

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), marzo-abril 2026,
Volumen 10, Número 2.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v10i2

PROTOCOLO DE MODELADO DE GRANO GRUESO DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO EN GROMACS BASADO EN SIRAH

**A COARSE-GRAINED MODELING PROTOCOL FOR
ARACHIDONIC ACID USING GROMACS BASED ON
SIRAH**

Luciano Robert-Jiménez

Tecnológico Nacional de México, México

Elian San Martín Cruz

Tecnológico Nacional de México, México

Susana Figueroa-Gerstenmaier

Universidad de Guanajuato, México

Salvador Herrera-Velarde

Tecnológico Nacional de México, México

Protocolo de Modelado de Grano Grueso del Ácido Araquidónico en GROMACS basado en SIRAH

Luciano Robert-Jiménez¹

luciano.robert@itsx.edu.mx

<https://orcid.org/0009-0009-4473-9580>

Tecnológico Nacional de México;

Campus: Tecnológico Superior de Xalapa;

Veracruz, México

Elian San Martín Cruz

187o04438@itsx.edu.mx

<https://orcid.org/0009-0008-2423-7180>

Tecnológico Nacional de México;

Campus: Tecnológico Superior de Xalapa;

Veracruz, México

Susana Figueroa-Gerstenmaier

sfigueroa@fisica.ugto.mx

<https://orcid.org/0000-0003-0921-1165>

Departamento de Ingenierías Química,

Electrónica y Biomédica, Campus León.

Universidad de Guanajuato

Guanajuato, México

Salvador Herrera-Velarde

salvador.hv@xalapa.tecnm.mx

<https://orcid.org/0000-0002-7969-7087>

Tecnológico Nacional de México;

Campus: Tecnológico Superior de Xalapa;

Veracruz, México

RESUMEN

La dinámica molecular es una metodología numérica que se ha empleado con gran éxito para modelar y simular una gran variedad de sistemas biomoleculares. El auge de esta metodología se debe en gran parte al uso de software especializado que facilita la preparación y simulación del sistema de interés y además proporciona herramientas para el análisis de las trayectorias dinámicas. Un inconveniente que presenta este tipo de software es que por construcción únicamente es posible modelar aquellas biomoléculas que están definidas en los denominados campos de fuerza. Si la molécula de interés no está presente en el campo de fuerza a emplear, entonces, el usuario podría construir dicha molécula a partir de la información preexistente en el campo de fuerza. En este trabajo se presenta el protocolo para modelar mediante grano grueso el ácido araquidónico empleando el software de uso libre GROMACS en conjunto con el campo de fuerza SIRAH. Se presentan resultados del montaje de un sistema monocomponente en presencia de solvente explícito, así como el análisis de la función de distribución radial. La estructura del ácido araquidónico se mantiene estable y se observa la formación espontánea de aglomerados en la suspensión. Este protocolo permitirá a otros usuarios utilizar el ácido araquidónico en sus propias simulaciones o bien, seguir un proceso similar para definir sus propias moléculas de interés.

Palabras clave: ácido araquidónico, grano grueso, SIRAH, GROMACS

¹ Autor principal

Correspondencia: salvador.hv@xalapa.tecnm.mx

A Coarse-Grained Modeling Protocol for Arachidonic Acid using GROMACS based on SIRAH

ABSTRACT

Molecular dynamics is a numerical methodology that has been successfully used to model and simulate a wide variety of biomolecular systems. The widespread adoption of this methodology is largely due to the availability of specialized software that facilitates system preparation and simulation, while also providing tools for the analysis of dynamic trajectories. One limitation of such software is that, by design, it can only simulate biomolecules that are defined within the so-called force fields. If the molecule of interest is not available in the selected force field, the user may construct it based on pre-existing information within the same framework. This work presents a protocol to model arachidonic acid using a coarse-grained approach, implemented through the open-source GROMACS software in combination with the SIRAH force field. We present results from the setup of a monocomponent system in explicit solvent, as well as the analysis of the radial distribution function. The structure of arachidonic acid remains stable throughout the simulation, and spontaneous aggregation is observed in the suspension. This protocol may serve as a reference for other users wishing to incorporate arachidonic acid into their own simulations or to define other molecules of interest following a similar procedure.

Keywords: arachidonic acid, coarse-grain, SIRAH, GROMACS

*Artículo recibido 19 febrero 2026
Aceptado para publicación: 23 marzo 2026*



INTRODUCCIÓN

La dinámica molecular es uno de los primeros métodos de simulación computacional que surgió alrededor de los años 60's. En sus inicios se empleó para estudiar las propiedades de sistemas de esferas duras (Alder & Wainwright, 1959) y, unos años más tarde, las propiedades del argón en estado líquido (Rahman, 1964). A finales de los años 70's se realizó la primera simulación de un sistema biomolecular (McCammon, Gelin, & Karplus, 1977). El recorrido desde esta primera simulación de una proteína hasta la fecha, no ha sido sencillo, sin embargo, la dinámica molecular ha tenido un progreso enorme. En particular, el modelado de las interacciones, junto con la velocidad y robustez de los algoritmos, ha experimentado un avance significativo (Karplus & Lavery, 2014).

