



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN

Análisis bioinformático de las proteínas de membrana alteradas por efecto del estrés oxidativo, producido por la malnutrición.

TESIS

Licenciatura en Nutrición

P R E S E N T A

P.L. Nutric. Daniel Alejandro Vargas Arce
No. cuenta: 214735

Bajo la Dirección de:
Dr. Luis Delgado Olivares
Profesor-Investigador
Instituto de Ciencias de la Salud.

Codirector:
Dr. Andrés Salas Casas
Profesor-Investigador
Instituto de Ciencias de la Salud

Codirectora:
Dra. Araceli Ortiz Polo
Profesor-Investigador
Instituto de Ciencias de la Salud



San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo. Noviembre/2017



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN

Análisis bioinformático de las proteínas de
membrana alteradas por efecto del estrés oxidativo,
producido por la malnutrición.

TESIS

Licenciatura en Nutrición

P R E S E N T A

P.L. Nutric. Daniel Alejandro Vargas Arce
No. cuenta: 214735

Bajo la Dirección de:

Dr. Luis Delgado Olivares
Profesor-Investigador

Instituto de Ciencias de la Salud.

Codirector:

Dr. Andrés Salas Casas
Profesor-Investigador

Instituto de Ciencias de la Salud

Codirectora:

Dra. Araceli Ortiz Polo
Profesor-Investigador

Instituto de Ciencias de la Salud



San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo. Noviembre/2017



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN**



De acuerdo con el artículo 134 del Reglamento de Control Escolar vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis titulada

"Análisis Bioinformático de las Proteínas de Membrana Alteradas por Efecto del Estrés Oxidativo, Producido por la Malnutrición".

Que para obtener el Título de Licenciado de Nutrición sustenta el Pasante

C. Daniel Alejandro Vargas Arce.

**ATENTAMENTE
Pachuca, Hidalgo, 03 de diciembre del 2017
"Amor, Orden y Progreso"**

PRESIDENTE:	DRA. ARACELI ORTIZ POLO
SECRETARIO:	DR. ANDRÉS SALAS CASAS
PRIMER VOCAL:	M.N.H. ZULI CALDERÓN RAMOS
SEGUNDO VOCAL:	DR. JOSÉ DE JESÚS MANRÍQUEZ TORRES
TERCER VOCAL:	DR. LUIS DELGADO OLIVARES
PRIMER SUPLENTE:	DRA. GUADALUPE LÓPEZ RODRÍGUEZ
SEGUNDO SUPLENTE:	M. EN C.B.M. MARTHA TERESA ACOSTA MEJÍA



J. Jesús Manríquez T.

UAEH
BIBLIOTECA

ÍNDICE

Abreviaturas.....	9
1. Resumen.....	17
2. Abstract.....	19
3. Marco Teórico.....	20
3.1 Malnutrición.....	20
3.2 Desnutrición, sobrepeso y obesidad.....	21
3.3 Estrés oxidativo y la malnutrición.....	22
3.4 Proteínas transportadoras de la membrana plasmática.....	27
3.5 Proteínas de membrana involucradas en la malnutrición.....	28
3.6 Bioinformática.....	30
3.6.1 Nutriepigenómica.....	32
4. Problema de Investigación.....	34
5. Justificación.....	35
6. Objetivos.....	36
6.1 Objetivo General.....	36
6.2 Objetivo Específico.....	36
7. Hipótesis.....	36
8. Diseño Metodológico.....	37
8.1 Proceso Bioinformático.....	37
8.2 Esquema metodológico.....	41
9. Resultados y Discusión.....	42
9.1 Análisis bioinformático de proteínas de membrana modificadas por la malnutrición y el estrés oxidativo.....	42
9.1.1 Proteína ABCA1.....	48
9.1.1.1 Proteoma teórico de ABCA1.....	49
9.1.1.2 Relación de la proteína ABCA1 con la desnutrición y el estrés oxidativo.....	51
9.1.1.3 Relación de la proteína ABCA1 con el sobrepeso/obesidad y el estrés oxidativo.....	52
9.1.1.4 Dominios de la proteína ABCA1 relacionados con la malnutrición y el estrés oxidativo.....	55
9.1.1.5 BLAST de ABCA1.....	58
9.1.2 Proteína ABCA2.....	60
9.1.2.1 Proteoma teórico de ABCA2.....	61

9.1.2.2 Relación de la proteína ABCA2 con el sobrepeso/obesidad y el estrés oxidativo.	62
9.1.2.3 Dominios de la proteína ABCA2 relacionados con la malnutrición y el estrés oxidativo.	63
9.1.2.4 Blast de ABCA2.	65
9.1.3 Proteína ABCA5.	66
9.1.3.1 Proteoma teórico de ABCA5.	67
9.1.3.2 Relación de la proteína ABCA5 con el sobrepeso/obesidad y el estrés oxidativo.	68
9.1.3.3 Dominios de la proteína ABCA5 relacionados con la malnutrición y el estrés oxidativo.	70
9.1.3.4 Blast de ABCA5.	73
9.1.4 Proteína ABCA7.	74
9.1.4.1 Proteoma teórico de ABCA7.	75
9.1.4.2 Relación de la proteína ABCA7 con el sobrepeso/obesidad y el estrés oxidativo.	76
9.1.4.3 Dominios de la proteína ABCA7 relacionados con la malnutrición y el estrés oxidativo.	79
9.1.4.4 Blast de ABCA7.	81
9.1.5 Proteína ABCC2.	82
9.1.5.1 Proteoma teórico de ABCC2.	83
9.1.5.2 Relación de la proteína ABCC2, ABCC3 y ABCC4 con la desnutrición y el estrés oxidativo.	84
9.1.5.3 Relación de la proteína ABCC2, ABCC3 y ABCC4 con el sobrepeso / obesidad y el estrés oxidativo.	87
9.1.5.4 Dominios de la proteína ABCC2 relacionados con la malnutrición y el estrés oxidativo.	90
9.1.5.5 Blast de ABCC2.	92
9.1.6 Proteína ABCC3.	94
9.1.6.1 Proteoma teórico de ABCC3.	95
9.1.6.2 Dominios de la proteína ABCC3 relacionados con la malnutrición y el estrés oxidativo.	96
9.1.6.3 Blast de ABCC3.	98
9.1.7 Proteína ABCC4.	99
9.1.7.1 Proteoma teórico de ABCC4.	100
9.1.7.2 Dominios de la proteína ABCC4 relacionados con la malnutrición y el estrés oxidativo.	102

9.1.7.3 Blast de ABCC4.....	103
9.1.8 Proteína GLUT1.....	104
9.1.8.1 Proteoma teórico de GLUT1.....	105
9.1.8.2 Relación de la proteína GLUT1 y GLUT4 con la desnutrición y el estrés oxidativo.....	106
9.1.8.3 Relación de la proteína GLUT1 y GLUT4 con el sobrepeso /obesidad y el estrés oxidativo.....	114
9.1.8.4 Dominios de la proteína GLUT1 relacionados con la malnutrición y el estrés oxidativo.....	122
9.1.8.5 Blast de GLUT1.....	124
9.1.9 Proteína GLUT4.....	126
9.1.9.1 Proteoma teórico de GLUT4.....	127
9.1.9.2 Dominios de la proteína GLUT4 relacionados con la malnutrición y el estrés oxidativo.....	129
9.1.9.3 Blast de GLUT4.....	130
9.2 Efecto de la malnutrición sobre la función y regluación de las proteínas de membrana modificadas por el estrés oxidativo.....	132
9.3 Efectos de la malnutrición en el organismo.....	145
10. Conclusión.....	168
11. Referencias Bibliográficas.....	175
ANEXO 1. Bases de datos y Herramientas.....	191
ANEXO 2. Secuencias de nucleótidos y aa de los genes y proteínas involucradas en la malnutrición (NCBI, 2016).....	194
ANEXO 3.Topología (NCBI, 2016).....	218

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Proteínas involucradas metabólicamente en la malnutrición.....	28
Tabla 2. Genes y sus proteínas implicadas en la malnutrición.	36
Tabla 3. Composición de Aminoácidos de ABCA1.	49
Tabla 4. Composición Atómica de ABCA1.....	49
Tabla 5. Dominios presentes en la proteína ABCA1.	56
Tabla 6. BLAST ABCA1.....	59
Tabla 7. Composición de Aminoácidos de ABCA2.	60
Tabla 8. Composición Atómica de ABCA2.....	61
Tabla 9. Dominios presentes en la proteína ABCA2.	64
Tabla 10. BLAST ABCA2.....	65
Tabla 11. Composición de Aminoácidos de ABCA5.	66
Tabla 12. Composición Atómica de ABCA5.....	67
Tabla 13. Dominios presentes en la proteína ABCA5.	71
Tabla 14. BLAST ABCA5.....	73
Tabla 15. Composición de Aminoácidos de ABCA7.....	67
Tabla 16. Composición Atómica de ABCA7.....	75
Tabla 17. Dominios presentes en la proteína ABCA7.	80
Tabla 18. BLAST ABCA7.....	81
Tabla 19. Composición de Aminoácidos de ABCC2.	82
Tabla 20. Composición Atómica de ABCC2.....	83
Tabla 21. Dominios presentes en la proteína ABCC2.	91
Tabla 22. BLAST ABCC2.....	93
Tabla 23. Composición de Aminoácidos de ABCC3.	94
Tabla 24. Composición Atómica de ABCC3.....	95
Tabla 25. Dominios presentes en la proteína ABCC3.	97
Tabla 26. BLAST ABCC3.....	98
Tabla 27. Composición de Aminoácidos de ABCC4.	100
Tabla 28. Composición Atómica de ABCC4.....	100
Tabla 29. Dominios presentes en la proteína ABCC4.	102
Tabla 30. BLAST ABCC4.....	103
Tabla 31. Composición de Aminoácidos de SLC2A1.....	105
Tabla 32. Composición Atómica de SLC2A1.	105
Tabla 33. Dominios presentes en la proteína SLC2A1.....	123

Tabla 34. BLAST SLC2A1.	125
Tabla 35. Composición de Aminoácidos de SLC2A4.	126
Tabla 36. Composición Atómica de SLC2A4.	127
Tabla 37. Dominios presentes en la proteína SLC2A4.	130
Tabla 38. BLAST SLC2A4.	131
Tabla 39. Efecto de la desnutrición sobre la actividad de las proteínas de membrana.	132
Tabla 40. Efecto del sobrepeso/obesidad sobre la actividad de las proteínas de membrana.	136

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Proteoma Teórico ABCA1.....	50
Figura 2. Topología ABCA1.....	56
Figura 3. BLAST ABCA1.....	59
Figura 4. Proteoma teórico ABCA2.....	62
Figura 5. Topología ABCA2.....	64
Figura 6. BLAST ABCA2.....	66
Figura 7. Proteoma teórico ABCA5.....	68
Figura 8. Topología ABCA5.....	71
Figura 9. BLAST ABCA5.....	74
Figura 10. Proteoma Teórico ABCA7.....	76
Figura 11. Topología ABCA7.....	80
Figura 12. BLAST ABCA7.....	82
Figura 13. Proteoma Teórico ABCC2.....	84
Figura 14. Topología ABCC2.....	90
Figura 15. BLAST ABCC2.....	93
Figura 16. Proteoma Teórico ABCC3.....	95
Figura 17. Topología ABCC3.....	97
Figura 18. BLAST ABCC3.....	99
Figura 19. Proteoma Teórico ABCC4.....	101
Figura 20. Topología ABCC4.....	102
Figura 21. BLAST ABCC4.....	104
Figura 22. Proteoma Teórico SLC2A1.....	106
Figura 23. Topología SLC2A1.....	122
Figura 24. BLAST SLC2A1.....	125
Figura 25. Proteoma Teórico SLC2A4.....	128
Figura 26. Topología SLC2A4.....	130
Figura 27. BLAST SLC2A4.....	131
Figura 28. Diagrama de Venn de Desnutrición.....	146
Figura 29. Diagrama de Venn de Sobrepeso/Obesidad.....	147
Figura 30. Ruta metabólica normal de las proteínas ABCA.....	148
Figura 31. Ruta metabólica afectada por la desnutrición, de las proteínas ABCA.....	150
Figura 32. Ruta metabólica afectada por el sobrepeso/obesidad de las proteínas ABCA.....	152

Figura 33. Ruta metabólica normal de las proteínas ABCC.	155
Figura 34. Ruta metabólica afectada por la desnutrición, de las proteínas ABCC.	157
Figura 35. Ruta metabólica afectada por el sobrepeso/obesidad de las proteínas ABCC.	159
Figura 36. Ruta metabólica normal de las proteínas SLC2A.	161
Figura 37. Ruta metabólica afectada por la desnutrición, de las proteínas SLC2A.	163
Figura 38. Ruta metabólica afectada por el sobrepeso/obesidad de las proteínas SLC2A.	165

Abreviaturas

4HNE: 4- hidroxynonenal.

α -sin: alfa sinucleína.

A1R: Receptor de adenosina subtipo 1.

A2R: Receptor de adenosina subtipo 2.

aa: Aminoácidos.

A β : Amiloide beta.

A β PP: Proteína precursora de amiloide beta.

ABC: Familia transportadora de membrana dependiente de ATP ó Familia ABC.

ABCF1: Proteína transportadora de membrana dependiente de ATP subfamilia F, miembro 1.

ABCF2: Proteína transportadora de membrana dependiente de ATP subfamilia F, miembro 2.

ABCG1: Proteína transportadora de membrana dependiente de ATP subfamilia G, miembro 1.

ACC: Carboxilasa coenzima A.

ADME: Absorción, distribución, metabolismo y excreción.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AG: Ácidos grasos.

AGE: Productos finales de glicación avanzada.

AGL: Ácidos grasos libres.

AKT: Proteína quinasa B.

ALB: Albúmina Sérica.

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico.

AMPK: Proteína quinasa activada.

ANGII: Angiotensina II.

APP: Proteína precursora amiloide.

APOA1: Apolipoproteína A-1.

APOE: Apolipoproteína E.

APEX: Proteína reguladora redox.

ARE: Elemento de respuesta antioxidante.

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero.

ARNT: Receptor translocador nuclear de aril hidrocarbano.

AS160: Substrato de Akt de 160 kDa.

AT1R: Receptor tipo 1 de ANGII.

ATP: Adenosín trifosfato.

ATP1A1: Transportador de Sodio/potasio-ATPasa subunidad alfa-1.

ATP12A: Transportador de Potasio-ATPasa cadena alfa-2.

ATP1A3: Transportador de Sodio/potasio-ATPasa subunidad alfa-3.

ATP1A4: Transportador de Sodio/potasio-ATPasa subunidad alfa-4.

AZT: Azidotimidina.

BACE1: Enzima 1 del sitio beta de la escisión de la proteína precursora amiloide.

BAX: Proapoptóticos.

BCL2: Linfoma celular B.

BHE: Barrera hematoencefálica.

CAR: Receptor de androstano consecutivo.

CAT: Catalasa.

CCL2: Ligando de quimioquinas 2.

CD36: Receptor scavenger clase b tipo 3.

CEPT: Proteína transportadora de ésteres de colesterol.

CK: Ciclo de Krebs.

CMLV: Células del musculo liso vascular.

Cit: Citoplasma.

CoA: Coenzima A.

Col: Colesterol.

CPT1: Carnitina palmitoiltransferasa I.

CREB: Proteína de unión.

CT: Colesterol total.

Da: Dalton.

DAG: Dieta alta en grasas.

DARE: Degradación de la proteína asociada al RE.

DBSP: Dibromsulftalina.

Def: Deficiencia.

DIO: Obesos inducidos por dieta.

DME: Enzimas metabolizadoras de fármacos.

DMPS: Ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico.

DNMT1: ADN citosina-5-metiltransferasa 1.

DNMT3A: ADN citosina-5-metiltransferasa 3A.

DNMT3B: ADN citosina-5-metiltransferasa 3B.

DT1: Diabetes tipo 1.

DT2: Diabetes tipo 2.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

ECV: Enfermedad Cardiovascular.

Edo: Estado.

ELF2 α : Factor de iniciación eucariota 2 α .

ELP6: Complejo de elongación acetiltransferasa subunidad 6.

EO: Estrés oxidativo.

EP: Enfermedad de Parkinson.

ERE: Estrés del retículo endoplasmático.

ERK: Quinasa extracelular regulada.

Enf: Enfermedad.

ENPP1: Ectonucleotido pyrofosfatasa/fosfodiesterasa 1.

eNOS: Óxido nítrico sintasa endotelial.

FABP6: Proteína de unión de ácidos grasos 6.

FE65: Unión de la proteína precursora β amiloide, familia B miembro 1.

FOXO1: Proteína forkhead O1.

FXR: Factor X farnesoide.

GAP: Proteína activadora de GTPasa.

GDP: Guanosín difosfato.

GEF: Nucleótidos de guanina.

GIPC1: Proteína que regula la expresión y el tráfico del receptor de la superficie celular.

GMPc: Guanosín monofosfato cíclico.

GNA: Nucleótidos guanina-alfa.

Gravy: Promedio general de hidropaticidad (por sus siglas en ingles).

GS: Glicógeno sintetasa.

GSIS: Secreción de insulina inducida por glucosa.

GSH: Glutación.

GSK: Glicogeno sintasa quinasa.

GTP: Guanosín trifosfato.

HCO: Hidratos de carbono.

HIF1A: Factor inducible de hipoxia 1, subunidad alfa.

HNF4A: Factor nuclear de hepatocitos 4-alfa.

H₂O₂: Peróxido de hidrógeno.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

HK: Hexoquinasa.

HMGCS1: 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintasa 1.

HOMA-IR: Índice de resistencia a la insulina HOMA.

HRE: Respuesta a la hipoxia.

HTA: Hipertensión arterial.

IDL: Lipoproteína de densidad Intermedia.

IKK β : inhibidor de la κ B quinasa.

IL-1: Interleucina 1.

IL-6: Interleucina 6.

IMC: Índice de masa corporal.

IR: Receptor de insulina.

IR β : Receptor de insulina beta.

IRS-1: Substrato de receptor de insulina -1.

IRS-2: Substrato de receptor de insulina -2.

JNK: Quinasas c-Jun N-termina.

Km: Constante de Michaelis–Menten.

Lip: Lípidos.

LCAT: Transferasas de grupos asilo desde lecitina a colesterol.

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

LDLox: Lipoproteína de baja densidad oxidada.

LDLr: Receptor de lipoproteína de baja densidad.

LNPEP: Leucil/Cistinil Aminopeptidasa.

LOX-1: Lipoproteínas de baja densidad oxidadas receptor 1 Lecitin-type oxidized LDL receptor 1.

LPS: Lipopolisacárido.

LRP1: Receptor relacionado con la lipoproteína de baja densidad, proteína 1.

LXR: Receptor del hígado X.

LXR β : Receptor hepático X beta.

MAP2K6: Proteína quinasa activada por mitógeno-quinasa 6.

MDA: Malondialdehído.

Min: Minerales.

MRP2: Proteína de resistencia a múltiples fármacos 2.

MRPs: Proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos.

MRPS7: Proteína ribosomal mitocondrial S7.

MOS: Microorganismos.

MYOIC: Miosina IC.

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido.

NF- κ B: Factor nuclear κ B.

NOX-2: Núcleo catalítico de la NADPH oxidasa.

NR1i2: Receptor nuclear, subfamilia 1, grupo 1, miembro 2, isoforma CRA_b.

NRF2: Factor nuclear 2 relacionado con el eritroide 2.

NT5E: Endonucleotido 5 nucleotidasa.

O₂⁻: Anión superóxido.

OH•: Radical hidroxilo.

ON: Óxido nítrico.

Organ: Organelo.

P38MAPK: Proteína quinasa activada por mitogeno P38.

P53: Proteína supresora de tumores.

pAKT: Fosforilación de la proteína quinasa B.

pAMPK: Fosforilación de la proteína quinasa activada.

(PAI)-1: Inhibidor del activador del plasminógeno.

PERK: Proteína transmembranal quinasa de la familia PKA, proteína quinasa R-Like. quinasa del retículo endoplasmático.

p-ERK: Quinasa extracelular endotelial fosforilada.

PDE: Nucleotido cíclico fosfotiesterasa.

PDX1: proteína homeobox 1 pancreática y duodenal.

PGC1 α : Proteína 1 α coactivadora del receptor activado por el proliferador de peroxisomas.

PGE1: Prostaglandina E1.

PGE2: Prostaglandina E2.

PI: Punto isoelectrico teórico.

PI3K: Fosfoinositol 3-quinasas.

PK: Piruvato quinasa.

PKC: Proteína quinasa c.

PLTP: Proteína de transferencia de fosfolípidos.

PPAR α : Receptor activado por proliferador de peroxisoma alfa.

PTEN: Tensina homologa y fosfatasa.

PTP1B: Proteína fosfotirosil fosfatasa.

pTyr-IRS1: Tirosina fosforilada del substrato de receptor de insulina -1.

PXR: Factor pregnane X.

R: Respuesta.

RAGE: Productos finales solubles de glicación avanzada (por sus siglas en ingles).

RAS: Sistema renina-angiotensina.

RE: Retículo endoplasmático.

Redox: Reducción-oxidación.

Reten: Retención.

RDX: Radixin.

RI: Resistencia a la insulina.

RL: Radicales libres.

ROS: Especies reactivas de oxígeno (por sus siglas en ingles).

RXR: Receptor retinoide X.

SERBP: Inhibidor del activador del plasminogeno 1 proteína unida al ARN.

SIRT1: Sirtuina 1.

SLC: Portador de soluto.

SLC1A: Transportador de solutos, familia 10.

SLC22A6: Transportador de solutos, Familia 22 miembro 6.

SLC22A8: Transportador de solutos, Familia 22 miembro 8.

SLC9A3R1: Transportador de solutos, familia 9, isoforma A3, Factor regulador 1.

sLRP1: Niveles circulables de la proteína soluble del receptor relacionado con la lipoproteína de baja densidad, proteína 1.

SM: Síndrome metabólico.

SOD: Superóxido dismutasa.

SLCO1B1: Transportador de soluto de aniones organicos, miembro 1B1.

SLCO1B3: Transportador de soluto de aniones organicos, miembro 1B3.

SNC: Sistema nervioso central.

SNAP25: Proteína asociada a sinaptosomas de 25 kDa.

SPT: Serina palmitoiltransferasa.

SPTLC1: Serina palmitoiltransferasa 1.

SR-B1: Receptor scavenger clase B, tipo 1.

SREBP2: Proteína de Unión a los Elementos Reguladores de Esteroles 2.

TAS: Estatus de antioxidantes totales (por sus siglas en ingles).

TBC1D4: Dominio TBC familia 1 miembro 4.

TG: Trigliceridos.

TLR: Receptor toll-like.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

TRC: Transporte reverso de colesterol.

UBC: Ubiquitina.

UDP: Uridina difosfato.

UGT: Glucuronosiltransferasa.

UPC: Proteínas de desacoplamiento.

UPR: Respuesta de proteína desplegada.

VAMP: Proteína de membrana asociada a vesículas.

VEC: Células endoteliales vasculares.

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

Vit: Vitaminas.

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad.

1. Resumen

La malnutrición, está asociada con un alto riesgo de mortalidad debido a su relación con alteraciones metabólicas graves; a pesar de su prevalencia generalizada, aún no se comprenden a profundidad los procesos fisiopatológicos de ésta. La presente tesis, tuvo como objetivo, realizar un análisis de las proteínas de membrana celular (ATPasas) afectadas por el estrés oxidativo (EO) y la malnutrición mediante un estudio bioinformático, para entender la fisiopatología de la desnutrición y la obesidad. Se realizó una revisión narrativa, donde bases de datos, programas y herramientas bioinformáticas, como NCBI, ExpASy, UniProtKB2, GeneCards, GHR, TranslateTool, SMART, ProtParam, STRING, proteinBLAST, al igual que una extensa revisión bibliográfica, dieron a conocer las secuencias de nucleótidos y aminoácidos, de las proteínas estudiadas, siendo clave en obtener las propiedades físico-químicas y los análisis topológicos de cada proteína, la localización de su gen codificante en el cromosoma, tamaño y masa molecular, estructura y función, permitiendo realizar un proteoma teórico, dando a conocer las interacciones de cada proteína con otras y sus funciones; y mediante BLAST, se encontraron regiones con alto porcentaje de similitud y homología entre secuencias de diferentes organismos. Los resultados muestran que las superfamilias ABC y SLC se ven involucradas en este proceso, dando origen a la recopilación de información enfocada a los efectos de la malnutrición sobre la función y regulación de estas proteínas modificadas por el EO; diagramas de Venn donde el punto clave, la malnutrición, demuestra los daños causados en el organismo, a diferentes niveles, así como las rutas metabólicas hipotéticas, que comparan y analizan las alteraciones metabólicas de las proteínas de membrana en la malnutrición. En conclusión, éste es un problema que puede manifestarse en diversas fases de la vida, donde el EO causa daño significativo en proteínas transportadoras de membrana, en diversos órganos, durante el desarrollo y evolución de este problema nutricional. Esto suele deberse al efecto de la malnutrición intrauterina, lo cual representa estados de estrés embrionario, resultado de la programación fetal, incrementando el riesgo de desarrollar enfermedades en el SNC, cardiovasculares y metabólicas en la edad adulta. Por consiguiente, estas proteínas son críticas para el desarrollo, funcionamiento celular y nutricional del individuo.

Palabras Clave: Desnutrición, obesidad, estrés oxidativo, proteínas de membrana, malnutrición, bioinformática.

2. Abstract

Malnutrition is associated with a high risk of mortality due to severe metabolic disturbances relation; despite its generalized prevalence is not yet understood in depth the pathophysiological processes of it. This thesis, aimed to perform an analysis of cell membrane proteins (ATPases), affected by oxidative stress (EO) and malnutrition through a bioinformatic study, to understand the pathophysiology of malnourishment and obesity. A narrative review was made, where databases, programs and bioinformatics tools, such as NCBI, ExPASy, UniProtKB2, GeneCards, GHR, TranslateTool, SMART, ProtParam, STRING, proteinBLAST, as well as an extensive literature review, revealed the nucleotide and amino acid sequences of the proteins studied, being key in obtaining the physico-chemical properties and topological analysis of each protein, the location of its coding gene in the chromosome, size and molecular mass, structure and function, allowing a theoretical proteome, making known the interactions of each protein with others and their functions; using BLAST, regions with a high percentage of similarity and homology were found between sequences of different organisms. The results show that the ABC and SLC superfamilies are involved in this process, giving rise to the compilation of information focused on the effects of malnutrition on the function and regulation of these proteins modified by the EO; venn diagrams where the key point, malnutrition, shows the damage caused in the organism, at different levels, as well as hypothetical metabolic pathways, which compare and analyze the metabolic alterations of membrane proteins in malnutrition. In conclusion, this is a problem that can manifest itself in different phases of life, where EO causes significant damage in membrane transport proteins, in various organs, during the development and evolution of this nutritional problem. This is usually due to the effect of intrauterine malnutrition, which represents embryonic stress states, resulting from fetal programming, increasing the risk of developing CNS, cardiovascular and metabolic diseases in adulthood. Therefore, these proteins are critical for the development, cellular and nutritional functioning of the individual.

Keywords: Malnourishment, obesity, oxidative stress, membrane proteins, malnutrition, bioinformatics.

3. Marco Teórico

3.1 Malnutrición

La Sociedad Europea para la Nutrición Clínica y el Metabolismo (ESPEN por sus siglas en inglés) define a la malnutrición como: un estado de nutrición en el cual una deficiencia o exceso de energía, proteínas y otros nutrientes causan efectos adversos, con implicaciones clínicas, en la forma o en la función de un tejido o del organismo en su totalidad (Lochs et al., 2006), lo cual incluye a la desnutrición y a la obesidad.

En general, la malnutrición es un problema que puede desarrollarse en diversas fases de la vida en cualquier tipo de población y estrato social, no obstante, existe un mayor riesgo asociado con la pobreza (Fernald y Neufeld, 2007; OMS, 2016). La obesidad y la desnutrición pueden coexistir definiéndose como una “Doble carga de malnutrición” y puede presentarse a nivel individual (en tiempos diferentes), dando como ejemplo un adulto con sobrepeso que en su infancia tuvo desnutrición; a nivel del hogar, cuando una madre tiene sobrepeso y su hijo presenta desnutrición y a nivel poblacional, donde hay una prevalencia de desnutrición y sobrepeso en una misma comunidad (OMS, 2016). En particular, esto es debido al importante papel de la nutrición durante el desarrollo uterino de los tejidos fetales. Tanto la obesidad como la desnutrición intrauterina, representan estados de estrés para el embrión, resultando en un ajuste metabólico, que le permite sobrevivir conocido como programación fetal, la cual aumenta el riesgo de desarrollar varias enfermedades en la edad adulta como cardiovasculares y metabólicas (Saad et al., 2016; Gonzalez et al., 2016). Datos epidemiológicos, implican al estrés oxidativo (EO) producido durante el desarrollo embrionario como un vínculo importante entre la programación fetal y el inicio de enfermedades como la diabetes en la etapa adulta (Peuchant et al., 2004); esto demuestra que existe una fuerte correlación entre los niveles de EO maternos y fetales, lo cual sugiere que el estado oxidativo materno puede ser transferido al feto (Saad et al., 2016), aumentando la tasa de morbilidad y mortalidad perinatal (Gonzalez et al., 2016).

3.2 Desnutrición, sobrepeso y obesidad.

Para poder comprender con mayor detalle la malnutrición, es preciso comprender los conceptos de desnutrición, sobrepeso y obesidad.

La desnutrición, se define como la ingesta o absorción de energía o proteína deficiente, acompañada de la disminución de múltiples micronutrientes y/o minerales, dando lugar a síndromes con deficiencias específicas (Lochs et al., 2006). Este estado, puede ser debido a un fallo del suministro de alimentos o de asimilación de los nutrientes debido a una patología y se caracteriza por la pérdida de peso y cambios en la composición corporal, que incluyen la pérdida de grasa, masa magra (proporcionalmente mayor en la enfermedad en comparación con solo la inanición) y un aumento relativo en el volumen del fluido extracelular (DOF, 1999, Lochs et al., 2006; OMS, 2016).

Por otro lado, el sobrepeso y la obesidad se caracterizan por la acumulación anormal y excesiva de grasa corporal. Ambas, se acompañan de alteraciones metabólicas que incrementan el riesgo para desarrollar comorbilidades tales como: hipertensión arterial, diabetes tipo 2 (DT2), enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, así como algunas neoplasias en mama, endometrio, colon y próstata, entre otras (DOF, 2010).

De acuerdo a la Secretaría de Salud en la Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2010, para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad, se definen como:

Sobrepeso: Se caracteriza por la existencia de un IMC igual o mayor a 25 kg/m² y menor a 29.9 kg/m² y en las personas adultas de estatura baja, igual o mayor a 23 kg/m² y menor a 25 kg/m².

Obesidad: Se caracteriza por el exceso de tejido adiposo en el organismo, la cual se determina cuando en las personas adultas existe un IMC igual o mayor a 30 kg/m² y en las personas adultas de estatura baja igual o mayor a 25 kg/m².

Tanto la desnutrición como el sobrepeso y la obesidad, producen un desequilibrio en el organismo teniendo efectos negativos en el desarrollo cognositivo y motor, la inmunidad y la incidencia de enfermedades crónico degenerativas resultando en procesos inflamatorios crónicos relacionados con la producción de radicales libres que conducen al desarrollo de un desbalance del estado redox de la célula generando EO (Salazar et al., 2014; Shamaha et al., 2015).

3.3 Estrés oxidativo y la malnutrición

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) tales como el anión superóxido (O_2^-), radical hidroxilo (OH^\bullet), oxígeno singlete, peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y los radicales libres (RL), se generan como resultado de procesos metabólicos normales de la célula, incluyendo el desacoplamiento de la cadena de transporte de electrones en la mitocondria y la oxidación en exceso de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) por la NADPH oxidasa (Grimsrud et al., 2007). El EO se produce debido a un desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes endógenos y a una sobreproducción de ROS y RL (Badajatia et al., 2010). Aunque la función precisa del EO en mecanismos de la enfermedad no se conoce completamente, se sabe que las ROS son altamente reactivas con las proteínas, carbohidratos, lípidos y el ADN causando una peroxidación lipídica lo cual hace frágiles a las membranas de la célula causando mutaciones, daños en la estructura y función de las proteínas (Grimsrud et al., 2007). Los RL oxidan principalmente a los aa prolina, arginina y lisina, que constituyen a las proteínas, produciendo diversas modificaciones tales como: la formación de grupos carbonilo, la asociación de fragmentos proteicos por entrecruzamientos de enlaces disulfuro, el rompimiento de enlaces peptídicos, la pérdida de la afinidad por los metales y el incremento en la hidrofobicidad, ocasionando que las proteínas sufran cambios en su estructura, actividad y función (en su actividad hormonal y enzimática, así como en el transporte de iones además de una mayor sensibilidad a la degradación proteolítica) (Roche y Romero, 1994; Díaz-Acosta y Membrillo-Hernandez, 2006).

Se ha reportado, que la obesidad puede inducir EO en los adipocitos a través de la producción excesiva de ROS a partir de diferentes fuentes tales como la cadena respiratoria mitocondrial y NADPH oxidasa, en respuesta a una dieta alta en grasas (DAG). Este evento lleva al desarrollo de resistencia a la insulina (RI) y síndrome metabólico (SM), desregulando a la adipocina y a una liberación de citoquinas proinflamatorias (Rigoulet et al., 2011).

La RI se caracteriza por una capacidad disminuida de ésta hormona para llevar a cabo sus funciones fisiológicas normales. Suele preceder a situaciones patológicas como la desnutrición, el sobrepeso o la obesidad, la DT2 o el SM.

En cuanto a la desnutrición, los eventos que desarrollan la RI, son debido a situaciones como el ayuno y al estrés metabólico donde existen cambios metabólicos, manifestándose en un aumento del metabolismo basal en situaciones catabólicas (traumatismo, sepsis), debido al aumento de citoquinas inflamatorias, catecolaminas, cortisol y glucagón (Burgos, 2013). La RI puede desarrollarse por alguna anomalía en la cascada de señalización de insulina o por otros factores que de alguna forma son capaces de interferir o modificar alguna de las moléculas implicadas en esta vía. Estos factores pueden ser marcadores de tipo inflamatorio como las citoquinas proinflamatorias o por la vía de señalización mediada por el factor nuclear κ B (NF- κ B).

También la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo asociadas a la obesidad pueden causar la activación de distintas respuestas celulares entre las que se incluyen el EO, el estrés de retículo endoplasmático (ERE) y la inflamación. En relación a la inflamación se ha descrito que la expansión del tejido adiposo no solo aumenta el grado de infiltración de macrófagos del tejido adiposo, sino que además, provoca un cambio en la polarización de los macrófagos que pasarían de ser de tipo M2, con un perfil secretor antiinflamatorio, a tipo M1, con un perfil secretor proinflamatorio y su transformación en células espumosas (Ros & Medina, 2011).

Se ha encontrado que la NADPH oxidasa, la cual se encuentra distribuida entre el citoplasma y la membrana plasmática y es una de las fuentes endógenas más importantes de ROS en el organismo se sobreexpresa en niños obesos e hipercolesterolémicos, aumentando el EO y provocando la reducción de la dilatación del flujo arterial lo cual indica una condición de disfunción endotelial. Además, el aumento del EO en personas obesas disminuye la producción de adiponectina, una adipocina que inhabilita al inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)-1, interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). El aumento de adipocitos inducidos por el TNF- α y PAI-1 son los responsables de un estado protrombótico que promueve la aterosclerosis y la RI en personas obesas (García et al., 2001; Ros & Medina, 2011).

La hiperglucemia, la cual también es generada en personas obesas, crea un aumento de glucosa plasmática covalente unida a grupos amino libres de proteína mediante un proceso no enzimático conocido como glicación. Ésta hiperglucemia, aumenta el EO en las células generando productos finales de glicación avanzada (AGE) que contribuyen a la inflamación y bajos niveles de adiponectina bajo la presencia de un déficit de receptores de productos finales solubles de glicación avanzada (RAGEs) (Magrone y Jirillo, 2015). Los AGE son compuestos heterogéneos y forman enlaces cruzados, los cuales se acumulan en las proteínas causando en última instancia una pérdida de su integridad estructural, daño celular (membrana plasmática) o tisular excesivo. Por lo cual en enfermedades como la DT2, se observa una mayor glicación de las proteínas plasmáticas y su asociación con la fragilidad de los eritrocitos y el estado antioxidante.

Los eritrocitos, los cuales tienen una vida media de 120 días, son las células predominantes en la sangre y continuamente están expuestas a la glucosa presente en ella, siendo más propensos a la glicación afectando a sus proteínas de membrana provocando un nivel aumentado de hemoglobina glicosilada (HbA1c), incrementando la fragilidad del eritrocito, lo cual esta asociado a una disminución del estado antioxidante (Tupe et al., 2014; Hatanaka et al., 2015).

La fructosamina, que es un producto final de la glicación temprana, experimenta reacciones complejas tales como condensación, oxidación y formación de otros aductos de la glicación como carbonilación de proteínas y acumulación de amiloide beta (A β) (Calabrese et al., 2007). La carbonilación de proteínas se genera de tres formas diferentes: 1) por oxidación directa de aa tales como lisina, arginina, prolina y treonina; 2) por escisión oxidativa de proteínas; 3) por vía de α -amidación o por oxidación de cadenas laterales de glutamilo; la acumulación de estos aductos crean en consecuencia oxidación de proteínas. Tanto el aumento de los RL, el nivel de glicación no enzimática como la producción de AGE generan carbonilos más reactivos y causan consecuencias patológicas tales como cambios conformacionales en las proteínas, formación de agregados globulares amiloides y daño oxidativo en las células y los tejidos. Estos cambios fisiológicos y patológicos en las proteínas plasmáticas y el aumento de marcadores de glicación plasmática, disminuyen los niveles de antioxidantes en las células (Adeshara et al., 2017).

En otros estudios se ha demostrado que durante la desnutrición, hay una excesiva producción de ROS, donde además se produce el malondialdehído (MDA), un producto de la peroxidación lipídica, el cual se genera en grandes cantidades siendo una posible consecuencia, de una apoptosis acelerada la cual puede contribuir a la fisiopatología de la desnutrición (Ghone et al., 2013; Tufts et al., 2015). A parte de todos los niveles elevados de marcadores inflamatorios ya mencionados en la desnutrición, se incluye el TNF- α , el cual aumenta el desarrollo del hígado graso, fuga de membrana capilar y edema (Tufts et al., 2015). Otra causa del incremento del EO, es la deficiencia de metales traza, selenio y zinc, los cuales juegan un papel importante, ya que son críticos para el funcionamiento de metaloenzimas, incluyendo Zn-superóxido dismutasa (SOD), que forma una parte integral del sistema de defensa antioxidante, la cual es la primera línea de defensa contra los RL y ROS, siendo fundamental para mantener la salud del organismo (Ghone et al., 2013).

Esta alteración y deficiencia de antioxidantes puede conllevar alteraciones en las proteínas funcionales del organismo, ya mencionado anteriormente, donde estas

macromoléculas necesitan adquirir estructuras tridimensionales específicas para su función. Dentro de las células, se encuentra el retículo endoplásmico (RE), el cual es un organelo unido a la membrana que se especializa en la maduración plegable y postraducciona de casi todas las proteínas de membrana. El RE juega un papel importante en la biosíntesis de lípidos, la desintoxicación, el metabolismo energético, así como la homeostasis del Ca^{2+} intracelular y el equilibrio de reducción-oxidación (redox). El paso más propenso a errores en la expresión de proteínas, es en su plegamiento y maduración en el RE, por lo cual éstas están sujetas a un "control de calidad", que garantiza que sólo las proteínas plegadas y modificadas salgan del RE y se transporten a otros organelos/vesículas intracelulares y a la membrana plasmática. El plegamiento de proteínas es altamente sensible a estímulos extracelulares y cambios en la homeostasis intracelular, incluyendo la concentración de Ca^{2+} , glicosilación, almacenes de energía, estado redox, estrés metabólico e inflamatorio (malnutrición), aumento de la traducción de ARNm asociada al RE y expresión de proteínas propensas al mal plegamiento (Siyan & Kaufman, 2012).

La acumulación de proteínas desplegadas y mal plegadas en el lumen del RE, es una condición llamada estrés del retículo endoplasmático (ERE); éste activa la respuesta de la proteína desplegada (UPR) para resolver este defecto de plegamiento, mejorando la capacidad del RE para el plegamiento y la modificación de las proteínas, además de atenuar la traducción global del ARNm y eliminar las proteínas terminadas erróneamente por la degradación de la proteína asociada al RE y la autofagia. Sin embargo, cuando el ERE es demasiado severo o crónico debido a la malnutrición o la UPR es alterada química o genéticamente y no es capaz de mitigar los defectos de plegamiento de proteínas, se activan las vías de señalización pro-apoptóticas en la célula (Siyan & Kaufman, 2014).

Otro mecanismo de control de la expresión genética, es el que se da en respuesta a estímulos extracelulares con cambios en la homeostasis intracelular y son las modificaciones epigenéticas, las cuales se refieren a los cambios en la expresión de genes que están influenciados por la metilación del ADN o la estructura de la

cromatina, sin que esto involucre algún cambio en su secuencia. Se sabe que la metilación del ADN y la desacetilación de las histonas ocurren poco después de su síntesis y pueden ser modificadas por diversos factores fisiológicos o patológicos como la malnutrición, alterando la expresión genética del organismo durante toda la vida (Bird, 2002; Zawaia et al., 2009).

La metilación del ADN es uno de los aspectos más estudiados de las modificaciones epigenéticas. La adición o eliminación de grupos metilo de las citoquinas, la oxidación, las ROS y moléculas pro-oxidantes pueden afectar la expresión génica y alterar la función de la célula y el organismo. Además de la metilación del ADN, se ha encontrado que otros mecanismos vinculados a la regulación epigenética desempeñan un papel en la función neuronal, como lo demuestra el uso de inhibidores de las histonas desacetilasas para mejorar los déficits en una amplia gama de condiciones psiquiátricas y neurológicas (Zawia et al., 2009). Asimismo, existen metabolitos tóxicos y productos de la oxidación de lípidos y aa, en órganos como el cerebro, los cuales pueden verse involucrados en enfermedades neurológicas, generando un mayor aumento de inflamación, en los niveles de las ROS y deposición de péptidos como el precursor de la proteína amiloide beta (A β PP), A β y alfa sinucleína (α -sin) alterando la función y morfología de las proteínas que conforman a las células (Martin et al., 2016).

3.4 Proteínas transportadoras de la membrana plasmática

Aunque la composición lipídica de una membrana determina en gran medida sus características físicas, su conjunto de proteínas es, ante todo, el responsable de las propiedades funcionales de la membrana.

En todas las células, la membrana plasmática es una barrera permeable selectiva entre la célula y el ambiente extracelular. Sus propiedades de permeabilidad aseguran que las moléculas esenciales como los iones, la glucosa, los aa, y los lípidos entren fácilmente a la célula, los intermediarios metabólicos permanezcan en ella y los compuestos de desecho la abandonen. En pocas palabras, la permeabilidad selectiva de la membrana plasmática le permite a la célula mantener un ambiente interno

constante. Los movimientos de casi todas las moléculas y iones a través de las membranas celulares son mediados por las proteínas transportadoras de la membrana inmersas en la bicapa fosfolípida. Estas proteínas, permiten el pasaje de nutrientes hacia el interior de la célula y de los desechos metabólicos al exterior; otras funcionan para mantener la composición iónica y el pH (7,2) del citosol apropiados (Lodish et al., 2005).

En las células animales áreas especializadas de la membrana plasmática contienen proteínas y glucolípidos que forman uniones intracelulares específicas para reforzar los tejidos y permitir el intercambio de metabolitos entre células. Algunas de estas áreas especializadas, contienen proteínas receptoras que unen moléculas señalizadoras específicas (hormonas, factores del crecimiento, neurotransmisores, etc) y conducen a diversas respuestas celulares, al igual que proteínas citosólicas periféricas que son reclutadas en la superficie de la membrana, las cuales funcionan como enzimas, transductores de señales intracelulares y proteínas estructurales para estabilizar la membrana. Debido a que diferentes tipos celulares requieren distintas mezclas de compuestos de bajo peso molecular, la membrana plasmática de cada tipo de célula contiene un conjunto específico de proteínas transportadoras que solo permiten que pasen ciertos iones y moléculas (Lodish et al., 2005). Por consiguiente, estas proteínas son críticas para el desarrollo, funcionamiento celular y en forma general importantes para el buen funcionamiento nutricional del individuo

3.5 Proteínas de membrana involucradas en la malnutrición

La modificación de las proteínas de membrana pueden verse reflejadas en estados como la malnutrición, la cual está asociada con un alto riesgo de mortalidad debido a su relación con alteraciones metabólicas graves; a pesar de su prevalencia generalizada, aún no se comprenden a profundidad los procesos fisiopatológicos de ésta (Zutphen et al., 2016). Algunos ejemplos de proteínas involucradas metabólicamente en este problema, son receptores de membrana de diferentes metabolitos, descritos en la tabla 1.

Tabla 1. Proteínas involucradas metabólicamente en la malnutrición.

Proteína	Función	Malnutrición
NPC1L1 (Niemann-Pick C1 like 1)	Absorción del colesterol intestinal. Transporte del colesterol intracelular desde los lisosomas hasta el RE y la membrana plasmática. Absorción de Vitamina E. Absorción de Vitamina K ₁ (1)	Enfermedad de Niemann-pick tipo c. Neurodegeneración. Alteración en la interacción con ezetimiba (Inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol) (1).
SR-BI (Receptor scavenger Clase B Tipo 1)	Receptor de HDL en el hígado. Posible absorción de Vitamina E y K (1).	Alteración en el transporte y absorción de colesterol (1).
CD36 (Receptor scavenger clase b tipo 3)	Absorción y unión de lipoproteínas, colesterol y ácidos grasos de cadena larga. Posible absorción de Vitamina E y K (1).	Alteración en el transporte y absorción de colesterol (1).
STRA6 (Estimulado por ácido retinóico 6)	Regula la absorción de Vitamina A (2).	Resistencia a la insulina. Posible cáncer (2).
GHS-R (Receptor de ghrenalina)	Regulación en el equilibrio energético. Secreción de la hormona del crecimiento (3).	Alteración energética. Alteración de la hormona del crecimiento (3).
STfR (Receptor soluble de transferrina)	Absorción de hierro (4).	Anemia. Diabetes Tipo 2 (4).

Referencias: Bao et al., 2012⁴; Haam et al., 2014³; Noy, 2016²; Yamanashi et al., 2017¹

Sin embargo, para poder entender con mayor profundidad la fisiopatología de la malnutrición, es necesario el análisis de los posibles genes y proteínas de membrana que pueden verse implicadas y probablemente relacionadas con el EO, a través el uso de herramientas bioinformáticas, las cuales, han hecho grandes avances tecnológicos, debido a la gran cantidad de datos arrojados por estas y que sin ellas, serían difíciles y tardados de interpretar.

3.6 Bioinformática

Según la definición del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI, por sus siglas en inglés): la bioinformática es un campo de la ciencia en el que confluyen varias disciplinas: la biología, las matemáticas, la computación y las tecnologías de la información. Su fin es facilitar el descubrimiento de nuevos conocimientos y el desarrollo de perspectivas globales a partir de las cuales puedan discernirse principios unificadores en el campo de la biología. La bioinformática, por tanto, se ocupa de la adquisición, almacenamiento, procesamiento, distribución, análisis e interpretación de la información biológica, mediante la aplicación de técnicas y herramientas procedentes de varias disciplinas, con el propósito de comprender el significado biológico de una gran variedad de datos (Bioteach, 2010).

Uno de los campos de la bioinformática que ha tenido mayor atención, es el diagnóstico molecular; en enfermedades complejas como el cáncer, donde el perfil de expresión de genes y proteínas se han convertido en los métodos de elección para identificar biomarcadores de diagnóstico capaces de determinar la gravedad de la enfermedad, además de predecir futuros resultados (Cheang et al., 2008; Chuang et al., 2010). Estos marcadores son seleccionados al evaluar individualmente cada gen o proteína creando criterios de inclusión entre diferentes clases de enfermedades (Chuang et al., 2010). El objetivo, es identificar a los biomarcadores, como grupos funcionalmente relacionados de genes o proteínas cuya expresión agregada explica las diferencias fenotípicas entre las diferentes poblaciones de pacientes. A diferencia de los diagnósticos de expresión convencionales basados en genes individuales, este conjunto de marcadores de diagnóstico llamados “vías” proporcionan una fuerte

interpretación biológica, para la asociación de un perfil de expresión, con un tipo particular de enfermedad. Como resultado, el enfoque en estas vías puede ser intrínsecamente más fiable, lo que no quiere decir, sin embargo, que el conocimiento de las relaciones de estas vías asegure el éxito de un perfil de diagnóstico (Chuang et al., 2007).

La proyección de los perfiles de expresión génica en bases de datos de vías o redes de interacción biológicas, están demostrando ser un poderoso enfoque para entender las enfermedades, desde perturbaciones genéticas, regulación epigenética, transducción de señales, metabolismo y otros factores. Por un lado, las vías de diagnóstico son más reproducibles que los genes individuales y pueden mejorar la precisión de la predicción de los estados patológicos. Por otro lado, los estudios hasta la fecha son preliminares y se necesita mucho trabajo antes de que el enfoque pueda traducirse en diagnósticos avanzados (Chuang et al. 2010).

Un ejemplo de investigaciones donde utilicen herramientas bioinformáticas, es de Yang et al., (2016), donde hicieron un análisis de red de vía diferencial, para poder identificar las vías clave asociadas con la neumonía pediátrica; utilizaron bases de datos como EMBI-EBI (<http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/>), REACTOME (<http://www.reactome.org/>), STRING (<http://www.string-db.org/>), cytoscape (<http://www.cytoscape.org/>), donde encontraron que el receptor 1 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR1) se encontraba altamente relacionado con la neumonía. Encontraron a través de bibliografía y las relaciones proteína-proteína, que FGFR1 incrementaba la expresión de la cicooxigenasa 2 (COX-2) y este a su vez al a prostraglandina E2 (PGE2) en las células epiteliales del pulmón para regular la respuesta inmune y la inflamación y de la metaloproteinasas de matriz 1 (MMP-1), la cual tiene un importante rol en el progreso de la neumonía. También encontraron que la posible relación de FGFR1 y moléculas asociadas con las fibras elásticas del pulmón podrían desempeñar un papel importante en la progresión de la neumonía pediátrica. Al final, el estudio aportó la importancia de que el bloqueo de estas vías se debe

considerar en el desarrollo de intervenciones terapéuticas, con el objetivo de prevenir la progresión de la neumonía pediátrica.

3.6.1 Nutriepigenómica

Los estudios bionfórmicos, no solo han contribuido en la rama de la medicina y la biología; en la última década también se ha relacionado con la nutrición, creando la disciplina emergente de la nutriepigenómica, la cual examina el papel de las influencias dietéticas en la expresión génica. En última instancia, los eventos de metilación del ADN y las prácticas alimentarias, particularmente la ingesta de micronutrientes, pueden influir en los fenotipos de la enfermedad. El estudio de la nutri-epigenómica es particularmente oportuna en el contexto de los orígenes del desarrollo de la hipótesis de la salud y la enfermedad, la cual postula que la susceptibilidad aumentada a la enfermedad, seguido de las primeras experiencias de vida, están formadas por modificaciones epigenéticas de la cromatina y la metilación del ADN (Anderson et al., 2012).

Un ejemplo de estas investigaciones son los estudios en humanos y animales dónde evalúan el rol de la vitamina B₁₂ con la metilación del ADN. Un modelo de rata in vivo mostró que la privación de vitamina B₁₂, además de a una dieta suplementada con folato, desarrolla una hipometilación global placentaria en comparación con una dieta complementada exclusivamente con folato, sugiriendo que la interacción entre micronutrientes puede alterar los patrones de metilación más profundamente que el exceso o la privación de un solo micronutriente (Kulkarni et al., 2011). Un estudio epidemiológico humano ha examinado el papel de la vitamina B₁₂ en la regulación de la metilación del ADN. A través de un diseño de estudio transversal Ba et al., (2011), evaluó el estado de vitamina B₁₂ y folato en mujeres embarazadas en el momento del parto. La metilación de IGF2 en la sangre del cordón umbilical en el promotor P3 se correlacionó inversamente con el suero sanguíneo materno B₁₂. Además, la metilación de la sangre materna en el promotor P2 se correlacionó inversamente con el suero materno B₁₂.

Christensen, (2010) ha buscado correlaciones entre la dieta y la metilación a una escala de todo el epigenoma, utilizando el kit de secuenciación Illumina GoldenGate bead array para llevar a cabo un estudio en todo el epigenoma examinando las conexiones entre la ingesta de folato humano y el cáncer de mama. El ácido fólico en la dieta, según lo determinado por los cuestionarios de frecuencia de alimentos aplicados, se asociaron fuertemente en una escala total de genoma con hipermetilación en los sitios CpG en promotores de genes relacionados con el cáncer.

El enfoque de la nutrición con la bioinformática facilita la identificación de regiones del genoma epigenéticamente modificadas en células humanas. En consecuencia, la identificación de biomarcadores permitirá a los médicos identificar a las personas en riesgo antes del inicio de la enfermedad. Por lo tanto, pueden desarrollarse enfoques para la prevención y el tratamiento, tales como suplementos nutricionales y/o terapias farmacéuticas, para contrarrestar los perfiles epigenómicos negativos (Anderson et al., 2012).

4. Problema de Investigación

La desnutrición y la obesidad pueden coexistir al mismo tiempo en una población. Esta doble carga de malnutrición se observa en países en desarrollo, en hogares e incluso a nivel individual en diferentes etapas de la vida (Doak et al., 2005; El Kishawi et al., 2016; Mahmudiono et al., 2016; Pehlke et al., 2016). Esto suele deberse al efecto del EO producido en la malnutrición intrauterina, lo cual representa estados de estrés embrionario, resultado de la programación fetal, siendo un importante vínculo el cual aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y metabólicas en la edad adulta (Peuchant et al., 2004; Mahmudiono et al., 2016; Saad et al., 2016). A pesar de que existe evidencia en la cual se demuestra que la obesidad y la desnutrición producen un estado crónico de EO en órganos clave, donde las proteínas de la membrana celular pueden verse comprometidas en el proceso de oxidación, afectando el transporte de nutrientes (Hanafi et al., 2016), no existen estudios donde se recopile información de bases de datos bioinformáticos y bibliográficos, donde se analice y relacione proteínas de membrana como las ATPasas, entre otras, que se afectan por el EO en la malnutrición con posibles alteración epigenéticas; por ende el propósito de la investigación fue realizar un análisis de las proteínas de membrana celular afectadas por el EO y la malnutrición mediante un estudio bioinformático, para entender la fisiopatología de la desnutrición y la obesidad y aportar conocimientos nuevos conllevando a una mejor comprensión del desarrollo de enfermedades asociadas a la malnutrición, proporcionando al nutriólogo una respuesta objetiva para la toma de decisiones y su aplicabilidad para poder emplear diferentes tratamientos nutricionales en pacientes determinados.

El estudio resulta viable, ya que la información recabada es mayormente de dominio público encontrada en portales de recursos bioinformáticos, motores de búsqueda con acceso a bibliotecas, bases de datos biológicos y bancos de genes permitiendo la búsqueda de secuencias y el cálculo de varios parámetros físicos y químicos para una determinada proteína, así como sus interacciones con otras proteínas y la identificación y análisis de sus dominios.

5. Justificación

En la actualidad, en países en desarrollo, el nutriólogo se encuentra con mayor frecuencia, la problemática de la coexistencia de la desnutrición y la obesidad en la población. Esta doble carga de malnutrición afecta en las diferentes etapas de la vida de los individuos; el EO causa un daño significativo durante el desarrollo y evolución de estas enfermedades (Pehlke et al., 2016). La presente investigación propuso realizar un análisis de las proteínas de membrana celular, como las ATPasas que se afectan por el EO y la malnutrición mediante un estudio bioinformático, para entender con mayor profundidad la fisiopatología de la desnutrición y la obesidad; esto es de gran importancia para el nutriólogo en un futuro para poder desarrollar enfoques epigenéticos para la prevención de estas enfermedades, mediante un tratamiento nutricional que contrarreste los perfiles epigenómicos negativos y es de relevancia social, ya que apartir de la información recopilada, la población en general puede verse beneficiada previniendo alteraciones epigeneticas en su desendencia, mediante una correcta alimentación que disminuya la incidencia de enfermedades crónico-degenerativas. La recopilación y análisis de esta información aporta un nuevo enfoque y perspectiva sobre el tema, generando datos teóricos significativos y reutilizables que ayudarán a sustentar y fortalecer futuros estudios relacionados con el EO, conllevando a la comprensión del desarrollo de enfermedades asociadas a la malnutrición.

6. Objetivos

6.1 Objetivo General

Realizar un análisis de las proteínas de membrana celular (ATPasas) afectadas por el estrés oxidativo y la malnutrición mediante un estudio bioinformático, para entender la fisiopatología de la desnutrición y la obesidad.

6.2 Objetivo Específico

1. Encontrar proteínas de membrana relacionadas con la malnutrición y el estrés oxidativo mediante el uso de bibliografía y bases de datos.
2. Obtener la secuencia de nucleótidos y aminoácidos de las proteínas investigadas *in silico* para analizar sus propiedades físico-químicas y su topología para explicar su probable alteración mediante su relación con la malnutrición y el estrés oxidativo.
3. Identificar e interpretar mediante el análisis de un proteoma teórico y el uso de bibliografía, las posibles interacciones proteína-proteína que puedan verse implicadas en la fisiopatología de la desnutrición y obesidad y su relación con el estrés oxidativo.
4. Demostrar mediante la realización de BLAST que las proteínas de interés son altamente conservadas, con un alto porcentaje de similitud u homólogas entre secuencias.
5. Establecer rutas metabólicas hipotéticas del organismo en un estado de desnutrición y sobrepeso/obesidad donde las proteínas de interés estén afectadas por el estrés oxidativo y sus posibles consecuencias.

7. Hipótesis

Si hay una modificación de proteínas de membrana por EO causado por la malnutrición, la bioinformática y la revisión bibliográfica nos podrá explicar la fisiopatología de la desnutrición y sobrepeso/obesidad.

8. Diseño Metodológico

Las bases de datos utilizadas en el presente estudio, se describen en el **Anexo 1**.

8.1 Proceso Bionfórmático

Se realizó una revisión narrativa, para poder responder a los aspectos generales sobre la relación de la malnutrición y el EO en la alteración de proteínas de membrana y sus implicaciones con enfermedades crónico-degenerativas asociadas con la desnutrición y obesidad.

El primer paso fue realizar una revisión bibliográfica en bases de datos y en bibliotecas que brindaron información enfocada en artículos de investigación biomédica como como NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), PubMed con acceso a la base de datos de MEDLINE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) y Genetics Home Reference (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene>). Para poder identificar las proteínas de membrana involucradas en el proceso de la malnutrición y su relación con el EO, se establecieron criterios de inclusión y exclusión tanto en las proteínas como en los artículos investigados.

Criterios de Inclusión (proteínas)

Proteínas encontradas en la membrana plasmática de las células.

Involucradas en el metabolismo de glucosa y grasas (principales reservas de energía).

Cambios importantes en el metabolismo de los macronutrientes en un estado de desnutrición y/o sobrepeso/obesidad.

Relación con alguna enfermedad crónico-degenerativa.

Interacción con el EO.

Proteínas altamente conservadas en diferentes organismos.

Criterios de exclusión (proteínas)

Proteínas que no se encuentren en la membrana plasmática.

No se encuentren involucradas en el metabolismo de glucosa y grasas

No representen un cambio metabólico de algún macronutriente en un estado de desnutrición y/o sobrepeso/obesidad.

No tengan relación con alguna enfermedad crónico-degenerativa o el EO

No tener homología o similitud con diferentes organismos.

Criterios de inclusión (artículos)

Artículos publicados del año 2000 a 2017, excepto si son definiciones.

Artículos que hablan del tema de desnutrición, sobrepeso, obesidad o EO y su relación con la proteína de membrana de interés.

Criterios de exclusión (artículos)

Artículos publicados antes del año 2000, excepto si son definiciones.

Idioma diferente al inglés o español.

Artículos que hablen de la proteína de membrana de interés y no tengan relación con la desnutrición, sobrepeso, obesidad o el EO.

De las proteínas candidatas, se buscó la secuencia de nucleótidos (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/>) de cada una utilizando el formato FASTA y posteriormente se utilizó la plataforma ExPASy (<https://www.expasy.org/>) para traducir la secuencia de nucleótidos a una secuencia de aminoácidos por medio la herramienta Translate tool (<http://web.expasy.org/translate/>), esto fue con la finalidad de utilizar la secuencia para poder buscar y analizar su topología a través de otras herramientas como SMART (<http://smart.embl-heidelberg.de/>) y de la pagina de NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/cdd/wrpsb.cgi?>) para conocer su estructura y dominios de la proteína.

De las proteínas candidatas, se buscó la secuencia de nucleótidos en la base de datos “nucleótidos” de NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/>) de cada una; en esta página se buscó que la secuencia estuviera en formato FASTA y posteriormente se utilizó la plataforma “ExPASy” (<https://www.expasy.org/>) para traducir la secuencia de nucleótidos a una secuencia de aminoácidos por medio la herramienta “Translate tool”

(<http://web.expasy.org/translate/>). Esto fué con la finalidad de utilizar la secuencia aminoacídica, para poder buscar y analizar su topología a través de otras herramientas como “SMART” (<http://smart.embl-heidelberg.de/>) y de la pagina de NCBI “dominios conservados” (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/cdd/wrpsb.cgi?>) para conocer su estructura y dominios transmembranales de la proteína. Se procedió de la siguiente manera: para obtener la topología en la página “SMART” primero se obtuvo la secuencia de aa en formato FASTA, después se pegó en la ventana del programa, en modo “normal” y posteriormente el programa hizo el análisis de la secuencia, creando la topología. Para obtener la topología en el programa de NCBI “dominios conservados” se utilizó la secuencia de aa de cada proteína en formato FASTA, introduciéndose en la ventana del programa, donde enseguida se abrió la ventana de topología para la misma proteína; aquí se obtuvo la información de cada dominio transmembranal de cada proteína estudiada, de esta forma, analizando su relación con la malnutrición y el EO.

Las funciones de cada proteína, su tamaño en aa, masa atómica, su localización en el cromosoma y sus números de acceso se consultaron de manera conjunta en las páginas “UniProtKB2” (<http://www.uniprot.org/>), “GeneCards” (<http://www.genecards.org/>) y “Genetics” “Home Reference” (<https://ghr.nlm.nih.gov/gene>).

Para el cálculo de las propiedades físico-químicas de cada proteína como son: punto isoeléctrico teórico (PI), composición de aa, número total de residuos de carga negativa (Asp + Glu) y positiva (Arg + Lys), composición atómica, número total de átomos, índice alifático y promedio general de hidropaticidad (Gravy) se utilizó la herramienta de “Expasy”, “ProtParam” (<http://web.expasy.org/protparam/>). Para esto, primero se obtuvo el formato FASTA de la secuencia en aa, después, se pegó en la ventana de “ProtParam”, se envía el análisis y el programa envía el resultado. De esta forma se realizó este procedimiento con todas las proteínas.

Con la finalidad de conocer las interacciones de cada proteína y sus funciones, se requirió la creación de un proteoma teórico empleando la página “STRING”

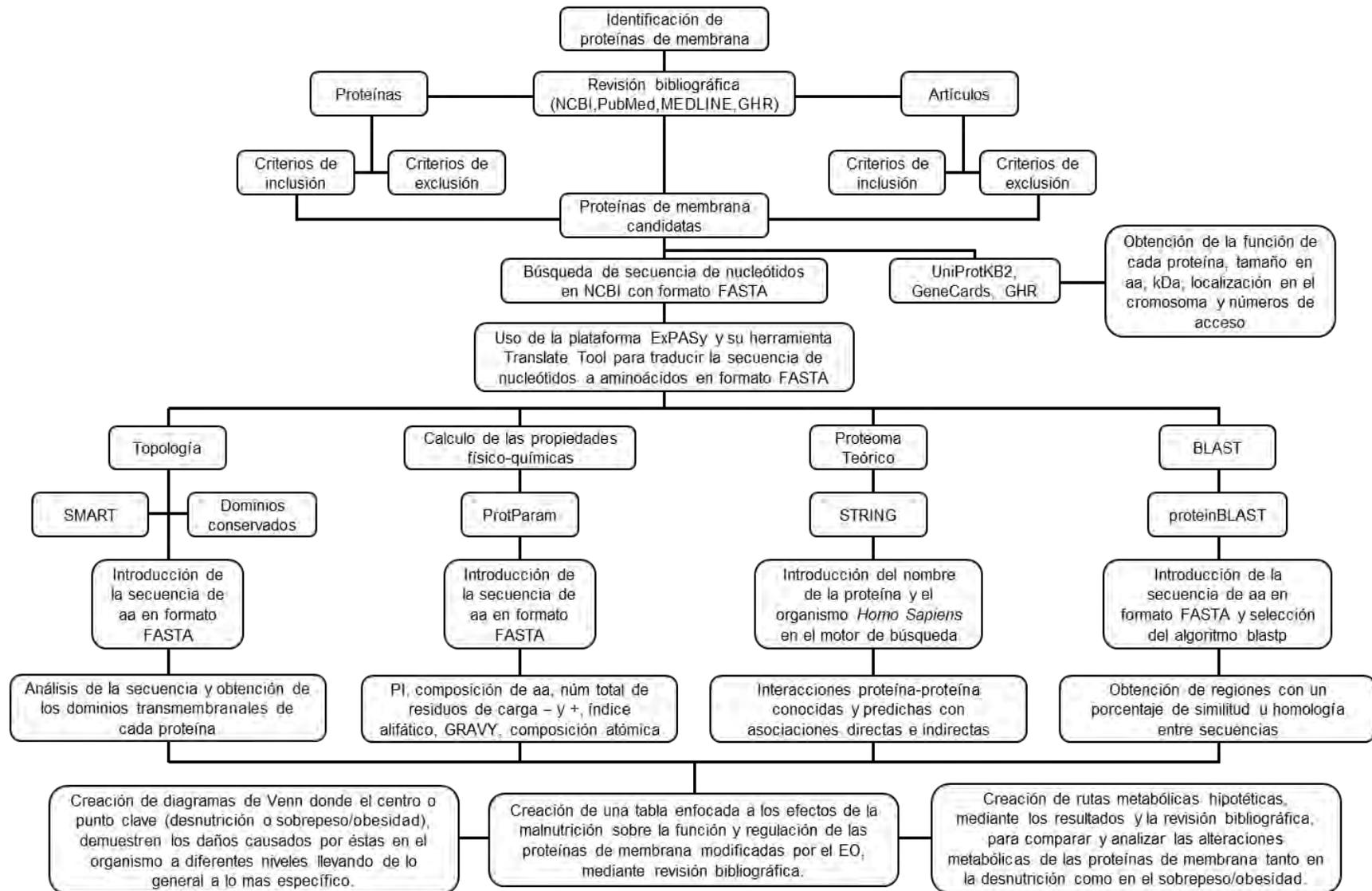
(<http://string-db.org/>), vinculadas con “UniProtKB”, “GeneCards” y “SMART”. Inicialmente, en el motor de búsqueda de “STRING” se escribió el nombre de la proteína de interés y se selecciono el organismo en el que se quiso encontrar; en este caso se buscó en el organismo *homo sapiens*, arrojándonos las relaciones proteína-proteína conocidas y predichas de cada una de ellas. Estas interacciones incluyeron asociaciones directas (físicas) e indirectas (funcionales), que se derivan de predicciones computacionales, a partir de la transferencia de conocimientos entre organismos y de interacciones agregadas de otras bases de datos primarias.

Para poder encontrar regiones con un porcentaje de similitud u homología entre secuencias, se utilizó el “BLAST” con cada una de las proteínas estudiadas por medio de la plataforma NCBI (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi#767944888>). Se realizó de la siguiente manera: con la secuencia aminoacídica de cada proteína estudiada en formato FASTA, se introduce en la ventana del programa “protein BLAST” (https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PROGRAM=blastp&PAGE_TYPE=BlastSearch&LINK_LOC=blasthome), seleccionando el algoritmo “blastp”, donde subsecuentemente se envía la secuencia para el análisis y posteriormente se obtuvo el resultado.

