, es decir, de un sitio  $i$  al siguiente sitio vacío  $i + 1$ , se utiliza una probabilidad  $\rho$ , resaltando el hecho de que existe exclusión entre dos sitios, en otras palabras, dos partículas no pueden estar en el mismo lugar y al mismo tiempo (ver la figura 2.9).



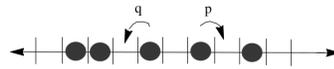
**Figura 2.9:** Una partícula salta al siguiente sitio derecho si se encuentra vacío con una probabilidad  $\rho$ . Imagen adaptada de [ARES15]

En el modelo TASEP no existe la posibilidad de avanzar hacia la izquierda y suelen considerarse condiciones de frontera o contorno de tres tipos: periódicas, infinitas y de límite abierto. En las condiciones de frontera o de contorno de tipo periódicas los sitios de los extremos finales son considerados como el mismo, de modo que es posible imaginar a este sistema como un anillo (Ver la figura 2.10). En las condiciones de frontera infinita los límites tienden al infinito, (Ver la figura 2.11), por último, en las condiciones de frontera de límite abierto (Ver la figura 2.12), las partículas entran y salen por el primer y último sitio respectivamente, con una tasa de transición (probabilidad por unidad de tiempo) de entrada y de salida a través de depósitos

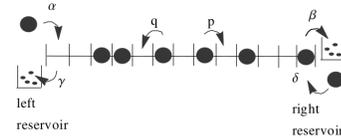
acoplados fuera del sistema



**Figura 2.10:** Ejemplo del modelo TASEP con condiciones de frontera periódicas. Imagen extraída de [Kok]



**Figura 2.11:** Ejemplo del modelo TASEP con condiciones de frontera infinitas. Imagen extraída de [Kok]



**Figura 2.12:** Ejemplo del modelo TASEP con condiciones de frontera de límite abierto. Imagen extraída de [Kok]

### Esquema de actualización

Para definir como se moverán las partículas dentro del sistema y en que orden, se utiliza un esquema de actualización de los cuatro existentes como lo marca [RSSS98]:

1. Secuencial aleatoria: En primera instancia se elige un sitio  $i$  de forma aleatoria, de tal modo que si  $1 < i < L$ , entonces cada partícula salta al sitio siguiente con una probabilidad  $\rho$ , solo si el sitio está vacío, por otro lado si  $i = 1$  la inserción a este sitio se realiza con probabilidad  $\alpha$  y avanza al siguiente sitio con probabilidad  $\rho$ , si  $i = L$  está ocupado por una partícula, entonces ésta saldrá del sistema con probabilidad  $\beta$ .
2. Secuencial paralela: Una partícula ingresa al sitio  $i = 1$  con probabilidad  $\alpha$  y sale del sitio  $L$  con probabilidad  $\beta$ , posteriormente se utilizan reglas de salto por pares de sitios, iniciando con los pares  $(2,3), (4,5), \dots$ , etc. y después para los sitios  $(1,2), (3,4)$ .
3. Secuencial ordenada: Este tipo de actualización inicia en el extremo derecho del

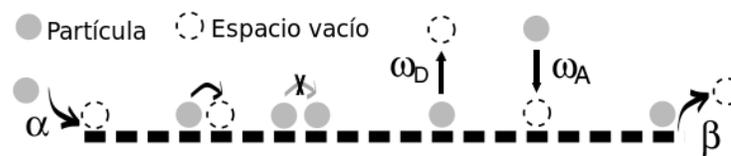
sistema y se elimina una partícula del sitio  $i = L$  con probabilidad  $\beta$ , posteriormente se actualiza el par de sitios ( $i = L - 1, i = L$ ) y después ( $i = L - 2, i = L - 1$ ) hasta llegar al extremo izquierdo con la actualización del par de sitios ( $i = 1, i = 2$ ), al final es posible realizar la inserción de partículas al sitio  $i = 1$ .

4. Paralela: En este tipo de actualización todos los sitios del sistema se actualizan simultáneamente, tanto para las reglas de salto, inyección y eliminación de partículas.

Para el interés de este trabajo se considera la actualización paralela.

### 2.2.3. TASEP-LK

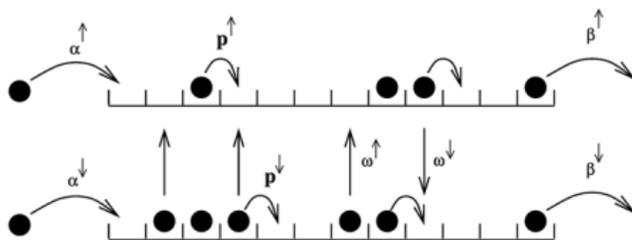
En este modelo, derivado del acoplamiento del TASEP con la Cinética de Langmuir, por sus siglas en inglés (LK), se desprecia la restricción de la unión y desprendimiento de partículas que se tienen en el modelo TASEP, aquí las proteínas motores avanzan a lo largo del microtúbulo mientras se produce la adhesión y desprendimiento de motores. Para ello se considera, al igual que en TASEP, una red unidimensional de  $i$  sitios, con  $i = 1, 2, 3, \dots, L$ , donde  $\tau_i$  representa una configuración de ocupación. Una regla que se agrega para este modelo es que una proteína motor tiene la posibilidad de desprenderse del sistema con una probabilidad  $\omega_D$ , de adherirse con una probabilidad  $\omega_A$  y en los extremos una partícula puede ingresar al sistema con una probabilidad  $\alpha$  o salir con probabilidad  $\beta$ , ver figura 2.13.



**Figura 2.13:** Modelo TASEP con adhesión y desprendimiento de motores  
Imagen extraída de [PFF03]

### 2.2.4. TASEP-Multicarril

Para tener un mejor acercamiento a la realidad de los fenómenos de tráfico intracelular axonal es necesario considerar microtúbulos con más de un carril por donde podrían desplazarse las proteínas motoras; tomar en cuenta un sistema de varios caminos o carriles y suponer que no existe interacción alguna entre ellos reduciría el sistema a casos TASEP independientes, de modo que para describir la idea de un microtúbulo con más de un carril y la interacción entre ellos a través del intercambio de partículas se utilizan las probabilidades  $\omega_s$  y  $\omega_i$  para representar saltos al sitio vecino superior e inferior respectivamente [ARES15], ver la figura 2.14.



**Figura 2.14:** Esquema de dos carriles TASEP paralelos con reglas de salto de motores hacia los sitios laterales superior e inferior con probabilidades  $\omega_s$  y  $\omega_i$  respectivamente. Imagen extraída de [ARES15]

## 2.3. Método de Monte Carlo y computo paralelo

### 2.3.1. Método de Monte Carlo

El método de Monte Carlo es reconocido en la época contemporánea a partir de los trabajos de Jhon Von Neumann y Stan Ulam, después de la segunda guerra mundial al desarrollar algoritmos matemáticos que se implementaron en la creación de armas termonucleares.

En la época actual el uso del método se extiende por muchas áreas tales como física estadística y matemáticas con la resolución numérica de problemas de integración y ecuaciones diferenciales parciales, en algunas disciplinas de la ingeniería como en la simulación de la probabilidad de obtener instrucciones de los búferes de memoria de chips electrónicos, así como en softwares de simulación [Rayo8].

De acuerdo con [CTBT19], el método de Monte Carlo es una herramienta de análisis numérico que utiliza secuencias de números aleatorios para el muestreo de valores

de variables probabilísticas de un problema.

Este método proporciona la posibilidad de investigar el riesgo asociado a las variables de entrada del modelo [LB21].

Un ejemplo sencillo para comprender mejor el método se encuentra en el cálculo del valor de  $\pi$  mediante números aleatorios, el cual veremos a continuación.

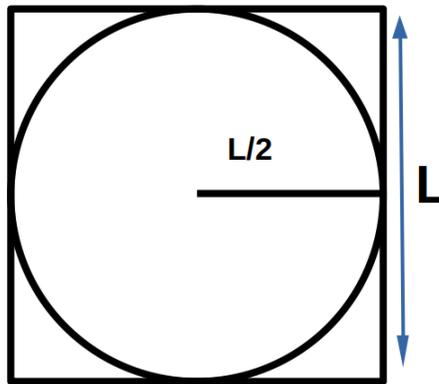


Figura 2.15: Área de un círculo y un cuadrado

Consideremos un círculo de radio  $L/2$  inscrito en un cuadrado de lado  $L$ , ver la imagen 2.15, de modo que la relación de las áreas está dada por la ecuación:

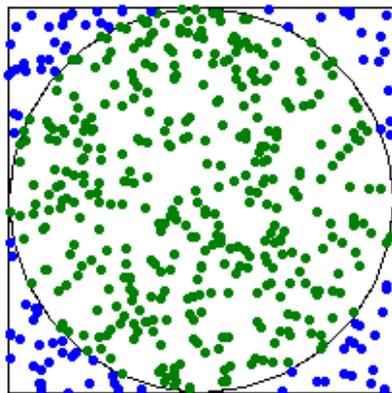
$$\frac{A_{\text{circunferencia}}}{A_{\text{cuadrado}}} = \frac{\pi(L/2)^2}{L^2} = \frac{\pi}{4} \quad (2.1)$$

así que

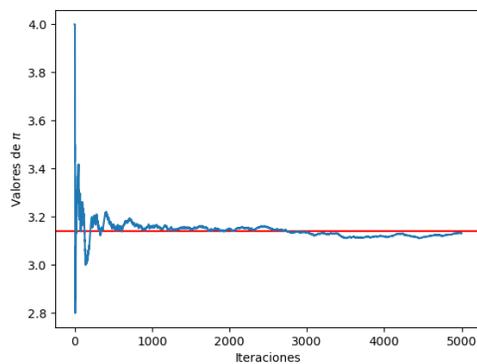
$$\pi = 4 \left( \frac{A_{\text{circunferencia}}}{A_{\text{cuadrado}}} \right) \quad (2.2)$$

Ahora, para hacer un cálculo estimado de las áreas supongamos que se colocan puntos al azar en la superficie, para  $A_{\text{circunferencia}}$  se hace un conteo de aquellos puntos que cayeron en dentro del círculo y para  $A_{\text{cuadrado}}$  los que cayeron dentro del cuadrado, ver la figura 2.16.

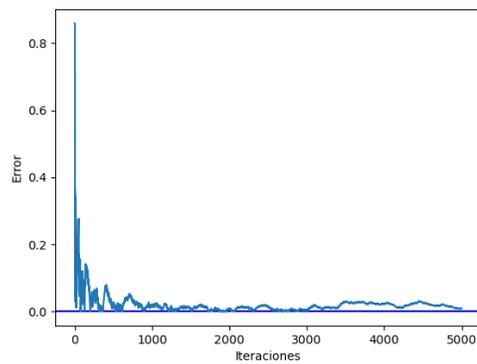
Para generar los números aleatorios utilizamos un programa y ejecutamos una simulación un número de iteraciones considerable. Como resultado de observar un valor aproximado para  $\pi$  después de 60000 iteraciones, ver la figura 2.17. Además de el cálculo del error que disminuye conforme aumentan las iteraciones.



**Figura 2.16:** Puntos colocados aleatoriamente en la superficie de un círculo inscrito en un cuadrado



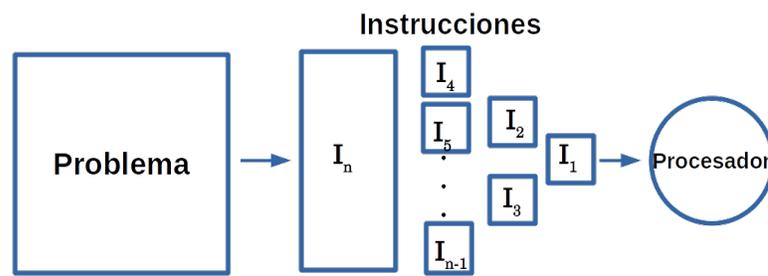
**Figura 2.17:** Valores aproximados para  $\pi$



**Figura 2.18:** Error respecto al número de iteraciones

### 2.3.2. Cómputo paralelo

En la era de la computación actual la velocidad y el poder de los procesos computacionales ha crecido en forma exponencial, sin embargo, la necesidad de aumentar aún más su desempeño, continua latente [SL06]. Los modelos estándar de la programación se basan en cómputo secuencial, es decir, los problemas computacionales a resolver se dividen en instrucciones que se ejecutan una a la vez por un único procesador, ver la figura 2.19. En la búsqueda de un mejor desempeño en el trabajo de los procesos computacionales surge el paralelismo computacional en el que es posible desarrollar actividades que se ejecutan paralelamente, es decir, al mismo tiempo dentro de una computadora, ya sea a nivel software o hardware.



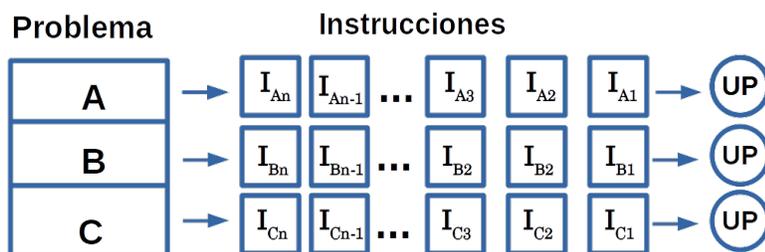
**Figura 2.19:** Representación del modelo estándar de cómputo en serie. Donde  $I_n$  son las instrucciones del problema particionado.

Como se ha mencionado previamente, el paradigma de cómputo serial o secuencial plantea que las instrucciones deben ser ejecutadas una a la vez por un solo procesador, sin embargo, las computadoras de la época actual presentan en su mayoría procesadores de varios núcleos, de manera que es posible ejecutar instrucciones de un problema en forma independiente; con ello es posible aprovechar el cómputo paralelo [Dur11].

La idea del cómputo paralelo se desarrolla al dividir un problema computacional en partes discretas, a su vez cada una de éstas se divide en instrucciones que se ejecutan en procesadores individuales de forma simultánea [SL06, Dur11], ver Figura 2.20.

### Taxonomía de Flynn

De los tipos de clasificación de arquitecturas de computadoras, Michael J. Flynn propone en 1972 la que hoy lleva su nombre, Taxonomía Flynn, se basa en el flujo de datos de una computadora y las instrucciones sobre estos; se considera al flujo



**Figura 2.20:** Representación de un modelo estándar de cómputo paralelo. Dónde  $I_n$  son las instrucciones de cada partición del problema y UP son las unidades de procesamiento. Imagen extraída y adaptada de [HPC22]

de instrucciones como un grupo de instrucciones que se ejecutan en un procesador independiente, por otro lado, se define como flujo de datos al flujo serial de datos necesarios para el flujo de instrucciones, considerando así dos dimensiones principales: Instrucciones y Datos; que se conjugan con dos posibles estados: Único o Múltiple para formar así cuatro posibles clasificaciones [SL06, Dur11] , ver tabla 2.3.

**Tabla 2.3:** Taxonomía Flynn

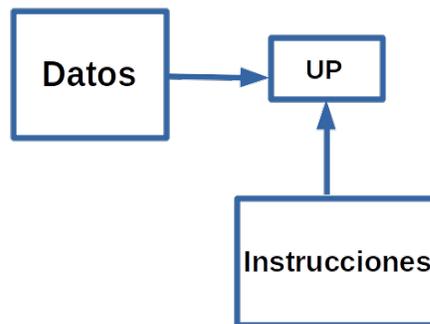
	Flujo de datos único	Flujo de datos múltiple
Instrucción única	Instrucción única, datos únicos (SISD)	Instrucción múltiple, datos únicos (MISD)
Instrucciones múltiples	Instrucción única, datos múltiples (SIMD)	Instrucciones múltiples, datos múltiples (MIMD). Imagen adaptada de [HPC22]

**Instrucción única, datos únicos (SISD)**

Esta clasificación se caracteriza por ejecutar una sola instrucción en cualquier momento seguida de otra, ver la figura 2.21.

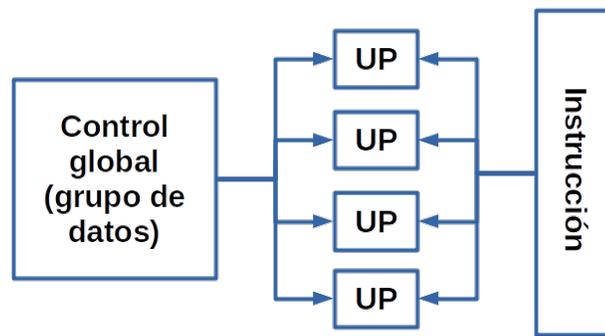
**Instrucción única y datos múltiples (SIMD)**

Una de las primeras y más simples nociones del paralelismo surge con la computadora vectorial en la que una sola instrucción es ejecutada en una gran cantidad de datos, situación análoga al producto de un escalar por un vector, es decir el proceso desarrolla la ejecución de una única instrucción en múltiples datos, esta concepción



**Figura 2.21:** Ilustración de una arquitectura típica SISD, donde UP es la unidad de procesamiento. Imagen adaptada de [HPC22]

representa una máquina tipo SIMD. En esta clasificación, ver la figura 2.22, una única unidad de control direcciona instrucciones a cada unidad de procesamiento y estas a su vez ejecutan las instrucciones de forma sincrónica y determinista [KVV<sup>+</sup>21].

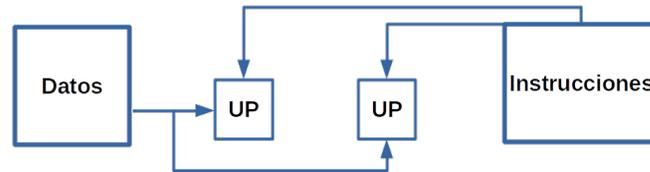


**Figura 2.22:** Ilustración de una arquitectura típica SIMD. Imagen adaptada de [KVV<sup>+</sup>21]

A diferencia de otras arquitecturas como MIMD, las cuales se verá a continuación, las computadoras SIMD utilizan menos recursos de hardware debido a la implementación de un único control global así como de menor cantidad de memoria, resultado de una única copia necesaria del programa. Algunas desventajas de las máquinas SIMD son: Existe una relativa impopularidad de los procesadores SIMD como motores de cómputo (debido a los factores económicos, restricciones de diseño), necesitan un gran esfuerzo de diseño implicando mayores tiempos de desarrollo y muchas veces las arquitecturas SIMD padecen periodos cortos de utilidad. En la actualidad, gran parte de las computadoras con unidades de procesamiento gráficos hacen uso de las instrucciones SIMD [SLo6, HPC22].

### Múltiples instrucciones, datos únicos (MISD)

La arquitectura se basa en el flujo de múltiples instrucciones que trabajan sobre un único flujo de datos; estos sistemas, ver figura 2.23 se pueden desempeñar de dos formas distintas, ya sea a través de varias instrucciones ejecutándose simultáneamente sobre un solo dato o con varias instrucciones que se ejecutan sobre un dato que se transforma en el resultado que formará la entrada de la siguiente etapa [HPC22].

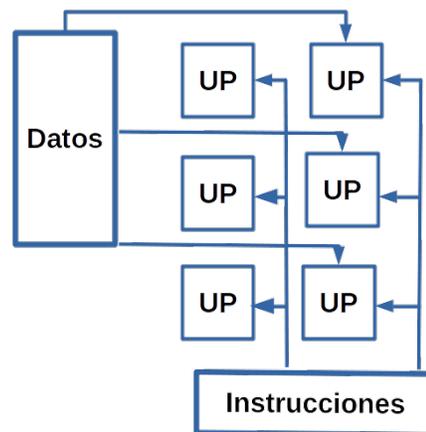


**Figura 2.23:** Modelo de arquitectura típica de instrucciones múltiples y datos múltiples (MISD).

UP: Unidad de procesamiento

### Instrucciones múltiples, datos múltiples (MIMD)

El uso de estos sistemas se origina en la década de 1980, involucran memoria compartida la cual promueve la ejecución de varios procesos de manera simultánea. La dinámica de esta arquitectura, ver figura 2.24, consiste en que cada unidad de procesamiento ejecute un flujo de instrucciones distinto sobre un flujo de datos diferente, ya sea de forma sincrónica o asincrónica. En la actualidad esta arquitectura envuelve gran parte de las súpercomputadoras, clúster de computadoras paralelas en red, computadoras multiprocesador y PC-mutinucleo [HPC22].



**Figura 2.24:** Modelo de la arquitectura típica de instrucciones múltiples y datos múltiples (MIMD).

UP: Unidad de procesamiento

**Paralelismo vergonzoso, grano grueso y grano fino**

Es posible clasificar aplicaciones de acuerdo a una medida, ya sea cuantitativa o cualitativa respecto a la frecuencia de las relaciones de las tareas subyacentes que se sincronizan mutuamente. Se dice que una aplicación es de grano fino si se produce trabajo de cómputo relativamente grande entre los procesos de comunicación, es decir si las tareas subyacentes tienen grandes cantidades de interacciones de comunicación por segundo; las aplicaciones son de grano grueso si el trabajo de cómputo entre eventos de comunicación es relativamente poco, en otras palabras, la comunicación entre las tareas subyacentes no es mucha. Por otro lado, se dice que las aplicaciones son vergonzosamente paralelas si existe poca o nula comunicación entre las subtareas que se realizan, implicando mayor simplicidad para para paralelizarlas [HPC22].

---

## TRABAJO RELACIONADO

---

En este capítulo se presentan los principales trabajos de la literatura relacionados con la dinámica de las proteínas motoras en el tráfico intracelular y los fenómenos que influyen en él. Los trabajos analizados se clasifican considerando la dinámica de proteínas que tienen en común, así como la implementación del modelo TASEP.

Primero consideramos aquellos trabajos relacionados con el movimiento browniano de partículas, después abordamos aquellos trabajos que relacionan la dinámica de transporte de proteínas en distintas geometrías.

Posteriormente incorporamos los trabajos que consideran la como base al modelo TASEP-Lk. Después analizamos algunos trabajos que estudian la dinámica de tráfico de proteínas y el cambio de carriles que se produce en un microtúbulo.

Por último, en esta clasificación consideramos algunos trabajos que estudian la dinámica del transporte de cargas considerando distintas dinámicas de la estructura de la red de microtúbulos.

Por otra parte, se realiza la organización de los trabajos en forma cronológica a través de una tabla en la que se presentan algunas características sustanciales de cada trabajo.