Una de las características distintivas de la dinámica molecular (DM) es que a partir de la ecuación de movimiento de Newton es posible conocer las posiciones y velocidades individuales de cada partícula, esto a su vez da lugar al análisis y estudio de las propiedades estructurales y dinámicas del sistema de interés (Robert-Jiménez, 2023). Por otro lado, una gran ventaja de la DM es que las funciones que modelan las interacciones entre partículas (potenciales de interacción), pueden “prenderse” o “apagarse” a voluntad del simulador, es decir, es posible poner o quitar alguna interacción para explorar la importancia o el efecto que tiene sobre el comportamiento y propiedades del sistema (Karplus & Lavery, 2014).

Aunado a lo anterior, en la actualidad se reconoce ampliamente que la simulación computacional no solo sirve para corroborar resultados experimentales, sino que también se ha consolidado como una herramienta poderosa con un sólido poder predictivo (Wong-ekkabut & Karttunen, 2016). En el caso particular de la DM, se emplea como guía para interpretar resultados experimentales y, en ocasiones, los papeles se han invertido pues el trabajo experimental ha encontrado su motivación al buscar corroborar resultados de simulación (Karplus & Lavery, 2014). Un claro reflejo de la importancia del campo de la simulación computacional de sistemas biomoleculares son los dos premios nobel que se han otorgado dentro de esta área de investigación. En el 2013 se otorgó a Martin Karplus, Michael Levitt y Arieh Warshel por su trabajo en el desarrollo de modelos multiescala en sistemas químicos complejos. De manera más reciente, en el 2024, este premio lo ganaron David Baker, Demis Hassabis y John M. Jumper debido a sus contribuciones en el diseño computacional de proteínas y la predicción de sus



estructuras utilizando inteligencia artificial.

En la última década, la DM se ha popularizado en gran medida debido al incremento en el poder computacional en equipos personales. El aumento en el número de procesadores, capacidad de memoria RAM, uso de discos de estado sólido e integración de GPUs ha permitido realizar simulaciones biomoleculares de manera más eficiente y accesible. Otro factor clave en la expansión de la DM es la amplia disponibilidad de software especializado. Entre los programas más utilizados destacan GROMACS, NAMD, LAMMPS y AMBER, entre otros. Este tipo de software se caracteriza por su alta eficiencia en el uso de recursos computacionales, lo que permite modelar sistemas cada vez más complejos en términos de interacciones y número de partículas, al mismo tiempo que se alcanzan escalas de tiempo más cercanas a las observadas experimentalmente. Si bien estos avances han hecho que la DM sea más accesible en equipos personales, sigue existiendo la necesidad de realizar simulaciones a gran escala que aún dependen del uso de supercomputadoras, especialmente cuando se requiere modelar sistemas de gran tamaño o escalas temporales cercanas al experimento.

La DM es un método de simulación que sigue la mecánica clásica y, en general, su objetivo es simular el movimiento de un sistema de partículas (Robert-Jiménez, 2023). Para tener éxito es imprescindible tener conocimiento del potencial de interacción, esto es, de las funciones para modelar la interacción entre partículas. Una vez definida la función potencial es posible obtener las fuerzas y con ello, resolver las ecuaciones de movimiento de cada partícula (Karplus & Lavery, 2014). Al conjunto de funciones potencial y colección de parámetros asociados a dichas ecuaciones se le denomina campo de fuerza. Un campo de fuerza está compuesto de términos que representan interacciones de enlace, restricciones en ángulos, torsiones y términos para aquellas partículas separadas una cierta distancia: interacciones de van der Waals y electrostáticas.

Todo software de DM incluye un cierto número de campos de fuerza y, aunque la forma funcional de los campos de fuerza es similar para todos ellos, transferir o emplear un campo de fuerza de un software a otro no es una tarea sencilla. Por otro lado, cada campo de fuerza se basa en un conjunto de biomoléculas y átomos cuyos parámetros fueron determinados previamente, ya sea mediante simulaciones más sofisticadas o para reproducir datos experimentales en condiciones específicas. Entonces, al escoger un campo de fuerza, el usuario está restringido a trabajar con las moléculas que



vienen definidos en él y a utilizar los parámetros para dicho campo de fuerza. En general, no es recomendable mezclar campos de fuerza, es decir, combinar funciones y parámetros de distintos campos puede generar inconsistencias físicas en los resultados (Monticelli & Tieleman, 2013).

En este trabajo mostramos el proceso para incorporar una molécula que no está incluida en la base de datos del campo de fuerza de grano grueso SIRAH. En particular, debido a la afinidad con las líneas de investigación de nuestro grupo de trabajo, el protocolo presentado se ha diseñado para el ácido araquidónico; sin embargo, los pasos a seguir para otras biomoléculas deberían ser similares. La construcción del ácido araquidónico se realiza siguiendo los principios de parametrización de SIRAH y utilizando las definiciones preestablecidas de moléculas y partículas en este campo de fuerza. Más que un análisis detallado de las propiedades fisicoquímicas del AA, buscamos proporcionar una guía metodológica que pueda servir a otros investigadores interesados en extender el uso de SIRAH a nuevas biomoléculas.

En la siguiente sección se presenta una descripción general del ácido araquidónico y, principalmente, el procedimiento para incorporar esta molécula en el campo de fuerza SIRAH empleando el software GROMACS. Posteriormente, se detallan aspectos clave de la dinámica molecular, así como los resultados del modelado y simulación de un sistema compuesto exclusivamente por moléculas de ácido araquidónico. Finalmente, se presentan observaciones y perspectivas para trabajos futuros.