Al concluir con el análisis bioinformático de las proteínas de membrana, se prosiguió con la creación de una tabla enfocada a los efectos de la malnutrición sobre la función y regulación de las proteínas de membrana modificadas por el EO, mediante revisión bibliográfica. Posteriormente, se realizaron diagramas de Venn donde el centro o punto clave, sea desnutrición o sobrepeso/obesidad, demostraron los daños causados por éstas en el organismo a diferentes niveles llevando de lo general a lo mas específico.

Al finalizar, se crearon rutas metabólicas hipotéticas, mediante los resultados y la revisión bibliográfica, con el objetivo de comparar y analizar las alteraciones metabólicas de estas proteínas de membrana tanto en la desnutrición como en el sobrepeso/obesidad.

8.2 Esquema metodológico



9. Resultados y Discusión

9.1 Análisis bioinformático de proteínas de membrana modificadas por la malnutrición y EO

Al realizar una revisión bibliográfica en bases de datos y en bibliotecas que brindaron información enfocada en artículos de investigación biomédica; y apartir de los criterios de inclusión y exclusión establecidos, se encontró que las proteínas transportadoras de membrana, como la superfamilia transportadora de membrana dependiente de ATP (Familia ABC) y la familia transportadora de solutos (SLC1), las cuales atraviesan las bicapas de la membrana celular, están involucradas en el proceso de la malnutrición y tienen relación con el EO. Estas proteínas transportadoras, median la translocación de productos químicos dentro y fuera de las células a través de mecanismos activos y pasivos, interviniendo en la circulación de nutrientes, sustancias químicas endógenas, en la desintoxicación y eliminación de desechos metabólicos y de xenobióticos (Klaassen y Aleksunes, 2010). En la tabla 2, se describen las principales funciones biológicas involucradas en el metabolismo de nutrientes que fueron de interés para el estudio, de las proteínas codificadas por los genes estudiados así como su localización de cromosoma, su peso molecular, el tamaño de la secuencia en aa y el número de acceso a las bases de datos (uniprot, 2016).

La familia ABC son miembros que se encuentran en membranas extracelulares e intracelulares. Esta familia utiliza el transporte activo primario, donde los sustratos pasan unidireccionalmente a través de bombas de transporte usando energía generada por la hidrólisis de ATP. Durante este proceso, los sustratos se unen en una superficie, dando lugar a un cambio conformacional en la proteína transportadora que permite la liberación en el otro lado de la membrana (Klaassen & Aleksunes, 2010). En total el genoma humano contiene 49 genes tipo ABC, dispuestos en siete subfamilias, designados de la A, a la G, con 21 pseudogenes los cuales son identificados y localizados en regiones cromosómicas (Vasiliou et al., 2009). Este estudio solo se baso en algunos genes de la

subfamilia ABCA (ABCA1, ABCA2, ABCA5 y ABCA7) y ABCC (ABCC2, ABCC3 y ABCC4), por sus funciones tan importantes en el metabolismo de las grasas.

Los transportadores ABC pueden ser afectados por la malnutrición, porque son responsables de la regulación del transporte de nutrientes presentes en la dieta como los lípidos y el colesterol en el intestino, en la barrera hematoencefálica (BHE), en la placenta, entre otros; tienen un papel protector en la resistencia a múltiples fármacos, llevándolos fuera de la célula y en el transporte de un gran número de sustratos a través de la membrana plasmática e intracelular incluyendo iones metálicos, péptidos, aminoácidos (a.a), azúcares y un gran número de compuestos hidrófobos y metabolitos (Alvarez y Pulido, 2008; Vasiliou et al., 2009).

En relación con los transportadores SLC, usan típicamente el transporte activo secundario y terciario para mover químicos a través de membranas biológicas (Klaassen & Aleksunes, 2010). Los SLC constituyen la segunda familia más grande de proteínas de membrana en el genoma humano. La cual abarca 52 familias de diversos genes. Existe poca o ninguna homología de secuencia entre las subfamilias de SLC y los múltiples pliegues estructurales que se representan a través de la superfamilia SLC. En consecuencia, la clasificación de los casi 400 genes transportadores SLC se basan únicamente en la función de la proteína correspondiente como un transportador de soluto, en lugar de cualquier secuencia o similitud estructural con otros miembros de la familia. Esta investigación solo se basó en transportadores que regulan el influjo y/o eflujo a través de membranas celulares de moléculas esenciales como los azúcares, siendo los principales la proteína GLUT1 y GLUT4 (Rives et al., 2017).

Tabla 2. Genes y sus proteínas implicadas en la malnutrición.

Gen/ Proteína	Localización de Cromosomas	Número de Acceso	aa	Peso molecular (kDa)	Proceso Biológico
ABCA1/ ABCA1	9q31.1	O95477	2,261	254.302	<ul style="list-style-type: none"> - Regulación (+) y (-): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Del transporte y almacenamiento de lípidos, colesterol y AG ▪ De la diferenciación de células espumosas de macrófagos derivados - Regulación (+): <ul style="list-style-type: none"> ▪ De la transducción de señales de proteína Cdc42 ▪ De los procesos metabólicos de esteroides, lípidos, TG y AG ▪ Del proceso de la biosíntesis de lípidos, TG y AG ▪ De la actividad de la lipoproteína lipasa ▪ De la diferenciación celular ▪ Del proceso de biosíntesis celular ▪ De la secreción de jugo pancreático y enzimas lisosomales y proteínas. ▪ Del proceso de sistema digestivo ▪ Del proceso metabólico ▪ De la esterificación del colesterol ▪ Del proceso celular - Regulación (-): <ul style="list-style-type: none"> ▪ De la diferenciación celular y de transporte de lípidos ▪ De la ruta de señalización mediada por citoquinas - Vía de señalización mediada por la hormona esteroide - Proceso metabólico retinoide - Homeostasis del fosfolípidos, TG y colesterol - Organización, regulación y ensamblaje de partículas de lipoproteínas plasmáticas y HDL - Remodelación de partículas de lipoproteínas plasmáticas, HDL, LDL y VLDL - Eflujo de colesterol y fosfolípidos - Localización de los lípidos - Metabolismo lipídico y del colesterol - Proceso de biosíntesis de las lipoproteínas y colesterol - TRC

					<ul style="list-style-type: none"> - Remoción de partículas de lipoproteínas plasmáticas y HDL - Proceso metabólico y biosíntesis del alcohol - Proceso catabólico de TG, lípidos y lipoproteína. - respuesta celular a lípidos - Proceso metabólico de moléculas pequeñas - Respuesta celular al estímulo de la hormona esteroide - Respuesta al lipopolisacárido - Unión de lípidos y colesterol - Unión al Receptor de la ApoA-I - Receptor de la actividad de la hormona esteroide - Actividad del activador de O-aciltransferasa fosfatidilcolina-esterol - Fosfolípido vinculante - Unión al receptor de las partículas de lipoproteína de baja densidad - Unión de enzimas - Unión a proteínas - Unión de ATPasa
<i>ABCA2/</i> <i>ABCA2</i>	9q34.3	Q9BZC7	2,435	269.873	<ul style="list-style-type: none"> - Salida y homeostasis de colesterol - Proceso metabólico de los lípidos - Eflujo de fosfolípidos - Regulación del transporte intracelular de colesterol - Regulación de la transcripción de ARN polimerasa II promotor - Respuesta a drogas - Respuesta a la hormona esteroide - Transporte - Actividad de la ATPasa, acoplado al movimiento de sustancias transmembranales - Unión de ATP - Unión a nucleótido
<i>ABCA5/</i> <i>ABCA5</i>	17q24.3	Q8WWZ7	1,642	186.508	<ul style="list-style-type: none"> - Salida de colesterol - Remodelación de las partículas HDL - Transporte de lípidos - Regulación - de la diferenciación de las células espumosas derivadas de los macrófagos - Transporte inverso del colesterol

					<ul style="list-style-type: none"> - Actividad de la ATPasa, acoplado al movimiento de sustancias transmembranales - Unión de ATP
ABCA7/ ABCA7	19p13.3	Q8IZY2	2,146	234.350	<ul style="list-style-type: none"> - Regulación del transporte de colesterol - Ensamblaje de partículas de lipoproteínas de alta densidad - Transporte transmembrana - Actividad del receptor de Apo A-I - Actividad de la ATPasa, acoplado al movimiento de sustancias transmembranales - Unión de ATP - Actividad transportadora de fosfolípidos
ABCC2/ ABCC2 (MRP2)	10q24.2	Q92887	1,545	174.207	<ul style="list-style-type: none"> - Homeostasis del ion cloruro celular - Transporte transmembranal de medicamentos - Transporte de prostaglandinas - Respuesta al estrógeno, calor, al metotrexato, al estrés oxidativo, a la hormona esteroide, hormona tiroidea - Actividad transportadora transmembranal del ATPasa acoplada a los aniones orgánicos y bilirrubina - Unión de ATP
ABCC3/ ABCC3 (MRP3)	17q21.33	O15438	1,527	169.343	<ul style="list-style-type: none"> - Transporte de sales y ácidos biliares. - Transporte transmembranal de iones y aniones orgánicos - Unión de ATP
ABCC4/ ABCC4 (MRP4)	13q32.1	O15439	1,325	149.527	<ul style="list-style-type: none"> - Ensamblaje de cilios - Desgranulación plaquetaria - Secreción de prostaglandina - Transporte transmembranal de iones y aniones orgánicos - Actividad de la 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa (NAD⁺) - Mecanismo fosforilatorio - Unión de ATP
SLC2A1/ GLUT1	1p34.2	P11166	492	54.084	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta celular a la inanición de glucosa - Proceso biosintético de lactosa - Proceso metabólico del ácido L-ascórbico

					<ul style="list-style-type: none"> - Ensamblaje del complejo proteico - Regulacion de la secreción de la insulina - Responsable del estrés osmótico - Actividad transportadora del ácido deshidroascórbico - Transporte de la glucosa - Unión de proteínas idénticas - Auto-asociación de proteínas - Actividad del transportador xenobiótico
SLC2A4/ GLUT4	17p13.1	P14672	509	54.787	<ul style="list-style-type: none"> - Proceso biosintetico de la amilopectina - Diferenciación celular de la grasa marron - Proceso metabolico de carbohidratos - Respuesta celular a la hipoxia y al estimulo de la insulina - Respuesta celular al estrés osmótico - Homeostasis de la glucosa - Importacion de la glucosa - Transporte de la glucosa - Responsable del etanol

Abreviaciones. Positivo: (+), Negativo: (-), Tg: Triglicéridos, Ag: Ácidos Grasos, HDL: Lipoproteína de alta densidad, LDL: Lipoproteína de baja densidad, VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad, ATP: Adenosin trifosfato, entre () se encuentra el nombre alternativo de la proteína.
Referencia: (<http://www.uniprot.org/>).

Para poder entender con mayor profundidad la fisiopatología de la malnutrición, se analizaron las secuencias de los genes y proteínas de la superfamilia ABC y SLC, obtenidas en las bases de datos de NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) (**Anexo 2**), para determinar su posible implicación con la desnutrición y/o sobrepeso/obesidad y su relación con el EO, obteniendo los siguientes resultados:

9.1.1 Proteína ABCA1

Esta proteína es producida en varios tejidos, como el hígado y los macrófagos. Es codificada por el gen *ABCA1*, el cual contiene 2,261 aminoácidos (aa), presentando un peso molecular (PM) de 254.3 kDa y un punto isoeléctrico (PI) teórico de 6.43, lo que sugiere, que esta proteína tiene un pH ligeramente ácido; por lo tanto, cuando se realice una proteómica en primera dimensión, para localizarla se utilizará un rango de pH de 4 a 7. Es una ATPasa involucrada en la síntesis de HDL; participa en el transporte del colesterol y varios fosfolípidos a través de la membrana celular y en su almacenamiento (tabla 2). El contenido de aa (tabla 3), muestra un bajo porcentaje de glicinas (6.5%), lo que sugiere un reducido número de plegamientos, mientras que el valor GRAVY de -0.074 indica una reducida hidrofobicidad, lo que promueve que las partes hidrofóbicas se internen en la membrana celular (Lewin, 1996). Por lo que se refiere a la composición atómica de esta ATPasa (tabla 4), nos da una referencia de la cantidad de hidrógenos y carbonos que le corresponden a cada aminoácido confirmando si la proteína es no polar, polar neutra, con carga negativa o con carga positiva; debido a su número total de residuos de carga negativa (Asp+Glu): 243 y su número total de residuos cargados positivamente (Arg+Lys): 231, al igual que su alto porcentaje en Leucina (11.3%), Serina (8%) y Valina (7.4%)(tabla 3), nos indica que es no polar, confirmando de nuevo que tiene una ligera carga ácida, pero muy cerca al pH 7 lo que significa que se encuentra insertada en la bicapa lipídica de las células, confirmando que es una proteína de transporte transmembranal. El índice alifático, que es el volumen relativo ocupado por cadenas alifáticas (Alanina, Valina, Isoleucina y Leucina), obtuvo un valor de 93.27 indicando que la proteína tiene un alto contenido de cadenas alifáticas que le proveen termorresistencia y por lo tanto estabilidad en diferentes condiciones.

Tabla 3. Composición de Aminoácidos de ABCA1

aa	N° de aa	%
Ala(A)	124	5.5%
Arg(R)	102	4.5%
Asn(N)	103	4.6%
Asp(D)	115	5.1%
Cys(C)	39	1.7%
Gln(Q)	88	3.9%
Glu(E)	128	5.7%
Gly(G)	147	6.5%
His(H)	40	1.8%
Ile(I)	128	5.7%
Leu(L)	256	11.3%

aa	N° de aa	%
Lys(K)	129	5.7%
Met(M)	62	2.7%
Phe(F)	118	5.2%
Pro(P)	105	4.6%
Ser(S)	180	8.0%
Thr(T)	120	5.3%
Trp(W)	40	1.8%
Tyr(Y)	69	3.1%
Val(V)	168	7.4%
Pyl(O)	0	0.0%
Sec(U)	0	0.0%

Tabla 4. Composición Atómica de ABCA1

Carbono	C	11483
Hidrógeno	H	17955
Nitrógeno	N	3007
Oxígeno	O	3308
Sulfuro	S	101
Número total de átomos	35854	

9.1.1.1 Proteoma teórico de ABCA1

Con la finalidad de conocer las posibles interacciones de cada proteína de membrana con otras y sus funciones en el organismo, se requeriró de la creación de un proteoma teórico y una extensa búsqueda bibliográfica, para poder reunir datos y describir si éstas tenían una relación con la malnutrición, el EO y como se modificaban sus funciones.

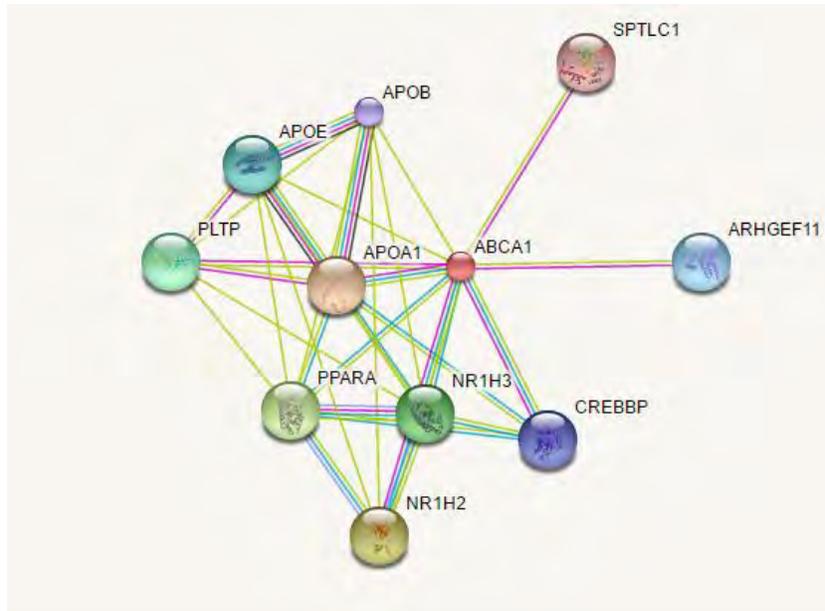
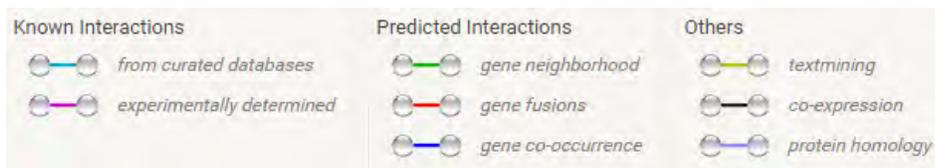


Figura 1. Proteoma Teórico ABCA1. Los nodos de red representan proteínas: Son isoformas de empalme o modificaciones postraduccionales, cada nodo representa todas las proteínas producidas por una sola. Nodos de color: Proteínas consultadas como principales interacciones y corresponden a la primera capa. Nodos blancos: Segunda capa de interacciones (en algunos casos). Pequeños nodos: proteína de estructura 3D desconocida (en algunos casos). Grandes nodos: Estructura 3D conocida o predicha. Los bordes representan las asociaciones proteína-proteína: son asociaciones que están destinadas a ser específicas, es decir, las proteínas contribuyen conjuntamente a una función compartida; esto no significa necesariamente que están físicamente vinculadas entre sí.



Interacciones conocidas: Cian: Base de datos conocidas, Morado: Determinadas experimentalmente. Interacciones predichas: Verde: Genes vecinos, Rojo: fusión de genes, Azul: co-ocurrencia de genes. Otras: Amarillo: Extracción de textos, Negro: Co-expresión, Azul claro: Proteínas homólogas.

El resultado presentado en la figura 1, arrojado por la página STRING (<http://string-db.org/>), vinculadas con las páginas UniProtKB, GeneCards y SMART muestra una relación con 10 proteínas diferentes; sin embargo, mediante la búsqueda bibliográfica se encontró que algunas de estas proteínas, no tienen una interacción que pueda influir en el funcionamiento de la proteína principal (ABCA1), debido a su composición y distribución en la célula o simplemente porque no tenían una relación en cuanto al problema de investigación presente; su relación con la malnutrición y el EO.

Las proteínas que tuvieron una posible implicación con el EO y la malnutrición en el proteoma teórico de ABCA1 (figura1) fueron: APOA1, APOB, APOE, PLTP, PPAR α , NRIH2 (LXR β), NR1H3 (LXR α) y SPTLC1. A continuación, se describen las interacciones de la proteína ABCA1 y su relación con la malnutrición, el EO y como estas alteran al organismo.

9.1.1.2 Relación de la proteína ABCA1 con la desnutrición y el EO.

La desnutrición, es una de las principales causas de inmunodeficiencia y producción de efectos funcionales adversos como la inflamación, aumentando el riesgo de serias consecuencias clínicas (Simao et al., 2016). La proteína ABCA1, es la principal proteína exportadora de colesterol celular y fosfolípidos hacia las apolipoproteínas HDL (Liu & Tang, 2012). Diveros estudios indican que ABCA1 se ve aumentada en un estado agudo de desnutrición (Knight, 2003; Kok et al., 2003; Van Den Bosch et al., 2007; Leea et al., 2012) debido a que tiene una relación directa con el receptor activado por proliferadores peroxisomales (PPAR) el cual se activa por medio de la liberación de TG y AG (ligandos de PPAR α) durante este estado, comprometiendo al tejido adiposo debido a su papel adaptativo en el metabolismo del organismo (Knight, 2003). Durante el metabolismo lipídico, PPAR α induce al receptor de retinoide X (RXR) estimulando la síntesis del ARNm de ABCA1, al igual que su homólogo heterodimérico de RXR en la regulación de la transcripción de ABCA1, el receptor de hígado X (LXR α y β) (Knight, 2003; Liu & Tang, 2012). Esto crea una regulación en el metabolismo lipídico en la desnutrición aguda. Sin embargo, en un estado de desnutrición crónica, donde existe un deterioro en la inmunidad mediada por las células, en la función de la fagocitosis y en la secreción de citoquinas, existe un aumento de IL-1 β y TNF- α (Simao et al., 2016); Ruan., (2003), ha demostrado que las citoquinas inflamatorias como IL-1 β crean una desregulación en la expresión de receptores de lipoproteínas, suprimiendo el ARNm de PPAR α , en la regulación de la transcripción génica de ABCA1. Esta observación sugiere que PPAR α , también puede mediar en la inhibición del gen ABCA1 cuando es afectado por IL-1 β . Esto indica que metabolitos inflamatorios, los cuales son aumentados en la desnutrición crónica pueden involucrarse en la alteración de la actividad de la proteína ABCA1, mediante la

inhibición de su mediador PPAR α , posiblemente a través de la interrupción con sus ligandos, reduciendo la β oxidación mitocondrial, ya que este, tiene un papel en la activación transcripcional en el metabolismo de oxidación de AG en el hígado (Knight, 2003), impidiendo la utilización de AGL lo cual conllevaría a una alteración en el eflujo e influjo del colesterol HDL hacia APOA1, disminuyendo la producción de energía, afectando la morfología celular y la subsecuente apoptosis.

9.1.1.3 Relación de la proteína ABCA1 con el sobrepeso/obesidad y el EO.

En el sobrepeso y la obesidad, existe una acumulación excesiva de grasa almacenada en el tejido adiposo y no adiposo en forma de triglicéridos (TG), los cuales se pueden convertir en AGL, afectando negativamente a la salud. Aunado a esto, diversos factores de riesgo incluyendo componentes genéticos, inactividad física, trastornos de lípidos en la sangre, inflamación, hiperglucemia y RI, favorecen a posteriores patologías como el SM y la DT2. Todos estos factores, crean un aumento en la expresión de marcadores pro-inflamatorios (Martin et al., 2016) en el hepatocito y el macrófago, alterando las funciones de la proteína ABCA1 (Mauerer et al., 2009; Lau & Reaven, 2015; Chung et al., 2016).

La sobreproducción o el estancamiento de AGL en el plasma, en el hepatocito y en el macrófago crean un aumento de citoquinas pro-inflamatorias, generando diversas afecciones como la generación de ROS, el aumento de la expresión de AGE, RAGE, ERE y sobreexpresión del receptor CD36 en el macrófago, los cuales interfieren con el ligando de PPAR α y en consecuencia la disminución de la expresión de receptores nucleares como LXR α , β y FXR afectando la expresión de la proteína ABCA1 (figura 32, pp-147), lo cual promueve rutas alternativas para el transporte de colesterol, aumentando su captación por receptores LDL y receptores “scavenger” (Ruan, 2003), lo cual crea un daño en la membrana de los macrófagos y una alteración en el transporte reverso de colesterol (TRC), encargado de disminuir la cantidad de colesterol en tejidos, comprometiendo la creación de APOA1 naciente y APOA1 maduro (HDL maduras) impidiendo la eliminación del colesterol. Esto activa a la

proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), la cual promueve la transferencia de ésteres de colesterol de las partículas de HDL a las lipoproteínas que contengan la proteína APOB (no sólo LDL, sino también los quilomicrones y VLDL) a cambio de TG, es decir, de manera inversa transfiere TG desde VLDL, quilomicrones y LDL a las HDL (Lau & Reaven, 2015), de manera que el resultado final es la migración de ésteres de colesterol de nuevo a LDL; el ciclo del TRC se completa con la captación de ésteres de colesterol de nuevo por el hígado gracias a los receptores de LDL hepáticos (Carvajal, 2015). La función de la proteína CETP en las HDL consiste en su depleción de ésteres de colesterol y su enriquecimiento en TG, de manera que se reduce el tamaño de la partícula de HDL, aumentando el flujo de AGL en el hígado y macrófago (Lau & Reaven, 2015); esto incrementa los niveles de VLDL convirtiendo a los macrófagos en células espumosas, promoviendo la creación de citoquinas proinflamatorias, ROS y EO impidiendo constantemente la activación de la proteína ABCA1 favoreciendo una posible aterosclerosis. Por lo tanto, las citoquinas inflamatorias promueven la acumulación de lípidos intracelulares mediante la inhibición del eflujo de colesterol a través de la vía PPAR-LXR-ABCA1 (figura 32, pp-147), exacerbando la lesión celular en varios tejidos (Ruan, 2003).

Otro factor que influye en esta lesión celular es la alteración de la proteína ABCA2 en el macrófago. En un estado normal del organismo (figura 30, pp-143), la proteína ABCA2 participa en la regulación de la homeostasis del colesterol y del metabolismo de LDL, por medio del receptor LDLr (Voloshyna & Reiss, 2011; Davis, 2015), evitando la entrada masiva de colesterol que podría resultar tóxica a la célula. En un estado de sobrepeso/obesidad, donde la pared arterial del organismo se encuentra en un estado inflamatorio generando RL y oxidantes en exceso por la acción de algunos sistemas enzimáticos como la lipooxigenasa, NADPH oxidasa y ON, estos tienen preferencia por la oxidación de lipoproteínas (VLDL, IDL y LDL), reaccionando con uno de sus componentes básicos, la APOB100 convirtiéndolos en LDL oxidadas (LDLox) (Carvajal, 2015; Chung et al., 2016). Esto, conlleva a una desregulación en la distribución/localización del colesterol intracelular por medio de ABCA2 (figura 32, pp-147) (Calpe-Berdiel et al., 2012), ya que la LDLox no puede utilizar el receptor ABCA2-

LDLr para ser captada, sino que utiliza una serie de receptores “scavenger”, tales como CD36, SR-A, SR-B1 y LOX-1 los cuales tienen la propiedad de no ser regulables logrando captar colesterol en forma desmedida perjudicando a la célula, conduciendo a una mayor susceptibilidad a la apoptosis y a un desarrollo de lesiones ateroscleróticas tempranas (Calpe-Berdiel et al., 2012). A esta afección se suma la molécula angiotensina II, la cual también estimula la expresión de LOX-1 por parte de las células endoteliales, donde el sistema renina-angiotensina favorece aún más el desarrollo de la aterosclerosis. Las LDLox favorecen la formación de células espumosas que son inmunógenos activando a las células endoteliales, los monocitos/macrófagos, moléculas proinflamatorias tales como IL- β 1, IL-8 y TNF- α y las células T, desencadenando la inflamación celular en varios tejidos (Ruan, 2003; Carvajal, 2015).

Además existe otra teoría; para Fu Y et al., (2013), la alteración en la proteína SREBP la cual regula el suministro de colesterol a las células y la disminución de la proteína ABCA12 la cual identifico como un nuevo mecanismo en la homeostasis del metabolismo del colesterol, desempeñando un papel clave en la regulación postranscripcional de LXR β , contribuyen en el desarrollo de la aterosclerosis afectando el complejo ABCA1-ABCA12-LXR β . Fu Y et al., (2013), propusieron que LXR β se une a ABCA1 evitando la hidrólisis de ATP y su interacción con APOA1; los agonistas de LXR interfieren con esta interacción. La pérdida de la proteína ABCA12 hace que los macrófagos no respondan a la estimulación por agonistas de LXR, reduciendo la abundancia de transportadores de colesterol (Abca1 y LXR β) y la tasa de eflujo de colesterol. Estos cambios causan la acumulación de colesterol en los macrófagos, su transformación en células de espuma y el desarrollo de la aterosclerosis. La disminución de la proteína ABCA12 crea una fuerte unión entre LXR β y ABCA1; como resultado el agonista de LXR es incapaz de inducir la disociación. En consecuencia, ABCA1 es disfuncional e incapaz de unirse a APOA-1 impidiendo su migración a la membrana.

La proteína PLTP mostrada en el proteoma de ABCA1 (figura 1), contribuye a la formación de LDL por medio de la captación de diferentes moléculas lipídicas y su posterior maduración en partículas HDL. PLTP, juega un papel clave en la absorción de colesterol de las células periféricas y en tejidos transportándolo posteriormente al hígado para su degradación y excreción (GeneCards, 2016; STRING, 2016). Esta proteína tiene funciones similares a CETP por lo que se propone que también puede aumentar la síntesis de LDL y posteriormente LDLox (Carvajal, 2015), siendo otra vía y posible factor en la lesión arterosclerótica.

En el SNC, ABCA1 regula las concentraciones de colesterol teniendo un papel protector relacionado con la función de APOE y el procesamiento de A β PP para impedir la generación A β en el hipocampo (Fu et al., 2015); sin embargo la activación de la señalización RAGE en la obesidad, puede desencadenar elevaciones en los niveles de citoquinas pro-inflamatorias incluyendo IL-1 β , IL-6 y TNF- α en el hipocampo (Simao et al., 2016), al igual que una elevación de glucosa en los macrófagos y de oxLDL (Chung et al., 2016), contribuyendo a la pérdida de células neuronales, astrogliosis y daños en la BHE (Simao et al., 2016) afectando las funciones de ABCA1 por medio de una posible relación con la alteración de su mediador hepático PPAR α , el cual también se encuentra en la BHE, tal vez, disminuyendo su función protectora, contribuyendo a una acumulación de A β y propiciando la enfermedad de Alzheimer (EA) (Fu et al., 2015).

9.1.1.4 Dominios de la proteína ABCA1 relacionados con la malnutrición y el EO.

Con la finalidad de analizar e identificar los dominios de las proteínas de membrana con posibles relaciones con la malnutrición y el EO, se investigó la arquitectura y residuos topológicamente importantes de cada proteína estudiada (NCBI, 2016; SMART; 2016). En el **Anexo 3** se encuentra la descripción de cada dominio encontrado.

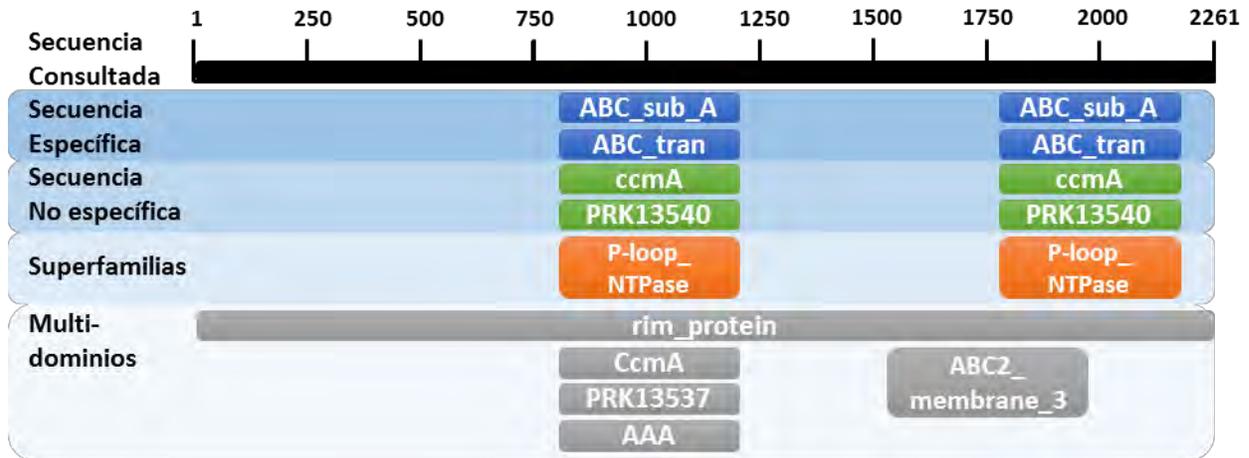


Figura 2. Topología ABCA1. En este gráfico se observa una vista general de los dominios encontrados en la secuencia de la proteína ABCA1, siendo divididos en secuencia específica, no específica, superfamilias y multidominios. Los números en color negro son el tamaño aproximado de la secuencia.

Tabla 5. Dominios presentes en la proteína ABCA1

Nombre del Dominio	Acceso	Intervalo
ABC_subfamily_A	cd03263	899-1119
ABC_subfamily_A	cd03263	1912-2132
ABC_tran	pfam00005	916-1061
ABC_tran	pfam00005	1929-2073
ccmA	TIGR01189	909-1090
ccmA	TIGR01189	1912-2102
PRK13540	PRK13540	926-1090
PRK13540	PRK13540	1926-2102
rim_protein	TIGR01257	6-2236
CcmA	COG1131	899-1136
PRK13537	PRK13537	899-1108
ABC2_membrane_3	pfam12698	1548-1869
AAA	smart00382	926-1095

Nombre del dominio, indica la subfamilia de la proteína; el acceso, se refiere a la clave para poder acceder a la secuencia en las bases de datos; intervalo, es la posición y tamaño de cada dominio.

Por lo que se refiere, a la topología de la proteína ABCA1 (figura 2), los dominios de mayor importancia para este estudio, los cuales pueden encontrarse sus intervalos con mayor detalle en la tabla 5 son las que a continuación se describen:

ABC_subfamily_A

Este dominio es importante en los transportadores debido a que media el transporte de una gran variedad de compuestos lipídicos. Interesantemente, se ha observado que las mutaciones de los miembros de la subfamilia ABCA están asociados con enfermedades genéticas humanas tales como la deficiencia de la lipoproteína de alta densidad familiar, deficiencia de surfactante neonatal, retinopatías degenerativas y trastornos de queratinización congénita. La proteína ABCA1 está implicada en trastornos del transporte de colesterol y la biosíntesis de HDL (Conserved Domains, 2016). Siyan & Kaufman, (2014), observaron que en la malnutrición existe un exceso de EO, el cual ocasiona ERE, alterando una de sus funciones principales, la cual es el plegamiento de nuevas proteínas causando así, una mayor producción de EO disminuyendo la translocación de las proteínas y creando las posibles mutaciones anteriormente mencionadas. Se propone que este malplegamiento de proteínas influye en la alteración de este dominio.

ABC_tran

Los transportadores ABC se componen de dos copias de este dominio y dos copias de un dominio transmembrana. Estos cuatro dominios pueden pertenecer a un solo polipéptido o pertenecer a diferentes cadenas de polipéptidos (Conserved Domains, 2016). Se propone que este dominio es de importancia ya que el EO producido en la malnutrición puede interferir en este dominio, impidiendo la translocación de la proteína y así disminuir su actividad.

CcmA

Este dominio actúa como un mecanismo de defensa en el sistema de transporte de múltiples fármacos tipo ABC. Estudios muestran que los transportadores de la superfamilia ABC pueden ser regulados por varios estímulos incluyendo estrés

oxidativo (derivado de la malnutrición), respuesta inflamatoria, estrés xenobiótico, enfermedades neurodegenerativas y fosfolípidos (Conserved Domains, 2016). Se propone que este dominio es importante ya que si es afectado por la malnutrición y el EO, por su función específica con los xenobioticos, pueda alterar el eflujo e influjo de estos, alterando su farmacocinética, potenciando o inhibiendo los efectos de estos en el organismo.

AAA

ATPasas asociadas con una gran variedad de actividades celulares (Conserved Domains, 2016). Se considera que este dominio es importante ya que si existe una probable interacción con algún tipo de citoquina, RL o EO, puedan alterar, las diferentes actividades celulares que este dominio controle.

9.1.1.5 BLAST de ABCA1

Con respecto al BLAST, se utilizó para encontrar regiones de similitud entre secuencias de diferentes organismos, que pueden utilizarse para inferir las relaciones funcionales y evolutivas entre secuencias.

A continuación, en la tabla 6, se presentaron los primeros 10 resultados con mayor porcentaje de similitud y homología que tiene ABCA1 (*homo sapiens*), con otras proteínas de organismos diferentes; en la figura 3, se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína ABCA1.

Los resultados mostraron que la proteína ABCA1, corresponde a la familia de las ATPasas. La identificación del 100-97% de esta proteína (*homo sapiens*) comparada con otros organismos, el porcentaje alineando de todas las secuencias consultadas del 100%, el puntaje total y máximo describiendo las secuencias mejor alineadas con ABCA1 y el valor de E en 0, demuestra una amplia presencia de estas proteínas en los organismos, teniendo una estructura muy conservada, sugiriendo un papel importante en las funciones celulares y probablemente funciones similares entre los organismos. Esto nos refuerza que los resultados obtenidos en las plataformas de

bioinformática que utilizan diferentes organismos; es posible extrapolar los datos hacia el ser humano y poder comparar los resultados.

Tabla 6. BLAST ABCA1

Descripción	Máx Score	Total Score	Query Cover	Valor De E	Ident	Acceso
ATP-binding cassette sub-family A member 1 [Homo sapiens]	4692	4692	100%	0.0	100%	NP_005493.2
1. ATP-binding cassette transporter 1 [Homo sapiens]	4690	4690	100%	0.0	99%	AAF98175.1
2. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 1 isoform X2 [Pan troglodytes]	4679	4679	100%	0.0	99%	XP_001138040.1
3. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 1 [Pan paniscus]	4670	4670	100%	0.0	99%	XP_003809287.1
4. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 1 [Gorilla gorilla gorilla]	4668	4668	100%	0.0	99%	XP_004048440.1
5. PREDICTED: LOW QUALITY PROTEIN: ATP-binding cassette sub-family A member 1 [Nomascus leucogenys]	4655	4655	100%	0.0	99%	XP_004087055.1
6. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 1 isoform X2 [Chlorocebus sabaeus]	4650	4650	100%	0.0	99%	XP_007966715.1
7. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 1 isoform X2 [Papio anubis]	4648	4648	100%	0.0	99%	XP_003911461.1
8. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 1 isoform X2 [Macaca mulatta]	4647	4647	100%	0.0	99%	XP_014972644.1
9. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 1 isoform X2 [Macaca fascicularis]	4645	4645	100%	0.0	99%	XP_005581200.1
10. ATP-binding cassette sub-family A member 1 isoform X2 [Ictidomys tridecemlineatus]	4543	4543	100%	0.0	97%	XP_005329801.1

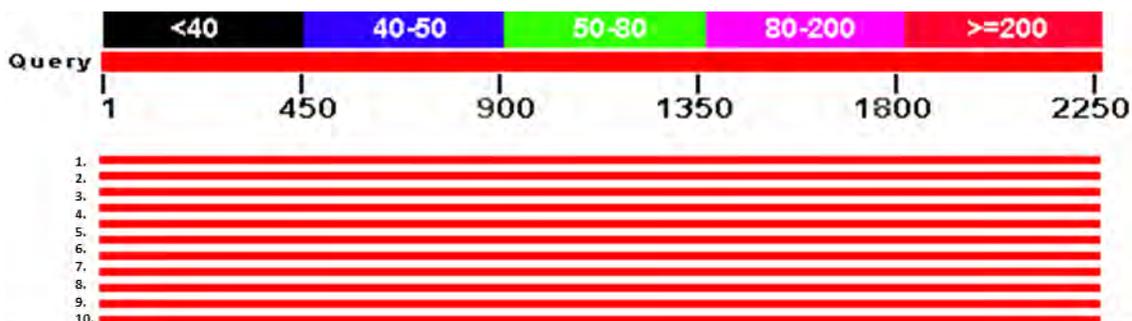


Figura 3. BLAST ABCA1. En este gráfico se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína ABCA1. Las barras de diferente color, corresponde a las regiones que son idénticas, por ejemplo en color azul de 450 a 900 aa, únicamente 40 y 50 aa son idénticos, en color verde de 900 a 1350 aa únicamente 50 y 80 aa son idénticos; de esta forma con los demás colores. Las barras horizontales (en color rojo) corresponden al score y representan la extensión de las secuencias consultadas. Los números en color negro es el tamaño aproximado de la secuencia.

9.1.2 Proteína ABCA2

Esta proteína tiene un papel en el metabolismo y regulación del transporte intracelular de los lípidos en los macrófagos y el desarrollo neural (tabla 2). Es codificada por el gen *ABCA2*, el cual contiene 2,435 aa, presentando un PM de 269.8 kDa y PI teórico de 6.38, teniendo un pH ligeramente ácido. Al igual que *ABCA1*, es una ATPasa que participa en el transporte del colesterol (tabla 2). El contenido de aa (tabla 7), muestra un porcentaje del 7% de glicinas, lo que sugiere un reducido número de plegamientos de la proteína, mientras que el valor GRAVY de -0.065 indica que la proteína se localiza predominantemente en el lado extracelular, lo que promueve que las partes hidrofóbicas se internen en la membrana celular (Lewin, 1996).

Por lo que se refiere a la composición atómica de esta ATPasa (tabla 8); el número total de residuos de carga negativa (Asp + Glu): 245 y su número total de residuos cargados positivamente (Arg + Lys): 228, al igual que su alto porcentaje en Leucina (12.1%), Serina (8.1%), Alanina (7.9%), Glicina (7%) y Valina (7%)(tabla 7) nos indica que es una proteína no polar, confirmandonos de nuevo que tiene una ligera carga ácida, pero muy cerca al pH 7 lo que significa que se encuentra insertada en la bicapa lipídica de las células, asegurando que es una proteína de transporte transmembranal. El índice alifático obtuvo un valor de 91.68 indicando que la proteína tiene un alto contenido de cadenas alifáticas que le proveen termorresistencia y por lo tanto estabilidad en diferentes condiciones.

Tabla 7. Composición de Aminoácidos de ABCA2

aa	N° de aa	%
Ala (A)	192	7.9%
Arg (R)	130	5.3%
Asn (N)	86	3.5%
Asp (D)	106	4.4%
Cys (C)	41	1.7%
Gln (Q)	103	4.2%
Glu (E)	139	5.7%
Gly (G)	170	7.0%
His (H)	53	2.2%
Ile (I)	101	4.1%
Leu (L)	295	12.1%

aa	N° de aa	%
Lys (K)	98	4.0%
Met (M)	60	2.5%
Phe (F)	112	4.6%
Pro (P)	141	5.8%
Ser (S)	197	8.1%
Thr (T)	128	5.3%
Trp (W)	35	1.4%
Tyr (Y)	77	3.2%
Val (V)	171	7.0%
Pyl (O)	0	0.0%
Sec (U)	0	0.0%

Tabla 8. Composición Atómica de ABCA2

Carbono	C	12128
Hidrógeno	H	18981
Nitrógeno	N	3253
Oxígeno	O	3517
Sulfuro	S	101
Número total de átomos	37980	

9.1.2.1 Proteoma teórico de ABCA2

El resultado presentado en la figura 4, arrojado por la página STRING, muestra una relación con 10 proteínas diferentes; sin embargo, mediante la búsqueda bibliográfica se encontró que algunas de estas proteínas, no tienen una interacción que pueda influir en el funcionamiento de la proteína principal (ABCA2), debido a su composición y distribución en la célula o simplemente porque no tenían una relación en cuanto al problema de investigación presente; su relación con la malnutrición y el EO.

La proteína que tuvo una posible implicación con el EO y la malnutrición en el proteoma teórico de ABCA2 (figura 4) fue la proteína ABCA7 mediante su relación con la Enfermedad de Alzheimer y la malnutrición, la cual se describirá posteriormente, ya que es otra de las principales proteínas involucradas en este estudio. A continuación, se describen las interacciones de la proteína ABCA2 y su relación con la malnutrición y el EO.

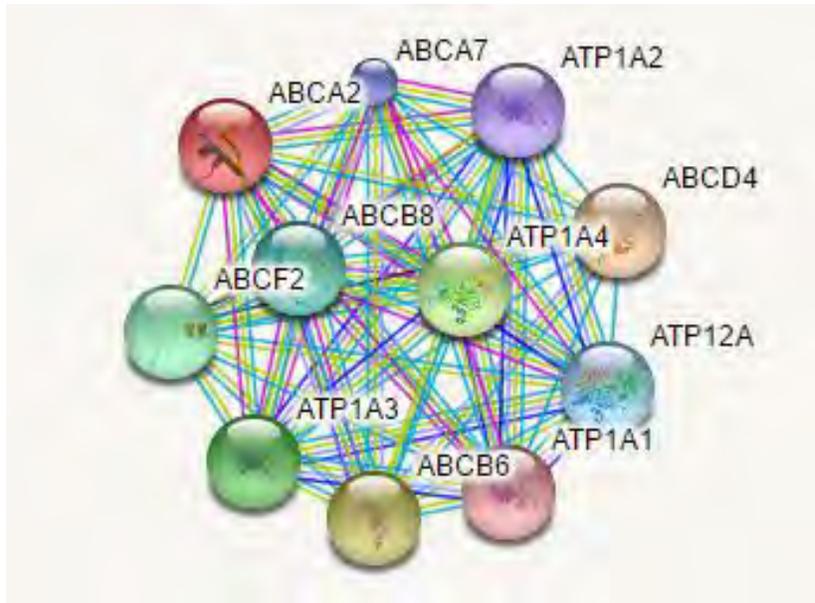


Figura 4. Proteoma teórico de la proteína ABCA2. Nodos de color: Proteínas consultadas y la primera capa de interacciones. Pequeños nodos: proteína de estructura 3D desconocida. Grandes nodos: Estructura 3D conocida o predicha. Interacciones conocidas: Cian: Base de datos conocidas, Morado: Determinadas experimentalmente. Interacciones predichas: Verde: Genes vecinos, Rojo: fusión de genes, Azul: co-ocurrencia de genes. Otras: Amarillo: Extracción de textos, Negro: Co-expresión, Azul claro: Proteínas homólogas.

9.1.2.2 Relación de la proteína ABCA2 con el sobrepeso/obesidad y el EO.

En la BHE, la alteración de la proteína ABCA2 debido al sobrepeso/obesidad se ve altamente relacionada con la EA, la cual se caracteriza por déficits de memoria que se deben a la pérdida de la sinapsis y neuronas en las regiones cerebrales involucradas en la memoria y el aprendizaje, como el hipocampo (Martins et al., 2017). Estudios han puesto de manifiesto que las personas con obesidad tienen un elevado riesgo de desarrollar la EA y demencia (Martin et al., 2016). Existen mecanismos multifactoriales que vinculan la obesidad con la EA, que incluye inflamación sistémica, astrogliosa activada, deposición y disminución del aclaramiento de la placa neurítica. El aumento de la adiposidad en los tejidos, se asocia con RI, hiperinsulinemia, EO y desregulación del metabolismo de la glucosa; en consecuencia, estos perfiles metabólicos pueden causar la formación y deposición de AGE y precursores, los cuales aumentan la agregación por glicación de A β , ya que los receptores de AGE pueden utilizar al A β como ligando (Martin et al., 2016).

Neuropatológicamente, los rasgos característicos de la EA, son depósitos de A β en las placas neuríticas, derivadas del A β PP y enredos neurofibrilares, producidos por la hiperfosforilación de Tau, una proteína asociada a los microtúbulos (Michaki et al., 2015). Este aumento de A β desencadena cambios en la proteína Tau, produciendo la formación de enredos neurofibrilares, resultando en la pérdida sináptica y daño neuronal, siendo esta, la hipótesis predominante en la etiología de la enfermedad de Alzheimer llamada “cascada amiloide” (Davis, 2015; Michaki et al., 2015). Solo algunos genes humanos han podido ser identificados, cuya expresión sea suficiente para modular la expresión de A β PP; uno de estos genes es ABCA2. La proteína ABCA2, es abundante en la materia gris de la corteza frontal de los cerebros humanos con EA en comparación con los controles normales. Estudios demuestran que la constante sobreexpresión de ABCA2, causa niveles aumentados de la proteína A β PP y A β ; este aumento en la proteína ABCA2, proporciona un enlace mecánico entre el metabolismo alterado de los esfingolípidos, los niveles del ARNm de A β PP, la producción de A β y la enfermedad de Alzheimer (Chen et al., 2004; Davis, 2015). El ERE encontrado en el astrocito debido a la obesidad también puede verse implicado en la producción de TNF- α y citoquinas inflamatorias (Martin et al., 2016), las cuales pueden contribuir a una mayor alteración en ABCA2 (figura 32, pp-147).

9.1.2.3 Dominios de la proteína ABCA2 relacionados con la malnutrición y el EO.

Por lo que se refiere, a la topología de la proteína ABCA2 (figura 5), los dominios de mayor importancia para este estudio, los cuales pueden encontrarse sus intervalos con mayor detalle en la tabla 9 son: ABC_subfamily_A, ABC_tran y CcmA anteriormente descritos en la topología de ABCA1, teniendo las mismas funciones y por lo tanto las mismas alteraciones en la proteína ABCA2; esto en parte es porque ABCA1 y ABCA2 son genes de la misma familia, sin embargo, también puede ser debido a que este polipeptido comparte un 50% de homología con ABCA1, expresándose de forma similar en varios tejidos (Voloshyna & Reiss, 2011).

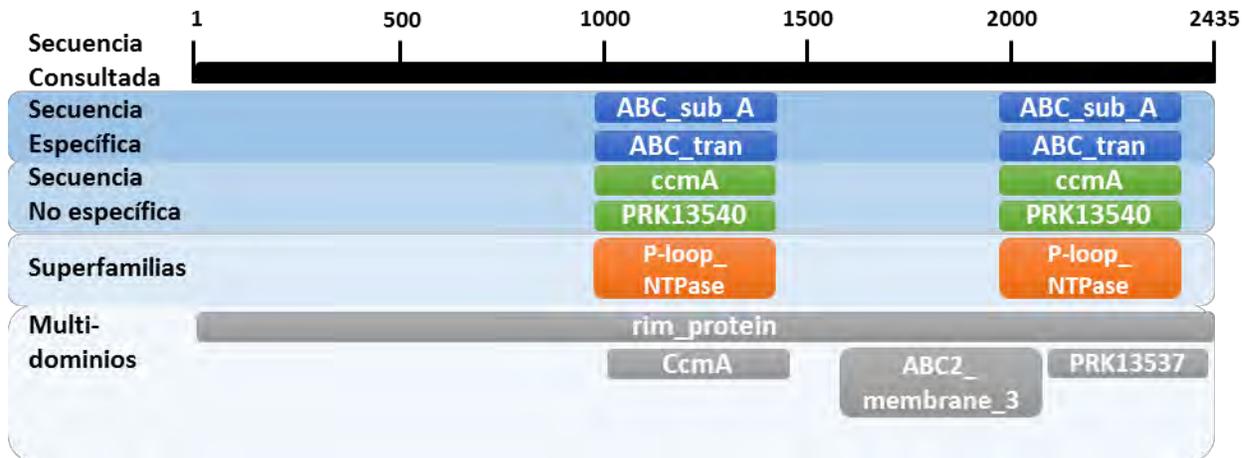


Figura 5. Topología ABCA2. En este gráfico se observa una vista general de los dominios encontrados en la secuencia de la proteína ABCA2, siendo divididos en secuencia específica, no específica, superfamilias y multidominios. Los números en color negro son el tamaño aproximado de la secuencia.

Tabla 9. Dominios presentes en la proteína ABCA2

Nombre del Dominio	Acceso	Intervalo
ABC_subfamily_A	cd03263	2050-2273
ABC_subfamily_A	cd03263	990-1209
ABC_tran	pfam00005	1007-1151
ABC_tran	pfam00005	2070-2214
ccmA	TIGR01189	2072-2243
ccmA	TIGR01189	1002-1180
PRK13540	PRK13540	999-1180
PRK13540	PRK13540	2085-2243
rim_protein	TIGR01257	1-2367
CcmA	COG1131	989-1226
PRK13537	PRK13537	2050-2262
ABC2_membrane_3	pfam12698	1727-2007

Nombre del dominio, indica la subfamilia de la proteína; el acceso, se refiere a la clave para poder acceder a la secuencia en las bases de datos; intervalo, es la posición y tamaño de cada dominio.

9.1.2.4 Blast de ABCA2

A continuación, en la tabla 10, se presentaron los primeros 10 resultados con mayor porcentaje de similitud y homología que tiene ABCA2 (*homo sapiens*) con otras proteínas de diferentes organismos; en la figura 6, se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína ABCA2.

Los resultados de la proteína ABCA2, tienen una gran similitud con las regiones de diferentes secuencias locales. La identificación del 100-95% de esta proteína (*homo sapiens*) comparada con otros organismos, el porcentaje alineando de todas las secuencias consultadas del 100-99%, el puntaje total y máximo describiendo las secuencias mejor alineadas con ABCA2 y el valor de E en 0, demuestra una amplia presencia de estas proteínas en los organismos, teniendo una estructura muy conservada, sugiriendo un papel importante en las funciones celulares y probablemente relaciones funcionales y evolutivas similares entre organismos.

Tabla 10. BLAST ABCA2

Descripción	Máx Score	Total Score	Query Cover	Valor de E	Ident	Acceso
Full=ATP-binding cassette sub-family A member 2	5041	5041	100%	0.0	100%	Q9BZC7.3
1. ATP-binding cassette sub-family A member 2 [Homo sapiens]	5031	5031	100%	0.0	99%	AAG09372.1
2. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 2 isoform 1 [Gorilla gorilla gorilla]	4991	4991	100%	0.0	99%	XP_004048962.1
3. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 2 isoform X2 [Chlorocebus sabaeus]	4984	4984	100%	0.0	99%	XP_008003734.1
4. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 2 isoform X2 [Cercopithecus atys]	4980	4980	100%	0.0	99%	XP_011904217.1
5. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 2 isoform X1 [Cercopithecus atys]	4974	4974	100%	0.0	99%	XP_011904216.1
6. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 2 isoform X2 [Papio anubis]	4973	4973	100%	0.0	99%	XP_009186060.1
7. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 2 isoform X1 [Papio anubis]	4967	4967	100%	0.0	99%	XP_009186059.1
8. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 2 [Macaca mulatta]	4963	4963	100%	0.0	99%	XP_014971782.1
9. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 2 isoform X3 [Chlorocebus sabaeus]	4927	4927	99%	0.0	99%	XP_008003735.1
10. ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 2 [Rattus norvegicus]	4556	4556	100%	0.0	95%	EDL93587.1

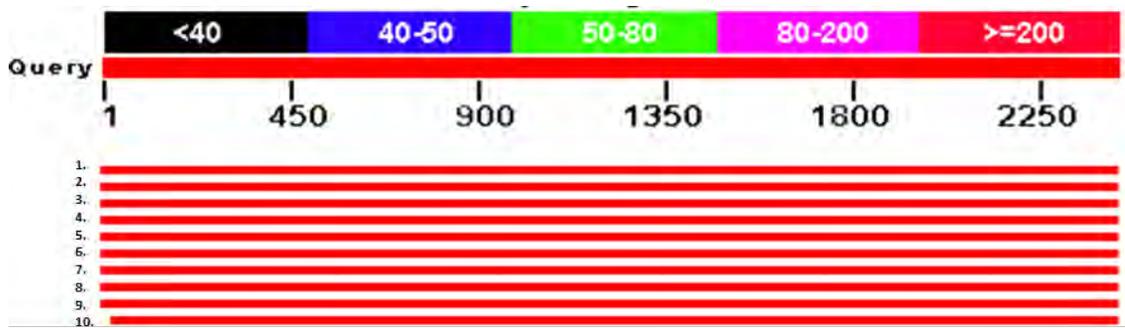


Figura 6. BLAST ABCA2. En este gráfico se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína ABCA2. Las barras de diferente color, corresponde a las regiones que son idénticas, por ejemplo en color azul de 450 a 900 aa, únicamente 40 y 50 aa son idénticos, en color verde de 900 a 1350 aa únicamente 50 y 80 aa son idénticos; de esta forma con los demás colores. Las barras horizontales (en color rojo) corresponden al score y representan la extensión de las secuencias consultadas. Los números en color negro es el tamaño aproximado de la secuencia.

9.1.3 Proteína ABCA5

Esta proteína tiene una probable función en el transporte de lípidos, regulación en la diferenciación de las células espumosas derivadas de los macrófagos y papel protector en la BHE (tabla 2). Es codificada por el gen *ABCA5*, el cual contiene 1642 aa, presentando un PM de 186.5 kDa y un PI teórico de 6.51, teniendo un pH ligeramente ácido. El contenido de aa (tabla 11), muestra un bajo porcentaje de glicinas (4.6%), lo que sugiere un reducido número de plegamientos e interacciones con otras proteínas, mientras que el valor GRAVY es de 0.154 lo que indica que gran parte de la proteína se localiza en la parte intracelular (Lewin, 1996).

La composición atómica de esta ATPasa (tabla 12); debido a su número total de residuos de carga negativa (Asp+Glu): 171 y su número total de residuos cargados positivamente (Arg+Lys): 163, al igual que su alto porcentaje en Leucina (11.4%), Serina (8.9%), Isoleucina (8.6%) y Lisina (7.2%) (tabla 11), nos indica que es no polar, teniendo una ligera carga positiva siendo ácida, pero muy cerca al pH 7 lo que significa que se encuentra insertada en la bicapa lipídica de las células, asegurando que es una proteína de transporte transmembranal. El índice alifático obtuvo un valor de 102.7 indicando que la proteína tiene un alto contenido de cadenas alifáticas que le proveen termorresistencia y por lo tanto estabilidad en diferentes condiciones.

Tabla 11. Composición de Aminoácidos de ABCA5

aa	N° de aa	%
Ala (A)	91	5.5%
Arg (R)	44	2.7%
Asn (N)	56	3.4%
Asp (D)	70	4.3%
Cys (C)	26	1.6%
Gln (Q)	57	3.5%
Glu (E)	101	6.2%
Gly (G)	76	4.6%
His (H)	32	1.9%
Ile (I)	141	8.6%
Leu (L)	188	11.4%

aa	N° de aa	%
Lys (K)	119	7.2%
Met (M)	51	3.1%
Phe (F)	104	6.3%
Pro (P)	62	3.8%
Ser (S)	146	8.9%
Thr (T)	84	5.1%
Trp (W)	22	1.3%
Tyr (Y)	64	3.9%
Val (V)	108	6.6%
Pyl (O)	0	0.0%
Sec (U)	0	0.0%

Tabla 12. Composición Atómica de ABCA5

Carbono	C	8574
Hidrógeno	H	13378
Nitrógeno	N	2092
Oxígeno	O	2392
Sulfuro	S	77
Número total de átomos	26513	

9.1.3.1 Proteoma teórico de ABCA5

El resultado presentado en la figura 7, arrojado por la página STRING, muestra una relación con 10 proteínas diferentes; sin embargo, mediante la búsqueda bibliográfica se encontró que estas proteínas, no tienen una interacción que pueda influir en el funcionamiento de la proteína principal (ABCA5), debido a su composición y distribución en la célula o simplemente porque no tenían una relación en cuanto al problema de investigación presente; su relación con la malnutrición y el EO.

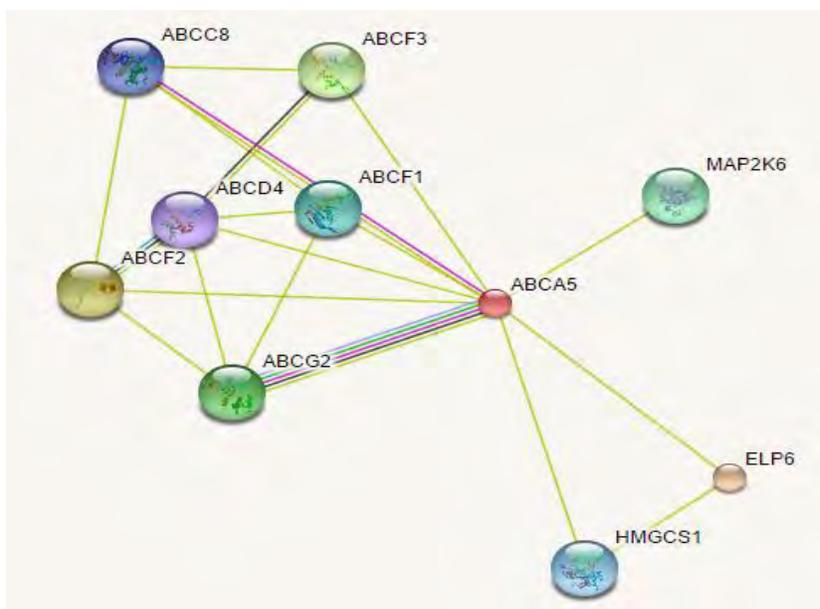


Figura 7. Proteoma teórico ABCA5. Nodos de color: Proteínas consultadas y la primera capa de interacciones. Pequeños nodos: proteína de estructura 3D desconocida. Grandes nodos: Estructura 3D conocida o predicha. Interacciones conocidas: Cian: Base de datos conocidas, Morado: Determinadas experimentalmente. Interacciones predichas: Verde: Genes vecinos, Rojo: fusión de genes, Azul: co-ocurrencia de genes. Otras: Amarillo: Extracción de textos, Negro: Co-expresión, Azul claro: Proteínas homólogas.

9.1.3.2 Relación de la proteína ABCA5 con el sobrepeso/obesidad y el EO.

La proteína ABCA5, participa en la regulación del colesterol en la BHE particularmente en el hipocampo, teniendo una función protectora reduciendo la producción de A β siendo similar a una de las funciones de ABCA1 (Fu et al., 2015). En el estado de EA existe una respuesta específica con una regulación positiva de ABCA5. La importancia de esta regulación positiva es subrayada por el hecho de que en la EA el hipocampo experimenta atrofia asociada con una pronunciada pérdida de neuronas piramidales.

Fu et al., (2015), demostraron que ABCA5 reduce la producción de A β , tanto A β 40 como A β 42, sin alterar los niveles del ARNm y la proteína de A β PP, lo que indica que la disminución en los niveles de A β se deben a cambios en el procesamiento de A β PP y no a la expresión de A β PP. El aumento de la expresión de ABCA1 y ABCA5 reduce la producción A β en neuronas y ambos transportadores están elevados en el hipocampo de pacientes con EA (Fu et al., 2015). Sin embargo en un estado crónico

de obesidad en la cual existe un aumento de RL, ROS y ERE, esto puede disminuir las proteínas ABCA1 y ABCA5 y su efecto protector teniendo como consecuencia un aumento en de la deposición de A β en la placa neurítica y por ende una mayor susceptibilidad a la EA (figura 32, pp-147).

En relación con otras enfermedades ABCA5 puede verse implicada en la enfermedad de Parkinson (EP); este es un trastorno neurodegenerativo progresivo que resulta de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra “pars compacta”; una parte del cerebro que controla la función coordinada y suave de los músculos y el movimiento del cuerpo (Kim & Halliday, 2012). El signo patológico de la EP es la presencia de cuerpos de Lewy, inclusiones características hechas de agregados de α -sinucleína (α -sin) asociada con los lípidos. La patología de α -sin está asociada con la deposición de lípidos. La α -sin se une a regiones de membranas que se enriquecen en lípidos llamados balsas lipídicas (LIPID RAFTS en inglés) las cuales sirven como una plataforma que promueve la oligomerización de α -sinucleína y la formación eventual de fibrillas. La delección genética de α -sin en ratones da lugar a niveles aumentados de colesterol cerebral, ésteres de colesterol y TG, contribuyendo a las vías neurodegenerativas en la EP. La producción de α -sin en la neurona está intrínsecamente ligada al nivel celular de esfingomielina, la cual estimula la expresión de ABCA5 en la neurona; ABCA5 está regulado positivamente en el cerebro con EP (Kim & Halliday, 2012). En los cerebros con EP, los niveles de esfingomielina están elevados y por ende una alteración de la proteína ABCA5, creando una expresión elevada de este, posiblemente como una respuesta protectora a la enfermedad, afectando al proceso neurodegenerativo de α -sin (Kim & Halliday, 2012).

Al igual que en la enfermedad de Alzheimer, la disminución de ABCA5 en la EP, conlleva a una disminución de su respuesta protectora aumentando α -sin y teniendo una mayor susceptibilidad de EP; esta disminución en la proteína de ABCA5 puede ser subrayada por la evidencia de que al igual que en la EA, el hipocampo experimenta atrofia asociada con una pronunciada pérdida de neuronas piramidales (Kim & Halliday, 2012), donde anteriormente mencionamos, se encuentra mayormente

expresada ABCA5 y junto con la evidencia de que la obesidad, está relacionada con las dislipidemias y el metabolismo desordenado de AG y colesterol; afectan a numerosos procesos neuronales, desarrollando diversos trastornos neurodegenerativos creando una clara asociación entre estos factores y la alteración de esta proteína.

Además, se ha demostrado que una dieta alta en grasas (DAG) reduce la plasticidad sináptica en el hipocampo y la corteza cerebral en modelos animales con EA aumentando agregados amiloide y la hiperfosforilación de tau (Martins et al., 2017), lo que conduce a la neuroinflamación, la gliosis reactiva y la predisposición a la lesión neurítica. También, estudios en el cerebro y el tejido adiposo de un modelo murino con obesidad inducida por una DAG, mostraron elevaciones en la A β PP, A β y la fosforilación de Tau en el hipocampo, lo que demuestra que una DAG dependiente a la obesidad, esta asociada a los cambios pro-inflamatorios en el cerebro y el tejido adiposo, caracterizado por un aumento en los niveles de A β PP (Martin et al., 2016).

Por último, ABCA5 tiene relación con la aterogénesis. La proteína ABCA5 es altamente expresada por las células de Kupffer indicando un papel potencial en la homeostasis del colesterol en los macrófagos y puede ser más sobreexpresada por una alimentación basada en una dieta tipo “occidental” (Ye et al., 2008). La deficiencia de ABCA5, suprime significativamente el eflujo de colesterol de los macrófagos hacia HDL independiente de ABCG1 y SR-BI, incrementando el flujo de colesterol celular hacia APOA1; esto aumenta significativamente el desarrollo de la lesión aterosclerótica en el organismo (Voloshyna & Reiss, 2011).

9.1.3.3 Dominios de la proteína ABCA5 relacionados con la malnutrición y el EO.

Por lo que se refiere, a la topología de la proteína ABCA5 (figura 8), los dominios de mayor importancia para este estudio, los cuales pueden encontrarse sus intervalos con mayor detalle en la tabla 13 son: ABC_subfamily_A, ABC_tran, CcmA y AAA anteriormente descritos en la topología de ABCA1 y ABCA2 teniendo las mismas funciones y por lo tanto las mismas alteraciones en la proteína ABCA5; probablemente

por que son genes de la misma familia y tiene funciones protectoras similares a ABCA1 en la BHE (Fu et al., 2015). A continuación se describen los dominios drrA y YadH:

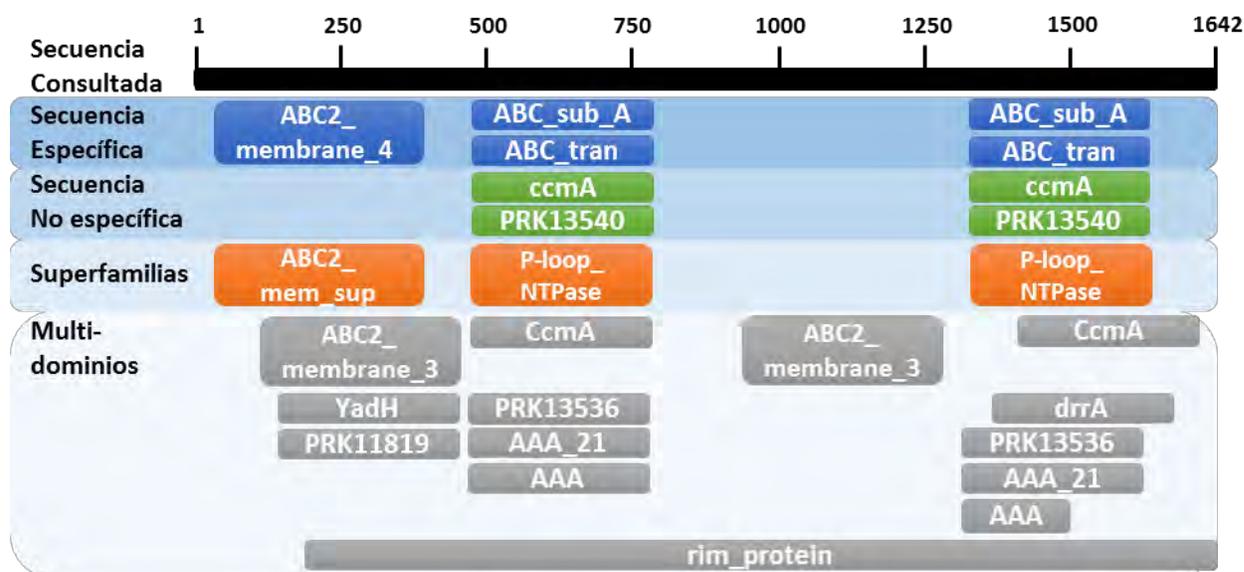


Figura 8. Topología ABCA5. En este gráfico se observa una vista general de los dominios encontrados en la secuencia de la proteína ABCA5, siendo divididos en secuencia específica, no específica, superfamilias y multidominios. Los números en color negro son el tamaño aproximado de la secuencia.