### **3.1. Clasificación de trabajos por las distintas dinámicas que influyen en el tráfico intracelular**

#### **3.1.1. Modelos de partículas con movimiento browniano**

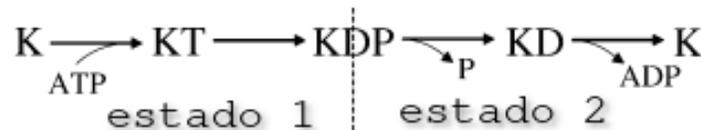
De acuerdo con el análisis hermenéutico de los textos recopilados, la mayoría se han motivado por la dinámica de las proteínas motoras. En el caso de [AMP99] se propone que los motores moleculares realizan una dinámica de transporte de cargas sobre filamentos de actina y tubulina (microtúbulos) dominada por los efectos del ruido browniano, es decir, consideran el comportamiento colectivo de los motores que se mueven en un sistema unidimensional y que interactúan entre sí utilizando tasas

de salto para el ingreso y salida de motores. Mediante simulaciones de Monte Carlo se respaldan las conjeturas realizadas para las propiedades de las moléculas motoras.

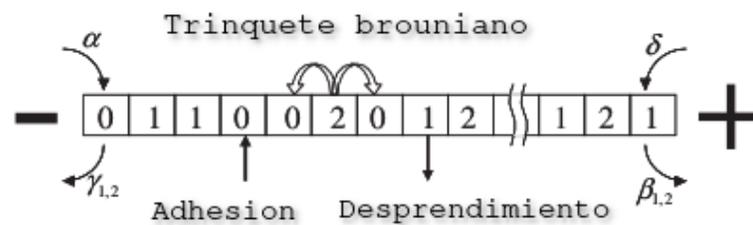
En los casos de [NOSC05] y [GGN<sup>+</sup>07], se presentan modelos estocásticos de transporte de proteínas motoras motivados por trabajos experimentales de la proteína kinesina KIF<sub>1A</sub>.

Basado en un modelo de exclusión, en [NOSC05] se incorporan como caso especial la dinámica de los procesos bioquímicos de la K<sub>1F1</sub>, es decir, el proceso de la hidrólisis de ATP y sus interacciones con los microtúbulos del citoesqueleto mediante el mecanismo de triquete browniano.

En el artículo [NOSC05] se presenta un modelo que incorpora cuatro estados bioquímicos de la kinesina durante un paso en algún microtúbulo, iniciando en el estado de kinesina simple (K), kinesina unida a ATP (KT), kinesina con ADP y difosfato (KDP) y por último kinesina con ADP (KD), para terminar con kinesina simple, ver la figura 3.1.



**Figura 3.1:** Transición de estados de la proteína motor KIF<sub>1</sub> en su interacción con un microtúbulo. En el estado 1 la proteína motor se une al microtúbulo y en el estado 2 la proteína se difunde en la trayectoria. Imagen extraída de [NOSC05]



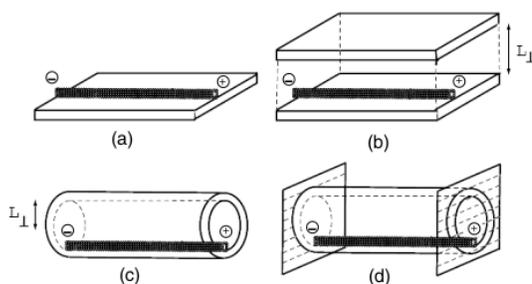
**Figura 3.2:** Las probabilidades  $\alpha$  y  $\delta$  pertenecen al ingreso partículas del sistema, en el caso de  $\beta$  y  $\gamma$  corresponden a la salida; para denotar un sitio vacío se ocupa el número 0 y para representar los estados K o KT se utiliza el número 1, en cuanto a KD corresponde el número 2 y en el evento de cambio de estado 1 al 2 ocurre dentro de una celda, en tanto el movimiento hacia los sitios adyacentes ocurre cuando la proteína se encuentra en el estado 2. Imagen extraída de [NOSC05]

### 3.1.2. Modelos que involucran distintas geometrías

En [LKN01] se hace un estudio de la dinámica de transporte de proteínas motoras que se unen y desunen a filamentos inmovilizados adheridos a compartimentos abiertos y cerrados de distintas geometrías en el citoesqueleto mediante la definición de modelos de caminata aleatoria.

Se consideran los movimiento de los motores en algunos regímenes de tiempo largos, caminatas aleatorias de estados de motores enlazados y no enlazados, así como las interacciones entre las mismas proteínas motoras, ver la figura 3.3

El modelo del filamento consta de una lattice unidimensional con sitios de unión en el que se incorporan probabilidades de salto, entrada y salida de partículas.



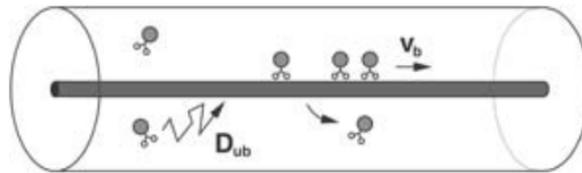
**Figura 3.3:** Compartimentos abiertos y cerrados con filamentos al interior: (a) medio espacio, (b) losa, (c) tubo abierto y (d) tubo cerrado. Imagen extraída de [LKN01]

A diferencia de [LKN01], en [KL03], los autores seleccionan un caso más específico al considerar una geometría cilíndrica para describir la dinámica de las proteínas motoras sobre los filamentos de tubulina del citoesqueleto, tomando como referente a la proteína kinesina.

Se propone un modelo basado en el proceso de exclusión simple asimétrico, es decir una red unidimensional al interior de un cilindro con sitios de unión en los que se adhieren y desprenden motores siempre que estos estén vacíos, acoplado un movimiento dirigido a lo largo de la pista, se incorporan también condiciones de frontera tanto abiertas como periódicas, ver la figura 3.4 . Los autores muestran resultados gráficos de los perfiles de densidad y corriente de las proteínas motoras enlazadas y no enlazadas mediante el uso de simulaciones de Monte Carlo.

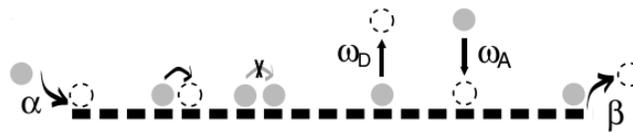
### 3.1.3. Modelos que involucran Cinética de Langmuir

En [PFF03] se presenta un modelo inspirado en la dinámica de las proteínas motoras el cual es basado en TASEP, considerando límites abiertos y una característica adicional,



**Figura 3.4:** Representación del modelo [KL03] en el que las partículas se pueden unir y desprender dentro del cilindro. Imagen extraída de [KL03]

la cinética de Langmuir (LK), el resultado es un modelo que permite la adhesión y desprendimiento de partículas de una red acoplada a un depósito, ver la figura 3.5. El trabajo muestra mediante simulaciones de Monte Carlo que se puede tener coexistencia entre estos dos procesos y mostrando una fase en las que se relacionan regímenes de baja y alta densidad, separado por paredes de dominio.

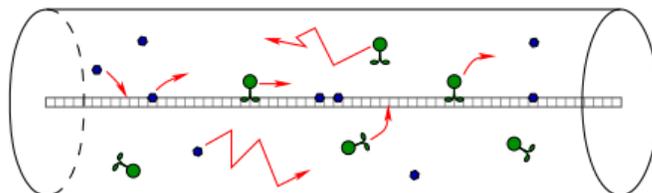


**Figura 3.5:** Interpretación del modelo TASEP con cinética de Langmuir acoplada, en el que  $\alpha$  es la probabilidad de ingreso de una partícula a una red unidimensional que incluye sitios de unión,  $\beta$  es la probabilidad de que salga una partícula,  $\omega_A$  y  $\omega_D$  son las probabilidades de que se adhiera y desprenda respectivamente, una partícula a cualquier sitio del sistema a excepción de los sitios extremos finales. Imagen extraída de [PFF03]

El trabajo presentado en [GHS10] es motivado por los resultados de los trabajos experimentales realizados con proteínas motoras y proteínas asociadas a los microtúbulos. Basándose en el hecho y evidencia experimental de que la desregulación de la proteína asociada a los microtúbulos, tau, tiene la capacidad de reducir la unión de las proteínas motoras de tipo kinesina a los microtúbulos, discute y analiza a través de la base del modelo propuesto en [KL03] en el que desarrollando una generalización y ayudado por simulaciones de Monte Carlo se describen algunos efectos de la proteína tau en la dinámica del tráfico intracelular.

Para el caso, se utilizan un segundo tipo de partículas con el fin de representar a tau, las cuales se adhieren y desprenden de sitios de unión de una red unidimensional que sigue las reglas del modelo TASEP con condiciones de frontera periódicas. Una característica interesante del modelo radica en que se desprecian los efectos de exclusión entre proteínas tau y tau-kinesina y se muestra que la tasa de absorción

de kinesina se reduce cuando una o más partículas de tau ocupan un sitio, ver la figura 3.6. Otro punto interesante del trabajo es que proporciona los parámetros o probabilidades necesarios para las simulaciones del modelo, obteniendo con ello el promedio de corrientes para diferentes densidades.



**Figura 3.6:** Representación del modelo en el que se manifiesta la influencia del proteína tau en el tráfico de proteínas motoras de las celuas nerviosas.

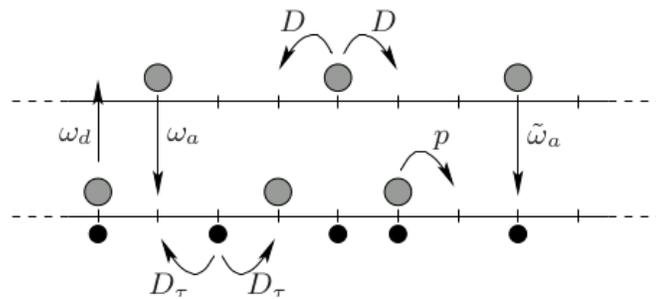
Un microtúbulo se representa con un cilindro y en el interior se localiza una red unidimensional con sitios de union en el que las particulas verdes representan a las proteinas motoras de tipo kinesina y las partículas azules interpretan a las moléculas de proteína tau. Imagen extraída de [GHS10]

Por otro lado, los autores de este mismo trabajo [GHS10], presentan un modelo simplificado en el que se desprenden de la geometría cilíndrica y proponen reglas simplificadas para describir la dinámica de las proteínas motoras. El modelo consta de una red de dos carriles, uno arriba del otro en el que se utilizan condiciones de contorno periódicas, el carril inferior es utilizado para representar un microtúbulo y el carril superior para el citoplasma que rodea al filamento, se utilizan dos tipos de partículas: partículas K para las proteínas motoras de tipo kinesinas y  $\tau$  para las moléculas de proteína tau; el caso del carril inferior se ve dominado por la dinámica del proceso de exclusión totalmente asimétrico con cinética de Langmuir, en tanto que el carril superior se ve dominado por una proceso de exclusión simétrica con una probabilidad de salo D, ver la figura 3.7.

#### 3.1.4. Modelos con cambios de carril

El trabajo presentado en [KVV<sup>+</sup>21] es incitado por la dinámica del tráfico de proteínas motoras considerando el movimiento anterógrado y retrogrado al transportar vesículas por las pistas de los microtúbulos y las implicaciones que se tienen cuando se presentan grupos estacionarios de partículas en la trayectoria de las proteínas.

Combina observaciones tanto experimentales in vivo del transporte de vesículas presinápticas de *C. elegans* con simulaciones de Monte Carlo y kimiógrafos de simulación en los que se muestran tres tipos de movimientos realizados por las vesículas en



**Figura 3.7:** Representación grafica del modelo mínimo para representar la influencia de la proteína tau en el tráfico de proteínas motoras tipo kinesinas, en el que el carril inferior contiene a las proteínas motoras y el carril superior a las moléculas de tau. La probabilidad de salto están dadas por  $p$  y  $D$ , mientras que las probabilidades de desprendimiento de partículas están dadas por  $\omega$ . Imagen extraída de [GHS10]

su trayectoria por las pistas filamentosas, movimiento anterógrado suave, anterógrado escalonado y retrogrado. El modelo implementado está conformado por múltiples pistas de microtúbulos y utiliza probabilidades de salto para las vesículas en cada uno de los tres movimientos mencionados.

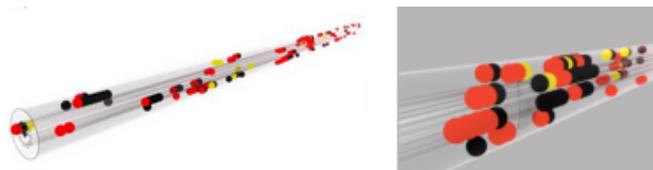
Como resultado de las simulaciones se presenta una explicación del hacinamiento de las cargas en el que las vesículas pueden provocar atascos de tres formas:

1. Hacinamiento debido a la proximidad de las vesículas en el mismo protofilamento (pista o vía)
2. La presencia de extremos abiertos de los microtúbulos
3. Presencia de grandes bloques de partículas en movimiento como mitocondrias atoradas en la misma vía

Por otro lado se muestra que cambios pequeños en tasas de conversión de estados de movimiento tiene fuertes implicaciones en el flujo de la carga y los tiempos de vida de las vesículas estacionarias, así como la relevancia en los cambios de trayectorias por los motores moleculares y el movimiento bidireccional cuando se presentan obstáculos con el fin de lograr eficiencia en el proceso de transporte neuronal.

### 3.1.5. Modelos con distintas dinámicas de microtúbulos

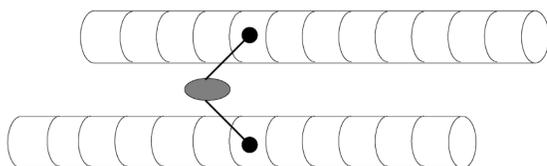
En [KS02] se investigan los efectos de las relaciones entre las proteínas motoras en el movimiento relativo entre dos filamentos alineados, arrojando como principal



**Figura 3.8:** Posiciones de vesículas y orgánulos en un microtúbulo diferenciadas por colores: 1. Amarillo para movimiento anterógrado suave 2. Negro para movimiento anterógrado escalonado 3. Rojo para movimiento retrógrado. Imagen extraída de [KVV<sup>+</sup>21]

objetivo que la velocidad relativa promedio entre los filamentos es una relación no monótonica de la concentración motora. El modelo que presentan los autores se basa en el modelo mínimo de transporte TASEP en el que cada una de las proteínas motoras pueden unirse a dos filamentos cada que los sitios de unión sean adyacentes, ver la figura 3.9.

Mediante simulaciones se obtiene información gráfica del promedio de ocupación y corriente de las proteínas motoras de los filamentos.

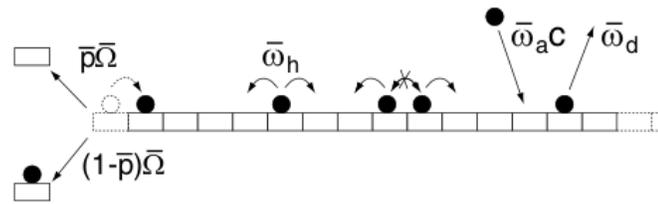


**Figura 3.9:** Representación del desplazamiento de dos filamentos del citoesqueleto por proteínas motoras.

Los cilindros funcionan como los filamentos y los círculos representan los complejos motores de las proteínas que se adhieren a los sitios de unión de los filamentos si y solo si estos sitios están vacíos y son adyacentes entre sí.

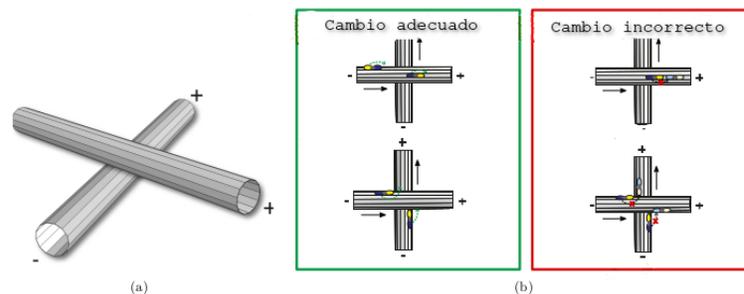
Imagen extraída de [CSN05]

Se sabe que además de realizar el transporte de cargas y generar movimiento de filamentos, las proteínas motoras tienen la capacidad de despolimerizar los carriles de desplazamiento filamentoso, a través del trabajo [?] se ha desarrollado un modelo en el que se muestra esta característica especial de despolimerización. El modelo consiste en que el sitio en el extremo final del filamento se elimina con una cierta probabilidad  $\bar{\Omega}$  siempre que el sitio esté ocupado por un motor y después de esto la partícula recientemente expuesta o permanece unida al extremo final con una probabilidad  $\bar{p}$  o permanece unido al sitio eliminado con probabilidad  $1 - \bar{p}$ , por otro lado los motores se adhieren al filamento con probabilidad  $\bar{\omega}_{ac}$  y se desprenden con probabilidad  $\bar{\omega}_d$  y la probabilidad de salto al sitio adyacente es  $\bar{\omega}_h$ , ver la figura 3.10



**Figura 3.10:** Modelo que describe la despolimerización de filamentos inducida por proteínas motoras en el que  $\bar{\Omega}$  es la probabilidad de que el último sitio del filamento se elimine,  $\bar{p}$  es la probabilidad de que el sitio permanezca unido al extremo cuando una subunidad haya sido removida,  $\bar{\omega}_a c$  es la probabilidad de que se adhiera un motor,  $\bar{\omega}_d$  la probabilidad de que se desprenda un motor y  $\bar{\omega}_h$  es la probabilidad de salto sobre la pista filamentosa. Imagen extraída de [KKCJ05]

Hasta el momento se han analizado casos en los que el tráfico de las proteínas motoras se desarrolla en sistemas de uno o dos microtúbulos acomodados de forma paralela, sin embargo, en los casos de la realidad no siempre sucede así, el trabajo que se presenta en [RKP20] es motivado por la dinámica colectiva de las proteínas motoras presente en el cruce de dos microtúbulos. La idea que se plantea es la de descomponer el proceso en protofilamentos o carreteras individuales con puntos de contacto entre ellos de tal forma que las proteínas motoras recorran en cierta dirección atraída por la polaridad del microtúbulo. Cuando las proteínas llegan al cruce se detienen para elegir el donde continuar (cuando los sitios adyacentes estén vacíos), ya sea para cambiar de microtúbulo, seguir en el mismo o desprenderse de ambos, ver la figura 3.11.

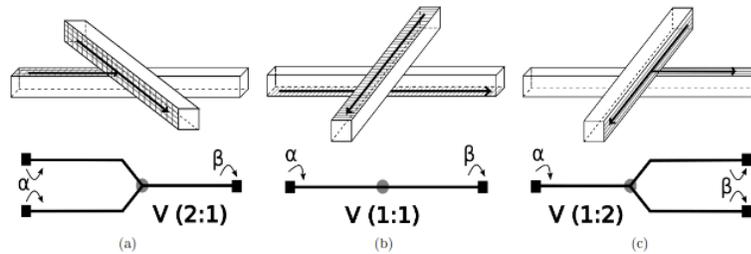


**Figura 3.11:** Representación del cruce de dos microtúbulos.

(a) ejemplificación en 3D del cruce de dos microtúbulos, (b) Forma correcta e incorrecta en que las proteínas motoras pueden avanzar, es necesario lugares contiguos vacíos para avanzar. Imagen extraída de [RKP20]

Para analizar los caminos formados por los protofilamentos en el cruce, se desenvuelve la estructura tridimensional para formar trayectorias cuasi-unidimensionales referentes a cada uno de los protofilamentos, de tal forma que se obtienen topologías

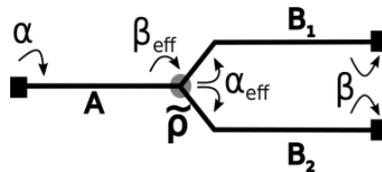
posibles para distintas rutas, ver la figura 3.12.



**Figura 3.12:** Representación del desdoblamiento de un cruce de microtúbulos en 3D a trayectorias cuasi-unidimensionales.

(a) Dos pistas se unen en un cruce  $V(2:1)$ , (b) Pistas sin ramificación  $V(1:1)$ , (C) Dos pistas de salida se encuentran disponibles para una proteína motora  $V(1:2)$ . Imagen extraída de [RKP20]

Una vez descompuestas y separadas en trayectorias, se descomponen nuevamente en segmentos más simples los cuales se encuentran dominados por la dinámica del TASEP y se unen con puntos de bifurcación, ver la figura 3.13



**Figura 3.13:** Ilustración de una trayectoria segmentada en trazos TASEP en los que  $\alpha$  y  $\beta$  representan la probabilidad de entrada y salida de partículas de los sistemas,  $\tilde{\rho}$  es la probabilidad de salto de cada partícula y  $A, B_1$  y  $B_2$  son los trozos TASEP.

Imagen extraída de [RKP20]

A través de simulaciones de Monte Carlo se obtienen resultados de la relación corriente densidad en las que se muestra que la densidad de los motores puede adaptarse libremente a las probabilidades de entrada y salida impuestas. Otra característica en los resultados es que la densidad difiere en la medición tomada dependiendo de la dirección hacia donde se muevan las proteínas motoras.

El trabajo realizado en [RAS<sup>+</sup>21] es producto de la inspiración de la dinámica de proteínas motoras y las interacciones que realizan sobre los microtúbulos. El modelo que se propone es definido en una lattice unidimensional con longitud variable y que

consta de  $N$  sitios y al igual que las reglas del TASEP cada sitio puede ser estar vacío u ocupado por algún motor molecular, la característica especial en este modelo es que el extremo derecho, es decir el sitio  $N$  se mantiene fijo, mientras que el extremo izquierdo puede ser extendido, contraerse o permanecer sin cambio; el tráfico fluye de derecha a izquierda y cuando se realiza un cambio en la longitud del sistema todas los sitios se actualizan.