METODOLOGÍA

El ácido araquidónico (AA) se caracteriza por su flexibilidad conformacional atribuida a la presencia de múltiples dobles enlaces en su estructura, esto le permite interactuar con proteínas y, a su vez, al incorporarse en los fosfolípidos de la bicapa lipídica contribuye a la fluidez de las membranas celulares. Está presente en tejidos como el músculo esquelético, el cerebro, el hígado y la retina, donde forma parte de los fosfolípidos de membrana. Además, ha sido ampliamente utilizado en estudios biológicos como agente inductor de agregación de proteínas (Hanna & Hafez, 2018).

En la simulación computacional mediante DM existen, de forma general, dos tipos de modelado: atomístico y grano grueso. En la dinámica con modelación atomística se emplea una representación explícita, es decir, cada átomo de la proteína está presente en el sistema de simulación. Un sistema atomístico que contiene una o más proteínas, más el solvente, puede contener miles o hasta millones de

átomos, interactuando unos con otros. Por otro lado, los modelos de grano grueso (CG, del inglés Coarse Grain) reducen el número de partículas en la simulación y, por consiguiente, disminuye el costo computacional. Por ejemplo, si una molécula está representada por 120 átomos en un modelo atomístico, en un modelo CG, la misma molécula se podría representar con 10 o 12 partículas o *beads* (un *bead* de grano grueso es una representación esférica de un aglomerado de partículas o átomos) (Robert-Jiménez, 2023). Además de la reducción en el número de partículas, en el modelado de grano grueso también se emplea un paso en el tiempo más largo en comparación con el modelado atomístico. Ambas características permiten, por un lado, simular sistemas más grandes y, por otro lado, acelerar la dinámica y acceder a escalas temporales más cercanas a las experimentales (Ingólfsson et al., 2014).

Los procesos de agregación de proteínas requieren escalas temporales muy grandes, por lo cual su estudio con DM atomística es computacionalmente muy costoso en la mayoría de los casos. Por ello, en muchas ocasiones la única vía para observar la ruta de formación de oligómeros es a través del modelado de grano grueso. En nuestro grupo de trabajo estamos interesados en emplear el AA en la inducción de la agregación de proteínas desordenadas. Para este objetivo, tenemos contemplado emplear el campo de fuerzas de grano grueso SIRAH (Darré et al., 2015). Sin embargo, el ácido araquidónico no forma parte del conjunto de biomoléculas de dicho campo. Aquí presentamos la metodología para su modelación y simulación en SIRAH; se explican los pasos que seguimos, la forma de modificar los archivos base así como las condiciones y parámetros bajo los cuales se llevará a cabo la simulación de un sistema monocomponente.

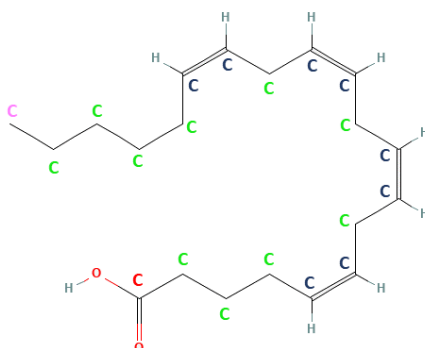
El protocolo que se detalla a continuación fue diseñado para el paquete de simulación GROMACS empleando el campo de fuerzas de grano grueso SIRAH. GROMACS es un paquete de software especializado en realizar simulación de dinámica molecular enfocado principalmente en moléculas bioquímicas como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (GROMACS Development Team, 2024). Además, proporciona un conjunto de herramientas para auxiliar en la preparación de la configuración inicial, esto es, en el argot de la simulación, para "montar" el sistema, así como funciones que permiten realizar el análisis de una gran variedad de observables físicos (Páll et al., 2020). Por otro lado, SIRAH, es un campo de fuerzas CG propuesto inicialmente para proteínas con estructura nativa bien definida pero, recientemente, se demostró que también permite modelar proteínas intrínsecamente desordenadas.

SIRAH utiliza su propio modelo de agua explícito Wat-Four (WT4). Cada molécula de WT4 representa 11 moléculas de agua reales en el esquema de CG. SIRAH no utiliza un factor de reducción, esto es, su filosofía de grano grueso no está basada en representar un cierto número de átomos por una partícula CG (bead), más bien lo que se busca es preservar la interacción más relevante durante el mapeo de atomístico a grano grueso (Darré et al., 2015). SIRAH proporciona las herramientas necesarias para realizar la conversión del modelado atomístico al de grano grueso y viceversa (Machado & Pantano, 2016).

Al no estar presente el AA de manera natural en el campo de fuerzas SIRAH, no es posible simular un sistema biomolecular que contenga moléculas de AA. Por ello, es necesario introducir esta molécula en la base de datos de SIRAH. Lo primero a realizar es obtener la representación del AA ($C_{20}H_{32}O_2$), en modelado atomístico. Es importante que esta se encuentre en un campo de fuerza que actualmente sea identificado por SIRAH, tales como AMBER, GROMOS, OPLS o CHARM32 y que existan los parámetros específicos para realizar la conversión. Para este trabajo utilizamos una estructura obtenida de la plataforma web ATB (University of Queensland, n.d.), ID: 32981, en el campo de fuerzas atomístico GROMOS 54A7.