Tabla 13. Dominios presentes en la proteína ABCA5

Nombre del Dominio	Acceso	Intervalo
ABC_subfamily_A	cd03263	1290-1521
ABC_subfamily_A	cd03263	478-701
ABC_tran	pfam00005	497-643
ABC_tran	pfam00005	1319-1461
ccmA	TIGR01189	495-647
ccmA	TIGR01189	1319-1491
PRK13540	PRK13540	1319-1491
PRK13540	PRK13540	497-671
ABC2_membrane_4	pfam12730	202-403
CcmA	COG1131	476-788
CcmA	COG1131	1290-1615

rim_protein	TIGR01257	84-1618
drxA	TIGR01188	1314-1613
PRK13536	PRK13536	1289-1509
PRK13536	PRK13536	477-689
ABC2_membrane_3	pfam12698	214-416
ABC2_membrane_3	pfam12698	943-1224
AAA_21	pfam13304	509-671
YadH	COG0842	220-417
AAA_21	pfam13304	1328-1491
PRK11819	PRK11819	441-536
AAA	smart00382	1325-1361
AAA	smart00382	507-647

Nombre del dominio, indica la subfamilia de la proteína; el acceso, se refiere a la clave para poder acceder a la secuencia en las bases de datos; intervalo, es la posición y tamaño de cada dominio.

drxA

El rasgo característico de este dominio es el acoplamiento obligatorio de la hidrólisis de ATP hacia la translocación del sustrato (Conserved Domains, 2016). Se propone que su relación con la malnutrición y el EO, implicaría una reducción en la hidrólisis del ATP, evitando la translocación de los sustratos, alterando el transporte transmembranal.

YadH

Este dominio actúa como un mecanismo de defensa en el sistema de transporte de múltiples fármacos, tipo ABC, siendo un componente de la permeasa (Conserved Domains, 2016). Se propone que debido a que este dominio forma parte del sistema de transporte membranal para difusión facilitada, que permite el traspaso de un soluto entre dos compartimentos; su relación con la malnutrición y el EO alterarían a las proteínas integrales de estas membranas que cumplen con la función de traspaso de xenobióticos, creando una resistencia a los fármacos y una probable alteración farmacocinética.

9.1.3.4 Blast de ABCA5

A continuación, en la tabla 14, se presentaron los primeros 10 resultados con mayor porcentaje de similitud y homología que tiene ABCA5 (*homo sapiens*) con otras proteínas de diferentes organismos; en la figura 9, se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína ABCA5.

Los resultados mostraron que la proteína ABCA5 tiene una gran similitud con las regiones de diferentes secuencias locales. La identificación del 100-93% de esta proteína (*homo sapiens*) comparada con otros organismos, el porcentaje alineando de todas las secuencias consultadas del 100%, el puntaje total y máximo describiendo las secuencias mejor alineadas con ABCA5 y el valor de E en 0, demuestra una amplia presencia de estas proteínas en los organismos, teniendo una estructura muy conservada, sugiriendo un papel importante en las funciones celulares y probablemente relaciones funcionales y evolutivas similares entre organismos.

Tabla 14. BLAST ABCA5

Descripción	Máx Score	Total Score	Query Cover	Valor de E	Ident	Acceso
ATP-binding cassette sub-family A member 5 [Homo sapiens]	3381	3381	100%	0.0	100%	NP_061142.2
1. ATP-binding cassette protein [Homo sapiens]	3378	3378	100%	0.0	99%	CAB93535.3
2. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 5 isoform 1 [Gorilla gorilla gorilla]	3368	3368	100%	0.0	99%	XP_004041134.1
3. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 5 isoform X1 [Pan troglodytes]	3364	3364	100%	0.0	99%	XP_001166579.2
4. PREDICTED: LOW QUALITY PROTEIN: ATP-binding cassette sub-family A member 5 [Pan paniscus]	3361	3361	100%	0.0	99%	XP_003808991.1
5. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 5 isoform X1 [Macaca nemestrina]	3341	3341	100%	0.0	99%	XP_011717926.1
6. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 5 [Macaca mulatta]	3338	3338	100%	0.0	98%	XP_014975691.1
7. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 5 [Macaca fascicularis]	3338	3338	100%	0.0	98%	XP_005584856.1
8. hypothetical protein EGM_08107 [Macaca fascicularis]	3336	3336	100%	0.0	99%	EHH58291.1
9. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 5 isoform X2 [Chlorocebus sabaeus]	3335	3335	100%	0.0	98%	XP_008010167.1
10. ATP-binding cassette sub-family A member 5 [Rattus norvegicus]	3040	3040	100%	0.0	93%	NP_775429.1



Figura 9. BLAST ABCA5. En este gráfico se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína ABCA5. Las barras de diferente color, corresponde a las regiones que son idénticas, por ejemplo en color azul de 450 a 900 aa, únicamente 40 y 50 aa son idénticos, en color verde de 900 a 1350 aa únicamente 50 y 80 aa son idénticos; de esta forma con los demás colores. Las barras horizontales (en color rojo) corresponden al score y representan la extensión de las secuencias consultadas. Los números en color negro es el tamaño aproximado de la secuencia.

9.1.4 Proteína ABCA7

Esta proteína es una ATPasa la cual juega un papel dentro de los macrófagos en la fagocitosis de células apoptóticas, regula el transporte del colesterol y se une a APOA1 funcionando en el eflujo de fosfolípidos en la apolipoproteína mediada de las células (tabla 2). Es codificada por el gen *ABCA7*, el cual contiene 2146 aa, presentando un PM de 234.3 kDa y un PI teórico de 6.85, teniendo un pH ligeramente ácido. El contenido de aa (tabla 15), muestra un alto porcentaje de glicinas (8.5%), lo que sugiere un alto número de plegamientos y de interacciones con otras proteínas de la misma familia, mientras que el valor GRAVY de 0.055 lo que indica que se encuentra en la parte intracelular (Lewin, 1996).

Por lo que se refiere a la composición atómica de esta ATPasa (tabla 16); debido a su número total de residuos de carga negativa (Asp+Glu): 206 y su número total de residuos cargados positivamente (Arg+Lys): 200, al igual que su alto porcentaje en Leucina (15.4%), Alanina (9.3%), Glicina (8.5%) y Prolina (7.1%) (tabla 15), nos indica que es no polar, teniendo una ligera carga negativa siendo ácida, pero muy cerca al pH 7 lo que significa que se encuentra insertada en la bicapa lipídica de las células, asegurando que es una proteína de transporte transmembranal. El índice alifático obtuvo un valor de 99.13 indicando que la proteína tiene un alto contenido de cadenas alifáticas que le proveen termorresistencia y por lo tanto estabilidad en diferentes condiciones.

Tabla 15. Composición de Aminoácidos

aa	N° de aa	%
Ala (A)	199	9.3%
Arg (R)	150	7.0%
Asn (N)	44	2.1%
Asp (D)	87	4.1%
Cys (C)	36	1.7%
Gln (Q)	86	4.0%
Glu (E)	119	5.5%
Gly (G)	183	8.5%
His (H)	51	2.4%
Ile (I)	44	2.1%
Leu (L)	330	15.4%

aa	N° de aa	%
Lys (K)	50	2.3%
Met (M)	40	1.9%
Phe (F)	92	4.3%
Pro (P)	152	7.1%
Ser (S)	147	6.8%
Thr (T)	99	4.6%
Trp (W)	35	1.6%
Tyr (Y)	40	1.9%
Val (V)	162	7.5%
Pyl (O)	0	0.0%
Sec (U)	0	0.0%

Tabla 16. Composición Atómica de ABCA7

Carbono	C	10550
Hidrógeno	H	16665
Nitrógeno	N	2913
Oxígeno	O	2975
Sulfuro	S	76
Número total de átomos	33179	

9.1.4.1 Proteoma teórico de ABCA7

El resultado presentado en la figura 10, arrojado por la página STRING, muestra una relación con 10 proteínas diferentes; sin embargo, mediante la búsqueda bibliográfica se encontró que algunas proteínas, no tienen una interacción que pueda influir en el funcionamiento de la proteína principal (ABCA7), debido a su composición y distribución en la célula o simplemente porque no tenían una relación en cuanto al problema de investigación presente; su relación con la malnutrición y el EO.

Las proteínas que tuvieron una posible implicación con el EO y la malnutrición en el proteoma teórico de ABCA7 (Figura 10) fueron las proteínas ABCA2 y APOA1, ya descritas anteriormente y SREBF2 (SREBP2). A continuación, se describen las interacciones de la proteína ABCA7 y su relación con la malnutrición, el EO.

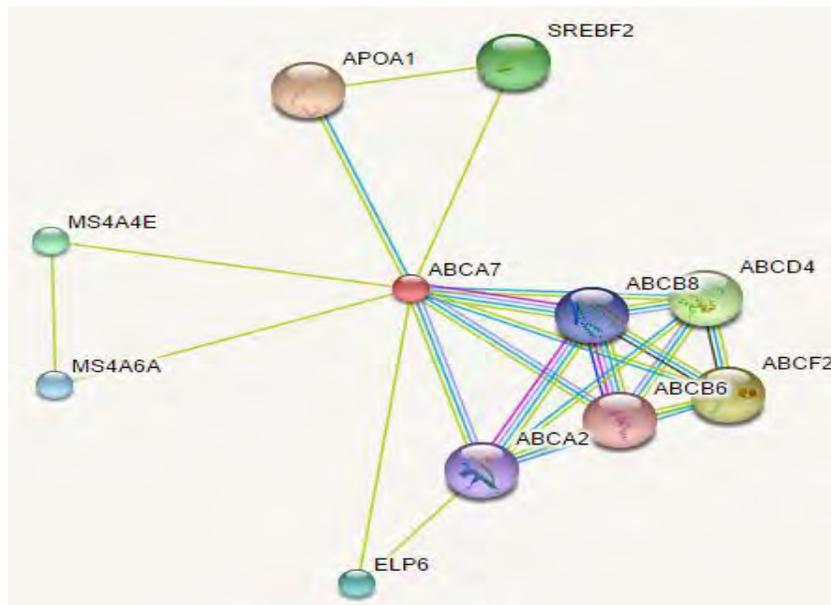


Figura 10. Proteoma Teórico ABCA7. Nodos de color: Proteínas consultadas y la primera capa de interacciones. Pequeños nodos: proteína de estructura 3D desconocida. Grandes nodos: Estructura 3D conocida o predicha.

Interacciones conocidas: Cian: Base de datos conocidas, Morado: Determinadas experimentalmente. Interacciones predichas: Verde: Genes vecinos, Rojo: fusión de genes, Azul: co-ocurrencia de genes. Otras: Amarillo: Extracción de textos, Negro: Co-expresión, Azul claro: Proteínas homólogas.

9.1.4.2 Relación de la proteína ABCA7 con el sobrepeso/obesidad y el EO.

La proteína ABCA7, la cual tiene una posible implicación en el transporte de colesterol en el macrófago, también es un neuroprotector contra los procesos asociados con la EA, mediando la fagocitosis de A β y afectando el tráfico de lípidos en las membranas (Voloshyna & Reiss, 2011; Malik et al., 2015). Malik et al., (2015), demostraron que el aumento en la expresión de la proteína ABCA7 en los cerebros con EA se atribuye al aumento de la inflamación; interesantemente, este incremento es en forma de monocitos diferenciados dentro de los macrófagos por LDL. Por lo tanto, como se mencionó anteriormente, la obesidad crea un aumento de LDL y esto puede crear una relación entre la obesidad y la sobreexpresión de la proteína ABCA7, dando lugar a una disminución significativa en el procesamiento de A β (Malik et al., 2015; Villegas et al., 2016). Esto se puede explicar debido a que la A β es transportada dentro del astrocito y la microglia para su subsecuente aclaración por medio de su unión a APOE

para su subsecuente transporte por medio de la proteína ABCA7 (figura 32, pp-147) (Villegas et al., 2016).

Varios estudios describen diferentes formas por las cuales ABCA7 fagocita el A β ; una forma, es que la proteína ABCA7 contribuye al procesamiento de la proteína APP y a la producción de A β , posiblemente modulando la función de LRP1. LRP1 se asocia con APP en presencia de una proteína adaptadora citoplásmica (FE65) para interiorizar APP y producir A β en compartimentos endosomales-lisosomales; la proteína LRP1 es también uno de los principales reguladores de la endocitosis de APP en la microglia y en su posterior procesamiento en A β . Esto está mediado por FE65 dentro de las proteínas LRP1 y APP para unirlos eficazmente. El resultado de la unión de LRP1-APP resulta en una mayor rapidez de la endocytosis de APP y producción de A β (Sato et al., 2015). Por lo tanto, es concebible que las interrupciones en la interacción ABCA7-LRP1 por medio del EO producido en el sobrepeso/obesidad derivado del aumento de AGL en la BHE, conduzcan a una desregulación y aumento de la vía LRP1-FE65-APP para acelerar la endocytosis de APP que culmina en los aumentos de la producción de A β en los ratones deficientes de ABCA7. Por si solo el LRP1 puede unirse al A β y trasladarlo al hepatocito para su posterior aclaramiento, sin embargo, cuando hay un mayor aumento de A β habrá una mayor producción de EO el cual también es producido por la malnutrición y éste, competirá con A β para unirse con LRP1 ocupando su lugar y disminuyendo su aclaramiento hepático (Sato et al., 2015; Ramanathan et al., 2015).

Sakae et al, 2016 demostraron otras vías por las cuales la delección de ABCA7 facilita el procesamiento de APP a A β y esto es por el aumento de los niveles de la enzima de escisión de APP de sitio B (BACE1) y la proteína reguladora de elemento regulador de esteroles 2 (SREBP2) en las neuronas primarias y en los astrocitos del cerebro. La disminución de la expresión de ABCA7 en las neuronas causa estrés del RE resaltado por el aumento del nivel de quinasa reticular endoplasmática tipo R de proteína quinasa (PERK) y un aumento de la fosforilación del factor de iniciación eucariota 2A (eIF2 α). Estos aumentos de PERK y eIF2 α afectan la homeostasis de los lípidos cerebrales, el procesamiento de APP, la actividad de ERK y un aumento del estrés del

RE. Estas disfunciones en la proteína ABCA7 contribuyen a la patogénesis de la EA modificando el perfil de lípidos cerebrales y facilitando la producción de A β en las neuronas a través de la vía activa de SREBP2-BACE1, en lugar de influir en el aclaramiento de A β . Además, el estrés RE es inducido por la supresión de ABCA7 en las neuronas, lo cual activa la vía PERK-eIF2 α , causando el deterioro cognitivo y la activación adicional de la vía SREBP2-BACE1 (Sakae et al, 2016). Si sumamos el estrés del RE que es causado por la inflamación y las citoquinas producidas en el sobrepeso/obesidad en la BHE, existirá una mayor contribución en este deterioro cognitivo causado por A β en la EA.

A parte de la hipótesis de la cascada amiloide en la EA, anteriormente descrita con la proteína ABCA2, existen otras hipótesis como la hipótesis de la cascada mitocondrial, la cual, puede verse relacionada también con la obesidad y una posible alteración de ABCA7. De acuerdo con esto, la disfunción mitocondrial se produce temprano en la patología del Alzheimer que precede a la deposición de A β y la formación de placa neurítica (Martin et al., 2016).

Las mitocondrias juegan un papel fundamental en la generación de energía, a través de la producción de ATP y son importantes para mantener el equilibrio oxidativo a medida que producen ROS. El estrés oxidativo inducido por la mitocondria se asocia con alteraciones en la morfología mitocondrial, posiblemente debido a los cambios en los procesos dinámicos de fusión y fisión. La abundancia de las mitocondrias es alta en las neuronas, particularmente en las sinapsis, con el fin de satisfacer las demandas de alta energía de estas células. Como las neuronas son altamente dependientes de la función mitocondrial, son particularmente sensibles a cualquier alteración de la dinámica mitocondrial, donde el papel de la obesidad puede involucrarse. La deficiencia mitocondrial se ha vinculado con la disfunción sináptica y a las enfermedades neurodegenerativas. La pérdida de la conectividad sináptica, es un evento temprano de la patología de Alzheimer, con acumulación de A β en la sinapsis causando daño y deterioro cognitivo posiblemente a través de un efecto sobre las mitocondrias. Estas anomalías en la estructura mitocondrial y sus funciones (por

ejemplo, aumento de la producción de ROS) se han descrito en cerebros post mortem con EA, en ratones transgénicos con la enfermedad y en las células endoteliales vasculares con EA, las cuales probablemente afectan a la función cerebral dada la naturaleza altamente metabólica de la cerebrovasculatura (Martins et al., 2017).

Dado que la función mitocondrial es vital para las sinapsis saludables y la función cerebrovascular normal y la cognición, es posible que la obesidad induzca cambios en las mitocondrias, creando un posible aumento de ROS, afectando a la proteína ABCA7, disminuyendo su expresión y por lo tanto una aparente pérdida de la función aumentando el riesgo de la EA (Malik et al., 2015).

9.1.4.3 Dominios de la proteína ABCA7 relacionados con la malnutrición y el EO.

Los dominios de mayor importancia en la topología de la proteína ABCA7 (figura 11), pueden encontrarse con mayor detalle en la tabla 17 y son: ABC_subfamily_A, ABC_tran, CcmA y AAA anteriormente descritos en la topología de ABCA1, ABCA2 y ABCA5 teniendo las mismas funciones y por lo tanto las mismas alteraciones en la proteína ABCA7. Probablemente, esto es por que son genes de la misma familia, siendo muy conservados en la evolución en diferentes organismos, teniendo funciones similares en el transporte de lípidos y su mecanismo protector en la BHE relacionado con la EA, la obesidad y el EO.

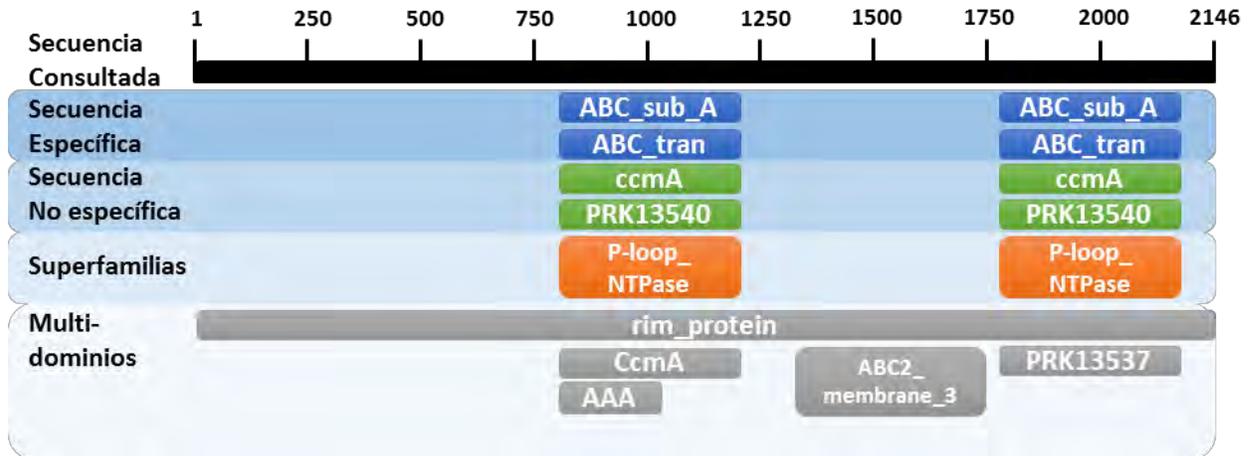


Figura 11. Topología ABCA7. En este gráfico se observa una vista general de los dominios encontrados en la secuencia de la proteína ABCA7, siendo divididos en secuencia específica, no específica, superfamilias y multidominios. Los números en color negro son el tamaño aproximado de la secuencia.

Tabla 17. Dominios presentes en la proteína ABCA7

Nombre del Dominio	Acceso	Intervalo
ABC_subfamily_A	cd03263	1793-2013
ABC_subfamily_A	cd03263	807-1026
ABC_tran	pfam00005	824-968
ABC_tran	pfam00005	1810-1954
ccmA	TIGR01189	1793-1983
ccmA	TIGR01189	822-1004
PRK13540	PRK13540	1805-1983
PRK13540	PRK13540	812-997
rim_protein	TIGR01257	1-2109
CcmA	COG1131	807-1045
PRK13537	PRK13537	1792-2012
ABC2_membrane_3	pfam12698	1467-1717
AAA	smart00382	833-1003

Nombre del dominio, indica la subfamilia de la proteína; el acceso, se refiere a la clave para poder acceder a la secuencia en las bases de datos; intervalo, es la posición y tamaño de cada dominio.

9.1.4.4 Blast de ABCA7

En la tabla 18, se presentan los primeros 10 resultados con mayor porcentaje de similitud y homología que tiene ABCA7 (*homo sapiens*) con otras proteínas de diferentes organismos; en la figura 12, se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína ABCA7.

Los resultados mostraron que la proteína ABCA7 tiene una gran similitud con las regiones de diferentes secuencias locales. La identificación del 100-95% de esta proteína (*homo sapiens*) comparada con otros organismos, el porcentaje alineando de todas las secuencias consultadas del 100%, el puntaje total y máximo describiendo las secuencias mejor alineadas con ABCA7 y el valor de E en 0, demuestra una amplia presencia de estas proteínas en los organismos, teniendo una estructura muy conservada, sugiriendo un papel importante en las funciones celulares y probablemente relaciones funcionales y evolutivas similares entre organismos.

Tabla 18. BLAST ABCA7

Descripción	Máx Score	Total Score	Query Cover	Valor de E	Ident	Acceso
ATP-binding cassette sub-family A member 7 [Homo sapiens]	4325	4325	100%	0.0	100%	NP_061985.2
1. ABC transporter member 7 [Homo sapiens]	4319	4319	100%	0.0	99%	AAK00959.1
2. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 7 isoform X2 [Pan paniscus]	4283	4283	100%	0.0	99%	XP_003813801.1
3. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 7 [Pan troglodytes]	4282	4282	100%	0.0	99%	XP_016790006.1
4. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 7 isoform X1 [Pan paniscus]	4274	4274	100%	0.0	99%	XP_014197880.1
5. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 7 [Gorilla gorilla gorilla]	4259	4259	100%	0.0	98%	XP_004059677.1
6. ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 7, isoform CRA_b [Homo sapiens]	4195	4195	100%	0.0	97%	EAW69557.1
7. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 7 isoform X2 [Homo sapiens]	4190	4190	100%	0.0	97%	XP_011525931.1
8. PREDICTED: LOW QUALITY PROTEIN: ATP-binding cassette sub-family A member 7 [Pongo abelii]	4190	4190	100%	0.0	96%	XP_009250805.1
9. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 7 isoform X4 [Homo sapiens]	4111	4111	100%	0.0	96%	XP_011525932.1
10. PREDICTED: ATP-binding cassette sub-family A member 7 isoform X3 [Pan paniscus]	4109	4109	100%	0.0	95%	XP_014197882.1

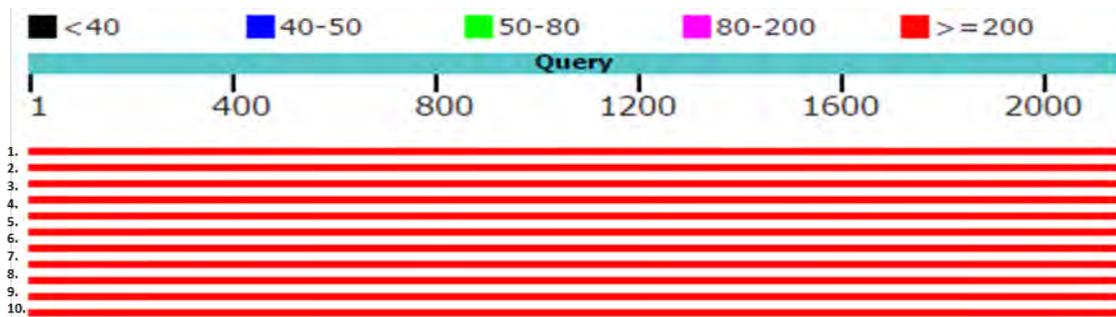


Figura 12. BLAST ABCA7. En este gráfico se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína ABCA7. Las barras de diferente color, corresponde a las regiones que son idénticas, por ejemplo en color azul de 450 a 900 aa, únicamente 40 y 50 aa son idénticos, en color verde de 900 a 1350 aa únicamente 50 y 80 aa son idénticos; de esta forma con los demás colores. Las barras horizontales (en color rojo) corresponden al score y representan la extensión de las secuencias consultadas. Los números en color negro es el tamaño aproximado de la secuencia.

9.1.5 Proteína ABCC2

Esta proteína forma parte de la familia de proteínas de resistencia a múltiples fármacos implicados en el transporte de diferentes xenobioticos fuera de las células. Se encuentra principalmente en el hígado, con cantidades más pequeñas en los riñones, en el intestino y la placenta. También transporta bilirrubina fuera de las células del hígado y en la bilis (tabla 2). Es codificada por el gen *ABCC2*, el cual contiene 1,545 aa, presentando un PM de 174.2 kDa y un PI teórico de 8.57, lo que sugiere, que esta proteína tiene un pH básico. El contenido de aa (tabla 19), muestra porcentaje del 5.5% de glicinas, sugiriendo un reducido número de plegamientos, mientras que el valor GRAVY de 0.088 indica una baja hidrofobicidad, encontrándose en la parte intracelular (Lewin, 1996).

Por lo que se refiere a la composición atómica de esta ATPasa (tabla 20); el número total de residuos de carga negativa (Asp+Glu): 149 y su número total de residuos cargados positivamente (Arg+Lys): 160, al igual que su alto porcentaje en Leucina (12.8%), Serina (8.6%), Isoleucina (7.4%) y Valina (7.1%) (tabla 19), nos indica que es no polar, con una carga básica, lo que significa que se encuentra ligeramente unida a la membrana celular. El índice alifático obtuvo un valor de 104.91 indicando que la proteína tiene un alto contenido de cadenas alifáticas que le proveen termorresistencia y por lo tanto estabilidad en diferentes condiciones.

Tabla 19. Composición de Aminoácidos de ABCC2

aa	N° de aa	%
Ala (A)	88	5.7%
Arg (R)	68	4.4%
Asn (N)	71	4.6%
Asp (D)	68	4.4%
Cys (C)	20	1.3%
Gln (Q)	66	4.3%
Glu (E)	81	5.2%
Gly (G)	85	5.5%
His (H)	26	1.7%
Ile (I)	114	7.4%
Leu (L)	198	12.8%

aa	N° de aa	%
Lys (K)	92	6.0%
Met (M)	38	2.5%
Phe (F)	84	5.4%
Pro (P)	46	3.0%
Ser (S)	133	8.6%
Thr (T)	92	6.0%
Trp (W)	27	1.7%
Tyr (Y)	39	2.5%
Val (V)	109	7.1%
Pyl (O)	0	0.0%
Sec (U)	0	0.0%

Tabla 20. Composición Atómica de ABCC2

Carbono	C	7909
Hidrógeno	H	12523
Nitrógeno	N	2057
Oxígeno	O	2245
Sulfuro	S	58
Número total de átomos		24792

9.1.5.1 Proteoma teórico de ABCC2

El resultado presentado en la figura 13, arrojado por la página STRING, muestra una relación con 10 proteínas diferentes; sin embargo, mediante la búsqueda bibliográfica se encontró que algunas proteínas, no tienen una interacción que pueda influir en el funcionamiento de la proteína principal (ABCC2), debido a su composición y distribución en la célula o simplemente porque no tenían una relación en cuanto al problema de investigación presente; su relación con la malnutrición y el EO.

Las proteínas que tuvieron una posible implicación con el EO y la malnutrición en el proteoma teórico de ABCC2 (figura 13) fueron las proteínas NR1i2 (PXR), SLCO1B1, SLCO1B3 y ABCG2. A continuación, se describen las interacciones de la proteína ABCC2 y su relación con la malnutrición y el EO.

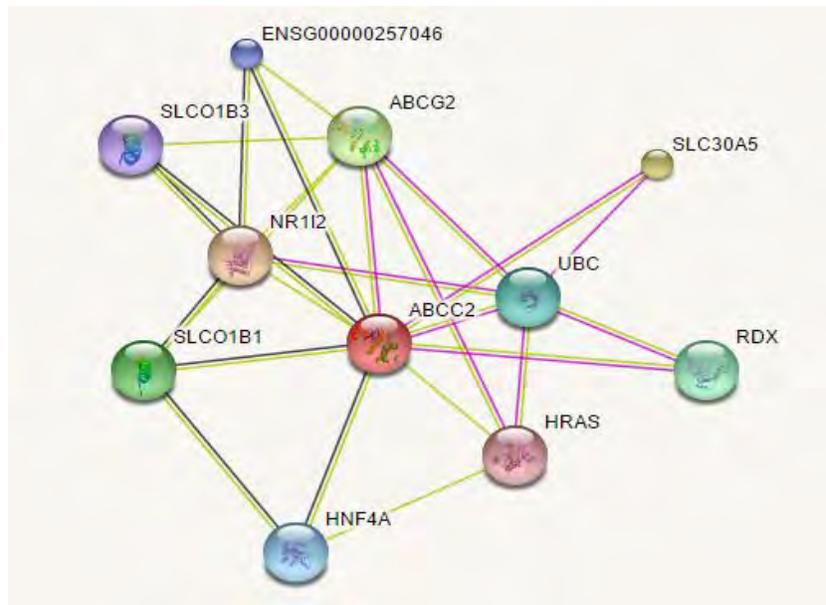


Figura 13. Proteoma Teórico ABCC2. Nodos de color: Proteínas consultadas y la primera capa de interacciones. Pequeños nodos: proteína de estructura 3D desconocida. Grandes nodos: Estructura 3D conocida o predicha. Interacciones conocidas: Cian: Base de datos conocidas, Morado: Determinadas experimentalmente. Interacciones predichas: Verde: Genes vecinos, Rojo: fusión de genes, Azul: co-ocurrencia de genes. Otras: Amarillo: Extracción de textos, Negro: Co-expresión, Azul claro: Proteínas homólogas.

9.1.5.2 Relación de la proteína ABCC2, ABCC3 y ABCC4 con la desnutrición y el EO.

Las proteínas asociadas a la resistencia a múltiples fármacos (ABCC ó MRPS) son transportadores implicados en el eflujo de un gran número de productos químicos endógenos y exógenos. Los ABCC desempeñan un papel clave en la protección celular mediante la eliminación de xenobióticos, metabolitos y sustratos endógenos que pueden acumularse en los tejidos produciendo toxicidad. Los ABCC pueden ser considerados un espada de doble filo; aunque su expresión constitutiva es importante en la homeostasis celular normal, su expresión puede ser aumentada en algunas patologías (malnutrición) permitiendo explotar las propiedades protectoras de los ABCC (Maher et al., 2007).

En condiciones normales NRF2 es un factor de transcripción el cual sirve como una defensa celular primaria contra los efectos citotóxicos del estrés oxidativo, el cual ha demostrado ser un factor clave en la inducción de la expresión de las proteínas ABCC

para mantener la homeostasis de nutrientes en el hígado y el estado redox (Kulkarni et al., 2014).

En el hígado ABCC2 es un transportador canalicular implicado en la excreción biliar de muchos metabolitos endógenos y exógenos; ABCC3 está implicada en la excreción vectorial de los conjugados glucoronidos hacia la sangre y promueve la recuperación durante la lesión hepatocelular y ABCC4 está implicada en el control de las concentraciones intracelulares de los nucleótidos cíclicos el cual también, exporta ácidos biliares conjugados, bilirrubina y otros sustratos de los hepatocitos hacia el torrente sanguíneo para su excreción renal (Maher et al., 2007; Baiceanu et al, 2015).

En el ayuno, para mantener un equilibrio, el organismo responde con un aumento de glucagón y epinefrina lo cual da como resultado el aumento de AGL en el hepatocito para su posterior transformación y consumo en energía; a su vez, este mecanismo crea una activación de la cascada de AMPK, la cual aumenta el contenido intracelular de AMPc, activando la proteína quinasa A (PKA) lo cual modula la transcripción de múltiples genes en el hígado manteniendo el transporte y homeostasis de la glucosa y el metabolismo; esto a su vez aumenta la proteína SIRT1 induciendo a la proteína PGC1 α , la cual es un receptor dependiente de la leptina y coactivador conocido de varios receptores nucleares como CAR, FXR, PXR, PPAR α y NRF2 (Ghoneim et al., 2015), los cuales activan a la familia de proteínas ABCC y las vías gluconeogénicas de los hepatocitos durante el ayuno (figura 33, pp-150) (Kulkarni et al., 2013; Kulkarni et al., 2014).

Esta inducción de ABCC debido al ayuno aumenta la expresión hepática de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT), incrementa las proporciones de NAD⁺/NADH, AMPc, GMPc y bilirrubina, crea una acumulación y descomposición de los lípidos hepáticos, de los productos de la peroxidación lipídica, de los ácidos biliares, del flujo biliar, de los nucleótidos cíclicos y conjugados de glutatión (GSH), los cuales reducen el glutatión celular, aumentando el EO en el entorno celular (Kulkarni et al., 2014).

Sin embargo, cuando el organismo pasa de un simple ayuno a una posible desnutrición aguda, comienzan a haber alteraciones en la regulación de los mecanismos de la desintoxicación y aclaramiento xenobiótico y de todos los sustratos anteriormente mencionados (figura 34, pp-152). Van der Schoor et al., (2015), demostraron que las alteraciones en ABCC2 como en ABCC3 se han asociado con cambios en la disposición, sensibilidad y toxicidad de varios fármacos. Estas alteraciones en las proteínas ABCC pueden deberse al factor de transcripción NRF2, anteriormente mencionado, el cual sirve como defensa celular primaria contra los efectos citotóxicos del EO. Seo & Lee, (2013), han propuesto una relación estrecha entre el EO y las enfermedades asociadas al metabolismo energético; la vía de Nrf2, como regulador maestro en la defensa celular contra el EO, ha surgido como un objetivo crítico en el metabolismo energético. X. Wang et al., (2014), muestran que la activación del sensor de EO de Nrf2 en la BHE y en la médula espinal, aumenta la expresión y transporte de las proteínas ABCC (ABCC2-4) funcionando como bombas de eflujo xenobiótico.

El factor de transcripción Nrf2 impulsa la expresión de proteínas claves en la respuesta electrófila/antioxidante, incluyendo genes que codifican proteínas que producen GSH, reduciendo ROS y metabolizando xenobióticos (X. Wang et al., 2014). Sin embargo en una desnutrición crónica, donde hay depleción del organismo, con poca oferta de nutrientes y por ende poca producción de energía, existirá poco o nulo recambio del sensor del estrés oxidativo de NRF2, disminuyendo la activación de las proteínas ABCC y su efecto protector, creando una alteración en el eflujo e influjo de todos sus metabolitos anteriormente descritos, aumentando el EO producido en el organismo con una subsecuente apoptosis celular.

En la BHE, las proteínas ABCC2-4 tienen un papel clave en la protección celular y neuroprotección mediante la eliminación de xenobióticos, metabolitos y sustratos endógenos que pueden acumularse en los tejidos para producir toxicidad, dificultando el paso de xenobióticos desde la circulación hacia el cerebro, así reduciendo su eficacia en el SNC; esta respuesta puede ser activada debido a la sobreproducción de EO en la desnutrición, la cual conlleva a la activación de cascadas de señalización

como P53, P38MAPK, NF-KB y de PPAR α (X. Wang et al., 2014; More et al., 2017), los cuales todos activan al factor de transcripción NRF2 y subsecuentemente a la subfamilia ABCC creando un aumento de neuroprotección, disminuyendo la penetración de los fármacos al SNC y los subproductos y mediadores de la lesión celular (tabla 33) (Kulkarni et al., 2014; X. Wang et al., 2014; More et al., 2017). La elevación de los niveles séricos de AGL, ya sea mediante una DAG o adipolisis inducida por el ayuno, activa a PPAR- α sistemáticamente, también induciendo a la subfamilia ABCC (More et al., 2017); esto nos indica que tanto en la desnutrición como en la obesidad, los mecanismos que activan a esta subfamilia en la protección de la BHE, pueden ser los mismos (figura 33, 34 y 35 pp-150-154).

More et al., (2017), describieron que la deficiencia de PPAR- α en ratones conduce a un aumento en los niveles de colesterol LDL, junto con un aumento en los niveles de APOB; como anteriormente se describió con la proteína ABCA1 y ABCA2, este aumento de LDL mas la sobreproducción de EO en la malnutrición, convierte a LDL a LDLox, posiblemente también alterando las actividades de las proteínas ABCC, disminuyendo su neuroprotección y resistencia a la penetración de fármacos al cerebro, creando una farmacocinética alterada de estos y por lo tanto un daño en la BHE.

9.1.5.3 Relación de la proteína ABCC2, ABCC3 y ABCC4 con el sobrepeso / obesidad y el EO.

En la obesidad, las actividades de las proteínas de la subfamilia ABCC pueden verse comprometidas por la sobreproducción de EO y LDLox anteriormente descritas, que conllevan a una inflamación sistémica y la liberación de citoquinas proinflamatorias, excediendo el equilibrio redox de la célula, en donde sustratos específicos de los ABCC como GSH, son disminuidos afectando la respuesta antioxidante de la célula y posteriormente alterando el eflujo de los demás sustratos específicos de los ABCC estancándose en el hígado, conllevando a una alteración oxidativa en las células llevando a una apoptosis y generando numerosas enfermedades hepáticas como colestasis, fibrosis, tirosinemia y cáncer en las cuales el EO ha sido implicado, aumentando la toxicidad química del hígado (Seo & Lee, 2013).

Probablemente, esta afección en las proteínas de la subfamilia ABCC se deba a las mismas vías afectadas en la desnutrición anteriormente descritas. Donde el EO principalmente afecta la cascada AMPc/PKA subsecuentemente disminuyendo SIRT1 y PGC1 α , alterando la respuesta del factor de transcripción NRF2, así como PPAR- α , disminuyendo las respuestas de los receptores nucleares FXR, CAR, PXR, inhibiendo la expresión de las proteínas de la subfamilia ABCC en el hepatocito, también creando un aumento en la toxicidad química del hígado (Kulkarni et al., 2014), conduciendo a una incapacidad para mantener la homeostasis oxidativa en la célula (Maher et al., 2007) con niveles aumentados de bilirrubina conjugada en la sangre y aumentos menores en la bilirrubina no conjugada, esteatosis hepática, inflamación y muerte hepatocitaria, donde a nivel celular, la acumulación de daño mitocondrial disminuye los niveles de ATP, limitando las tasas de rotación o cambio de transportadores que sean dependientes de ATP (figura 35, pp-154) (Maher et al., 2007; Van der Schoor et al., 2015).

En la BHE los transportadores de eflujo (ABCC) pueden ser regulados por varios estímulos incluyendo EO, respuesta inflamatoria, estrés xenobiótico, enfermedades neurodegenerativas y fosfolípidos. Los xenobióticos activan PPAR- α . Estudios sugieren que el consumo de una DAG afectan a los fármacos en el SNC a través de la señalización de PPAR- α (More et al., 2017). Estudios revelan la alteración de la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de fármacos en personas afectadas con obesidad y enfermedades metabólicas (Donepudi et al., 2016). Los incrementos dependientes de PPAR- α en la expresión y actividad de los transportadores ABCC en el BHE destacan un aumento en la resistencia a múltiples fármacos planteando grandes desafíos a la toxicocinética y farmacocinética del SNC alterando la ADME de estos (More et al., 2017) y afectando la disposición, sensibilidad, toxicidad y reacciones adversas del fármaco (More & Slitt, 2011; Donepudi et al., 2016). Esta activación de PPAR- α por los AGL incrementa la actividad de los transportadores de eflujo (ABCC) en la BHE restringiendo la administración de fármacos al SNC en muchos pacientes (More et al., 2017).

En el corazón, la proteína ABCC4 es un transportador fisiológico de AMPc tanto en las células lisas, como en los fibroblastos y miocitos cardíacos estando implicada en la homeostasis de las plaquetas; tanto en la obesidad como en la desnutrición, la proteína ABCC4 puede verse dañada, alterando las funciones plaquetarias y en la desregulación de la homeostasis del AMPc, contribuyendo a una proliferación coronaria de células del musculo liso vascular (CMLV), incrementando la susceptibilidad a la lesión aterosclerótica y creando trombopatias moderadas en las plaquetas (Belleville-Rolland et al., 2016). Estas alteraciones, también pueden conllevar a un aumento de hipertrofia, fibrosis y apoptosis en estos tejidos debido a una producción de AMPc alterada, ocasionada por un recambio cíclico disminuido.

Transportador de soluto de aniones organicos, miembro 1B1, SLCO1B1

La proteína SLCOB1, es codificada por un receptor transmembranal que media la captación de compuestos endógenos como bilirrubina, implicada en la eliminación de fármacos de la sangre hacia los hepatocitos (GeneCards, 2016; STRING, 2016). Las proteínas ABCC2-4, también tienen una función en la captación de numerosos compuestos endógenos, los cuales se pueden observar en la figura 33, pp-150; se propone, que esta similitud entre proteínas puede tener una probable relación, ayudándose como mediadores en la homeostasis los compuestos endógenos.

Transportador de soluto de aniones organicos, miembro 1B3, SLCO1B3

La proteína codificada es un receptor transmembranal que media en la captación de compuestos endógenos y xenobióticos jugando un papel crítico en el transporte y eliminación de ácidos biliares y bilirrubina (GeneCards, 2016; STRING, 2016). Al igual que la proteína SLCO1B1, se propone que los MRPs, tienen una probable relación con esta proteína en la captación y excreción de compuestos endógenos y xenobioticos, siendo el conjunto, mediadores en la homestasis de estos compuestos.

ABCG2

Transportador xenobiótico que participa en la exclusión de xenobióticos desde el cerebro. Parece jugar un papel importante en el fenotipo de resistencia a múltiples fármacos de varias líneas celulares de cáncer. Implicado en el flujo de salida de

numerosos fármacos y xenobióticos (GeneCards, 2016; STRING, 2016). Se tiene la propuesta de que ABCG2 actúa en conjunto con los MRPs en la BHE, ya que esta subfamilia, también tiene un papel importante en el aumento o reducción de la actividad transportadora de varios fármacos al SNC (More et al., 2017). Esta reducción o aumento de la eficacia de los fármacos, actúa cuando las células endoteliales del cerebro y de la médula espinal sufren EO, ya sea por la malnutrición, o como ABCG2 en varias líneas celulares de cáncer, o cuando la activación genética y farmacológica de NRF2 se activa para neuroprotección (Kulkarni et al., 2014; X. Wang et al., 2014).

9.1.5.4 Dominios de la proteína ABCC2 relacionados con la malnutrición y el EO.

Por lo que se refiere, a la topología de la proteína ABCC2 (figura 14), los dominios de mayor importancia para este estudio, los cuales pueden encontrarse sus intervalos con mayor detalle en la tabla 21 son: ABC_tran y AAA anteriormente descritos en la topología de ABCA1, ABCA2, ABCA5 y ABCA7 teniendo las mismas funciones y por lo tanto las mismas alteraciones en la proteína ABCC2; probablemente esto es por que son genes de la misma familia, teniendo funciones como transportadores de membrana y de mecanismo protector en la BHE relacionado malnutrición y el EO. A continuación se describen los dominios ABCC_MRP_domain2, ABCC_MRP_domain1, ABC_tran, ABC_membrane, MRP_assoc_pro, MdlB:

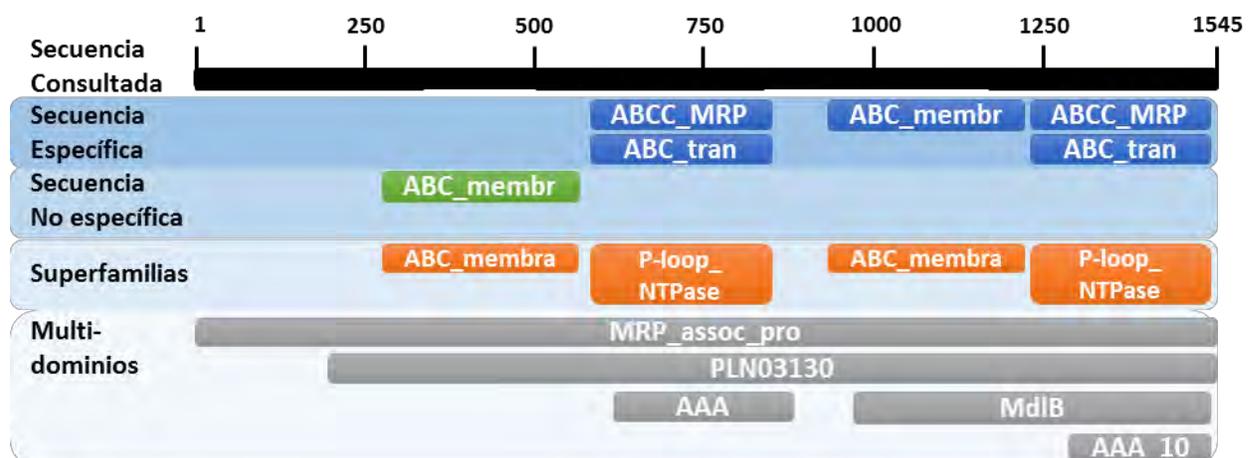


Figura 14. Topología ABCC2. En este gráfico se observa una vista general de los dominios encontrados en la secuencia de la proteína ABCC2, siendo divididos en secuencia específica, no específica, superfamilias y multidominios. Los números en color negro son el tamaño aproximado de la secuencia.

Tabla 21. Dominios presentes en la proteína ABCC2

Nombre del Dominio	Acceso	Intervalo
ABCC_MRP_domain2	cd03244	1298-1518
ABCC_MRP_domain1	cd03250	637-838
ABC_membrane	pfam00664	983-1249
ABC_membrane	pfam00664	326-593
ABC_tran	pfam00005	1317-1465
ABC_tran	pfam00005	654-789
MRP_assoc_pro	TIGR00957	8-1537
PLN03130	PLN03130	198-1523
MdIB	COG1132	970-1534
AAA	smart00382	664-825
AAA_10	pfam12846	1332-1445

Nombre del dominio, indica la subfamilia de la proteína; el acceso, se refiere a la clave para poder acceder a la secuencia en las bases de datos; intervalo, es la posición y tamaño de cada dominio.

ABCC_MRP_domain2

Segundo dominio del transportador de membrana dependiente de ATP de la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP O ABCC). Este dominio exporta glutatión por la estimulación de fármacos, así como, ciertos sustratos en formas conjugadas con aniones, tales como glucuronato y sulfato (Conserved Domains, 2016). Se propone que la función de exportación y aclaración de algunos fármacos de este dominio, pueden tener relación con la alteración farmacocinética que se produce en las proteínas ABCC cuando se encuentran en un estado de malnutrición debido a la sobreproducción de EO y disminución de antioxidantes en el organismo.

ABCC_MRP_domain1

Primer dominio del transportador de membrana dependiente de ATP de la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP O ABCC) (Conserved Domains, 2016). Tiene la misma función que el dominio ABCC_MRP_domain2 y posiblemente las mismas afecciones en la malnutrición.

ABC_membrane

Dominio con función transportadora de las proteínas ABC en la región transmembranal (Conserved Domains, 2016); Se propone que la alteración de este dominio debido a la malnutrición es esencial para el malfuncionamiento de las proteínas ABCC.

MRP_assoc_pro

Dominio con función en la resistencia a múltiples fármacos (Conserved Domains, 2016), probablemente activado en respuesta a la malnutrición.

MdIB

Similar al dominio YadH en la subfamilia ABCA; actúa como un mecanismo de defensa en el sistema de transporte de múltiples fármacos, tipo ABC, siendo un componente de la permeasa (Conserved Domains, 2016). Se propone que debido a que este dominio forma parte del sistema de transporte membranar para la difusión facilitada, que permite el traspaso de un soluto entre dos compartimentos; su relación con la malnutrición y el EO alterarían a las proteínas integrales de estas membranas que cumplen con la función de traspaso de xenobióticos, creando una resistencia a los fármacos y una probable alteración farmacocinética.

9.1.5.5 Blast de ABCC2

En la tabla 22, se presentaron los primeros 10 resultados con mayor porcentaje de similitud y homología que tiene ABCC2 (*homo sapiens*) con otras proteínas de diferentes organismos; en la figura 15, se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína ABCC2.

Los resultados mostraron que la proteína ABCC2 tiene una gran similitud con las regiones de diferentes secuencias locales. La identificación del 100-96% de esta proteína (*homo sapiens*) comparada con otros organismos, el porcentaje alineando de todas las secuencias consultadas del 100%, el puntaje total y máximo describiendo las secuencias mejor alineadas con ABCC2 y el valor de E en 0, demuestra una amplia presencia de estas proteínas en los organismos, teniendo una estructura muy

conservada, sugiriendo un papel importante en las funciones celulares y probablemente relaciones funcionales y evolutivas similares entre los organismos.

Tabla 22. BLAST ABCC2

Descripción	Máx Score	Total Score	Query Cover	Valor de E	Ident	Acceso
Canalicular multispecific organic anion transporter 1; AltName: ATP-binding cassette sub-family C member 2	3181	3181	100%	0.0	100%	Q92887.3
1. canalicular multispecific organic anion transporter 1 [Homo sapiens]	3179	3179	100%	0.0	99%	NP_000383.1
2. PREDICTED: canalicular multispecific organic anion transporter 1 isoform X1 [Pan troglodytes]	3159	3159	100%	0.0	99%	XP_016774594.1
3. PREDICTED: LOW QUALITY PROTEIN: canalicular multispecific organic anion transporter 1 [Pan paniscus]	3153	3153	100%	0.0	99%	XP_003825508.1
4. PREDICTED: canalicular multispecific organic anion transporter 1 [Pongo abelii]	3136	3136	100%	0.0	98%	XP_002821105.1
5. PREDICTED: LOW QUALITY PROTEIN: canalicular multispecific organic anion transporter 1 [Nomascus leucogenys]	3078	3078	100%	0.0	97%	XP_003255382.1
6. PREDICTED: canalicular multispecific organic anion transporter 1 [Gorilla gorilla gorilla]	3052	3052	100%	0.0	97%	XP_004049987.1
7. PREDICTED: canalicular multispecific organic anion transporter 1 isoform X2 [Pan troglodytes]	3025	3025	100%	0.0	96%	XP_016774597.1
8. PREDICTED: canalicular multispecific organic anion transporter 1 [Mandrillus leucophaeus]	2981	2981	100%	0.0	96%	XP_011832771.1
9. PREDICTED: canalicular multispecific organic anion transporter 1 isoform X2 [Mandrillus leucophaeus]	2981	2981	100%	0.0	96%	XP_011832771.2
10. hypothetical protein EGK_19970 [Macaca mulatta]	2967	2967	100%	0.0	96%	EHH19291.1

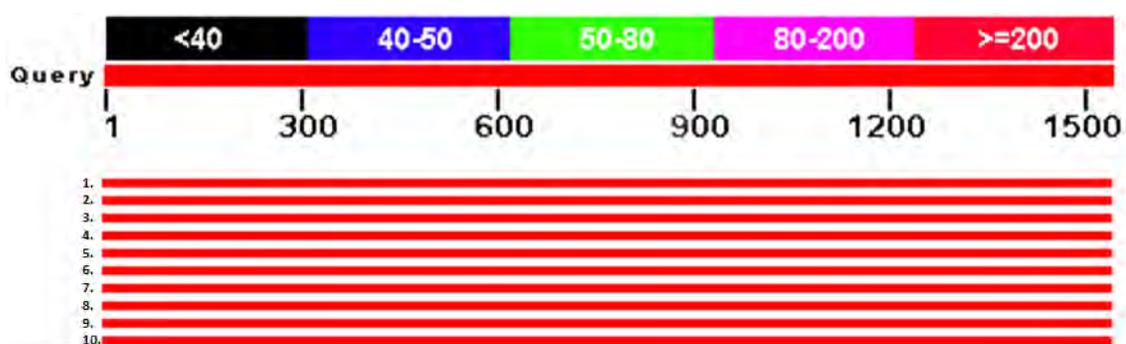


Figura 15. BLAST ABCC2. En este gráfico se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína ABCC2. Las barras de diferente color, corresponde a las regiones que son idénticas, por ejemplo en color azul de 450 a 900 aa, únicamente 40 y 50 aa son idénticos, en color verde de 900 a 1350 aa únicamente 50 y 80 aa son idénticos; de esta forma con los demás colores. Las barras horizontales (en color rojo) corresponden al score y representan la extensión de las secuencias consultadas. Los números en color negro es el tamaño aproximado de la secuencia.

9.1.6 Proteína ABCC3

Esta proteína forma parte de la familia MRPs implicadas en el transporte de diferentes xenobioticos fuera de las células. Se encuentra principalmente en el hígado. Actúa como un transportador inducible en la excreción biliar e intestinal de aniones orgánicos (tabla 2). Es codificada por el gen *ABCC3*, el cual contiene 1,527 aa, presentando un PM de 169.3 kDa y un PI teórico de 6.79, lo que sugiere, que esta proteína tiene un pH ligeramente neutro. El contenido de aa (tabla 23), muestra un porcentaje de 6.4% de glicinas, sugiriendo una mayor interacción con diversas proteínas de la misma subfamilia, mientras que el valor GRAVY de 0.233 indica una alta hidrofocidad (Lewin, 1996).

Por lo que se refiere a la composición atómica de esta ATPasa (tabla 24); su número total de residuos de carga negativa (Asp+Glu):136 y su número total de residuos cargados positivamente (Arg+Lys):132, al igual que su alto porcentaje en Leucina (13.4%), Alanina (8.5%), Valina (8.2%) y Serina (7.6%) (tabla 23), nos indica que es no polar, con una ligera carga ácida, cerca al pH 7 lo que significa que se encuentra insertada en la bicapa lipídica de las células, confirmando que es una proteína de transporte transmembranal. El índice alifático obtuvo un valor de 107.09 indicando que la proteína tiene un alto contenido de cadenas alifáticas que le proveen termorresistencia y por lo tanto estabilidad en diferentes condiciones.

Tabla 23. Composición de Aminoácidos de ABCC3

aa	N° de aa	%
Ala (A)	130	8.5%
Arg (R)	74	4.8%
Asn (N)	50	3.3%
Asp (D)	65	4.3%
Cys (C)	25	1.6%
Gln (Q)	66	4.3%
Glu (E)	71	4.6%
His (H)	31	2.0%
Ile (I)	89	5.8%
Leu (L)	204	13.4%
Gly (G)	98	6.4%

aa	N° de aa	%
Lys (K)	58	3.8%
Met (M)	36	2.4%
Phe (F)	74	4.8%
Pro (P)	69	4.5%
Ser (S)	116	7.6%
Thr (T)	74	4.8%
Trp (W)	29	1.9%
Tyr (Y)	43	2.8%
Val (V)	125	8.2%
Pyl (O)	0	0.0%
Sec (U)	0	0.0%

Tabla 24. Composición Atómica de ABCC3

Carbono	C	7708
Hidrógeno	H	12118
Nitrógeno	N	2014
Oxígeno	O	2149
Sulfuro	S	61
Número total de átomos	24050	

9.1.6.1 Proteoma teórico de ABCC3

El resultado presentado en la figura 16, arrojado por la página STRING, muestra una relación con 10 proteínas diferentes; sin embargo, mediante la búsqueda bibliográfica se encontró que algunas proteínas, no tienen una interacción que pueda influir en el funcionamiento de la proteína principal (ABCC3), debido a su composición y distribución en la célula o simplemente porque no tenían una relación en cuanto al problema de investigación presente; su relación con la malnutrición y el EO. Las proteínas que tuvieron una posible implicación con el EO y la malnutrición en el proteoma teórico de ABCC3 (figura 16) fueron SLC01B1 y SLC01B3 anteriormente descritas y las proteínas SLC10A2, FABP6, SLC1A1, SLC1A2 y NFE2L2 (NRF2).

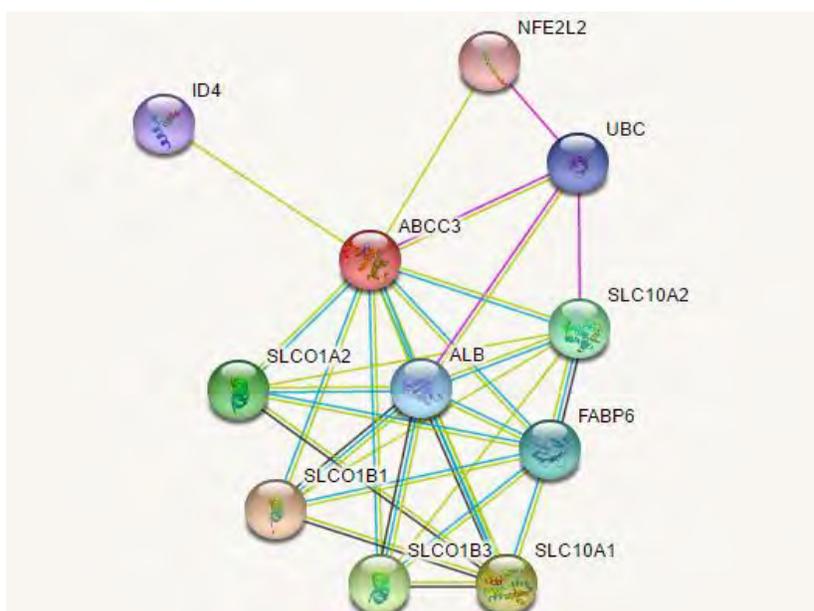


Figura 16. Proteoma Teórico ABCC3. Nodos de color: Proteínas consultadas y la primera capa de interacciones. Pequeños nodos: proteína de estructura 3D desconocida. Grandes nodos: Estructura 3D conocida o predicha. Interacciones conocidas: Cian: Base de datos conocidas, Morado: Determinadas experimentalmente. Interacciones predichas: Verde: Genes vecinos, Rojo: fusión de genes, Azul: co-ocurrencia de genes. Otras: Amarillo: Extracción de textos, Negro: Co-expresión, Azul claro: Proteínas homólogas.

Transportador de solutos, familia 10, miembro 2 SLC10A2

Esta proteína es un transportador y mecanismo principal en la absorción de los ácidos biliares intestinales por las células apicales en el íleon distal y al igual tiene un papel en la homeostasis del colesterol (GeneCards, 2016; STRING, 2016). Se tiene la propuesta de que ABCC2-4 y SLC10A2 trabajan en conjunto, ya que tienen funciones similares en la promoción de la homeostasis del colesterol y absorción de los ácidos biliares.

Proteína de unión de ácidos grasos 6, FABP6

La proteína FABP6 estimula la secreción del ácido gástrico y del pepsinógeno. Se une a las sales biliares y la bilirrubina (GeneCards, 2016; STRING, 2016). Se tiene la propuesta de que la subfamilia ABCC2-4 y FABP6 trabajan en conjunto debido a sus funciones similares, para promover la homeostasis del colesterol y absorción de los ácidos biliares.

Transportador de solutos, familia 10, miembro 1 SLC1A1

Esta proteína transporta varios compuestos orgánicos de ácidos no biliares. Es estrictamente dependiente a la presencia extracelular del sodio (GeneCards, 2016; STRING, 2016). Se propone que junto a la subfamilia ABCC2-4 debido a sus funciones similares, promueven la homeostasis de estos compuestos orgánicos.

Transportador de solutos, familia 10, miembro 1 SLC1A2

Esta proteína, media el transporte Na-independiente de aniones orgánicos y ácidos biliares no conjugados (GeneCards, 2016; STRING, 2016). Debido a las funciones similares, se propone que junto a la subfamilia ABCC2-4 promueven la homeostasis de los ácidos biliares no conjugados.

9.1.6.2 Dominios de la proteína ABCC3 relacionados con la malnutrición y el EO.

Por lo que se refiere, a la topología de la proteína ABCC3 (figura 17), los dominios de mayor importancia para este estudio, los cuales pueden encontrarse sus intervalos con mayor detalle en la tabla 25 son: ABC_tran, ABCC_MRP_domain2,

ABCC_MRP_domain1, ABC_membrane, MRP_assoc_pro, MdB y AAA anteriormente descritos en la topología de ABCC2 teniendo las mismas funciones y por lo tanto las mismas alteraciones en la proteína ABCC3; probablemente esto es por que son genes de la misma subfamilia, teniendo funciones similares en la expulsión de sustratos para el aclaramiento y desintoxicación hepática relacionado con malnutrición y el EO.

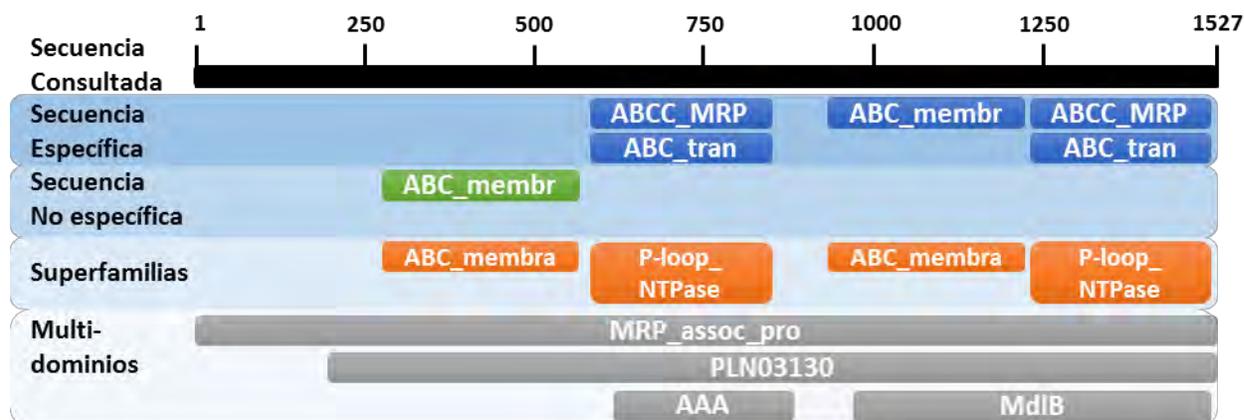


Figura 17. Topología ABCC3. En este gráfico se observa una vista general de los dominios encontrados en la secuencia de la proteína ABCC3, siendo divididos en secuencia específica, no específica, superfamilias y multidominios. Los números en color negro son el tamaño aproximado de la secuencia.

Tabla 25. Dominios presentes en la proteína ABCC3

Nombre del Dominio	Acceso	Intervalo
ABCC_MRP_domain2	cd03244	1287-1507
ABCC_MRP_domain1	cd03250	627-828
ABC_membrane	pfam00664	975-1240
ABC_membrane	pfam00664	317-582
ABC_tran	pfam00005	1306-1454
ABC_tran	pfam00005	644-779
MRP_assoc_pro	TIGR00957	7-1526
PLN03130	PLN03130	208-1527
MdB	COG1132	956-1522
AAA	smart00382	653-829

Nombre del dominio, indica la subfamilia de la proteína; el acceso, se refiere a la clave para poder acceder a la secuencia en las bases de datos; intervalo, es la posición y tamaño de cada dominio.

9.1.6.3 Blast de ABCC3

En la tabla 26, se presentaron los primeros 10 resultados con mayor porcentaje de similitud y homología que tiene ABCC3 (*homo sapiens*) con otras proteínas de diferentes organismos; en la figura 18, se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína ABCC3.

Los resultados mostraron que la proteína ABCC3 tiene una gran similitud con las regiones de diferentes secuencias locales. La identificación del 100-95% de esta proteína (*homo sapiens*) comparada con otros organismos de otras especies, el porcentaje alineando de todas las secuencias consultadas del 100%, el puntaje total y máximo describiendo las secuencias mejor alineadas con ABCC3 y el valor de E en 0, demuestra una amplia presencia de estas proteínas en los organismos, teniendo una estructura muy conservada, sugiriendo un papel importante en las funciones celulares y probablemente relaciones funcionales y evolutivas similares entre organismos.

Tabla 26. BLAST ABCC3

Descripción	Máx Score	Total Score	Query Cover	Valor de E	Ident	Acceso
ATP-binding cassette, sub-family C member 3 [synthetic construct]	3134	3134	100%	0.0	99%	BAG10652.1
1. ATP-binding cassette, sub-family C, member 3 isoform MRP3 variant [Homo sapiens]	3134	3134	100%	0.0	99%	BAD92191.1
2. PREDICTED: canalicular multispecific organic anion transporter 2 isoform X1 [Pan troglodytes]	3108	3108	100%	0.0	99%	XP_016788028.1
3. PREDICTED: canalicular multispecific organic anion transporter 2 [Gorilla gorilla gorilla]	3101	3101	100%	0.0	99%	XP_004041420.1
4. PREDICTED: canalicular multispecific organic anion transporter 2 isoform X2 [Chlorocebus sabaeus]	3003	3003	100%	0.0	96%	XP_008009693.1
5. PREDICTED: canalicular multispecific organic anion transporter 2 isoform X1 [Rhinopithecus bieti]	2997	2997	100%	0.0	96%	XP_017709488.1
6. PREDICTED: canalicular multispecific organic anion transporter 2 [Macaca nemestrina]	2997	2997	100%	0.0	95%	XP_011723893.1
7. PREDICTED: canalicular multispecific organic anion transporter 2 isoform X1 [Rhinopithecus roxellana]	2997	2997	100%	0.0	96%	XP_010384483.1
8. PREDICTED: canalicular multispecific organic anion transporter 2 isoform X2 [Rhinopithecus roxellana]	2997	2997	100%	0.0	96%	XP_010384483.2
9. PREDICTED: canalicular multispecific organic anion transporter 2 [Macaca fascicularis]	2996	2996	100%	0.0	95%	XP_005583747.1
10. PREDICTED: canalicular multispecific organic anion transporter 2 [Macaca mulatta]	2995	2995	100%	0.0	95%	XP_014974755.1

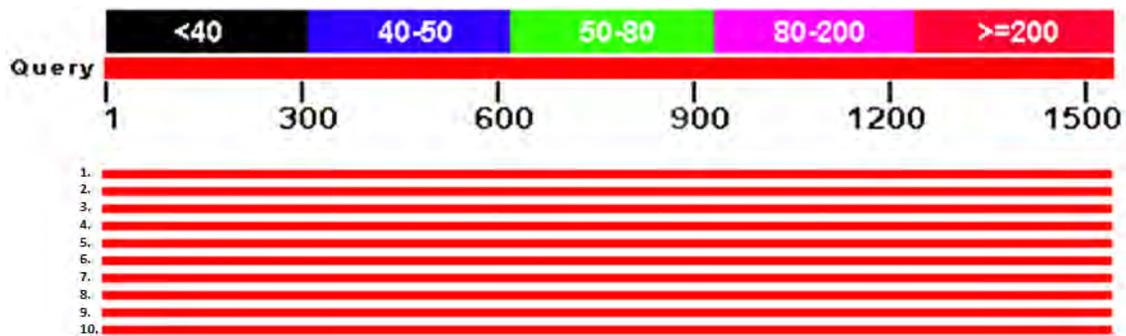


Figura 18. BLAST ABCC3. En este gráfico se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína ABCC3. Las barras de diferente color, corresponde a las regiones que son idénticas, por ejemplo en color azul de 450 a 900 aa, únicamente 40 y 50 aa son idénticos, en color verde de 900 a 1350 aa únicamente 50 y 80 aa son idénticos; de esta forma con los demás colores. Las barras horizontales (en color rojo) corresponden al score y representan la extensión de las secuencias consultadas. Los números en color negro es el tamaño aproximado de la secuencia.

9.1.7 Proteína ABCC4

Esta proteína forma parte de la familia de proteínas de resistencia a múltiples fármacos implicados en el transporte de diferentes xenobioticos fuera de las células. Se encuentra principalmente en el hígado. Actúa como bomba de aniones orgánicos relevante para la desintoxicación celular (tabla 2). Es codificada por el gen *ABCC4*, el cual contiene 1,325 aa, presentando un PM de 149.5 kDa y un PI teórico de 8.41, lo que sugiere, que esta proteína tiene un pH básico. El contenido de aa (tabla 27), muestra un porcentaje del 5.5% de glicinas, sugiriendo una mayor interacción con otras proteínas de la misma subfamilia, mientras que el valor GRAVY de 0.079 indica una reducida hidrofobicidad, encontrándose en la parte intracelular (Lewin, 1996).

Por lo que se refiere a la composición atómica de esta ATPasa (tabla 28); su número total de residuos de carga negativa (Asp + Glu): 133 y su número total de residuos cargados positivamente (Arg + Lys): 140, al igual que su alto porcentaje en Leucina (12.6%), Valina (7.5%), Alanina (7%) y Serina (7%) (tabla 27), nos indica que es no polar, con una carga básica. El índice alifático obtuvo un valor de 105.22 indicando que la proteína tiene un alto contenido de cadenas alifáticas que le proveen termorresistencia y por lo tanto estabilidad en diferentes condiciones.