En este modelo no se incorpora la posibilidad de adhesión y desprendimiento de partículas del los sitios al interior del sistema y se anexan las siguientes reglas: Para los sitios 1 y 2 del microtúbulo

- $10 \rightarrow 00$ : Las partículas salen del sistema con probabilidad  $\beta$ ,
- $01 \rightarrow 10$ : Las partículas avanzan al siguiente sitio contiguo con probabilidad  $\alpha$ ,
- $00 \rightarrow 000$ : La longitud del microtúbulo aumenta una unidad si y solo si los dos primeros sitios están vacíos, utilizando una probabilidad  $\gamma$
- $11 \rightarrow 0$ : Se reduce la longitud del microtúbulo una unidad cuando los sitios 1 y 2 están ocupados, utilizando una probabilidad  $\delta$ .

Para los sitios  $n_i$  con  $2 < i < N$ :

- $10 \rightarrow 10$ : Las partículas se mueven sobre el microtúbulo con probabilidad  $1$

Para el sitio  $N$

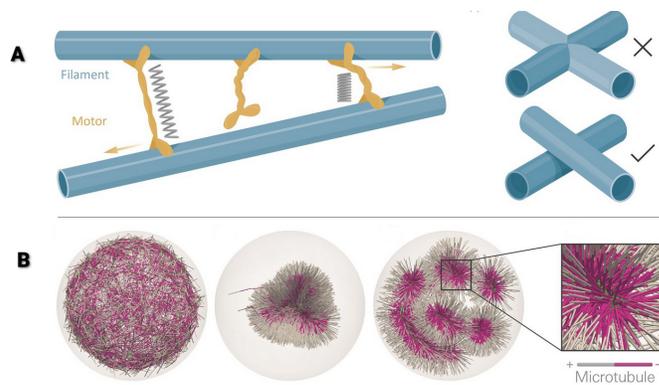
- $00 \rightarrow 01$ : Las partículas entran al sistema con probabilidad  $\alpha$ ,
- $01 \rightarrow 10$ : Se realiza movimiento a la izquierda con probabilidad  $1$ .

El trabajo realizado en [RMP21] se encuentra inspirado en la dinámica del transporte intracelular y los defectos responsables de la presencia de enfermedades neurodegenerativas. El modelo que proponen los autores describe el movimiento de las proteínas motoras en microtúbulos que presentan una región defectuosa, es decir, zonas en las que la velocidad de la proteína disminuye debido a la presencia de otras proteínas motoras o de proteínas asociadas a los microtúbulos. El modelo matemático esta basado en el TASEP y a través de simulaciones de Montecarlo se muestra que la dinámica de las proteínas motoras en microtúbulos no homogéneos y en regímenes aproximados donde las propiedades de transporte no son consistentes.

En el caso de [YAL<sup>+</sup>22] se desarrolla un conjunto de herramientas computacionales para lograr una mayor comprensión del ensamble de grandes sistemas de filamentos

del citoesqueleto, ver la figura 3.14 , esto mediante el desarrollo de tres objetivos principales:

- Modelación de la cinética de proteínas motoras en cruce de filamentos
- Reducción de la limitada escala de tiempo impuesta por los métodos de escala
- Optimización de los recursos computacionales paralelos en la simulación de sistemas celulares



**Figura 3.14:** A: Ensamble de microtúbulos por proteínas motoras. B: Sistema de ensamble de muchos microtúbulos. Imagen extraída de [YAL<sup>+</sup>22]

El modelo incorpora la posibilidad de adherir y desprender motores moleculares sobre los filamentos y otras características más.

### 3.2. Clasificación de trabajos por aplicación de variantes TASEP

A continuación se realizará una tabla con la clasificación de los distintos trabajos relacionados realizados y se hace tomando en cuenta la variante de TASEP que utilizan como base, así como el tipo de simulación que realizan y si existe la consideración de la influencia de la proteína tau en algún trabajo.

### 3.3. Resumen del capítulo

De acuerdo con el análisis de la literatura realizado en este capítulo es posible observar que la mayoría de los trabajos son inspirados en la dinámica del tráfico intracelular axonal, además, forma parte de la base de cada modelo, el proceso de exclusión simple totalmente asimétrico aunado a reglas adecuadas para un caso específico. De modo que para los intereses de este proyecto se ha tomado gran interés al trabajo realizado en [GHS10] por la similitud de su objetivo, el cual se considera para el desarrollo de nuestro tema. En la tabla 3.1 se puede encontrar de forma resumida características comunes que tienen los modelos.

**Tabla 3.1:** Modelos que describen la dinámica del tráfico intracelular con algunas características de interés. MT= Microtúbulos

Modelo	Características	Base TASEP	TASEP-LK	TASEP Multicarril	Influencia de MAPs	Simulación
[AMP99]	Interacción entre motores moleculares					✓
[LKN01]	Caminata de proteínas motoras en MT	✓				
[KS02]	Relación de la dinámica de proteínas motoras en filamentos de actina	✓				
[KL03]	Dinámica de motores moleculares en el citoesqueleto	✓				✓
[PFF03]	Modelo TASEP con unión y desprendimiento de partículas	✓	✓			✓
[CSN05]	Transporte intracelular por la proteína motora KIF1A	✓				✓
[KKCJ05]	Despolimerización de filamentos por proteínas motoras	✓				✓
[GGN <sup>+</sup> 07]	Transporte intracelular por la proteína motora KIF1A	✓		✓		✓
[CLK09]	Transporte por proteínas motoras e influencia de defectos estáticos	✓	✓		✓	✓
[GHS10]	Tráfico en MT con presencia de proteína tau	✓	✓		✓	✓
[RMF11]	Despolimerización de MT por hacinamiento de proteínas motoras	✓	✓			✓
[RKP20]	Transporte por proteínas motoras en cruce de MT	✓		✓		✓
[KVV <sup>+</sup> 21]	Transporte axonal y fenómenos que intervienen en su funcionamiento	✓	✓	✓		✓
[RAS <sup>+</sup> 21]	Transporte axonal en MT de longitud variable	✓				✓
[RMP21]	Transporte axonal en MT inhomogéneos	✓	✓			✓
[YAL <sup>+</sup> 22]	Simulación de de proteínas motoras en el ensamble de filamentos del citoesqueleto	✓	✓	✓		✓

## METODOLOGÍA PARA LA SIMULACIÓN DEL TRÁFICO INTRACELULAR AXONAL

En los capítulos anteriores fueron presentados los fundamentos esenciales para entender como se desarrolla el fenómeno de tráfico intracelular axonal así como algunas herramientas útiles para su simulación. En este capítulo se presenta la estrategia para lograr la simulación del tráfico intracelular axonal a partir de la dinámica del fenómeno biológico.

La metodología que se utilizó para realizar la simulación del tráfico intracelular axonal en la que se presenta la influencia de sobreexpresión de proteína tau se muestra en la figura 4.1, la cual consta de cuatro fases: Selección del modelo, construcción del modelo y algoritmo para desarrollar las simulaciones, simulación y análisis de los resultados.

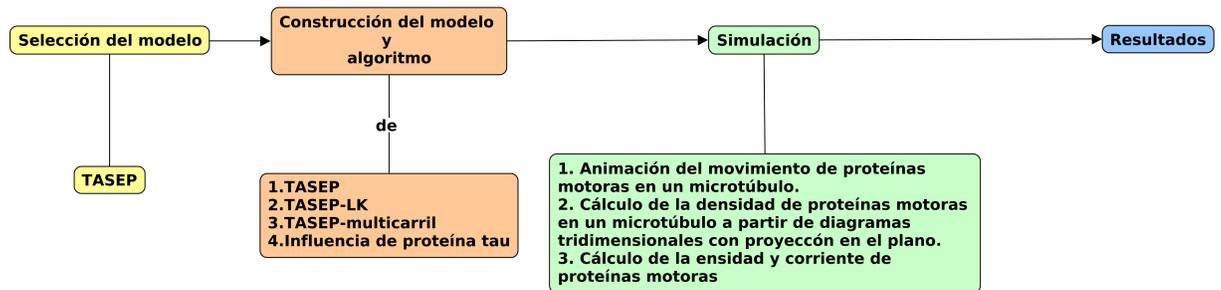


Figura 4.1: Diagrama de la metodología propuesta

### 4.1. Selección del modelo

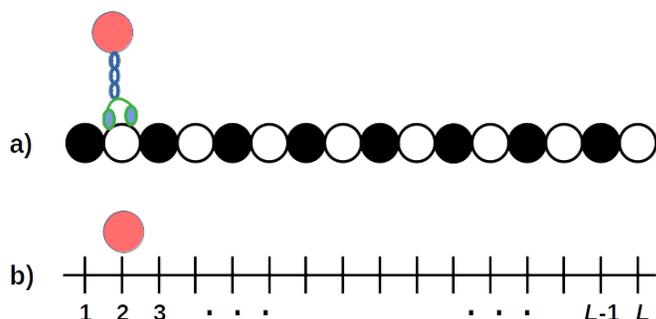
En esta fase se seleccionó el modelo mínimo de transporte TASEP como base para la simulación, ver la sección 2.2.2, después se incorporaron adaptaciones para abarcar las diferentes dinámicas que intervienen en el tráfico intracelular axonal, ver la sección 2.2.3 y 2.2.4.

## 4.2. Construcción del algoritmo para simulación del modelo TASAEP-LK

A partir de la dinámica básica del fenómeno del tráfico intracelular axonal se construye un algoritmo con el cual se hará la descripción del fenómeno biológico y posteriormente su simulación.

### 4.2.1. Modelo computacional

Cada una de las filas de un microtúbulo conformadas por dímeros de tubulina y sobre las que se mueven proteínas motoras llevando cargas de un extremo a otro serán representadas por una red de puntos unidimensional y discreta particionada y etiquetada en  $L$  sitios que pueden estar ocupados o vacíos, donde cada uno de los sitios figura como una subunidad de tubulina, ver la figura 4.2.



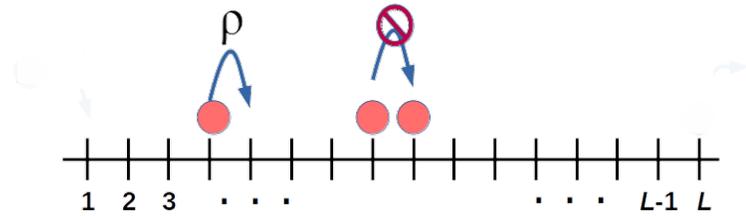
**Figura 4.2:** Pistas definidas sobre microtúbulos recorridas por proteínas motoras:

- Linea de dímeros de tubulina que sirven como pistas o carriles recorridos por las proteínas motoras.
- Red de puntos discreta unidimensional con  $L$  sitios que representa las pistas o carriles por donde realizan recorridas las proteínas motoras

### 4.2.2. Reglas para describir el movimiento de las proteínas motoras sobre el microtúbulo

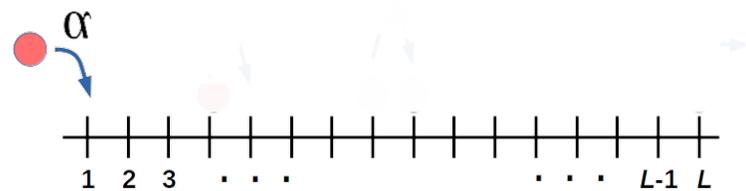
Para describir el movimiento estocástico de las proteínas motoras sobre un microtúbulo se utilizan las siguientes reglas:

- Una proteína avanza a un sitio contiguo solo si éste se encuentra vacío mediante una probabilidad  $\rho$ , ver la figura 4.3.



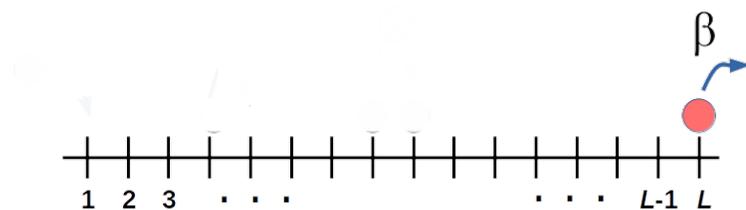
**Figura 4.3:** Representación del movimiento de una proteína motor usando una probabilidad  $\rho$

- Un proteína ingresa al sitio 1 de un carril de un microtúbulo utilizando una probabilidad  $\alpha$ , solo si el sitio se encuentra vacío, ver la figura 4.4 .



**Figura 4.4:** Representación del ingreso de una proteína motor a un carril de un microtúbulo utilizando una probabilidad  $\alpha$

- Las proteínas motoras son removidas del sistema cuando llegan al sitio final L del carril y para ello se utiliza una probabilidad llamada  $\beta$ , ver la figura 4.5.



**Figura 4.5:** Representación de la salida de proteínas motoras del sistema utilizando una probabilidad  $\beta$

### 4.2.3. Reglas para describir la adhesión y desprendimiento de proteínas motores

Como se vio en la subsección 2.1.4, tau, una proteína asociada a los microtúbulos, tiene la capacidad de modular el tráfico intracelular axonal mediante su influencia en el movimiento de las proteínas motoras de tipo kinesina, esto al presentarse cantidades anormales o en otras palabras, fosforilación o desregulación en las concentraciones de la proteína tau, reduciendo la inserción y adhesión de kinesinas al microtúbulo y aumentando la cantidad de kinesinas que salen y se desprenden.

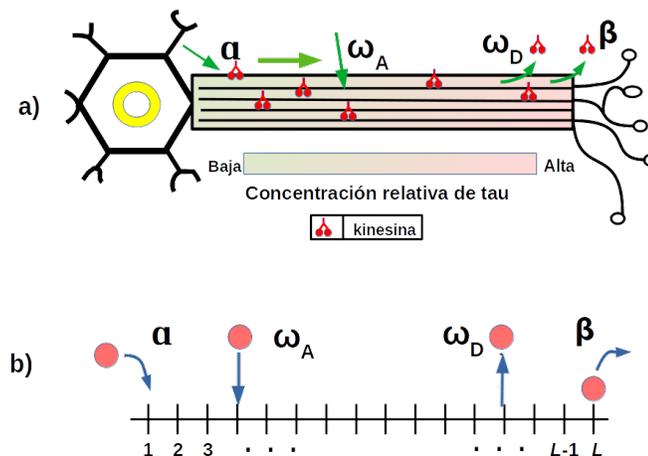
De acuerdo a la subsección 2.1.4, es posible categorizar a sujetos relacionados con problemas cognitivos, en tres grupos, dependiendo el porcentaje de los niveles de proteína tau que se extrae del fluido cerebro-espinal, en este caso utilizamos estos porcentajes para definir nuestras probabilidades de adhesión y desprendimiento de proteínas motoras tipo kinesina.

Para comprender mejor esta dinámica observemos el inciso a) de la figura 4.6, donde el color verde representa a las cantidades de proteína tau en un estado que aquí consideramos normal, es decir, que se encuentra en cantidades por debajo de los 350ng/L o en otras palabras, menores al 25 % de proteína tau en el microtúbulo, de acuerdo a la distribución de los niveles de esta propuesta en [SZB<sup>+</sup>10]. Por otro lado el color rosado representa a las cantidades de proteína tau que consideramos anormales, es decir que son mayores a partir de 350ng/L o mayores al 25 % de proteína tau, considerada en la distribución de las cantidades de esta proteína, de acuerdo al trabajo presentado en [SZB<sup>+</sup>10].

Cuando consideramos que se incrementan las cantidades anormales de proteína tau en el microtúbulo entonces las proteínas motoras de tipo kinesinas sufren complicaciones para adherirse al microtúbulo y esto se representa reduciendo los valores del parámetro  $\omega_A$  y al mismo tiempo estas proteínas motoras se desprenden con suma facilidad, dinámica que se representa con el parámetro  $\omega_D$

En resumen, para representar esta dinámica consideramos, además de las reglas que describen el movimiento anterógrado de las proteínas tipo kinesina, las siguientes reglas que contemplan la adhesión y desprendimiento de proteínas motoras.

4. Las proteínas motoras se adhieren al microtúbulo con una probabilidad  $\omega_A$ ;
5. Las proteínas se desprenden del microtúbulo con una probabilidad  $\omega_D$



**Figura 4.6:** Influencia de la proteína tau en el tráfico de proteínas motoras kinesinas representada con probabilidades

El esquema de actualización que se utiliza en el modelo es actualización paralela, es decir, como se vio en 2.2.2, todos los sitios se actualizarán al mismo tiempo, desde las reglas de ingreso y salida de proteínas, como para la adhesión y desprendimiento de proteínas.

### 4.3. Aplicación de computo paralelo

Para realizar la simulaciones utilizamos 4 nodos del Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS) donde cada uno tiene las siguientes características

- 2 procesadores Intel Xeon E5-2650 v4 @ 2.20GHz con un total de con 24 núcleos cada uno.
- 8 Tarjetas GPU Nvidia GTX 1080 Ti con un total de 28,672 núcleos CUDA y 11 GB de memoria GDDR5X por tarjeta.
- 128 GB de memoria RAM
- 1 Sistema Local de almacenamiento de 20 TB.
- Sistema operativo Linux

El numero de tareas que se procesan son 12 por cada nodo, es decir el procesamiento de las tareas a realizar son 48 veces más rápidas comparadas a realizar el

procesamiento de la información de manera secuencial.

Por otro lado la técnica de cómputo paralelo nos ha permitido realizar simulaciones con diferentes valores para los parámetros  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\omega_A$  y  $\omega_D$ .

En este sentido vemos que a mayor número de procesadores, mayor es el número de simulaciones que podemos realizar. En comparación al uso de un solo procesador que limita la realización de simulaciones de forma simultánea mediante cómputo secuencial. Lo anterior incrementaría de manera considerable los tiempos de cómputo.

---

## SIMULACIÓN Y RESULTADOS DEL TRÁFICO INTRACELULAR AXONAL

---

En este capítulo se presentan con detalle los resultados obtenidos de las simulaciones del tráfico intracelular axonal utilizando como base el modelo TASEP, de donde, a partir de tres experimentos, se buscará información acerca del comportamiento de las proteínas motoras en su recorrido por un microtúbulo.

El primer experimento consiste en realizar una representación animada del movimiento de proteínas motoras sobre los carriles o caminos de un microtúbulo, utilizando valores específicos para los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  del modelo TASEP.

El segundo experimento busca, a partir de las simulaciones, obtener diagramas espacio-temporales tridimensionales con proyección en el plano  $x, y$ , para exponer información de la densidad de proteínas motoras en un microtúbulo, esto utilizando valores específicos para los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  del modelo.

En el tercer experimento se busca obtener, a través de diagramas bidimensionales, información acerca de la densidad y corriente de proteínas motoras en algún microtúbulo considerando la influencia de la proteína tau, utilizando además de los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$ , intervalos de valores para los parámetros  $\omega_A$  y  $\omega_D$ .

### 5.1. Representación del tráfico intracelular axonal

Para darnos una idea de como es que se mueven las proteínas motoras a través de un microtúbulo, realizamos simulaciones basadas en el modelo TASEP y un algoritmo que nos proporciona una serie de imágenes que muestran la posición de las proteínas en cada salto que realizan, para realizar estas simulaciones consideramos los parámetros  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\rho$ , es decir, la probabilidad de que una proteína motora ingrese, salga y realice un siguiente paso en el microtúbulo, respectivamente y cuyos valores son tomados de los rangos que se muestran en la tabla 5.1, además se consideran los parámetros del número de carriles por donde caminan las proteínas, el número de sitios disponibles

de un microtúbulo y el numero de experimento a realizar.

**Tabla 5.1:** Valores para simular y obtener una imagen animada del tráfico intracelular axonal

Parámetro	Valor
$\alpha$	[0,1]
$\beta$	[0,1]
$\rho$	1.0
$\omega_A$	0.0
$\omega_D$	0.0
Carriles	5
Sitios en el microtúbulo	100
N° de simulaciones	1000

En este experimento se llevaron a cabo 1000 simulaciones tomando en cuenta un microtúbulo de cinco carriles y se asignaron valores a los parámetros, ver la tabla 5.1. Como resultado se obtuvo una serie de imágenes que describen el comportamiento de las proteínas motoras, primero dimos valores específicos a los parámetros de tal modo que las proteínas se mueven de un sitio a otro con una probabilidad  $\rho = 1$ , ingresen al sistema con una probabilidad  $\alpha = 0.2$  y salgan del sistema con una probabilidad  $\beta = 0.2$ .

En una de las imágenes recopiladas, ver la figura 5.1, se observa el estado de las proteínas al llegar al sitio 64 del microtúbulo y en 5.2 cuando las proteínas llegan al sitio 99, en esta misma imagen es posible visualizar que el microtúbulo presenta una baja densidad comparado al resultado de proporcionar un valor mayor al parámetro  $\alpha = 0.5$ , con  $\beta = 0.2$  ver la figura 5.3.

Al obtener una serie de imágenes con la posición de las proteínas motoras después de cada salto y sobreponerlas una después de otra, es posible observar el movimiento animado de las proteínas motoras en su trayectoria por algún microtúbulo.

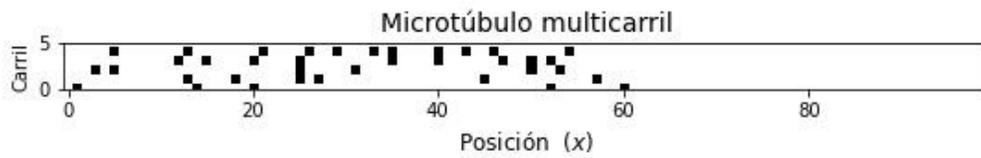


Figura 5.1: Proteínas motoras llegando hasta la posición 64 del microtúbulo

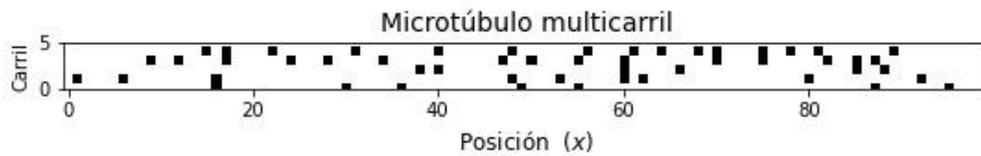


Figura 5.2: Proteínas motoras llegando hasta la posición 99 del microtúbulo

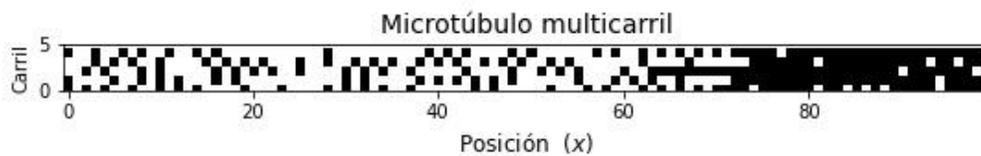


Figura 5.3: Proteínas motoras en el microtúbulo después de aumentar el valor para el parámetro  $\alpha$  y siendo  $\alpha > \beta$

## 5.2. Diagramas espacio tiempo

Hacer un análisis de la ocupación de los sitios disponibles de un microtúbulo por las proteínas motoras nos proporciona información de cuan vacío podría estar. El objetivo de esta sección es analizar todos los sitios de un microtúbulo y conocer el porcentaje general de aquellos que se encuentran ocupados o vacíos. Utilizando valores para los parámetros  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\rho$  se realizan simulaciones para obtener diagramas espacio-temporales tridimensionales con proyección en el plano  $x, y$ .