Para asegurar la compatibilidad del AA con los parámetros de proteínas ya definidos en el campo de fuerza SIRAH, se utilizaron tipos de beads que representan grupos funcionales previamente parametrizados. El AA contiene cuatro clases distintas de carbono (C) (Fig. 1): (a) carbono (rojo), con un doble enlace a oxígeno (O), un enlace simple a otro O y un enlace a otro C; (b) carbono (verde), con dos enlaces covalentes simples a hidrógenos (H) y dos enlaces simples a otro C; (c) carbono (azul), con un enlace simple a un C, un doble enlace a otro C y un enlace a un H; y (d) carbono (rosa), con un enlace a otro C y tres enlaces a H.

Figura 1. Representación esquemática en modelado atomístico del AA



En el modelo de grano grueso los átomos de H son ignorados. Por consiguiente, el siguiente paso consiste en identificar los tipos de cada uno de los C en el campo de fuerza SIRAH:

C-Tipo 1: Carbono del AA con doble enlace al O, un enlace a otro O y un enlace al C (Fig. 1; C en color rojo). Este primer tipo de C es equivalente al tipo de C que aparece en la definición del ácido glutámico; está unido con dos átomos de O donde uno de ellos presenta un doble enlace. Por consiguiente, este bead del AA lo denominaremos C1 que en SIRAH le corresponde el nombre BCD. Por otro lado, los dos átomos de O tienen asignados los nombres BOE1 y BOE2, respectivamente. A nivel de grano grueso y acorde a SIRAH esto queda representado por los beads C4Ce y C6O (Fig. 2)

Figura 2. Extracto de la información relativa al ácido glutámico, tomada de los archivos aminoacids.rtp y atomtypes.atp, que forman parte del campo de fuerza SIRAH

```
[ sE ]
; Coarse grained Glutamic Acid
[ atoms ]
GN      GN      0.13  0      C4Cd  50.0 ; charged type4 negative carbon (D)
GC      GC      0.10  1      C4Ce  50.0 ; charged type4 negative carbon (E)
BCD     C4Ce    -0.30  2      C5N   50.0 ; charged type5 amine nitrogen
BOE1    C6O    -0.35  3      C6O   50.0 ; charged type6 carboxylic oxygen
BOE2    C6O    -0.35  4      C7Nk  50.0 ; charged type7 charged amine nitrogen
GO      GO     -0.23  5
```

De las moléculas que ya están parametrizadas en SIRAH se encuentran los fosfolípidos: POPC, POPE y POPS (Barrera et al., 2019). Para nuestro propósito nos centraremos únicamente en el POPC que

contiene los 3 tipos restantes de C que buscamos.

C-Tipo 2: Carbono con dos enlaces covalentes simples a H y dos enlaces simples a otro C (Fig. 1; C en color verde). Este tipo de C se homologa con cualquiera de los carbonos que pertenecen a las cadenas del POPC que no tengan un doble enlace o que no estén al final de la cadena. Este carbono atomístico se corresponde en SIRAH con los carbonos del tipo BC* (donde el * indica un número entero). Todos estos últimos beads son del tipo Y2C (Fig. 3).

C-Tipo 3: Carbono tiene un enlace a un C, doble enlace a otro C, y un enlace a un H (Fig. 1; C en color azul). Este tipo de C, se corresponde en SIRAH con BC23 y es un bead del tipo A1C (Fig. 3).

C-Tipo 4: Carbono que tiene un enlace a otro C y tres enlaces a átomos de H (Fig. 1; C en color rosa). Este tipo de C se corresponde en SIRAH con el BCT2, cuyo tipo de bead es Y4C .

Figura 3. Se presenta un extracto de la información relativa al fosfolípido POPC, tomada de los archivos lipid.rtp y atomtypes.atp, que forman parte del campo de fuerza SIRAH.

```
[ CP0 ]
; Coarse grained POPC
[ atoms ]
  BC0  C7Nk  0.6   1      Y2C  50.0 ; hydrophobic type2 carbon
  BF0  PL    -0.6   1      Y3C  50.0 ; hydrophobic type3 carbon 3N +/- 1 acylic tail
  BGL  YGL    0.4   2
  BE1  P1E   -0.2   2
  BE2  P2E   -0.2   2
  BC11 Y2C    0.0   3 ;-- Palmitoyl
  BC12 Y2C    0.0   3
  BC13 Y2C    0.0   4      A1C  50.0 ; aromatic type1 carbon
  BC14 Y2C    0.0   4      A1Cw 50.0 ; aromatic type1 carbon (W)
  BCT1 Y3C    0.0   5
  BC21 Y2C    0.0   6 ;-- Oleoyl
  BC22 Y2C    0.0   6
  BC23 A1C    0.0   7      Y4C  50.0 ; hydrophobic type3 carbon 3N acylic tail
  BC24 Y2C    0.0   7
  BC25 Y2C    0.0   8
  BCT2 Y4C    0.0   8
```

Una vez identificados todos los beads necesarios para construir la topología del ácido araquidónico, el siguiente paso es copiar exactamente los parámetros de las moléculas base (nombre, tipo, carga y número de bead) a un archivo del tipo .rtp. Se puede generar un nuevo archivo o agregar la información a uno de los archivos rtp ya existentes. Además, en la definición de la molécula se escriben los enlaces de los beads en la sección [bonds]. En el caso de la sección [angles], [dihedrals] e [impropers] no son obligatorios debido a que el programa pdb2gmh automáticamente genera todos los ángulos, los ángulos diedros y los ángulos diedros impropios. En este trabajo nombramos a la nueva molécula AAC y en el archivo residuetypes.dat, agregamos este nombre para que sea reconocida en GROMACS (Fig. 4a).