Tabla 27. Composición de Aminoácidos de ABCC4

aa	N° de aa	%
Ala (A)	93	7.0%
Arg (R)	65	4.9%
Asn (N)	47	3.5%
Asp (D)	57	4.3%
Cys (C)	16	1.2%
Gln (Q)	57	4.3%
Glu (E)	76	5.7%
Gly (G)	73	5.5%
His (H)	28	2.1%
Ile (I)	93	7.0%
Leu (L)	167	12.6%

aa	N° de aa	%
Lys (K)	75	5.7%
Met (M)	29	2.2%
Phe (F)	66	5.0%
Pro (P)	47	3.5%
Ser (S)	93	7.0%
Thr (T)	81	6.1%
Trp (W)	24	1.8%
Tyr (Y)	39	2.9%
Val (V)	99	7.5%
Pyl (O)	0	0.0%
Sec (U)	0	0.0%

Tabla 28. Composición Atómica de ABCC4

Carbono	C	6809
Hidrógeno	H	10755
Nitrógeno	N	1779
Oxígeno	O	1909
Sulfuro	S	45
Número total de átomos	21297	

9.1.7.1 Proteoma teórico de ABCC4

El resultado presentado en la figura 19, arrojado por la página STRING, muestra una relación con 10 proteínas diferentes; sin embargo, mediante la búsqueda bibliográfica se encontró que algunas proteínas, no tienen una interacción que pueda influir en el funcionamiento de la proteína principal (ABCC4), debido a su composición y distribución en la célula o simplemente porque no tenían una relación en cuanto al problema de investigación presente; su relación con la malnutrición y el EO. Las proteínas que tuvieron una posible implicación con el EO y la malnutrición en el proteoma teórico de ABCC3 (figura 19) fueron las SLCO1B1, SLC1A2 y ABCG4 anteriormente descritas y las proteínas SLC22A8 y SLC22A8.

A continuación, se describen las interacciones de la proteína ABCC4 y su relación con la malnutrición y el EO.

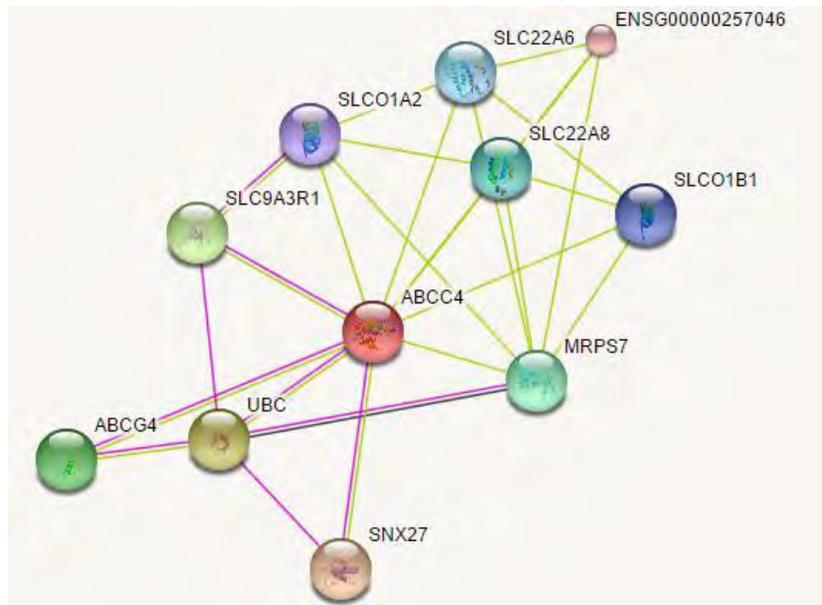


Figura 19. Proteoma Teórico ABCC4. Nodos de color: Proteínas consultadas y la primera capa de interacciones. Pequeños nodos: proteína de estructura 3D desconocida. Grandes nodos: Estructura 3D conocida o predicha. Interacciones conocidas: Cian: Base de datos conocidas, Morado: Determinadas experimentalmente. Interacciones predichas: Verde: Genes vecinos, Rojo: fusión de genes, Azul: co-ocurrencia de genes. Otras: Amarillo: Extracción de textos, Negro: Co-expresión, Azul claro: Proteínas homólogas.

Transportador de solutos, Familia 22 miembro 8, SLC22A8

La proteína SLC22A8 juega un papel importante en la excreción/desintoxicación de aniones orgánicos endógenos y exógenos, especialmente desde el cerebro y el riñón (GeneCards, 2016; STRING, 2016). Debido a su similar papel en la neuroprotección contra el exceso de aniones orgánicos, se tiene la propuesta de que SLC22A8 y los MRPs trabajan en conjunto en la regulación en la respuesta a la resistencia de múltiples fármacos.

Transportador de solutos, Familia 22 miembro 6, SLC22A6

La proteína SLC22A6 está involucrada en la eliminación renal de aniones orgánicos endógenos y exógenos (GeneCards, 2016; STRING, 2016), siendo similar a las funciones descritas anteriormente con las proteínas ABCC2, ABCC3 y ABCC4, siendo su probable participación, relacionada con esta subfamilia (MRPs), en la regulación de los aniones endógenos y exógenos.

9.1.7.2 Dominios de la proteína ABCC4 relacionados con la malnutrición y el EO.

Por lo que se refiere, a la topología de la proteína ABCC4 (figura 20), los dominios de mayor importancia para este estudio, los cuales pueden encontrarse sus intervalos con mayor detalle en la tabla 29 son: ABC_tran, ABCC_MRP_domain2, ABCC_MRP_domain1, ABC_membrane y AAA anteriormente descritos en la topología de ABCC2 y ABCC3 teniendo las mismas funciones y por lo tanto las mismas alteraciones en la proteína ABCC4; probablemente esto es por que son genes de la misma subfamilia, teniendo funciones similares en la expulsión de sustratos para el aclaramiento y desintoxicación hepática relacionada con la malnutrición y el EO.

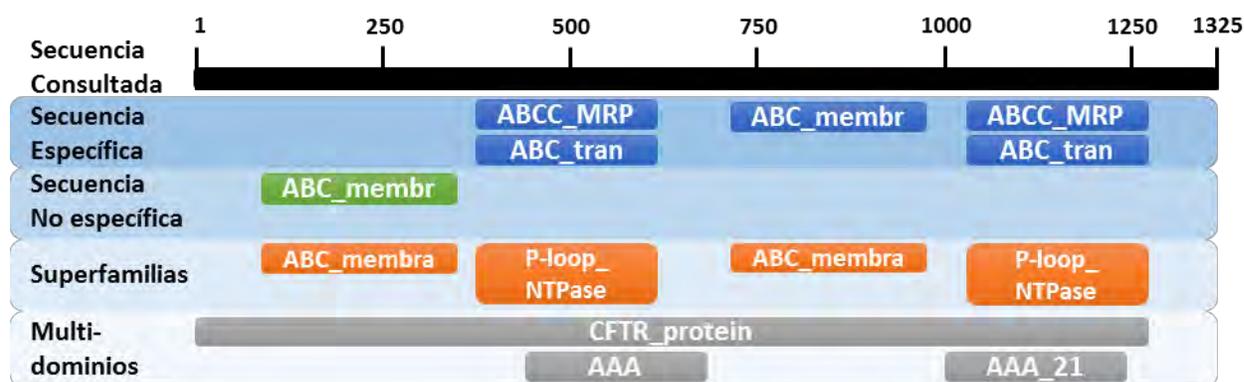


Figura 20. Topología ABCC4. En este gráfico se observa una vista general de los dominios encontrados en la secuencia de la proteína ABCC4, siendo divididos en secuencia específica, no específica, superfamilias y multidominios. Los números en color negro son el tamaño aproximado de la secuencia.

Tabla 29. Dominios presentes en la proteína ABCC4

Nombre del Dominio	Acceso	Intervalo
ABCC_MRP_domain2	cd03244	1039-1258
ABCC_MRP_domain1	cd03250	410-610
ABC_membrane	pfam00664	718-991
ABC_tran	pfam00005	1058-1205
ABC_tran	pfam00005	428-563
ABC_membrane	pfam00664	96-365
CFTR_protein	TIGR01271	11-1269

AAA	smart00382	437-612
AAA_21	pfam13304	1072-1227

Nombre del dominio, indica la subfamilia de la proteína; el acceso, se refiere a la clave para poder acceder a la secuencia en las bases de datos; intervalo, es la posición y tamaño de cada dominio.

9.1.7.3 Blast de ABCC4

A continuación, en la tabla 30, se presentaron los primeros 10 resultados con mayor porcentaje de similitud y homología que tiene ABCC4 (*homo sapiens*) con otras proteínas de diferentes organismos; en la figura 21, se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína ABCC4. Los resultados mostraron que la proteína ABCC4 tiene una gran similitud con las regiones de diferentes secuencias locales. La identificación del 100-97% de esta proteína (*homo sapiens*) comparada con otros organismos, el porcentaje alineando de todas las secuencias consultadas del 100%, el puntaje total y máximo describiendo las secuencias mejor alineadas con ABCC4 y el valor de E en 0, demuestra una amplia presencia de estas proteínas en los organismos, teniendo una estructura muy conservada, sugiriendo un papel importante en las funciones celulares y probablemente relaciones funcionales y evolutivas similares entre organismos.

Tabla 30. BLAST ABCC4

Descripción	Máx Score	Total Score	Query Cover	Valor de E	Ident	Acceso
multidrug resistance-associated protein 4 isoform 1 [Homo sapiens]	2736	2736	100%	0.0	100%	NP_005836.2
1. ABC transporter MOAT-B [Homo sapiens]	2732	2732	100%	0.0	99%	AAC27076.1
2. multidrug resistance-associated protein [Homo sapiens]	2727	2727	100%	0.0	99%	AAL88745.1
3. PREDICTED: multidrug resistance-associated protein 4 isoform X1 [Pan troglodytes]	2724	2724	100%	0.0	99%	XP_001137006.1
4. PREDICTED: multidrug resistance-associated protein 4 isoform X1 [Rhinopithecus bieti]	2686	2686	100%	0.0	98%	XP_017714707.1
5. PREDICTED: multidrug resistance-associated protein 4 isoform X1 [Rhinopithecus roxellana]	2684	2684	100%	0.0	98%	XP_010357207.1
6. PREDICTED: multidrug resistance-associated protein 4 isoform X1 [Papio anubis]	2676	2676	100%	0.0	98%	XP_003914043.1
7. PREDICTED: multidrug resistance-associated protein 4 isoform X1 [Chlorocebus sabaues]	2675	2675	100%	0.0	97%	XP_007958886.1
8. PREDICTED: multidrug resistance-associated protein 4 isoform X2 [Cercopithecus atys]	2675	2675	100%	0.0	97%	XP_011890877.1
9. PREDICTED: multidrug resistance-associated protein 4 isoform X1 [Macaca fascicularis]	2673	2673	100%	0.0	98%	XP_005586153.1
10. PREDICTED: multidrug resistance-associated protein 4 isoform X1 [Macaca nemestrina]	2668	2668	100%	0.0	97%	XP_011732106.1

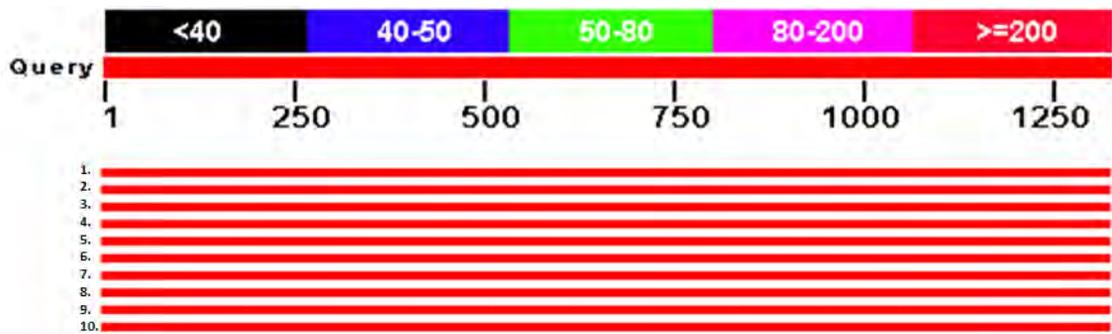


Figura 21. BLAST ABCC4. En este gráfico se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína ABCC4. Las barras de diferente color, corresponde a las regiones que son idénticas, por ejemplo en color azul de 450 a 900 aa, únicamente 40 y 50 aa son idénticos, en color verde de 900 a 1350 aa únicamente 50 y 80 aa son idénticos; de esta forma con los demás colores. Las barras horizontales (en color rojo) corresponden al score y representan la extensión de las secuencias consultadas. Los números en color negro es el tamaño aproximado de la secuencia.

9.1.8 Proteína GLUT1

Esta proteína ayuda en el transporte y captación de la glucosa. Tiene una amplia especificidad de sustrato, pudiendo transportar una amplia gama de aldosas incluyendo las pentosas y las hexosas (tabla 2). Es codificada por el gen *SLC2A1*, el cual contiene 492 aa, presentando un PM de 54.08 kDa y un PI teórico de 8.93, lo que sugiere, que esta proteína tiene un pH básico. El contenido de aa (tabla 31), muestra un alto porcentaje de glicinas (9.3%), sugiriendo que tiene interacción con varias proteínas y un alto número de plegamientos, mientras que el valor GRAVY de 0.534 siendo encontrada en la parte extracelular (Lewin, 1996).

Por lo que se refiere a la composición atómica de esta ATPasa (tabla 32); su número total de residuos de carga negativa (Asp+Glu): 31 y su número total de residuos cargados positivamente (Arg+Lys): 37, al igual que su alto porcentaje en Leucina (12.0%), Glicina (9.3%), Valina (8.9%) y Fenilalanina (7.7%) (tabla 31), nos indica que es no polar, con una carga básica. El índice alifático obtuvo un valor de 108.94 indicando que la proteína tiene un alto contenido de cadenas alifáticas que le proveen termorresistencia y por lo tanto estabilidad en diferentes condiciones.

Tabla 31. Composición de Aminoácidos de GLUT1

aa	N° de aa	%
Ala (A)	34	6.9%
Arg (R)	21	4.3%
Asn (N)	14	2.8%
Asp (D)	7	1.4%
Cys (C)	6	1.2%
Gln (Q)	21	4.3%
Glu (E)	24	4.9%
Gly (G)	46	9.3%
His (H)	5	1.0%
Ile (I)	37	7.5%
Leu (L)	59	12.0%

aa	N° de aa	%
Lys (K)	16	3.3%
Met (M)	17	3.5%
Phe (F)	38	7.7%
Pro (P)	23	4.7%
Ser (S)	35	7.1%
Thr (T)	26	5.3%
Trp (W)	6	1.2%
Tyr (Y)	13	2.6%
Val (V)	44	8.9%
Pyl (O)	0	0.0%
Sec (U)	0	0.0%

Tabla 32. Composición Atómica de GLUT1

Carbono	C	2503
Hidrógeno	H	3916
Nitrógeno	N	622
Oxígeno	O	664
Sulfuro	S	23
Número total de átomos	7728	

9.1.8.1 Proteoma teórico de GLUT1

El resultado presentado en la figura 22, arrojado por la página STRING, muestra una relación con 10 proteínas diferentes; sin embargo, mediante la búsqueda bibliográfica se encontró que algunas proteínas, no tienen una interacción que pueda influir en el funcionamiento de la proteína principal (GLUT1), debido a su composición y distribución en la célula.

Las proteínas que tuvieron una posible implicación con el EO y la malnutrición en el proteoma teórico de GLUT1 (figura 22) fueron las EP300, HIF1A, HDAC7 y EPAS1.

A continuación, se describen las interacciones de la proteína GLUT1 y su relación con la malnutrición y el EO.

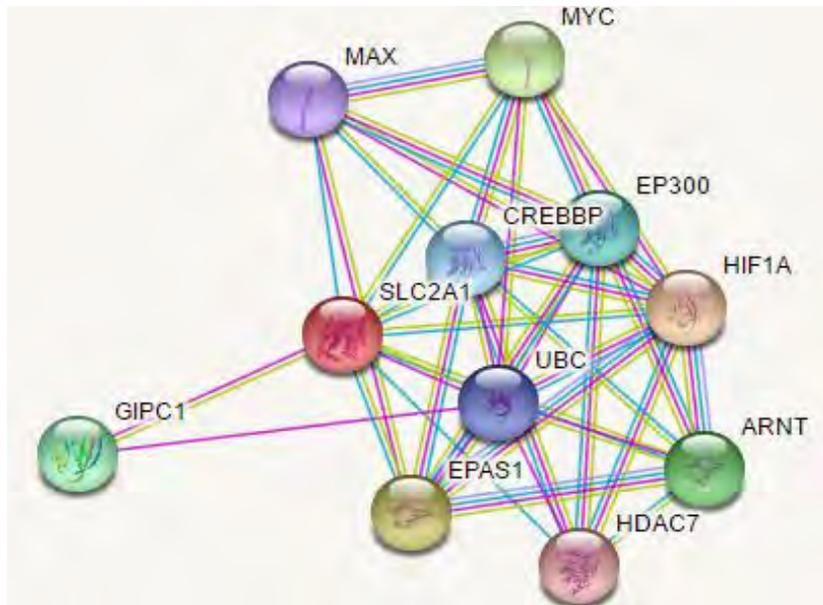


Figura 22. Proteoma Teórico SLC2A1. Nodos de color: Consulta proteínas y la primera capa de interacciones. Pequeños nodos: proteína de estructura 3D desconocida. Grandes nodos: Estructura 3D conocida o predicha. Interacciones conocidas: Cian: Base de datos conocidas, Morado: Determinadas experimentalmente. Interacciones predichas: Verde: Genes vecinos, Rojo: fusión de genes, Azul: co-ocurrencia de genes. Otras: Amarillo: Extracción de textos, Negro: Co-expresión, Azul claro: Proteínas homólogas.

9.1.8.2 Relación de la proteína GLUT1 y GLUT4 con la desnutrición y el EO.

Las proteínas GLUT1 y GLUT4, son proteínas transportadoras facilitadoras de glucosa, la cuales están presentes en mayor proporción en el corazón, en el músculo esquelético, en las células adiposas y en la placenta (Agote et al., 2001; Novakovica et al., 2012; Bernardo et al., 2016; Jais et al., 2016; J. Wang et al., 2016; Tanegashima et al., 2017).

En cuanto a su afección en la desnutrición, un estudio, aplicó un 80% de restricción dietética en ratones preñadas, en donde los resultados demostraron que al día 16 de gestación, se redujo la expresión placentaria de la proteína GLUT1 y su peso placentario, pero no fetal (Coan et al., 2010). Esto se debe a que la necesidad de glucosa relativamente baja del feto en el día 16 de gestación, se satisface disminuyendo los niveles de glucosa fetal y maximizando el gradiente transplacentario de la concentración de glucosa, la cual regula la transferencia neta de ésta al feto,

siendo un mecanismo similar en la adquisición de glucosa fetal, observado en lactantes humanos con pequeñas placentas (Marconi et al., 1996).

En cambio, al día 19, se redujo el peso placentario y también fetal de estos ratones desnutridos, así como el volumen y la superficie de la zona laberíntica responsable de la transferencia de nutrientes placentarios. Sin embargo, la depuración materno-fetal unidireccional de la glucosa se mantuvo, siendo asociado con un aumento de la expresión placentaria de la proteína GLUT 1. Por lo tanto, la placenta se adapta para ayudar a mantener el crecimiento fetal, cuando su propio crecimiento es comprometido por una desnutrición materna. Estas adaptaciones morfológicas y funcionales, dependen de la edad gestacional y el fenotipo placentario, el cual, es esencial en la respuesta a las condiciones de estrés nutricional (desnutrición) adaptándose para maximizar la capacidad de transferencia materno-fetal de nutrientes, cuando la disponibilidad de estos se ven comprometidos (Coan et al., 2010). Por lo tanto, la proteína GLUT1, refleja un mecanismo el cual optimiza el suministro fetal de glucosa en relación con las demandas de glucosa fetal a diferentes edades gestacionales.

Este mecanismo de optimización del suministro de glucosa fetal, también, demuestra una reducción de la expresión de la proteína GLUT 3, debido a que este, tiene un menor Km (1,8 mM) para la glucosa en comparación con el Km de GLUT1 (2-5 mM) siendo más sensible a las variaciones intracelulares de las concentraciones de glucosa. Esta disminución, es una medida de protección de la placenta para limitar el transporte de glucosa fuera de esta, ya que el feto depende mayoritariamente de la glucosa materna que pasa a través de ella. Sin embargo, una desnutrición crónica puede crear un paso transplacentario inadecuado de glucosa durante un largo período de tiempo afectando el crecimiento y desarrollo fetal (Belkacemi et al., 2011).

Esto puede llevar a una modificación en la regulación epigenética del gen GLUT1 desde la placenta, implicando directamente un aumento de la metilación, el cual puede ser producido por factores como el EO generado en la desnutrición, en los promotores de esta proteína, siendo su expresión reducida una respuesta a los factores genéticos

y ambientales del feto. La hipótesis del fenotipo ahorrador puede ser de gran ayuda para explicar estas alteraciones; varios estudios han propuesto que los genes en sí, no cambian de acuerdo con el entorno nutricional de la madre, pero su expresión, sí puede ser cambiada en un periodo crítico (Hales et al., 2001).

En un ambiente de desnutrición intrauterina, el feto incurrirá en una serie de cambios adaptativos para sobrevivir. Estos cambios incluyen la disminución del tamaño físico, una menor tasa metabólica y tasa de crecimiento y secreción de insulina, los cuales influirán en el ahorro de energía y supervivencia del organismo. Después del nacimiento, si el ambiente es mejor de lo esperado, esto causará enfermedades metabólicas en el adulto, tales como acumulación de lípidos, RI y DT2 (Duan et al., 2016). Aquí es donde la hipótesis del fenotipo ahorrador explica por qué el SM en los adultos se observan muy a menudo en individuos con restricción del crecimiento al nacer y un rápido crecimiento después del nacimiento. Sin embargo, todavía hay brechas significativas en el conocimiento de estos efectos de doble filo y los mecanismos detrás de este fenómeno que siguen siendo mal entendidos. Esto demuestra que las condiciones de estrés nutricional durante el embarazo pueden causar cambios epigenéticos en la descendencia que durarán toda la vida.

Por otro lado, los efectos de la desnutrición intrauterina en la proteína GLUT4 varían en diferentes estudios. Thamocharan et al., (2005), descubrieron que en los primeros años de vida, una dieta carente de alimentos (50% vs 100%) durante el embarazo y la lactancia dio lugar a una disminución del contenido de la proteína GLUT4 en el músculo de las ratas en los días posnatales 2 y 60. Consistentemente, Muhlhausler et al., (2009), también demostraron que en las ovejas, la restricción placentaria disminuyó el contenido de la proteína GLUT4 en el músculo a los 140 días de gestación. Por el contrario, un experimento de diseño similar demostró un resultado contrastante, el cual tenía un aumento en el contenido de la proteína GLUT4 en el músculo de ratas con 38 días de edad, derivadas de una dieta baja en proteínas durante la gestación y la lactancia (Zheng et al., 2012); O en el cordero con una restricción placentaria a los 21 días de edad (Muhlhausler et al., 2009). En particular, Freitas et al., (2003), informaron

que la translocación muscular de la proteína GLUT4 estimulada por insulina (la cual se muestra relacionada en el proteoma teórico de GLUT4) disminuyó a los 4 y 8 días, pero siendo aumentada al día 60 en ratas de madres desnutridas que recibieron una dieta sin proteínas durante la lactancia (J. Wang et al., 2016).

Sin embargo, en la vida posnatal, los efectos de la desnutrición materna en la proteína GLUT4 mostraron consistencia entre diferentes especies. En estudios con ratas, el contenido de la proteína GLUT4 disminuyó en el músculo de ratas con 15 meses de edad, las cuales nacieron de madres con desnutrición proteica (Freitas et al., 2003). Consistentemente, en estudios con humanos, se observó un contenido reducido de la proteína GLUT4 en hombres jóvenes con bajo peso al nacer (Ozanne et al., 2005; Jensen et al., 2008). Los resultados de estos estudios indican que la desnutrición materna disminuye el gen GLUT4 y la expresión de su proteína en el músculo de su descendencia, probablemente favoreciendo la metilación de GLUT4. Además, estas alteraciones en la metilación pueden persistir en la edad adulta con consecuencias a largo plazo sobre la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético, posiblemente contribuyendo a la posterior patogénesis de la intolerancia a la glucosa en la vida adulta, siendo similar a lo descrito con la hipótesis del gen económico y GLUT1. Además, el envejecimiento puede interactuar progresivamente con la dieta materna influyendo en la metilación de GLUT4, aumentando la intolerancia a la glucosa. Esto sugiere que la desnutrición materna muestra un impacto duradero en la expresión de GLUT4, contribuyendo así al desarrollo de la intolerancia a la glucosa en adultos (J. Wang et al., 2016), provocando la aparición de una doble carga de malnutrición en el individuo.

Generalmente, la vida postnatal temprana se caracteriza por inmadurez y plasticidad, que luego progresa en una alteración de la homeostasis de la glucosa desde el crecimiento hasta la madurez en el adulto (Pinheiro et al., 2013). Por lo tanto, los diversos cambios de la proteína GLUT4 en diferentes especies durante la vida temprana inducida por una nutrición prenatal deficiente, reflejan respuestas

adaptativas a corto plazo y diversas respuestas ambientales después del nacimiento, actuando a través de la plasticidad del desarrollo (J. Wang et al., 2016).

Los efectos a largo plazo en la proteína GLUT4 atribuidos por factores nutricionales que actuaron en el útero de la madre, pueden ser arreglados en la etapa adulta, posiblemente a través de modulaciones epigenéticas, que a su vez confieren un fenotipo adverso. Se ha revelado que la desnutrición intrauterina conduce a cambios permanentes en las expresiones de genes o proteínas a través de la metilación del ADN, lo que puede alterar la susceptibilidad a enfermedades complejas en el futuro. J. Wang et al., (2016), analizó patrones de metilación del ADN en la región promotora de GLUT4 indicando un aumento significativo en los niveles de metilación de cerdos adultos y recién nacidos de madres desnutridas.

Se considera que la hipermetilación en el promotor genético previene la expresión génica. Estas observaciones de hipermetilación en el promotor GLUT4 están de acuerdo con la tendencia de una disminución progresiva en la transcripción muscular de la proteína GLUT4 en estos cerdos. Por lo tanto, estos resultados sugieren que la metilación de la proteína GLUT4 en el músculo, persiste a lo largo de la vida de los cerdos, incluso sin mayor exposición a la mala nutrición después del nacimiento. Se considera que la metilación del ADN muestra impactos a largo plazo sobre la regulación transcripcional del GLUT4, por lo que contribuye a la intolerancia a la glucosa durante la adultez, siendo estos cambios de metilación en gran medida por estado nutricional materno (J. Wang et al., 2016). Esto nos puede llevar a confirmar la idea sobre la “doble carga de malnutrición” en donde varios estudios mencionados anteriormente, describen que la metilación en la desnutrición fetal induce diversas alteraciones fisiológicas y metabólicas en humanos y animales que pueden considerarse como adaptaciones programadas para aumentar las posibilidades de supervivencia (Ozanne et al., 2005; Jensen et al., 2008).

Sin embargo, algunos cambios provocan consecuencias adversas para la descendencia programada, principalmente cuando la nutrición es abundante más

tarde en la vida. Así, esta descendencia puede mostrar obesidad, diabetes e hipertensión arterial, entre otras enfermedades. Estos efectos se han atribuido a la plasticidad fenotípica por el cual una gama de fenotipos se expresan a partir de un genotipo. La plasticidad fenotípica permite a un organismo mostrar diferentes estados fisiológicos y morfológicos en respuesta a las alteraciones de las condiciones ambientales. En la programación fetal, las señales de plasticidad operan temprano en el desarrollo e inducir ajustes en el fenotipo maduro de forma integrada. Aunque el concepto de programación fetal es ampliamente aceptado, los mecanismos subyacentes a los cambios observados no se entienden bien. Es posible que las alteraciones programadas sean consecuencia de un proceso multifactorial, donde el EO producido en la desnutrición puede verse implicado, o como ocurre con la obesidad causada por la restricción del crecimiento intrauterino. De hecho, la programación de los mecanismos reguladores orexigénicos y anorexigénicos y el adipocitemetabolismo alterado pueden ser parcialmente responsables de la obesidad observada en la edad adulta (Pinheiro et al., 2013). Por consiguiente, la programación fetal provoca alteraciones estructurales y funcionales que afectan a los genes, células, tejidos y órganos enteros a lo largo de la vida, conllevando de una desnutrición en los primeros años de vida, a una obesidad con vías metabólicas alteradas en el adulto mayor. En la figura 37 y 38 (pp-158 y 160), se propone y describe con mayor detalle estas posibles alteraciones que comprometen a la proteína GLUT4.

Como se menciona anteriormente, también existe una alteración de las proteínas GLUT en el corazón y en el músculo esquelético (J. Wang et al., 2016). Cuando el ayuno pasa a un estado de desnutrición, el sistema cardiovascular es uno de los principales órganos afectados por esta restricción de alimentos. La exposición intrauterina a la desnutrición materna puede inducir daños que influyen en el desarrollo posterior de alteraciones cardiovasculares. Las enfermedades coronarias asociadas con la restricción alimentaria durante los períodos de crecimiento pueden ser una consecuencia de la transición posterior a una nutrición adecuada (Gavete et al., 2002). El músculo cardíaco, satisface sus necesidades energéticas preferentemente a través de la oxidación de AG, pero es capaz de utilizar la glucosa como sustrato principal para

proporcionar energía. Las principales isoformas portadoras de glucosa presentes en el corazón son GLUT1 y GLUT4. En la desnutrición, se reduce a la mitad la captación basal de glucosa en el músculo esquelético, incrementandola marcadamente en el corazón. Una diferencia obvia entre ambos tejidos, la cual puede explicar estas adaptaciones divergentes es que las células cardíacas funcionan continuamente y dependen de un suministro constante de energía (Gavete et al., 2002). En términos más detallados puede existir una hipermetilación de GLUT4 en el musculo esquelético, disminuyendo su expresión debido a una disminución en DNMT, la cual es una enzima que cataliza la transferencia de un grupo metilo al ADN siendo necesaria para el establecimiento de patrones de metilación genómica (J. Wang et al., 2016). En los resultados mostrados en el proteoma teórico de GLUT4, también podría existir esta desregulación, debido a la proteína HDAC7, la cual es responsable de la desacetilación de restos de lisina en la parte N-terminal de las histonas del núcleo (H2A, H2B, H3 y H4). La desacetilación de histonas da una etiqueta para la represión epigenética y juega un papel importante en la regulación transcripcional, la progresión del ciclo celular y eventos de desarrollo. Cualquiera de estos mecanismos puede crear una disminución en la captación de glucosa por GLUT4, debido también por una alteración de la señalización de insulina (IR, IRS1/IRS2, PL3K, PTP1B y AKT1/AKT2 también relacionadas en el proteóma teórico de GLUT4) y la RI, conduciendo a una disminución de HK y posterior disminución de glucosa 6 fosfato siendo menor la oxidación de HCO y generando menos energía (figura 37, pp-158) (Tappia et al., 2013; Bernardo et al., 2016). Gavete et al., (2002), refuerzan lo anteriormente descrito, donde utilizaron un modelo de rata de desnutrición permanente para estudiar los efectos de esta perturbación en el corazón; encontraron que la desnutrición crónica presenta mayores tasas de captación de glucosa por el corazón y una disminución de esta captación en el músculo esquelético, siendo el mecanismo para tal mejora, el aumento del ARNm de GLUT1 y una disminución del ARNm de GLUT4 y GLUT3, contribuyendo a la preservación de la función miocárdica. Esto es debido a que en el músculo esquelético, GLUT1 representa sólo el 5-10% de los portadores totales de glucosa, pero en los cardiomiocitos de rata representa el 30%. La proteína GLUT1 cardíaca reside en gran parte dentro de estas células, estando cerca de las estructuras en

contacto con el espacio extracelular, en marcado contraste con el músculo esquelético en donde la mayor parte de GLUT1 está presente en las láminas nerviosas. En cuanto a la regulación de la proteína GLUT-3 en el corazón, la restricción alimentaria reduce este portador, como anteriormente se había descrito, sin alterar sus niveles de ARNm, debido a su Km más bajo. Sin embargo, su reducción, no disminuye la captación de glucosa en el corazón asociada con la desnutrición, probablemente porque es una isoforma menor (Gavete et al., 2002).

En cuanto a la BHE, estudios con pacientes con síndrome de deficiencia de GLUT 1 (GLUT 1-DS) con mutaciones heterocigóticas en el gen SLC2A1 (Wang et al., 2005, Brockmann, 2009), demostraron la gran importancia de GLUT1 en un estado de privación de nutrientes, ya que, cuando existe un ayuno en estos pacientes, tienen menores concentraciones de glucosa en el líquido cefalorraquídeo lo cual puede conllevar a convulsiones. Esto reforzó la idea de que la función de la proteína GLUT1 es importante ya que es el principal transportador de glucosa a través de la BHE en el plexo cerebrospinal (Pardridge et al., 1990; Maher et al.1993).

Esta deficiencia o alteración en el suministro y homeostasis de glucosa cerebral, también fue asociada con el inicio de la EA. Ratones con deficiencia del gen GLUT1 en las células endoteliales vasculares, en donde se sobreexpresa A β PP, mostraron varios fenotipos relacionados con la EA, incluyendo una reducción de la depuración del A β , disminución de la actividad neuronal, pérdida neuronal progresiva y neurodegeneración. En primer lugar, la captación de glucosa en el cerebro es menor en individuos que portan riesgos genéticos para la EA, en segundo lugar existe una expresión reducida del gen GLUT1 en los microvasos cerebrales de especímenes con EA y finalmente, una disrupción microvascular de células específicas endoteliales del gen GLUT1 (Winkler et al., 2015). Como la concentración de glucosa en el cerebro y la expresión de GLUT1 están fuertemente unidas, una mayor comprensión de la regulación molecular de esta proteína, puede ser útil para el desarrollo de nuevas terapias contra el Alzheimer (Tanegashima et al., 2017).

9.1.8.3 Relación de la proteína GLUT1 y GLUT4 con el sobrepeso /obesidad y el EO.

En condiciones de sobrealimentación y sobrepeso/obesidad que conllevan al SM y a la diabetes; la proteína GLUT 1 se ve alterada en el eritrocito. Adeshara et al., (2017) han demostrado que en condiciones diabéticas, existe un aumento en la tasa de glicación de las proteínas, una hiperglucemia que produce EO, la cual, también está interconectada a la glicación, así como un excesivo daño celular o tisular. Tupe, et al., (2014), demostraron un aumento de glicación en las proteínas plasmáticas en múltiples etapas y su asociación con la fragilidad de los eritrocitos y el estado antioxidante en pacientes con DT2 en comparación con los controles.

Los eritrocitos son las células predominantes en la sangre y permanentemente están expuestas a las proteínas del suero. La vida media de los eritrocitos es de 120 días, por lo tanto, más propensos a la glicación y mayor nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en los pacientes diabéticos. También, el aumento de la glucosa provoca que la glicación de las proteínas de la membrana de los eritrocitos resulte en una mayor fragilidad (Hatanaka et al., 2015).

La proteína GLUT 1, es susceptible a la glicación teniendo alteraciones estructurales, las cuales causan daño celular y tisular (Bonadonna, Del & Bonora, 1996), alterando la morfología y el comportamiento del flujo de eritrocitos. Esto puede jugar un papel importante en un patrón reológico sanguíneo alterado el cual, puede aumentar posteriormente el riesgo a una alteración en la microcirculación del organismo, dando como resultado una disfunción vascular.

La alteración del eritrocito en el sobrepeso y la obesidad, es debido a la hiperglucemia que causan estas, creando AGEs como: fructosamina, proteínas carboniladas y A β , las cuales crean una oxidación en las proteínas plasmáticas y a una acumulación de carbonilos denominado "estrés carbonílico" el cual se ve implicado en el desarrollo de complicaciones diabéticas (Calabrese et al., 2007). Posteriormente todo esto lleva a la glicación de GLUT1 y un aumento de EO, provocando un aumento de glucosa, que

conlleva a una glucotoxicidad en el organismo, generando hemoglobina glicosilada, RL, mayor peroxidación lipídica y al mismo tiempo una mayor producción de EO el cual provoca una mayor sedimentación de los eritrocitos, una alteración de la fragilidad osmótica y una disminución de los antioxidantes como GSH, catalasa y TAS, provocando estrés del RE, una glicación de la membrana plasmática del eritrocito y un aumento de ON los cuales aumentan ROS creando una mayor alteración en el eritrocito y como se mencionó anteriormente una mayor lesión de tejidos (figura 38, pp-160) (Adeshara et al., 2017).

En la BHE estudios se destaca que una DAG puede causar un alteración en las señales homeostáticas como la leptina, la cual comunica el almacenamiento energético del organismo al cerebro para adaptar las respuestas conductuales y autonómicas en control de la homeostasis energética, manifestando un estado de resistencia a la leptina neuronal y a la insulina para promover un balance energético positivo, relacionadas con la activación de cascadas de señalización inflamatoria, similar a lo observado en los tejidos metabólicos periféricos, como el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo en modelos obesos de animales y humanos (Jais et al., 2016).

En sólo 3 días con DAG, la expresión de citoquinas proinflamatorias aumenta en el hipotálamo de los roedores como centro regulador clave en la homeostasis de la energía y la glucosa (Thaler et al., 2012). Estos cambios agudos se acompañan más tarde por una serie de respuestas celulares, incluyendo gliosis, alteraciones en la vasculatura cerebral y en la integridad de la BHE. La proteína GLUT1 es alterada por estas condiciones, llevando a una reducción de la captación de glucosa en el cerebro y una alteración en la función cognitiva en la obesidad (Freemerman et al., 2014), creando una neurodegeneración y disfunción neuronal conduciendo a una progresión en la EA, ya vista en modelos de ratón (Winkler et al., 2015).

Jais et al., (2016), definieron el potencial de una dieta aguda alta en grasa en los cambios provocados en el metabolismo de la glucosa cerebral, donde encontraron que la expresión de GLUT1 disminuye en las células endoteliales vasculares (VEC) de la

BHE en respuesta a una DAG, lo que conduce a la disminución transitoria de la captación de glucosa en el cerebro. Esta disminución de GLUT1 en la BHE en las VEC reduce la captación de glucosa, sin embargo, cuando existe esta alteración prolongada por una DAG y la obesidad, la proteína GLUT1 es restaurada por el incremento de la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en los macrófagos en la BHE, el cual tiene un rol en la activación homeostática para restaurar el metabolismo de la glucosa cerebral en la preservación de la función cognitiva y en la limitación de la neurodegeneración en la obesidad.

En los resultados mostrados por el proteoma teórico de GLUT1, existe una relación con VEGF por medio de la proteína co-activadora transcripcional p300 (EP300), la cual es importante en los procesos de proliferación y diferenciación celular, también siendo un co-activador del factor inducible por hipoxia 1 alfa (HIF1A) y el factor de transcripción EPAS1 también mostrados en el proteoma teórico; todos ellos participando en la inducción de genes regulados por el oxígeno y en la regulación transcripcional en respuesta a la adaptación de la hipoxia. Bajo condiciones de hipoxia, estos activan la transcripción de más de 40 genes, incluyendo a los transportadores de glucosa y enzimas glucolíticas, cuyos productos proteicos aumentan el suministro de oxígeno o facilitan la adaptación metabólica a la hipoxia y en recientes estudios siendo también activados por un aumento de glucosa, ya que estimulan genes relacionados con la hipoxia como VEGF. Una posible respuesta a esto es que las neuronas sensibles a la glucosa, que responden a cambios en la concentración de glucosa extracelular, pueden regular el flujo parasimpático, que a su vez activa la inflamación. La reducción del tono parasimpático está bien documentada en la obesidad y ha demostrado que contribuye a la activación de la inflamación en la obesidad. Dado el papel crítico del control estricto de la disponibilidad de glucosa cerebral para la supervivencia de los organismos, la activación de la expresión del VEGF y la inflamación tras la reducción transitoria del metabolismo de la glucosa cerebral proporciona un mecanismo principal para restablecer la disponibilidad de glucosa al SNC.

En primer lugar, el aumento de las concentraciones de VEGF puede restaurar la captación de glucosa en las células endoteliales vasculares. En segundo lugar, la activación de la inflamación sistémica provoca RI en el músculo esquelético y en el tejido adiposo, de este modo, reduciendo la captación de glucosa estimulada por insulina en estos tejidos y deteriorando la supresión estimulada por la insulina en la producción de glucosa hepática. Por lo tanto, las concentraciones de glucosa en sangre aumentan y de este modo proporcionan una mayor disponibilidad de sustrato para el SNC. Este concepto define a la inflamación asociada a la obesidad como un principio regulador homeostático para restaurar transitoriamente la disminución de la captación de glucosa cerebral en la obesidad a través de múltiples mecanismos (Jais et al., 2016).

En cuanto al corazón, existe un aumento en la proteína GLUT1 y una disminución en la translocación de la proteína GLUT4, debido al deterioro de la señalización de la insulina cardíaca en la obesidad. Bernardo et al., (2016) quien estudiaron el metabolismo miocárdico en ratones de 21 días de edad sobrealimentadas durante la lactancia, encontraron que los efectos a corto plazo establecidos por la sobrealimentación postnatal, particularmente en relación con el metabolismo del sustrato cardíaco y a la RI, contribuyen al desarrollo de lesión cardíaca en la edad adulta. En circunstancias fisiológicas, el metabolismo oxidativo de los AG, representa el 50% de la generación de ATP en el miocardio del corazón sin estrés, sin embargo en los corazones de lactantes obesos, funcionan como un corazón fetal, utilizando carbohidratos como sustratos energéticos preferidos para la producción de ATP mediante señalizaciones no dependientes a la insulina (GLUT1).

Bernardo et al., (2016), demostraron que la sobrealimentación durante la lactancia da lugar a ratones obesos con aumento de progresivo de peso, grasa, hipertrofia cardíaca rápida y alteraciones en la señalización de la insulina del corazón y el metabolismo cardíaco al destete, junto con niveles plasmáticos aumentados de glucosa, TG, CT, insulina y HOMA-IR alterando la homeostasis de la glucosa y disminuyendo la respuesta a la insulina.

El deterioro de la señalización de insulina cardíaca es debido a la reducción de IR β , pTyrIRS-1, PI3K, pAkt / Akt, GLUT4 y el aumento de los contenidos de PTP1B. Estas alteraciones conducen a una disminución de la translocación de GLUT4; ya que la fosforilación de Akt inducida por la insulina, provoca la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática y acelera la captación de glucosa. A parte el aumento de la proteína PTP1B contribuye a la deficiente señalización de la insulina cardíaca debido a que esta fosfatasa es una de las principales reguladoras negativas de la vía de transducción de la señalización de la insulina por los residuos de la desfosforilación fosfotirosina en la IR e IRS1 (Tappia et al., 2013).

Además, dado que la captación de la glucosa en el corazón del adulto está controlada por la insulina, se supone que la RI coexistente en el corazón remodelado hipertrófico de los cachorros sobrealimentados, afecta la limitación de la disponibilidad de glucosa comprometiendo de manera progresiva la capacidad de síntesis de ATP. Por lo tanto, esta disminución de GLUT4 crea en el organismo un aumento en la captación basal de glucosa mediada por GLUT1 (figura 37, pp-158). En términos más detallados, esto es debido a que el organismo activa AMPK, un importante regulador del metabolismo cardíaco y esencial en la remodelación metabólica, cuando existe un cambio en el sustrato de energía utilizado, en un intento de mantener el suministro de energía de manera independiente a la insulina.

Este aumento de la proteína GLUT1 y subsecuentemente de AMPK, conduce a un aumento en la producción de Acetil CoA desde los HCO, asegurando que el sustrato llegue a la mitocondria en el corazón hipertrofiado siendo este mecanismo, una demostración de que la preferencia de HCO es una respuesta adaptativa a estímulos hipertróficos en la vida temprana, la cual se considera mal adaptativa para mantener el miocardio energético y la función a largo plazo, favoreciendo al desarrollo de lesión cardíaca más adelante en la vida (Habbout et al., 2013). Esta mal adaptación conlleva a alteraciones en las proteínas mitocondriales clave como CPT1, PGC1 α , PPAR α (Mooradian et al., 2016) y posiblemente el Coactivador PPARG alfa 1 (PPARGC1A) y el receptor nuclear PPARG (reguladores clave de la diferenciación de los adipocitos y

la homeostasis de la glucosa) los cuales muestran tener una relación con GLUT4 en su proteóma teórico; las cuales regulan la oxidación de la grasa en el corazón. Estas alteraciones, conllevan a la inhibición de malonil-CoA a través de la inhibición de ACC, debido a la activación de AMPK anteriormente mencionada, conduciendo a la reducción de la oxidación de AG, aumento en la dependencia de la glucosa para la síntesis de ATP y deposición de lípidos ectópicos en el miocardio y el hígado que contribuyen a la inflamación, favoreciendo la lesión cardiaca (Mooradian et al., 2016).

Bernardo et al., 2016, mencionan otros posibles factores que contribuyen a esta inflamación y EO; y es mediante células inflamatorias como BAX y BCL2, las cuales aumentan ROS y fibrosis en las células, sobreexpresando a las proteínas de desacoplamiento (UPC) las cuales son proteínas que se encuentran en la membrana interna mitocondrial, regulando la termogénesis basal. Las UPC proporcionan una ruta alternativa a los protones a través de la membrana interna mitocondrial desde el espacio intermembranal dentro de la matriz, en lugar de fluir a través de la vía ATP sintasa; este proceso es llamado fuga de protones y desacopla la fosforilación oxidativa de la síntesis de ATP, lo que compromete la producción de ATP, disminuyendo específicamente a la proteína UPC2, la cual funciona como un transportador de metabolitos regulando la oxidación del sustrato (desde las mitocondrias hacia el citosol) y disminuyendo la generación de ROS mitocondrial, aumentando la proteína 4HNE (indicador de EO) y el subsecuente aumento de EO. En cuanto a la proteína GLUT4 y su alteración en la señalización de insulina, esto es debido a la RI generada por la obesidad. Esta RI crea una disminución en la translocación de GLUT4 debido al EO causado por la sobrenutrición induciendo a la ANGII.

La ANGII mencionada anteriormente, juega un papel importante en la regulación de la presión arterial y en este caso, en la patogénesis de la hipertensión y de las enfermedades cardiovasculares; la ANGII tiene efectos pro-oxidantes el cual genera ROS, activando la cascada de señalización NF-KB, el TNF- α y NADPH en el musculo esquelético, disminuyendo la señalización de la insulina y produciendo RI e

intolerancia a la glucosa, en parte, a través de la carbonilación y la inactivación inducida por la oxidación de la translocación de GLUT4 (Wei et al., 2008; Boden et al., 2015). Todas estas afecciones crean una sobreproducción de AGL y de sus intermediarios tóxicos, aumentando la susceptibilidad a la DT2, intolerancia a la glucosa y disfunción contráctil, lo cual conlleva a afecciones más graves en la edad adulta.

En el músculo esquelético, donde también existe un exceso de AGL plasmáticos, citoquinas proinflamatorias, ERE y una sobreproducción de EO y ROS, se encuentra aumentada la activación de la cascada de señalización de NF- κ B, el TNF α y NADPH oxidasa, al igual que el corazón obeso, creando carbonilación y oxidación de la proteína GLUT4, llevando al músculo a una intolerancia a la glucosa y una RI también producida por el sistema renina-angiotensina (RAS), donde ANGII es altamente expresada, disminuyendo a la proteína AT1R, la cual aumenta la sensibilidad a la insulina y a una alteración en la fosforilación de AS160, la cual ayuda a la translocación de GLUT4, dañando a la vía de la captación de la glucosa, produciendo inflamación, fibrosis y apoptosis en el músculo esquelético (Wei et al., 2008; Boden et al., 2015).

En el páncreas, el EO producido por la obesidad, SM y DT2, crea un daño en las células β , debido a que tiene un bajo contenido de antioxidantes y como resultado, existe un agotamiento antioxidante causado por niveles altos de ROS. Xu et al., 2013, describieron que la activación del factor de transcripción de la proteína forkhead O1 (FOXO1) es uno de los pasos clave en el daño del EO relacionado con las células β . El EO, impulsa a FOXO1 a entrar en el núcleo de la célula, suprimiendo la expresión de los genes implicados en el metabolismo de la glucosa como GLUT4 y la piruvato quinasa en el hígado.

A través de este proceso, las células β , reducen la producción de ROS de la fosforilación oxidativa y protegen de concentraciones anormalmente altas de glucosa y lípidos. Si este mecanismo de autoprotección no logra mantener las concentraciones de ROS celulares dentro de niveles soportables, las células β morirán por daño

relacionado con el EO. Las altas concentraciones de glucosa y grasa intracelular inducen glucolipototoxicidad en las células β , causando un daño severo. Xu et al., 2013 demostraron que debido a la glucolipototoxicidad en respuesta al aumento de AG en la célula, existe una disminución de la proteína GLUT4 en el hígado.

Esta disminución de la proteína GLUT4 es debido a que los AG entran en la mitocondria, donde experimentan reacciones oxidativas metabólicas en las que la β oxidación y la fosforilación oxidativa produce enormes cantidades de ROS y agotan el suministro de antioxidantes de las células. Este EO inducido por AG o glucosa, activa la vía de transducción de la señal de cinasa terminal NH₂-terminal (JNK) al igual que FOXO1, en el núcleo celular en el páncreas. La activación de FOXO1 impulsa la proteína homeobox 1 pancreática y duodenal (PDX1), un factor de transcripción que inicia el desarrollo y maduración de células β , fuera del núcleo, también disminuyendo la expresión de genes que codifican enzimas clave para el metabolismo de glucosa y AG, resultando en la disminución de la producción de ROS y EO. Este es un mecanismo de autoprotección de células β contra un ambiente hostil que contiene glucosa excesiva y AGL. La activación de FOXO1 en el páncreas inducida por los AG resulta en una disminución de enzimas clave y de transportadores de metabolismo de glucosa (Buteau et al., 2007) como GLUT4 en el hígado, por medio de la inhibición de la función de la secreción de la insulina inducida por glucosa (GSIS) de las células β (Xiao et al., 2006).

A medida que el EO progresa, las células β mueren lentamente y la proliferación de nuevas células es inhibida por la activación de FOXO1, causando una deficiencia absoluta de insulina. La glucosa que entra en las células β a través de GLUT2 es independiente de la insulina y esto es parte del mecanismo de "detección de glucosa" de las células β (Bell et al., 1990). La glucosa excesiva perjudica la secreción de insulina hacia el hígado y la supervivencia de las células β debido a la glucotoxicidad, en la que el EO juega un papel importante (Luo et al., 2010). Por lo tanto esta activación prolongada de FOXO1 induce ROS intracelular, en presencia de AG y metabolitos producidos durante el proceso, como RAGES o la ceramina, induciendo apoptosis y

otros trastornos funcionales en las células β y en los hepatocitos, afectando así el metabolismo de glucosa dependiente de insulina por medio de GLUT4.

Aparte debido a la RI producida por la translocación nuclear de FOXO1 en el páncreas, también existirá la disminución de las vías fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) -Akt y Ras-MAP quinasa (MAPK) en el hígado. La señalización de PI3K-Akt media las acciones metabólicas de la insulina, mientras que la vía Ras-MAPK, en conjunto con la vía PI3K-Akt, regulan el crecimiento celular, la proliferación y la diferenciación. Estas a su vez alteran la activación de las proteínas MTORC1 y S6 quinasa las cuales están relacionadas con el control de la proliferación y diferenciación celular y la activación y fosforilación de GSK3 y AS160, disminuyendo la translocación de GLUT4 en el hígado (Aravinthan et al., 2015), en una forma similar al músculo esquelético, aumentando más la entrada de glucosa por ABCA2, creando trastornos funcionales en el hígado.

9.1.8.4 Dominios de la proteína GLUT1 relacionados con la malnutrición y el EO.

Por lo que se refiere, a la topología de la proteína GLUT1 (figura 23), los dominios de mayor importancia para este estudio, los cuales pueden encontrarse sus intervalos con mayor detalle en la tabla 33 y a continuación serán descritos son: MFS, 2_A_01_02, Sugar_tr, SP y AraJ.

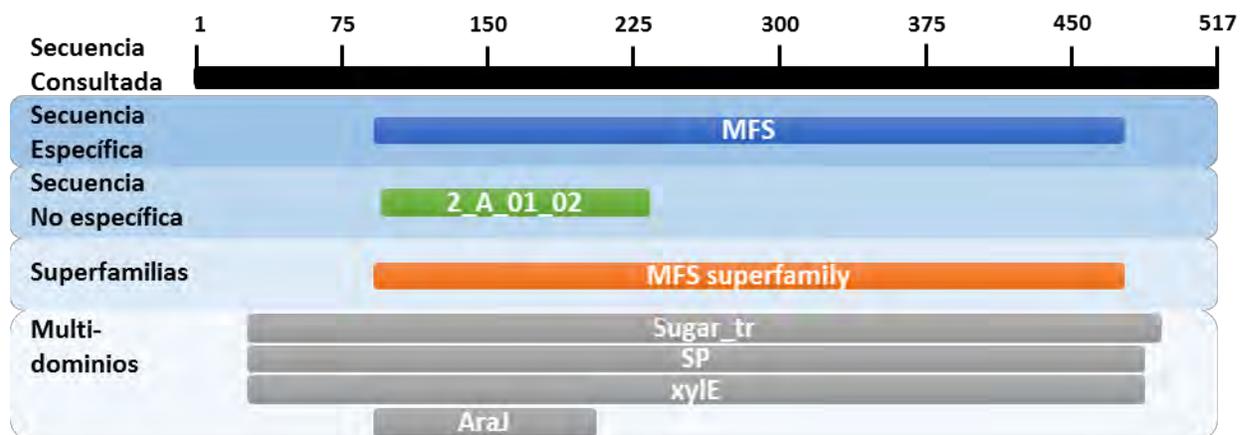


Figura 23. Topología SLC2A1. En este gráfico se observa una vista general de los dominios encontrados en la secuencia de la proteína SLC2A1, siendo divididos en secuencia específica, no específica, superfamilias y multidominios. Los números en color negro son el tamaño aproximado de la secuencia.

Tabla 33. Dominios presentes en la proteína GLUT1

Nombre del Dominio	Acceso	Intervalo
MFS	cd06174	87-475
2_A_01_02	TIGR00880	91-231
Sugar_tr	pfam00083	44-492
SP	TIGR00879	44-488
xylE	PRK10077	44-488
AraJ	COG2814	92-201

Nombre del dominio, indica la subfamilia de la proteína; el acceso, se refiere a la clave para poder acceder a la secuencia en las bases de datos; intervalo, es la posición y tamaño de cada dominio.

MFS

La superfamilia de los transportadores facilitadores (MFS) es un grupo de transportadores secundarios que incluyen uniportadores, simportadores y antiportadores. Las proteínas MFS facilitan el transporte a través de membranas internas o citoplasmáticas de una gran variedad de sustratos incluyendo los iones, fosfatos de azúcar, fármacos, neurotransmisores, nucleósidos, aminoácidos y péptidos. Esto lo hacen utilizando el potencial electroquímico de los sustratos transportados (Conserved Domains, 2016). Algunas proteínas MFS tienen importancia médica en los seres humanos, tales como el transportador de glucosa GLUT1 y GLUT4, que están alteradas en enfermedades como la Diabetes tipo 2 y en el SM causando mutaciones en el almacenamiento de glucógeno.

2_A_01_02

Proteína de resistencia a múltiples fármacos (Conserved Domains, 2016). La probable relación de este dominio con la malnutrición y el EO, proporcionaría una farmacocinética y ADME alterada en el organismo, afectando aun más el estado redox celular.

Sugar_tr

Transportador de Azúcar (Conserved Domains, 2016). En relación con este estudio; este dominio es probablemente de los mas importantes en las proteínas GLUT1 y

GLUT4, ya que si es dañado por la malnutrición, crearía un desequilibrio homeostático, en las principales células encargadas del metabolismo y transporte de glucosa, siendo esto un factor contribuyente en la glicación de estas proteínas, con subsecuente sobreproducción de AGE, RAGE, RL y citoquinas, llevando a una inflamación sistémica y subsecuente apoptosis celular.

SP

Transportador de MFS, ubicado en la subfamilia portadora de azúcar de la mayor superfamilia facilitadora (pfam00083). Sus funciones principales son el transporte y unión de proteínas, carbohidratos, alcohol orgánico y ácidos (Conserved Domains, 2016). Similar al dominio Sugar_tr; la alteración de este transportador, causaría una alteración redox celular con subsecuente apoptosis celular.

AraJ

El papel principal de este dominio, es el metabolismo y transporte de carbohidratos (Conserved Domains, 2016). Debido a que en el sobrepeso/obesidad existe un exceso en el consumo de HCO; es probable que este dominio sea afectado por la sobreproducción y acumulación de HCO generando RL y glicación de las proteínas, dañando la estructura de las células y por lo tanto, modificando las funciones de estas, impidiendo el correcto proceso del metabolismo de carbohidratos, haciendo susceptible al organismo de generar enfermedades metabólicas como la DT2, dislipidemias y SM.

9.1.8.5 Blast de GLUT1

A continuación, en la tabla 34, se presentaron los primeros 10 resultados con mayor porcentaje de similitud y homología que tiene GLUT1 (*homo sapiens*) con otras proteínas de diferentes organismos; en la figura 24, se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína GLUT1. Los resultados mostraron que la proteína GLUT1 tiene una gran similitud con las regiones de diferentes secuencias locales. La identificación del 100-98% de esta proteína (*homo sapiens*) comparada con otros organismos, el porcentaje alineando de todas las secuencias consultadas del 100%, el puntaje total y máximo describiendo las

secuencias mejor alineadas con GLUT1 y el valor de E en 0, demuestra una amplia presencia de estas proteínas en los organismos, teniendo una estructura muy conservada, sugiriendo un papel importante en las funciones celulares y probablemente relaciones funcionales y evolutivas similares entre organismos.

Tabla 34. BLAST SLC2A1

Descripción	Máx Score	Total Score	Query Cover	Valor de E	Ident	Acceso
solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1 variant [Homo sapiens]	1049	1049	100%	0.0	100%	BAD92224.1
1. solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1 [Homo sapiens]	994	994	100%	0.0	100%	NP_006507.2
2. Chain A, Crystal Structure Of The Human Glucose Transporter Glut1	991	991	100%	0.0	99%	4PYP_A
3. PREDICTED: solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1 [Pan troglodytes]	991	991	100%	0.0	99%	XP_016816056.1
4. solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1 [Macaca mulatta]	988	988	100%	0.0	99%	NP_001244791.1
5. Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1 [Homo sapiens]	989	989	100%	0.0	99%	AAI21805.1
6. Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1 [Macaca fascicularis]	988	988	100%	0.0	99%	XP_005543756.1
7. Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1 [Aotus nancymaae]	986	986	100%	0.0	99%	XP_012290051.1
8. Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1 [Callithrix jacchus]	985	985	100%	0.0	99%	XP_002750748.1
9. Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1 [Microcebus murinus]	980	980	100%	0.0	98%	XP_012603916.1
10. solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1 [Rattus norvegicus]	973	973	100%	0.0	98%	NP_620182.1

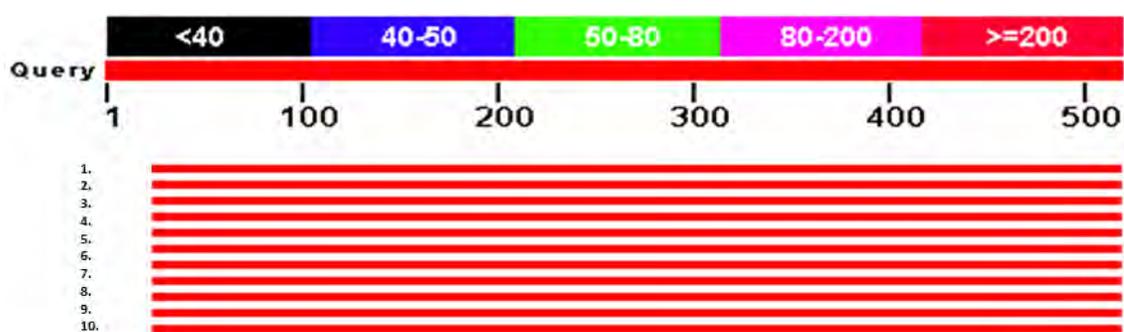


Figura 24. BLAST SLC2A1. En este gráfico se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína SLC2A1. Las barras de diferente color, corresponde a las regiones que son idénticas, por ejemplo en color azul de 450 a 900 aa, únicamente 40 y 50 aa son idénticos, en color verde de 900 a 1350 aa únicamente 50 y 80 aa son idénticos; de esta forma con los demás colores. Las barras horizontales (en color rojo) corresponden al score y representan la extensión de las secuencias consultadas. Los números en color negro es el tamaño aproximado de la secuencia.

9.1.9 Proteína GLUT4

Esta proteína ayuda en el transporte y captación de la glucosa siendo dependiente de la insulina (tabla 2). Es codificada por el gen *SLC2A4*, el cual contiene 509 aa, presentando un PM de 54.78 kDa y un PI teórico de 6.47, lo que sugiere, que esta proteína tiene un pH ligeramente ácido. El contenido de aa (tabla 35), muestra un alto porcentaje de glicinas (10.4%), sugiriendo una alta interacción con otras proteínas y un número alto de plegamientos, mientras que el valor GRAVY de 0.559 indicando que se encuentra en la parte extracelular (Lewin, 1996).

Por lo que se refiere a la composición atómica de esta ATPasa (tabla 36); su número total de residuos de carga negativa (Asp + Glu): 32 y su número total de residuos cargados positivamente (Arg + Lys): 31, al igual que su alto porcentaje en Leucina (15.5%), Glicina (10.4%), Alanina (8.6%) y Valina (8.1%) (tabla 35), nos indica que es no polar, con una carga ligeramente ácida, cerca al pH 7 lo que significa que se encuentra insertada en la bicapa lipídica de las células, confirmando que es una proteína de transporte transmembranal. El índice alifático obtuvo un valor de 118.59 indicando que la proteína tiene un alto contenido de cadenas alifáticas que le proveen termorresistencia y por lo tanto estabilidad en diferentes condiciones.

Tabla 35. Composición de Aminoácidos de GLUT4

aa	N° de aa	%
Ala (A)	44	8.6%
Arg (R)	23	4.5%
Asn (N)	13	2.6%
Asp (D)	6	1.2%
Cys (C)	3	0.6%
Gln (Q)	23	4.5%
Glu (E)	26	5.1%
Gly (G)	53	10.4%
His (H)	4	0.8%
Ile (I)	34	6.7%
Leu (L)	79	15.5%

aa	N° de aa	%
Lys (K)	8	1.6%
Met (M)	12	2.4%
Phe (F)	27	5.3%
Pro (P)	30	5.9%
Ser (S)	36	7.1%
Thr (T)	26	5.1%
Trp (W)	7	1.4%
Tyr (Y)	14	2.8%
Val (V)	41	8.1%
Pyl (O)	0	0.0%
Sec (U)	0	0.0%

Tabla 36. Composición Atómica de GLUT4

Carbono	C	2529
Hidrógeno	H	4001
Nitrógeno	N	637
Oxígeno	O	686
Sulfuro	S	15
Número total de átomos	7868	

9.1.9.1 Proteoma teórico de GLUT4

El resultado presentado en la figura 25, arrojado por la página STRING (<http://string-db.org/>), muestra una relación con 10 proteínas diferentes; sin embargo, mediante la búsqueda bibliográfica se encontró que algunas proteínas, no tienen una interacción que pueda influir en el funcionamiento de la proteína principal (GLUT4), debido a su composición y distribución en la célula o simplemente porque no tenían una relación en cuanto al problema de investigación presente; su relación con la malnutrición y el EO. Las proteínas que tuvieron una posible implicación con el EO y la malnutrición en el proteoma teórico de GLUT4 (figura 25) fueron INS, AKT1, PPARG y PPARGC1A anteriormente descritas; a continuación se describirán las proteínas TBC1D4 y ASPSCR1 y MYOIC.

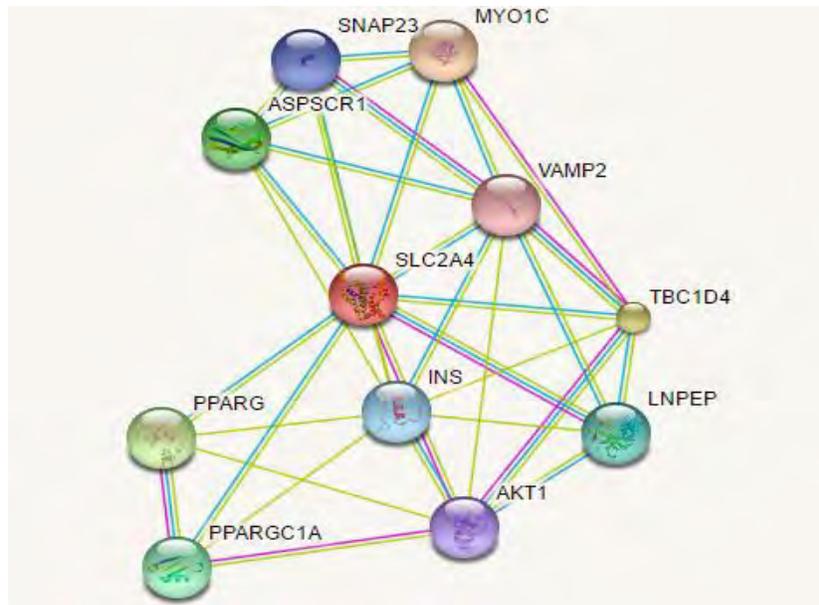


Figura 25. Proteoma Teórico SLC2A4. Nodos de color: Proteínas consultadas y la primera capa de interacciones. Pequeños nodos: proteína de estructura 3D desconocida. Grandes nodos: Estructura 3D conocida o predicha. Interacciones conocidas: Cian: Base de datos conocidas, Morado: Determinadas experimentalmente. Interacciones predichas: Verde: Genes vecinos, Rojo: fusión de genes, Azul: co-ocurrencia de genes. Otras: Amarillo: Extracción de textos, Negro: Co-expresión, Azul claro: Proteínas homólogas.

Dominio TBC, familia 1 miembro 4, (TBC1D4).

La proteína TBC1D4, juega un papel importante en la homeostasis de la glucosa mediante la regulación del tráfico insulino dependiente de GLUT4, siendo importante para la eliminación de la glucosa del torrente sanguíneo, el músculo esquelético y tejidos con grasa. La expresión reducida de este gen resultaría en un incremento de los niveles de GLUT4 en la membrana plasmática, lo que sugiere que esta proteína es importante en la retención intracelular de GLUT4 en condiciones basales. Cuando se expone a la insulina, esta proteína es fosforilada, disociándose de las vesículas de GLUT4, dando lugar a un aumento de GLUT4 en la superficie celular y mejorando el transporte de glucosa. La fosforilación de esta proteína por AKT es requerida para una apropiada translocación de GLUT4 hacia la superficie celular (GeneCards, 2016; STRING, 2016). Sin embargo, cuando existen alteraciones por la obesidad, como la sobreproducción de ROS debido al exceso de AG y subsecuentemente RI, anteriormente descrito, existirá una probable alteración en la fosforilación de TBC1D4, reteniendo así GLUT4.

Proteína 1 de la región del cromosoma alveolar de la parte blanda del sarcoma (ASPSCR1)

La proteína ASPSCR1 modula la cantidad de GLUT4 que está disponible en la superficie celular (GeneCards, 2016; STRING, 2016), sin embargo, en ausencia de insulina debido a trastornos funcionales en el hígado, los cuales dañan a las células β , anteriormente descritos, producidos por la obesidad, directamente afectan a la proteína ASPSCR1, sirviendo como una atadura, secuestrando a la proteína GLUT4 en las vesículas intracelulares en las células musculares y de grasa sin poderse redistribuir en la membrana plasmática.

Miosina IC, MYOIC

Las proteínas miosinas, pueden verse comprometidas en su regulación debido al EO producido en la malnutrición. Las miosinas son moléculas de motor a base de actina con actividad ATPasa. Las miosinas, están involucradas en el reciclaje de transportadores de glucosa en respuesta a la insulina y eso es mediante la regulación del movimiento del contenido vesicular intracelular que contiene a GLUT4 en la membrana plasmática (GeneCards, 2016; STRING, 2016). Su alterción, promovería un alto en el reciclado de estas proteínas y por ende una mayor disminución de GLUT4.

9.1.9.2 Dominios de la proteína GLUT4 relacionados con la malnutrición y el EO.

Por lo que se refiere, a la topología de la proteína ABCC4 (figura 26), los dominios de mayor importancia para este estudio, los cuales pueden encontrarse sus intervalos con mayor detalle en la tabla 37 son: MFS, 2_A_01_02, Sugar_tr, SP y AraJ anteriormente descritos en la topología de GLUT1 teniendo las mismas funciones y por lo tanto las mismas alteraciones en la proteína GLUT4; probablemente esto es por que son genes de la misma subfamilia, teniendo funciones similares en la captación, metabolismo y transporte de la glucosa.

