

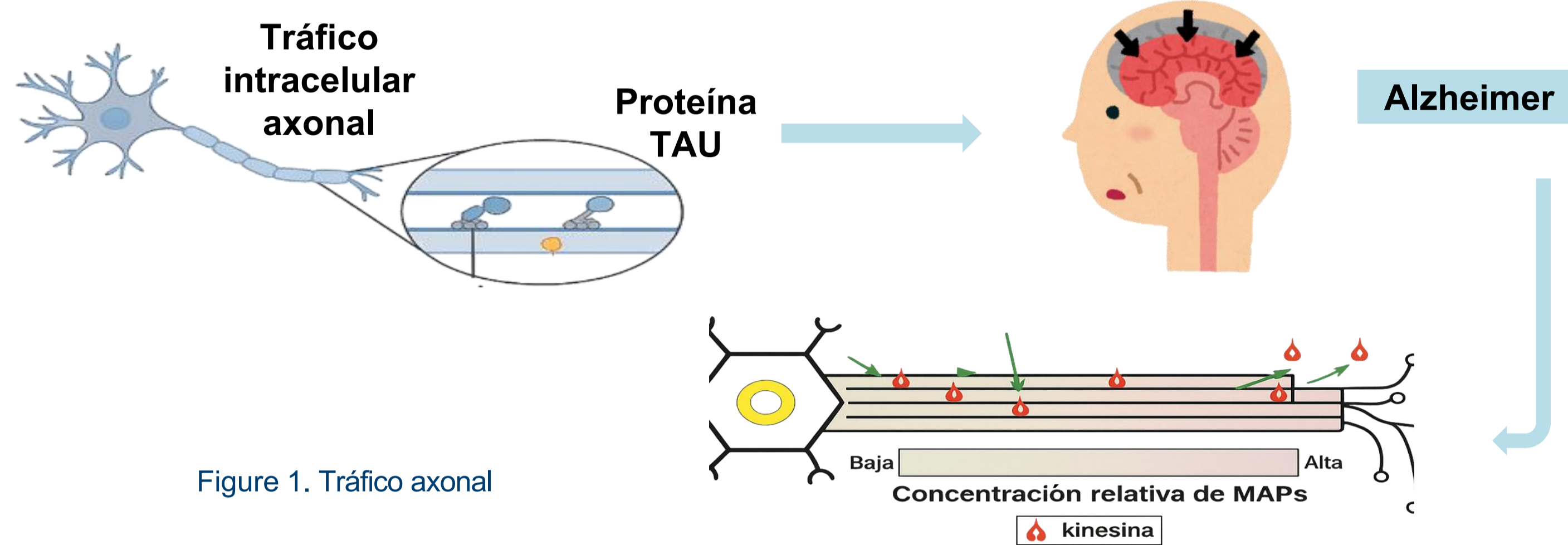
Resumen

Las simulaciones *in silico* basadas en el modelo TASEP-LK permiten estudiar el tráfico axonal afectado por la proteína tau, un proceso clave en el desarrollo del Alzheimer. Sin embargo, su elevado costo computacional limita su aplicación. Este proyecto propone entrenar modelos de inteligencia artificial capaces de reproducir el comportamiento del modelo TASEP-LK, con el objetivo de reducir significativamente los recursos computacionales requeridos y facilitar su implementación en entornos biomédicos. Como resultados preliminares, se extendió el modelo incorporando parámetros fisiológicos como, la asignación del movimiento retrógrado, movimiento lateral multicanal y probabilidades dependientes de tau. Las simulaciones muestran variaciones en la densidad axonal según valores de ω_A y ω_D , y la aparición de regiones de congestión en presencia de tau patológica.

PALABRAS CLAVE: Automatas celulares, Alzheimer, IA, Proteína tau, TASEP-LK

Introducción

En Alzheimer, la tau alterada desestabiliza los microtúbulos y afecta el transporte axonal. El modelo TASEP-LK simula esta disfunción, pero su uso es costoso computacionalmente. Integrar IA permitiría predecir estos efectos de forma más rápida y accesible[1].