La siguiente etapa consiste en crear un archivo que realizará el mapeo de los átomos del ácido araquidónico ($C_{20}H_{32}O_2$) en el campo de fuerza atómico GROMOS54A7 a los beads de SIRAH. Este es un archivo con extensión .map (/sirah.ff/tools/CCONV/maps). Para crear este archivo nos basamos en la en la misma nomenclatura de la sección [POPC] del archivo tieleman_lipid.map. Considerando que en SIRAH los *H* son descartados, entonces, los primeros 3 átomos son: C-Tipo 1 y los dos enlaces de O, estos átomos se mapean con los beads *BCD*, *BOE1* y *BOE2*. El siguiente átomo es el C-Tipo 2 que se convertirá al bead *BC11*. Los siguientes átomos son del C-Tipo 3 y se mapean a *BI11*, *BI12*, *BI13* y *BI14*. Finalmente, el átomo *C18* mapea al *BC12* y el *C20* corresponde C-Tipo 4 y se mapea al bead *BCT2*. La Fig. 4b muestra como quedó la definición del mapeo.

Figura 4. Se muestra un extracto de la información correspondiente a la implementación del ácido araquidónico en GROMACS, basada en el campo de fuerza SIRAH. La definición del lípido se encuentra en: a) el archivo lipid.rtp y b) un nuevo archivo de mapeo .map.

a)	b)
<pre>[AAC] ; Coarse grained CX94 [atoms] BOE1 C6O -0.35 1 BOE2 C6O -0.35 2 BCD C4Ce -0.30 3 BC11 Y2C 0.0 4 BI11 A1Ca 0.0 5 BI12 A1Ca 0.0 6 BI13 A1Ca 0.0 7 BI14 A1Ca 0.0 8 BC12 Y2C 0.0 9 BCT2 Y4C 0.0 10 [bonds] BOE1 BOE2 BCD BOE2 BCD BOE1 BC11 BCD BC11 BI11 BI11 BI12 BI12 BI13 BI13 BI14 BI14 BC12 BC12 BCT2</pre>	<pre># > CGRES CGNAME AAC ALLNAME CX94 # ----- MAP 02 => BOE2 MAP 01 => BOE1 MAP C1 => BCD # ----- MAP C4 => BC11 MAP C6 => BI11 MAP C9 => BI12 MAP C12 => BI13 MAP C15 => BI14 MAP C18 => BC12 MAP C20 => BCT2 # -----</pre>

El siguiente paso es generar un archivo del tipo .itp para definir los parámetros de las interacciones de los enlaces, ángulos de enlace, diedros propios e impropios. Los parámetros en esta base de datos describen, respectivamente, los tipos de átomos en las interacciones, el tipo de interacción y los parámetros de equilibrio asociados con esa interacción. Esta información es leída por GROMACS a

través de grompp; esta herramienta lee el archivo de topología de la molécula (topol.top), verifica la validez del archivo y escribe los parámetros relevantes. Cualquier parámetro enlazado que falte en la directiva relevante [*type] genera un error fatal. La información para el AA se muestra en la Fig. 5.

Figura 5. Información relativa a los parámetros en SIRAH del ácido araquidónico para las interacciones de enlace, ángulos de enlace, diedros propios e impropios.

```
[ bondtypes ]
;i      j      func      b0      kb
C4Ce    Y2C    1         0.370  41840;
Y2C     A1C    1         0.352  41840;
A1Ca    A1Ca   1         0.367  41840;
A1Ca    Y2C    1         0.367  41840;
Y2C     Y4C    1         0.367  41840;

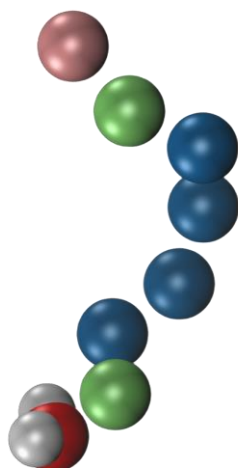
[ angletypes ]
;i      j      k      func      |      th0      cth
C60     C4Ce   Y2C    1         |      92.25    627.6;
C4Ce    Y2C    A1C    1         |      92.25    627.6;
Y2C     A1C    A1C    1         |      111.15   627.6;
A1C     A1C    A1C    1         |      120.0     20.0;
A1C     A1C    Y2C    1         |      120.0     20.0;
A1C     Y2C    Y4C    1         |      180.0     14.0;

[ dihedraltypes ]
;i      j      k      l      func      phase      kd      pn
C60     C4Ce   Y2C    A1C    9         0.0         0.0     0
C60     C60    C4Ce   Y2C    9         0.0         0.0     0
C4Ce    Y2C    A1C    A1C    9         0.0         0.0     0
Y2C     A1C    A1C    A1C    9         0.0         0.0     0
A1C     A1C    A1C    A1C    9         0.0         0.0     0
A1C     A1C    A1C    Y2C    9         0.0         0.0     0
A1C     A1C    Y2C    Y4C    9         0.0         0.0     0
```

El nombre del archivo itp que contiene la información de los bondtypes, angletypes y dihedraltypes debe incluirse en el campo de fuerza SIRAH. Esto se logra agregando la directiva *include* con el nombre del archivo en *forcefield.itp*. Por otro lado, los parámetros para las interacciones de no-enlace (electrostáticas y de van der Waals) ya están definidos en el archivo *ffnonbonded.itp*.