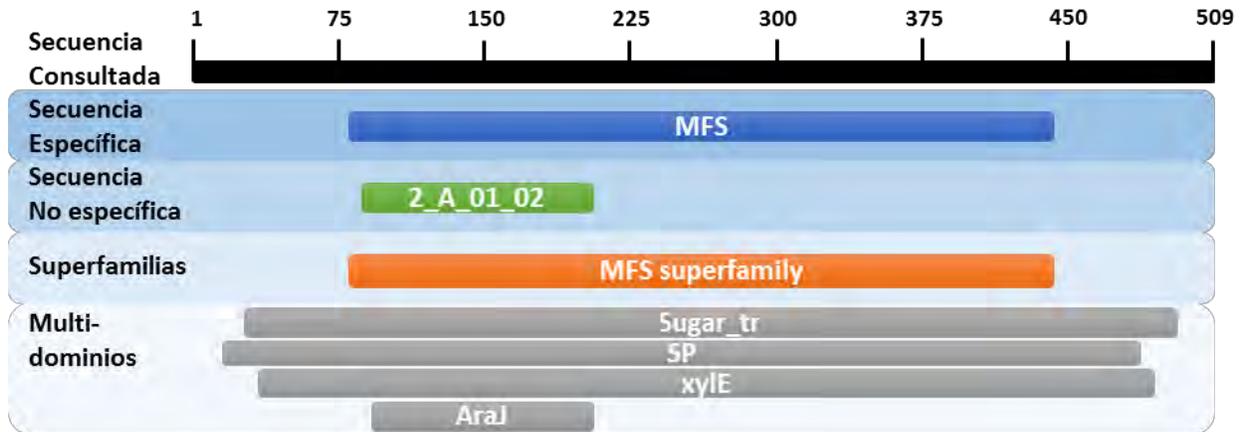


Figura 26. Topología SLC2A4. En este gráfico se observa una vista general de los dominios encontrados en la secuencia de la proteína SLC2A4, siendo divididos en secuencia específica, no específica, superfamilias y multidominios. Los números en color negro son el tamaño aproximado de la secuencia.

Tabla 37. Dominios presentes en la proteína GLUT4

Nombre del Dominio	Acceso	Intervalo
MFS	cd06174	78-447
2_A_01_02	TIGR00880	85-203
Sugar_tr	pfam00083	27-483
SP	TIGR00879	21-479
xylE	PRK10077	28-481
AraJ	COG2814	82-191

Nombre del dominio, indica la subfamilia de la proteína; el acceso, se refiere a la clave para poder acceder a la secuencia en las bases de datos; intervalo, es la posición y tamaño de cada dominio.

9.1.9.3 Blast de GLUT4

A continuación, en la tabla 38, se presentaron los primeros 10 resultados con mayor porcentaje de similitud y homología que tiene GLUT4 (*homo sapiens*) con otras proteínas de diferentes organismos; en la figura 27, se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína GLUT4. Los resultados mostraron que la proteína GLUT4 tiene una gran similitud con las regiones de diferentes secuencias locales. La identificación del 100-95% de esta proteína (*homo sapiens*) comparada con otros organismos, el porcentaje alineando de todas las secuencias consultadas del 100%, el puntaje total y máximo describiendo las

secuencias mejor alineadas con GLUT4 y el valor de E en 0, demuestra una amplia presencia de estas proteínas en los organismos, teniendo una estructura muy conservada, sugiriendo un papel importante en las funciones celulares y probablemente relaciones funcionales y evolutivas similares entre organismos.

Tabla 38. BLAST SLC2A4

Descripción	Máx Score	Total Score	Query Cover	Valor de E	Ident	Acceso
Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4 [Homo sapiens]	1005	1005	100%	0.0	100%	NP_001033.1
1. Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4 isoform X1 [Pan paniscus]	1003	1003	100%	0.0	99%	XP_003810151.1
2. Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4 isoform X1 [Pongo abelii]	1000	1000	100%	0.0	99%	XP_002826994.1
3. Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4 [Macaca mulatta]	999	999	100%	0.0	99%	XP_001107391.1
4. Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4 [Chlorocebus sabaeus]	998	998	100%	0.0	99%	XP_008008300.1
5. Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4 isoform X1 [Aotus nancymaae]	997	997	100%	0.0	99%	XP_012312877.1
6. Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4 [Rhinopithecus roxellana]	997	997	100%	0.0	99%	XP_010375626.1
7. Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4 isoform X2 [Colobus angolensis palliatus]	995	995	100%	0.0	99%	XP_011813887.1
8. Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4 isoform X1 [Cebus capucinus imitator]	994	994	100%	0.0	99%	XP_017387155.1
9. PREDICTED: solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4 [Papio anubis]	994	994	100%	0.0	99%	XP_003912278.1
10. solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4 [Rattus norvegicus]	914	914	100%	0.0	95%	NP_036883.1

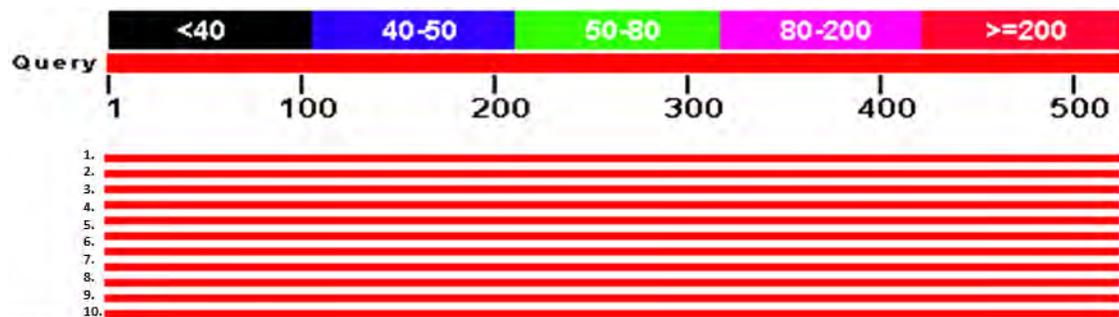


Figura 27. BLAST SLC2A4. En este gráfico se observa una vista general de las secuencias de bases de datos alineadas, con la secuencia de la proteína SLC2A4. Las barras de diferente color, corresponde a las regiones que son idénticas, por ejemplo en color azul de 450 a 900 aa, únicamente 40 y 50 aa son idénticos, en color verde de 900 a 1350 aa únicamente 50 y 80 aa son idénticos; de esta forma con los demás colores. Las barras horizontales (en color rojo) corresponden al score y representan la extensión de las secuencias consultadas. Los números en color negro es el tamaño aproximado de la secuencia.

9.2 Efecto de la malnutrición sobre la función y regluación de las proteínas de membrana modificadas por el EO

Al finalizar el análisis bioinformático de proteínas de membrana modificadas por la malnutrición y el EO, se creó una tabla, mediante los resultados y la revisión bibliográfica, con el objetivo de comparar y analizar las funciones y regulaciones normales y alteradas de estas proteínas de membrana tanto en el sobrepeso/obesidad como en la desnutrición, con el fin de poder comprender con mayor detalle el posible desarrollo de enfermedades asociadas a la malnutrición.

Tabla 39. Efecto de la desnutrición sobre la actividad de las proteínas de membrana

Proteína	Función	Regulación
	Desnutrición	Desnutrición
ABCA1	<p>Función Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta metabólica adaptativa (Liu & Tang, 2012). • Contribuye en la homeostasis del colesterol (Leea et al., 2012). 	<p>Regulación Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Su activación es de manera dependiente al PPARα y LXR, en los macrófagos (Knight, 2003). <p>Regulación alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La reducción de PPARα debido a la poca oferta de su ligando (AGL) en este estado, disminuye la expresión de ABCA1 desregulando las concentraciones de HDL plasmático, la beta-oxidación mitocondrial y la síntesis de AG y colesterol (Kok et al., 2003; Van Den Bosch et al., 2007).
ABCC2	<p>Función Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regulación de los mecanismos de la desintoxicación y eliminación xenobiótica en el hígado y SNC (Kulkarni et al., 2014; More et al., 2017) • Reducción de la eficacia del fármaco, cuando las células endoteliales del cerebro y de la médula espinal sufren EO o cuando la activación genética y farmacológica de NRF2 se 	<p>Regulación normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Excreción y eliminación de los sustratos de las proteínas ABCC2-4 los cuales son: UGT, NAD$^+$/NADH, AMPc, GMPc, bilirrubina, la acumulación y descomposición de los lípidos hepáticos, productos de la peroxidación lipídica, los ácidos biliares, el flujo biliar y formas de glutatión (GSH) conjugados (Kulkarni et al., 2014).

	<p>activa para neuroprotección (Kulkarni et al., 2014; X. Wang et al., 2014).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucuronidación, depuración y excreción biliar de la bilirrubina (Kulkarni et al., 2014) y DBSP (Donepudi et al., 2016). • Eliminación hepática de metabolitos endógenos a través de las proteínas ABCC2-4 (Kulkarni et al., 2014). • Las proteínas ABCC2-4 contribuyen en la regulación positiva de la síntesis de GSH, restaurando el estado redox, aumentando el flujo biliar de los hepatocitos disminuyendo el aumento de la carga de ácido biliar producido en el ayuno (Kulkarni et al., 2014). <p>Función alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afección de los mecanismos que controlan la eliminación de metabolitos hepáticos (Maher et al., 2007). • Reducción de la actividad transportadora de fármacos en la BHE (More et al., 2017). 	<p>Regulación alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los niveles de glucagón y epinefrina, están aumentados, activando la cascada de señalización AMPc/PKA, AMPK y AGL, los cuales eventualmente activaran la proteína SIRT1 y la expresión de PGC1α, coactivando a receptores nucleares CAR, PXR y FXR, el PPARα y el factor de transcripción NRF2, estos dos, en el hepatocito y en la BHE, expresando a la subfamilia ABCC (Kulkarni et al., 2013; Kulkarni et al., 2014).
ABCC3	<p>Función Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eflujo e influjo de los conjugados de glucurónido hacia la sangre (Kulkarni et al., 2014). • Promueve la recuperación durante la lesión hepatocelular (Differences et al., 2007) . <p>Función alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ruta alternativa para el flujo de ácido biliar de los hepatocitos, particularmente durante la lesión celular. (Differences et al., 2007) 	<p>Regulación Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regulación del metabolismo y transporte de los fármacos por NRF2 (Differences et al., 2007). <p>El glucagón induce la expresión del ARNm de ABCC2-4 en los hepatocitos humanos (Kulkarni et al., 2013; Donepudi et al., 2016).</p> <p>Regulación Alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La sobreexpresión de ABCC3 es debido al ácido araquidónico, el ácido esteárico y el ácido docosahexanoico los cuales están aumentados en el ayuno por la degradación de los lípidos (Kulkarni et al., 2014).

ABCC4	<p>Función Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> Control de las concentraciones intracelulares de nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc) dentro del hígado (Kulkarni et al., 2014). 	<p>Regulación Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> La activación de la proteína y ARNm de Abcc4 en el hígado es debido a PPARα Y NRF2 (Kulkarni et al., 2013)
SLC2A1	<p>Función Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> Transporte de glucosa en placenta (Belkacemi et al., 2011). Involucrada en el mecanismo que optimiza el suministro fetal de glucosa en relación con las demandas de glucosa fetal a diferentes edades gestacionales (Coan et al., 2010). Captación de glucosa en el corazón, contribuyendo a la preservación de la función miocárdica cuando se establece un estado de restricción de alimentos (Gavete et al., 2002). Regulador para mantener la concentración de glucosa en el cerebro (Pardridge et al., 1990; Maher et al. 1993). <p>Función Alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> Paso transplacentario inadecuado de la glucosa durante un largo periodo de tiempo afectando el crecimiento y desarrollo fetal (Tanegashima et al., 2017). Pacientes con GLUT1-DS, tienen menores concentraciones de glucosa en el líquido cefalorraquídeo, lo cual puede conllevar a convulsiones (Wang et al., 2005, Brockmann, 2009) La deficiencia de suministro de glucosa al cerebro se asocia con el inicio de la EA (Tanegashima et al., 2017). En individuos con Alzheimer existe una alteración de la homeostasis de la glucosa cerebral llevando a una menor captación de glucosa en los microvasos cerebrales (Winkler et al., 2015). Sobreexpresión de APP Y Aβ, con una reducción en la eliminación del Aβ, disminución de la actividad neuronal, 	<p>Regulación Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> Homeostasis de GLUT1 y GLUT4 en la captación de glucosa en el hígado, corazón, cerebro y músculo esquelético (Gavete et al., 2002). <p>Regulación Alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> En el hígado, se observa un aumento de la proteína y ARNm de GLUT1 en las madres desnutridas durante la gestación (Pinheiro et al., 2013). La restricción crónica de los alimentos reduce la expresión de la proteína y ARNm de GLUT1 y GLUT4 en el corazón (Gavete et al., 2002). La desnutrición global materna o privación de proteínas durante el embarazo regula positivamente a GLUT1 en la placenta (Belkacemi et al., 2011). La restricción de la ingesta dietética de un 80% en ratones preñadas reduce la expresión placentaria de GLUT1 (Coan et al., 2010). Pacientes con mutación heterocigótica de la proteína GLUT1, presentan un síndrome de deficiencia de GLUT1 (GLUT1-DS) teniendo menores concentraciones de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (Tanegashima et al., 2017).

	<p>pérdida neuronal progresiva y neurodegeneración (Tanegashima et al., 2017).</p>	
<p>SLC2A4</p>	<p>Función Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transporte de glucosa (Hall et al., 2006). <p>Función Alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absorción basal deteriorada de glucosa (Agote et al., 2001). • Diversas respuestas adaptativas y ambientales en diferentes especies después del nacimiento, actuando a través de la plasticidad del desarrollo (J. Wang et al., 2016). • Hipermetilación de GLUT4 en la etapa fetal que persiste en la edad adulta alterando la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético, contribuyendo a la posterior patogénesis de la RI e intolerancia a la glucosa (J. Wang et al., 2016). • Alteración en la eliminación de glucosa mediada por insulina. (Norton et al., 2007) • Su afección contribuye a un aumento en la susceptibilidad a la DT2 (Duan et al., 2016). 	<p>Regulación Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La expresión de GLUT4 en el músculo esquelético aumenta con el hambre y disminuye con la re-alimentación (Hall et al., 2006). • Poca insulina aumenta GLUT4 (Clotilde et al., 2009). • Inducción de la expresión de GLUT4 a través de la señalización de la insulina (IR, IRS1/IRS2, PL3K y AKT1/AKT2) y PTP1B en el corazón y músculo esquelético (Tappia et al., 2013) <p>Regulación Alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución en la proteína y ARNm de GLUT4 en el músculo esquelético (Agote et al., 2001; Norton et al., 2007; Hou et al., 2013; J. Wang et al., 2016) • Aumento en la translocación de GLUT4 en respuesta a la insulina (hiperinsulinemia) en el músculo esquelético de ratas con restricción calórica, conduciendo a una mayor cantidad de GLUT4 en la membrana plasmática, siendo así aún menor que en un estado normal (Agote et al., 2001) • La hipermetilación de la región promotora de GLUT4 en los fetos de madres preñadas con restricción alimentaria, indica una disminución progresiva en la transcripción muscular de GLUT4 desde el nacimiento hasta la edad adulta (J. Wang et al., 2016). • Disminución de la expresión de GLUT4 debido a la alteración de la señalización de la insulina (IR, IRS1/IRS2, PL3K y AKT1/AKT2) y PTP1B en el corazón y músculo esquelético (Tappia et al., 2013; Duan et al., 2016)

Tabla 40. Efecto del sobrepeso/obesidad sobre la actividad de las proteínas de membrana

Proteína	Función	Regulación
	Sobrepeso y Obesidad	Sobrepeso y Obesidad
ABCA1	<p>Función Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> Regula las concentraciones de colesterol en el SNC, la APOE del fluido cerebroespinal y el procesamiento de AβPP (Fu, et al., 2015). Cuando existe hipertrigliceridemia, ABCA1 facilita el aumento de la capacidad de eflujo de colesterol (HDL) (Lau & Reaven, 2015). <p>Función alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> Acumulación de lípidos en las células e hipertrigliceridemia (Lau & Reaven, 2015). Favorece el aumento de células espumosas (Mauerer, et al., 2009; Chung, et al., 2016). Alteración en la homeostasis del colesterol en los macrófagos mediante la infiltración de células inflamatorias y apoptosis resultando en aumento de la aterosclerosis (Ss et al., 2013). Modificación en el TRC (Chung et al., 2016). La hiperglucemia causa un aumento en la expresión de RAGE alterando la proteína ABCA1 desequilibrando el eflujo e influjo de colesterol de los macrófagos en pacientes con DT2 (Mauerer, et al., 2009). Acumulación de Aβ propiciando EA (Fu et al., 2015). 	<p>Regulación Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> Facilita el eflujo de colesterol de los macrófagos hacia APOA1 o HDL extracelular en el TRC (Ruan, 2003; Ghoneim et al., 2015). La proteína ABCA1 es activada por PPARα por medio de los receptores nucleares LXRα y LXRβ, evitando la acumulación de lípidos (Ruan, 2003). El aumento del eflujo de HDL mediado por ABCA1, es en parte por la función de la proteína CETP (Lau & Reaven, 2015). <p>Regulación Alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> La inhibición de PPARα por medio de citoquinas inflamatorias reduce la expresión de ABCA1 (a través de la vía PPARα-LXR -ABCA1), favoreciendo el aumento de la captación de LDL por receptores no regulables (receptores scavenger), incrementando la concentración de colesterol intracelular total (Ruan, 2003). El SM, la DT2 y la hiperglucemia, incrementan el ERE, ROS, AGE, RAGE y el receptor CD36 desestabilizando la expresión de la proteína ABCA1 (Mauerer et al., 2009).
ABCA2	<p>Función Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> Regulación de la homeostasis del colesterol y del metabolismo a través del receptor LDLr (Calpe-Berdiel et al., 2012). 	<p>Regulación normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> Modula el metabolismo de los esfingolípidos en las células neurales y la transcripción del gen APP (Davis, 2015).

	<p>Función alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EA, aterosclerosis y cáncer (Voloshyna & Reiss, 2011). • Alteración del metabolismo de los esfingolípidos en las células neurales con cambios en las ceramidas (Davis, 2015). • Desregulación en la distribución/localización del colesterol intracelular, con mayor susceptibilidad a la apoptosis y lesiones ateroscleróticas tempranas (Calpe-Berdiel et al., 2012). 	<p>Regulación alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Su sobreexpresión favorece el aumento de APP y Aβ en las regiones temporal y frontal del cerebro (Voloshyna & Reiss, 2011). • Su disminución en los macrófagos a través del receptor LDLr debido a LDLox (Calpe-Berdiel et al., 2012).
ABCA5	<p>Función normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABCA1 y ABCA5 reducen la producción de Aβ en las neuronas del hipocampo (Fu et al., 2015). • Respuesta protectora en la EP (Kim & Halliday, 2012) <p>Función alterada :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumenta el proceso neurodegenerativo de α-sin favoreciendo la deposición de lípidos en la EP (Kim & Halliday, 2012). • Aumento de Aβ en Alzheimer (Fu et al., 2015). • Presente en células de Kupffer indicando un papel potencial en la homeostasis de colesterol de macrófago (Ye et al., 2008; Calpe-Berdiel et al., 2012). • Alteración en la homeostasis del colesterol de los macrófagos, aumentando el desarrollo de la lesión aterosclerótica (Ye et al., 2008). • Efecto indirecto de ABCA5 sobre el metabolismo del colesterol a través de la regulación compensatoria de ABCA1 (Calpe-Berdiel et al., 2012). 	<p>Regulación normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobreexpresión de ABCA1 y ABCA5 en las neuronas, con efecto protector contra la EA (Fu et al., 2015). • La producción de α-sin en la neurona está ligada al contenido celular de esfingomielina, la cual estimula la expresión de ABCA5 y su efecto protector contra la EP (Kim & Halliday, 2012). • Altamente expresada por las células Kupffer debido a una DAG (Ye et al., 2008). <p>Regulación alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Su deficiencia suprime el eflujo de colesterol de macrófagos hacia HDL independiente de ABCG1 y SR-BI, incrementando el flujo de colesterol celular hacia APOA1 (Calpe-Berdiel et al., 2012). • Su disminución aumenta la expresión de la proteína ABCA1 (Calpe-Berdiel et al., 2012).

<p>ABCA7</p>	<p>Función Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuroprotector contra los procesos celulares asociados con EA (Fu et al., 2015). • Fundamental para la fagocitosis de sustratos como las células apoptóticas (Malik et al., 2015). • Impacta directamente en la patología amiloide alterando el tráfico de APP y la disponibilidad del sustrato (Satoh et al., 2015). <p>Función Alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la deposición de Aβ, lo que sugiere una disminución en la eliminación fagocítica, promoviendo el Alzheimer (Fu et al., 2015), 	<p>Regulación Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La sobreexpresión de ABCA7 da lugar a una disminución significativa en el procesamiento de Aβ (Satoh et al., 2015). <p>Regulación Alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La deficiencia de ABCA7, resulta en un aumento de la deposición de Aβ (Malik et al., 2015).
<p>ABCC2</p>	<p>Función Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Papel clave en la protección celular y neuroprotección mediante la eliminación de xenobióticos, metabolitos y sustratos endógenos que pueden acumularse en los tejidos para producir toxicidad, dificultando el paso de xenobióticos desde la circulación hacia el cerebro, reduciendo su eficacia en el SNC; esta expresión puede deberse a un incremento en el EO (Van der Schoor et al., 2015; More et al., 2017). <p>Función alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desregulación de las vías de desintoxicación de fármacos, resistencia a fármacos contra el cáncer y en cuanto a la activación de FXR, conduce a la inhibición de retroalimentación negativa para normalizar los niveles de ácido biliar aumentando el flujo de ácidos biliares de hepatocitos y disminuyendo la síntesis de novo de bilis del colesterol, conduciendo a un aumento del flujo de bilis y ácidos biliares de los hepatocitos (Ghoneim et al., 2015). • Aumento de la excreción biliar de sus sustratos, limitando la biodisponibilidad de los fármacos transportados con ABCC2 (Van der Schoor et al., 2015). 	<p>Regulación normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Este ambiente oxidativo (obesidad) libera NRF2 de Keap1, viajando al núcleo de la célula permitiendo la inducción de ABCC (Maher et al., 2007). • La elevación de los niveles séricos de AGL, activan PPAR-α, regulando los genes ABCC2-4 en el hígado y en la BHE (More et al., 2017). <p>Regulación alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En la obesidad, por medio de IL-6 y el TNF-α, regulan las vías de disposición de fármacos a través de alteraciones en la expresión y translocación de proteínas receptoras nucleares como PXR, CAR y FXR, los cuales actúan como reguladoras transcripcionales de los MRPS en la BHE (Ghoneim et al., 2015; More et al., 2017). • Reducción de GSH, inhibiendo el transporte dependiente de los MRPS (Maher et al., 2007). • Mrp2 está funcionalmente modificado por la carga oxidante celular y aumentada por el estrés oxidativo (Qu et al, 2013; Qu et al., 2015) y en la BHE además por una respuesta

	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración en el eflujo de un gran número de productos químicos endógenos y exógenos, en el transporte de endobióticos, como la bilirrubina y los metabolitos de epinefrina (Van der Schoor et al., 2015). • Relación con numerosas enfermedades hepáticas, en las cuales el estrés oxidativo ha sido implicado en la toxicidad química del hígado, incluyendo colestasis, fibrosis, tirosinemia y cáncer (Van der Schoor et al., 2015). • Alteración en la relación de GSH con los MRP conduciendo a una incapacidad para mantener la homeostasis oxidativa en la célula, con niveles aumentados de bilirrubina conjugada en la sangre y aumentos menores en la bilirrubina no conjugada, esteatosis hepática, inflamación y muerte hepatocitaria, donde a nivel celular, la acumulación de daño mitocondrial disminuye los niveles de ATP, limitando las tasas de rotación o cambio de transportadores que sean dependientes de ATP (Maher et al., 2007). 	<p>inflamatoria, estrés xenobiótico, enfermedades neurodegenerativas y fosfolípidos (More et al., 2017).</p>
ABCC3	<p>Función Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aunque ABCC3 no juega un papel fundamental en el transporte normal de bilirrubina, ni está abundantemente presente en el hígado sano; proporciona una vía alternativa de desintoxicación de la bilirrubina mediante el transporte de bilirrubina conjugada de hepatocitos de vuelta hacia la sangre (Kulkarni et al., 2014) después de lo cual se puede excretar en la orina, siendo una defensa toxicológica, eliminando una gama de aniones (tóxicos) de hepatocitos en caso de una deficiencia de ABCC2 y/o de otra manera deterioro de la secreción biliar (Van der Schoor et al., 2015). • Regulación coordinada del transportador de fármacos. (Differences et al., 2007; Donepudi et al., 2016). • Promoción de la recuperación durante la lesión hepatocelular y señalización paracrina a hepatocitos adyacentes y otros tipos celulares (incluyendo células Kupffer y estrelladas) implicados en la progresión y/o 	<p>Regulación Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los mecanismos que median la inducción de ABCC3 son de naturaleza hepatoprotectora y de defensa toxicológica que implican principalmente la activación de reguladores transcripcionales, tales como receptores nucleares y factores de transcripción como PXR y CAR los cuales activan el ARNm de ABCC3 incrementando su expresión en hígados (Canet et al., 2015). <p>Regulación Alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una DAG, obesidad, hígado graso e hiperglucemia leve aumentan la expresión de las proteínas abcc3 y abcc4 (More & Slitt, 2011).

	<p>recuperación de enfermedades del hígado (Differences et al., 2007).</p> <p>Función Alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteración en la absorción, distribución y excreción de sustratos endobióticos y xenobióticos, tales como ácidos biliares, bilirrubina y agentes quimioterapéuticos, así como glutatión, sulfato y glucurónido (Canet et al., 2015) . • Alteración de las enzimas metabolizadoras de fármacos (DME), al igual que cambios en la farmacocinética y toxicocinética que alteran la disposición, sensibilidad, toxicidad y reacciones adversas del fármaco (More & Slitt, 2011). • Altamente expresado en varias formas de cáncer, como el carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de vesícula biliar y carcinoma hepatocelular (Nies et al., 2001, Young et al., 2001, Wang et al., 2010; Canet et al., 2015). • Presente en la cirrosis biliar primaria, infecciones virales por hepatitis C, esteatohepatitis no alcohólica, colestasis y esteatosis (Canet et al., 2015). • Papel en la circulación colohepática y enterohepática de las sales biliares, permitiendo el reciclaje de sales biliares a través del hígado para promover la generación de bilis (Van der Schoor et al., 2015). • Incapacidad de transportar (conjugados) los fármacos del hígado de nuevo a la sangre, llevando consecuentemente a un cambio en su ruta de disposición de la orina a las heces (Van der Schoor et al., 2015). 	
ABCC4	<p>Función Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transportador fisiológico de AMPc en células lisas y miocitos cardíacos (Belleville-Rolland et al., 2016). • Implicada en la homeostasis de las AMPc de las plaquetas, controlada por su síntesis y degradación clásicas, pero también por su compartimentación en los microdominios o 	<p>Regulación Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regulador endógeno de los niveles de nucleótidos cíclicos intracelulares en cMLV (Belleville-Rolland et al., 2016).

en compartimentos subcelulares (Belleville-Rolland et al., 2016).

Función Alterada:

- Presente en el hígado con colestasis obstructiva, eliminando las sales biliares en exceso (Belleville-Rolland et al., 2016).
- Flujo de moléculas y proporciona resistencia a fármacos (Belleville-Rolland et al., 2016).
- Se encuentra altamente expresada en la proliferación coronaria de células del musculo liso vascular (cMLV) humanas, posible implicación en la lesión aterosclerótica (Belleville-Rolland et al., 2016).
- Se encuentra altamente expresada en arterias pulmonares de pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, así como en ratones expuestos a condiciones de hipoxia (Belleville-Rolland et al., 2016).
- Alteración de las funciones plaquetarias (Belleville-Rolland et al., 2016).
- Implicada en la enfermedad aterotrombótica (Belleville-Rolland et al., 2016).
- La ausencia de ABCC4 promueve hipertrofia cardiaca y en las plaquetas induce una trombopatía moderada (Belleville-Rolland et al., 2016).
- Respuestas funcionales alteradas en términos de formación de trombos en colágeno bajo flujo (Belleville-Rolland et al., 2016).
- Deficiencia de la función plaquetaria debido a la acumulación de AMPc en el citosol plaquetario y desregulación de la homeostasis de AMPc (Belleville-Rolland et al., 2016).

- Importante mecanismo regulador en diversas células, debido a la compartimentación de AMPc en plaquetas (Belleville-Rolland et al., 2016).

Regulación alterada:

- Regulación positiva en cMLV en condiciones patológicas, al igual en arterias pulmonares de pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (Belleville-Rolland et al., 2016).
- Regulación negativa en las plaquetas con disminución de AMPc (Belleville-Rolland et al., 2016).

SLC2A1

Función Normal:

- En condiciones donde la absorción de glucosa por GLUT4 está alterada, la captación basal de glucosa está mediada por el aumento de la expresión de GLUT1 (Bernardo et al., 2016).
- De importancia primordial para el mantenimiento de las redes capilares, el flujo sanguíneo y la integridad de la BHE (Jais et al., 2016).

Función Alterada:

- Deterioro de la señalización de insulina, RI, hipertrofia e insuficiencia cardíaca (Bernardo et al., 2016).
- En condiciones hipertróficas en la vida temprana, existe una respuesta maladaptativa en el perfil metabólico fetal con una mayor preferencia de carbohidratos con una alteración de GLUT1, para mantener el miocardio enérgico y la función a largo plazo, estas alteraciones metabólicas favorecen al desarrollo de lesión cardíaca más adelante en la vida (Bernardo et al., 2016).
- Lesión hepática en la diabetes, en condiciones hiperglicémicas (Sokolovska et al., 2015).
- Aumento en los niveles de glucosa intracelular en las células endoteliales aumentando la generación de ROS y el estrés del RE, similar a la hiperglucemia y a la RI (Andrisse et al., 2014).
- Involucrada en efectos tóxicos de la glucosa en el hígado (Sokolovska et al., 2015).
- La reducción de la captación de glucosa en el cerebro por una alimentación aguda alta en grasas y una alteración en la función cognitiva en la obesidad, creando una disfunción neuronal y neurodegeneración (Jais et al., 2016).

Regulación Normal:

- La dieta cetogénica induce la expresión de GLUT1 en un modelo de rata (Tanegashima et al., 2017).
- GLUT1 contribuye a la regulación de los niveles de ROS en las células musculares, aumentando su expresión en las células endoteliales hepáticas bajo EO inmunológico, reduciendo ROS y el EO, asociado con el estado redox, previniendo la RI inducida por ROS (Andrisse et al., 2014).

Regulación Alterada:

- El aumento de la glucosa provoca una mayor glicación de las proteínas de la membrana de los eritrocitos donde GLUT1 es más susceptible, aumentando su expresión en el corazón y el riñón de ratones diabéticos y las células endoteliales de la retina de la rata (Calabrese et al., 2007).
- El aumento de la glicación en la diabetes está fuertemente correlacionado con el EO, (Freerman et al., 2014) aumentando los RL, el estrés del RE, la hemólisis la fructosamina, β -amiloides y los productos de amadori generando más carbonilos reactivos y disminución de los niveles de antioxidantes plasmáticos libres de grupos tiol y TAS, esto combinado con la reducción de antioxidantes intracelulares - GSH y catalasa que causan más peroxidación de lípidos, alterando la expresión de GLUT1, directamente relacionado con los aductos de glutatión en plasma y aumentando su expresión (Adeshara et al., 2017).
- Regulación negativa en la retina de pacientes diabéticos (Adeshara et al., 2017).
- Aumento de la expresión de GLUT1 en bebés grandes nacidos de mujeres embarazadas con DT1 (Acosta et al., 2015).
- En individuos con Alzheimer, la expresión de GLUT1 en la barrera hematoencefálica es disminuida (Jais et al., 2016).
- Una DAG crea una reducción en la captación de glucosa en el cerebro predominante en áreas que están enriquecidas

- Alteración de BHE-GLUT1 conduce a una progresión masiva de la patología de EA en modelos de ratón (Jais et al., 2016).
- La alteración en la relación VEGF-BHE-GLUT1, disminuye la captación de glucosa en el cerebro, la formación de memoria y agrava la progresión de la EA (Jais et al., 2016).
- La captación de glucosa y el metabolismo a través de GLUT1 induce una respuesta proinflamatoria que depende de la glucólisis y las ROS (Freemerman et al., 2014).
- Aumento en la alteración estructural en la diabetes con daño celular y tisular (Adeshara et al., 2017).
- Existe una glicación de Glut1 alterando la morfología y el comportamiento del flujo de eritrocitos, en la membrana de los eritrocitos, teniendo un papel importante en el patrón reológico sanguíneo alterado que puede aumentar posteriormente el riesgo de alteración de la microcirculación dando como resultado disfunción vascular (Adeshara et al., 2017).
- La glicación de GLUT1 altera las características estructurales de las proteínas como grupos funcionales y conformacionales (Tupe et al., 2014).
- Alteración en la entrada de glucosa en eritrocitos en pacientes DT2 (Hatanaka et al., 2015).
- Patrón anormal del tubo neural en embriones de embarazo diabético (Calabrese et al., 2007).
- Relacionado en el desarrollo de nefropatía y en la retina de pacientes diabéticos (Adeshara et al., 2017).

en neuronas de detección de glucosa, tales como el hipotálamo. El mecanismo es que se suprime la expresión de GLUT1 en la BHE, los macrófagos en el BHE aumentan la expresión de VEGF. Posteriormente, tras la alimentación prolongada de DAG, la expresión de GLUT1 se restaura en las células endoteliales cerebrales, paralela a un aumento en el reclutamiento, expresión y concentración circulante de VEGF de los macrófagos perivasculares y la inflamación finalmente dando la expresión restaurada de BHE-GLUT1, siendo un mecanismo principal para restablecer la disponibilidad de glucosa al SNC (Jais et al., 2016).

- En el corazón hipertrofiado existe un aumento del uso de glucosa con mayores niveles de GLUT1 (Bernardo et al., 2016).
- En condiciones donde la absorción de glucosa por GLUT4 está alterada, la captación basal de glucosa está mediada por el aumento de la expresión de GLUT1. La activación de AMPK se asocia con el aumento de GLUT1 en un intento de mantener el suministro de energía de manera independiente de la insulina. Esta relación de pAMPK / AMPK y GLUT1 al igual que el aumento de la oxidación de carbohidratos cardíacos, conduce a un aumento de la producción de Acetil-CoA desde los HCO, asegurando que el sustrato llegue a la mitocondria (Bernardo et al., 2016).
- Aumento de los niveles de glucosa intracelular por la sobreexpresión exógena de GLUT1 (Mooradian et al., 2016).
- Asociación de la expresión de GLUT1 y el metabolismo del ON en la patogénesis de la lesión hepática en DT2 en una condición hiperglicémica (Sokolovska et al., 2015).
- La inhibición de GLUT1 aumenta ROS (Andrisse et al., 2014).
- Los AG saturados, inhiben agudamente la captación de glucosa y el metabolismo glicolítico en los VEC lo cual proporciona una mediación en la regulación negativa de BHE-GLUT1 en la obesidad (Jais et al., 2016).

		<ul style="list-style-type: none"> • La disminución específica de células mieloides de VEGF en ratones reduce la expresión de BHE-GLUT1, en la obesidad (Jais et al., 2016). • La expresión y la actividad de GLUT1 en la membrana basal aumenta en las complicaciones en el embarazo por la diabetes, en particular en asociación con el aumento del crecimiento fetal (Acosta et al., 2015). • La sobreexpresión de GLUT1 resulta en la elevación de la absorción de glucosa y el metabolismo, aumento de intermediarios en la vía pentosa fosfato, con una reducción complementaria de las tasas de consumo de oxígeno celular induciendo una respuesta proinflamatoria que depende de la glucólisis y las ROS (Freerman et al., 2014).
SLC2A4	<p>Función Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Papel importante de en la eliminación de la glucosa (Huang & Czech, 2007). • Aumento de GLUT1 así como la captación basal de glucosa aumentan en una magnitud similar (Gavete et al., 2002). <p>Función Alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En la diabetes, el metabolismo miocárdico de la glucosa se deteriora, con un fracaso en el reclutamiento GLUT4 regulado por insulina, contribuyendo a la disfunción contráctil en pacientes diabéticos, con un mayor uso de ácidos grasos libres y sus intermedios tóxicos asociados con cardiomiopatías diabéticas (Gavete et al., 2002). • Disminución en la capacidad de respuesta a la insulina en el tejido adiposo y el hígado y propensión a la diabetes (Huang & Czech, 2007). • Deterioro de la señalización de insulina cardiaca, RI, hipertrofia cardiaca, hiperglucemia, hiperinsulinemia y aumento del contenido de glucógeno hepático (Huang & Czech, 2007; Wei et al., 2008). 	<p>Regulación Normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La sobreexpresión de GLUT4 en ratones da lugar a un aumento de la tasa de utilización de glucosa cardiaca (Gavete et al., 2002). <p>Regulación Alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El EO, induce ANGII, activando NF-KB y el TNF-α en el musculo esquelético, disminuyendo la señalización de insulina produciendo RI, en parte, a través de la carbonilación y la inactivación inducida por la oxidación y la translocación de GLUT4 (Wei et al., 2008; Boden et al., 2015). • En la diabetes, GLUT4 es reducido con un fracaso en el reclutamiento GLUT4 regulado por insulina (Gavete et al., 2002). • En ratones con obesidad, tienen una reducción de IR β, pTyrIRS-1, PI3K, pAkt / Akt y GLUT4 y el aumento de los contenidos PTP1B. Estas alteraciones conducen a una disminución de la translocación de GLUT4, ya que la fosforilación de Akt inducida por insulina provoca la

translocación de GLUT4 a la membrana plasmática y acelera la captación de glucosa (Bernardo et al., 2016).

- Reducción de la captación de glucosa a través de la vía dependiente a la insulina (Gavete et al., 2002).
- El EO inducido por este estado activa a JNK Y FOXO1 en el núcleo de las células pancreáticas, coactivando a PDX1 fuera del núcleo, inhibiendo la GSIS de las células β , causando deficiencia de insulina y disminución de GLUT4 en el hígado.

9.3 Efectos de la malnutrición en el organismo.

A continuación se describen en la figura 28 y 29 diagramas de Venn en donde el centro o punto clave (desnutrición o sobrepeso/obesidad) desengloba los daños causados por éstas en el organismo a diferentes niveles llevando de lo general a lo más específico (nivel del organismo pluricelular, nivel tisular, nivel celular a nivel molecular) siendo el último nivel las posibles enfermedades o afecciones desencadenadas crónicamente por todos los posibles daños. Los niveles de organización de la materia se ordenan de acuerdo a su complejidad, tamaño y requerimientos energéticos. Todos los niveles de organización de la materia mantienen una estrecha relación, ya que cada nivel incluye a los niveles inferiores y al mismo tiempo está incluido en los niveles de mayor complejidad.

En cuanto a las figuras 30 a la 38, se crearon probables rutas metabólicas con una breve descripción de ellas, por las cuales las proteínas de membrana pueden ser modificadas en relación a la malnutrición y el EO.

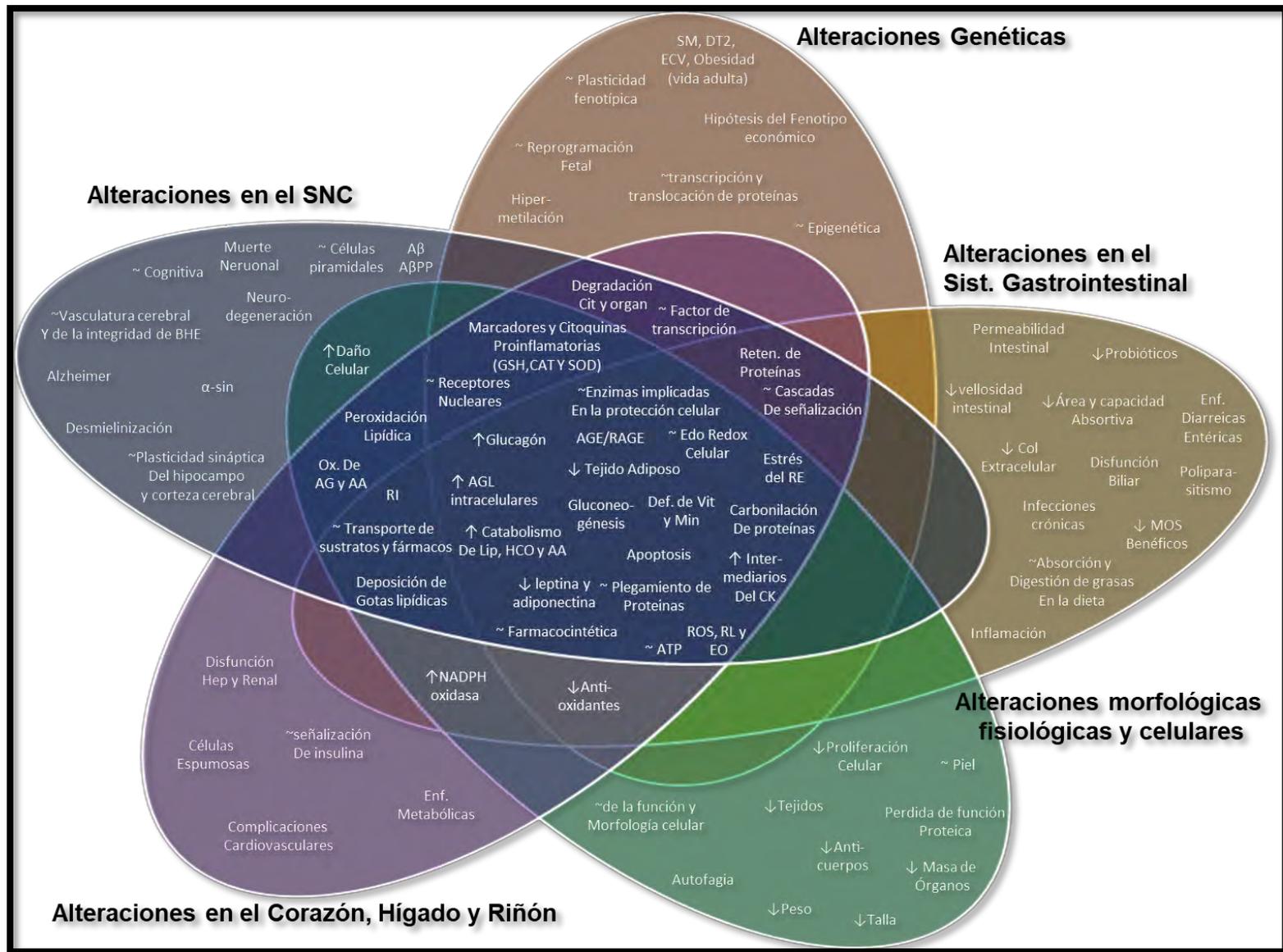


Figura 28. Diagrama de Venn de Desnutrición.

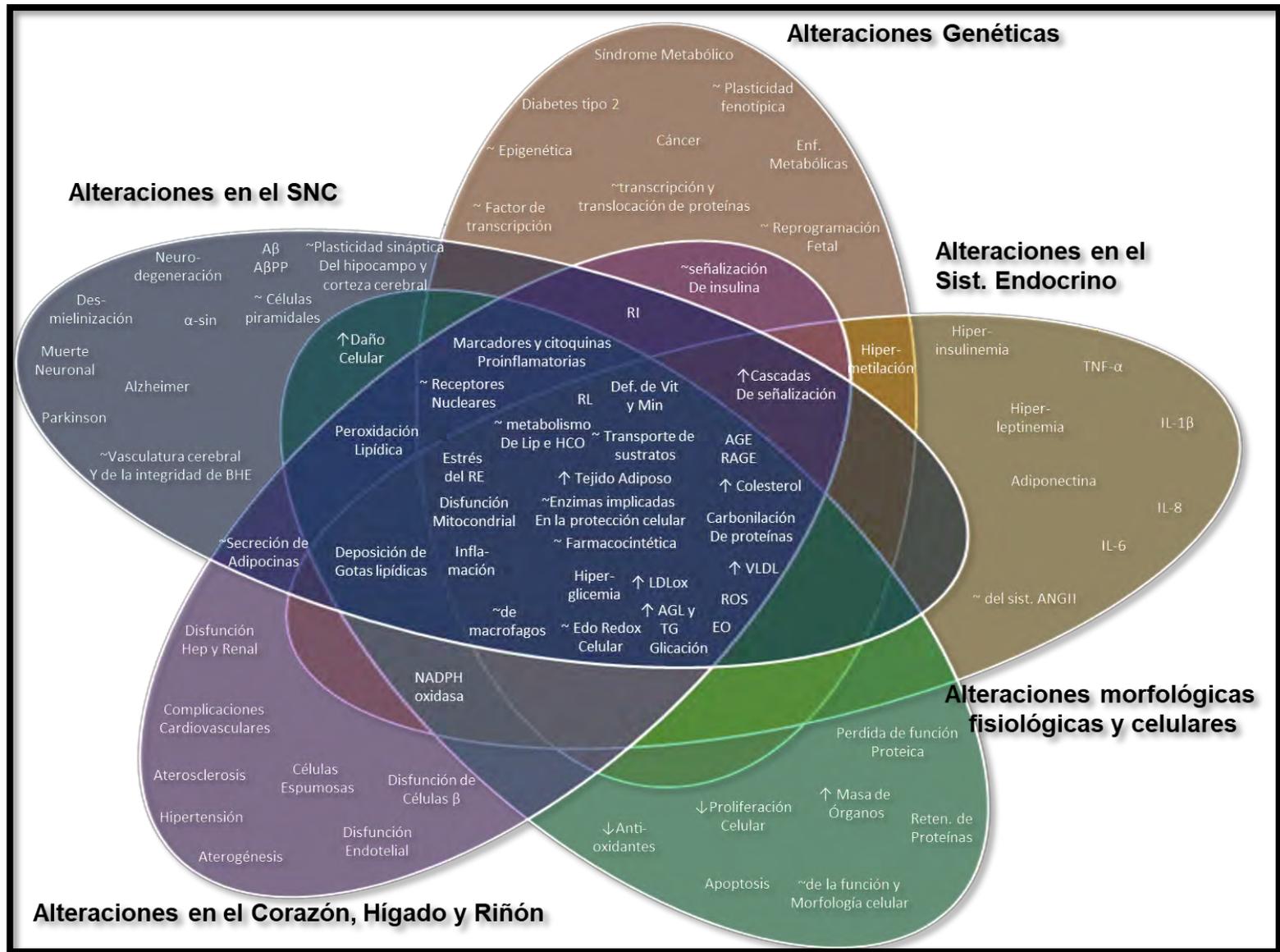


Figura 29. Diagrama de Venn de Sobrepeso/Obesidad.

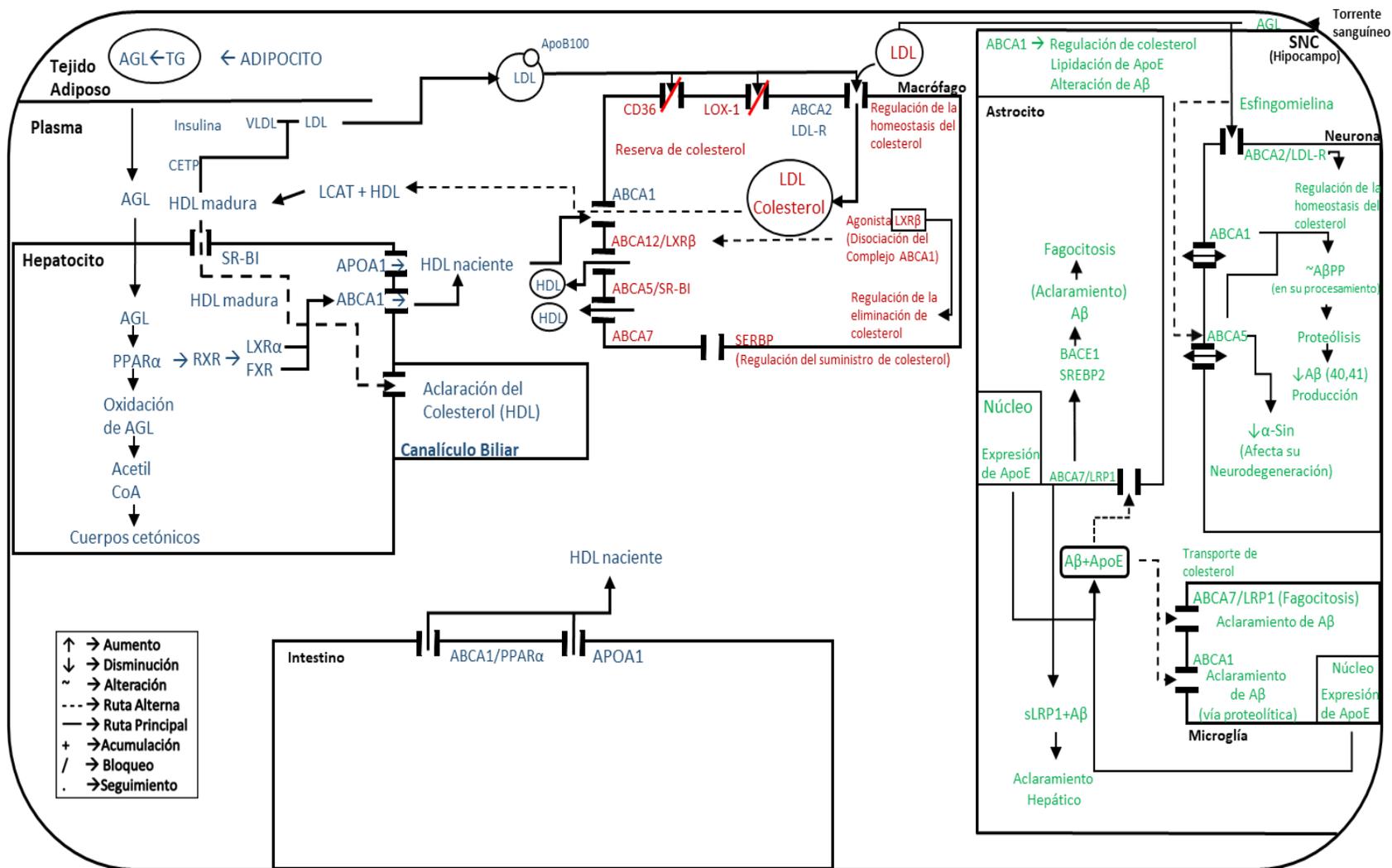


Figura 30. Ruta metabólica normal de las proteínas ABCA.

Modelo propuesto para la activación de la vía normal de las proteínas ABCA1, ABCA2, ABCA5 y ABCA7 y la expresión de sus sustratos.

(Azul) En el adipocito, la utilización de las grasas como sustrato energético; los triglicéridos almacenados, son convertidos en AGL, pasando por el plasma, hasta el hepatocito, donde son el ligando de PPAR α , para su activación, promoviendo la oxidación de los AGL, a partir de Acetil CoA, hasta convertirlos en cuerpos cetónicos; PPAR α induce también a los receptores nucleares LXR α y FXR, activando a la proteína ABCA1 (en hígado e intestino) promoviendo el eflujo hepático de fosfolípidos, con ayuda de APOA1, quien es convertida en APOA1 pobre en lípidos. En la circulación periférica recibe colesterol libre a través de ABCA-1, en los macrófagos, convirtiéndose en HDL naciente, con migración pre β 1; Las partículas de HDL son catalizadas por la enzima LCAT para la formación de HDL enriquecidas en ésteres de colesterol. Estas partículas de HDL maduras tienen dos destinos metabólicos: 1) la enzima CETP estimula la transferencia de ésteres de colesterol de HDL a VLDL, las cuales se transforman en LDL y son catabolizadas por vía del receptor de LDLr estimulada por ABCA2 en el macrófago para su eliminación o regulación homeostática; 2) las HDL entregan colesterol al hígado y tejidos esteroideogénicos a través del proceso de captación selectiva de colesterol HDL mediado por el receptor SR-BI (TRC). El colesterol HDL removido por el hígado se destina para la secreción biliar, mientras que el captado desde las HDL en los tejidos esteroideogénicos se utiliza en la síntesis de proteínas ABCA1, CETP, HDL, LCAT, LDL, LDLR, SR-BI y VLDL.

(Rojo) En la homeostasis del colesterol las vías SREBP regulan el suministro de colesterol a las células y las vías LXR-dependientes regulan la eliminación del colesterol de las células. La proteína ABCA12 participa en el mecanismo de la homeostasis del colesterol y en la regulación postranscripcional dependiente de LXR β del transportador de colesterol ABCA1. La deficiencia de ABCA12, favorece el desarrollo de la aterosclerosis. Por lo que existe una interacción entre las proteínas ABCA12, ABCA1 y LXR β la cual se requiere para la localización de ABCA1 hacia la superficie celular y es necesaria para su actividad normal y su estabilidad. Se cree que en presencia del agonista de LXR, el complejo ABCA1-ABCA12-LXR β se disocia conduciendo a una estimulación del eflujo de colesterol. En cuanto a las proteínas ABCA5 y ABCA7 en el macrófago, influyen en el eflujo y homeostasis de colesterol y fosfolípidos a través de los receptores SR-BI y LDLr indirectamente.

(Verde) En cuanto al SNC, las proteínas ABCA1, ABCA2-LDLr, ABCA5 y ABCA7, median la eliminación del de colesterol en las neuronas. ABCA1 regula las concentraciones de colesterol y, la lipidación de la APOE en fluido cerebroespinal y es protector en el procesamiento de A β PP para disminuir las neurotoxinas A β . La proteína ABCA5 reduce la producción de A β , tanto A β 40 como A β 42; mediante la esfingomielina se activa ABCA5 como respuesta protectora, afectando el proceso neurodegenerativo de α -sinucleína, mientras que la proteína ABCA7 asociada a LRP1, en la microglia y el astrocito, junto con APOE, ayudan al transporte de A β para su fagocitosis o inhibición de la síntesis de A β PP, a través de SREBP2 y BACE1.

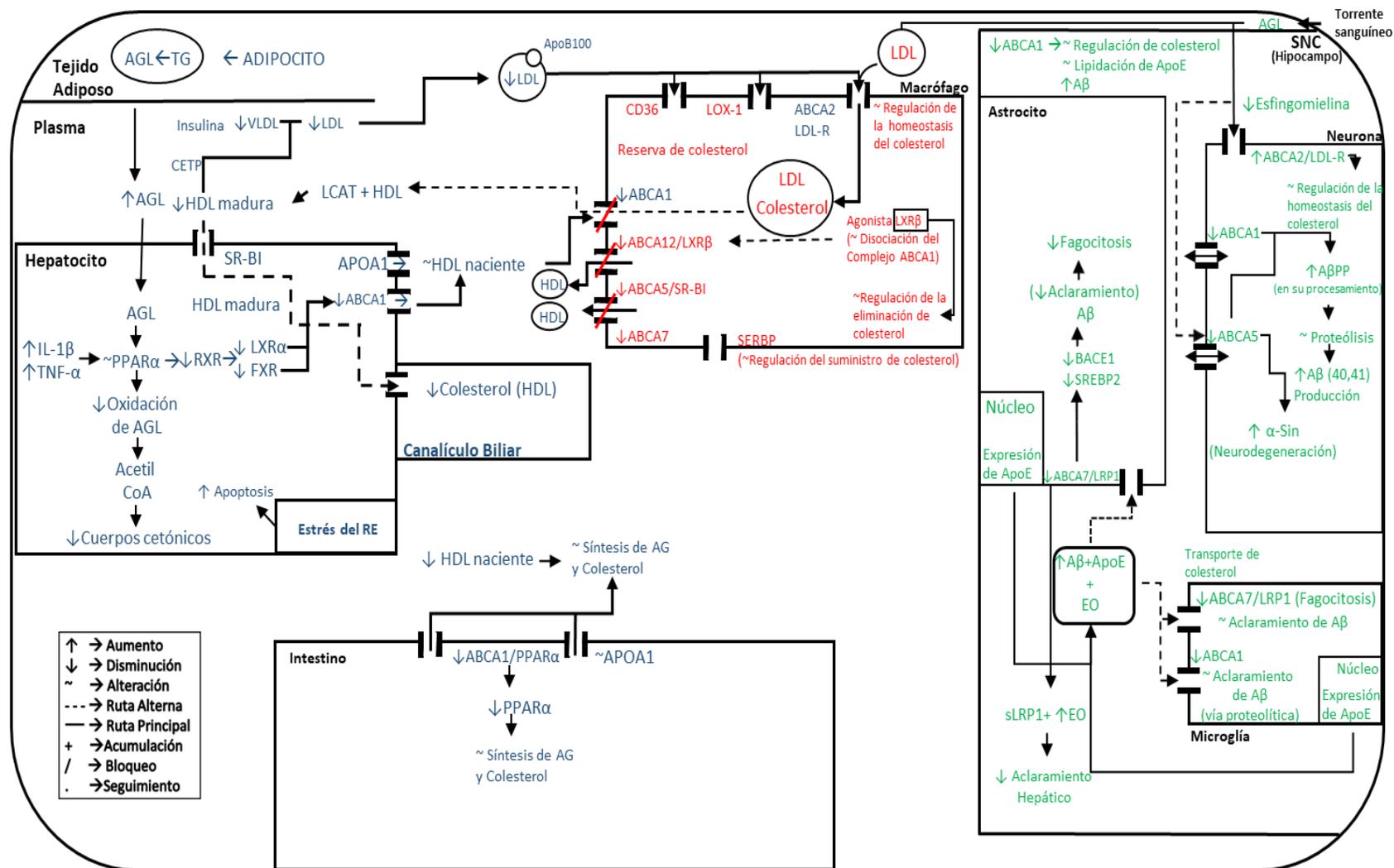


Figura 31. Ruta metabólica afectada por la desnutrición, de las proteínas ABCA.

Modelo propuesto de la activación de la vía afectada por la desnutrición de las proteínas ABCA1, ABCA2, ABCA5 y ABCA7 y la expresión de sus sustratos.

(Azul) En la desnutrición crónica, se utilizan las reservas de grasa del adipocito como sustrato energético; los triglicéridos almacenados, son convertidos en AGL, pasando por el plasma, hasta el hepatocito, donde son el ligando de PPAR α para su posterior activación; el sistema inmune celular promueve la secreción de citoquinas como IL-1 β y el TNF- α , desregulando la expresión del ARNm y su subsecuente proteína de PPAR α , reduciendo la oxidación de los AGL, Acetil CoA y cuerpos cetónicos; así como la actividad de los receptores nucleares LXR α y FXR, inhibiendo a la proteína ABCA1 (en hígado e intestino) disminuyendo también el eflujo hepático de los fosfolípidos y el TRC.

(Rojo) En el macrófago la interacción entre las proteínas ABCA12, ABCA1 y LXR β , se ve comprometida, afectando a la proteína ABCA1 para su subsecuente localización hacia la superficie celular, necesaria para su actividad normal inmunológica y su estabilidad. La ausencia de ABCA12, hace que LXR β se una a ABCA1; como resultado el agonista de LXR es incapaz de inducir la disociación. En consecuencia, ABCA1 sigue siendo disfuncional y es incapaz de unir APOA-1 impidiendo la migración de ABCA1 a la membrana así como la degradación junto con LXR β . Las proteínas ABCA5 y ABCA7, disminuyen afectando el eflujo y homeostasis de colesterol y fosfolípidos a través de los receptores SR-BI y LDLr indirectamente.

(Verde) En el SNC, la reducción de las proteínas ABCA1, ABCA2-LDLr, ABCA5 y ABCA7, alteran la eliminación del colesterol en las neuronas; la poca disponibilidad de ABCA1 perturba la regulación de las concentraciones de colesterol en el SNC, la lipidación de la APOE en fluido cerebroespinal y aumenta el procesamiento de A β PP formando neurotoxinas A β . La disminución de la proteína ABCA5 aumenta la producción de A β , A β 40 y A β 42. La disminución de esfingomielina inhibe a ABCA5 y su respuesta protectora, generando un mayor proceso neurodegenerativo de α -sinucleína. Para ABCA7 asociada a LRP1, existe alteración en la eliminación de A β en la microglia y el astrocito, comprometiendo su unión con APOE, logrando sobreproducción de EO en este estado, afectando el transporte de A β para su posterior fagocitosis o en el procesamiento de A β PP, a través de SREBP2 y BACE1.

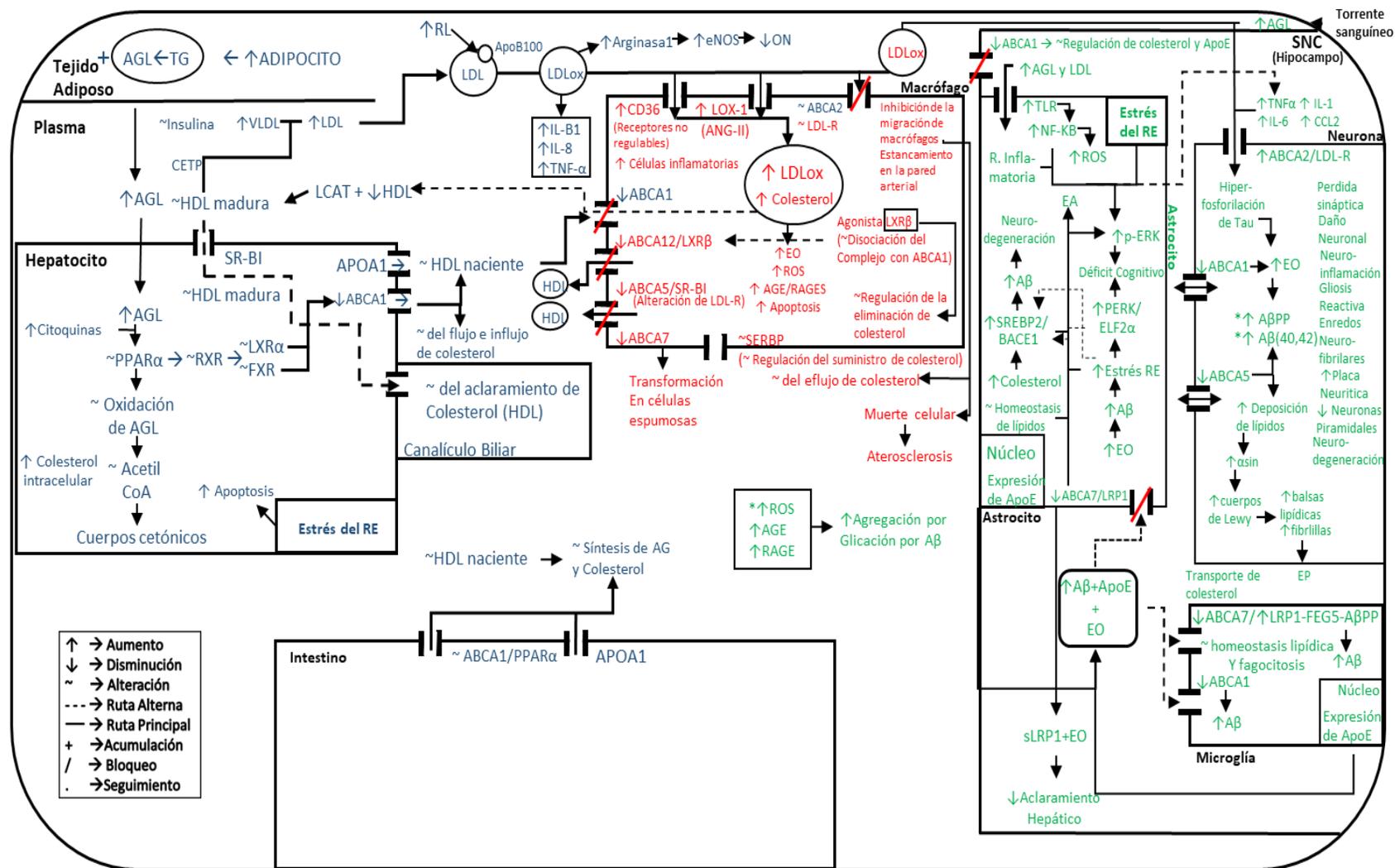


Figura 32. Ruta metabólica afectada por el sobrepeso/obesidad de las proteínas ABCA.

Modelo propuesto para la activación de la vía afectada por el sobrepeso/obesidad de las proteínas ABCA1, ABCA2, ABCA5 y ABCA7 y la expresión de sus sustratos.

(Azul) La sobreproducción o estancamiento de AGL en plasma, hepatocito y macrófago, genera citoquinas, ERE e inflamación, interfiriendo con el ligando de PPAR α y la oxidación de los AGL, contribuyendo al estancamiento. La interferencia del ligando disminuye la expresión de los receptores nucleares LXR α y FXR desestabilizando a la proteína ABCA1 en hígado e intestino, afectando el TRC, alterando el colesterol HDL, disminuyendo APOA1 naciente y subsecuentemente APOA1 maduro e impide la eliminación del colesterol activando vías alternas de CETP, promueve la transferencia de ésteres de colesterol de las partículas de HDL a las lipoproteínas que contengan la APOB (LDL y VLDL), transfiere triglicéridos desde VLDL y LDL a las HDL resultando en la migración de ésteres de colesterol de nuevo a LDL, reduciendo el tamaño de la partícula de HDL. Los RL producidos en la obesidad, oxidan a las LDL reaccionando con la proteína APOB100 presente en ellas. Las LDLox incrementan la actividad de Arginasa 1 disminuyendo la producción de ON por la enzima eNOS favoreciendo a la oxidación de las LDL con aumento de citoquinas proinflamatorias IL-8, IL-1 β y TNF- α . En condiciones normales las células endocitan LDL por medio del receptor específico (ABCA2-LDLr) regulando la homeostasis del colesterol evitando la entrada masiva de éste. En la obesidad ABCA2-LDLr se altera en el macrófago y desregula la distribución/localización del colesterol intracelular, donde la LDLox no utiliza ABCA2-LDLr, (Rojo) sino que utiliza receptores “scavenger”, CD36, SR-B1 y LOX-1 no regulables que captan colesterol en forma desmedida. Angiotensina II (sistema renina-angiotensina) estimula la expresión de LOX-1 en las células endoteliales, para el desarrollo de aterosclerosis. Las LDLox favorecen la formación de células espumosas que son inmunógenos activando a las células endoteliales, los monocitos/macrófagos y las células T, desencadenando la inflamación celular en varios tejidos (Ruan, 2003). Para Fu Y et al., (2013), SREBP, y la disminución de la proteína ABCA12 contribuyen en el desarrollo de la aterosclerosis afectando el complejo ABCA1-ABCA12-LXR β haciendo que LXR β se una firmemente a ABCA1; como resultado el agonista de LXR es incapaz de inducir la disociación. En consecuencia, ABCA1 sigue disfuncional e incapaz de unirse a APOA-1 impidiendo su migración a la membrana. En cuanto a las proteínas ABCA5 y ABCA7, sus deficiencias suprimen significativamente el eflujo de colesterol de los macrófagos hacia HDL a través de los receptores SR-B1 y LDLr indirectamente, aumentando la lesión aterosclerótica (Voloshyna & Reiss, 2011).

(Verde) En cuanto al SNC, la reducción de las proteínas ABCA1, ABCA2 - LDLr, ABCA5 y ABCA7, alteran la eliminación del colesterol en las neuronas; la poca disponibilidad de ABCA1 afecta la regulación de las concentraciones de colesterol en el SNC, la lipidación de la APOE en fluido cerebroespinal y aumenta el procesamiento de A β PP formando las neurotoxinas A β . La sobreexpresión de la proteína ABCA2, puede deberse al aumento de la entrada de LDL en el astrocito, por medio del receptor TLR, activando la cascada de señalización NF-KB y subsecuente producción de ROS y ERE, implicado en la producción de TNF- α y citoquinas inflamatorias IL-1, IL-6 y CCL2, las cuales pueden contribuir al aumento de los depósitos de A β en las placas neuríticas, derivadas del A β PP y enredos neurofibrilares, producidos por la hiperfosforilación de la proteína Tau (Michaki et al., 2015). El aumento de A β desencadena cambios en la proteína Tau, produciendo la formación de enredos neurofibrilares, resultando en la pérdida sináptica y daño neuronal, siendo esta, la hipótesis predominante en la etiología de la EA llamada “cascada amiloide” (Davis, 2015; Michaki et al., 2015). La sobreexpresión de la proteína ABCA2, proporciona un enlace mecánico entre el metabolismo alterado de los esfingolípidos, los niveles del ARNm de A β PP, la producción de A β y la EA (Chen et al., 2004; Davis, 2015). La disminución de la proteína ABCA5 aumenta la producción de A β , A β 40 y A β 42, creando ROS, AGE y RAGES y mediante la disminución de esfingomielina se inhibe la activación de ABCA5 y su respuesta protectora, aumentando agregados de α -sinucleína y cuerpos de Lewy generando balsas lipídicas que sirven en la oligomerización de α -sinucleína y la formación eventual de fibrillas promoviendo la EP.