Tabla 5.2: Valores para simular y obtener diagramas de espacio tiempo de la densidad de proteínas motoras

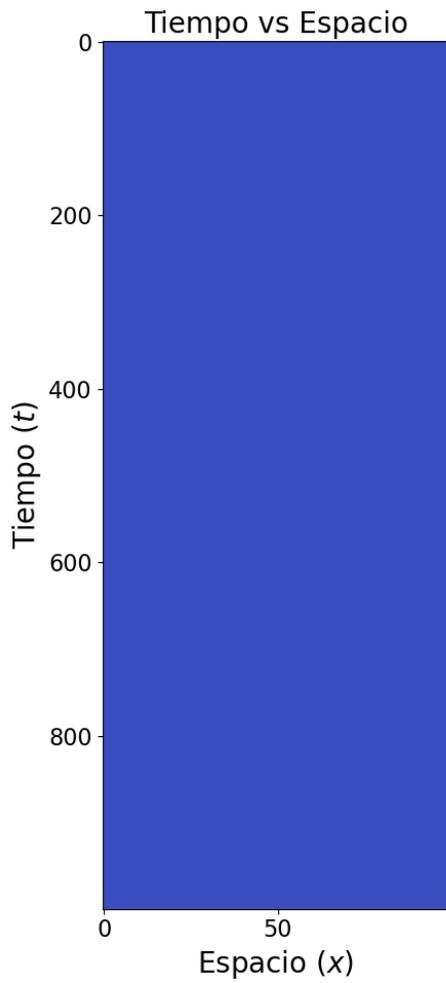
Parámetro	Simulación 1	Simulación 2	Simulación 3	Simulación 4
$\alpha$	0.0	1.0	0.2	0.5
$\beta$	1.0	0.0	0.5	0.5
$\rho$	1.0	1.0	1.0	1.0
Carriles	5	5	5	5
Sitios en el microtúbulo	100	100	100	100
Nº de experimentos	1000	1000	1000	1000

Los resultados que se obtienen de las simulaciones a partir de los parámetros considerados en la tabla 5.2 se muestran a través de diagramas en los que se observa la densidad de proteínas motoras en un microtúbulo.

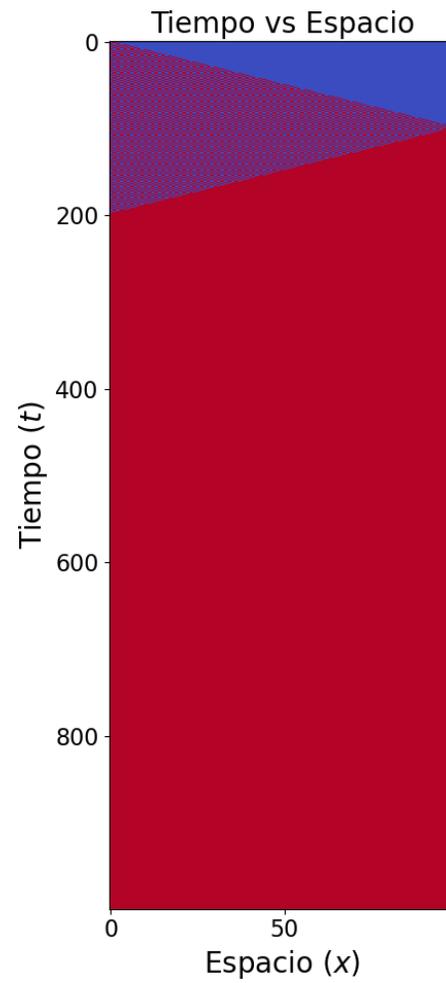
En otras palabras estos diagramas representan la evolución temporal de la ocupación del microtúbulo, en los que el eje de las abscisas representa las posiciones en el microtúbulo y el eje de las ordenadas al tiempo, el cual incrementa de arriba hacia abajo del diagrama. Para representar un sitio ocupado por alguna proteína motor se utiliza el color rojo y en el caso contrario se ocupa el color azul.

Así que proporcionando valores para los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$ , obtenemos algunos perfiles de densidad como se ve en las figuras 5.4 y 5.5.

Para representar un microtúbulo totalmente vacío debido a que no ingresan proteínas motoras (simulación 1), es decir en el caso de que  $\alpha = 0.0$  y  $\beta = 1.0$ , obtenemos un diagrama totalmente pintado de color azul, ver figura 5.4. Si consideramos el caso en que las proteínas motoras invaden totalmente a un microtúbulo sin la posibilidad de que salgan de el (simulación 2), es decir si  $\alpha = 1.0$  y  $\beta = 0.0$ , obtenemos un diagrama pintado casi en su totalidad por el color rojo 5.5.



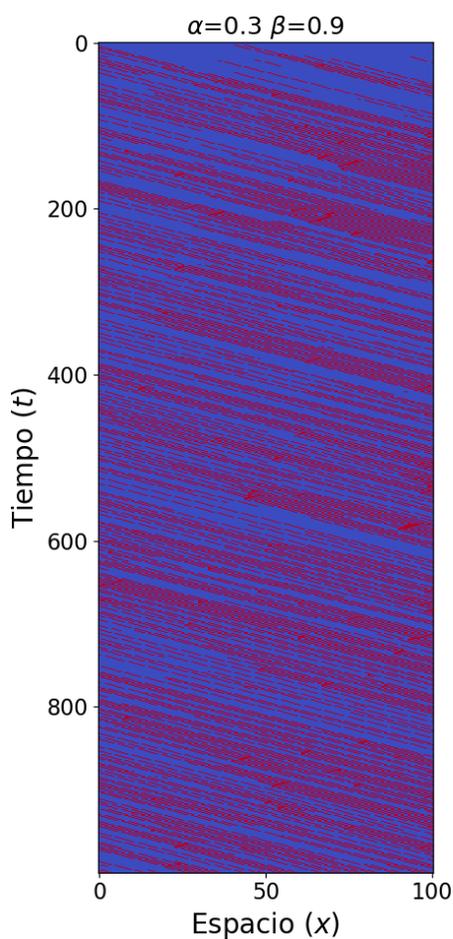
**Figura 5.4:** Diagrama espacio temporal de la nula densidad de proteínas en un microtúbulo vacío, es decir  $\alpha = 0.0, \beta = 1.0$



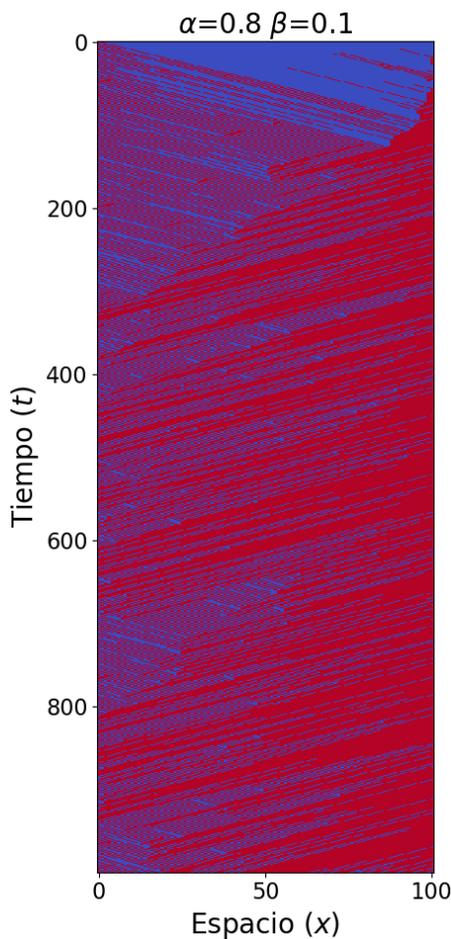
**Figura 5.5:** Diagrama espacio temporal de mayor densidad de proteínas en un microtúbulo casi lleno, es decir  $\alpha = 1.0, \beta = 0.0$

Si dotamos de otros valores a los parámetros, por ejemplo, si consideramos el caso en que el ingreso de proteínas motoras es menor a la salida (simulación 3), es decir  $\alpha = 0.3$  y  $\beta = 0.9$ , obtenemos el diagrama 5.6 en el que impera el color azul pero con minúsculos tintes de color rojo, esto significa que son pocos los lugares que se mantienen ocupados por alguna proteína motor.

Considerar el caso en que la probabilidad de que ingrese una proteína es mayor que la probabilidad de salida (simulación 4), es decir el caso en que  $\alpha = 0.8$  y  $\beta = 0.1$ , obtenemos un diagrama en el que se muestra una coloración predominantemente roja con pocos sitios de color azul, ver la figura 5.7, refiriendo a que aumenta densidad de proteínas en el microtúbulo.



**Figura 5.6:** Densidad de proteínas motoras en un microtúbulo con baja probabilidad de entrada



**Figura 5.7:** Densidad de proteínas motoras en un microtúbulo con alta probabilidad de entrada

### 5.3. Densidad y corriente de proteínas motoras en un microtúbulo

En esta sección analizamos la densidad y corriente de las proteínas motoras en un microtúbulo considerando intervalos de valores para los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  así como un aumento en el número de simulaciones comparado con los experimentos anteriores, ver la tabla 5.3, con el fin de proyectar resultados más precisos.

**Tabla 5.3:** Valores para simular y obtener diagramas de densidad y corriente de la influencia de la proteína tau en el tráfico intracelular axonal

Parámetro	Valor
$\alpha$	[0.0, 1.0]
$\beta$	[0.0, 1.0]
Carriles	5
Sitios en el microtúbulo	100
Nº de simulaciones	1000000

#### 5.3.1. Densidad

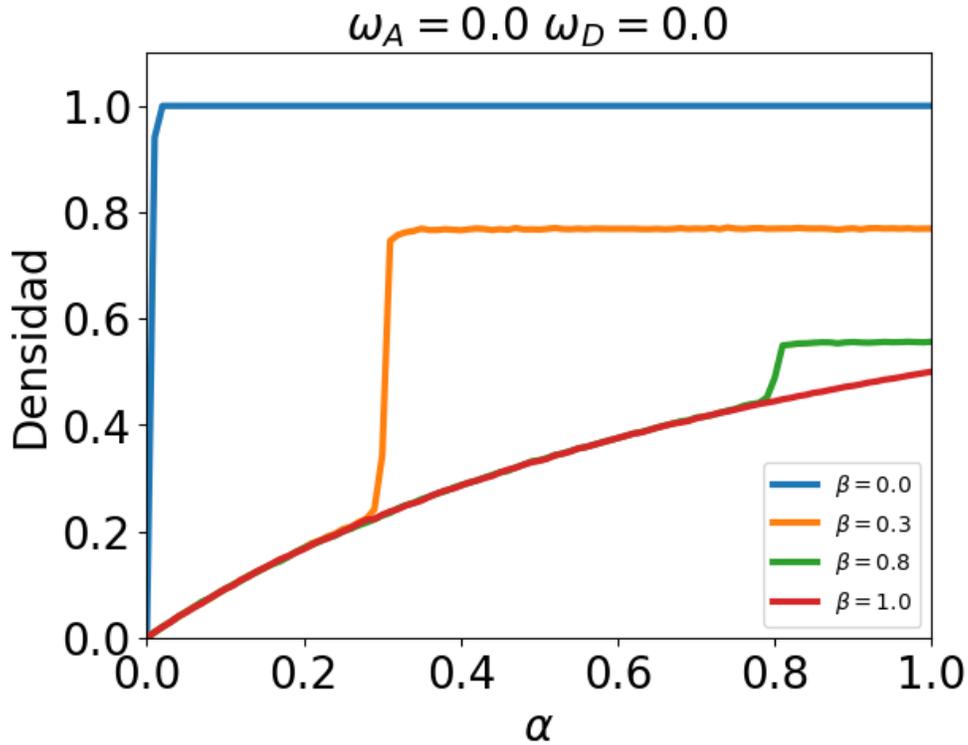
Uno de los primeros resultados obtenidos de nuestras simulaciones presenta el comportamiento de la densidad de proteínas motoras en el que se considera a los parámetros  $\omega_A = 0.0$  y  $\omega_D = 0.0$  así como intervalos de valores para los parámetros  $\alpha \in [0.0, 1.0]$  y  $\beta \in [0.0, 1.0]$ , es decir, se examinan todas las probabilidades de que una proteína motor ingrese o salga del microtúbulo.

El resultado obtenido se muestra en la figura 5.8 donde observamos que para el caso en que  $\beta = 0.0$ , la densidad de proteínas motoras alcanza un máximo de ocupación rápidamente, es decir, el microtúbulo se llena de proteínas motoras casi inmediatamente y a partir de allí no aumenta ni disminuye.

Un dato interesante de este caso es que la ocupación de los sitios del microtúbulo es del cien por ciento y así se mantiene para la mayoría de los valores de  $\alpha$ , con ello se intuye que existe un estancamiento de proteínas.

Conforme incrementan los valores para  $\beta$ , la densidad de proteínas en el microtúbulo decrece y es posible observar que en algún momento la densidad alcanza un estado de estabilidad, lo que se entiende como un continuo movimiento de proteínas motoras sobre el microtúbulo.

Veamos que cuando  $\beta = 1.0$  el microtúbulo alcanza con dificultad el 0.5 de ocupación



**Figura 5.8:** Densidad de proteínas motoras en un microtúbulo considerando intervalos de valores para los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$

de los sitios disponibles en el microtúbulo debido al alto porcentaje de salida de proteínas, por otro lado la densidad que se observa no llega a un estado de estabilidad lo que interpretamos como un indicio de baja cantidad de proteínas en el microtúbulo.

### 5.3.2. Corriente

Otra forma de conocer el comportamiento de nuestras simulaciones es analizando la de modo que para calcularla utilizamos la siguiente expresión:

$$J = \frac{\sum v}{L} \quad (5.1)$$

donde  $v$  es la velocidad de cada molécula motor,  $\sum v$  es la suma de todas las velocidades y  $L$  el tamaño del microtúbulo.

Obteniendo el diagrama 5.9, notamos que cuando  $\beta = 0.0$  la corriente de proteínas motoras en el microtúbulo es nula, lo que podría interpretarse como un posible estancamiento de proteínas ya que no salen del microtúbulo.

En los casos para  $\beta = 0.3$  y  $\beta = 0.8$ , la corriente aumenta lentamente hasta llegar a

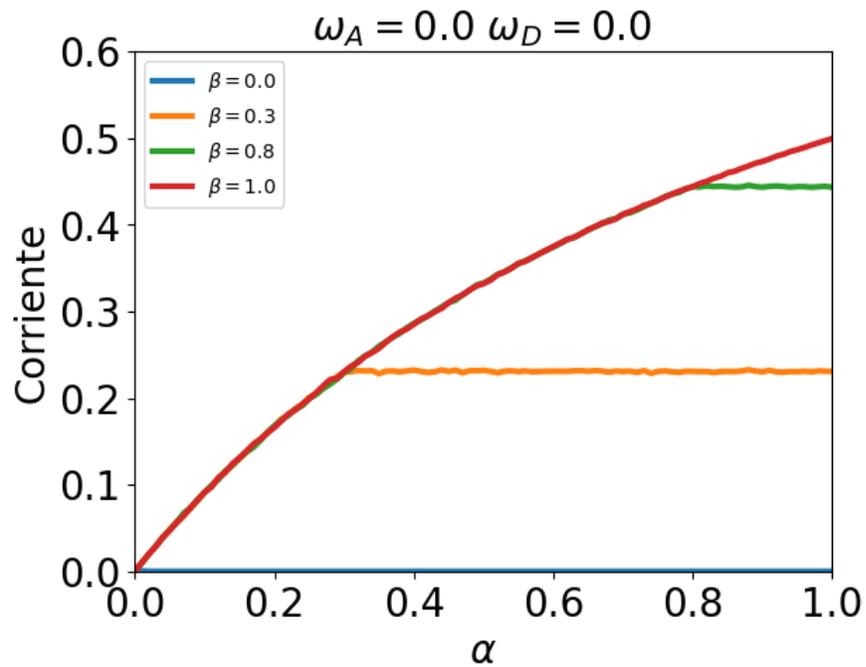


Figura 5.9: Diagrama bidimensional de corriente de proteínas con  $\omega_A = 0$  y  $\omega_D = 0$

un estado de estabilidad lo que se interpreta como la continua presencia de proteínas motoras en el microtúbulo, por otro lado, cuando  $\beta = 1$  el diagrama nos dice que la corriente crece pero no llega a un estado de estabilidad lo que interpretamos como baja presencia de proteínas motoras en el microtúbulo ocasionada por la constante salida de proteínas.

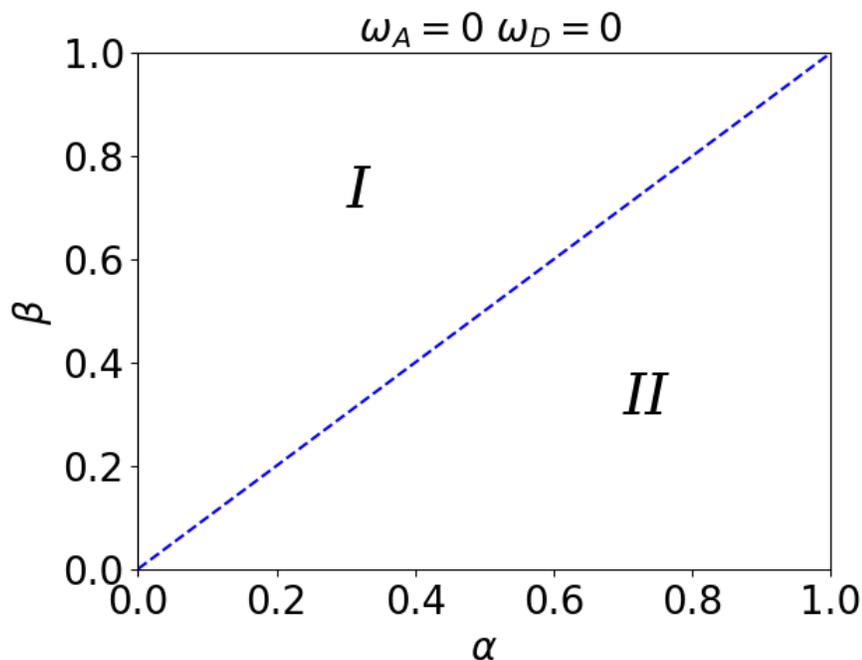
### 5.3.3. Diagramas espacio fase

Analizando el diagrama de fase 5.10, el cual surge como resultado del diagrama 5.8, es posible observar dos fases de densidad conformadas por pares ordenados que surgen de los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$ .

Para conocer como se comporta la densidad de cada una de las fases extraemos algunos puntos de ellas y mediante diagramas espacio temporales analizamos las características de la densidad.

Veamos que para el punto  $\alpha = 0.3$  y  $\beta = 0.7$ , perteneciente a la región I cuyo diagrama correspondiente es 5.11, proporciona una visión de los sitios ocupados del microtúbulo, en la que se observa una coloración mayormente azul, es decir, sitios vacíos.

Ahora consideremos el punto  $\alpha = 0.8$  y  $\beta = 0.4$  perteneciente a la región II, cuyo diagrama correspondiente es 5.12, y observamos que, al contrario de lo anterior, la coloración predominante es roja, lo que indica una mayor cantidad de sitios ocupados.



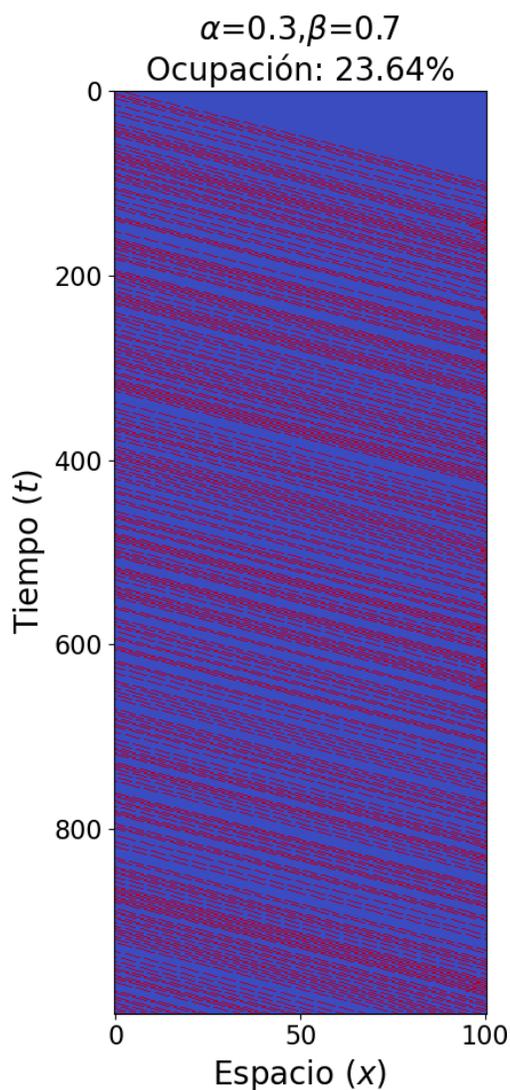
**Figura 5.10:** Diagramas fase de la densidad de proteínas motoras en un microtúbulo considerando los parámetros  $\omega_A = 0$  y  $\omega_D = 0$ , donde I corresponde a la fase de baja densidad de proteínas motoras en el microtúbulo y II la fase de alta densidad.