En la Fig. 6 se muestra la molécula del ácido araquidónico y cómo queda definida en el campo de fuerza SIRAH. El C-Tipo 1 se muestra en color rojo y los dos oxígenos que los acompañan en color blanco; el C-Tipo 2 se muestra en color verde; el C-Tipo 3 (doble enlace) se muestra en color azul y el C-Tipo 4 en color rosa. La visualización se realizó utilizando las herramientas de SIRAH en VMD, esto es, en el software Visual Molecular Dynamics (Humphrey, Dalke, & Schulten, 1996)

Figura 6. Visualización del ácido araquidónico en su representación de grano grueso utilizando el software VMD



Para poner a prueba la implementación del AA en SIRAH, realizamos una simulación de un sistema monocomponente en presencia de iones y un solvente explícito empleando condiciones periódicas a la frontera en las tres dimensiones. La estructura atomística inicial fue la misma con la cual se realizó el modelado de grano grueso, esto es, en el campo de fuerzas GROMOS 54A7. Se empleó GROMACS versión 2019 junto con SIRAH versión 2.2_20-07.

Se preparó un sistema con 500 moléculas distribuidas aleatoriamente en una caja cúbica en presencia del solvente explícito WT4 y una concentración de iones para neutralizar la carga. El sistema se minimizó con el algoritmo de descenso más pronunciado. Después se sometió a 2 fases de equilibrio de 20 ns cada una. La primera etapa se ejecutó en el ensamble canónico NVT mientras que la segunda fase se realizó en el ensamble isobárico-isotérmico NPT utilizando el baróstato Berendsen.

La última etapa tuvo una duración de 550 ns; se empleó el algoritmo salto de rana (leap-frog) con un paso de tiempo de 20 fs en el ensamble NPT. Para mantener la temperatura se utilizó un termostato de reescalado de velocidad (V-rescale) a 310 K y el baróstato de Parrinello-Rahman a 1 bar. Para el cálculo de las interacciones electrostáticas de largo alcance se utilizó el método PME (Particle Mesh Ewald) con un radio de corte de 1.2 nm y un espacio de separación en la malla de 0.2 nm. Por último, para las interacciones de vdW (van der Waals) radio de corte de 1.2 nm.

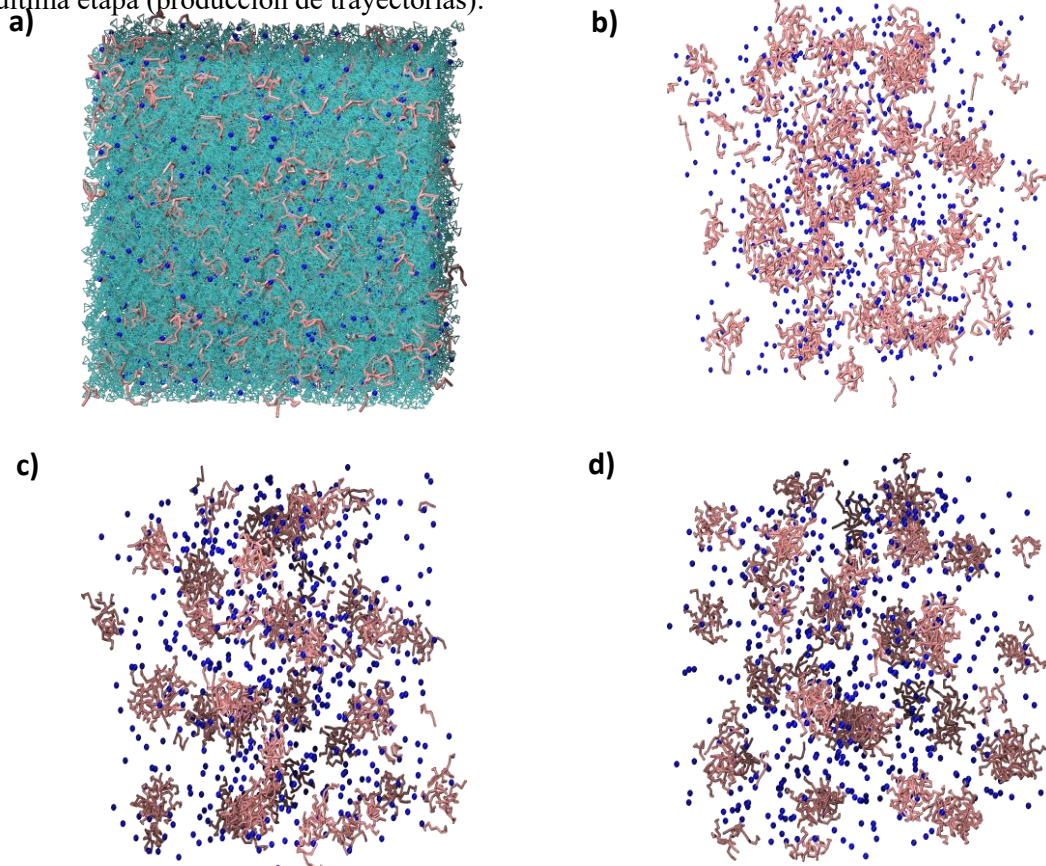
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se presentan los resultados para un sistema de 500 moléculas de AA mediante modelado de grano grueso empleando SIRAH. Lo primero a observar es la integridad estructural del AA, esto es, no se presentó el rompimiento de enlaces covalentes ni alteraciones significativas en ángulos o dihedros. Esto sugiere que la parametrización realizada es adecuada para describir la geometría y flexibilidad de la molécula dentro del campo de fuerza SIRAH.