La disminución de ABCA7, es debido al EO, interrumpiendo la interacción ABCA7-LRP1 derivado del aumento de AGL en la BHE, conduciendo a una desregulación y aumento de la vía LRP1-FE65-APP para acelerar la endocitosis de APP que culmina en el aumento de la producción de A β . LRP1 puede unirse al A β y trasladarlo al hepatocito para su eliminación. El EO compite con A β para formar el complejo LRP1 disminuyendo su eliminación hepática (Ramanathan et al., 2015; Satoh et al, 2015). Sakae et al, 2016 demostraron que la disminución de la expresión de ABCA7 en las neuronas causa ERE resaltado por el aumento de PERK y un incremento de la fosforilación del eIF2 α . La sobreexpresión de

PERK y eIF2 α afectan la homeostasis de los lípidos cerebrales, el procesamiento de APP y la actividad de ERK. Estas disfunciones en la proteína ABCA7 contribuyen a la patogénesis de la EA modificando el perfil de lípidos cerebrales y facilitando la producción de A β en las neuronas a través de la vía activa de SREBP2-BACE1, en lugar de influir en la eliminación de A β . Además, el ERE es inducido por la supresión de ABCA7 en las neuronas, lo cual activa la vía PERK-eIF2 α , causando el deterioro cognitivo y la activación adicional de la vía SREBP2-BACE1 (Sakae et al, 2016).

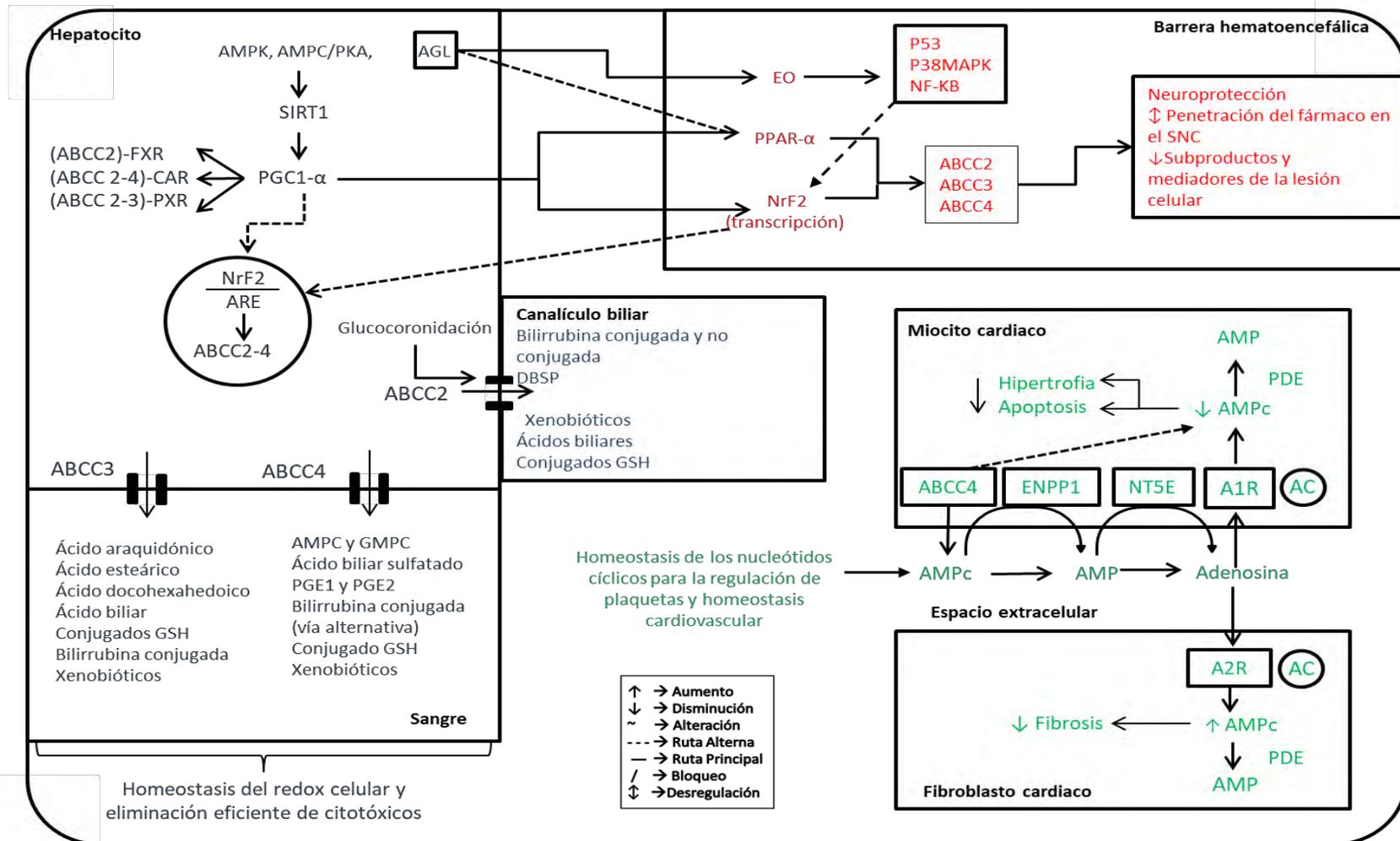


Figura 33. Ruta metabólica normal de las proteínas ABCC.

Modelo propuesto para la activación de la vía normal de las proteínas ABCC2, ABCC3 y ABCC4 y la expresión de sus sustratos.

(Azul) En el ayuno, los niveles de glucagón y epinefrina, están aumentados, activando la cascada de señalización AMPc/PKA, AMPK y AGL, los cuales eventualmente activaran la proteína SIRT1 y la expresión de PGC1 α , coactivando a receptores nucleares CAR, PXR y FXR, el PPAR α y el factor de transcripción NRF2, estos dos, en el hepatocito y en la BHE, expresando a la subfamilia ABCC. En este estado existe una acumulación o producción de intermediarios metabólicos, que pueden ser eliminados en el hepatocito por las vías de ABCC2-4 hacia la sangre o hacia el canalículo biliar. El ayuno incrementa las proporciones de NAD⁺/NADH, AMPc, GMPc, bilirrubina, acumulación y descomposición de lípidos hepáticos, productos de la peroxidación lipídica, ácidos biliares, flujo biliar y formas de glutatión (GSH) conjugados los cuales reducen el glutatión celular y son sustratos para ABCC2-4. Esta condición puede aumentar el eflujo hepático de los metabolitos conjugados y sus intermediarios resultantes de la inducción de la respuesta al ayuno para mantener la homeostasis celular.

(Rojo) En la BHE, la expresión de PGC y la producción de AGL y EO, activan las cascadas de señalización NF-KB, P53, P38MAPK y el aumento de PPAR α y de NRF2, activando a la subfamilia ABCC2-4, creando una respuesta neuroprotectora, disminuyendo la penetración de fármacos en el SNC, al igual que subproductos y mediadores de lesión celular.

(Verde) En el fibroblasto y miocito cardíaco la elevación de los niveles de AMPc intracelular la activación de la adenilil ciclasa (AC), induce la exportación de AMPc por ABCC4. El AMPc secretado es metabolizado paso por ENPP1 y NT5E a adenosina. En los miocitos cardíacos, la adenosina se une a A1R, inhibiendo la formación de AMPc intracelular y la hipertrofia cardíaca. En los fibroblastos cardíacos, la adenosina activa A2R da como resultado aumento en los niveles intracelulares de AMPc inhibiendo la fibrosis miocárdica.

Desnutrición Crónica → ↓ Glucagón / Epinefrina

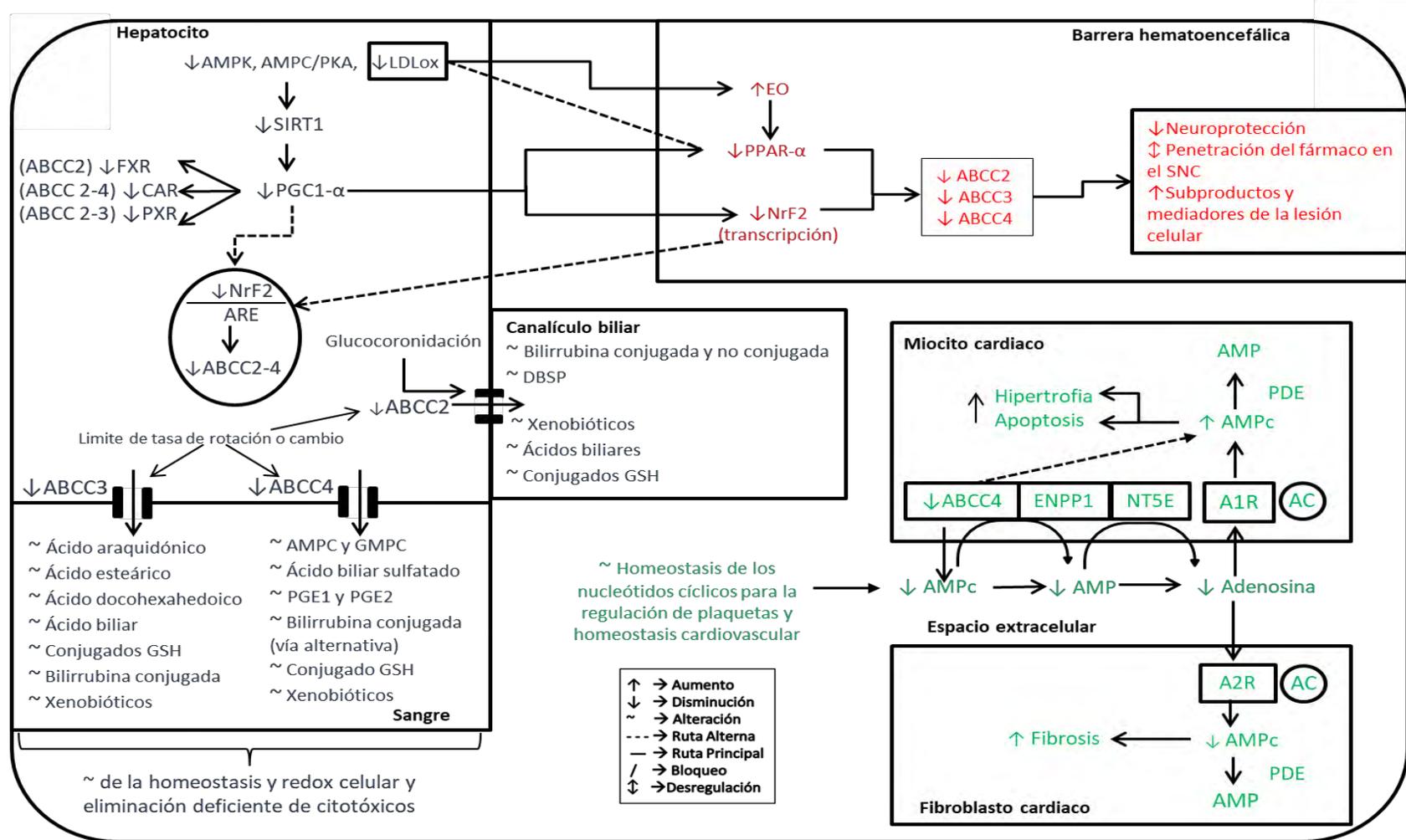


Figura 34. Ruta metabólica afectada por la desnutrición de las proteínas ABCC.

Modelo propuesto para la activación de la vía afectada por la desnutrición de las proteínas ABCC2, ABCC3 y ABCC4 y la expresión de sus sustratos.

(Azul) En desnutrición crónica, existen menores niveles de glucagón y epinefrina, se altera la cascada de señalización AMPc/PKA, AMPK y AGL, inhibiendo a SIRT1 y la expresión de PGC1 α , reduciendo la coactivación de los receptores nucleares CAR, PXR y FXR, el PPAR α y el factor de transcripción NRF2, en el hepatocito y BHE sin activar a la subfamilia ABCC, creando cambios en la disposición, sensibilidad y toxicidad a fármacos. En este estado, existe nulo recambio del sensor del estrés oxidativo de NRF2, disminuyendo la activación de ABCC y su efecto protector, creando una alteración en el eflujo e influjo de intermediarios metabólicos específicos de ABCC2-4, como NAD⁺/NADH, AMPc, GMPc, bilirrubina, la acumulación y descomposición de lípidos hepáticos, productos de la peroxidación lipídica, ácidos biliares, flujo biliar y formas de glutatión (GSH) conjugados que son eliminados en el hepatocito hacia la sangre o hacia el canalículo biliar, alterando el estado redox y homeostasis celular, llevando a una posible apoptosis.

(Rojo) En la BHE, la disminución de la expresión de PGC1 α y producción de EO y LDLox, inhiben a PPAR α y NRF2, disminuyendo la expresión de ABCC2-4, reduciendo su neuroprotección y resistencia a la penetración de fármacos al cerebro, creando una ADME y farmacocinética alterada y aumento de subproductos y mediadores de la lesión celular.

(Verde) En el fibroblasto y miocito cardíaco la reducción de los niveles de AMPc intracelular, inhibe la activación de la AC, disminuyendo la exportación de AMPc por ABCC4, impidiendo su metabolismo por ENPP1 y NT5E a adenosina. En los miocitos cardíacos, la falta de la unión de adenosina con A1R, en los fibroblastos cardíacos con A2R crea un aumento de la hipertrofia cardíaca, fibrosis miocárdica y apoptosis celular.

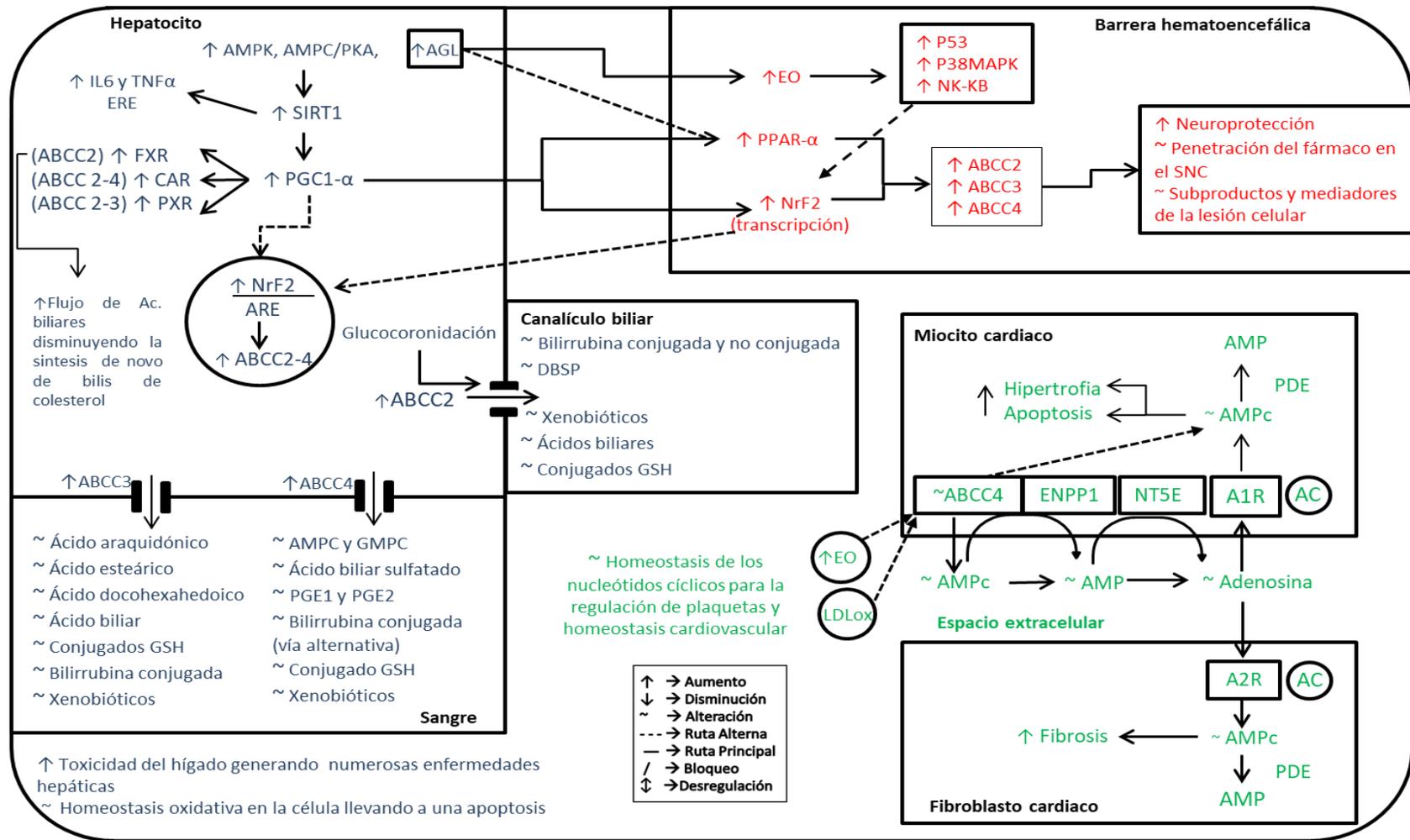


Figura 35. Ruta metabólica afectada por el sobrepeso/obesidad de las proteínas ABCC.

Modelo propuesto para la activación de la vía afectada por el sobrepeso/obesidad de las proteínas ABCC2, ABCC3 y ABCC4 y la expresión de sus sustratos.

(Azul) En el sobrepeso/obesidad, existe sobreproducción de AGL y metabolitos inflamatorios; se activa un mecanismo compensatorio para mantener la homeostasis celular, sobreexpresando la cascada de señalización AMPc/PKA y AMPK, los cuales activan a la proteína SIRT1 y la expresión de PGC1 α , coactivando a los receptores nucleares CAR, PXR, FXR, el PPAR α y el factor de transcripción NRF2, en el hepatocito y en la BHE, activando a la subfamilia ABCC. La acumulación o producción de intermediarios metabólicos, en el hepatocito son eliminados por las vías de ABCC2-4 hacia la sangre o canalículo biliar; existe también la sobreexpresión de las proteínas ABCC2-4 creando resistencia a fármacos debido a alteraciones en las enzimas metabolizadoras de fármacos, con cambios en la farmacocinética y toxicocinética que alteran la disposición, sensibilidad, toxicidad y reacciones adversas de los fármacos, al igual que la proporción de NAD⁺/NADH, AMPc, GMPc, bilirrubina, la acumulación y descomposición de lípidos hepáticos, productos de la peroxidación lipídica, ácidos biliares, el flujo biliar y formas de glutatión (GSH) conjugados los cuales reducen el glutatión celular, disminuyendo la cantidad de antioxidantes, aumentando la susceptibilidad de numerosas enfermedades hepáticas afectando la homeostasis oxidativa celular.

(Rojo) En la BHE, tanto la expresión de PGC1 α , como la producción de AGL y EO, activan las cascadas de señalización NF-KB, P53, P38MAPK y el aumento de PPAR α y de NRF2, activando a la subfamilia ABCC2-4, creando una respuesta neuroprotectora, alterando la penetración de los fármacos en el SNC, al igual que el ingreso de subproductos y mediadores de la lesión celular.

(Verde) En cuanto al fibroblasto y miocito cardíaco la elevación del EO y LDLox, altera los niveles de AMPc intracelular, inhibiendo la activación de la AC, disminuyendo la exportación de AMPc por ABCC4, impidiendo su metabolismo por ENPP1 y NT5E a adenosina. En los miocitos cardíacos, la falta de la unión de adenosina con A1R y en los fibroblastos cardíacos con A2R crea un aumento de la hipertrofia cardíaca, fibrosis miocárdica y apoptosis celular.

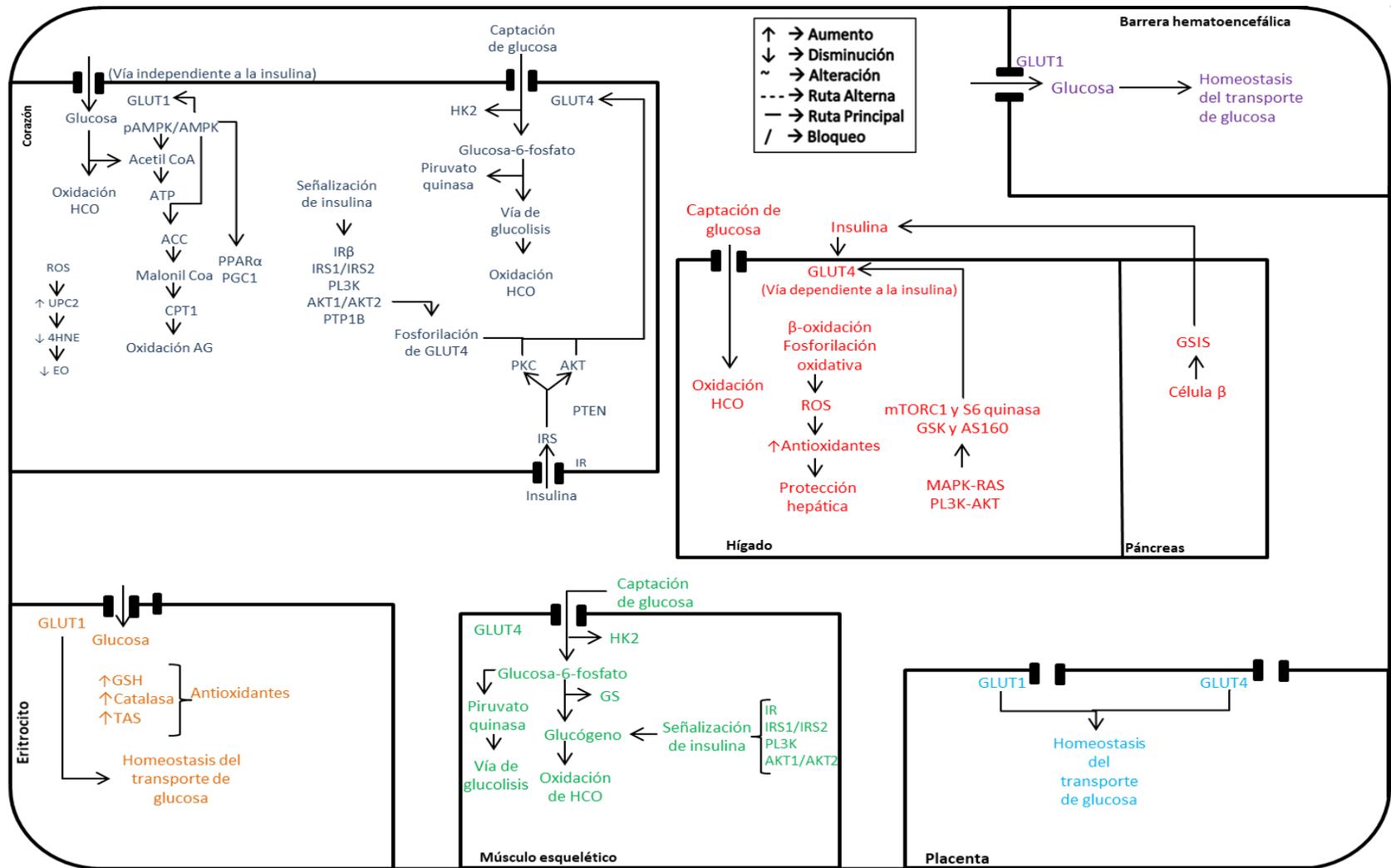


Figura 36. Ruta metabólica normal de las proteínas SLC2A.

Modelo propuesto para la activación de la vía normal de las proteínas GLUT1 Y GLUT4 y la expresión de sus sustratos.

(Azul) En el tejido cardíaco a través de la vía independiente de la insulina, GLUT1 es activada por AMPK; conduce a la producción de 2 sustratos energéticos: primero Acetil CoA desde los HCO y el segundo, la activación de proteínas mitocondriales clave como CPT1, PGC1 α y PPAR α para la producción de malonil-CoA a través de ACC, debido a la activación de AMPK conduciendo a la oxidación de AG. Esta acción conlleva a la producción de células inflamatorias como BAX y BCL2, quienes aumentan ROS y la fibrosis en las células, dando respuesta a las proteínas de desacoplamiento (UPC) que se encuentran en la membrana interna mitocondrial, regulando la termogénesis basal, aumentando la proteína UPC2, que es un transportador de metabolitos de oxidación desde las mitocondrias al citosol disminuyendo la generación de ROS mitocondrial, por medio de la inhibición de la proteína 4HNE (indicador de EO) y con ello la reducción del EO. Para GLUT4, dependiente de insulina, la captación de glucosa es por medio de la hexoquinasa (HK) quien la fosforila irreversiblemente en la vía glucolítica catalizada por piruvato quinasa (PK).

(Rojo) En el hígado, la glucosa es mediada por GLUT4, previa señalización de PI3K-Akt que media la acción de insulina y la vía Ras-MAPK, que en conjunto, regulan el crecimiento, proliferación y diferenciación celular. Estas a su vez activan a MTORC1 y S6 quinasa que están relacionadas también con la proliferación y diferenciación celular, así como con la activación y fosforilación de GSK3 y AS160, participando en la translocación de GLUT4 en la membrana del hepatocito. Los ROS producidas por β -oxidación y fosforilación oxidativa, son neutralizadas por los antioxidantes como medida de protección hepática.

En cuanto a la BHE (Morado) el eritrocito (Naranja) y la placenta (Azul claro), la captación y transporte de glucosa es por GLUT1 y GLUT4.

(Verde) En el músculo esquelético, la captación de glucosa es similar al tejido cardíaco; diferenciada por la vía de síntesis de glucógeno catalizada por glicógeno sintetasa (GS), aumentando la oxidación de HCO por la señalización de insulina (IR, IRS1/IRS2, PL3K y PTP1B) donde AKT Y PKC favorecen la fosforilación y translocación de GLUT4 a la membrana.

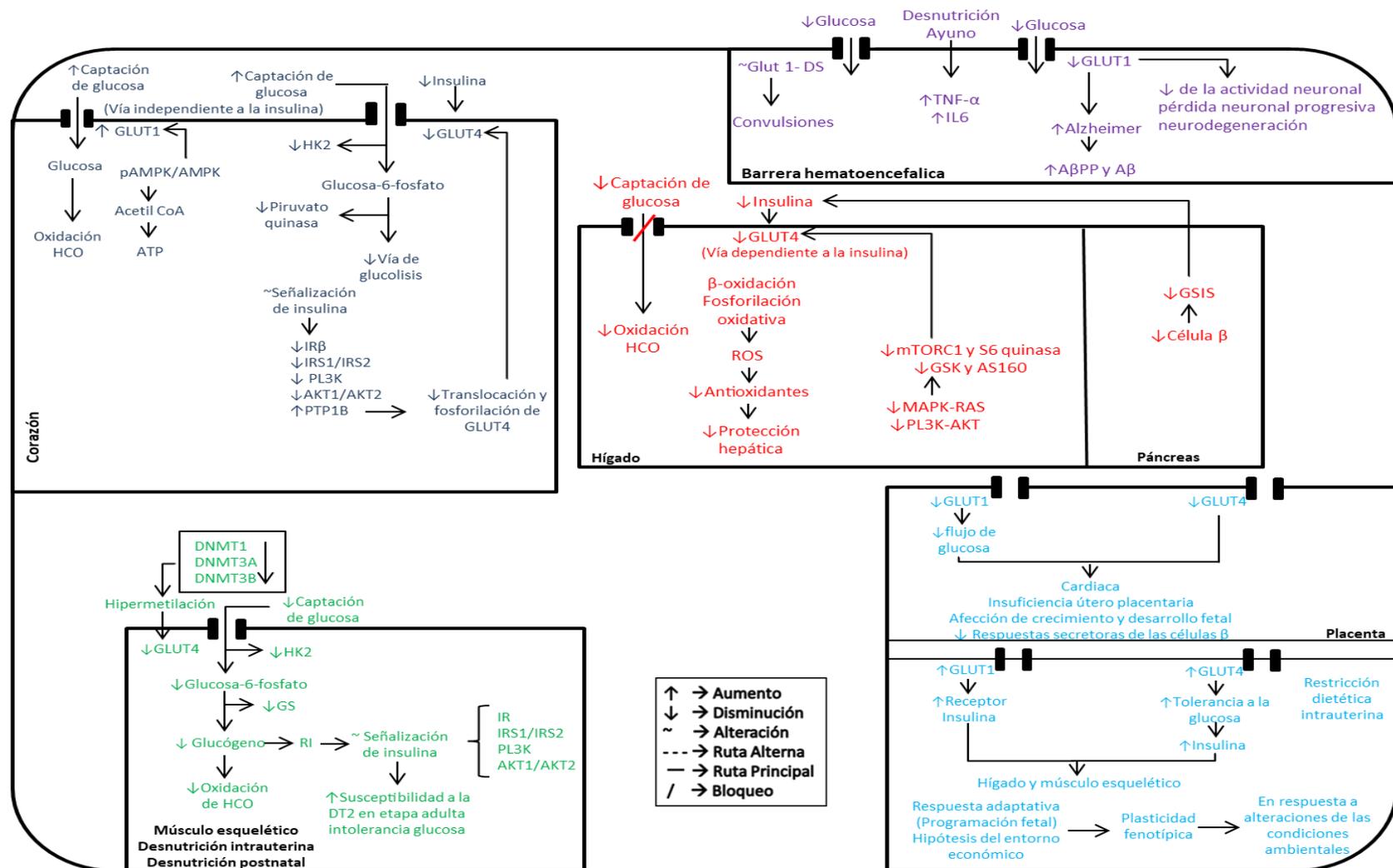


Figura 37. Ruta metabólica afectada por la desnutrición de las proteínas SLC2A.

Modelo propuesto para la activación de la vía afectada por la desnutrición de las proteínas GLUT1 Y GLUT4 y la expresión de sus sustratos.

(Azul) Para la preservación de la función miocárdica, existe un aumento de GLUT1, que reside dentro de estas células (Gavete et al., 2002) siendo este mecanismo adaptativo, el principal contribuyente en la generación de ATP y la disminución de otras proteínas transportadoras como GLUT3 y GLUT4, debido a una alteración de la señalización de insulina (IR, IRS1/IRS2, PL3K y AKT1/AKT2) y el aumento de los contenidos de PTP1B, favoreciendo más, la deficiente señalización de la insulina cardiaca, siendo esta fosfatasa, una de las principales reguladoras negativas de la vía de transducción de la señalización de la insulina. Esto compromete la captación de glucosa dependiente de insulina, por medio de HK inhibiendo la vía de la glicolisis catalizada por PK.

(Rojo) En el páncreas, las altas concentraciones de EO y ROS causan un daño severo en la mitocondria, donde experimenta la sobreproducción de RL agotando el suministro de antioxidantes en las células β , activando la vía JNK impulsando a FOXO1 a entrar en el núcleo de la célula coactivando a PDX1, un factor de transcripción que inicia el desarrollo y maduración de células β , fuera del núcleo, disminuyendo la expresión de genes que codifican enzimas clave para el metabolismo de glucosa y AG, como GLUT4 y la PK en el hígado, mediante la inhibición de la GSIS de las células β , causando deficiencia de insulina y disminución la producción de ATP, ROS y EO. A medida que el EO progresa, la proliferación de nuevas células β es inhibida por la subsecuente activación FOXO1, causando una deficiencia absoluta de insulina. La RI producida por la translocación nuclear de FOXO1, disminuye las vías PI3K-Akt y MAPK-RAS, las cuales median las acciones metabólicas de la insulina y regulan el crecimiento, proliferación y diferenciación celular comprometiendo la activación de MTORC1 y S6 quinasa inhibiendo la activación y fosforilación de GSK3 y AS160, reduciendo la translocación de GLUT4 en el hígado, creando trastornos funcionales.

(Verde) En este estado, se reduce a la mitad la captación basal de glucosa en el músculo esquelético. Esto debido a una hipermetilación de GLUT4, reduciendo su regulación transcripcional, por la disminución en DNMT, enzima que cataliza la transferencia de un grupo metilo al ADN necesaria para el establecimiento de patrones de metilación genómica (J. Wang et al., 2016). Esta disminución en la captación de glucosa, también es resultado de la alteración de la señalización de insulina (IR, IRS1/IRS2, PL3K, PTP1B y AKT1/AKT2) y a la RI, conduciendo a un decremento de HK y menor oxidación de HCO generando menos energía (Bernardo et al., 2016). Además, estas alteraciones en la metilación pueden persistir en la edad adulta con consecuencias a largo plazo sobre la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, contribuyendo a la posterior patogénesis de la intolerancia a la glucosa en la vida adulta.

(Morado) En cuanto a la BHE, Wang et al., (2005) y Brockmann, (2009), demuestran que en el estado de ayuno, pacientes con síndrome de deficiencia de GLUT 1 (GLUT 1-DS), presentan menores concentraciones de glucosa en el líquido cefalorraquídeo que conlleva a convulsiones. Esta deficiencia o alteración en el suministro y homeostasis de glucosa cerebral, se asocia con el inicio de la EA con sobreexpresión de A β PP, mostrando reducción de la eliminación de A β , disminución de la actividad neuronal, pérdida neuronal progresiva y neurodegeneración (Winkler et al., 2015).

(Azul claro) En la placenta, Coan et al., (2010), describieron la existencia de un mecanismo que optimiza el suministro fetal de glucosa en relación con las demandas de glucosa fetal a diferentes edades gestacionales, en donde algunas etapas GLUT1 puede estar disminuida y en otras aumentada, regulando la transferencia de glucosa de ésta al feto, en donde la placenta se adapta morfológica y funcionalmente en condiciones de estrés nutricional para ayudar a mantener el crecimiento fetal, cuando su propio crecimiento es comprometido por una desnutrición materna. Este mecanismo de optimización del suministro de glucosa fetal, también, demuestra una reducción de la expresión de la otras proteínas como GLUT3 y GLUT4 limitando el transporte de glucosa fuera de esta, ya que el feto depende mayoritariamente de la glucosa materna que pasa a través de ella (Belkacemi et al., 2011).

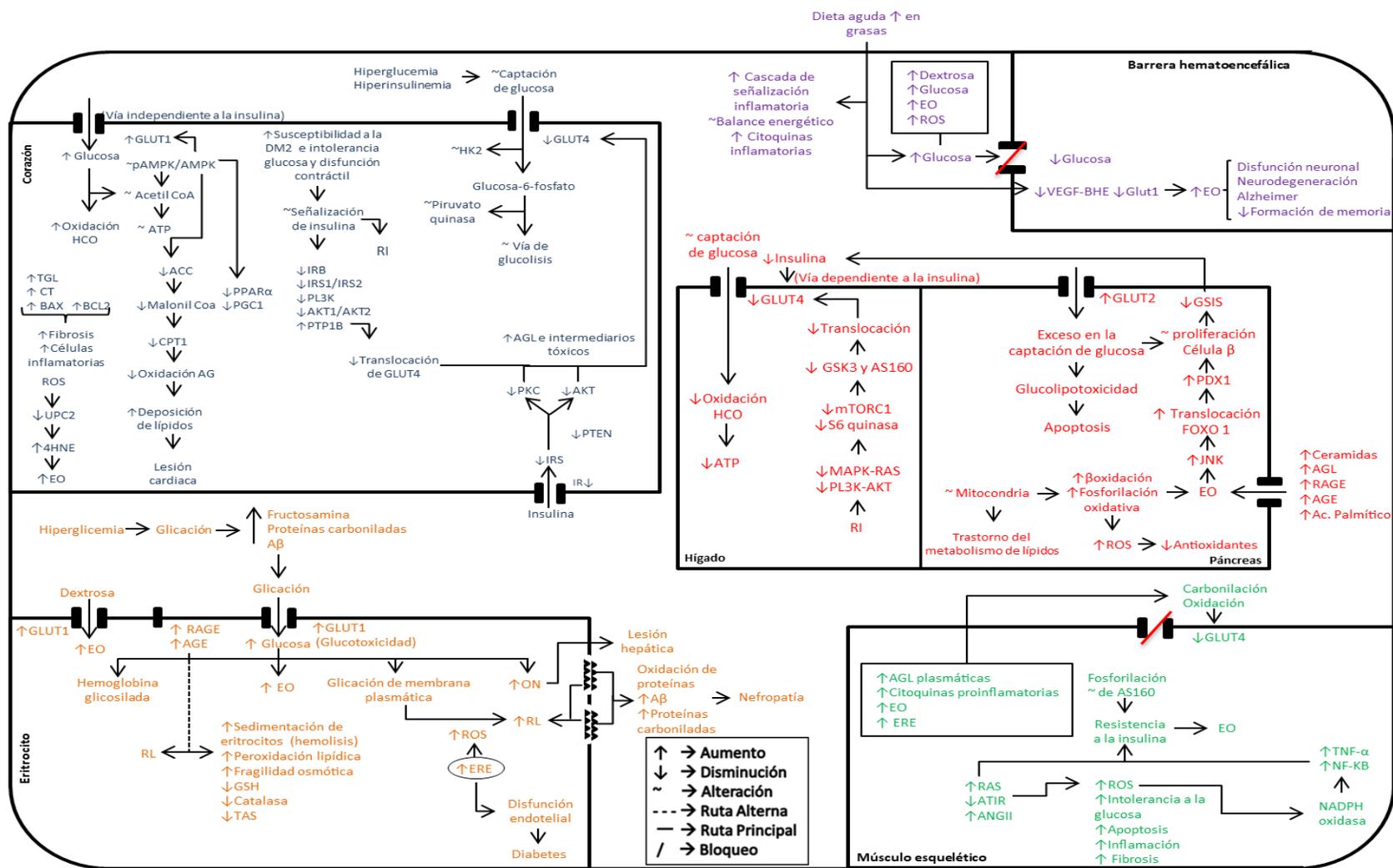


Figura 38. Ruta metabólica afectada por el sobrepeso/obesidad de las proteínas SLC2A.

Modelo propuesto para la activación de la vía afectada por el sobrepeso/obesidad de las proteínas GLUT1 Y GLUT4 y la expresión de sus sustratos.

(Azul) En el corazón, aumenta GLUT1, a través de la vía independiente de insulina, funcionando como un corazón fetal, que emplea HCO como sustratos energéticos preferidos para la producción de ATP, en lugar del metabolismo oxidativo de los AGL, sobreexpresando AMPK; Esto conduce a la producción de Acetil CoA a partir de HCO, asegurando que el ATP llegue a la mitocondria. Esta mal adaptación, altera proteínas mitocondriales como CPT1, PGC1 α y PPAR α , disminuyendo la producción de malonil-CoA a través de ACC, por a la activación de AMPK, reduciendo la oxidación de AG, favoreciendo la deposición de lípidos ectópicos en miocardio e hígado que contribuyen a la inflamación y lesión cardíaca (Mooradian et al., 2016). La sobreproducción de células inflamatorias como BAX y BCL2, aumentan la fibrosis y ROS, suprimiendo la respuesta de las UPC mitocondriales, comprometiendo la síntesis de ATP, disminuyendo a UPC2, que desregula la oxidación de los sustratos desde las mitocondrias al citosol, aumentando la generación de ROS mitocondrial, 4HNE y EO. GLUT4 disminuye, por deterioro de la señalización de insulina cardíaca (IR β , pTyrIRS-1, PI3K, pAkt / Akt) y el incremento de PTP1B, que es un modulador negativo de la vía de transducción de la señalización de la insulina. Esto conduce a la disminución de la translocación de GLUT4. La captación de glucosa dependiente a la insulina, por HK reduce la glucólisis.

(Rojo) En el páncreas, las altas concentraciones de glucosa, grasa intracelular, ceramidas, AGES y RAGES inducen glucolipototoxicidad en las células β , causando daño en la mitocondria, experimentando reacciones oxidativas metabólicas en las que la β oxidación y la fosforilación oxidativa producen exceso de ROS agotando el suministro de antioxidantes en las células β . Xu et al., 2013, describen que la activación de FOXO1 favorece la producción de EO relacionado con las células β . Este EO inducido por AG o glucosa, activa JNK impulsando el ingreso de FOXO1 al núcleo de la célula, coactivando a PDX1 factor de transcripción que inicia el desarrollo y maduración de células β , fuera del núcleo, disminuyendo la expresión de genes que codifican enzimas clave para el metabolismo de glucosa y AG, como GLUT4 y la PK en el hígado, mediante la inhibición de la GSIS de las células β , causando deficiencia de insulina y disminución la producción de ATP, ROS y EO. Este proceso, protege a las células β , de altas concentraciones de lípidos y glucosa; sin embargo, si este mecanismo de autoprotección no logra mantener las concentraciones de ROS celulares dentro de niveles soportables, las células β morirán por daño relacionado con el EO. A medida que este EO progresa, la proliferación de nuevas células β es inhibida por la subsecuente activación de FOXO1, causando una deficiencia absoluta de insulina. Esta RI producida por la translocación nuclear de FOXO1, disminuye las vías PI3K-Akt y MAPK-Ras, las cuales median la acción metabólica de la insulina y regulan el crecimiento, proliferación y diferenciación celular, afectando la activación de MTORC1 y S6 quinasa inhibiendo la activación y fosforilación de GSK3 y AS160, disminuyendo la translocación de GLUT4 en el hígado, creando trastornos funcionales.

(Verde) En el músculo esquelético, existe un exceso de AGL plasmáticos, citoquinas proinflamatorias, ERE y sobreproducción de EO y ROS, que activan la cascada de señalización NF-KB, el TNF α y NADPH oxidasa, creando carbonilación y oxidación de la proteína GLUT4, llevando al músculo a una intolerancia a la glucosa y RI, también producida por el sistema renina-angiotensina (RAS), donde ANGII es sobreexpresada disminuyendo a la proteína AT1R, la cual aumenta la sensibilidad a la insulina y a una alteración en la fosforilación de AS160, reduciendo la translocación de GLUT4, dañando a la vía de la captación de la glucosa, produciendo inflamación, fibrosis y apoptosis (Wei et al., 2008; Boden et al., 2015).

(Naranja) La glicación del eritrocito, es debido a la hiperglucemia causada por este estado, creando AGEs como: fructosamina, proteínas carboniladas y A β , implicadas en la oxidación de proteínas plasmáticas acumulando carbonilos, lo cual se denomina "estrés carbonílico" relacionado con el desarrollo de complicaciones diabéticas (Calabrese et al., 2007). Esto conlleva a la glicación de GLUT1 y aumento de EO, induciendo una mayor captación de glucosa, hasta generar glucotoxicidad en el organismo, generando hemoglobina glicosilada, RL, mayor peroxidación lipídica y más EO provocando sedimentación de los eritrocitos, alteración de la fragilidad osmótica y disminución de antioxidantes como GSH, catalasa y TAS, estimulando ERE, glicación de la membrana plasmática del eritrocito y producción de ON aumentando ROS creando una alteración estructural en el eritrocito (Adeshara et al., 2017).

(Morado) En la BHE una dieta aguda alta en grasas causa la activación de cascadas de señalización inflamatorias, alteración en el balance energético y citoquinas inflamatorias (Jais et al., 2016), lo cual crea cambios en el metabolismo de la glucosa cerebral, donde la expresión de GLUT1 disminuye en las células endoteliales vasculares (VEC), al igual que la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), alterando la función cognitiva, creando neurodegeneración y disfunción neuronal, conduciendo a una progresión en la EA (Winkler et al., 2015); Sin embargo, cuando existe esta alteración de forma prolongada por una DAG o por la obesidad, la proteína GLUT1 es restaurada por el incremento de la expresión VEGF en los macrófagos en la BHE, el cual tiene un rol en la activación homeostática para restaurar el metabolismo de la glucosa cerebral en la preservación de la función cognitiva y en la limitación de la neurodegeneración en la obesidad.

10. Conclusión

Propiedades físico-químicas

El análisis de las propiedades físico-químicas de las superfamilias ABC y SLC, dieron resultados que cumplieron con el primer y segundo objetivo específico de la tesis, al igual que los criterios de inclusión y exclusión que se propusieron; se encontró que las proteínas de la superfamilia ABC poseen un aproximado de 2300 aa, con pesos moleculares superiores a 26, 000 kDa con un alto porcentaje de plagamientos, que definen sus dominios. En cuanto a la superfamilia SLC, se caracteriza por un peso molecular aproximadamente de 15,00 kDa, debido a su bajo número de aa, cercano a 350.

Del total de las proteínas de membrana estudiadas 6 son ácidas (ABCA1, ABCA2, ABCA5, ABCA, ABCC3 y GLUT4) y 3 son básicas (ABCC2, ABCC4 y GLUT1), predominantemente no polares debido a sus altos porcentajes en valina, alanina, leucina y serina siendo cercanos a un pH neutro siendo hidrofobicos. La mayoría de sus cadenas laterales están orientadas hacia el interior de la membrana, lo que significa que se encuentran insertadas en la bicapa lipídica de las células, confirmando que son proteínas integrales de transporte transmembranal, siendo sus destinos metabólicos principalmente cetogénicos y glucogénicos.

Proteoma teórico

En cuanto al tercer objetivo, mediante el análisis del proteoma teórico de cada proteína de membrana estudiada, se identificaron e interpretaron las interacciones proteína-proteína implicadas en la fisiopatología de la malnutrición y su relación con el EO.

Refiriéndonos a los resultados de la superfamilia ABC; la relación de la subfamilia ABCA con proteínas enfocadas al metabolismo de los lípidos y el colesterol, principalmente de APOA1, APOE, APOB, SREBP2 al igual que PPAR α y receptores nucleares como LXR α y β , en órganos como el hígado, corazón y cerebro nos demostró una clara contribución en importantes actividades metabólicas como el TRC, donde exponemos mediante respaldo bibliográfico, que estas proteínas pueden ser

alteradas por el EO en situaciones donde se ve aumentado como la desnutrición y el sobrepeso/obesidad.

En el primer caso (desnutrición), la contribución de citoquinas inflamatorias, intervienen en la disminución de la oxidación de la poca reserva de AGL en este estado alterando su transformación en energía, afectando el eflujo y homeostasis de colesterol, de los fosfolípidos y la actividad del TRC. En el SNC, la eliminación y regulación de las concentraciones del colesterol en las neuronas, se ve perturbado; la respuesta protectora de esta subfamilia se ve disminuida haciendo que el procesamiento de A β PP aumente la formación de neurotoxinas como A β , al igual que α -sin, afectando el transporte de estas, para su posterior fagocitosis.

En el segundo caso (sobrepeso/obesidad), la sobreproducción o estancamiento de AGL en plasma, hepatocito y macrófago, genera citoquinas, ERE e inflamación, afectando al TRC, impidiendo la eliminación del colesterol, mediante la disminución de la formación de colesterol HDL, activando vías alternas que promueven la transferencia de ésteres de colesterol de las partículas HDL hacia las partículas LDL y VLDL, reduciendo el tamaño de la partícula de HDL.

El incremento de las LDLox, aumenta a las citoquinas proinflamatorias, desregulando la distribución/localización del colesterol intracelular, donde receptores no regulables captan colesterol en forma desmedida favoreciendo la formación de células espumosas, inflamación celular en varios tejidos y el desarrollo de la aterosclerosis. En cuanto al SNC, existe una alteración en la eliminación y regulación de las concentraciones del colesterol en las neuronas, aumentando el procesamiento de A β PP, formando neurotoxinas A β y activando cascadas de señalización como NF-KB y la subsecuente producción de ROS y ERE, implicadas en la producción de TNF- α y citoquinas inflamatorias, las cuales pueden contribuir al aumento de los depósitos de A β en las placas neuríticas, resultando en pérdida sináptica y daño neuronal, siendo esta, la hipótesis predominante en la etiología de la EA llamada "cascada amiloide". La inhibición de la respuesta protectora de estas proteínas, aumenta los agregados de

α -sin y cuerpos de Lewy generando balsas lipídicas que sirven en la oligomerización de α -sin y la formación eventual de fibrillas promoviendo la EP.

Refiriéndonos a los resultados de la subfamilia ABCC; tienen una relación importante con proteínas enfocadas en el metabolismo de los lípidos, xenobióticos, bilirrubina, ácidos biliares, entre otros. La asociación de esta subfamilia fue principalmente con receptores nucleares como NRF2, CAR, FXR, PXR, PPAR α , P53, P38MAPK y NF-KB en órganos como el hígado, corazón y cerebro. Mediante los datos recopilados, también se demostró la alteración de estas proteínas debido al EO producido en la malnutrición.

En un estado de desnutrición, la reducción de la activación de los receptores nucleares CAR, PXR y FXR, el PPAR α y el factor de transcripción NRF2, en el hepatocito y en la BHE, altera la expresión de las proteínas ABCC2-4, creando cambios en la disposición, sensibilidad y toxicidad a fármacos y en el eflujo e influjo de intermediarios metabólicos específicos de estos, como NAD⁺/NADH, AMP_c, GMP_c, bilirrubina, la acumulación y descomposición de lípidos hepáticos, productos de la peroxidación lipídica, ácidos biliares, flujo biliar y formas de glutatión (GSH) conjugados que son eliminados en el hepatocito hacia la sangre o hacia el canaliculo biliar, alterando el estado redox y homeostasis celular. En la BHE, la disminución de ABCC2-4, reduce la neuroprotección y resistencia a la penetración de fármacos al cerebro, creando una ADME y farmacocinética alterada aumentando subproductos y mediadores de la lesión celular.

En un estado de sobrepeso/obesidad, la activación y sobreexpresión de las proteínas ABCC2-4, por medio de los receptores nucleares CAR, PXR, FXR, el PPAR α y el factor de transcripción NRF2, en el hepatocito y en la BHE, crean resistencia a fármacos mediante alteraciones en las enzimas metabolizadoras de xenobióticos, cambiando su farmacocinética y toxicocinética, afectando la disposición, sensibilidad, toxicidad y reacciones adversas de estos. También existen cambios adversos en la proporción de NAD⁺/NADH, AMP_c, GMP_c, bilirrubina, la acumulación y descomposición de lípidos

hepáticos, productos de la peroxidación lipídica, ácidos biliares, el flujo biliar y formas de glutatión (GSH) conjugados, los cuales reducen el glutatión celular, disminuyendo la cantidad de antioxidantes, contribuyendo a una mayor susceptibilidad a numerosas enfermedades hepáticas. En la BHE, la expresión de la subfamilia ABCC2-4, crea una respuesta neuroprotectora, alterando la penetración de los fármacos en el SNC, al igual que el ingreso de subproductos y mediadores de la lesión celular.

En cuanto a los resultados de la superfamilia SLC; la proteína GLUT1 y GLUT4 participan en la regulación de la glucosa en el organismo teniendo varias interacciones con múltiples proteínas, sin embargo, para el enfoque y respuesta del problema de investigación fueron de interés las relaciones con las proteínas implicadas en la señalización de insulina (IR, IRS1/IRS2, PL3K, PTP1B y AKT1/AKT2), VEGF, CPT1, PGC1 α , PPAR α , ANGII y FOXO1.

En el contexto de la desnutrición; para la preservación de la función miocárdica, existe un aumento de la proteína GLUT1 y disminución de la proteína GLUT4. Este es un mecanismo adaptativo, donde se encuentra alterada la señalización de insulina (IR, IRS1/IRS2, PL3K y AKT1/AKT2) y un aumento de la proteína PTP1B, favoreciendo aún más, la deficiente señalización de la insulina cardiaca, comprometiendo la captación de glucosa dependiente de insulina, por medio de HK inhibiendo la vía de la glicolisis catalizada por PK. En el páncreas, las altas concentraciones de EO y ROS causan un daño severo en la mitocondria, produciendo RL y al mismo tiempo agotando el suministro de antioxidantes en las células β , activando la vía JNK y de la proteína FOXO1, disminuyendo la expresión de genes que codifican enzimas clave para el metabolismo de glucosa y AG, como GLUT4 y la PK en el hígado, mediante la inhibición de la GSIS de las células β , causando deficiencia de insulina, disminución de la producción de ATP, ROS, EO y trastornos funcionales.

En cuanto a alteraciones epigenéticas, se encontró que en este estado, existe hipermetilación de GLUT4, lo cual reduce su regulación transcripcional, por medio de la disminución de la enzima DNMT en el músculo esquelético. Esta afección en la captación de glucosa, también es resultado de la alteración de la señalización de

insulina (IR, IRS1/IRS2, PL3K, PTP1B y AKT1/AKT2) y a la RI. Además, si estas alteraciones en la metilación se manifiestan en mujeres embarazadas con malnutrición, pueden persistir en la edad adulta de su descendencia con consecuencias a largo plazo sobre la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, contribuyendo a la posterior patogénesis de la intolerancia a la glucosa en la vida adulta. En cuanto a la BHE, al igual que la superfamilia ABC, la deficiencia de GLUT1, se relaciona con la EA; el resultado, es una alteración del suministro y homeostasis de glucosa, presentando menores concentraciones de esta en el líquido cefalorraquídeo, asociándose con una sobreexpresión de A β PP, reducción en la eliminación de A β , neurodegeneración y preturbación en la actividad neuronal.

En la placenta, en este estado, existe un mecanismo que optimiza el suministro fetal de glucosa en relación con las demandas de glucosa fetal a diferentes edades gestacionales, en donde algunas etapas GLUT1 y GLUT4 pueden estar disminuidas y en otras aumentadas, regulando la transferencia de glucosa de ésta al feto, en donde la placenta se adapta morfológica y funcionalmente en condiciones de estrés nutricional para ayudar a mantener el crecimiento fetal, cuando su propio crecimiento es comprometido por una desnutrición materna.

En el contexto de la obesidad; en el corazón, aumenta GLUT1, debido a una mal adaptación, funcionando como un corazón fetal, empleando HCO como sustratos energéticos preferidos para la producción de ATP, en lugar del metabolismo oxidativo de los AGL, alterando a proteínas mitocondriales como CPT1, PGC1 α y PPAR α , lo cual crea una reducción de la oxidación de AG, favoreciendo la deposición de lípidos en el miocardio e hígado contribuyendo a la inflamación y lesión cardiaca. GLUT4 disminuye, por deterioro de la señalización de insulina cardiaca (IR β , pTyrIRS-1, PI3K, pAkt / Akt) y el incremento de PTP1B. En el páncreas, la activación de JNK impulsando el ingreso de FOXO1 al núcleo de la célula, disminuye la expresión de GLUT4 y la PK en el hígado, mediante la inhibición de la GSIS de las células β , causando deficiencia de insulina y disminución en la producción de ATP, ROS y EO. En el músculo esquelético, cascadas de señalización inflamatorias causan carbonilación y oxidación

de la proteína GLUT4, llevando al músculo a una intolerancia a la glucosa y RI, también producida por el sistema renina-angiotensina, dañando a la vía de la captación de la glucosa, produciendo inflamación, fibrosis y apoptosis.

La glicación de GLUT1 en los eritrocitos, en este estado, induce una mayor captación de glucosa, generando glucotoxicidad en el organismo, hemoglobina glicosilada, RL, peroxidación lipídica y EO provocando una alteración estructural en el eritrocito donde existe una disminución de antioxidantes y susceptibilidad a la DT2. En la BHE, la reducción de GLUT1 en las VEC, debido a una dieta aguda alta en grasas, disminuye la proteína VEGF, creando neurodegeneración, disfunción neuronal y perturbación en la función cognitiva, relacionándose con la progresión de la EA.

En concordancia con el cuarto objetivo, se demostró que las proteínas de interés son altamente conservadas, con un alto porcentaje de similitud u homólogas entre secuencias; estas proteínas se vieron relacionadas principalmente con organismos como *Pan troglodytes*, *Pan paniscus*, *Gorilla gorilla gorilla*, *Ictidomys tridecemlineatus* y *rattus norvegicus*. La media en la identificación de estas proteínas (*Homo sapiens*) comparada con los organismos anteriormente mencionados es 97.8%, la media del porcentaje alineando de todas las secuencias consultadas del 99.9% y un valor de E en 0, ayudó a poder concretar el quinto objetivo, ya que la mayoría de los estudios encontrados, están en una etapa de experimentación con animales, logrando extrapolar los datos del BLAST y con eso respaldar y establecer rutas metabólicas hipotéticas del organismo en un estado de desnutrición y sobrepeso/obesidad donde las proteínas de interés estén afectadas por el EO y sus posibles consecuencias.

La evidencia expuesta, demuestra que la bioinformática, es una herramienta útil en el campo de la nutrición, donde el uso de los datos recopilados de las diversas causas que genera la malnutrición, sus mecanismos e interrelaciones, nos llevó a crear rutas metabólicas donde se contribuyó a explicar desde una nueva perspectiva, la posible fisiopatología de la malnutrición, su relación con el EO y la susceptibilidad de generar diferentes enfermedades crónico degenerativas en diferentes etapas de la vida.

Perspectivas:

- Corroborar in vivo la modificación de las proteínas de membrana obtenidas en el presente estudio .
- Esta diversidad nos demuestra que quizás no se pueda hablar de una fisiopatología en singular; cabe esperar que en un futuro se describan mejor las causas y/o mecanismos relacionados con estas circunstancias.
- Aunque ha sido mucho lo logrado en el conocimiento de los mecanismos de la malnutrición y sus alteraciones en el organismo y en diferentes etapas de la vida, es necesario el uso de nuevas herramientas como la bioinformática para poder comprender con más detalle, las posibles alteraciones de diferentes proteínas en las células, con el afán de poder corregir las rutas metabólicas que se relacionen con ellas en un futuro.
- Estas evidencias, podrían llevarnos a modificar el tipo de alimentación específica de cada persona, dependiendo de los factores internos y externos que la afecten; no solo previniendo mutaciones o desregulaciones en las proteínas involucradas en los procesos metabólicos, si no protegiendo a la posible descendencia de estos, interviniendo en procesos como estímulos extracelulares y cambios en la homeostasis intracelular a nivel de la expresión génica.

11. Referencias Bibliográficas

1. ¿Qué es la doble carga de la malnutrición?. Organización Mundial de la Salud. Dirección: <http://who.int/nutrition/double-burden-malnutrition/en/>. Actualización: 01/01/2016; Acceso: 2/08/16.
2. Acosta, O., Ramirez, V. I., Lager, S., Gaccioli, F., Dudley, D. J., Powell, T. L., & Jansson, T. 2015. Increased glucose and placental GLUT-1 in large infants of obese nondiabetic mothers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 212(2), 227:e1-227.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.08.009>.
3. Adeshara, K. A., Diwan, A. G., Jagtap, T. R., Advani, K., Siddiqui, A., & Tupe, R. S. 2017. Relationship between plasma glycation with membrane modification, oxidative stress and expression of glucose transporter-1 in type 2 diabetes patients with vascular complications. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 31(2): 439-448. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.10.012>.
4. Agote, M., Goya, L., Ramos, S., Álvarez, C., Gavete, M. L., Pascual-Leone, A. M., & Escrivá, F. 2001. Glucose uptake and glucose transporter proteins in skeletal muscle from undernourished rats. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 281(5): E1101-9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11595669>.
5. Álvarez, I. A., & Pulido D. M. M. 2008. Transportadores de tipo ABC: Consecuencias de su interacción con flavonoides. *BLACPMA*. 7(6): 296-311.
6. Anderson, S. O., Sant, E. K., & Dolinoy, C. D. 2012. Nutrition and epigenetics: An interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism, and DNA methylation. *The Journal of nutritional biochemistry*. 23(8): 853-859. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.03.003>.
7. Ando, H., Nishio, Y., Ito, K., Nakao, A., Wang, L., Lan, Y. Z., Kitaichi, K., Takagi, K., y Hasegawa, K. 2001. Effect of Endotoxin on P-Glycoprotein-Mediated Biliary and Renal Excretion of Rhodamine-123 in Rats. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 45(12): 3462-3467. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.12.3462-3467.2001>.
8. Andrisse, S., Koehler, R. M., Chen, J. E., Patel, G. D., Vallurupalli, V. R., Ratliff, B. A., ... Fisher, J. S. 2014. Role of GLUT1 in regulation of reactive oxygen species. *Redox Biology*. 2(1): 764-771. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.03.004>.
9. Aravinthan, A., Challis, B., Shannon, N., Hoarea, M., Heaneya, J., & Graeme, J. M. A. 2015. Selective insulin resistance in hepatocyte senescence. *Experimental Cell Research*. 331(1): 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.09.025>.

10. Ba, Y., Yu, H., Liu, F., Geng, X., Zhu, C., Zhu, Q., ... & Zhang, Y. 2011. Relationship of folate, vitamin B12 and methylation of insulin-like growth factor-II in maternal and cord blood. *European Journal of Clinical Nutrition*. 65(4): 480-485.
11. Baiceanu, E., Crisan, G., Loghin, F., & Falson, P. 2015. Modulators of the human ABCC2: hope from natural sources?. *Future Medicinal Chemistry*. 1-23. <https://doi.org/10.4155/fmc.15.131>.
12. Bao, W., Rong, Y., Rong, S., & Liu L. 2012. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 10(1): 119-131. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-119>
13. Belkacemi, L., Jelks, A., Chen, C.-H., Ross, M. G., & Desai, M. 2011. Altered placental development in undernourished rats: role of maternal glucocorticoids. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 9(1): 105-116. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-105>.
14. Bell, G. I., Kayano, T., Buse, J. B., Burant, C. F., Takeda J., & Lin, D. 1990. Molecular biology of mammalian glucose transporters. *Diabetes Care*. 13: 198-208, <https://doi.org/10.2337/diacare.13.3.198>.
15. Belleville-Rolland, T., Sassi, Y., Decouture, B., Dreano, E., Hulot, J. S., Gaussem, P., & Bachelot-Loza, C. 2016. MRP4 (ABCC4) as a potential pharmacologic target for cardiovascular disease. *Pharmacological Research*. 107(1): 381-389. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.04.002>.
16. Bernardo, A. F., Cortez, E., Neves, F. A., Vieira, A. K. G., Soares, V. de M., Rodrigues-Cunha, A. C. de S., ... Garcia-Souza, É. P. 2016. Overnutrition during lactation leads to impairment in insulin signaling, up-regulation of GLUT1 and increased mitochondrial carbohydrate oxidation in heart of weaned mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 29(1): 124-132. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.09.021>.
17. Bioinformática y modelación de proteínas por homología: Un tutorial para principiantes. Exploración de los pigmentos visuales humanos. Universidad Nacional Autónoma de México. Dirección: http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/TutorialBioinformatica_31809.pdf. Actualización: 31/08/09; Acceso: 04/08/2016.
18. Bird A. 2002. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes & Development*. 16(1): 6-21.
19. Boden, G., Homko, C., Barrero, C. A., Stein, T. P., Chen, X., Cheung, P., ... Merali, S. 2015. Excessive caloric intake acutely causes oxidative stress, GLUT4 carbonylation, and insulin resistance in healthy men. *Science Translational Medicine*. 7(304): 304re7-304re7. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac4765>.

20. Bonadonna, R. C., Del, P. S., & Bonora, E. 1996. Roles of glucose transport and glucose phosphorylation in muscle insulin resistance of NIDDM. *Diabetes*. 45: 915-925
21. Burgos, P. R. 2013. Desnutrición y Enfermedad. *Nutrición Hospitalaria Suplementos*.6(1): 10-23.
22. Buteau, J., Shlien, A., Foisy, S., & Accili, D. 2007. Metabolic diapause in pancreatic beta-cells expressing a gain-of-function mutant of the forkhead protein Foxo1. *Journal of Biological Chemistry*. 282(1): 287-293. <https://doi.org/10.1074/jbc.M606118200>.
23. Calabrese, V., Mancuso, C., Sapienza, M., Puleo, E., Calafato, S., Cornelius, C., ... & Castellino, P. 2007. Oxidative stress and cellular stress response in diabetic nephropathy. *Cell Stress & Chaperones*. 12(4): 299-30.
24. Calpe-Berdiel, L., Zhao, Y., De Grauw, M., Ye, D., Van Santbrink, P. J., Mommaas, A. M., ... Van Berkel, T. J. C. 2012. Macrophage ABCA2 deletion modulates intracellular cholesterol deposition, affects macrophage apoptosis, and decreases early atherosclerosis in LDL receptor knockout mice. *Atherosclerosis*. 223(2): 332-341. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.039>.
25. Canet, M. J., Merrell, M. D., Harder, B. G., Maher, J. M., Wu, T., Lickteig, A. J., ... Cherrington, N. J. 2015. Identification of a functional antioxidant response element within the eighth intron of the human ABCC3 gene. *Drug Metabolism and Disposition*. 43(1): 93-99. <https://doi.org/10.1124/dmd.114.060103>.
26. Carvajal, C. C. 2015. LDL OXIDADA Y LA ATEROSCLEROSIS. *Medicina Legal de Costa Rica*. 32(1): 1-9.
27. Cheang, M. C. U., van de Rijn, M., & Nielsen, T. O. 2008. Gene expression profiling of breast cancer. *Annual Review of Pathology Mechanisms of Disease*. 3(1): 67-97. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.12.1806.151505>.
28. Chen, J. Z., Vulevic, B., Ile, E. K., Soulika, A., Davis, W., Reiner, B. P., ... & Tew, D. K. 2004. Association of ABCA2 expression with determinants of Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*. 1-21. <https://doi.org/10.1096/fj.03-1490fje>.
29. Christensen, B. C., Kelsey, K. T., Zheng, S., Houseman, E. A., Marsit, C. J., Wrensch, M. R., ... & Wiencke, J. K. 2010. Breast Cancer DNA Methylation Profiles Are Associated with Tumor Size and Alcohol and Folate Intake. *PLoS Genetics*. 6(7):e1001043.
30. Chuang, H. Y., Hofree, M., & Ideker, T. 2010. A Decade of Systems Biology. *Annual Review in Cell and Developmental Biology*. 26(1): 721-744. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100109-104122>.

31. Chuang, H. Y., Lee, E., Liu, Y. T., Lee, D., & Ideker, T. 2007. Network-based classification of breast cancer metastasis. *Molecular Systems Biology*. 3(1): 140-150. <https://doi.org/10.1038/msb4100180>.
32. Chung, J., An, S. H., Kang, S. W., & Kwon, K. 2016. Ursodeoxycholic Acid (UDCA) exerts anti-Atherogenic effects by inhibiting RAGE signaling in diabetic atherosclerosis. *PLoS ONE*. 11(1): 1-18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147839>.
33. Clotilde, R., Li, N., Caicedo, R., Frost, S., Lane, R., Hauser, N., & Neu, J. 2009. Metabolic effects of different protein intakes after short term undernutrition in artificially reared infant rats. *Early Human Development*. 85(1): 41-49. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2008.06.009>.
34. Coan, P. M., Vaughan, O. R., Sekita, Y., Finn, S. L., Burton, G. J., Constancia, M., & Fowden, A. L. 2010. Adaptations in placental phenotype support fetal growth during undernutrition of pregnant mice. *The Journal of Physiology*. 588(3): 527-538. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.181214>.
35. Davis, W. 2015. The ATP-Binding Cassette Transporter-2 (ABCA2) Overexpression Modulates Sphingosine Levels and Transcription of the Amyloid Precursor Protein (APP) Gene. *Current Alzheimer Research*. 12(9): 847-59. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.10.019>.
36. De Blasio, M. J., Gatford, K. L., & Harland, M. L. 2012. Placental restriction reduces insulin sensitivity and expression of insulin signaling and glucose transporter genes in skeletal muscle, but not liver, in young sheep. *Endocrinology*. 153(1): 2142-2151.
37. Differences, A., Bonekamp, D., Nagae, L. M., Degaonkar, M., Matson, M., Wael, M., ... & Horská, A. 2007. Induction of Mrp3 and Mrp4 transporters during acetaminophen hepatotoxicity is dependent on Nrf2. *Radiology*. 34(2): 733-742. <https://doi.org/10.1017/S1368980009991996>.Validation.
38. DNA methylation in the human placenta across gestation. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 24(2013): 282-288. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.06.006>
39. Doak, C. M., Adair, L. S., Bentley, M., Monteiro, C., & Popkin, B. M. 2005. The dual burden household and the nutrition transition paradox. *International Journal of Obesity (Lond)*. 29(1): 129-136. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802824>.
40. DOF. DIARIO OFICIAL NORMA OFICIAL MEXICANA. NOM-008-SSA3-2010, "PARA EL TRATAMIENTO INTEGRAL DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD". Dirección: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5154226&fecha=04/08/2010. Actualización: 04/08/ 2010; Acceso: 06/08/16.