Metodología

Desarrollo del Modelo TASEP-LK

- Definir parámetros y reglas para el modelo
- Implementar parámetros fisiológicos

Entrenamiento de Modelos de IA

- Seleccionar modelos de IA
- Dividir datos en entrenamiento/validación
- Ajustar hiperparámetros y arquitectura

ETAPA 1

ETAPA 2

ETAPA 3

ETAPA 4

Simulación del Modelo TASEP-LK

- Ejecutar simulaciones
- Generar base de datos

Validación del Modelo

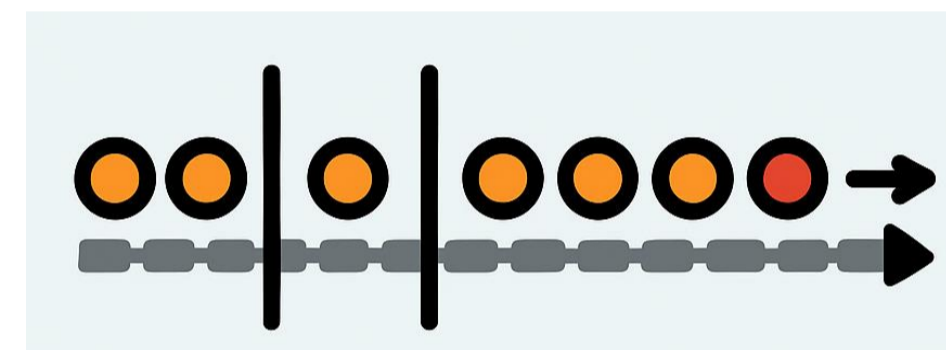
- Comparar IA vs simulaciones TASEP-LK

Planteamiento del problema

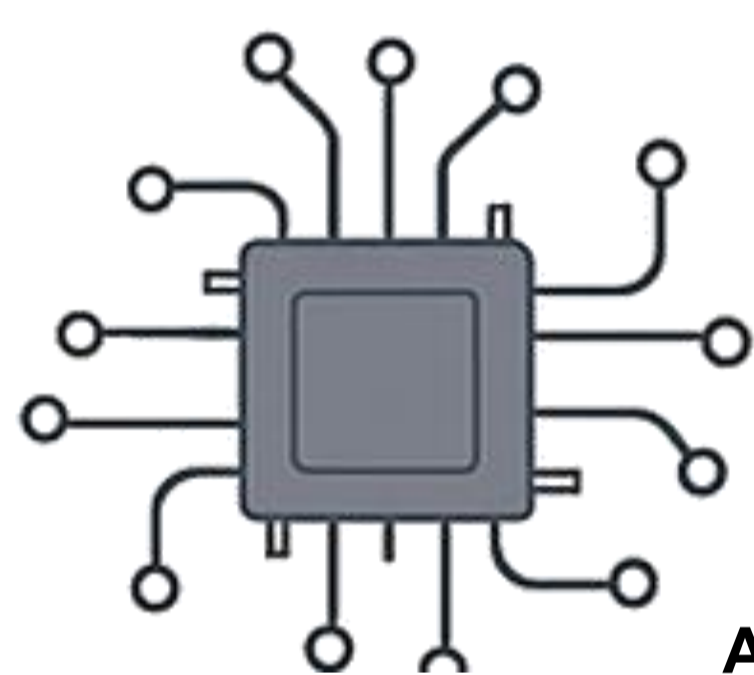
Simulaciones IN SILICO modelo TASEP-LK
 Alto costo computacional