A partir de estos resultados intuimos que la combinación de  $\alpha$  y  $\beta$  que se localizan

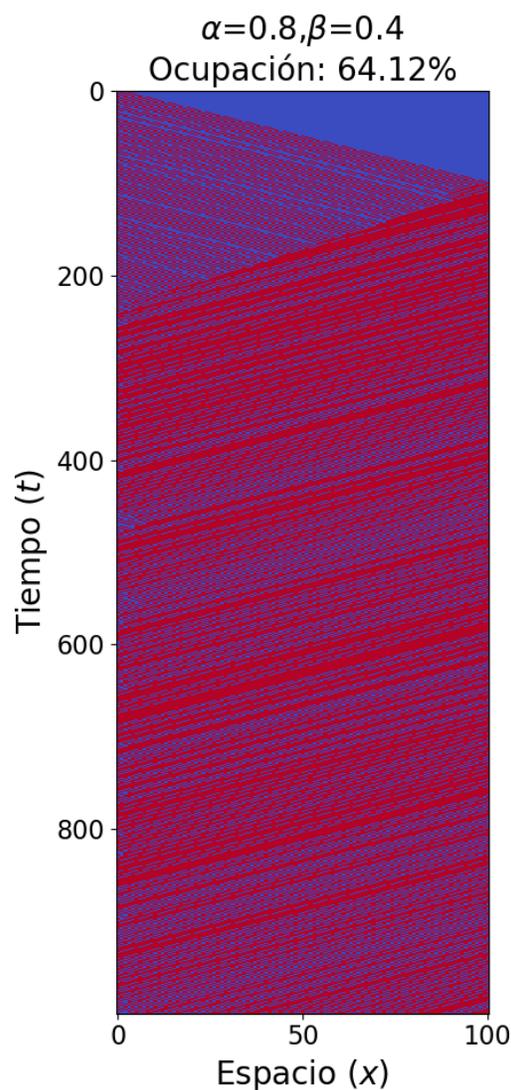
en la fase I corresponden a una fase de baja densidad, y los puntos que pertenecen a la región II corresponden a una fase de alta densidad.

De modo que la combinación de parámetros que corresponden a la fase I anuncia ausencia de proteínas motoras, lo que indicaría posibles problemas en el tráfico intracelular.

En el caso de la combinación de los parámetros que pertenecen a la región II proporcionan un comportamiento posiblemente adecuado del tráfico intracelular axonal debido a que existe presencia continua de proteínas motoras en el microtúbulo.



**Figura 5.11:** Diagrama que representa baja densidad en un punto de la fase I del diagrama 5.10



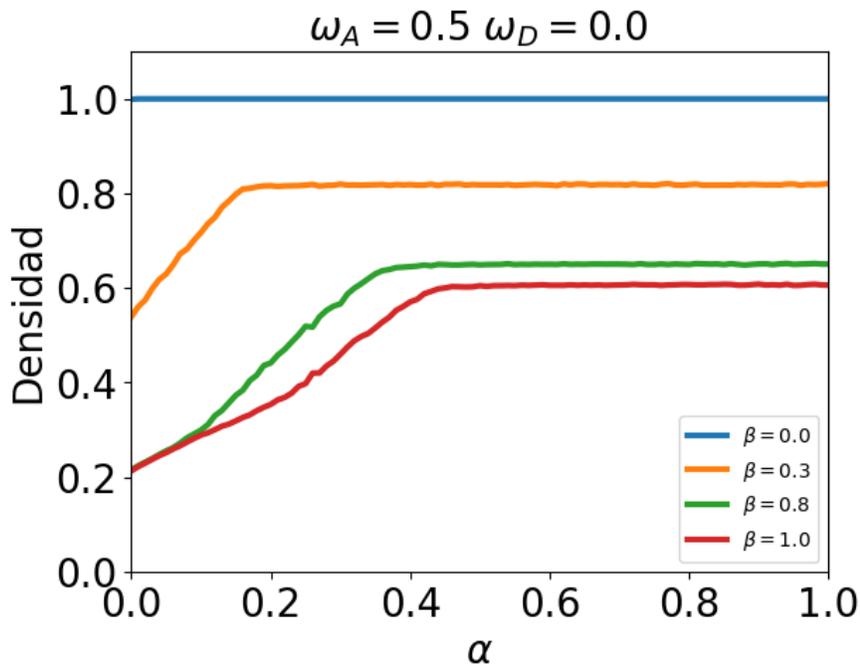
**Figura 5.12:** Diagrama que representa alta densidad en un punto de la fase II del diagrama 5.10

### 5.3.4. Influencia de los parámetros $\omega_A$ y $\omega_D$ en la densidad y corriente del microtúbulo

Ahora consideremos los casos en que los parámetros  $\omega_A$  y  $\omega_D$  influyen en la dinámica de las proteínas motoras y para ello dotemoslos de los valores  $\omega_A = 0.2$  y  $\omega_D = 0.0$

Veamos que en el diagrama 5.13, al igual que en el caso anterior en el que  $\omega_A = 0$  y  $\omega_D = 0$ , cuando la probabilidad de que las partículas salgan del microtúbulo es nula, es decir  $\beta = 0$ , la densidad de proteínas motoras alcanza el máximo sin mostrar cambio alguno conforme varían los valores para  $\alpha$ , lo que indicaría un posible atasco en las proteínas.

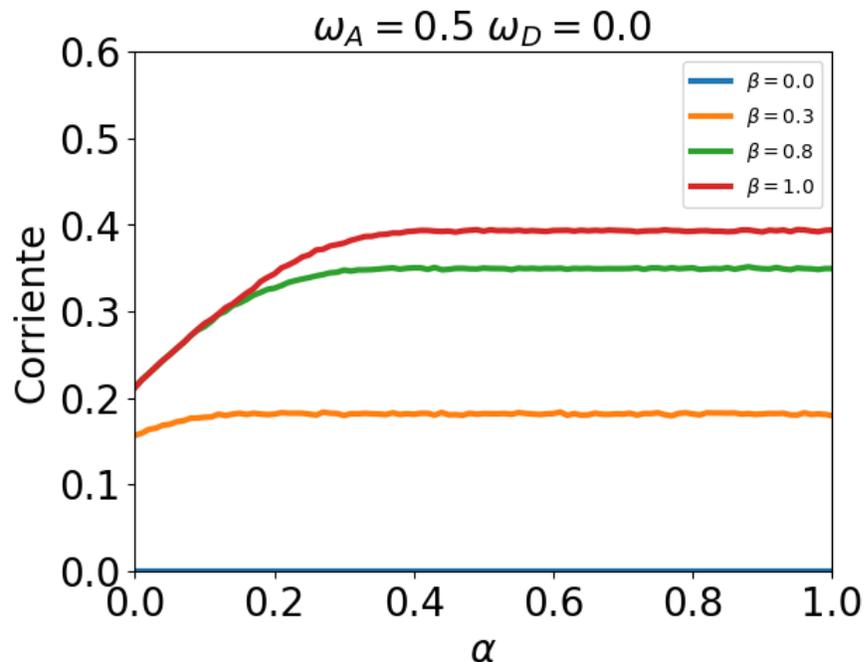
En otra manera, conforme los valores de  $\beta$  aumenten, la densidad de proteínas motoras se reduce hasta alcanzar un estado de estabilidad, lo que traducimos como que si existen proteínas motoras en el microtúbulo para realizar de manera efectiva la dinámica del tráfico intracelular.



**Figura 5.13:** Diagrama de densidad de proteínas motoras en un microtúbulo considerando los parámetros  $\omega_A = 0.5$  y  $\omega_D = 0$

Analizado el comportamiento de la corriente de proteínas mediante el diagrama 5.14 se observa que para cualquier valor de  $\beta$  la corriente incrementa hasta llegar a un estado de estabilidad lo que podría significar que se mantiene la continua presencia

de proteínas motoras en el microtúbulo y por tanto un buen funcionamiento en la dinámica del tráfico intracelular axonal.



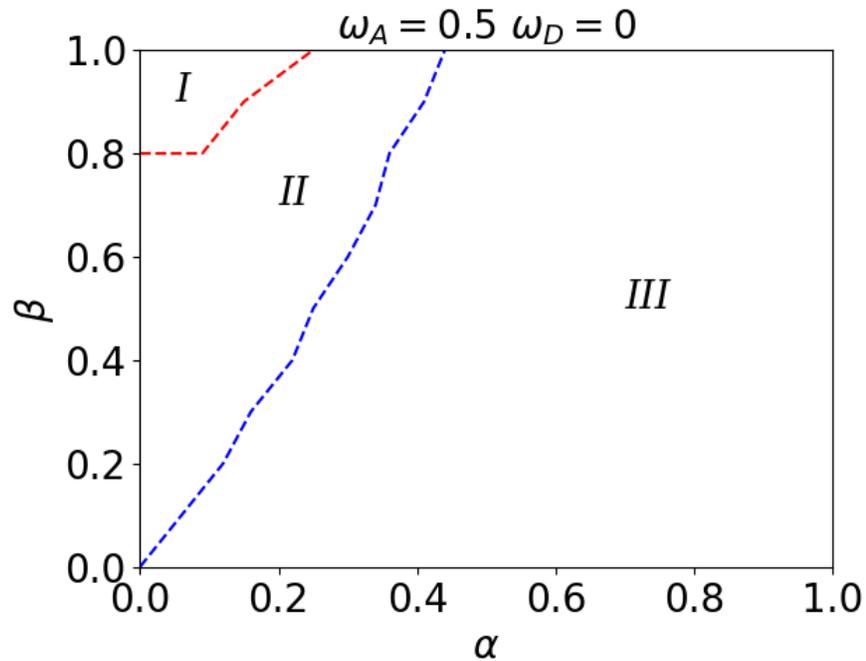
**Figura 5.14:** Diagrama de la corriente de las proteínas motoras en un microtúbulo considerando los parámetros  $\omega_A = 0.5$  y  $\omega_D = 0$

Por otro lado generamos un diagrama, ver figura 5.15 de fases a partir de las densidades de proteínas en el microtúbulo y analizaremos la características de cada una de ellas mediante el análisis de puntos pertenecientes a estas.

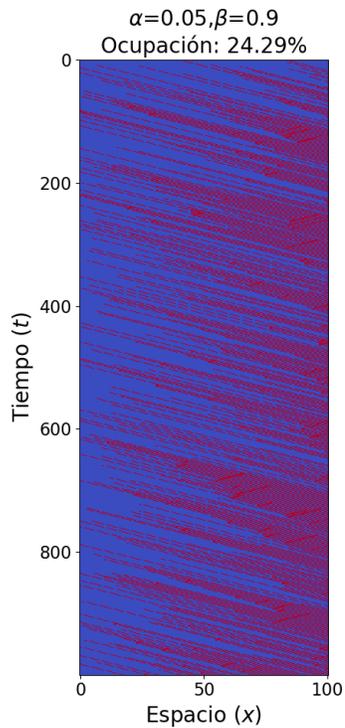
De modo que para conocer como se comporta la densidad de proteínas motoras en cada una de estas fases, utilizamos los siguientes diagramas espacio temporales: Considerando un punto de la región I, digamos  $\alpha = 0.05$  y  $\beta = 0.9$ , cuyo diagrama es 5.16, se observa que en esta región el crecimiento de la densidad es lento, por otro lado si utilizamos algún punto perteneciente de la fase II, por ejemplo  $\alpha = 0.2$  y  $\beta = 0.7$ , cuyo diagrama es 5.17, se observa que la densidad incrementa con mayor rapidez que en el caso anterior.

Para un punto de la fase III, por ejemplo cuando  $\alpha = 0.8$  y  $\beta = 0.6$ , se observa un episodio de estabilidad en la densidad de proteínas motoras del microtúbulo, esto que indicaría una posible continuidad de la presencia de proteínas motoras para realizar un buen desempeño del tráfico intracelular.

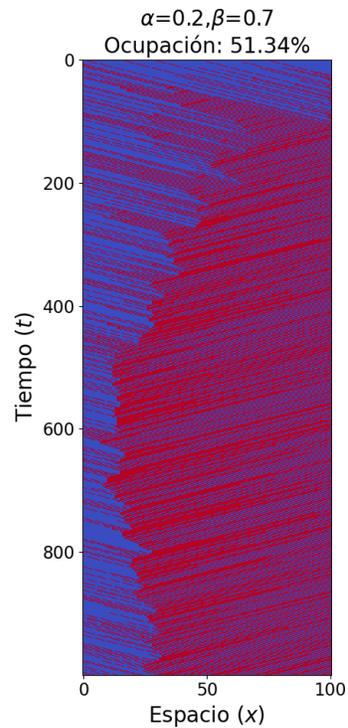
Por lo tanto para este caso, es posible definir tres fases de densidad, de las que I corresponde a una fase crecimiento rápido de densidad, II corresponde a una fase crecimiento lento de densidad y la región III corresponde a una fase de estabilidad en la densidad.



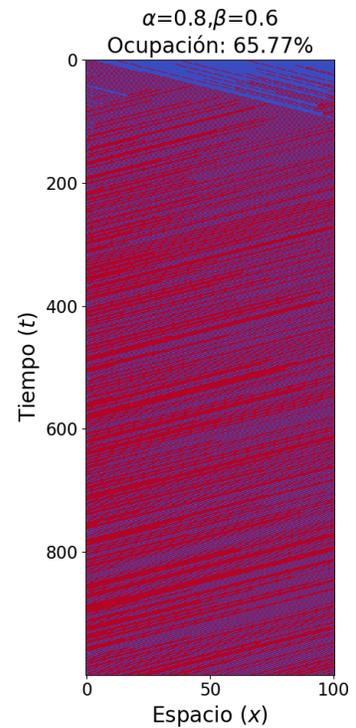
**Figura 5.15:** Diagrama de fase de la densidad de proteínas motoras en un microtúbulo considerando los parámetros  $\omega_A = 0.5$  y  $\omega_D = 0$ , donde I corresponde a una fase crecimiento rápido de densidad, II corresponde a una fase crecimiento lento de densidad y la región III corresponde a una fase de estabilidad en la densidad.



**Figura 5.16:** Diagrama fase de crecimiento rápido de densidad en un punto de la región I del diagrama 5.15

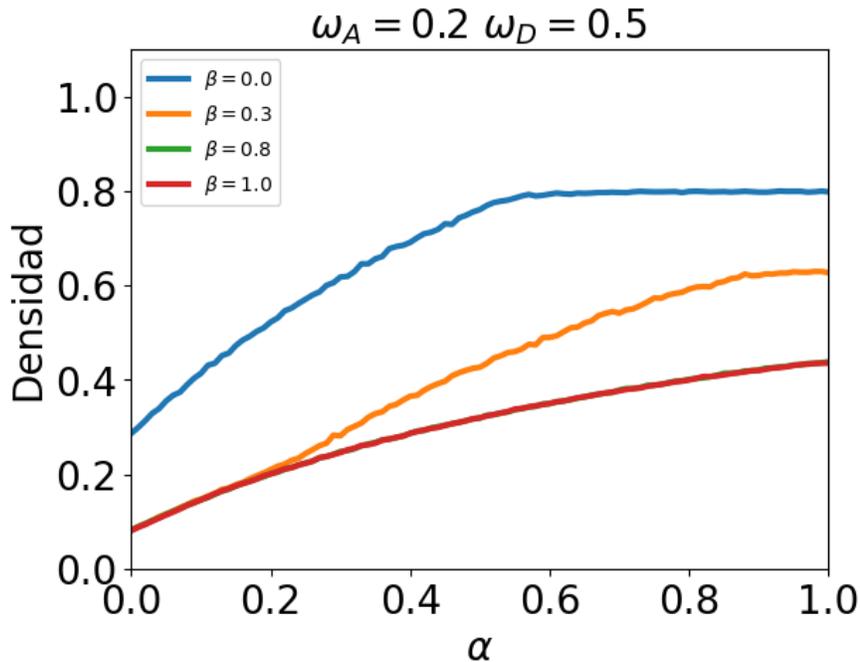


**Figura 5.17:** Diagrama fase de crecimiento lento de densidad en un punto de la de la región II del diagrama 5.15



**Figura 5.18:** Diagrama fase de estabilidad de la densidad de proteínas en un punto de la región III del diagrama 5.15

Otro caso de valores para los parámetros que representan la influencia de proteína tau en la dinámica del tráfico intracelular es por ejemplo:  $\omega_A = 0.2$  y  $\omega_D = 0.5$  del que obtenemos el diagrama 5.19

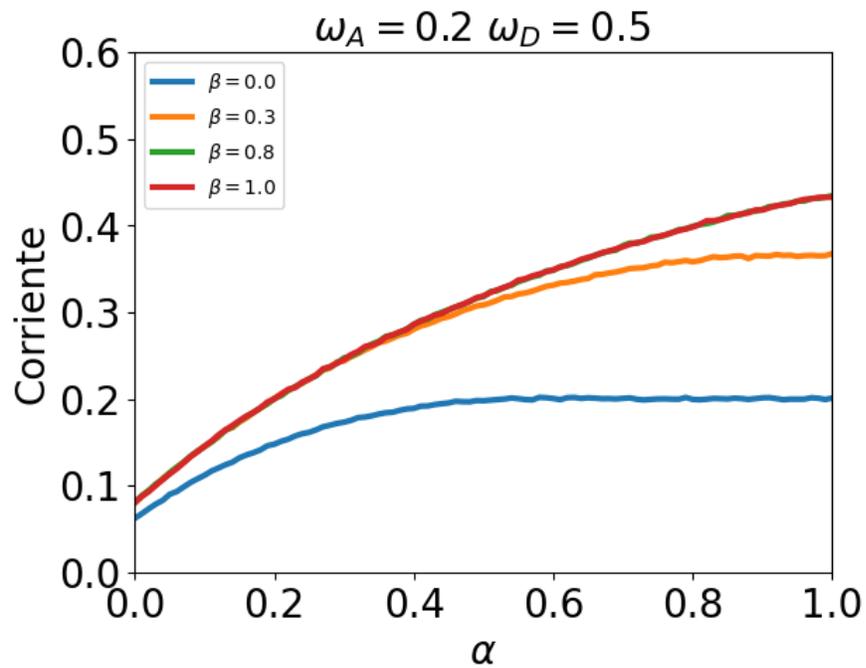


**Figura 5.19:** Diagrama de fase de la densidad de proteínas motoras en un microtúbulo considerando los parámetros  $\omega_A = 0.2$  y  $\omega_D = 0.5$

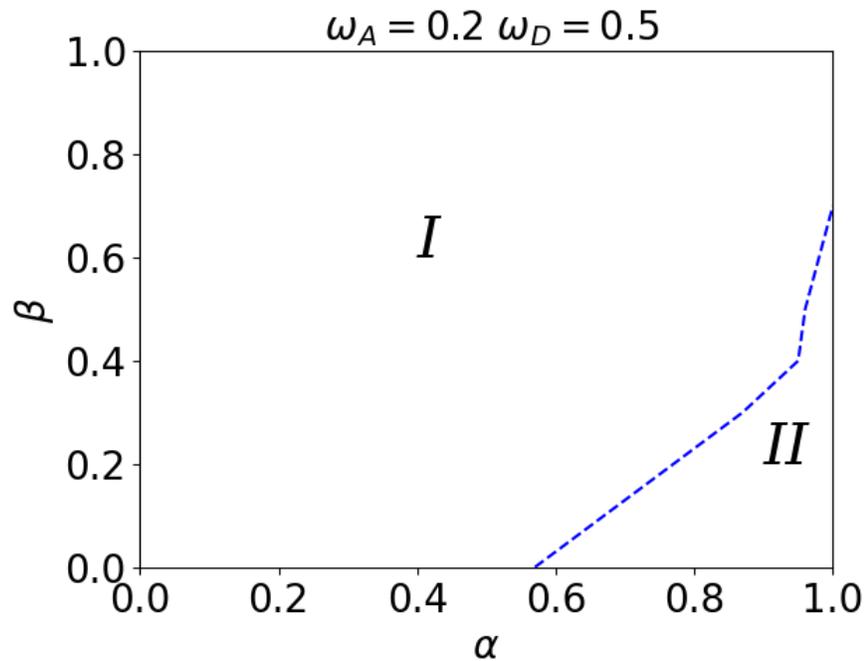
En este caso veamos que en los valores  $\beta = 0.0$  y  $\beta = 0.3$  la densidad de proteínas motoras aumenta con lentitud en comparación a los casos anteriores, hasta llegar a un estado de estabilidad lo que podríamos identificar como que es posible encontrar continuamente proteínas motoras en el microtúbulo y por tanto desarrollar el transporte de cargas.

Por otro lado, en los casos en que  $\beta = 0.8$  y  $\beta = 1$  se observa que la densidad de proteínas es menor al cincuenta por ciento de los sitios disponibles y además no alcanzan un estado de estabilidad como en los casos anteriores, lo que podría significar que hay pérdida de proteínas en el microtúbulo.

En cuestión de la corriente de proteínas motoras que surge de este caso podemos identificar que en la mayoría de los valores para  $\beta$ , la corriente aumenta sin llegar a un estado de estabilidad, salvo para el caso en que  $\beta = 0.0$  que es el caso en que se reduce la probabilidad de que salga una proteína motor del microtúbulo por el extremo final.



**Figura 5.20:** Diagrama de la corriente de proteínas motoras en un microtúbulo considerando los parámetros  $\omega_A = 0.2$  y  $\omega_D = 0.5$



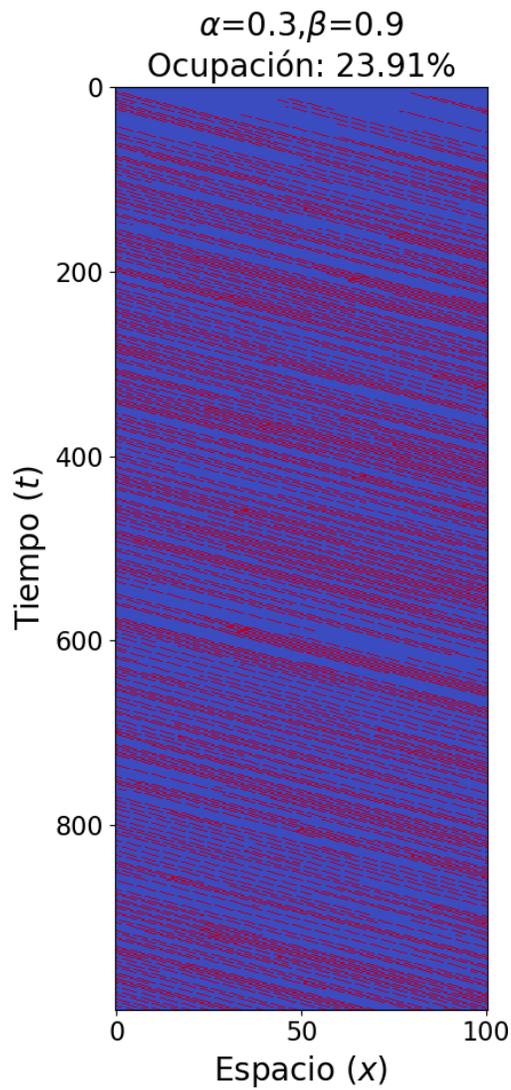
**Figura 5.21:** Diagrama fase de la densidad de proteínas motoras en un microtúbulo considerando los parámetros  $\omega_A = 0.2$  y  $\omega_D = 0.5$ . Con I como fase de densidad de crecimiento lento y II fase de densidad estable

También generamos un diagrama de fases, ver figura 5.21, en el que se identifican dos regiones las cuales analizaremos mediante diagramas espacio temporal para identificar las características de cada una.