41. DOF. DIARIO OFICIAL NORMA OFICIAL MEXICANA. NOM-031-SSA2-1999, "PARA LA ATENCION A LA SALUD DEL NIÑO": México; 1999. Dirección: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/031ssa29.html>. Actualización: 1999; Acceso: 06/08/16.
42. Donepudi, A. C., Cheng, Q., Lu, Z. J., Cherrington, N. J., & Slitt, A. L. 2016. Hepatic transporter expression in metabolic syndrome: Phenotype, serum metabolic hormones, and transcription factor expression. *Drug Metabolism and Disposition*. 44(4): 518-526. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.066779>.
43. Duan, C., Liu, M., Xu, H., Tang, W., Liu, J., Hou, L., & Li, L. 2016. Decreased expression of GLUT4 in male CG-IUGR rats may play a vital role in their increased susceptibility to diabetes mellitus in adulthood. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 48(10): 872-882. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmw088>.
44. El Kishawi, R. R., Soo, K. L., Abed, Y. A., & Wan Muda, W. A. M. 2016. Prevalence and Associated Factors for Dual Form of Malnutrition in Mother-Child Pairs at the Same Household in the Gaza Strip-Palestine. *PLoS ONE*. 11(3): 1-14. e0151494. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151494>.
45. Fernald, L.C., & Neufeld, L.M. 2007. Overweight with concurrent stunting in very young children from rural Mexico: prevalence and associated factors. *European Journal of Clinical Nutrition*. 61(5): 623-632.
46. Freemerman, A. J., Johnson, A. R., Sacks, G. N., Milner, J. J., Kirk, E. L., Troester, M. A., ... & Makowski, L. 2014. Metabolic reprogramming of macrophages: Glucose transporter 1 (GLUT1)-mediated glucose metabolism drives a proinflammatory phenotype. *Journal of Biological Chemistry*. 289(11): 7884-7896. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.522037>.
47. Freitas, M. S. D., Souza, E. P. G. D., & Silva, S. V. D. 2003. Up-regulation of phosphatidylinositol 3-kinase and glucose transporter 4 in muscle of rats subjected to maternal undernutrition. *Biochimica Biophysica Acta*. 1639(1); 8-16.
48. Fu, Y., Hsiao, J. H. T., Paxinos, G., Halliday, G. M., & Kim, W. S. 2015. ABCA5 Regulates amyloid- β peptide production and is associated with Alzheimer's disease neuropathology. *Journal of Alzheimer's Disease*. 43(3): 857-869. <https://doi.org/10.3233/JAD-141320>.
49. Fu, Y., Mukhamedova, N., Ip, S., D'Souza, W., Henley, K. J., Ditommaso, T., Kesani, R., ... & Sviridov, D. 2013. ABCA12 Regulates ABCA1-Dependent Cholesterol Efflux from Macrophages and the Development of Atherosclerosis. *Cellular Metabolism*. 18(2):225-38.
50. García, T. B. E., Saldaña, B. A., García P. J. C., & Bastarrechea, M. M. 2001. NADPH-oxidasa fagocítica: componentes, ensamblaje y mecanismo de acción. *Revista Cubana de Investigación Biomedica*. 20(1): 59-63.

51. Gavete, M. L., Agote, M., Martín, M. A., Alvarez, C., & Escriva, F. 2002. Effects of chronic undernutrition on glucose uptake and glucose transporter proteins in rat heart. *Endocrinology*. 143(11): 4295-4303. <https://doi.org/10.1210/en.2002-220258>.
52. Gavete, M. L., Martín, M. A., & Alvarez, C. 2005. Maternal food restriction enhances insulin-induced GLUT-4 translocation and insulin signaling pathway in skeletal muscle from suckling rats. *Endocrinology*. 146(1): 3368-3378.
53. GeneCards. Dirección: <http://www.genecards.org/>. Actualización: 2016; Acceso: 15/07/16.
54. Genetics Home Reference. GHR. Dirección: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene>. Actualización: 20/09/16; Acceso: 20/09/16.
55. Ghone, R. A., Suryakar, A. N., Kulhalli, P. M., Bhagat, S. S., Padalkar, R. K., Karnik, A. C., Hundekar, P. S., & Sangle, D. A. 2013. A Study of Oxidative Stress Biomarkers and Effect of Oral Antioxidant Supplementation in Severe Acute Malnutrition. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 7(10): 2146-2148. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6019.3454>.
56. Ghoneim, H. R., Ngo, S. E. T., Marc, L. J., & Piquette, M. M. 2015. Effect of a high-fat diet on the hepatic expression of nuclear receptors and their target genes: relevance to drug disposition. *British Journal of Nutrition*. 113(3): 507-516. <https://doi.org/10.1017/S0007114514003717>.
57. Gibson, C. J., Hossain, M. M., Richardson, J. R., & Aleksunes, L. M. 2012. Inflammatory Regulation of ATP Binding Cassette Efflux Transporter Expression and Function in Microglia. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 343(3): 650-660. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.196543>.
58. Gonzalez, P. N., Gasperowicz, M., Barbeito-Andrés, J., Klenin, N., Cross, J. C., & Hallgrímsson, B. 2016. Chronic Protein Restriction in Mice Impacts Placental Function and Maternal Body Weight before Fetal Growth. *PLoS One*. 11(3): 1-18. e0152227. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152227>.
59. Grimsrud, A. P., Picklo, J. M., Griffin, J. T., & Bernlohr A. D. 2007. Carbonylation of Adipose Proteins in Obesity and Insulin Resistance. *Molecular & Cellular Proteomics*. 6(1): 624-637.
60. Haam, J., Halmos, K. C., Di, S., & Tasker, J. G. 2014. Nutritional State-Dependent Ghrelin Activation of Vasopressin Neurons via Retrograde Trans-Neuronal–Glial Stimulation of Excitatory GABA Circuits. *The Journal of Neuroscience*. 34(18): 6201-6213. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3178-13.2014>.

61. Habbout, A., Guenancia, C., Lorin, J., Rigal, E., Fassot, C., & Rochette, L. 2013. Postnatal overfeeding causes early shifts in gene expression in the heart and long-term alterations in cardiometabolic and oxidative parameters. *PLoS One*. 8(2): e56981.
62. Hales, C. N., & Barker, D. J. 2001. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*. 60(1): 5-20.
63. Hall, J. R., Short, C. E., & Driedzic, W. R. 2006. Sequence of Atlantic cod (*Gadus morhua*) GLUT4, GLUT2 and GPDH: developmental stage expression, tissue expression and relationship to starvation-induced changes in blood glucose. *Journal of Experimental Biology*. 209(22): 4490-4502. <https://doi.org/10.1242/jeb.02532>.
64. Hanafi, M. Y., Saleh, M. M., Saad, M. I., Abdelkhalek, T. M., & Kamel, M. A. 2016. Transgenerational effects of obesity and malnourishment on diabetes risk in F2 generation. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 412(1-2): 269-280. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2633-6>.
65. Hatanaka, H., Hanyu, H., Fukasawa, R., Sato, T., Shimizu, S., & Sakurai, H. 2015. Peripheral oxidative stress markers in diabetes-related dementia. *Geriatrics & Gerontology International*. 12: 1312-1318.
66. Hou, L., Kongsted, A. H., Ghoreishi, S. M., Takhtsabzy, T. K., Friedrichsen, M., Hellgren, L. I., ... & Nielsen, M. O. 2013. Pre- and Early-Postnatal Nutrition Modify Gene and Protein Expressions of Muscle Energy Metabolism Markers and Phospholipid Fatty Acid Composition in a Muscle Type Specific Manner in Sheep. *PLoS ONE*. 8(6): 1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065452>.
67. Huang, S., & Czech, M. P. 2007. The GLUT4 Glucose Transporter. *Cell Metabolism*. 5(4): 237-252. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.03.006>.
68. Jais, A., Solas, M., Backes, H., Chaurasia, B., Kleinridders, A., Theurich, S., ... & Brüning, J. C. 2016. Myeloid-Cell-Derived VEGF Maintains Brain Glucose Uptake and Limits Cognitive Impairment in Obesity. *Cell*. 166(5): 1338-1340. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.08.010>.
69. Jensen, C. B., Martin-Gronert, M. S., & Storgaard, H. 2008. Altered PI3-kinase/Akt signalling in skeletal muscle of Young men with low birth weight. *PLoS ONE*. 3(1): e3738.
70. Kim, W. S., & Halliday, G. M. 2012. Changes in sphingomyelin level affect alpha-synuclein and ABCA5 expression. *Journal of Parkinson's Disease*. 2(1): 41-46. <https://doi.org/10.3233/JPD-2012-11059>.

71. Klaassen, C. D. & Aleksunes, L. M. 2010. Xenobiotic, Bile Acid, and Cholesterol Transporters: Function and Regulation. *Pharmacological Reviews*. 62(1): 1-96. <https://doi.org/10.1124/pr.109.002014>.
72. Knight, B. L. 2003. Inhibition of cholesterol absorption associated with a PPAR -dependent increase in ABC binding cassette transporter A1 in mice. *The Journal of Lipid Research*. 44(11): 2049-2058. <https://doi.org/10.1194/jlr.M300042-JLR200>.
73. Kok, T., Wolters, H., Bloks, V. W., Havinga, R., Jansen, P. L. M., Staels, B., & Kuipers, F. 2003. Induction of hepatic ABC transporter expression is part of the PPAR α -mediated fasting response in the mouse. *Gastroenterology*. 124(1): 160-171. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50007>.
74. Kulkarni, A., Dangat, K., Kale, A., Sable, P., Chavan-Gautam, P., & Joshi S. 2011. Effects of Altered Maternal Folic Acid, Vitamin B12 and Docosahexaenoic Acid on Placental Global DNA Methylation Patterns in Wistar Rats. *PLoS ONE*. 6(3):e17706.
75. Kulkarni, S. R., Donepudi, A. C., Xu, J., Wei, W., Cheng, Q. C., Driscoll, M. V, ... & Slitt, A. L. 2014. Fasting induces nuclear factor E2-related factor 2 and ATP-binding Cassette transporters via protein kinase A and Sirtuin-1 in mouse and human. *Antioxidants & Redox Signaling*. 20(1): 15-30. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5082>.
76. Kulkarni, S. R., Xu, J., Donepudi, A. C., Wei, W., & Slitt, A. L. 2013. Effect of caloric restriction and ampk activation on hepatic nuclear receptor, Biotransformation enzyme, and transporter expression in lean and obese mice. *Pharmaceutical Research*. 30(9): 2232-2247. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1140-2>.
77. Lau, S. S., & Reaven, P. D. 2015. Enhanced cholesterol efflux to HDL through the ABCA1 transporter in hypertriglyceridemia of type 2 diabetes. *Metabolsim*. 63(5): 727-734. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.03.001>.
78. Leea, CH., Raffaghellob, L., & Longo, V. D. 2012. Starvation, detoxification, and multidrug resistance in cancer therapy. *Drug Resistance Update*. 15(1-2): 114-122. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2012.01.004>.
79. Lewin, B. 1996. Capitulo 2: Las células están organizadas en compartimentos. En: Genes. 2da edición (ed). Lewin, B. Reverté, Barcelona, España. pp: 29.
80. Liu, Y., & Tang, C. 2012. Regulation of ABCA1 functions by signaling pathways. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1821(3): 522-529. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2011.08.015>.

81. Lochs, H., Allison, S. P., Meier, R., Pirlich, M., Kondrup, J., Schneider, S., van den Berghe, G., & Pichard, C. 2006. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. *Clinical Nutrition*. 25(2): 180-186.
82. Lodish, H., Berk, A., Matsudaira, P., Kaiser, C. A., Krieger, M., Scott, M. P., Lawrence, Z. P., & Darnell, J. 2005. Transporte de iones y moléculas pequeñas a través de las membranas celulares. En: *Biología celular y molecular*. 5ta edición. (ed) Lodish, H. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina. pp: 164-165, 245-246.
83. Luo, J. S., Xia, N., & Liang, Y. Z. 2010. Effects of different concentrations of glucose on proliferation, secretory function and apoptosis in mouse pancreatic beta-cell line NIT-1 (Chinese). *Shandong Medical Journal*. 50(1): 28-30.
84. Magrone, T., & Jirillo, E. 2015. Childhood obesity: immune response and nutritional approaches. *Frontiers in Immunology*. 6(76): 1-13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00076>.
85. Maher, F., Vannucci, S. J., & Simpson, I. A. 1993. Glucose transporter isoforms in brain: absence of GLUT3 from the blood-brain barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 13: 342-345.
86. Maher, J. M., Dieter, M. Z., Aleksunes, L. M., Slitt, A. L., Guo, G., Tanaka, Y., ... & Klaassen, C. D. 2007. Oxidative and electrophilic stress induces multidrug resistance-associated protein transporters via the nuclear factor-E2-related factor-2 transcriptional pathway. *Hepatology*. 46(5): 1597-1610. <https://doi.org/10.1002/hep.21831>.
87. Mahmudiono, T., Susila, N. T., Ririn, A. D., Megatsari, H., & Rosenkranz, R. R. 2016. The effectiveness of nutrition education for overweight/obese mothers with stunted children (NEO-MOM) in reducing the double burden of malnutrition in Indonesia: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Public Health*. 16(16): 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3155-1>.
88. Malik, M., Parikh, I., Vasquez, J. B., Smith, C., Tai, L., Bu, G., ... Estus, S. 2015. Genetics ignite focus on microglial inflammation in Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 10(1): 52-59. <https://doi.org/10.1186/s13024-015-0048-1>.
89. Marconi, A. M., Paolini, C., Buscaglia, M., Zerbe, G., Battaglia, F. C., & Pardi, G. 1996. The impact of gestational age and fetal growth on the maternal-fetal glucose concentration difference. *Obstetrics & Gynecology*. 87: 937-942.
90. Martin, J. C. A., Gaitán, V. D. M., Echeverría, V., González, J., & Barreto, G. E. 2016. Relationship Between Obesity, Alzheimer's Disease, and Parkinson's Disease: an

- Astrocentric View. 8(6): 1-20. *Molecular Neurobiology*. <http://doi:10.1007/s12035-016-0193-8>.
91. Martins, I. V. A., Rivers, A. J., Allan, S. M., & Lawrence, B. C. 2017. Mitochondrial Abnormalities and Synaptic Loss Underlie Memory Deficits Seen in Mouse Models of Obesity and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 55 (1): 915-932. <https://doi.org/10.3233/JAD-160640>.
92. Mauerer, R., Ebert, S., & Langmann, T. 2009. High glucose, unsaturated and saturated fatty acids differentially regulate expression of ATP-binding cassette transporters ABCA1 and ABCG1 in human macrophages. *Experimental and Molecular Medicine*. 41(2): 126-132. <https://doi.org/10.3858/emm.2009.41.2.015>.
93. Michaki, V., Guix X. F., Vennekens, K., Munck, S., Dingwall, C., Davis, B. J., ... & Wahle, T. 2012. Down-regulation of the ATP-binding Cassette Transporter 2 (Abca2) Reduces Amyloid- β Production by Altering Nicastrin Maturation and Intracellular Localization. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*. 287(2): 1100-1111. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.288258>.
94. Mooradian, A. D., Onstead-Haas, L., & Haas, M. J. 2016. Asymmetrical cross-talk between the endoplasmic reticulum stress and oxidative stress caused by dextrose. *Life Sciences*. 144(1): 37-48. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.11.016>.
95. More, V. R., & Slitt, A. L. 2011. Alteration of Hepatic but Not Renal Transporter Expression in Diet-Induced Obese Mice. *Pharmacology*. 39(6): 992-999. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.037507>.
96. More, V. R., Campos, C. R., Evans, R. A., Oliver, K. D., Chan, G. N., Miller, D. S., & Cannon, R. E. 2017. PPAR- α , a lipid-sensing transcription factor, regulates blood-brain barrier efflux transporter expression. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 37(4): 1199-1212. <https://doi.org/10.1177/0271678X16650216>.
97. Muhlhausler, B. S., Duffield, J. A., & Ozanne, S. E, et al. 2009. The transition from fetal growth restriction to accelerated postnatal growth: a potential role for insulin signalling in skeletal muscle. *Journal of Physiology*. 587(1): 4199-4211.
98. National Center for Biotechnology Information. Bioteach. Dirección: <http://www.bioteach.ubc.ca/Bioinformatics/NCBI/index2.html>. Acceso: 05/08/2016.
99. National Centre for Biotechnology Information. BLAST. Dirección: <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi#767944888/>. Actualización: 2016; Acceso: 15/ 07/16.

100. National Centre for Biotechnology Information. Conserved Domains. Dirección: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/cdd/wrpsb.cgi>. Actualización: 2016; Acceso: 02/02/17.
101. National Centre for Biotechnology Information. NCBI. Dirección: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Actualización: 2016; Acceso: 14/07/16.
102. National Centre for Biotechnology Information. Nuccore. Dirección: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/>. Actualización: 2016; Acceso: 14/07/16.
103. Norton, L., Parr, T., Bardsley, R. G., Ye, H., & Tsintzas, K. 2007. Characterization of GLUT4 and calpain expression in healthy human skeletal muscle during fasting and refeeding. *Acta Physiologica*. 189(3): 233-240. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2006.01639.x>.
104. Novakovic, B., Gordonc, L., Robinson, P. W., Desoyee, G., & Safferya, R. 2013. Glucose as a fetal nutrient: dynamic regulation of several glucose transporter genes by DNA methylation in the human placenta across gestation. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 24(1): 282-288. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.06.006>.
105. Noy, N. 2016. Vitamin A Transport and Cell Signaling by the Retinol-Binding Protein Receptor STRA6. *Subcellular Biochemistry*. 81(1): 77-93. https://doi.org/10.1007/978-94-024-0945-1_3.
106. Ozanne, S. E., Jensen, C. B., & Tingey, K. J. 2005. Low birthweight is associated with specific changes in muscle insulin signalling protein expression. *Diabetologia*. 48(1): 547-552.
107. Pardridge, W. M., Boado, R. J., & Farrell, C. R. 1990. Braintype glucose transporter (GLUT-1) is selectively localized to the blood-brain barrier. Studies with quantitative western blotting and in situ hybridization. *Journal of Biological Chemistry*. 265(1): 18035-18040.
108. Pehlke, E.L., Letona, P., Hurley, K., y Gittelsohn, J. 2016. Guatemalan school food environment: impact on schoolchildren's risk of both undernutrition and overweight/obesity. *Health Promotion International*. 31(3): 542-550. doi:10.1093/heapro/dav011.
109. Peuchant, E., Brun, J. L., Rigalleau, V., Dubourg, L., Thomas, M. J., Daniel, J. Y., Leng, J. J., & Gin, H. 2004. Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes. *Clinical Biochemistry*. 37(4): 293-298.
110. Pinheiro, D. F., Pinheiro, P. F. F., Buratini, J., Castilho, A. C. S., Lima, P. F., Trinca, L. a, & Vicentini-Paulino, M. D. L. M. 2013. Maternal protein restriction during pregnancy affects gene expression and immunolocalization of intestinal nutrient transporters in rats. *Clinical Science* (London, England : 1979). 125(6): 281-289. <https://doi.org/10.1042/CS20120400>.

111. Qu, W & Waalkes, M. P. 2015. Metallothionein Blocks Oxidative DNA Damage Induced by Acute Inorganic Arsenic Exposure. *Toxicologic Applications in Pharmacologic*. 282(3): 267-274. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.11.014>.
112. Qu, W., Waalkes, M. P., & Pi, J. 2013. Metallothionein blocks oxidative DNA damage in vitro. *Archive in Toxicologic*. 87(2): 311-321. <https://doi:10.1007/s00204-012-0927-y>.
113. Ramanathan, A., Nelson, R. A., Sagara, P. A., & Zlokovic, V. B. 2015. Impaired vascular-mediated clearance of brain amyloid beta in Alzheimer's disease: the role, regulation and restoration of LRP1. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 7(136): 1-12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00136>.
114. Rigoulet, M., Yoboue, E. D., & Devin A. 2011. Mitochondrial ROS generation and its regulation: mechanisms involved in H₂O₂ signaling. *Antioxidant Redox Signaling*. 14(3): 459-468. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3363>.
115. Rives, M. L., Javitch, J. A., & Wickenden, A. D. 2017. Potentiating SLC Transporter Activity: Emerging Drug Discovery Opportunities. *Biochemical Pharmacology*. 1-24. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2017.02.010>.
116. Roche, C. E., & Romero, A. D. 1994. Estrés oxidativo y degradación de proteínas. *Medical Clinics*. 103(5): 189-196.
117. Ros, P. M. & Medina, G. G. 2011. Obesidad, adipogénesis y resistencia a la insulina. *Endocrinología y Nutrición*. 58(7): 360-369. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.05.008>.
118. Ruan, X. Z. 2003. PPAR Agonists Protect Mesangial Cells from Interleukin 1 β -Induced Intracellular Lipid Accumulation by Activating the ABCA1 Cholesterol Efflux Pathway. *Journal of the American Society of Nephrology*. 14(3): 593-600. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000050414.52908.DA>.
119. Saad, M. I., Abdelkhalek, T. M., Haiba, M. M., Saleh, M. M., Hanafi, M. Y., Tawfik, S. H., & Kamel, M. A. 2016. Maternal obesity and malnourishment exacerbate perinatal oxidative stress resulting in diabetogenic programming in F1 offspring. *Journal of Endocrinological Investigation*. 39(6): 643-655. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0413-5>.
120. Sakae, N., Chen, L. Ch., Shinohara, M., Frisch, D. J., Ma, L., Yamazaki, X., ... & Kanekiyo, T. 2016. ABCA7 Deficiency Accelerates Amyloid- β Generation and Alzheimer's Neuronal Pathology. *Neurobiology of Disease*. 36(13): 3848-3859. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3757-15.2>.
121. Salazar, L. R., Barahona, A., Santamaria, M., Salas, H., Oleas, M., & Bermeo, B. 2014. Marcadores de estrés oxidativo y su relación con el estado nutricional en adultos, Ecuador.

- Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 64(4): 1-12.
<https://www.alanrevista.org/ediciones/2014/4/art-6/#>.
122. Satoh, K., Abe-Dohmae, S., Yokoyama, S., St. George-Hyslop, P., & Fraser, P. E. 2015. ATP-binding cassette transporter A7 (ABCA7) loss of function alters Alzheimer amyloid processing. *Journal of Biological Chemistry*. 290(40): 24152-24165. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.655076>.
123. Seo, H. A. & Lee, I. K. 2013. The Role of Nrf2: Adipocyte Differentiation, Obesity, and Insulin Resistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013(1): 1-7. <https://dx.doi.org/10.1155/2013/184598>.
124. Shamaha, L. T., Amaya, C. M. A., & Cuevas, N. L. 2015. Desnutrición y obesidad: Doble carga en México. *Revista digital universitaria*. 16(5): 1-17. <http://www.revista.unam.mx/vol.16/num5/art34/>.
125. SIB Bioinformatics Resource Portal. ExpASy. Dirección: <https://www.expasy.org/>. Actualización: 2016; Acceso: 14/07/16.
126. SIB Bioinformatics Resource Portal. ProtParam. Dirección: <http://web.expasy.org/protparam/>. Actualización: 2016; Acceso: 15/ 07/16.
127. SIB Bioinformatics Resource Portal. Translate tool. Dirección: <http://web.expasy.org/translate/>. Actualización: 2016; Acceso: 14/07/16.
128. Simao, F., Habekost, O. V., & Lahourgue N. M. 2016. Enhanced Susceptibility to Seizures Modulated by High Interleukin-1 β Levels during Early Life Malnutrition. *Developmental Neurobiology*. 4(2): 1-10. <https://doi.org/10.1002/dneu.22381>.
129. Simple Modular Architecture Research Tool .SMART. Dirección: <http://smart.embl-heidelberg.de/>. Actualización: 2016; Acceso: 15/ 07/16.
130. Siyan, C. S & Kaufman, R. J. 2012. Unfolded protein response. *Current Biology*. 22(1): R622-R626.
131. Siyan, C. S & Kaufman, R. J. 2014. Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress in Cell Fate Decision and Human Disease. *Antioxidant and redox signaling*. 21(3): 396-413. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.5851>.
132. Sokolovska, J., Isajevs, S., Rostoka, E., Sjakste, T., Trapina, I., Osina, K., ... & Sjakste, N. 2015. Changes in glucose transporter expression and nitric oxide production are associated with liver injury in diabetes. *Cell Biochemistry and Function*. 33(6): 366-374. <https://doi.org/10.1002/cbf.3123>.
133. STRING. Dirección: <http://string-db.org/>. Actualización: 2016; Acceso: 15/ 07/16.

134. Tanegashima, K., Sato-Miyata, Y., Funakoshi, M., Nishito, Y., Aigaki, T., & Hara, T. 2017. Epigenetic regulation of the glucose transporter gene Slc2a1 by α -hydroxybutyrate underlies preferential glucose supply to the brain of fasted mice. *Genes to Cells*. 22(1): 71-83. <https://doi.org/10.1111/gtc.12456>.
135. Tappia, P. S., Guzman, C., Dunn, L., & Aroutiounova, N. 2013. Adverse cardiac remodeling due to maternal low protein diet is associated with alterations in expression of genes regulating glucose metabolism. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 23(2): 130-135. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.03.010>.
136. Thaler, J. P., Yi, C. X., Schur, E. A., Guyenet, S. J., Hwang, B. H., Dietrich, M. O., Zhao, X., Sarruf, D. A., Izgur, V., ... & Maravilla, K. R. 2012. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *Journal of Clinical Investigation*. 122: 153-162.
137. Thamocharan, M., Shin, B. C & Suddiricku., D. T. 2005. GLUT4 expression and subcellular localization in the intrauterine growth-restricted adult rat female offspring. *American Journal of Physiology and Endocrinology Metabolism*. 288(1): 935-947.
138. Tufts, H. R., Harris, C. S., Bukania, Z. N., y Johns, T. 2015. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Kenyan Leafy Green Vegetables, Wild Fruits, and Medicinal Plants with Potential Relevance for Kwashiorkor. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015(807158): 1-9. <https://doi.org/10.1155/2015/807158>.
139. Tupe, R. S., Diwan, A. G., Mittal, V. D., Narayanam, P. S., & Mahajan, K. B. 2014. Association of plasma proteins at multiple stages of glycation and antioxidant status with erythrocyte oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *British Journal of Biomedical Science*. 71(3): 93-99.
140. Universal Protein Resource. UniProtKB. Dirección: <http://www.uniprot.org/>. Actualización: 2016; Acceso: 13/07/16.
141. Van den Bosch, H. M., Bungler, M., de Groot, P. J., van der Meijde, J., Hooiveld, G. J., & Muller, M. 2007. Gene expression of transporters and phase I/II metabolic enzymes in murine small intestine during fasting. *BMC Genomics*. 8(1): 267-273. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-8-267>.
142. Van der Schoor, L. W., Verkade, H. J., Kuipers, F., & Jonker, J. W. 2015. New insights in the biology of ABC transporters ABCC2 and ABCC3: impact on drug disposition. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 11(2): 273-293. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.981152>.
143. Van Zutphen, T., Ciapaite, J., Bloks, V. W., Ackereley, C., Gerding, A., Jurdzinski, A., ... & Bandsma, R. H. 2016. Malnutrition-associated liver steatosis and ATP depletion is caused

- by peroxisomal and mitochondrial dysfunction. *Journal of Hepatology*. pii: S0168-8278(16)30263-X. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.046>.
144. Vasiliou, V., Vasiliou, K., y Nebert, D. W. 2009. Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Human Genomics*. 3(3): 281-290.
 145. Villegas, L.I. C., Phillips, A., Garcia, R. P., Hardy, J., & Pocock, M. J. 2016. Microglial genes regulating neuroinflammation in the progression of Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurobiology*. 36(1): 74-81. <https://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2015.10.004>.
 146. Vineis, P., Chuang, S. C., Vaissière, T., Cuenin, C., Ricceri, F., Genair-EPIC Collaborators., ... & Herceg Z. 2011. DNA methylation changes associated with cancer risk factors and blood levels of vitamin metabolites in a prospective study. *Epigenetics*. 6(2): 195-201.
 147. Voloshyna, I., & Reiss, A. B. 2011. The ABC transporters in lipid flux and atherosclerosis. *Progress in Lipid Research*. 50(3): 213-224. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.02.001>.
 148. Wang, J., Cao, M., Yang, M., Lin, Y., Che, L., Fang, Z., ... & Wu. 2016. Intra-uterine undernutrition amplifies age-associated glucose intolerance in pigs via altered DNA methylation at muscle GLUT4 promoter. *British Journal of Nutrition*. 58(1): 1-12. <https://doi.org/10.1017/s0007114516002166>.
 149. Wang, X., Campos, C. R., Peart, J. C., Smith, L. K., Boni, J. L., Cannon, R. E., & Miller, D. S. 2014. Nrf2 Upregulates ATP Binding Cassette Transporter Expression and Activity at the Blood-Brain and Blood-Spinal Cord Barriers. *Journal of Neuroscience*. 34(25): 8585-8593. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2935-13.2014>.
 150. Wei, Y., Sowers, J. R., Clark, S. E., Li, W., Ferrario, C. M., & Stump, C. S. 2008. Angiotensin II-induced skeletal muscle insulin resistance mediated by NF- KB activation via NADPH oxidase. *Culture*. 85724: 345-351. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00456.2007>.
 151. Xiao, C., Giacca, A., Carpentier, A., & Lewis, G. F. 2006. Differential effects of monounsaturated, polyunsaturated and saturated fat ingestion on glucose-stimulated insulin secretion, sensitivity and clearance in overweight and obese, non-diabetic humans. *Diabetologia*. 49: 1371-1379. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0211-x>.
 152. Xu, Q., Chen, S. Y., Deng, L.D., Feng, L.P., Huang, L.Z., & Yu, R. R. 2013. Antioxidant effect of mogrosides against oxidative stress induced by palmitic acid in mouse insulinoma NIT-1 cells. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 46(1): 949-955. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20133163>.

153. Y, F., Mukhamedova, N., Ip, S., D'Souza, W., Henley, K. J., Ditommaso, T., ... & Sviridov, D. 2013. ABCA12 Regulates ABCA1-Dependent Cholesterol Efflux From Macrophages and the Development of Atherosclerosis. *Baker IDI Research Online*. 18(2): 225-238. <http://hdl.handle.net/11187/1642>.
154. Yamanashi, Y., Takada, T., Kurauchi, R., Tanaka, Y., Komine T., & Suzuki, H. 2017. Transporters for the Intestinal Absorption of Cholesterol, Vitamin E, and Vitamin K. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 24(1): 347-359. <https://doi.org/10.5551/jat.RV16007>.
155. Yang, J.B., Luo, R., Yan, Y., & Chen, Y. 2016. Differential pathway network analysis used to identify key pathways associated with pediatric pneumonia. *Microbial Pathogenesis*. 101(1): 50-55. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.10.023>.
156. Ye, D., Hoekstra, M., Out, R., Meurs, I., Kruijt, J. K., Hildebrand, R. B., ... & Van Eck, M. 2008. Hepatic cell-specific ATP-binding cassette (ABC) transporter profiling identifies putative novel candidates for lipid homeostasis in mice. *Atherosclerosis*. 196(2): 650-658. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.021>.
157. Yvan-Charvet, L., Pagler, T. A., Seimon, T. A., Thorp, E., Welch, C. L., Witztum, J. L., Tabas, I., & Tall, A. R. 2010. ABCA1 and ABCG1 Protect Against Oxidative Stress-Induced Macrophage Apoptosis During Efferocytosis. *Circulation Research*. 106(12): 1861-1869. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.217281>.
158. Zawia, N. H., Lahiri, D. K., & Cardozo P. F. 2009. Epigenetics, oxidative stress and Alzheimer's Disease. *Free Radical Biologic Medicine*. 46(9):1241-1249. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.02.006>.
159. Zhang, N., Bécares, L., & Chandola, T. 2016. Patterns and Determinants of Double-Burden of Malnutrition among Rural Children: Evidence from China. *PLoS ONE*. 11(7): 1-19. e0158119. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158119>.
160. Zheng, S., Rollet, M & Pan, Y-X. 2012. Protein restriction during gestation alters histone modifications at the glucose transporter 4 (GLUT4) promoter region and induces GLUT4 expression in skeletal muscle of female rat offspring. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 23(1): 1064-1071.

ANEXO 1. Bases de datos y Herramientas

Centro Nacional Estadounidense para la Información Biotecnológica (por sus siglas en inglés NCBI)

El Centro Nacional de Información sobre Avances Científicos en Biotecnología y la salud proporciona acceso a la información biomédica y genética (NCBI, 2016).

Banco de Genes (por sus siglas en inglés Genbank)

Operado por el NCBI, contiene todas las secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) disponibles públicamente, con anotaciones, que constantemente son extendidas y actualizadas. Las anotaciones incluyen la identificación de los genes, los productos de los genes y conexiones extensas a toda clase de información sobre el gen en otras bases de datos. Genbank contiene la misma información sobre secuencias de ADN que el Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL) y el Banco de Datos de ADN de Japón (DDBJ) (UNAM, 2009).

PubMed

Motor de búsqueda con acceso a la base de datos de MEDLINE de citas y extractos de artículos de investigación biomédica. Cubre campos relacionados con la medicina, como la enfermería y otras disciplinas de la salud. También proporciona cobertura muy completa de las ciencias biomédicas relacionadas, tales como biología celular y bioquímica (PubMed, 2016).

Base de conocimiento de UniProt (Swiss-Prot y TrEMBL)

Operada por el Instituto Suizo de Bioinformática (por sus siglas en inglés SIB) y el Instituto Europeo de Bioinformática (por sus siglas en inglés EBI). Contiene la mayor parte de las secuencias de proteínas disponibles públicamente. Las secuencias en Swiss-Prot y TrEMBL son anotadas manualmente y proporcionan toda la información publicada sobre una secuencia dada (UniProtKB, 2016).

Herramienta básica de búsqueda por alineamiento local (por sus siglas en inglés BLAST)

La herramienta BLAST se utiliza con el propósito de encontrar genes o proteínas con secuencias similares en las bases de datos de secuencias (UNAM, 2009). Las secuencias se pueden alinear de dos formas:

Alineamiento global: donde las secuencias se alinean a lo largo de toda su longitud, intentando alinear secuencias completas, introduciendo huecos para igualar las longitudes de la secuencia.

Alineamiento local: donde sólo se alinean las partes más parecidas de la secuencia. Esto favorece en encontrar patrones similares dentro de la secuencia. Un alineamiento local es una combinación de muchos alineamientos globales de secuencias cortas.

Sistema de análisis experto en proteínas (por sus siglas en inglés ExPASy)

Portal de recursos bioinformáticos, el cual proporciona acceso a bases de datos científicos y herramientas de software, en diferentes áreas de ciencias de la vida, incluida la proteómica, la genómica, la filogenia, biología de sistemas, genética de poblaciones, transcriptómica, etc. En este portal se encuentra recursos de diferentes grupos de SIB, así como instituciones externas (ExPASy, 2016).

FASTA

Formato de fichero informático basado en texto, utilizado para representar secuencias de ácidos nucleicos y péptidos en el que los pares de bases o los aa se representan usando códigos de una única letra. El formato también permite incluir nombres de secuencias y comentarios que preceden a las secuencias en sí (UNAM, 2009).

SMART (A Simple Modular Architecture Research Tool)

Base de datos biológica, la cual se utiliza en la identificación y análisis de dominios de la proteína dentro de secuencias de la proteína, SMART usa el modelo oculto de Markov construido a partir de múltiples alineaciones de secuencias para detectar dominios de proteínas en secuencias de proteínas (SMART, 2016).

STRING

Base de datos de interacciones proteína-proteína conocidas y predichas. Estas interacciones incluyen asociaciones directas (físicas) e indirectas (funcionales), que se derivan de predicciones computacionales, a partir de la transferencia de conocimientos entre organismos y de interacciones agregadas de otras bases de datos primarias (STRING, 2016).

ProtParam

Herramienta bioinformática la cual permite el cálculo de varios parámetros físicos y químicos para una determinada proteína almacenada en la base de datos de Swiss-Prot o TrEMBL o cualquier secuencia de proteínas. Los parámetros calculados incluyen el peso molecular, punto isoeléctrico teórico (PI), composición de aminoácidos, composición atómica, coeficiente de extinción, vida media estimada, índice de inestabilidad, el índice alifático y promedio general de hidropaticidad (GRAVY) (ProtParam, 2016).

GeneCards

Base de datos que proporciona información completa y fácil de usar en todos los genes humanos anotados y predichos. Integra automáticamente datos “gene-centric” de 125 fuentes web, incluyendo información genética, genómica, transcriptómica, proteómica, clínica y funcional (GeneCards, 2016).

Referencia de origen genética (por sus siglas en inglés GHR)

Servicio de la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM), la cual forma parte de los institutos nacionales de salud, departamento de salud y servicios humanos de los EE.UU, el cual proporciona información para el consumidor sobre los efectos de la variación genética en la salud humana (Genetic Home Reference, 2016).

ANEXO 2. Secuencias de nucleótidos y aa de los genes y proteínas involucradas en la malnutrición (NCBI, 2016).

Secuencia de nucleótidos

El título de la secuencia de nucleótidos tendrá el siguiente orden:

>Identificador único nombre del organismo nombre de la proteína (nombre del gen), tipo de gen

>NM_005502.3 Homo sapiens transportador de membrana dependiente de ATP subfamilia A miembro 1 (ABCA1)

```
GGAGGAGGGAGAGCACAGGCTTTGACCGATAGTAACCTCTGCGCTCGGTGCAGCCGAATCTATAAAAGGA
ACTAGTCCCGGCAAAAACCCCGTAATTGCGAGCGAGAGTGAGTGGGGCCGGGACCCGCAGAGCCGAGCCG
ACCCTTCTCTCCCGGGCTGCGGCAGGGCAGGGCGGGGAGCTCCGCGCACCAACAGAGCCGGTTCTCAGGG
CGCTTTGCTCCTTGTTTTTCCCGGTTCTGTTTTCTCCCCTTCTCCGGAAGGCTTGTCAAGGGGTAGGA
GAAAGAGACGCAAACACAAAAGTGGAAAACAGTTAATGACCAGCCACGGCGTCCCTGCTGTGAGCTCTGG
CCGCTGCCTTCCAGGGCTCCCGAGCCACACGCTGGGGGTGCTGGCTGAGGGAACATGGCTTGTGGCCTC
AGCTGAGGTTGCTGCTGTGGAAGAACCTCACTTTCAGAAGAAGACAAACATGTCAGCTGCTGCTGGAAGT
GGCCTGGCCTCTATTTATCTTCCTGATCCTGATCTCTGTTTCGGCTGAGCTACCCACCCTATGAACAACAT
GAATGCCATTTTCCAAATAAAGCCATGCCCTCTGCAGGAACACTTCCTTGGGTTTCAGGGGATTATCTGTA
ATGCCAACAACCCCTGTTTCCGTTACCCGACTCCTGGGGAGGCTCCCGGAGTTGTTGGAAACTTTAACA
ATCCATTGTGGCTCGCCTGTTCTCAGATGCTCGGAGGCTTCTTTTATACAGCCAGAAAGACACCAGCATG
AAGGACATGCGCAAAGTTCTGAGAACATTACAGCAGATCAAGAAATCCAGCTCAAACCTGAAGCTTCAAG
ATTTCTGGTGGACAATGAAACCTTCTCTGGGTTCTGTATCACAACCTCTCTCTCCCAAAGTCTACTGT
GGACAAGATGCTGAGGGCTGATGTCATTTCTCCACAAGGTATTTTTGCAAGGCTACCAGTTACATTTGACA
AGTCTGTGCAATGGATCAAAATCAGAAGAGATGATTTCAACTTGGTGACCAAGAAGTTTCTGAGCTTTGTG
GCCTACCAAGGGAGAACTGGCTGCAGCAGAGCGAGTACTTCGTTCCAACATGGACATCCTGAAGCCAAT
CCTGAGAACACTAAACTCTACATCTCCCTTCCCGAGCAAGGAGCTGGCTGAAGCCACAAAAACATTTGCTG
CATAGTCTTGGGACTCTGGCCCAGGAGCTGTTTCAGCATGAGAAGCTGGAGTGACATGCGACAGGAGGTGA
TGTTTCTGACCAATGTGAACAGCTCCAGCTCCTCCACCCAAATCTACCAGGCTGTGTCTCGTATTGTCTG
CGGGCATCCCAGGGAGGGGGGCTGAAGATCAAGTCTCTCAACTGGTATGAGGACAACAACACTACAAAGCC
CTCTTTGGAGGCAATGGCACTGAGGAAGATGCTGAAACCTTCTATGACAACCTCTACAACCTCTTACTGCA
ATGATTTGATGAAGAATTTGGAGTCTAGTCCTTTTCCCGCATTATCTGGAAAGCTCTGAAGCCGCTGCT
CGTTGGGAAGATCCTGTATACACCTGACACTCCAGCCACAAGGCAGGTCATGGCTGAGGTGAACAAGACC
TTCCAGGAACCTGGCTGTGTTCCATGATCTGGAAGGCATGTGGGAGGAACTCAGCCCCAAGATCTGGACCT
TCATGGAGAACAGCCAAGAAATGGACCTTGTCCGGATGCTGTTGGACAGCAGGGACAATGACCACTTTTG
GGAACAGCAGTTGGATGGCTTAGATTGGACAGCCCAAGACATCGTGGCGTTTTTGGCCAAGCACCCAGAG
GATGTCCAGTCCAGTAATGGTTCTGTGTACACCTGGAGAGAAGCTTTCAACGAGACTAACCAGGCAATCC
GGACCATATCTCGCTTCATGGAGTGTGTCAACCTGAACAAGCTAGAACCATAGCAACAGAAGTCTGGCT
CATCAACAAGTCCATGGAGCTGCTGGATGAGAGGAAGTTCTGGGCTGGTATTGTGTTCACTGGAATTACT
CCAGGCAGCATTTGAGCTGCCCATCATGTCAAGTACAAGATCCGAATGGACATTTGACAATGTGGAGAGGA
CAAATAAAATCAAGGATGGGTACTGGGACCCTGGTCTCGAGCTGACCCCTTTGAGGACATGCGGTACGT
CTGGGGGGGCTTCGCCTACTTGCAGGATGTGGTGGAGCAGGCAATCATCAGGGTGCTGACGGGCACCGAG
AAGAAAACCTGGTGTCTATATGCAACAGATGCCCTATCCCTGTTACGTTGATGACATCTTTCTGCGGGTGA
TGAGCCGGTCAATGCCCTCTTCATGACGCTGGCCTGGATTTACTCAGTGGCTGTGATCATCAAGGGCAT
```

CGTGTATGAGAAGGAGGCACGGCTGAAAGAGACCATGCGGATCATGGGCCTGGACAACAGCATCCTCTGG
TTTAGCTGGTTTCATTAGTAGCCTCATTCCCTCTTCTGTGAGCGCTGGCCTGCTAGTGGTCATCCTGAAGT
TAGGAAACCTGCTGCCCTACAGTGATCCCAGCGTGGTGTGTTGTCTTCCCTGTCCGTGTTTGCTGTGGTGAC
AATCCTGCAGTGCTTCCCTGATTAGCACACTCTTCTCCAGAGCCAACCTGGCAGCAGCCTGTGGGGGCATC
ATCTACTTCACGCTGTACCTGCCCTACGTCTGTGTGTGGCATGGCAGGACTACGTGGGCTTCACACTCA
AGATCTTCGCTAGCCTGCTGTCTCCTGTGGCTTTTGGGTTTGGCTGTGAGTACTTTGCCCTTTTTGAGGA
GCAGGGCATTGGAGTGCAGTGGGACAACCTGTTTTGAGAGTCCGTGGAGGAAGATGGCTTCAATCTCACC
ACTTCGGTCTCCATGATGCTGTTTGACACCTTCCCTCTATGGGGTGATGACCTGGTACATTGAGGCTGTCT
TTCCAGGCCAGTACGGAATCCCAGGCCCTGGTATTTTCCCTGCACCAAGTCTACTGGTTTGGCGAGGA
AAGTGATGAGAAGAGCCACCTGGTTCGAACAGAGAATATCAGAAATCTGCATGGAGGAGGAACCC
ACCCACTTGAAGCTGGGCGTGTCCATTGAGAACCTGGTAAAAGTCTACCGAGATGGGATGAAGGTGGCTG
TCGATGGCCTGGCACTGAATTTTTATGAGGGCCAGATCACCTCCTTCCCTGGGCCACAATGGAGCGGGGAA
GACGACCACCATGTCAATCCTGACCGGGTGTTCACCCCGACCTCGGGCACC GCCTACATCCTGGGAAAA
GACATTCGCTCTGAGATGAGCACCATCCGGCAGAACCTGGGGGTCTGTCCCCAGCATAACGTGCTGTTT
ACATGCTGACTGTGAAGAACACATCTGGTTCTATGCCCGCTTGAAGGGCTCTCTGAGAAGCACGTGAA
GGCGGAGATGGAGCAGATGGCCCTGGATGTTGGTTTTGCCATCAAGCAAGCTGAAAAGCAAAACAAGCCAG
CTGTGAGGTGGAATGCAGAGAAAGCTATCTGTGGCCTTGGCCTTTGTGCGGGGATCTAAGGTTGTCATTC
TGGATGAACCCACAGCTGGTGTGGACCTTACTCCCGCAGGGGAATATGGGAGCTGCTGCTGAAATACCG
ACAAGGCCGCACCATTTATCTCTCTACACACCACATGGATGAAGCGGACGTCTGGGGGACAGGATTGCC
ATCATCTCCCATGGGAAGCTGTGCTGTGTGGGCTCCTCCCTGTTTCTGAAGAACCAGCTGGGAACAGGCT
ACTACCTGACCTTGGTCAAGAAAGATGTGGAATCCTCCCTCAGTTCCCTGCAGAAACAGTAGTAGCACTGT
GTCATACCTGAAAAGGAGGACAGTGTTCCTCAGAGCAGTTCTGATGCTGGCCTGGGCAGCGACCATGAG
AGTGACACGCTGACCATCGATGTCTCTGCTATCTCCAACCTCATCAGGAAGCATGTGTCTGAAGCCCGGC
TGGTGAAGACATAGGGCATGAGCTGACCTATGTGCTGCCATATGAAGCTGCTAAGGAGGGAGCCTTTGT
GGAACTCTTTTCATGAGATTGATGACCGGCTCTCAGACCTGGGCATTTCTAGTTATGGCATCTCAGAGACG
ACCCCTGGAAGAAATATTCCTCAAGGTGGCCGAAGAGAGTGGGGTGGATGCTGAGACCTCAGATGGTACCT
TGCCAGCAAGACGAAACAGGCGGGCCTTCGGGGACAAGCAGAGCTGTCTTCGCCCCTTCACTGAAGATGA
TGCTGCTGATCCAAATGATTTCTGACATAGACCCAGAATCCAGAGAGACAGACTTGCTCAGTGGGATGGAT
GGCAAAGGGTCTTACCAGGTGAAAGGCTGGAAACTTACACAGCAACAGTTTGTGGCCCTTTTGTGGAAGA
GACTGCTAATTGCCAGACGGAGTCGGAAAGGATTTTTTGTCTCAGATTGTCTTGGCAGCTGTGTTTGTCTG
CATTGCCCTTGTGTTTACGCTGATCGTGCCACCCCTTTGGCAAGTACCCAGCCTGGAACCTCAGCCCTGG
ATGTACAACGAACAGTACACATTTGTCTCAGCAATGATGCTCCTGAGGACACGGGAACCCCTGGAACCTTAA
ACGCCCTCACCAAAGACCCCTGGCTTCGGGACCCGCTGTATGGAAGGAAACCCAATCCCAGACACGCCCTG
CCAGGCAGGGGAGGAAGAGTGGACCCTGCCCCAGTTCCCCAGACCATCATGGACCTCTTCCAGAATGGG
AAGTGGACAATGCAGAACCCCTTCACTGCATGCCAGTGTAGCAGCGACAAAATCAAGAAGATGCTGCCTG
TGTGTCCCCCAGGGGAGGGGGCTGCCTCCTCCACAAAGAAAACAAAACACTGCAGATATCCTTCCAGGA
CCTGACAGGAAGAAACATTTTCGGATTATCTGGTGAAGACGTATGTGCAGATCATAGCCAAAAGCTTAAAG
AACAAGATCTGGGTGAATGAGTTTAGGTATGGCGGCTTTTCCCTGGGTGTCAGTAATACTCAAGCACTTC
CTCCGAGTCAAGAAGTTAATGATGCCATCAAACAAATGAAGAAAACCTAAAGCTGGCCAAGGACAGTTT
TGCAGATCGATTTCTCAACAGCTTGGGAAGATTTATGACAGGACTGGACACCAAAAATAATGTCAAGGTG
TGGTTCAATAACAAGGGCTGGCATGCAATCAGCTCTTTCCCTGAATGTCATCAACAATGCCATTCTCCGGG
CCAACCTGCAAAAAGGGAGAGAACCCTAGCCATTATGGAATTACTGCTTTCAATCATCCCCGAAATCTCAC
CAAGCAGCAGCTCTCAGAGGTGGCTCTGATGACCACATCAGTGGATGTCCTTGTGTCCATCTGTGTCATC
TTTGCAATGTCCTTCGTCCCAGCCAGCTTTGTCTGATCCAGGAGCGGGTCAGCAAAGCAAAC
ACCTGCAGTTCATCAGTGGAGTGAAGCCTGTATCTACTGGCTCTCTAATTTTGTCTGGGATATGTGCAA
TTACGTTGTCCCTGCCACACTGGTCATTATCATCTTCATCTGCTTCCAGCAGAAGTCCATGTGTCTCC
ACCAATCTGCCTGTGCTAGCCCTTCTACTTTTGTCTGATGGGTGGTCAATCACACCTCTCATGTACCCAG
CCTCCTTTGTGTTCAAGATCCCCAGCACAGCCTATGTGGTGTCTACCAGCGTGAACCTCTTCAATGGCAT
TAATGGCAGCGTGGCCACCTTTGTGCTGGAGCTGTTACCCGACAATAAGCTGAATAATATCAATGATATC
CTGAAGTCCGTGTTCTTGTATCTTCCACATTTTTTGCCTGGGACGAGGGCTCATCGACATGGTGA AAAACC
AGGCAATGGCTGATGCCCTGGAAAGGTTTGGGGAGAATCGCTTTGTGTCCACCATTATCTTGGGACTTGGT

GGGACGAAACCTCTTCGCCATGGCCGTGGAAGGGGTGGTGTTCCTCCTCATTACTGTTCTGATCCAGTAC
AGATTCTTCATCAGGCCAGACCTGTAAATGCAAAGCTATCTCCTCTGAATGATGAAGATGAAGATGTGA
GGCGGAAAGACAGAGAATTCCTTGATGGTGGAGGCCAGAATGACATCTTAGAAATCAAGGAGTTGACGAA
GATATATAGAAGGAAGCGGAAGCCTGCTGTTGACAGGATTTGCGTGGGCATTCCTCCTGGTGAGTGCTTT
GGGCTCCTGGGAGTTAATGGGGCTGGAAAATCATCAACTTTCAAGATGTTAACAGGAGATACCAGTGTTA
CCAGAGGAGATGCTTTCCTTAACAAAAATAGTATCTTATCAAACATCCATGAAGTACATCAGAACATGGG
CTACTGCCCTCAGTTTTGATGCCATCACAGAGCTGTTGACTGGGAGAGAACACGTGGAGTTCCTTTGCCCTT
TTGAGAGGAGTCCCAGAGAAAAGAAGTTGGCAAGGTTGGTGAAGTGGGCGATTTCGGAAACTGGGCCCTCGTGA
AGTATGGAGAAAAATATGCTGGTAACTATAGTGGAGGCAACAAACGCAAGCTCTCTACAGCCATGGCTTT
GATCGGCGGGCCTCCTGTGGTGTTCCTGGATGAACCCACCACAGGCATGGATCCCAAAGCCCCGGCGGTTT
TTGTGGAATTTGTGCCCTAAGTGTGTCAAGGAGGGGAGATCAGTAGTGCTTACATCTCATAGTATGGAAG
AATGTGAAGCTCTTTGCACTAGGATGGCAATCATGGTCAATGGAAGGTTTCAGGTGCCTTGGCAGTGTCCA
GCATCTAAAAATAGGTTTTGGAGATGGTTATACAATAGTTGTACGAATAGCAGGGTCCAACCCGGACCTG
AAGCCTGTCCAGGATTTCTTTGGACTTGCAATTCCTGGAAGTGTTCAAAAGAGAAAACACCGGAACATGC
TACAATACCAGCTTCCATCTTCATTATCTTCTCTGGCCAGGATATTCAGCATCCTCTCCCAGAGCAAAAA
GCGACTCCACATAGAAGACTACTCTGTTTTCTCAGACAACACTTGACCAAGTATTTGTGAACCTTTGCCAAG
GACCAAAGTGATGATGACCCTTAAAAGACCTCTCATTACACAAAAACCAGACAGTAGTGGACGTTGCAG
TTCTCACATCTTTTCTACAGGATGAGAAAGTGAAGAAAGCTATGTATGAAGAATCCTGTTTCATACGGGG
TGGCTGAAAGTAAAGAGGAAGTACTTTTCTTTGCACCATGTGAAGTGTGTGGAGAAAAGAGCCAGAA
GTTGATGTGGGAAGAAGTAAACTGGATACTGTACTGATACTATTCAATGCAATGCAATTCATGCAATGA
AAACAAAATTCATTACAGGGGCAGTGCCTTTGTAGCCTATGTCTTGTATGGCTCTCAAGTGAAGACTT
GAATTTAGTTTTTTTACCTATACCTATGTGAAACTCTATTATGGAACCAATGGACATATGGGTTTTGA
CACACTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGTTCTGTGTATTCTCATTGGGGTTGCAACAATAATTCATCAAGTAATC
ATGGCCAGCGATTATTGATCAAAAATCAAAGGTAATGCACATCCTCATTCACTAAGCCATGCCATGCCCA
GGAGACTGGTTTTCCCGGTGACACATCCATTGCTGGCAATGAGTGTGCCAGAGTTATTAGTGCCAAGTTTT
TCAGAAAGTTTGAAGCACCATGGTGTGTGTCATGCTCACTTTTGTGAAAGCTGCTCTGCTCAGAGTCTATCA
ACATTTGAATATCAGTTGACAGAATGGTGGCCATGCGTGGCTAACATCCTGCTTTGATTCCTCTGATAAGC
TGTTCTGGTGGCAGTAACATGCAACAAAAATGTGGGTGTCTCCAGGCACGGGAAACTTGGTTCCATTGTT
ATATTGTCCTATGCTTCGAGCCATGGGTCTACAGGGTCACTCTTATGAGACTCTTAAATATACTTAGATC
CTGGTAAGAGGCAAAGAATCAACAGCCAAACTGCTGGGGCTGCAAGCTGCTGAAGCCAGGGCATGGGATT
AAAGAGATTGTGCGTTCAAACCTAGGGAAGCCTGTGCCATTTGTCTGACTGTCTGCTAACATGGTACA
CTGCATCTCAAGATGTTTATCTGACACAAGTGTATTATTTCTGGCTTTTTGAATTAATCTAGAAAATGAA
AAGATGGAGTTGTATTTTGCACAAAATGTTTGTACTTTTTAATGTTATTTGGAATTTTAAGTTCTATCAG
TGACTTCTGAATCCTTAGAATGGCCTCTTTGTAGAACCCTGTGGTATAGAGGAGTATGGCCACTGCCCCA
CTATTTTTATTTTCTTATGTAAGTTTGCATATCAGTCATGACTAGTGCCTAGAAAGCAATGTGATGGTCA
GGATCTCATGACATTATATTTGAGTTTCTTTTTCAGATCATTAGGATACTCTTAATCTCACTTCATCAATC
AAATATTTTTTTGAGTGTATGCTGTAGCTGAAAGAGTATGTACGTACGTATAAGACTAGAGAGATATTAAG
TCTCAGTACACTTCCCTGTGCCATGTTATTCAGCTCACTGGTTTACAAATATAGGTTGTCTTGTGGTTGTA
GGAGCCCACTGTAACAATACTGGGCAGCCTTTTTTTTTTTTTTTTTTAATTGCAACAATGCAAAAGCCAAG
AAAGTATAAGGGTCACAAGTCTAAACAATGAATTCCTCAACAGGGAAAACAGCTAGCTTGAAAACCTGCT
GAAAAACACAACCTTGTGTTTATGGCATTTAGTACCTTCAAATAAATGGCTTTGCAGATATTGGATACCCC
ATTAATCTGACAGTCTCAAATTTTTTCATCTCTTCAATCACTAGTCAAGAAAAATATAAAAAACAACAAT
ACTTCCATATGGAGCATTTCAGAGTTTCTAACCAGTCTTATTTTTCTAGTCAGTAAACATTTGTAA
AAACTGTTCCTAATACTTACTGTAACTGTCTTGAGAGAAAAGAAAAATATGAGAGAATATTGTT
TGGGGAAGTTCAAGTATCTTTCAATATCATTACTAACTTCTTCCACTTTTTCCAGAATTTGAATATTA
CGCTAAAGGTGTAAGACTTCAGATTTCAAATTAATCTTTCTATATTTTTTAAATTTACAGAATATTAAT
AACCCTGCTGAAAAAGAAAAAATGATTTGTTTTAGAAGTTAAAGTCAATATTTGATTTTAAATATAAGT
AATGAAGGCATATTTCCAATAACTAGTGATATGGCATCGTTGCATTTTACAGTATCTTCAAAAATACAGA
ATTTATAGAATAATTTCTCCTCATTTAATATTTTTCAAATCAAAGTTATGGTTTTCTCATTTTACTAAA
ATCGTATTTCAATTTCTTATTATAGTAAATCTATGAGCAACTCCTTACTTCGGTTTCTCTGATTTCAAGG
CCATATTTTAAAAAATCAAAGGCCTGTGAACTATTTTGAAGAAAACACAACATTTTAATACAGATTGA

AAGGACCTCTTCTGAAGCTAGAAACAATCTATAGTTATACATCTTCATTAATACTGTGTTACCTTTTAAA
ATAGTAATTTTTTACATTTTCCCTGTGTAAACCTAATTGTGGTAGAAATTTTTACCAACTCTATACTCAAT
CAAGCAAAATTTCTGTATATCCCTGTGGAATGTACCTATGTGAGTTTCAGAAATTTCTCAAAATACGTGT
TCAAAAATTTCTGCTTTTGCATCTTTGGGACACCTCAGAAAACCTATTAACAACCTGTGAATATGAGAAAT
ACAGAAGAAAATAATAAGCCCTCTATACATAAATGCCAGCACAATTCATTGTTAAAAACAACCAACC
TCACACTACTGTATTTTATTATCTGTACTGAAAGCAAATGCTTTGTGACTATTAATGTTGCACATCATT
CATTCACTGTATAGTAATCATTGACTAAAGCCATTTGTCTGTGTTTTCTTCTTGTGGTTGTATATATCAG
GTAAAATATTTTTCCAAAGAGCCATGTGTCTATGTAATACTGAACCACTTTGATATTGAGACATTAATTTGT
ACCCTTGTATTATCTACTAGTAATAATGTAATACTGTAGAAATATTGCTCTAATTTCTTTCAAAATTTGT
TGCATCCCCCTTAGAATGTTTCTATTTCCATAAGGATTTAGGTATGCTATTATCCCTTCTTATACCCTAA
GATGAAGCTGTTTTTGTGCTCTTTGTTTCATCATTGGCCCTCATTCCAAGCACTTTACGCTGTCTGTAATG
GGATCTATTTTTGCACTGGAATATCTGAGAAATGCAAACTAGACAAAAGTTTACACAACAGATTTCTAAG
TTAAATCATTTTCAATAAAAGGAAAAAAGAAAAAAATTTTGTATGTCAATAACTTTATATGAAGTATTA
AAATGCATATTTCTATGTTGTAATATAATGAGTCACAAAATAAAGCTGTGACAGTTCTGTTGGTCTACAG
AAAAAAAAAAAAAAAA

Secuencia de aa

El título de la secuencia de los aminoácidos tendrá el siguiente orden:

*>db (Base de datos) identificador único|nombre de entrada nombre de la proteína
OS= nombre del organismo GN=nombre del gen PE=existencia de proteínas SV=
version de la secuencia*

**>sp|O95477|ABCA1_HUMAN Transportador de membrana dependiente de ATP
subfamilia A miembro 1 OS=Homo sapiens GN=ABCA1 PE=1 SV=3**

MACWPQLRLLLLWKNLTFRRRQTCQLLLEVAWPLFIFLILISVRLSYPPYEQHECHFPNKA
MPSAGTLPWVQGIICNANNPCFRYPTPGEAPGVVGNFNKSIVARLFS DARRLLLYSQKDT
SMKDMRKVLRRTLQQIKKSSNLKLQDFLVDNETFSGFLYHNLSLPKSTVDKMLRADVILH
KVFLQGYQLHLTSLCNGSKSEEMIQLDQEVSELCLPREKLA AAEVLRSNMDILKPIL
RTLNSTSPFPKELAEATKLLHSLGTLAQELFSMRSWSDMRQEV MFLTNVNSSSSSTQI
YQAVSRIVCGHPEGGLKIKSLNWIYEDNNYKALFGGNGTEEDAETFYDNSTTPYCNDLMK
NLESSPLSRIIWKALKPLLVGKILYTPDTPATRQVMAEVNKT FQELAVFHDLEGMWEELS
PKIWTFMENSQEMDLVRMLLDSRDNDHFWEQQLDGLDWT AQDIVAFLAKHPEDVQSSNGS
VYTWREAFNETNQAI RTISRFMECVNLNKLEPIATEVWLINKSMELLDERKFWAGIVFTG
ITPGSIELPHHVKYKIRMDIDNVERTNKIKDGYWDPGPRADPFEDMRYVWGGFAYLQDVV
EQAIRVLTGT EKKTGVMYQMPYPCYVDDIFLRVMSRSMPLFMTLAWIYSVAVIKGI V
YEKEARLKETMRIMGLDNSILWFSWFISSLIPLLVSAGLLV VILKLG NLLPYSDPSVVFV
FLSVFAVVTILQCFLISTLFSRANLAAACGGIIYFTLYLPYVLCVAWQDYVGF TLKIFAS
LLSPVAFGFGCEYFALFEEQGIGVQWDLNLFESPVEEDGFNL TTSVSMMLFDTFLYGVMTW
YIEAVFPGQYGI PRPWYFPC TKS YWFG EESDEKSHPGSNQKR ISEICMEEEP THLKL GVS
IQNLVKVYRDGMKVAVDGLALNFYEGQITSFLGHNGAGKTT TMSILTGLFPPTSGTAYIL
GKDIRSEMSTIRQNLGVC PQHNVLFDMLTVEEHIWFYARL KGLSEKHVKAEME QMALDVG
LPSSKLSKTSQLSGGMQRKLSVALAFVGGSKVVILDEPTAGVDPY SRGIWELL LKYRQ
GRTIILSTHMHDEADVLGDRIAIISHGKLCVGS SFLKNQLGTGY YLTLVKKDVESSLS
SCRNSSSTVSYLKKEDSVSQSSSDAGLGS DHE SDTLTIDVSAI SNLIRKHVSEARLVEDI

GHELTYYVLPYEAAKEGAFVELFHEIDDRLSDLGISSYGISETTLEEIFLKVAEESGVDAE
TSDGTLPARNRRAFGDKQSCLRPFTEDDAADPNDSIDIPESRETDLLSGMDGKGSYQVK
GWKLTQQQFVALLWKRLLIARRSRKGFFAQIVLPAVFVCIALVFSLIVPPFGKYPSLELQ
PWMYNEQYTFVSNDAPEDEDTGTELELLNALT KDPGFGTRCMEGNPIPDTPCQAGEEWTAP
VPQTIMDLFQNGNWTM QNPS PACQCSSDKIKKMLPVCPPGAGGLPPPQRKQNTADILQDL
TGRNISDYLVKTYVQIIAKSLKNKIWVNEFRYGGFSLGVSNTQALPPSQEVNDAIKQMKK
HLKLAKDSSADRFLNSLGRFMTGLDTKNNVKVWFNNGWHAISSFLNVINNAILRANLQK
GENPSHYGITAFNHPLNLTQQLSEVALMTTSDVVLVSI CVIFAMSFVPASFVFLIQR
VSKAKHLQFISGVKPVIIYWLSNFVWDMCNYVVPATLVIIIFICFQQKSYVSSTNLPVLAL
LLLLYGWSITPLMPASFVFKIPSTAYVVLTSVNLFIGINGSVATFVLELFTDNKLNIN
DILKSVFLIFPHFCLGRGLIDMVKNQAMADALERFGENRFVSPLSWDLVGRNLFAMAVEG
VVFLLITVLIQYRFFIRPRPVNAKLSPLNDEDEDVRRERQRILDGGGQNDILEIKELTKI
YRRKRKPAVDRCVGI PPGECEGFLLVNGAGKSSTFKMLTGDTTVTRGDAFLNKNSILSN
IHEVHQNMGYCPQFDAITELLTGREHVEFFALLRGVPEKEVGKVGEWAIRKLGVLKYGEK
YAGNYSGGNKRKLS TAMALIGGPPVFLDEPTTGMDPKARRFLWNCALSVVKEGRSVVLT
SHSMEECEALCTRMAIMVNGRFRCLG SVQHLKNRFGDGYTIVVRIAGSNPDLKPVQDFFG
LAFPGSVLKEKHRNMLQYQLPSSLSLARIFSI LSQSKRLHI EDYSVSQTTL DQVFNV
AKDQSDDDLKDL SLHKNQTVVDVAVLTSFLQDEKVKESYV

Secuencia de nucleótidos

>NM_001606.4 Homo sapiens Transportador de membrana dependiente de ATP subfamilia A miembro 2 (ABCA2), variante de la transcripción 1, mRNA

GGGGCGGAGCCAGCGCGGATCGGGTCCC GGACGCCCGAGCGCCCCGCCCCGCGCGGGCGATGCCAGCG
GCGCGGGCGGGCTGCGGGGCCCCGGCGGGGCGCGCAGAGGAGCGGGCCGCGGCGCTGAGGCGGGCGGAGCGTG
GCCCCGCCATGGGCTTCTGACACCAGCTGCAGCTGCTGCTCTGGAAGAACGTGACGCTCAAACGCCGGAG
CCCGTGGGTCTTGGCCTTCGAGATCTTCATCCCCCTGGTGCTGTTCTTTATCCTGCTGGGGCTGCGACAG
AAGAAGCCACCATCTCCGTGAAGGAAGTCTCCTTCTACACAGCGGCGCCCCTGACGCTGCGCGGCATCC
TGCTGTGATGCAATCGCTGTGCCCCGACGGCCAGCGAGACGAGTTCGGCTTCTGACGTACGCCAACTC
CACGGTCACGCAGCTGCTTGAGCGCCTGGACCGCGTGGTGAGGAAGGCAACCTGTTTGACCCAGCGCGG
CCCAGCCTGGGCTCAGAGCTCGAGGCCCTACGCCAGCATCTGGAGGCCCTCAGTGGGGCCCCGGGCACCT
CGGGGAGCCACCTGGACAGATCCACAGTGTCTTCTTCTCTGACTCGGTGGCCAGAAACCCGCGAGGA
GCTCTGGCGTTTCTGACGCAAACTTGTGCTGCCAATAGCACGGCCCAAGCACTCTTGGCCGCCGT
GTGGACCCGCCGAGGTCTACCACCTGCTCTTTGGTCCCTCATCTGCCCTGGATTACAGTCTGGCCTCC
ACAAGGGTCAGGAGCCCTGGAGCCGCCTAGGGGGCAATCCCCTGTTCCGGATGGAGGAGCTGCTGCTGGC
TCCTGCCCTCCTGGAGCAGCTCACCTGCACGCCGGGCTCGGGGAGCTGGGCCGGATCCTCACTGTGCCT
GAGAGTCAGAAGGGAGCCCTGCAGGGCTACCGGGATGCTGTCTGCAGTGGGCAGGCTGCTGCGCGTGCCA
GGCGCTTCTGGGCTGTCTGCTGAGCTCCGGAACCAGCTGGACGTGGCCAAGGTCTCCCAGCAGCTGGG
CCTGGATGCCCCAACGGCTCGGACTCCTCGCCACAGGCGCCACCCACGGAGGCTGCAGGCGCTTCTG
GGGGACCTGCTGGATGCCAGAAGGTTCTGCAGGATGTGGATGTCTGTGCGCCCTGGCCCTGCTACTGC
CCCAGGGTGCCTGCACTGGCCGGACCCCGGACCCCGAGCCAGTGGTGCGGGTGGGGCGGCCAATGGCAC
TGGGGCAGGGGAGTCA TGGGCCCCAACGCCACCGCTGAGGAGGGCGCACCCCTCTGCTGCAGCACTGGCC
ACCCCGGACACGCTGCAGGGCCAGTGTCTCAGCCTTCGTACAGCTCTGGGCGGCCTGCAGCCATCTTGT
GTGGCAACAACCGCACCATTTGAACCCGAGGCGCTGCGGCGGGGCAACATGAGCTCCCTGGGCTTACAGAG
CAAGGAGCAGCGGAACCTGGGCCTCCTCGTGCACCTCATGACCAGCAACCCCAAAATCCTGTACGCGCCT
GCGGGCTCTGAGGTCGACCGCTCATCCTCAAGGCCAACGAGACTTTTGTCTTTGTGGGCAACGTGACTC
ACTATGCCAGGTCTGGCTCAACATCTCGGCGGAGATCCGCGAGCTTCTGGAGCAGGGCAGGCTGCAGCA
ACACCTGCGCTGGCTGCAGCAGTATGTAGCAGAGCTGCGGCTGCACCCCGAGGCACTGAACCTGTCACTG
GATGAGCTGCCGCCGGCCCTGAGACAGGACAACCTTCTGCTGCCAGTGGCATGGCCCTCCTGCAGCAGC
TGGATACCATTGACAACCGCGCCTGCGGCTGGATCCAGTTCATGTCCAAGGTGAGCGTGGACATCTTCAA