Memoria
 Largo tiempo de ejecución



El modelo considera pocos parámetros fisiológicos

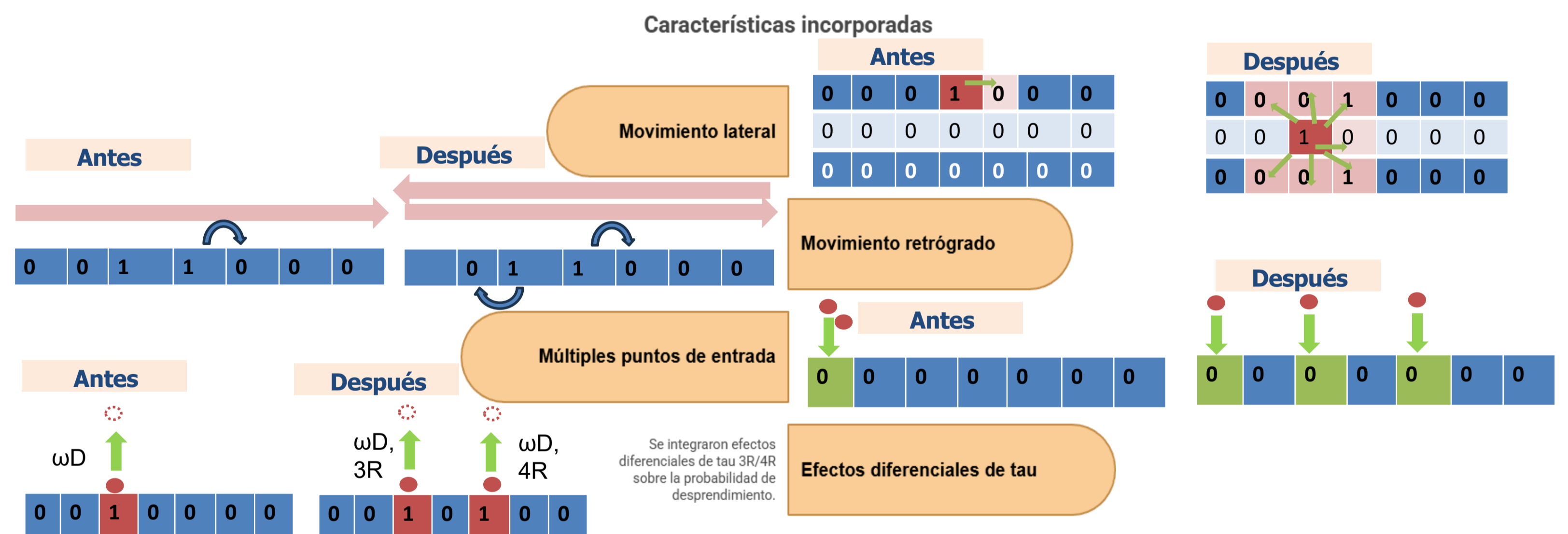


Ampliar el modelo con parámetros fisiopatológicos e integrar inteligencia artificial permitiría reducir significativamente el costo computacional

Resultados preliminares

Se corrigieron interpretaciones biológicas: se ajustó el modelo para que el transporte anterógrado fuera realizado por kinesina. Se fortaleció la base fisiológica del modelo mediante la integración de parámetros experimentales.

Extensión del modelo Tasep-LK



Estado del arte

Artículo	Enfermedad	Modelo in silico	Modelo de IA	Parámetros estudiados
VPH Institute & Avicenna Alliance (2023)	Enfermedades crónicas (incluye Alzheimer)	Simulaciones conceptuales y multiescala	Modelos sustitutos, machine learning supervisado	Simulación de progresión y respuesta a tratamientos
Encalada & Goldstein (2021)	Alzheimer	Biofísica del transporte	-	Interacción entre motores, tau y microtúbulos.
Méndez Calvario, 2023	Alzheimer	TASEP-LK + autómatas celulares	-	Concentración de tau, adhesión, desprendimiento.
Barbier et al. (2019)	Alzheimer	Interacción tau-MT	-	Afinidad diferencial tau 3R/4R, estabilidad microtubular.
Trabajo actual (propuesta de tesis)	Alzheimer	TASEP-LK extendido + autómatas celulares	Por definir	Tau hiperfosforilada, movimiento lateral, movimiento retrógrado, afinidad diferencial de tau.