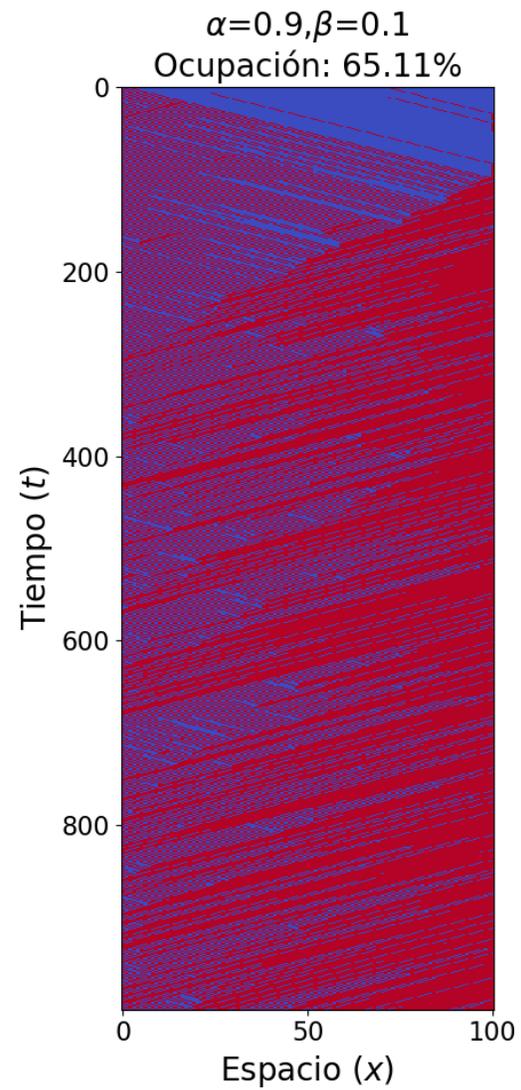
Si consideramos al punto  $\alpha = 0.3$  y  $\beta = 0.9$  perteneciente a la región I, el resultado es un diagrama en el que se aprecia un crecimiento lento en la densidad de proteínas.

En el caso del punto  $\alpha = 0.9$  y  $\beta = 0.1$  de la fase II podemos observar que la densidad de las proteínas se estabiliza.

Podemos decir que de acuerdo a los diagramas 5.22 y 5.21, la fase I corresponde a una fase de crecimiento lento de densidad, en cuanto que II a una fase en la que se presenta una estabilización en la densidad de proteínas motoras en el microtúbulo.



**Figura 5.22:** Se observa el diagrama que representa un crecimiento lento en la densidad de un punto de la fase I del diagrama 5.21



**Figura 5.23:** Se observa el diagrama que representa densidad estable de un punto de la fase II del diagrama 5.21

## Resumen del capítulo

En este capítulo se presentó una descripción del tráfico intracelular axonal mediante algunas imágenes que muestran las posiciones de las proteínas motoras después de ciertos movimientos, al hacer una sucesión de estas se puede conformar una representación animada del movimiento de proteínas motoras.

También se desarrollaron algunos diagramas espacio-tiempo que muestran como se comporta la densidad de proteínas en un microtúbulo considerando los parámetros  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\rho$ .

Estos diagramas se incorporan dos coloraciones, azul y rojo, donde rojo representa un sitio ocupado del microtúbulo y el color azul a un sitio vacío. Después se presentaron algunos diagramas que muestran el comportamiento de la densidad y corriente de proteínas motoras en un microtúbulo a partir de los parámetros  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\rho$ .

Por último se incorporan diagramas de fase que muestran las distintas fases de la densidad de proteínas en un microtúbulo, y a partir de estos se general algunos diagramas para conocer el comportamiento temporal de la ocupación un punto del diagrama fase.

---

## SIMULACIÓN DEL TRÁFICO INTRACELULAR AXONAL EN CASOS DE SUJETOS SANOS, CON DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

---

En este capítulo se presentan experimentos y resultados de las simulaciones del tráfico intracelular axonal considerando la influencia de la proteína tau en casos de sujetos relacionados con deterioro cognitivo.

Iniciamos con la adaptación de las medidas en porcentajes de las concentraciones de proteína tau extraídas de muestras de fluido cerebro-espinal de sujetos en estudio: sanos, relacionados con deterioro cognitivo leve y Alzheimer [SZB<sup>+</sup>10], para los valores  $\omega_A$  y  $\omega_D$ .

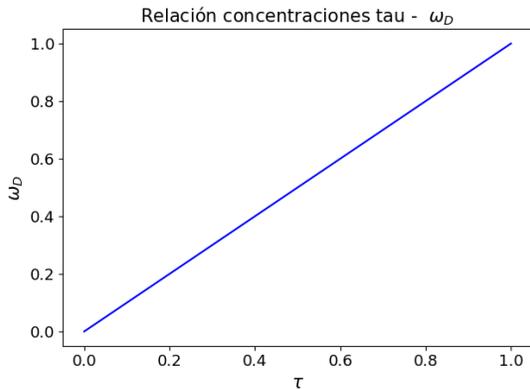
Ulteriormente, a partir de los valores  $\omega_A$  y  $\omega_D$ , analizamos el comportamiento de la dinámica del tráfico intracelular mediante la interpretación de diagramas que muestran como se desarrolla la densidad y corriente de proteínas motoras así como la identificación de fases de densidad presentadas en diagramas de fase y de espacio-tiempo.

### 6.1. Concentraciones de tau como valores para los parámetros de $\omega_A$ y $\omega_D$

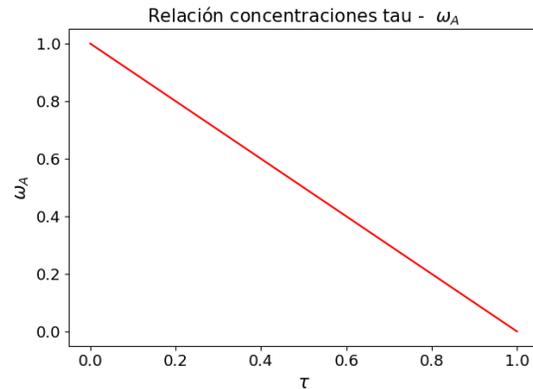
De acuerdo con 4.2.3 la proteína tau influye en el tráfico intracelular axonal modulando la adhesión y desprendimiento de las proteínas motoras, es por ello que como se muestra en [SZB<sup>+</sup>10], se ha identificado una distribución de concentraciones de proteína tau en el fluido cerebro-espinal de sujetos relacionados con problemas cognitivos en los que es posible clasificar un nivel de daño.

A partir de lo anterior, definimos los valores que se ocuparan en los parámetros  $\omega_A$  y  $\omega_D$  considerando una relación lineal entre las concentraciones de tau encontradas en el fluido cerebro-espinal y las probabilidades de que se adhieran y desprendan

proteínas motoras de tipo kinesina en un microtúbulo.



**Figura 6.1:** Relación de las concentraciones de tau con  $\omega_D$



**Figura 6.2:** Relación de las concentraciones de tau con  $\omega_A$

Llamemos  $\mathcal{T}$  a la concentración de proteína tau que se encuentra en las muestras de líquido cerebro-espinal, de tal modo que  $\mathcal{T} \in [0, 1]$ , por otro lado, veamos que  $\omega_A \in [0, 1]$  y que  $\omega_D \in [0, 1]$ .

También proponemos que

$$\omega_A + \omega_D = 1 \quad (6.1)$$

y considerando la propuesta de que al aumentar el porcentaje de concentración de proteína tau también aumentará la probabilidad de que se desprendan las proteínas motoras de tipo kinesina de un microtúbulo (ver grafica 6.1), obtenemos que

$$\omega_D = \mathcal{T} \quad (6.2)$$

después, considerando la idea de que al aumentar la proteína tau también se reduce la probabilidad de que se adhiera una proteína motor al microtúbulo (ver gráfica 6.2), obtenemos

$$\omega_A = 1 - \mathcal{T} \quad (6.3)$$

Así, al utilizar los valores para  $\mathcal{T}$  vistos en [HZB<sup>+</sup>06] y [SZB<sup>+</sup>10] obtenemos valores para los parámetros  $\omega_A$  y  $\omega_D$ , los cuales identifican casos relacionados con deterioro cognitivo o enfermedad de Alzheimer, valores que pueden verse en la tabla 6.1.

**Tabla 6.1:** Intervalos de valores para los parámetros  $\omega_A$  y  $\omega_D$  en los que se cataloga el estado cognitivo de sujetos de estudio

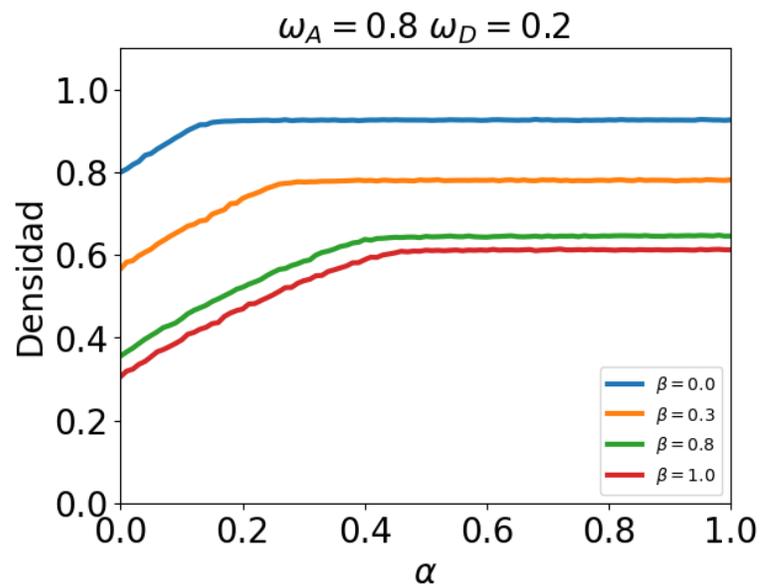
Estado cognitivo	$\mathcal{T}$	$\omega_A$	$\omega_D$
Sano	$< 0.25$	$> 0.75$	$< 0.25$
Defecto cognitivo leve	$0.25 < \mathcal{T} < 0.75$	$0.25 < \omega_A < .75$	$0.25 < \omega_D < 0.75$
Enfermedad de Alzheimer	$> 0.75$	$< 0.25$	$> 0.75$

## 6.2. Tráfico intracelular en sujetos sanos, con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer

### 6.2.1. Sano

Para representar la influencia de la proteína tau en el tráfico intracelular utilizamos los parámetros  $\omega_A$  y  $\omega_D$ , así que tomando valores de los intervalos establecidos en la tabla 6.1 se tienen los resultados que se muestran en los siguientes diagramas.

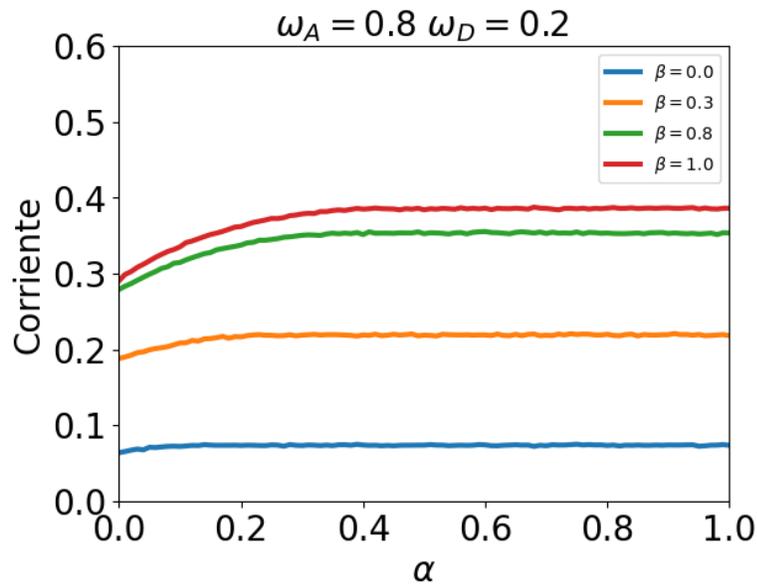
#### Caso de personas sanas



**Figura 6.3:** Diagrama de la densidad de proteínas motoras en un microtúbulo considerando además de intervalos de valores para los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$ , valores arbitrarios para  $\omega_A$  y  $\omega_D$

Como se muestra en la gráfica 6.3, los parámetros  $\omega_A$  y  $\omega_D$  corresponden al caso en que una persona se encuentra sana, ésto respecto a las concentraciones de tau en las neuronas del sujeto.

En el diagrama se puede observa que para cada valor  $\beta$ , las densidades aumentan lentamente hasta alcanzar cierto porcentaje de ocupación y además, éstas densidades alcanzan un estado de estabilidad lo que indica que existe una constante presencia de proteínas motoras en el microtúbulo.



**Figura 6.4:** Diagrama de la corriente de proteínas, resultado de los valores  $\omega_A = 0.8, \omega_D = 0.2$  en el que se muestra una baja corriente

Por otro lado, de acuerdo con el diagrama 6.4 la corriente de proteínas motoras que se presenta en el microtúbulo, derivada de los distintos valores de  $\beta$ , alcanza rápidamente un estado de estabilidad, es decir, que la corriente se mantiene constante lo que interpretamos como el hecho de que tenemos una presencia continua de proteínas motoras en el microtúbulo.

Como vimos en este caso, tomando como punto de partida los parámetros correspondientes a los porcentajes de concentración de tau que identifican a una persona sana, en todos los casos los niveles de densidad aumentan hasta alcanzar un estado de estabilidad.

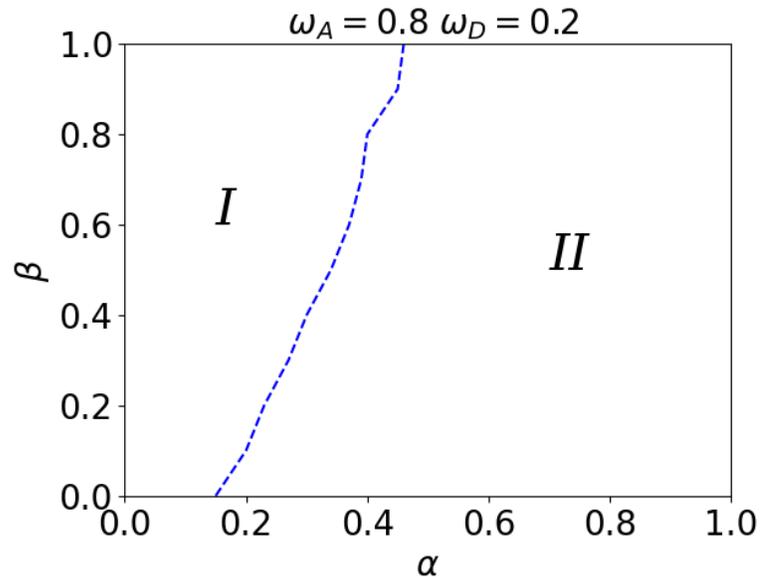
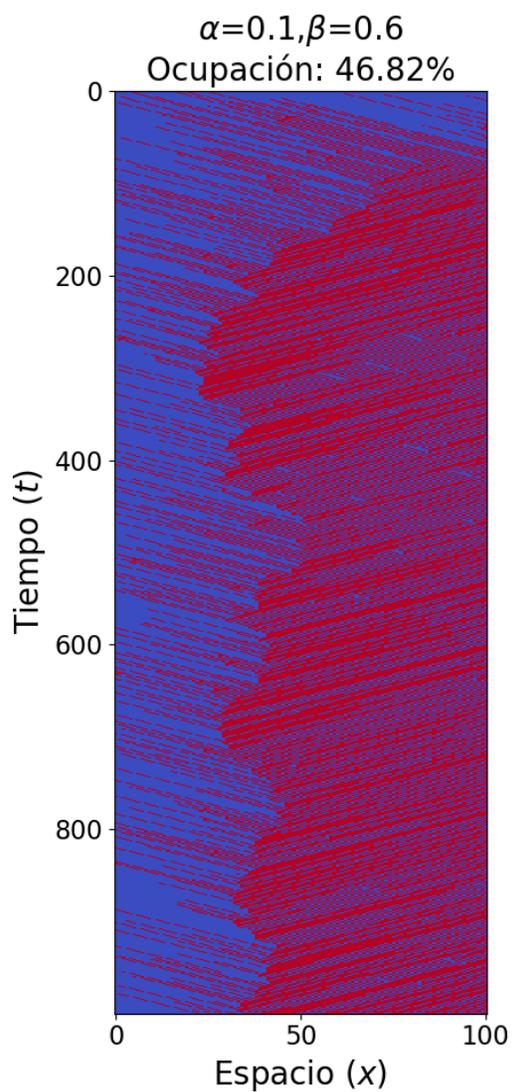


Figura 6.5: Diagrama fase de cuando  $\omega_A = 0.8$  y  $\omega_D = 0.2$

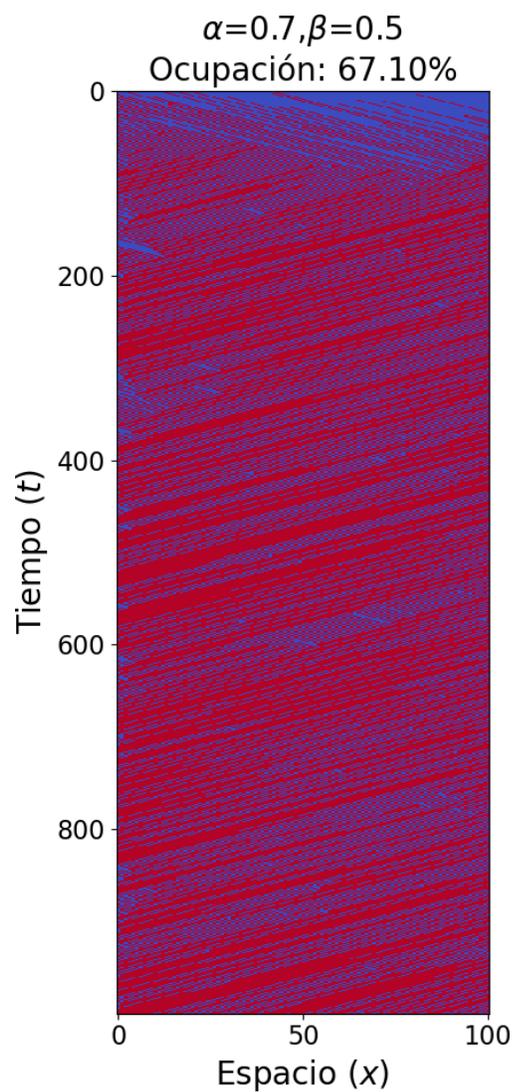
Analizando el diagrama fase de este caso, ver la figura 6.5, observamos que se identifican dos fases. Para conocer el comportamiento de cada una de ellas extraemos algunos puntos de cada región y analizamos sus características. De acuerdo al diagrama 6.6 correspondiente al punto conformado por  $\alpha = 0.1$  y  $\beta = 0.6$  que se ubica en la fase I, se observa un incremento rápido en la densidad de proteínas motoras, sin embargo prevalece una mayor cantidad de sitios en color azul, es decir, sitios vacíos.

Por otro lado al analizar un punto perteneciente a la región II mediante un diagrama espacio-tiempo, obtenemos 6.7, el cual nos muestra que la densidad de proteínas motoras es mayor, dado que el color que predomina es el rojo, es decir, existe una mayor cantidad de sitios ocupados.

Con ello establecemos que la región I corresponde a una fase de baja densidad, en tanto que la región II corresponde a una fase de alta densidad. Además, con estos resultados podemos conocer cuales son los parámetros que identifican a un sujeto catalogado como sano.