La visualización del montaje del sistema y análisis visual de la trayectoria se realizó en VMD. En la Figura 7 se muestran algunas instantáneas (*snapshots*) de la evolución del sistema a distintos tiempos; en la Fig. 7a se presenta la configuración inicial previa a las etapas de equilibrio donde el AA se representa en color rosa, las esferas azules son átomos de sodio, y el solvente se muestra con líneas en color azul claro. En los otros snapshots el solvente se ha omitido para facilitar la visualización de los agregados. El sistema parte de una configuración donde todas las moléculas de AA están dispersas en la caja de simulación de manera aleatoria. Conforme transcurre el tiempo comienza un proceso de autoensamblaje esto es, se observa la formación de agregados.



Figura 7. Snapshots del sistema de 500 moléculas de AA en SIRAH a distintos tiempos: a) 0 ns: configuración inicial del sistema. El AA se muestra en color rosa, los iones de Na en color azul y el solvente en verde claro; b) 20 ns: final de la primera etapa de equilibrio NVT c) 250 ns y d) 500 ns de la última etapa (producción de trayectorias).



La formación de micelas, es decir, estructuras o agregados moleculares con geometría esférica, es una característica típica de sistemas compuestos por moléculas anfipáticas, así como de ciertos péptidos y proteínas que presentan regiones hidrofóbicas e hidrofílicas (Sammalkorpi, Karttunen, & Haataja, 2007). Desde una perspectiva computacional, las simulaciones atomísticas de procesos de autoensamblaje resultan altamente demandantes en términos de tiempo máquina e infraestructura computacional, debido a la necesidad de modelar de forma detallada un gran número de partículas y sus interacciones en grandes escalas de tiempo. Sin embargo, mediante el uso de un modelado de grano grueso, como el propuesto en este trabajo, es posible observar y analizar este tipo de procesos utilizando recursos computacionales relativamente modestos.

Para el sistema de AA el autoensamblaje se observó desde las etapas iniciales de la simulación, esto es, durante las etapas de equilibrio. Inicialmente, las moléculas de AA se colocaron de manera aleatoria uniformemente distribuidas en la caja de simulación y desde los primeros 20 ns se inició la formación

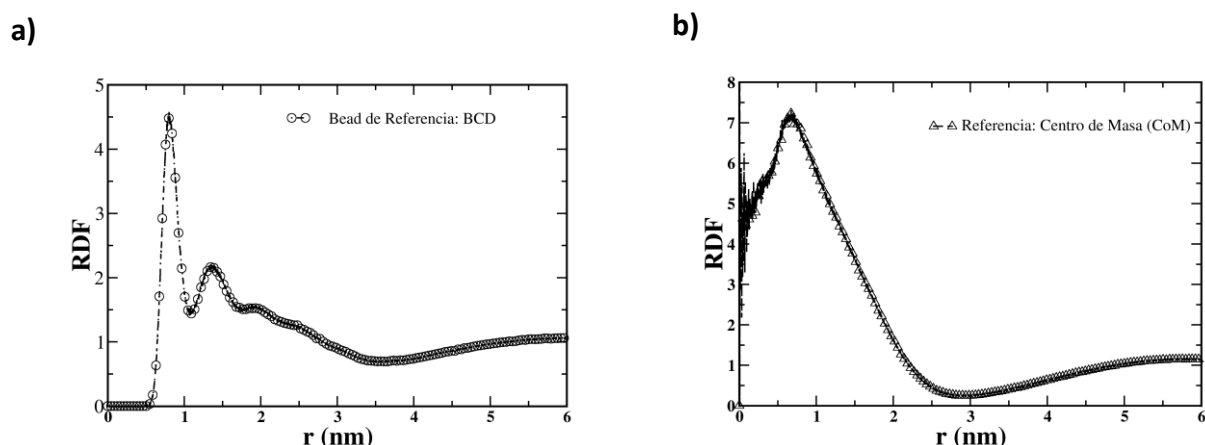
de micelas, evidenciada por la agrupación progresiva de las moléculas en estructuras esféricas que continuaron evolucionando.

El acomodo espacial de las partículas en la caja de simulación se monitoreó a través de la función de distribución radial (RDF por sus siglas en inglés). La RDF mide la probabilidad de encontrar una partícula a una cierta distancia dado que una partícula central está en el origen. Esta función se puede obtener utilizando las herramientas de análisis de GROMACS al promediar sobre todas las configuraciones de equilibrio.

La Figura 8 muestra la RDF que caracteriza el comportamiento del C-Tipo I (color rosa en Fig. 6) y del centro de masa de las moléculas de AA. La RDF de la Fig. 8a presenta las siguientes propiedades: a) debido al carácter repulsivo del potencial electrostático las partículas no sienten el efecto de esfera dura, esto es, nunca llegan a tocarse; esto se ve reflejado en los valores iniciales de la RDF que son igual a cero b) se tiene un primer pico, el de mayor altura, indicando que la primera capa de vecinos se encuentran a una distancia aproximada de 0.8 nm, mientras que los segundos vecinos están a una distancia 1.36 nm; c) el rápido decaimiento de la RDF a su valor de equilibrio nos indica que prácticamente las correlaciones entre los beads BCD únicamente se presentan entre beads que pertenecen al mismo agregado.