Simulación del tráfico intracelular en Alzheimer

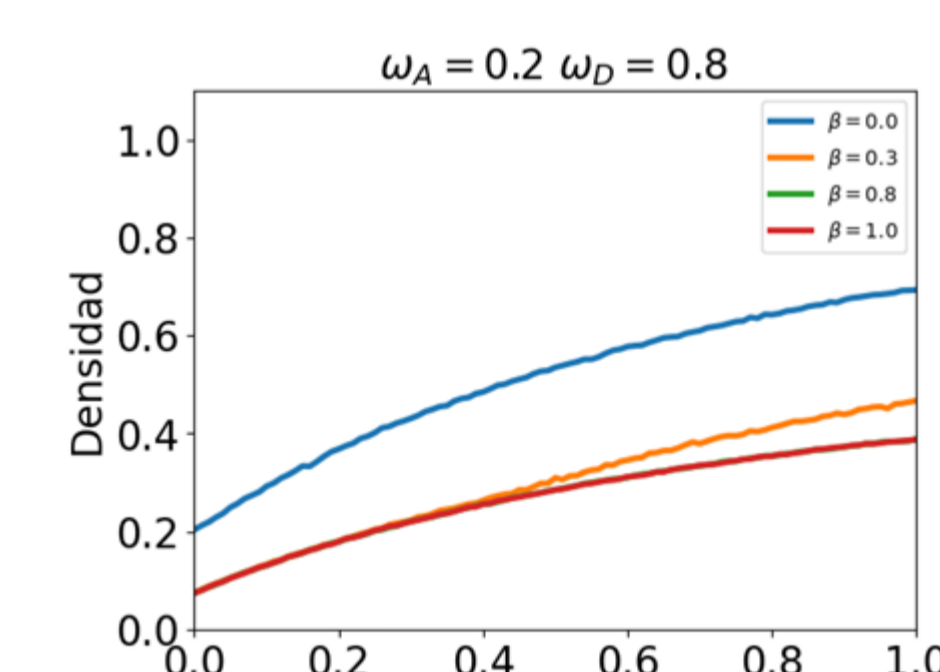


Figura 3: Diagrama de densidad con $\omega_A = 0.2$ $\omega_D = 0.8$

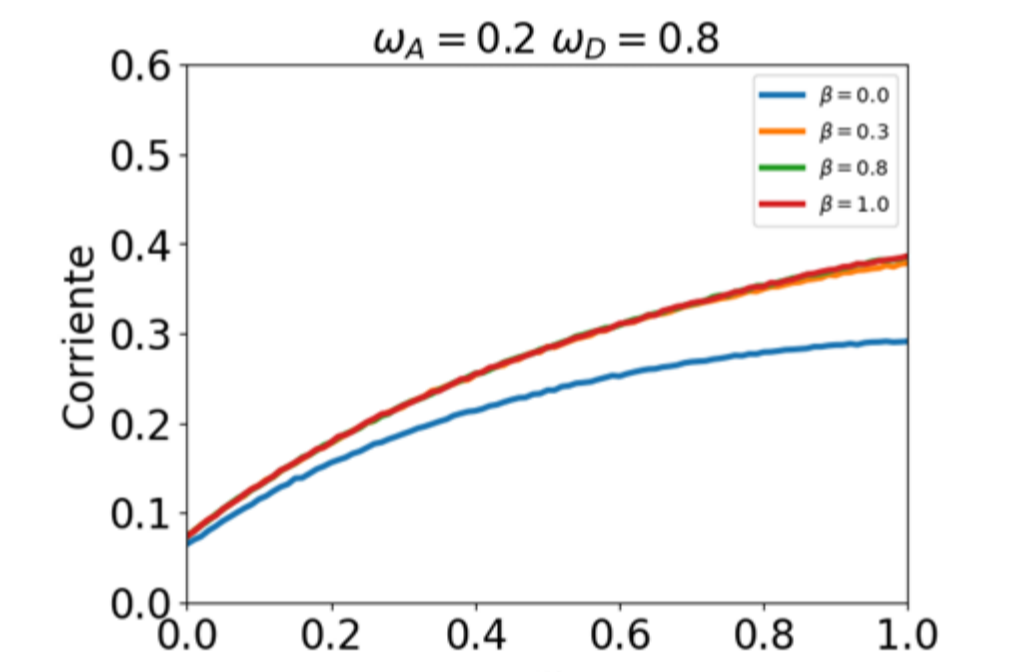


Figura 4: Diagrama de corriente, resultado de $\omega_A = 0.2$ $\omega_D = 0.8$

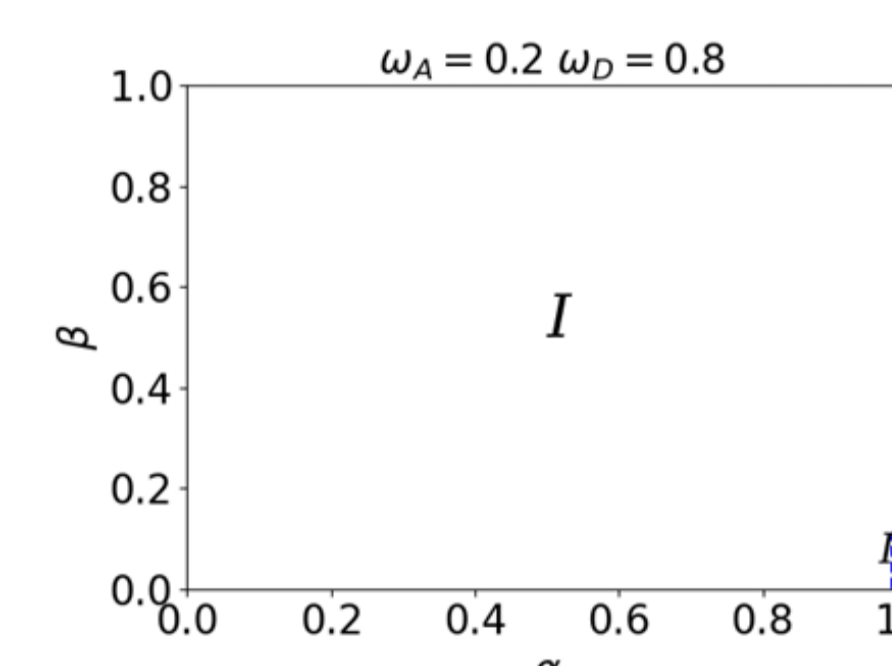


Figura 5: Diagrama fase de cuando $\omega_A = 0.2$ y $\omega_D = 0.8$

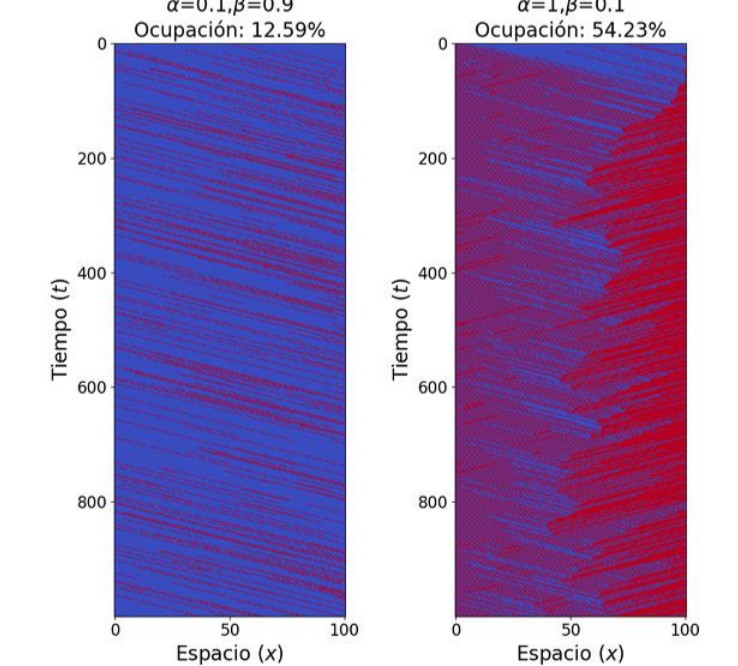


Figura 6: baja densidad en un punto de la fase I
 2: alta densidad en un punto de la fase II

Cronograma

Actividad	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Revisión del estado del arte												
Extensión del modelo TASEP-LK												
Simulaciones de TASEP-LK extendido												
Entrenamiento del modelo de IA												
Validación del modelo												
Presentación de resultados en congreso												
Redacción de tesis												

Objetivo

General

Desarrollar una estrategia basada en IA para caracterizar el Alzheimer a partir de la dinámica intracelular axonal, reduciendo el costo computacional.

Referencias