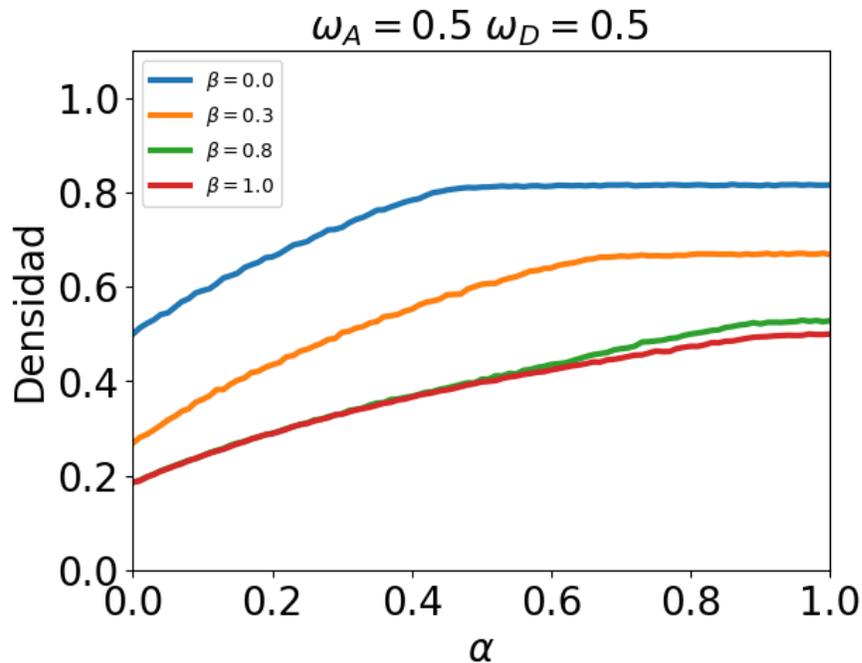


**Figura 6.6:** Se observa el diagrama que representa densidad baja en un punto de la fase I del diagrama 6.5



**Figura 6.7:** Se observa el diagrama que representa densidad media en un punto de la fase II del diagrama 6.5

### 6.2.2. Deterioro cognitivo leve



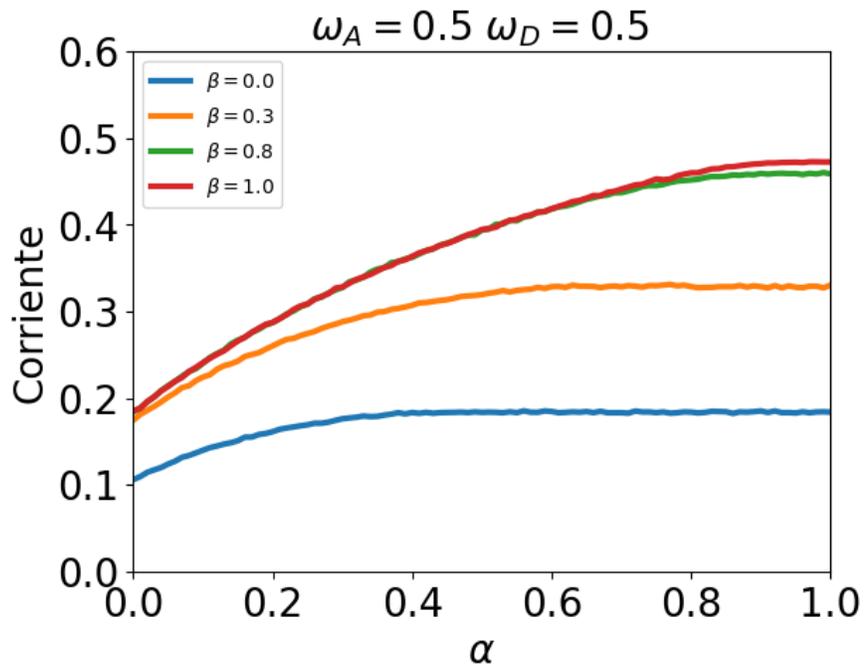
**Figura 6.8:** Diagramas de la densidad de proteínas motoras en un microtúbulo considerando a demás de intervalos de valores para los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$ , valores arbitrarios para  $\omega_A = 0.5$  y  $\omega_D = 0.5$

Cuando consideramos un caso en el que la muestra de concentraciones de proteína tau indica que un sujeto presenta deterioro cognitivo leve, es decir, que de acuerdo a la tabla 6.1 podemos considerar a  $\omega_A = 0.5$  y  $\omega_D = 0.5$ .

Observamos a partir de 6.8 que para la mitad de los casos, cuando  $\beta = 0.0$  y  $\beta = 0.3$ , las densidades aumentan lentamente hasta alcanzar un estado de estabilidad, en estos casos podríamos decir que se desarrolla un buen desempeño de la dinámica del tráfico intracelular axonal debido a que en algún momento se mantiene la presencia de proteínas motoras.

Observemos ahora que en el caso de  $\beta = 0.8$  la densidad de proteínas motoras alcanza, aun cuando es pequeño, un estado de estabilidad. En el caso de  $\beta = 1$  la densidad no llega a alcanzar este estado que nos proporciona la noción de la presencia de proteínas motoras en el microtúbulo.

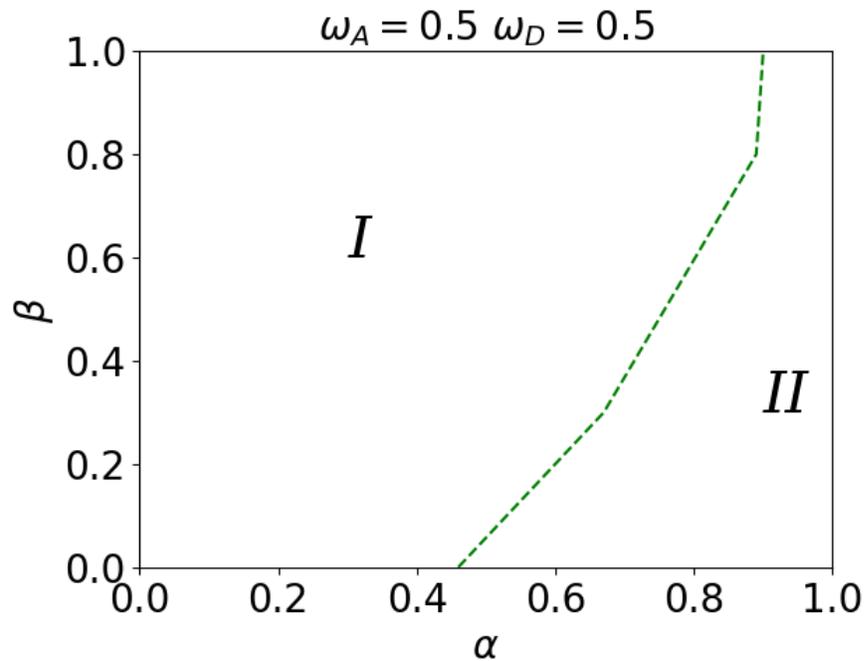
Para el diagrama 6.9 de la corriente que se genera en el microtúbulo, observamos nuevamente que en la mitad de los casos para los valores de  $\beta$ , la corriente aumenta



**Figura 6.9:** Diagramas de la corriente de proteínas motoras en un microtúbulo considerando a demás de intervalos de valores para los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$ , valores para  $\omega_A = 0.5$  y  $\omega_D = 0.5$

hasta encontrar una estabilidad, sin embargo cuando los valores  $\beta$  incrementan, la corriente aumenta sin estabilizarse, esto nos dice que posiblemente exista un número reducido de proteínas motoras que realicen el transporte de cargas y por tanto un posible problema en el tráfico intracelular axonal.

Por lo tanto, de acuerdo a los diagramas de densidad y corriente de proteínas motoras, habrá algunos casos en los que haya ausencia de proteínas motoras en el microtúbulo y posiblemente deficiencia en la dinámica del tráfico intracelular axonal.



**Figura 6.10:** Diagrama de fase de la densidad de proteínas motoras en un microtúbulo considerando los parámetros  $\omega_A = 0.5$  y  $\omega_D = 0.5$ . En este caso I corresponde a una fase de baja densidad y II corresponde a una fase de alta densidad.

Al considerar un diagrama de fases para este caso, es decir cuando  $\omega_A = 0.5$  y  $\omega_D = 0.5$ , obtenemos el diagrama 6.10, que nos muestra dos fases de densidad de proteínas motoras.

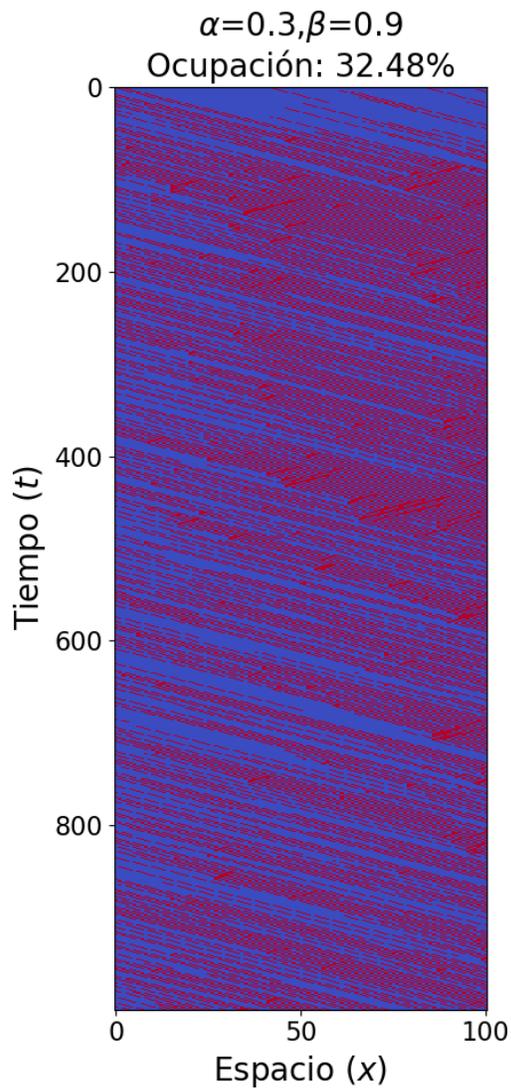
Para conocer como se comportan las proteínas motoras revisamos algunas características de puntos pertenecientes a cada una de las fases.

Primero consideremos el punto conformado por los valores  $\alpha = 0.3$ ,  $\beta = 0.9$  perteneciente a la región I y utilizando el diagrama 6.11, obtenemos que existe una coloración azul predominante, es decir que hay más sitios vacíos en el microtúbulo.

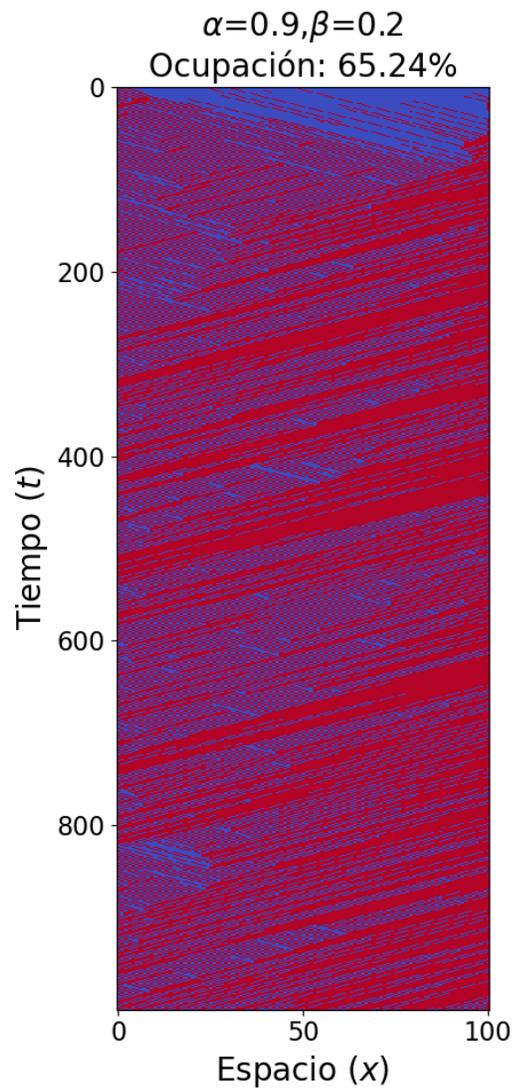
Por otro lado el punto conformado por  $\alpha = 0.9$  y  $\beta = 0.2$  proporciona un porcentaje de ocupación mayor, esto dado que la presencia del color rojo predomina en el diagrama 6.12, es decir, esto indica que hay mas sitios del microtúbulo ocupados, lo que podría decir que no hay ausencia de proteínas motoras.

De modo que es posible determinar que la región I de nuestro diagrama 6.10 corresponde a una fase de baja densidad, por el contrario la región II corresponde a una fase de alta densidad.

Con lo anterior podemos identificar los parámetros que estarían relacionados en un caso de deterioro cognitivo leve.



**Figura 6.11:** Se observa el diagrama que representa baja densidad en un punto de la fase I del diagrama 6.10



**Figura 6.12:** Se observa el diagrama que representa alta densidad en un punto de la fase II del diagrama 6.10

Por otra parte, al comparar el diagrama 6.5 con el diagrama 6.10, observamos un incremento en la fase de baja densidad, esto debido a la reducción de adhesión de proteínas motoras al sistema, efecto representado con el decremento en el valor del parámetro  $\omega_A$  y un aumento en el desprendimiento de proteínas, representado por el incremento del valor del parámetro  $\omega_D$

### 6.2.3. Deterioro cognitivo grave o enfermedad de Alzheimer

Si consideramos otro caso para representar la influencia de sobreexpresión de proteína tau, esta vez en el que el porcentaje de concentración refiera a un sujeto que presenta la enfermedad de Alzheimer, es decir un caso en que  $\omega_A = 0.2$  y  $\omega_D = 0.8$ , del que se obtiene el diagrama de densidad 6.13

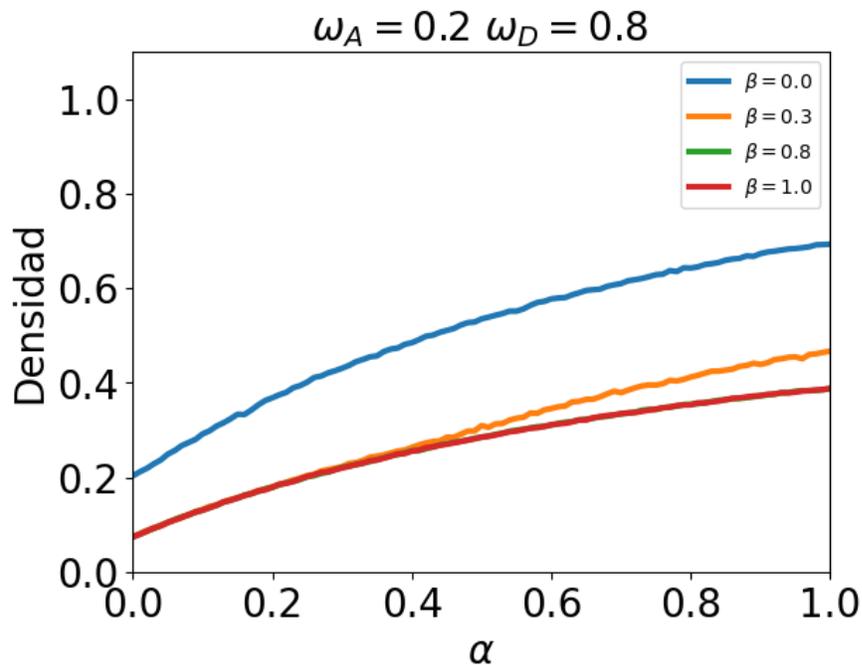
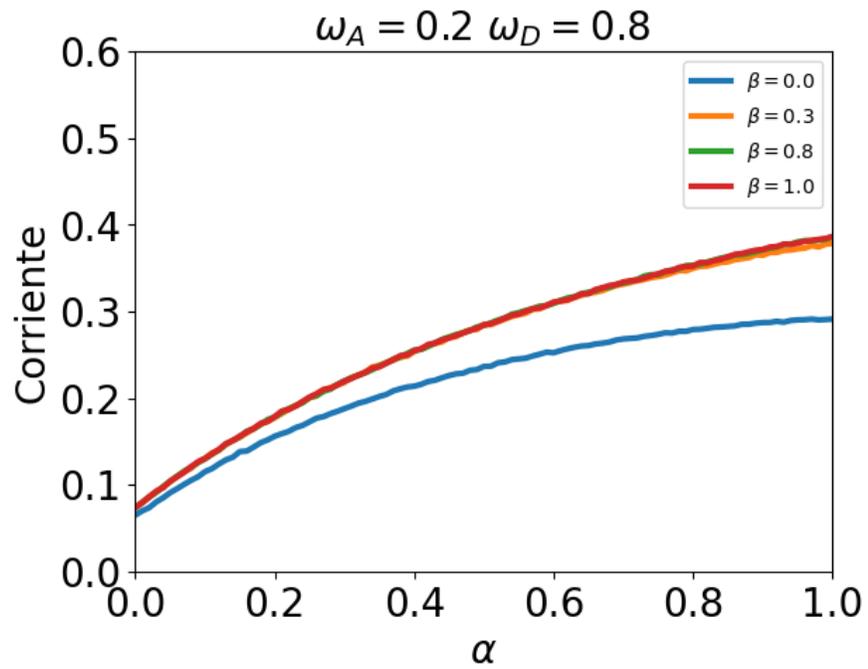


Figura 6.13: Diagrama de densidad de proteínas con  $\omega_A = 0.3$ ,  $\omega_D = 0.5$

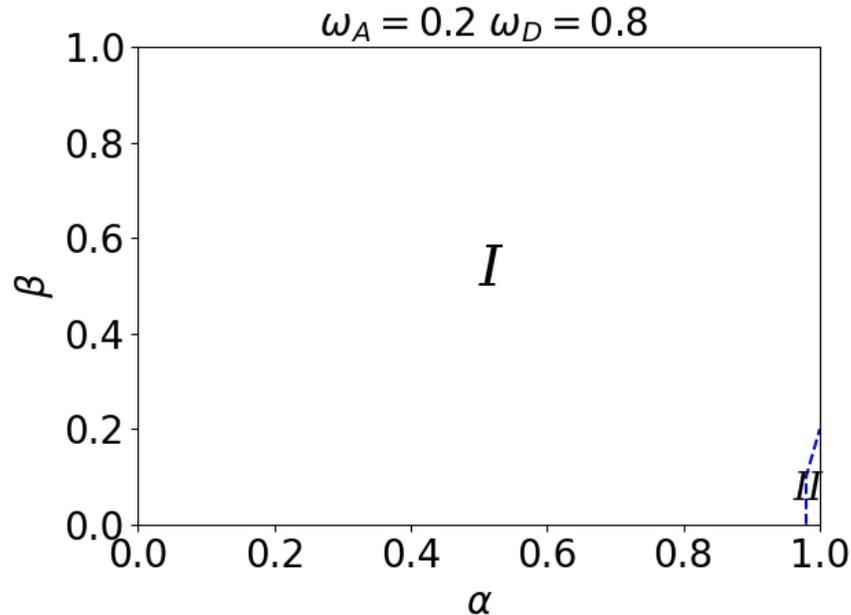
El diagrama nos muestra que el comportamiento de los casos  $\beta = 0.3$ ,  $\beta = 0.8$  y  $\beta = 1.0$  es muy similar, esto como consecuencia de la alta probabilidad  $\omega_D$  de que se desprendan proteínas motoras del sistema, aún cuando exista alta probabilidad  $\alpha$  de que ingresen, así en la mayoría de los casos para los valores  $\beta$ , la densidad de proteínas motoras aumenta lentamente, no encuentra un estado de estabilidad y no alcanza ni la mitad de los sitios disponibles del microtúbulo, salvo en el caso en el que  $\beta = 0$ , que es el caso en el que no sale ninguna proteína por el último sitio del sistema.

Por otro lado, al observar el diagrama 6.14, notamos algo similar a la densidad, en los casos  $\beta = 0.3$ ,  $\beta = 0.8$  y  $\beta = 1.0$ , el comportamiento de la corriente es muy parecido entre si, incrementa en todo momento y nunca se estabiliza, esto debido a la alta probabilidad  $\omega_D$  de que se desprendan las proteínas del sistema, aún cuando exista una entrada continua de estas, lo que podría ser resultado de la alta concentración de proteína tau en el microtúbulo y por tanto indicios de un problema en el tráfico



**Figura 6.14:** Diagrama de la corriente de proteínas, resultado de los valores  $\omega_A = 0.2$ ,  $\omega_D = 0.8$ .

intracelular axonal.



**Figura 6.15:** Diagrama fase de cuando  $\omega_A = 0.8$  y  $\omega_D = 0.2$

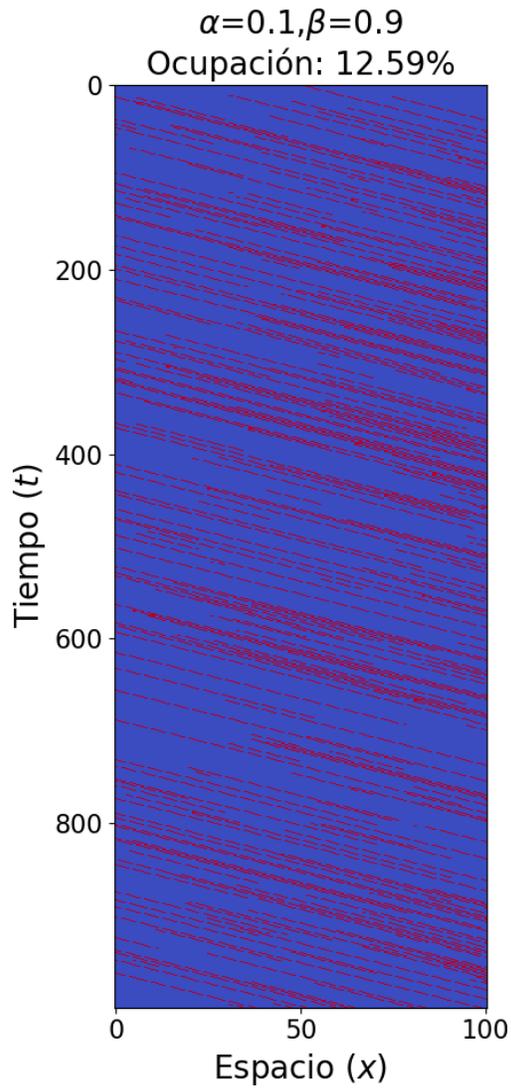
En el caso del diagrama de fases que se desprende del diagrama de densidades, se observa dos fases de densidad las cuales identificamos como I y II, para cada una de estas fases analizamos un punto para conocer como se comporta allí la densidad de proteínas motoras.

Primero, para el punto perteneciente a la región I,  $\alpha = 0.1$  y  $\beta = 0.9$ , observamos que el color azul indica una baja cantidad de sitios ocupados, aquí la probabilidad de seleccionar un sitio ocupado es muy baja.