Para el caso de la RDF del centro de masa de los AA, Fig. 8b, se observa lo siguiente: a) la RDF tiene valores distintos a cero antes del primer pico, indicando que las moléculas de AA pueden interpenetrarse unas con otras; b) únicamente hay un pico principal a una distancia aproximada de 0.67 nm, indicando que las correlaciones entre las moléculas de AA sólo se presentan en aquellas que son parte de la misma estructura micelar; a distancias mayores se pierden rápidamente las correlaciones y la RDF adquiere su valor de gas-ideal, corroborando nuevamente que no hay correlaciones entre micelas; y c) el ancho del primer pico, a diferencia de la RDF de los beads BCD, es un indicativo que no hay una distancia característica entre los centro de masa de los AA.

Figura 8. Función de Distribución Radial del sistema de 500 moléculas de AA, tomando como referencia: a) el bead BCD (C-Tipo I) y b) el centro de masa de los AA.



CONCLUSIONES

Al utilizar un software de simulación, el usuario está limitado por las moléculas y parámetros previamente definidos en los campos de fuerza ya existentes. Si una molécula de interés no está presente por defecto pero, su estructura y parámetros son compatibles con el campo de fuerza seleccionado, entonces es posible construir la nueva molécula a partir de las definiciones ya existentes. En este trabajo presentamos el proceso para introducir la molécula de ácido araquidónico en el campo de grano grueso SIRAH empleando el paquete de DM GROMACS. Con el fin de mostrar la implementación y estabilidad del ácido araquidónico, se realizaron simulaciones de un sistema monocomponente, en el cual se observó un proceso de autoensamblaje que dio lugar a la formación de micelas. Se espera que este protocolo sirva como guía para otros usuarios que enfrenten una situación similar, que deseen construir la molécula de ácido araquidónico para estudios más sistemáticos, o que busquen emplearla en sistemas multicomponentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alder, B. J., & Wainwright, T. E. (1959). Studies in molecular dynamics. I. General method. *The Journal of Chemical Physics*, 31(2), 459–466. <https://doi.org/10.1063/1.173037>
- Barrera, E. E., Machado, M. R., & Pantano, S. (2019). Fat SIRAH: Coarse-grained phospholipids to explore membrane–protein dynamics. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 15(10), 5674–5688. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.9b00435>

- Darré, L., Machado, M. R., Brandner, A. F., González, H. C., Ferreira, S., & Pantano, S. (2015). SIRAH: A structurally unbiased coarse-grained force field for proteins with aqueous solvation and long-range electrostatics. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 11(2), 723–739.
<https://doi.org/10.1021/ct500747c>
- GROMACS Development Team. (2024). GROMACS: High-performance molecular dynamics.
<https://www.gromacs.org>
- Hanna, V. S., & Hafez, E. A. A. (2018). Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review. *Journal of Advanced Research*, 11, 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.03.005>
- Humphrey, W., Dalke, A., & Schulten, K. (1996). VMD: Visual Molecular Dynamics (versión 1.9.3) [Software]. University of Illinois at Urbana-Champaign.
<https://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>
- Ingólfsson, H. I., Lopez, C. A., Uusitalo, J. J., de Jong, D. H., Gopal, S. M., Periole, X., & Marrink, S. J. (2014). The power of coarse graining in biomolecular simulations. *WIREs Computational Molecular Science*, 4(3), 225–248. <https://doi.org/10.1002/wcms.1169>
- Karplus, M., & Lavery, R. (2014). Significance of molecular dynamics simulations for life sciences. *Israel Journal of Chemistry*, 54(8–9), 1042–1051. <https://doi.org/10.1002/ijch.201400074>
- Machado, M. R., & Pantano, S. (2016). SIRAH tools: Mapping, backmapping, and visualization of coarse-grained models. *Bioinformatics*, 32(10), 1568–1570.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw020>
- McCammon, J. A., Gelin, B. R., & Karplus, M. (1977). Dynamics of folded proteins. *Nature*, 267, 585–590. <https://doi.org/10.1038/267585a0>
- Monticelli, L., & Tieleman, D. P. (2013). Force fields for classical molecular dynamics. En L. Monticelli & E. Salonen (Eds.), *Biomolecular simulations: Methods and protocols* (pp. 197–213). Springer.
https://doi.org/10.1007/978-1-62703-017-5_8
- Páll, S., Zhmurov, A., Bauer, P., Abraham, M., Lundborg, M., Gray, A., Hess, B., & Lindahl, E. (2020). Heterogeneous parallelization and acceleration of molecular dynamics simulations in GROMACS. *The Journal of Chemical Physics*, 153(13), 134110.
<https://doi.org/10.1063/5.0023010>



- Rahman, A. (1964). Correlations in the motion of atoms in liquid argon. *Physical Review*, 136(3A), A405–A411. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.A405>
- Robert-Jiménez, L. (2023). Modelamiento y simulación molecular de grano grueso del mecanismo de auto agregación de la proteína Tau (Tesis de Maestría, Instituto Tecnológico Superior de Xalapa).
- Sammalkorpi, M., Karttunen, M., & Haataja, M. (2007). Structural properties of ionic detergent aggregates: A large-scale molecular dynamics study of sodium dodecyl sulfate. *The Journal of Physical Chemistry B*, 111(40), 11722–11733. <https://doi.org/10.1021/jp072587a>
- University of Queensland. (n.d.). *Automated Topology Builder and Repository (ATB)*. Recuperado el 18 de marzo de 2025 de <https://atb.uq.edu.au/>
- Wong-ekkabut, J., & Karttunen, M. (2016). The good, the bad and the user in soft matter simulations. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1858(10), 2529–2538. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.07.008>