- T1: Barbier, P., Zejnel, O., Martinho, M., Lasorsa, A., Belle, V., & Smet-Nocca, C. (2019). Role of tau as a microtubule-associated protein: Structural and functional aspects. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 204-2. Dixit, R., Ross, J. L., Goldman, Y. E., & Holzbaur, E. L. F. (2008).
- Differential regulation of dynein and kinesin motor proteins by tau. *Science*, 319(5866), 1086-1089.3. Encalada, S. E., & Goldstein, L. S. B. (2021).
- Biophysical challenges to axonal transport: Motor regulation and cytoskeletal architecture. *Annual Review of Biophysics*, 50, 141-168.4. Hawkins, T., Mirigian, M., Yasar, M. S., & Ross, J. L. (2010).
- Mechanics of microtubules. *Journal of Biomechanics*, 43(1), 23-30.5. Hirokawa, N., Niwa, S., & Tanaka, Y. (2010).
- Molecular motors in neurons: Transport mechanisms and roles in brain function, development, and disease. *Neuron*, 68(4), 610-638.6. Mandelkow, E., & Mandelkow, E.-M. (2012).
- Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(7), a006247.7. Prota, A. E., Bargsten, K., Zurwerra, D., Field, J. J., Diaz, J. F., Altmann, K. H., & Steinmetz, M. O. (2013). Structural basis of microtubule stabilization by taxanes. *Science*, 339(6119), 587-590.