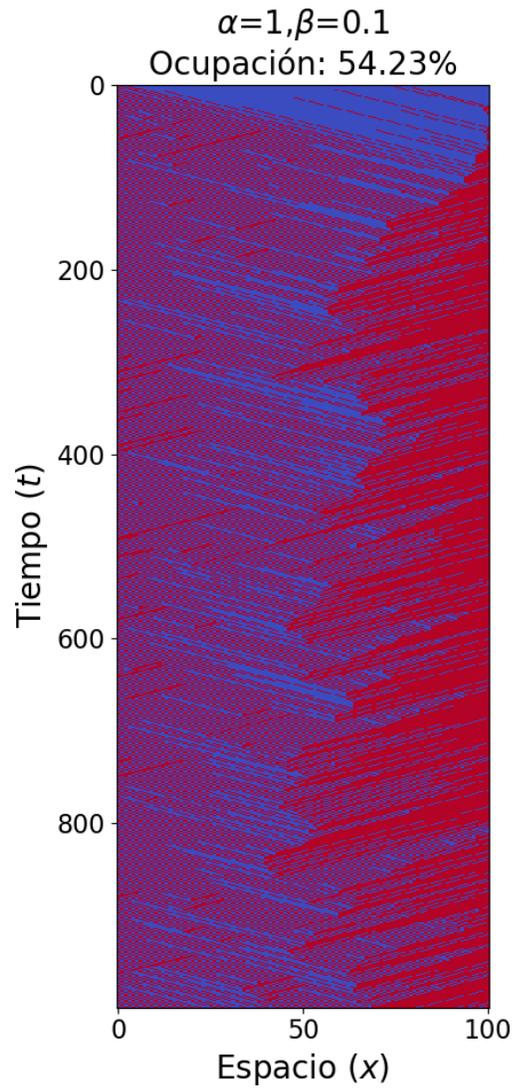
Por otra parte, el punto  $\alpha = 1$  y  $\beta = 0.1$  de la región II proporciona un diagrama con mayor coloración roja, esto indica que en este caso existe una mayor probabilidad de escoger un sitio del microtúbulo que esté ocupado.

Con lo anterior podemos decir que la fase I corresponde a una fase baja densidad y la fase II corresponde a una fase de alta densidad.

De acuerdo a estos resultados notamos que en este caso la ausencia de proteínas motoras en el microtúbulo es alta, lo que concuerda con la idea de que a mayor concentración de proteína tau, mayor será el desprendimiento de proteínas motoras.



**Figura 6.16:** Se observa el diagrama que representa densidad baja en un punto de la fase I del diagrama 6.15



**Figura 6.17:** Se observa el diagrama que representa densidad media en un punto de la fase II del diagrama 6.15

### 6.3. Resumen del capítulo

En este capítulo se presentaron los resultados obtenidos de las simulaciones hechas a partir del algoritmo computacional construido utilizando como base el modelo TASEP y siguiendo los principios básicos de la dinámica del tráfico intracelular axonal así como su respuesta a la influencia de la proteína tau.

Estos resultados se expusieron a través de algunos diagramas de densidad, corriente y de fase.

A través de los parámetros  $\omega_A$  y  $\omega_D$  hemos representado la influencia de la proteína tau tomando la idea de que al aumentar la expresión de esta,  $\omega_A$  se reduce y  $\omega_D$  aumenta, provocando que las proteínas motoras sensibles a tau tengan dificultades para adherirse al microtúbulo así como que se desprendan con facilidad.

En la mayoría de los casos se observa que considerar  $\omega_A < \omega_D$  promueve densidades bajas de proteínas motoras en el microtúbulo, teóricamente esto indica problemas en el tráfico intracelular axonal.

Además, en este capítulo podemos observar como es el comportamiento del tráfico intracelular de casos en los que un sujeto en estudio es considerado sano, con deterioro cognitivo leve o con la enfermedad de Alzheimer, esto a partir de los valores vistos en [SZB<sup>+</sup>10] para los parámetros  $\omega_A$  y  $\omega_D$  que se obtuvieron de la adaptación de los porcentajes de concentración de proteína tau en muestras de sujetos relacionados con deterioro cognitivo.

## DISCUSIÓN

Como se vio en capítulos anteriores, el tráfico intracelular axonal ha mostrado ser un fenómeno de interés por su fuerte conexión con algunas enfermedades neurodegenerativas, una de las más relacionadas es la enfermedad de Alzheimer, debido a su posible implicación en la aparición de ésta. Algunos estudios [DRGH08] han mostrado a través de experimentos vía *in vitro* que la influencia de la proteína tau forma parte de los elementos implicados en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y por tal motivo se ha desarrollado este trabajo.

De acuerdo con la recopilación de trabajos presentados en el capítulo 3, existen investigaciones que al igual que este trabajo, simulan los procesos básicos de la dinámica del tráfico intracelular y algunos otros fenómenos biológicos implicados. Sin embargo, son pocos los trabajos que hacen énfasis en la presencia de la proteína tau y la irrupción del transporte de cargas que se presenta cuando esta proteína se desregula.

Como se ha visto antes, en el capítulo 3, el trabajo de [GHS10], hace un modelo de tráfico de proteínas motoras en su trayectoria por un microtúbulo considerando la influencia de la proteína tau y su implicación en la interrupción de este fenómeno. Se presenta un modelo basado en el modelo TASEP estableciendo algunas reglas que interpretan los principios básicos del fenómeno. La novedad de [GHS10], es que se consideran dos tipos de partículas sobre el microtúbulos, las proteínas motoras y a la proteína tau, las cuales interactúan entre dos líneas unidimensionales particionadas en sitios vacíos u ocupados. Al comparar [GHS10] con el presente proyecto, es que aquí hemos considerado condiciones de fronteras abiertas en lugar de las condiciones de frontera periódicas, una ventaja de usar estas condiciones de frontera abiertas en este modelo es como se menciona en [GHS10], las neuronas reales podrían describirse mejor. Por otro lado, hemos representado a la proteína tau no como otro tipo de partículas de menor tamaño que ocupan espacios en los microtúbulos, sino como una sustancia que se encuentra esparcida por todo el citoplasma, de modo que para representarla utilizamos las probabilidades de adhesión  $\omega_A$  y desprendimiento  $\omega_D$  del modelo

TASEP-LK. Con ello, en primera instancia, hemos desarrollado una interpretación animada del movimiento de proteínas motoras, la cual nos permite comprender como se desarrolla de manera simple las caminatas de proteínas en un microtúbulo, por otro lado se han adquirido algunos diagramas de densidad y corriente en los que se muestran los resultados de las simulaciones; también hemos obtenido algunos diagramas de perfiles de densidad los cuales nos proporcionan posible información teórica de los valores de parámetros responsables de producir altas densidades de proteínas motoras en el microtúbulo.

---

## CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO

---

### 8.1. Conclusiones

De acuerdo con el objetivo de este proyecto, planteado en 1.3, hemos realizado una simulación del tráfico intracelular axonal en el que se ha considerado la influencia de la proteína tau, la cual de acuerdo con algunas investigaciones es una proteína fuertemente involucrada en la aparición de algunas enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Lo obtenido en este trabajo muestra algunos resultados teóricos que caracterizan el efecto negativo que produce tau en la dinámica de proteínas motoras de tipo kinesina que se desarrolla en el transporte de cargas sobre un microtúbulo.

A partir de este trabajo se concluye que de acuerdo a los resultados adquiridos en el capítulo 6, se ha observado que al considerar grandes cantidades de proteína tau representada por los parámetros  $\omega_A$  y  $\omega_D$ , en la dinámica de proteínas motoras de tipo kinesina, se producen bajas densidades de estas proteínas en el microtúbulo así como perfiles de corriente alta los cuales se encuentran lejos de un estado de estabilidad, lo cual desde el punto de vista teórico es un indicio de irrupción en el tráfico intracelular debido a la ausencia de proteínas que transporten las cargas necesarias para el buen funcionamiento celular y por tanto posibles consecuencias relacionadas con la aparición de la enfermedad de Alzheimer.

También se identificaron los valores para los parámetros responsables de ocasionar los perfiles de baja densidad de proteínas motoras de tipo kinesina los cuales podrían tener gran implicación en la identificación de las causas que promueven deficiencias en el tráfico intracelular axonal.

En otro marco relacionado con este trabajo, concluimos que es de gran importancia contemplar la simulaciones del fenómeno del tráfico intracelular axonal, considerando la influencia de la proteína tau, esto con el fin de lograr entender con mayor claridad como se originan y desarrollan algunas enfermedades neurodegenerativas desde la parte molecular. También es importante destacar el papel de los modelos y simulacio-

nes computacionales en su papel para investigar los procesos de estas enfermedades neurodegenerativas y las posibles aportaciones hacia la generación de respuestas terapéuticas para contrarrestar el desarrollo de estas enfermedades, tanto por la eficacia y rapidez para obtener resultados, como por su bajo costo en la realización de experimentos.

Por último resaltamos el uso de cómputo como una herramienta para nuestras simulaciones, dado que mantenemos ventaja ante un posible trabajo realizado en computo serial, aunado al aprovechamiento de los recursos del Laboratorio Nacional de Supercómputo (LNS) mediante el particionamiento de nuestro problema en distintas instrucciones para ser ejecutadas simultáneamente en distintas unidades de procesamiento, con lo que logramos acelerar los tiempos de simulación.

## 8.2. Trabajo futuro

A partir del trabajo aquí realizado y de acuerdo a la teoría vista en el capítulo 3 hemos vislumbrado algunas dinámicas que presentan las proteínas motoras en el fenómeno del tráfico intracelular axonal que están presentes en experimentos tanto *in vitro* como *in vivo*, dinámicas que ya han sido expuestas en algunos trabajos del capítulo 3, pero que no han sido relacionada con la influencia de la proteína tau, tal es el caso del movimiento de proteínas motoras en forma lateral, es decir, el caso en que cambian de carril, consecuencia de la presencia de parches de proteína tau que obstruyen el camino de las proteínas motoras de tipo kinesina. También se considera la introducción de herramientas como el aprendizaje automático para identificar los parámetros que causan densidades de proteínas motoras sin la necesidad de realizar simulaciones con todos los parámetros necesarios.

---

---

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [AJL<sup>+</sup>10] Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, David Morgan, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter, John Wilson, and Tim Hunt. *Biología molecular da célula*. Artmed Editora, 2010.
- [AMP99] Yashar Aghababaie, Gautam I Menon, and Michael Plischke. Universal properties of interacting brownian motors. *Physical Review E*, 59(3):2578, 1999.
- [ARES15] Cecile Appert-Rolland, Maximilian Ebbinghaus, and Ludger Santen. Intracellular transport driven by cytoskeletal motors: General mechanisms and defects. *Physics Reports*, 593:1–59, 2015.
- [BL21] Christopher L Berger and Dominique V Lessard. The microtubule associated protein tau regulates kif1a pausing behavior and motility. *bioRxiv*, 2021.
- [Boc10] Nino Boccara. *Modeling complex systems*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [CHW10] Geoffrey M Cooper, Robert E Hausman, and N Wright. *La célula*. Marbán, 2010.
- [CLK09] Yan Chai, Reinhard Lipowsky, and Stefan Klumpp. Transport by molecular motors in the presence of static defects. *Journal of Statistical Physics*, 135(2):241–260, 2009.
- [CP16] Jeffrey L Cummings and Jagan A Pillai. *Neurodegenerative diseases: Unifying principles*. Oxford University Press, 2016.
- [CPM16] Sónia C Correia, George Perry, and Paula I Moreira. Mitochondrial traffic jams in alzheimer’s disease-pinpointing the roadblocks. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1862(10):1909–1917, 2016.

- [CR07] Neil A Campbell and Jane B Reece. *Biología*. Ed. Médica Panamericana, 2007.
- [CSN05] Debashish Chowdhury, Andreas Schadschneider, and Katsuhiko Nishinari. Physics of transport and traffic phenomena in biology: from molecular motors and cells to organisms. *Physics of Life reviews*, 2(4):318–352, 2005.
- [CTBT19] Lorenzo Cevallos-Torres and Miguel Botto-Tobar. *Problem-based learning: a didactic strategy in the teaching of system simulation*. Springer, 2019.
- [DD] Andreas Deutsch and Sabine Dormann. *Cellular Automaton Modeling of Biological Pattern Formation: Characterization, Examples, and Analysis*. Modeling and Simulation in Science, Engineering and Technology. Birkhäuser Boston : Imprint: Birkhäuser, 2nd ed. 2017 edition.
- [DD05] Andreas Deutsch and Sabine Dormann. *Mathematical modeling of biological pattern formation*. Springer, 2005.
- [DEM] Demencia - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud.
- [DM98] Marianne Delorme and Jacques Mazoyer. *Cellular Automata: a parallel model*, volume 460. Springer Science & Business Media, 1998.
- [DRGH08] Ram Dixit, Jennifer L Ross, Yale E Goldman, and Erika LF Holzbaur. Differential regulation of dynein and kinesin motor proteins by tau. *Science*, 319(5866):1086–1089, 2008.
- [Dur11] P Durgaprasad. Parallel computing: High performance. *International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering*, 1(2):97–101, 2011.
- [Fri20] Claire T Friel. *The Kinesin Superfamily Handbook: Transporter, Creator, Destroyer*. CRC Press, 2020.
- [GGN<sup>+</sup>07] Philip Greulich, Ashok Garai, Katsuhiko Nishinari, Andreas Schadschneider, and Debashish Chowdhury. Intracellular transport by single-headed kinesin kif1a: Effects of single-motor mechanochemistry and steric interactions. *Physical Review E*, 75(4):041905, 2007.
- [GHS10] H Grzeschik, RJ Harris, and L Santen. Traffic of cytoskeletal motors with disordered attachment rates. *Physical Review E*, 81(3):031929, 2010.
- [GKGK03] Ananth Grama, Vipin Kumar, Anshul Gupta, and George Karypis. *Introduction to parallel computing*. Pearson Education, 2003.
-

- 
- [GKS<sup>+</sup>16] Katherine L Gibbs, Bernadett Kalmar, James N Sleigh, Linda Greensmith, and Giampietro Schiavo. In vivo imaging of axonal transport in murine motor and sensory neurons. *Journal of Neuroscience Methods*, 257:26–33, 2016.
- [HA12] Keiko Hirose and Linda A Amos. *Handbook of dynein*. CRC Press, 2012.
- [HKS10] Alfons G Hoekstra, Jiri Kroc, and Peter MA Sloot. *Simulating complex systems by cellular automata*. Springer, 2010.
- [HM17] Karl-Peter Haderer and Johannes Müller. *Cellular automata: analysis and applications*. Springer, 2017.
- [HPC22] Introduction to parallel computing tutorial | HPC @ LLNL <https://hpc.llnl.gov/documentation/tutorials/introduction-parallel-computing-tutorial> 2022.
- [HZB<sup>+</sup>06] O Hanssen, H Zetterberg, P Buchhave, E Londos, and K Blennow. Minthionin: Association between csf biomarkers and incipient alzheimer’s disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*, 5:228–234, 2006.
- [Ilao1] Andrew Ilachinski. *Cellular automata: a discrete universe*. World Scientific Publishing Company, 2001.
- [KKC]05] Gernot A Klein, Karsten Kruse, Gianaurelio Cuniberti, and Frank Jülicher. Filament depolymerization by motor molecules. *Physical review letters*, 94(10):108102, 2005.
- [KL03] Stefan Klumpp and Reinhard Lipowsky. Traffic of molecular motors through tube-like compartments. *Journal of Statistical Physics*, 113(1):233–268, 2003.
- [Kok] Boštjan Kokot. Totally asymmetric simple exclusion process.
- [KS02] K Kruse and K Sekimoto. Growth of fingerlike protrusions driven by molecular motors. *Physical Review E*, 66(3):031904, 2002.
- [KVV<sup>+</sup>21] Vinod Kumar, Amruta Vasudevan, Keertana Venkatesh, Reshma Maiya, Parul Sood, Kausalya Murthy, Sandhya P Koushika, and Gautam I Menon. Cargo crowding, stationary clusters and dynamical reservoirs in axonal transport. *bioRxiv*, 2021.
-

- [LB21] David Landau and Kurt Binder. *A guide to Monte Carlo simulations in statistical physics*. Cambridge university press, 2021.
- [LBK<sup>+</sup>08] Harvey Lodish, Arnold Berk, Chris A Kaiser, Chris Kaiser, Monty Krieger, Matthew P Scott, Anthony Bretscher, Hidde Ploegh, Paul Matsudaira, et al. *Molecular cell biology*. Macmillan, 2008.
- [Let21] Christophe Leterrier. A pictorial history of the neuronal cytoskeleton. *Journal of Neuroscience*, 41(1):11–27, 2021.
- [LKN01] Reinhard Lipowsky, Stefan Klumpp, and Theo M Nieuwenhuizen. Random walks of cytoskeletal motors in open and closed compartments. *Physical Review Letters*, 87(10):108101, 2001.
- [LRP12] Xin-An Liu, Valerio Rizzo, and Sathyanarayanan Puthanveetil. Pathologies of axonal transport in neurodegenerative diseases. *Translational neuroscience*, 3(4):355–372, 2012.
- [LSS23] Qiuhan Lang, Giampietro Schiavo, and James N Sleight. In vivo imaging of axonal transport in peripheral nerves of rodent forelimbs. *Neuronal Signaling*, 7(1):NS20220098, 2023.
- [NOSC05] Katsuhiko Nishinari, Yasushi Okada, Andreas Schadschneider, and Debashish Chowdhury. Intracellular transport of single-headed molecular motors kif1a. *Physical Review Letters*, 95(11):118101, 2005.
- [Peñ13] Antonio Peña. *¿ Cómo funciona una célula? Fisiología celular*. Fondo de Cultura Económica, 2013.
- [PFF03] Andrea Parmeggiani, Thomas Franosch, and Erwin Frey. Phase coexistence in driven one-dimensional transport. *Physical review letters*, 90(8):086601, 2003.
- [RAS<sup>+</sup>21] B Reed, E Aldrich, L Stoleriu, DA Mazilu, and I Mazilu. A one-dimensional modified tasep model on a track of variable length: analytical and computational results. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 2090, page 012025. IOP Publishing, 2021.
- [Ray08] Samik Raychaudhuri. Introduction to monte carlo simulation. In *2008 Winter simulation conference*, pages 91–100. IEEE, 2008.
-

- 
- [RFFo7] Tobias Reichenbach, Erwin Frey, and Thomas Franosch. Traffic jams induced by rare switching events in two-lane transport. *New Journal of Physics*, 9(6):159, 2007.
- [RKP20] Adélaïde Raguin, Norbert Kern, and Andrea Parmeggiani. Stochastic modelling of collective motor protein transport through a crossing of microtubules. *Journal of Theoretical Biology*, 505:110370, 2020.
- [RMF11] Louis Reese, Anna Melbinger, and Erwin Frey. Crowding of molecular motors determines microtubule depolymerization. *Biophysical journal*, 101(9):2190–2200, 2011.
- [RMP21] Shawn D Ryan, Zachary McCarthy, and Mykhailo Potomkin. Motor protein transport along inhomogeneous microtubules. *Bulletin of Mathematical Biology*, 83(2):1–29, 2021.
- [RSSH98] Nikolaus Rajewsky, Ludger Santen, Andreas Schadschneider, and Michael Schreckenberg. The asymmetric exclusion process: Comparison of update procedures. *Journal of statistical physics*, 92:151–194, 1998.
- [RYS<sup>+</sup>12] Gerald F Reis, Ge Yang, Lukasz Szpankowski, Carole Weaver, Sameer B Shah, John T Robinson, Thomas S Hays, Gaudenz Danuser, and Lawrence SB Goldstein. Molecular motor function in axonal transport in vivo probed by genetic and computational analysis in drosophila. *Molecular biology of the cell*, 23(9):1700–1714, 2012.
- [SCN10] Andreas Schadschneider, Debashish Chowdhury, and Katsuhiko Nishinari. *Stochastic transport in complex systems: from molecules to vehicles*. Elsevier, 2010.
- [SLo6] Ronald W Shonkwiler and Lew Lefton. *An introduction to parallel and vector scientific computation*, volume 41. Cambridge University Press, 2006.
- [SRF<sup>+</sup>19] James N Sleight, Alexander M Rossor, Alexander D Fellows, Andrew P Tosolini, and Giampietro Schiavo. Axonal transport and neurological disease. *Nature Reviews Neurology*, 15(12):691–703, 2019.
- [STS20] James N Sleight, Andrew P Tosolini, and Giampietro Schiavo. In vivo imaging of anterograde and retrograde axonal transport in rodent peripheral nerves. In *Axon Degeneration: Methods and Protocols*, pages 271–292. Springer, 2020.
-

- 
- [SVCL<sup>+</sup>20] Sunaina Surana, David Villarroel-Campos, Oscar M Lazo, Edoardo Moretto, Andrew P Tosolini, Elena R Rhymes, Sandy Richter, James N Sleight, and Giampietro Schiavo. The evolution of the axonal transport toolkit. *Traffic*, 21(1):13–33, 2020.
- [SVT<sup>+</sup>02] K Stamer, R Vogel, E Thies, E Mandelkow, and E-M Mandelkow. Tau blocks traffic of organelles, neurofilaments, and app vesicles in neurons and enhances oxidative stress. *The Journal of cell biology*, 156(6):1051–1063, 2002.
- [SVTS17] James N Sleight, Alessio Vagnoni, Alison E Twelvetrees, and Giampietro Schiavo. Methodological advances in imaging intravital axonal transport. *F1000Research*, 6, 2017.
- [SZB<sup>+</sup>10] Kajsa Sämgård, Henrik Zetterberg, Kaj Blennow, Oskar Hansson, Lennart Minthon, and Elisabet Londos. Cerebrospinal fluid total tau as a marker of alzheimer’s disease intensity. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, 25(4):403–410, 2010.
- [TEMM99] B Trinczek, A Ebnet, EM Mandelkow, and E Mandelkow. Tau regulates the attachment/detachment but not the speed of motors in microtubule-dependent transport of single vesicles and organelles. *Journal of cell science*, 112(14):2355–2367, 1999.
- [VB16] Alessio Vagnoni and Simon L Bullock. A simple method for imaging axonal transport in aging neurons using the adult drosophila wing. *Nature protocols*, 11(9):1711–1723, 2016.
- [WHLB12] Sarah M Ward, Diana S Himmelstein, Jody K Lancia, and Lester I Binder. Tau oligomers and tau toxicity in neurodegenerative disease. *Biochemical Society Transactions*, 40(4):667–671, 2012.
- [YAL<sup>+</sup>22] Wen Yan, Saad Ansari, Adam Lamson, Matthew A Glaser, Robert Blackwell, Meredith D Betterton, and Michael Shelley. Toward the cellular-scale simulation of motor-driven cytoskeletal assemblies. *Elife*, 11:e74160, 2022.