GGGCTTCCCCGACGAGGAGAGCATTGTCAACTACACCCTCAACCAGGCCTACCAGGACAACGTCACTGTT
TTTGCCAGTGTGATCTTCCAGACCCGGAAGGACGGCTCGCTCCCGCCTCACGTGCACTACAAGATCCGCC
AGAACTCCAGCTTACCAGAGAAAACCAACGAGATCCGCCGCGCCTACTGGCGGCCTGGGCCAATACTGG
CGGCCGCTTCTACTTCCCTCTACGGCTTCGTCTGGATCCAGGACATGATGGAGCGCGCCATCATCGACACT
TTTGTGGGGCACGATGTGGTGGAGCCAGGCAGCTACGTGCAGATGTTCCCTTACCCTGCTACACACGCG
ATGACTTCCCTGTTTTGTCAATTGAGCACATGATGCCGCTGTGCATGGTGATCTCCTGGGTCTACTCCGTGGC
CATGACCATCCAGCACATCGTGGCGGAGAAGGAGCACCGGCTCAAGGAGGTGATGAAGACCATGGGCCTG
AACAACGCGGTGCACTGGGTGGCTGGTTCATCACCGGCTTTGTGCAGCTGTCCATCTCCGTGACAGCAC
TCACCGCCATCCTGAAGTACGGCCAGGTGCTTATGCACAGCCACGTGGTCATCATCTGGCTCTTCTGGC
AGTCTACGCGGTGGCCACCATCATGTTCTGCTTCCCTGGTGTCTGTGCTGTACTCCAAGGCCAAGCTGGCC
TCGGCCTGCGGTGGCATCATCTACTTCCCTGAGCTACGTGCCCTACATGTACGTGGCGATCCGAGAGGAGG
TGGCGCATGATAAGATCACGGCCTTCGAGAAGTGCATCGCGTCCCTCATGTCCACGACGGCCTTTGGTCT
GGGCTCTAAGTACTTCCGCGCTGTATGAGGTGGCCGGCGTGGGCATCCAGTGGCACACCTTCAGCCAGTCC
CCGGTGGAGGGGGACGACTTCAACTTGCTCCTGGCTGTACCATGCTGATGGTGGACGCCGTGGTCTATG
GCATCCTCACGTGGTACATTGAGGCTGTGCACCCAGGCATGTACGGGCTGCCCGGCCCTGGTACTTCCC
ACTGCAGAAGTCCCTACTGGCTGGGCAGTGGGCGGACAGAAGCCTGGGAGTGGAGCTGGCCGTGGGCACGC
ACCCCCCGCTCAGTGTGATGGAGGAGGACCAGGCCTGTGCCATGGAGAGCCGGCGCTTTGAGGAGACCC
GTGGCATGGAGGAGGAGCCCACCCACCTGCCTCTGGTTGTCTGCGTGGACAAACTCACCAAGGTCTACAA
GGACGACAAGAAGCTGGCCCTGAACAAGCTGAGCCTGAACCTCTACGAGAACCAGGTGGTCTCCTTCTTG
GGCCACAACGGGGCGGGCAAGACCACCACCATGTCCATCCTGACCGGCCTGTCCCTCCAACGTGGGGTT
CCGCCACCATCTACGGGCACGACATCCGCACGGAGATGGATGAGATCCGCAAGAACCTGGGCATGTGCC
GCAGCACAATGTGCTCTTTGACCGGCTCACGGTGGAGGAACACCTCTGGTTCTACTCACGGCTCAAGAGC
ATGGCTCAGGAGGAGATCCGCAGAGAGATGGACAAGATGATCGAGGACCTGGAGCTCTCCAACAAACGGC
ACTCACTGGTGCAGACATTGTGCGGTGGCATGAAGCGCAAGCTGTCCGTGGCCATCGCCTTCGTGGGCGG
CTCTCGCGCCATCATCCTGGACGAGCCCACGGCGGGCGTGGACCCCTACGCGCGCCGCGCCATCTGGGAC
CTCATCCTGAAGTACAAGCCAGGCCGCACCATCCTTCTGTCCACCCACCACATGGATGAGGCTGACCTGC
TTGGGGACCGCATTGCCATCATCTCCATGGGAAGCTCAAGTGTGCGGCTCCCCGCTCTTCCCTCAAGGG
CACCTATGGCGACGGGTACCGCCTCACGCTGGTCAAGCGGCCCGCCGAGCCGGGGGGCCCCAAGAGCCA
GGGCTGGCATCCAGCCCCCAGGTCCGGCCCCGCTGAGCAGCTGCTCCGAGCTCCAGGTGTCCCAGTTCA
TCCGCAAGCATGTGGCCTCCTGCCTGCTGGTCTCAGACACAAGCACGGAGCTCTCCTACATCCTGCCCAG
CGAGGCCGCAAGAAGGGGGCTTTGAGCGCCTCTTCCAGCACCTGGAGCGCAGCCTGGATGCACTGCAC
CTCAGCAGCTTCCGGCTGATGGACACGACCCCTGGAGGAAGTGTTCCTCAAGGTGTGCGGAGGAGGATCAGT
CGCTGGAGAACAGTGAAGCCGATGTGAAGGAGTCCAGGAAGGATGTGCTCCCTGGGGCGGAGGGCCCCGGC
GTCTGGGGAGGGTACGCTGGCAATCTGGCCCCGTGCTCGGAGCTGACCCAGTGCAGGCATCGCTGCAG
TCGGCGTATCTGTGGGCTCTGCCCCGTGGCGACGAGGGAGCTGGCTACACCGACGTCTATGGCGACTACC
GCCCCCTCTTTGATAAACCACAGGACCCAGACAATGTGAGCCTGCAAGAGGTGGAGGCAGAGGCCCTGTC
GAGGGTTCGGCCAGGGCAGCCGCAAGCTGGACGGCGGGTGGCTGAAGGTGCGCCAGTTCCACGGGCTGCTG
GTCAAACGCTTCCACTGCGCCCCGCCGCAACTCCAAGGCACTCTTCTCCAGATCTTGCTGCCAGCCTTCT
TCGTCTGCGTGGCCATGACCGTGGCCCTGTCCGTCCCGGAGATTGGTGATCTGCCCCCGCTGGTCTGTG
ACCTTCCCAGTACCACAACCTACACCCAGCCCCGTGGCAATTTTCATCCCTTACGCCAACGAGGAGCGCCGC
GAGTACCGGCTGCGGCTATCGCCCCGACGCCAGCCCCAGCAGCTCGTGAGCACGTTCCGGCTGCCGTGCG
GGGTGGGTGCCACCTGCGTGTCAAGTCTCCCGCCAACGGCTCGTGGGGCCACGTTGAACCTGAGCAG
CGGGGAGTCGCGCCTGCTGGCGGCTCGGTTCTTCGACAGCATGTGTCTGGAGTCTTACACAGGGGCTG
CCACTGTCCAATTTGTCGCCACCCCCACCTCGCCCCCCCCATCTGACTCGCCAGCGTCCCCGGATGAGG
ACCTGCAGGCCTGGAACGTCTCCCTGCCGCCACCCGCTGGGCCAGAAATGTGGACGTGGCACCCTCCCT
GCCGCGCCTGGTACGGGAGCCCCGTCCGCTGCACCTGCTCTGCGCAGGGCACCGGCTTCTCCTGCCCCAGC
AGTGTGGGCGGGCACCCGCCCCAGATGCGGGTGGTACAGGCGACATCCTGACCGACATCACCGGCCACA
ATGTCTCTGAGTACCTGCTCTTACCTCCGACCGCTTCCGACTGCACCGGTATGGGGCCATCACCTTTGG
AAACGTCTGAAGTCCATCCAGCCTCATTTGGCACCAGGGCCCCACCCATGGTGCAGGAAGATCGCGGTG
CGCAGGGCTGCCAGGTTTTCTACAACAACAAGGGCTATCACAGCATGCCACCTACCTCAACAGCCTCA
ACAACGCCATCCTGCGTGCCAACCTGCCCAAGAGCAAGGGCAACCCGGCGGCTTACGGCATCACCGTAC

CAACCACCCCATGAATAAGACCAGCGCCAGCCTCTCCCTGGATTACCTGCTGCAGGGCACGGATGTCGTC
ATCGCCATCTTCATCATCGTGGCCATGTCCTTCGTGCCGGCCAGCTTCGTTGTCTTCCTCGTGGCCGAGA
AGTCCACCAAGGCCAAGCACCTGCAGTTTGTGAGCGGCTGCAACCCCATCATCTACTGGCTGGCGAACTA
CGTGTGGGACATGCTCAACTACCTGGTCCCCGCTACCTGCTGTGTATCATCCTGTTTGTGTTTCGACCTG
CCGGCCTACACGTCGCCACCAACTTCCCTGCCGTCTCTCCCTCTTCCTGCTCTATGGGTGGTCCATCA
CGCCCATCATGTACCCGGCCTCCTTCTGGTTTCGAGGTCCCCAGCTCCGCCTACGTGTTCCCTATTGTGTCAT
CAATCTCTTCATCGGCATCACCGCCACCGTGGCCACCTTCCCTGCTACAGCTCTTCGAGCACGACAAGGAC
CTGAAGGTTGTCAACAGTTACCTGAAAAGCTGCTTCCCTCATTTTCCCCAACTACAACCTGGGCCACGGGC
TCATGGAGATGGCCTACAACGAGTACATCAACGAGTACTACGCCAAGATTGGCCAGTTTGACAAGATGAA
GTCCCCGTTTCGAGTGGGACATTGTCAACCGCGGACTGGTGGCCATGGCGGTTGAGGGCGTCGTGGGCTTC
CTCCTGACCATCATGTGCCAGTACAACCTTCCCTGCGGCGGCCACAGCGCATGCCTGTGTCTACCAAGCCTG
TGGAGGATGATGTGGACGTGGCCAGTGAAGCGGAGCGAGTGTCCGGGGAGACGCCGACAATGACATGGT
CAAGATTGAGAACCTGACCAAGGTCTACAAGTCCCGGAAGATTGGCCGTATCCTGGCCGTTGACCGCCTG
TGCTGGGTGTGCGTCTGGCGAGTGTTCGGGCTCCTGGGCGTCAACGGTGCAGGGCAAGACCAGCACCT
TCAAGATGCTGACCGGCGACGAGAGCACGACGGGGGGCGAGGCCCTTCGTCAATGGACACAGCGTGTGAA
GGAGCTGCTCCAGGTGCAGCAGAGCCTCGGCTACTGCCCGCAGTGTGACGCGCTGTTTCGACGAGCTCACG
GCCCCGGGAGCACCTGCAGCTGTACACGCGGCTGCGTGGGATCTCCTGGAAGGACGAGGCCCGGGTGGTGA
AGTGGGCTCTGGAGAAGCTGGAGCTGACCAAGTACGACAGACAAGCCGGCTGGCACCTACAGCGGCGGCAA
CAAGCGGAAGCTCTCCACGGCCATCGCCCTCATTTGGGTACCCAGCCTTCATCTTCCCTGGACGAGCCCACC
ACAGGCATGGACCCCAAGGCCCGGCGCTTCCCTCTGGAACCTCATCCTTGACCTCATCAAGACAGGGCGTT
CAGTGGTGTGACATCACACAGCATGGAGGAGTGCAGGCGCTGTGCACGCGGCTGGCCATCATGGTGAA
CGGTGCGCTGCGGTGCCTGGGCAGCATCCAGCACCTGAAGAACCGGTTTGGAGATGGCTACATGATCACG
GTGCGGACCAAGAGCAGCCAGAGTGTGAAGGACGTGGTGCAGTTCTTCAACCGCAACTTCCCGGAAGCCA
TGCTCAAGGAGCGGCACCACACAAAGGTGCAGTACCAGCTCAAGTCGGAGCACATCTCGCTGGCCCAGGT
GTTTCAGCAAGATGGAGCAGGTGTCTGGCGTGTGGGCATCGAGGACTACTCGGTTCAGCCAGACCACACTG
GACAATGTGTTTCGTGAACCTTGGCAAGAAGCAGAGTGACAACCTGGAGCAGCAGGAGACGGAGCCGCCAT
CCGCACTGCAGTCCCTCTCGGCTGCTTGTCTAGCCTGCTCCGGCCCCGGTCTGCCCCACGGAGCTCCG
GGCACTTGTGGCAGACGAGCCCAGGACCTGGACACGGAGGACGAGGGCCTCATCAGCTTCGAGGAGGAG
CGGGCCCAGCTGTCTTCAACACGGACACGCTCTGCTGACCACCCAGAGCTGGGCCAGGGAGGACACGCT
CCACTGACCACCCAGAGCTGGGCCAGGGACTCAACAATGGGGACAGAAGTCCCCAGTGCCTGCCAGGGC
CTGGAGTGGAGGTTTAGGACCAAGGGGCTTCTGGTCCCTCCAGCCCCTGTACTCGGCCATGCCCTGTGGTC
ACTGCGGTTGCCGCCCTAATTGTGCCAAAGGCTGACCCGGCCCCGGGCTGCGTACACCTTGGCCCTGCTT
TGCTTAAAGCCTCGGGGTCTGCCCGGCCCTCGCCCCTGCTGGCACTGCTCACCGCCCAAGGCGACGC
CGGCTGGACCAGGCACTGCTGGCCTTCTCCTGCCCGGCTCGGAACCAGCTTTTCTCTTACGATGAA
GGCTGATGCCGAGAGCGGGCTGTGGGCGGAGCTGGGTGAGTCCCGTATTTATTTTGGCTTTGAGAAGAGGC
TCCTCTGGCCCTGCTCTCCTGCAGGGAGGTGGCTGTCTGCGGGAAGCCATCAGCTTGGGCCAGCTGGCA
GGTGGCAGGAATGGAGAAGCTGACCCTGCTGGCCAGGCAAGGGGCCAGACCCCCCAACCCCCAGCTGC
CATCGCTCTCCCACCCAGCTTGGCCCCCTGCCCGCCACCTCCCTGGGAGCCGGGCTGTACATAGCGCA
CAGATGTTTGTTTTAAATAAATAAACAATAATGTCAAAAAAAAAAAAAAAAAA

Secuencia de aa

>sp|Q9BZC7|ABCA2_HUMAN Transportador de membrana dependiente de ATP
subfamilia A miembro 2 OS=Homo sapiens GN=ABCA2 PE=1 SV=3

MGFLHQQLLLWKNVTLKRRSPWVLAFEIFIPLVLFILLGLRQKKPTISVKEAFYTAAP
LTSAGILPVMQSLCPDQQRDEFGLQYANSTVTQLLERLDRVVEEGLNLFDPARPSLGSEL
EALRQHLEALSAGPGTSGSHLDRSTVSSFLDSVARNPQELWRFLTQNLSPNSTAQALL
AARVDPPEVYHLLFGPSSALDSQSLHKGQEPWSRLGGNPLFRMEELLLAPALLEQLTCT

PGSGELGRILTVPESQKQALQGYRDAVCSGQAAARARRFSGLSAELRNQLDVAKVSQQLG
LDAPNGSDSSPQAPP RRRLQALLGDLLDAQKVLQDQDVLVLSALALLLPQGACTGRTPGPPA
SGAGGAANGTGAGAVMGNATAEEGAPSAALATPDTLQGGQCSAFVQLWAGLQPI LCGNN
RTIEPEALRRGNMSSLGFTSKEQRNLGLLVHLMTSNPKILYAPAGSEVDRVILKANETFA
FVGNVTHYAQVWLNISAEIRSFLEQGRLOQHRLWLQYVAELRLHPEALNLSLDELPPAL
RQDNFSLPSGMALLQQLDIDNAACGWIQFMKVSVDIFKGFHDEESIVNYTLNQAYQDN
VTVFASVIFQTRKDGSLPPHVHYKIRQNSSFTEKTNEIRRAYWRPGPNTGGRFYFLYGFV
WIQDMMERAIIDTFVGHVVEPGSYVQMFYPCYTRDDFLVIEHMMPLCMVISWVYSVA
MTIQHIVAEKEHRLKEVMKTMGLNNAVHVAWFITGQVLSISVTALTALIKYQVLMHS
HVVI IWLFLAVYAVATIMFCFLVSVLYSKAKLASACGGIIYFLSYVPYMYVAIREEVAHD
KITAFEKCIASLMSSTTAFGLGSKYFALYEVAGVGIQWHTFSQSPEVEGDDFNLLAVTMLM
VDAVVYGILTWYIEAVHPGMYGLPRPWYFPLQKSYWLGSGRTEAWEWSWPWARTPRLSVM
EEDQACAMESRRFEETRGMEEEPHTLPLVVCVDKLTKVYKDDKKLALNKLSLNLYENQVV
SFLGHNGAGKTTTMSILTGLFPPTSGSATIYGHDIRTEMDEIRKNLGMCPQHNVLFDRLT
VEEHLWFYSRLKSMAQEEIRREMDKMIEDLELSNKRHSLVQTLSSGGMKRKLSVAIAFVGG
SRAIILDEPTAGVDPYARRAIWDLILKYKPGRTILLSTHMDLADLLGDRIAIISHGKLG
CCGSPLFLKGTYGDRYRLTLVKRPAEPGGPQEPGLASSPPGRAPLSSCSELQVSQFIRKH
VASCLLVSDTSTELSYILPSEAAKGAFAERLFQHLERSLDALHLSFGLMDTTLEEVFLK
VSEEDQSLENSEADVKESRKDVLPGAEGPASGEGHAGNLARCSELTQSASLQSSASSVGS
ARGDEGAGYTDVYGDYRPLFDNPQDPDNLVSLQVEVAEALSRVGGQSRKLDGGWLKVRQFH
GLLVKRFHCARRNSKALFSQILLPAFFVCVAMTVALSVPEIGDLPPLVLSPSQYHNYTQP
RGNFIPIYANEERREYRLRLSPDASPQQLVSTFRLPSGVGATCVLKS PANGSLGPTLNLS
GESRLLAARFFDSMCLESFTQGLPLSNFVPPPPSPAPSDSPASPDEDLQAWNVS LPPTAG
PEMWTSA PSLPRLVREPVRC TCSAQTGFSCPSSVGGHPPQMRVVTGDILTIDITGHNVSE
YLLFTSDRFRHLHRYGAIITFGNVLKSIPASFGTRAPPMVRKIAVRRAAQVFYNNKGYHSM
TYLNSLNNAILRANLPKSKGNPAAYGITVTNHPMNKTSASLSLDYLLQGTDVVIAIFIIV
AMSFVPASFWFLVAEKSTKAKHLQFVSGCNP I IYWLANYVWDMNLNLYLPATCCV I IIFV
FDLPAYTSPNTFPVAVLSLFLLYGWSITPIMYPASFWFEVPSAYVFLVIVINLFIGITATV
ATFLLQLFEHDKDLKVVNSYLKSCFLIFPNYNLGHGLMEMAYNEYINEYYAKIGQFDKMK
SPFEWDIVTRGLVAMAVEGVVGFLLT IMCQYNFLRRPQRMPVSTKPVEDDQVVASERQRV
LRGDADNDMVKIENLTKVYKSRKIGRILAVDRCLGVRPGECFGLLVNGAGKTSTFKML
TGDESTTGGEAFVNGHSLVKELLQVQQLGYCPQCDALFDELTAAREHLQLYTRLRGISWK
DEARVVKWALEKLELTKYADKPAGTYSGGNKRKLSAIALIGYPAFIFLDEPTTGMDPKA
RRFLWNLIIDLIKTGRSVVLTSHSMECEALCTRLAIMVNGRLRCLGSIQHLKNRFGDGY
MITVVRTKSSQSVKDVVRFNRNFPEAMLKERHHTKVQYQLKSEHISLAQVFSKMEQVSGV
LGIEDYSVSQTTLDNVFVNFQKQSDNLEQQETEPPSALQSPGLCLLSLLRPRSAPTELR
ALVADEPEDLDTEDEGLISFEERAQLSFNTDTLC

Secuencia de Nucleótidos

>NM_018672.4 Homo sapiens Transportador de membrana dependiente de ATP subfamilia A miembro 5 (ABCA5), variante de la transcripción 1, mRNA

TTTTTATATTTTTAGTAGAGACAGGGTTTCACCATGTTGGTCAGGCTGGTCTCAAACCTCTGACTTCGTG
ATCTGCCACCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACCGCACCCGGTCAGCTATTTT
CTACATGCTTCATTTGCAGTGAATATTGGATTGTATGAGACTTTGGGTTTTGTGTTAATACCTACAGAA
AATGTTGATATTTTTCTCTTAGCAGGCTGTCAACCAGGTTAGGTTTCAGGTCATAAGTTTTCTACCCACATTC
TTTGAAGTGTAGTTGTCATTTTTAGTTTTATTTTTCAAAAACTTTTGCAGTACCTTTTTGGTCTGTCTTGTG
TGTGCCCTTGCAGTGAACAGTCTGGATTTGGACAGTGGTCTGTCTGTTAGTTTCAGTTTCTCAAGCCTTTGT
CACACTAATAGGATTGGATTTATGTATGTCCAGCTTGGGAATTATTACAGGAATTA AAAACAACTTTTTA
GAGTGCTTTCCCTGAGCTCTCTTTCTATTTGTTCCCCCTTCTACTTTTTGCTTCCCTGTGGCTGCTGTTTC
TATCCTCCAGCCAGAGAGCTAGTGTTTATTTCTCCATTGTGTTACACACTTGTGCAGCTGCAACCACCA

TATCCAGGGCCCAATGGTAGGAGGTAGAGAAGAAAAGCAAAGGGATTGGCCTCATCCTCTTACAACGAT
AGTTCCATTGAATAGAGAGAAAAGGTTTTCTGCCTCAGAGTGTGGCTGCACTAGGCTTTTGTACTGTA
GTCTGGCCCTGTTACCATGGGATTGCTTGCATGTGGGGATACAGGAGAATTCAGAAAAGAAAAAAGATT
TGCTATTTCTACATTCTCCCTGAGCATTAAAGACTTCCCTTGCCCATTCCTCAATTCAAAGCTAAGGCTTC
TTCTGGAGCTGCCTCTGTGGGCGGTTCCGGGAGATACCAAAGGAGAAAAAGTACCCTGTTGATATGGTGG
TATTTCAAATTTCTGGTCTACCCATTTTACATGCCTTGTTTACTTTTTCAGAGCTGACAGATTGCTGCTCC
ATGCATTCTGTCCAGTTTTCCTAAGAGAGACAGCTTGGAGTATGCTTAATCCATCTTACCTGGGACTGAAA
CAGCTGCTTATTTTGGCGTTAAAAATTACATGCAGTTTACTGCGTGGCTCCGGGTTTGTGTGTGTGT
TCCTCTTTAATAGGTTTATTCAGAAAACATGTCCACTGCAATTAGGGAGGTAGGAGTTTGGAGACAGACC
AGAACACTTCTACTGAAGAATTACTTAATTAATGCAGAACCAAAAAGAGTAGTGTTCAGGAAATCTTT
TTCCACTATTTTTTTTATTTTGGTTAATATTAATTAGCATGATGCATCCAAATAAGAAATATGAAGAAGT
GCCTAATATAGAACTCAATCCTATGGACAAGTTTACTCTTTCTAATCTAATCTTGGATATACTCCAGTG
ACTAATATTACAAGCAGCATCATGCAGAAAGTGTCTACTGATCATCTACCTGATGTCATAATTACTGAAG
AATATACAAATGAAAAAGAAATGTTAACATCCAGTCTCTCTAAGCCGAGCAACTTTGTAGGTGTGGTTTT
CAAAGACTCCATGTCCATGAACCTCGTTTTTTTTCTGATATGATTCCAGTATCTTCTATTTATATGGAT
TCAAGAGCTGGCTGTTCAAATCATGTGAGGCTGCTCAGTACTGGTCCCTCAGGTTTTCACAGTTTTACAAG
CATCCATAGATGCTGCCATTATACAGTTGAAGACCAATGTTTCTCTTTGGAAGGAGCTGGAGTCAACTAA
AGCTGTTATTTATGGGAGAAACTGCTGTTGTAGAAATAGATACCTTTCCCGGAGGAGTAATTTAATATAC
CTAGTTATAGCATTTCACCTTTTGGATACTTTTTGGCAATTCATATCGTAGCAGAAAAAGAAAAA
TAAAAGAATTTTTAAAGATAATGGGACTTCATGATACTGCCTTTTGGCTTTCTGGGTTCTTCTATATAC
AAGTTTAATTTTTCTTATGTCCCTTCTTATGGCAGTCATTGCGACAGCTTCTTTGTTATTTCTCAAAGT
AGCAGCATTGTGATATTTCTGCTTTTTTTCTTTATGGATTATCATCTGTATTTTTTGCTTTAATGCTGA
CACCTCTTTTTAAAAAATCAAACATGTGGGAATAGTTGAATTTTTTGTACTGTGGCTTTTGGATTTAT
TGGCCTTATGATAATCCTCATAGAAAGTTTTCCCAAATCGTTAGTGTGGCTTTTCAGTCCTTTCTGTCC
TGTACTTTTTGTGATTGGTATTGCACAGGTCATGCATTTAGAAGATTTTAATGAAGGTGCTTCATTTTTCAA
ATTTGACTGCAGGCCCATATCCTCTAATTAATACAATTATCATGCTCACACTTAATAGTATATTTCTATGT
CCTCTTGGCTGTCTATCTTGATCAAGTCATTCAGGGGAATTTGGCTTACGGAGATCATCTTTATATTTT
CTGAAGCCTTCATATGGTCAAAGAGCAAAGAAATTAAGAGGATTATCAGAGGGCAATGTTAATGGAA
ATATTAGTTTTAGTGAATTAATGAGCCAGTTTCTTCAGAAATTTGTAGGAAAAGAAGCCATAAGAATTAG
TGGTATTCAGAAGACATACAGAAAGAAGGGTGAATGTGGAGGCTTTGAGAAATTTGTCATTTGACATA
TATGAGGGTCAGATTACTGCCTTACTTGGCCACAGTGGAAACAGGAAAGAGTACATTGATGAATATCTTT
GTGGACTCTGCCACCTTCTGATGGGTTTGCATCTATATATGGACACAGAGTCTCAGAAATAGATGAAAT
GTTTGAAGCAAGAAAAATGATTGGCATTGTGCCACAGTTAGATATACACTTTGATGTTTTGACAGTAGAA
GAAAATTTATCAATTTTGGCTTCAATCAAAGGGATACCAGCCAACAATATAATACAAGAAGTGCAGAAGG
TTTTACTAGATTTAGACATGCAGACTATCAAAGATAACCAAGCTAAAAAATTAAGTGGTGGTCAAAAAAG
AAAGCTGTCATTAGGAATTGCTGTTCTTGGGAACCCAAAGATACTGCTGCTAGATGAACCAACAGCTGGA
ATGGACCCCTGTTCTCGACATATTTGTATGGAATCTTTTAAAATACAGAAAAGCCAATCGGGTGACAGTGT
TCAGTACTCATTTTATGGATGAAGCTGACATTTCTGCAGATAGGAAAGCTGTGATATCACAAGGAATGCT
GAAATGTGTTGGTTCTTCAATGTTCTCAAAGTAAATGGGGGATCGGCTACCGCTGAGCATGTACATA
GACAAATATTGTGCCACAGAATCTCTTTCTTCACTGGTTAAACAACATATACCTGGAGCTACTTTATTAC
AACAGAATGACCAACAACCTTGTGTATAGCTTGCCTTTCAAGGACATGGACAAATTTTTCAGGTTTGTTTTC
TGCCCTAGACAGTCATTTCAAATTTGGGTGTCATTTCTTATGGTGTTTCCATGACGACTTTGGAAGACGTA
TTTTTAAAGCTAGAAGTTGAAGCAGAAATGACCAAGCAGATTATAGTGTATTTACTCAGCAGCCACTGG
AGGAAGAAATGGATTCAAATCTTTTGTGAAATGGAACAGAGCTTACTTATCTTTCTGAAACCAAGGC
TGCTCTAGTGAGCACCATGAGCCTTTGGAACAACAGATGTATACAATAGCAAAGTTTCATTTCTTTACC
TTGAAACGTGAAAGTAAATCAGTGAGATCAGTGTGCTTCTGCTTTTAAATTTTTTTCACAGTTCAGATTT
TTATGTTTTTGGTTTCATCACTCTTTTAAAAATGCTGTGGTTCCCATCAAACCTGTTCCAGACTTATATTT
TCTAAAACCTGGAGACAAACCACATAAATACAAAACAAGTCTGCTTCTTCAAATTTCTGCTGACTCAGAT
ATCAGTGATCTTATTAGCTTTTTTACAAGCCAGAACATAATGGTGACGATGATTAATGACAGTGACTATG
TATCCGTGGCTCCCATAGTGGGCTTTAAATGTGATGCATTCAGAAAAGGACTATGTTTTTGCAGCTGT
TTTCAACAGTACTATGGTTTTATCTTTTACCTATATTAGTGAATATCATTAGTAACTACTATCTTTATCAT

TTAAATGTGACTGAAACCATCCAGATCTGGAGTACCCCATTCCTTTCAAGAAATTACTGATATAGTTTTTA
AAATTGAGCTGTATTTTCAAGCAGCTTTGCTTGGAAATCATTGTTACTGCAATGCCACCTTACTTTGCCAT
GGAAAATGCAGAGAATCATAAGATCAAAGCTTATACTCAACTTAAACTTTTCAGGTCTTTTGCCATCTGCA
TATTGGATTGGACAAGCTGTTGTTGATATCCCCTTATTTTTTATCATTCTTATTTTGATGCTAGGAAGCT
TATTGGCATTTCATTATGGATTATATTTTTTATACTGTAAAGTTCCTTGCTGTGGTTTTTTGCCTTATTGG
TTATGTTCCATCAGTTATTCTGTTCACTTATATTGCTTCTTTTACCTTTAAGAAAATTTTAAATACCAA
GAATTTTGGTCATTTATCTATTCTGTGGCAGCGTTGGCTTGTATTGCAATCACTGAAATAACTTTCTTTA
TGGGATACACAATTGCAACTATTCTTCATTATGCCTTTTGTATCATCATTCCAATCTATCCACTTCTAGG
TTGCCTGATTTCTTTCATAAAGATTTCTTGGAAAGATGTACGAAAAAATGTGGACACCTATAATCCATGG
GATAGGCTTTCAGTAGCTGTTATATCGCCTTACCTGCAGTGTGTACTGTGGATTTTCTCTTACAATACT
ATGAGAAAAAATATGGAGGCAGATCAATAAGAAAAGATCCCTTTTTCAGAAACCTTTCAACGAAGCTAA
AAATAGGAAGCTTCCAGAACCACCAGACAATGAGGATGAAGATGAAGATGTCAAAGCTGAAAGACTAAAG
GTCAAAGAGCTGATGGGTTGCCAGTGTGTGAGGAGAAACCATCCATTATGGTCAGCAATTTGCATAAAG
AATATGATGACAAGAAAGATTTTCTTCTTTCAAGAAAAGTAAAGAAAAGTGGCAACTAAATACATCTCTTT
CTGTGTGAAAAAAGGAGAGATCTTAGGACTATTGGGTCCAAATGGTGTGGCAAAAAGCACAAATATTAAT
ATTCTGGTTGGTGATATTGAACCAACTTCAGGCCAGGTATTTTTTAGGAGATTATTCTTTCAGAGACAAGTG
AAGATGATGATTCACTGAAGTGTATGGGTACTGTCTCAGATAAACCTTTGTGGCCAGATACTACATT
GCAGGAACATTTTGAATTTATGGAGCTGTCAAAGGAATGAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGT
CGAATAACACATGCACTTGATTTAAAAGAACATCTTCAGAAGACTGTAAAGAACTACCTGCAGGAATCA
AACGAAAGTTGTGTTTTGCTCTAAGTATGCTAGGGAATCCTCAGATTACTTTGCTAGATGAACCATCTAC
AGGTATGGATCCCAAAGCCAAACAGCACATGTGGCGAGCAATTCGAACTGCATTTAAAAACAGAAAGCGG
GCTGCTATTCTGACCCTCCTATATGGAGGAGGCAGAGGCTGTCTGTGATCGAGTAGCTATCATGGTGT
CTGGGCAGTTAAGATGTATCGGAACAGTACAACATCTAAAGAGTAAATTTGGAAAAGGCTACTTTTTTGA
AATTAATTTGAAGGACTGGATAGAAAACCTAGAAGTAGACCGCTTCAAAGAGAAATTCAGTATATTTTC
CCAAATGCAAGCCGTGAGGAAAGTTTTTCTTCTATTTTTGGCTTATAAAATTCCTAAGGAAGATGTTTCAGT
CCCTTTCACAATCTTTTTTAAAGCTGGAAGAAGCTAAACATGCTTTTGGCATTGAAGAATATAGCTTTTC
TCAAGCAACATTGGAACAGGTTTTTGTAGAACTCACTAAAGAACAAGAGGAGGAAGATAATAGTTGTGGA
ACTTTAAACAGCACACTTTGGTGGGAACGAACACAAGAAGATAGAGTAGTATTTGAATTTGTATTGTTT
GGTCTGCTTACTGGGACTTCTTTCTTTTTCACTTAATTTAACTTTGGTTAAAAAGTTTTTTATTGGAA
TGGAATCTGGAGAACCAAGAACGCCTTGAATTTTTCTAAGCTCCTTAATTGAAATGCTGTGGTTGTGT
GTTTTGCTTTTTCTTTAAATAAAACGTATGTATAATTAAGTGAAGCTGCATGTTTGTATTGAAGTATATTG
AACTATATAGTTTGTATGTCATCTTTTTTACCATTTCAGAAACAGTGCCTTCTGAATTTGTGATTTAAAGGA
ATTGTAATAGAATAGTTTTATTTTTAAGTTATCTTTAAGTTTTATGCCATCTTCTTAAATAAGTACGTAAT
GTTCCAATCTAAATAAAAAACTAATTCATAACTAATGCATAGAAAAGATACATAAAGCAATGTGAAAGTT
TCTTGCTTCTCCTTTTTAATTTCTAAAAAAGCCACTTTGAATGGAAGTTGTCATCCGTAAGGCTGAAGT
GTAAGCACTAGGAAATCTCAATATAGAGATTTGAGGAAAGTTATATCCACTAGGTGGCAGTCAATTGATCA
TAATAAGTGAATGAGCCCTTGTCTAGTACATGATTTTAGGCTTAGGTAATTAGGTATGTGAAATTACA
TTTTCTTTAATTTAAAGTAAAATTCAGAAGGTTTTAGTTATTATAATTAAGGAAGACTGTGTGTAGAATC
TTACGTAATAGTCTGATTCTTTGACTCTGTGGCTAGAATGACAGTTATCTATGGAGGTGGTAGAATTAAG
CCATACCTTTTCTTTCATCACTCTTGGAACATATAAATTTTTTGTATCTTCTTGGCAAAGGGCACATTT
AATTTTGTCTTGAATAAAATATTTTTATTGGGTATTTGTTTTTATTGGTAAACTTTAGTGAATCTCTTCT
ATAAAATTTGTAAGTAGATCAGTGTGTAGATTTATTTAGTAACTTACCTCATTGACTTTGGAACATGGTAG
GATATGAATAAACTCTTCAAGGGTTAAATTAAGAATTGTAAGTGCAGTGCAGCTATTTCTTTTTAATAA
GAACCAGAATTTCAATTTTGGATAGAGTTAAAGGCATGGCTAATATTTTCTTAGAAATACTTCTTGTACA
ACCCATGTATTGGCTCAAGGTATAAAATAGTGTAAATAATGCTAGTTGACATTACATTTCAACCAAATGA
AAGTATTAACCTCATAAAAACAAATATAATTGAGAGTGTGATTTATTGTATTAGACAACAACAACAGCAATGA
CAGAAGGATTTGGTACTGAATTACTTTAAATAAGCAAAACCTTTTCAGTGGCATTATTCATTCTTTAATGT
AGGCAAAATTTAATGAACTTTTAGCTTTATTGTGTAATAAGACATCTGTGATTTTAGGCTCTAGCAGTGG
ATTTAAAAGTGTCTTTCTCGGTACAAAGTACGTGGCTGATATTTTCCCCATTGCTGGGGGCAGTTGCT
ATACACTTTTCTAAAGTATATATAATGTTTACATAAATACCCAGGGACCTCTTTTTTGGGATGTGCTTTT
GTAATTATGTGTAACCTTGAATACTTAAAGTTTAGTAAAAGCAACAAAATTTATATCTATAGTTTACTAAGG

CAGTCACGAAAAAGCATAGTTTTTTTTTAGAACCTGACCATCCTAAGAAAGTTATGTCATCTGAAGATAGA
GCATGACTAATGAAGAAAATTACCTGCTTTTGCACGTAGATTTGGTAACTTTCACCTTACATTTGTGAAT
GTGTAATTGGTGCAAAGTAAATTTTTTTTCTGCAAAGTAAAAGTTGAGTAGTCACAATCATGTTATTTA
TTTTGTTTCACTTAGTTACTTTGCTTTTAAATGTATATGAATACATGCTCTTGTAAACAATTTTAAAAGACA
TTCAAATTTTTTTTTTAGTTTTTATATACTCAGAATATATTTTTGGTTGTTAAATTAATTTATGTTCCCTTT
TTCACAGTAACAAAATCTGACTCAGGAGAAATATAACTTAATTTCTTAGGAAAACAAGGGTAAGTGAGCTG
GAAAGCAAAGGAGGCAAAAAGTGAATATATTTTATTTACAGTGTACAGTTCATGTTTATGAACATACTAA
TTTTAAAATGTCTTAAATTACTGATCTCAAACTTTTTTCTATGTCAGTACAGATAAAATAAATAAATA
CATATTAGGCAAAAAGCAACATCACCAACCTTATATTTCCCATTCATGGTCAAATTTTCAAAGGAAAGTAA
AAGCTGAGCTTTACTGAGTGAGTGTCTTACTGACTAATAAGGCAAGAAAAACATGATGAGTGTACTTTAC
ATCTTACTTTTGTGGGCTCTTAATTTTTTTTTCTAGTTTGTCTTTCAGTAAAGACAGTGGGTTTTCTTTAA
AATAATTTTTTCTTTTAAATTTGCACAAATATCTTAGGTGAGTATTTTGGTTTTAATCATTTAAACAT
TTTTAGAGTAATGTAATTTAACAAATATTTTAAAGTGATTATGTTTCCAGAAATGGATTCTTTGGAGAGAA
CTCGGATGACTATCAGTTTTGGCCCTGTAAGATCGTGGAGATCTGTAAGATAGATACTTATATAACTTAC
ATAAAATATATATAATATATATTACTTATATAACTTATATAACTAGCTATTTATTTTATATAACTAATAA
TATGACAAATCCTTTGCTAGTAGTACTAACAACGTTTTATAGGAGCACAATTAATTTTACTTAGGATAAG
TGTTGTTATTATTGTTTTTATTGTTGTTCTGTTAGTTACTCAAACTTCATTCTAATTGTGCCCTGAGTT
TGTTAAAATACCATACTGTATTTTTGTGTAACATGTAATAGGCATTAATTTTTGAGAAATAGAAATGTT
TATCCTTAATGTATTTTTAATTTGCTAACATGATTTTTTATTTCTTTCTGAAATAGCTTATTTCTTA
AAATGAAAGAATTTATCTCAGATGAATAATTTTTATATCAGCTATTCTTATCAGGTAAGTTAATTA
TTTTTTATTTATAATATATGTAAGCAATTCTCAATGCTGCTCTTTAAGAAAAATAAATATGATTATATTA
ATAATAAGC

Secuencia de aa

>sp|Q8WWZ7|ABCA5_HUMAN Transportador de membrana dependiente de ATP
subfamilia A miembro 5 OS=Homo sapiens GN=ABCA5 PE=2 SV=2

MSTAIREVGVWRQTRTLKKNYLIKCRTRKSSVQEILFPLFFLFWLILISMMHPNKKYEE
VPNIELNPMDFKFTLSNLILGYTPVTNITSSIMQKVSTDHLPDVIITEEYTNKEMLTSSL
SKPSNFVGVVFKDSMSYELRFFPDMIPVSSIYMDSRAGCSKSCAAQYWSGFTVLQASI
DAAIQKLTNVSLWKELESTKAVIMGETAVVEIDTFPRGVILYLVIAFSPFGYFLAIHI
VAEKEKKIKEFLKIMGLHDTAFWLSWVLLYTSLIFLMSLLMAVIATASLLFPQSSSIVIF
LLFFLYGLSSVFFALMLTPLFKKSKHVGIVEFFVTVAFGFIGLMIILIESFPKSLVWLF
PFCHCTFVIGIAQVMHLEDFNEGASFNSLTAGPYPLIITIIMLTLSIFVYVLLAVYLDQV
IPGEFGLRRSSLYFLKPSYWSKSRNYEELSEGNVNGNISFSEIIEPVSEFVKGKEAIRI
SGIQKTYRKKGENVEALRNLSFDIYEGQITALLGHSGTGKSTLMNILCGLCPPSDGFASI
YGHRVSEIDEMFEARKMIGICPQLDIHFDVLTVEENLSILASIKGI PANNI IQEVQKVLL
DLDMQTIKDNQAKKLSGGQKRKLSLGI AVLGNPKILLLDEPTAGMDPCSRHIVWNLLKYR
KANRVTVFSTHFMDIADILADRKAVISQGMLKCVGSSMFLKSKWIGYRLSMYIDKYCAT
ESLSSLVKQHIPGATLLQNDQQLVYSLPFKDMDFSGLFSALDSSHNLGVISYGVSMTT
LEDVFLKLEVEAEIDQADYSVFTQQPLEEEMDSKSFDEMEQSLILSETKAALVSTMSLW
KQQMYTIAKFHFTLTKRESKSVRSVLLLLLIFFTVQIFMFLVHHSFKNAVVPKLVDPDY
FLKPGDKPHKYKTSLLLQNSADSDISDLISFFTSQNIMVTMINDSDYVSVAPHSALNVM
HSEKDYVFAAVFNSTMVYSLPILVNIISNYLYHLNVTETIQIWSTPFFQEITDIVFKIE
LYFQAALLGIIVTAMPYFAMENAENHKIKAYTQLKLSGLLPSAYWIGQAVVDIPLFFII
LILMLGSLLAHYGLYFYTVKFLAVVFLIGYVPSVILFTYIASFTFKKILNTKEFWSFI
YSVAALACIAITEITFFMGYTIATILHYAFCIIPYPLLGLISFIKISWKNVRKNVDT
YNPWDRLSVAVISPYLQCVLWIFLLQYYEKYGRSIRKDPFFRNLSKSKNRKLEPPD
NEDEDEDVKAERLKVKELMGCQCCEEKPSIMVSNLHKEYDDKDFLLSRKVKKVATKYIS
FCVKKGEILGLLGPNAGKSTIINILVGDIEPTSGQVFLGDYSSETSEDDDSLKCMGYCP

QINPLWPD TTLQEHFEIYGAVKMSASDMKEVISRITHALDLKEHLQKTVKKLPAGIKRK
LCFALSMLGNPQITLLDEPSTGMDPKAKQHMWRAIRTAFKNRKRAAILTTHYMEEAEAVC
DRVAIMVSGQLRCIGTVQHLKSKFGKGYFLEIKLKDWIENLEVDRLQREIQYIFPNASRQ
ESFSSILAYKIPKEDVQSLSQSFFKLEEKHAFIEEYSFSQATLEQVFVELTKEQEEED
NSCGTLNSTLWWERTQEDRVVF

Secuencia de nucleótidos

>NM_019112.3 Homo sapiens Transportador de membrana dependiente de ATP
subfamilia A miembro 7 (ABCA7), mRNA

GGGCAAGCTCAGCGCACTTGGCTTAAGGGGCGGCGCGCTCCCTGCCTGCTGCTGGGCGGAGGGAAGGCGG
CAAGAGCTGCGGAGCCCTGGAAGAGCTTCCAGGAACCCCTGCGCTGTGGGATAAAGGAATGAGGTTTCAGA
AAGGGGCAGGGAGTTGCCCGCAGCCGCACCGCACGTCTTCCAGCCCGACCGTTGTCCTGACCTCTCTGTCC
CGTCCCTGCCCAGTCTCACCATGGCCTTCTGGACACAGCTGATGCTGCTGCTCTGGAAGAATTTTCATGT
ATCGCCGGAGACAGCCGGTCCAGCTCCTGGTCAATGTCTGTGGCCTCTCTTCTCTTCTTCATCCTGGT
GGCTGTTTCGCCACTCCCACCCGCCCTGGAGCACCATGAATGCCACTTCCCAAACAAGCCACTGCCATCG
GCGGGCACCGTGCCCTGGCTCCAGGGTCTCATCTGTAATGTGAACAACACCTGCTTTCGCGAGCTGACAC
CGGGCGAGGAGCCCGGGCGCCTGAGCAACTTCAACGACTCCCTGGTCTCCCGGCTGCTAGCCGATGCCCCG
CACTGTGCTGGGAGGGGCCAGTGCCACAGGACGCTGGCTGGCCTAGGGAAGCTGATCGCCACGCTGAGG
GCTGCACGCAGCACGGCCAGCCTCAACCAACCAAGCAGTCTCCACTGGAACCACCCATGCTGGATGTCTG
CGGAGCTGCTGACGTCAGTCTGCTGCGCACGGAATCCCTGGGGTTGGCACTGGGCCAAGCCCAGGAGCCCTT
GCACAGCTTGTGGAGGCCGCTGAGGACCTGGCCAGGAGCTCCTGGCGCTGCGCAGCCTGGTGGAGCTT
CGGGCACTGCTGCAGAGACCCCGAGGGACCAGCGCCCCCTGGAGTTGCTGTCAGAGGCCCTCTGCAGTG
TCAGGGGACCTAGCAGCACAGTGGGCCCTCCCTCAACTGGTACGAGGCTAGTGACCTGATGGAGCTGGT
GGGGCAGGAGCCAGAATCCGCCCTGCCAGACAGCAGCCTGAGCCCCGCCTGCTCGGAGCTGATTGGAGCC
CTGGACAGCCACCCGCTGTCCCGCCTGCTCTGGAGACGCTGAAGCCTCTGATCCTCGGGAAGCTACTCT
TTGCACCAGATAACCTTTTACCCGGAAGCTCATGGCCAGGTGAACCGGACCTTCGAGGAGCTCACCCCT
GCTGAGGGATGTCCGGGAGGTGTGGGAGATGCTGGGACCCCGGATCTTACCTTCATGAACGACAGTTCC
AATGTGGCCATGCTGCAGCGGCTCCTGCAGATGCAGGATGAAGGAAGAAGGCAGCCAGACCTGGAGGCC
GGGACCACATGGAGGCCCTGCGATCCTTTCTGGACCTGGGAGCGGTGGCTACAGCTGGCAGGACGCACA
CGCTGATGTGGGGCACCTGGTGGGCACGCTGGGCCGAGTGACGGAGTGCCTGTCTTGGACAAGCTGGAG
GCGGCACCCCTCAGAGGCAGCCCTGGTGTGCGGGGCCCTGCAACTGCTCGCGGAACATCGATTCTGGGCCG
GCGTCGTCTTCTTGGGACCTGAGGACTCTTACAGCCCCACAGAGCACCAACCCAGACCTGGGCCCCCGG
CCACGTGCGCATCAAAATCCGCATGGACATTGACGTGGTACAGGACCAATAAGATCAGGGACAGGTTT
TGGGACCCCTGGCCCAGCCGCGGACCCCTGACCGACCTGCGCTACGTGTGGGGCGGCTTCGTGTACCTGC
AAGACCTGGTGGAGCGTGCAGCCGTCCGCGTGTCTCAGCGGCGCCAACCCCGGGCCGGCCTCTACCTGCA
GCAGATGCCCTATCCGTGCTATGTGGACGACGTGTTCTGCGTGTGCTGAGCCGGTTCGCTGCCGCTCTTC
CTGACGCTGGCCTGGATCTACTCCGTGACACTGACAGTGAAGCCGTGGTGCAGGAGAAGGAGACGCGGC
TGCGGGACACCATGCGCGCCATGGGGCTCAGCCGCGCGGTGCTCTGGCTAGGCTGGTTCCTCAGCTGCCT
CGGGCCCTTCTGCTCAGCGCCGCACTGCTGGTTCCTGGTGTCAAGCTGGGAGACATCCTCCCTACAGC
CACCCGGGCGTGGTCTTCTGTTCTTGGCAGCCTTCGCGGTGGCCACGGTGACCCAGAGCTTCTGTCTCA
GCGCCTTCTTCTCCCGCGCAACCTGGCTGCGGCCTGCGGCGGCCTGGCCTACTTCTCCCTCTACCTGCC
CTACGTGCTGTGTGTGGCTTGGCGGGACCGGCTGCCCGCGGGTGGCCGCGTGGCCGCGAGCCTGCTGTCTG
CCCCTGGCCTTCGGCTTCGGCTGCGAGAGCCTGGCTCTGCTGGAGGAGCAGGGCGAGGGCGCGCAGTGGC
ACAACGTGGGCACCCGGCCTACGGCAGACGCTTTCAGCCTGGCCAGGTCTCTGGCCTTCTGCTGCTGGA
CGCGGCGCTCTACGGCCTCGCCACCTGGTACCTGGAAGCTGTGTGCCAGGCCAGTACGGGATCCCTGAA
CCATGGAATTTCTTTTCGGAGGAGCTACTGGTGCAGGACCTCGGCCCCCAAGAGTCCAGCCCTTGCC
CCACCCCGCTGGACCCAAAGGTGCTGGTAGAAGAGGCACCGCCCGGCCTGAGTCTGGCGTCTCCGTTCG

CAGCCTGGAGAAGCGCTTTCCTGGAAGCCCCGAGCCAGCCCTGCGGGGGCTCAGCCTGGACTTCTACCAG
GGCCACATCACCGCCTTTCCTGGGCCACAACGGGGCCGGCAAGACCACCACCCTGTCCATCTTGAGTGGCC
TCTTCCCACCCAGTGGTGGCTCTGCCTTCATCCTGGGCCACGACGTCCGCTCCAGCATGGCCGCCATCCG
GCCCCACCTGGGCGTCTGTCTCAGTACAACGTGCTGTTTGACATGCTGACCGTGGACGAGCACGTCTGG
TTCTATGGGCGGCTGAAGGGTCTGAGTGCCGCTGTAGTGGGCCCCGAGCAGGACCCTGTCTGCAGGATG
TGGGGCTGGTCTCCAAGCAGAGTGTGCAGACTCGCCACCTCTCTGGTGGGATGCAACGGAAGCTGTCCGT
GGCCATTGCCTTTTGTGGGCGGCTCCCAAGTTGTTATCCTGGACGAGCCTACGGCTGGCGTGGATCCTGCT
TCCC GCCCGGTATTTGGGAGCTGCTGCTCAAATACCGAGAAGGTCGCACGCTGATCCTCTCCACCCACC
ACCTGGATGAGGCAGAGCTGCTGGGAGACCCTGTGGCCGTGGTGGCAGGTGGCCGCTTGTGCTGCTGTGG
CTCCCCACTCTTCTGCGCCGTACCTGGGCTCCGGCTACTACCTGACGCTGGTGAAGGCCCGCCTGCC
CTGACCACCAATGAGAAGGCTGACACTGACATGGAGGGCAGTGTGGACACCAGGCAGGAAAAGAAGAATG
GCAGCCAGGGCAGCAGAGTCCGCACTCCTCAGCTGCTGGCCCTGGTACAGCACTGGGTGCCCGGGGCACG
GCTGGTGGAGGAGCTGCCACACGAGCTGGTGTGGTGTGCCCTACACGGGTGCCCATGACGGCAGCTTC
GCCACACTCTTCCGAGAGCTAGACACGCGGCTGGCGGAGCTGAGGCTCACTGGCTACGGGATCTCCGACA
CCAGCCTCGAGGAGATCTTCCGTAAGGTGGTGGAGGAGTGTGCTGCGGACACAGATATGGAGGATGGCAG
CTGCGGGCAGCACCTATGCACAGGCATTGCTGGCCTAGACGTAACCCCTACGGCTCAAGATGCCGCCACAG
GAGACAGCGCTGGAGAACGGGAACCAGCTGGGTGAGCCCGAGAGACTGACCAGGGCTCTGGGCCAGACG
CCGTGGGCCGGGTACAGGGCTGGGCACTGACCCGCCAGCAGCTCCAGGCCCTGCTTCTCAAGCGCTTCT
GCTTGGCCGCCGAGCCGCCGCGGCTGTTGCGCCAGATCGTGTGCTGCCCTCTTGTGGGCTGGCC
CTCGTGTTCAGCCTCATCGTGCCTCCTTTCGGGCACTACCCGGCTCTGCGGCTCAGTCCCACCATGTACG
GTGCTCAGGTGTCTTCTTTCAGTGAGGACGCCCCAGGGGACCCTGGACGTGCCCGGCTGCTCGAGGCGCT
GCTGCAGGAGGCAGGACTGGAGGAGCCCCAGTGCAGCATAGCTCCCACAGGTTCTCGGCACCAGAAGTT
CCTGCTGAAGTGGCCAAGGTCTTGGCCAGTGGCAACTGGACCCAGAGTCTCCATCCCCAGCCTGCCAGT
GTAGCCGGCCCGGTGCCCGGCGCTGCTGCCCGACTGCCCGGCTGCAGCTGGTGGTCCCCCTCCGCCCA
GGCAGTGACCGGCTCTGGGAAGTGGTTCAGAACCCTGACAGGCCGGAACCTGTCTGACTTCTGGTCAAG
ACCTACCCGCGCCTGGTGCGCCAGGGCCTGAAGACTAAGAAGTGGTGAATGAGGTGAGATACGGAGGCT
TCTCGCTGGGGGGCCGAGACCCAGGCCTGCCCTCGGGCCAAGAGTTGGGCGCTCAGTGGAGGAGTTGTG
GGCGCTGCTGAGTCCCCTGCCTGGCGGGGCCCTCGACCGTGTCTGAAAAACCTCACAGCCTGGGCTCAC
AGCCTGGATGCTCAGGACAGTCTCAAGATCTGGTTCACAACAAAGGCTGGCACTCCATGGTGGCCTTTG
TCAACCGAGCCAGCAACGCAATCCTCCGTGCTCACCTGCCCCAGGCCCGGCCGCCACGCCACAGCAT
CACCACACTCAACCACCCCTTGAACCTCACCAAGGAGCAGCTGTCTGAGGGTGCATGATGGCCTCCTCG
GTGGACGTCTCGTCTCCATCTGTGTGGTCTTTGCCATGTCTTTGTCCCAGGCTTCACTCTTGTCC
TCATTGAGGAGCGAGTCAACCGAGCCAAGCACCTGCAGCTCATGGGGGGCCTGTCCCCACCCTCTACTG
GCTTGGCAACTTCTCTGGGACATGTGTAACACTTGGTGCCAGCATGCATCGTGGTGTCTCATCTTCTG
GCCTTCCAGCAGAGGGCATAATGTGGCCCCGCAACCTGCCTGCTCTCCTGCTGTTGCTACTACTGTATG
GCTGGTTCGATCACACCGCTCATGTACCCAGCCTCCTTCTTCTTCCGTGCCAGCACAGCCTATGTGGT
GCTCACCTGCATAAACCTCTTTATGGCATCAATGGAAGCATGGCCACCTTTGTGCTTGAGCTCTTCTCT
GATCAGAAGCTGCAGGAGGTGAGCCGGATCTTGAACAGGCTTCCCTTATCTTCCCCACTTCTGCTTGG
GCCGGGGGCTCATTGACATGGTGCAGAACAGGCCATGGCTGATGCCTTTGAGCGCTTGGGAGACAGGCA
GTTCCAGTCAACCCCTGCGCTGGGAGGTGGTCCGCAAGAACCTCTTGGCCATGGTGATACAGGGGGCCCTC
TTCTTCTCTTCCACTACTGCTGCAGCACCGAAGCCAACCTTCCGACAGCCCAGGGTGAGGTCTCTGC
CACTCCTGGGAGAGGAGGACGAGGATGTAGCCCGTGAACGGGAGCGGGTGGTCCAAGGAGCCACCCAGGG
GGATGTGTTGGTGTGAGGAACTTGACCAAGGTATAACCGTGGGCAGAGGATGCCAGCTGTTGACCGCTTG
TGCCTGGGGATTCCCCCTGGTGTGAGTGTTTTGGGCTGCTGGGTGTGAATGGAGCAGGGAAGACGTCCACGT
TTCGATGGTGACGGGGGACACATGGCCAGCAGGGGCGAGGCTGTGCTGGCAGGCCACAGCGTGGCCCCG
GGAACCCAGTGTGCGCACCTCAGCATGGGATACTGCCCTCAATCCGATGCCATCTTTGAGCTGCTGACG
GGCCGCGAGCACCTGGAGCTGCTTGC GCGCCTGCGCGGTGTCCCGGAGGCCAGGTTGCCAGACCGCTG
GCTCGGGCCTGGCGCGTCTGGGACTCTCATGGTACGCAGACCGGCCCTGCAGGCACCTACAGCGGAGGGAA
CAAACGCAAGCTGGCGACGGCCCTGGCGCTGGTGGGGACCCAGCCGTGGTGTCTTGGACGAGCCGACC
ACAGGCATGGACCCAGCGCGCGGCGCTTCCCTTTGGAACAGCCTTTTGGCCGTGGTGC GGGAGGGCCGTT
CAGTGATGCTCACCTCCCATAGCATGGAGGAGTGTGAAGCGCTCTGCTCGCGCTGGCCATCATGGTGAA

TGGGCGGTTCCGCTGCCTGGGCAGCCCGCAACATCTCAAGGGCAGATTCGCGGGCGGGTCACACACTGACC
CTGCGGGTGCCTCCGCAAGGTCCCAGCCGGCAGCGGCCTTCGTGGCGGCCGAGTTCCTGGGGCGGAGC
TGCGCGAGGCACATGGAGGCCGCTGCGCTTCCAGCTGCCGCCGGGAGGGCGCTGCGCCCTGGCGCGCGT
CTTTGGAGAGCTGGCGGTGCACGGCGCAGAGCACGGCGTGGAGGACTTTTCCGTGAGCCAGACGATGCTG
GAGGAGGTATTCTTGTACTTCTCCAAGGACCAGGGGAAGGACGAGGACACCGAAGAGCAGAAGGAGGCAG
GAGTGGGAGTGGACCCCGCGCCAGGCCTGCAGCACCCCAAACCGCTCAGCCAGTTCCTCGATGACCCTAG
CACTGCCGAGACTGTGCTCTGAGCCTCCCTCCCTGCGGGGCCGCGGGGAGGCCCTGGGAATGGCAAGGG
CAAGGTAGAGTGCCTAGGAGCCCTGGACTCAGGCTGGCAGAGGGGCTGGTGCCTGGAGAAAATAAAGAG
AAGGCTGGAGAGAAGCCGTGGTGGTGAIAAAAAAAAAAAAAAAAAA

Secuencia de aa

>sp|Q8IZY2|ABCA7_HUMAN Transportador de membrana dependiente de ATP
subfamilia A miembro 7 OS=Homo sapiens GN=ABCA7 PE=1 SV=3

MAFWTQLMLLLWKNFMYRRRQPVQLLVELLWPLFLFFILVAVRHSHPPLEHHECHFPNKP
LPSAGTVPWLQGLICNVNNTCFPQLTPGEEPGRLSNFNDSLVSRLADARTVLGGASAH
TLAGLGKLIATLRAARSTAQPQPTKQSPLEPPMLDVAELLTSLLRTESLGLALGQAQEP
HSLLEAAEDLAQELLALRSLVELRALLQRPRGTSGPLELLSEALCSVRGPSSTVGP
SLNWYEASDLMELVQEPESALPDSSLPACSELIGALDSHPLSRLLRRLKPLILGKLLF
APDTPFTRKLMQVNRTEELTLRDRVREVMELGPRIFFFMNDSNVAMLQRLQLMQDE
GRRQPRPGGRDHMEALRSFLDPGSGGYSWQDAHADVGHVLTGRVTECLSLDKLEA
APSEAA LVSRALQLLAEHRFWAGVVFVLPEDSSDPTHEPTDLGPGHVRIKIRMDI
DIVVTRTNKIRDRFWDPGPAADPLTDLRYVWGGFVYLQDLVERAAVRVLSGANPRAG
LYLQMPYPCYVDDVFLRVLSRSLPLFLTAWIYSVTLTKAVVREKETRLRDTMRAMGL
SRAVLWLGWFLSCLGPFLLSAALLVVLKLGDI LYPYSHPGVVFLLAAFAVATVTQSF
LLSAFFSRANLAAACGLAYFSLYLPYVLCVAGRDRLPAGGRVAASLLSPVAFGFGCE
SLALLEEQGEGAQWHNVGTRPTADVFLSAGLLLLDAALYGLATWYLEAVCPGQYGI
PEPWNFPFRRSYWCGRPPKSPAPCPTPLDPKVLVEEAPPGLSPGVSVRSLEKRFPGSP
QPALRGLSLDFYQGHITAF LGHNGAGKTTTTLSILSGLFPPSGGSFILGH
DVRSSMAAIRPHLGVCQYNVLFDMLTVDEHVWFYGRKGLSAAVVGPEQDRLLQD
VGLVSKQSVQTRHLSGGMQRKL SVAI AFVGGSQV VILDEPTAGVDPASRRGI
WELLLKYREGRTLILSTHHLDEAELLGDRVAVVAGGRLCCCGSPLFLRRHLGSG
YYLTLVKARLPLTTNEKADTDMEGSVDTROEKNGSQGSRVGTPLLALVQHWV
PGARLVEELPHELVLVLPYTGADG SFATL FRELDTRLAELRLTGYGISDTSLE
EIFLKVVEECAADTDMEDGSCGQHLCTGIAGLDVTLRLKMPPEETALEN
GEPAGSAPETDQGGSPDAVGRVQGWALTRQQLQALLLKRFL LARRSRGLFAQIV
LPALFVGLALVFSLIVPPFGHYPALRLSPTMYGAQVSFFSEDAPGDPGRARLLE
ALLQEAGLEPPVQHSSHRFSAPEVPAEVAKVLASGNWTPESPS PACQCSR
PGARRLLPDCPAAAGGPPPPQAVTGSGEVVQNL TGRNLSDFLVKTYPR
LVRQGLKTKKWVNEVRYGGFSLGGRDPGLPSGQELGRSVEELWALLSPL
PGALDRVLKLNLTAWAHS LDAQDSLKIWFNNGWHSMAVFN RASNAI
LRAHLP PGPARHAHSITTLNHPLNLTKEQLSE GALMASSVDVLVSI
CVVFAMSFVPASF TLVLIEE RVTRAKHLQLMGGLSPTLYWLG
NFWDMCNLYLPACIVVLI FLAFQQRAYVAPANLPALL LLLLLY
GWSITPLMYPASFFFVSPSTAYVVLTCINLFIGINGSMATFVLE
LFSQKLQEVSRILKQVFLIFPHFCLGRGLIDMVRNQAMADAFERL
GDRQFQSPLRWEVVGKNLLAMVIQGPLFLLFTLLLQHR
SQLLPQPRVRSPLPLLEEDEDVARERERVQGATQGDV
LVRNLTKVYRQRM PAVDRCLGIPPEGCFLLGVN
GAGKTSFRMVTGDTLASRGEAVLAGHSVAR E
PSAAHLSMGYCPQSDAIFELLTGREHLELLARL
RGVPEAQVAQTAGSGLARLGLSWYAD RPAGTY
SGGNKRKLATALALVGDPAVVFLDEPTTGMDPS
ARRFLWNSLLAVVREGRSVM L TSHSME
ECEALCSRLAIMVNGRFRCLGSPQHLKGRFA
AGHTTLTRVPAARSQPAAAFVAA EFPGAEL
REAHGGR LRFQLPPGGRCALARVFGELAVH
GAEHGVEDFSVSQTMLEEVFLYF SKDQ
GKDEDTEEQKEAGVGDPA PGLQHPKRVSQ
FLDDPSTAETVL

Secuencia de Nucleótidos

>NM_000392.4| Transportador de membrana dependiente de ATP subfamilia C miembro 2 (ABCC2), mRNA

TACTTTGGGAAGTGGTGGAGTCTCCCTGTCCCTAGGGCTTTTTAGTCACATGTCCATCCACTGTTTCAATG
TAACATGCATCTAGGCAAGGTTAACGATTAATGGTTGGGATGAAAGGTCATCCTTTACGGAGAACATCA
GAATGGTAGATAAATCCTGTTCCACTTTCTTTGATGAAACAAGTAAAGAAGAAACAACACAATCATATTA
ATAGAAGAGTCTTCGTTCCAGACGCAGTCCAGGAATCATGCTGGAGAAGTTCTGCAACTCTACTTTTTGG
AATTCCTCATTCCCTGGACAGTCCGGAGGCAGACCTGCCACTTTGTTTTGAGCAAACCTGTTCTGGTGTGGA
TTCCCTTGGGCTTCCTATGGCTCCTGGCCCCCTGGCAGCTTCTCCACGTGTATAAATCCAGGACCAAGAG
ATCCTCTACCACCAAACCTCTATCTTGCTAAGCAGGTATTCGTTGGTTTTCTTCTTATTCTAGCAGCCATA
GAGCTGGCCCTTGTACTCACAGAAGACTCTGGACAAGCCACAGTCCCTGCTGTTTCGATATAACCAATCCAA
GCCTCTACCTAGGCACATGGCTCCTGGTTTTGCTGATCCAATACAGCAGACAATGGTGTGTACAGAAAA
CTCCTGGTTCCCTGTCCCTATTCTGGATTCTCTCGATACTCTGTGGCACTTTCCAATTCAGACTCTGATC
CGGACACTCTTACAGGGTGACAATCTAATCTAGCCTACTCCTGCCTGTTCTTCATCTCCTACGGATTCC
AGATCCTGATCCTGATCTTTTCAGCATTTTCAGAAAAATAATGAGTCATCAAATAATCCATCATCCATGAC
TTCATCTCCTGAGTAGCATTTACCTACAGCTGGTATGACAGCATCATTTCTGAAAGGCTACAAGCGTCTCTG
ACACTCGAGGATGTCTGGGAAGTTGATGAAGAGATGAAAACCAAGACATTAGTGAGCAAGTTTGAAACGC
ACATGAAGAGAGAGCTGCAGAAAGCCAGGCGGGCACTCCAGAGACGGCAGGAGAAGAGCTCCCAGCAGAA
CTCTGGAGCCAGGCTGCCTGGCTTGAACAAGAATCAGAGTCAAAGCCAAGATGCCCTTGTCTGGAAGAT
GTTGAAAAGAAAAAAGAAGTCTGGGACCAAAAAAGATGTTCCAAAATCCTGGTTGATGAAGGCTCTGT
TCAAAACTTTCTACATGGTGTCTCTGAAATCATTCCTACTGAAGCTAGTGAATGACATCTTCACGTTTGT
GAGTCTCAGCTGCTGAAATGCTGATCTCCTTTGCAAGTGACCGTGACACATATTTGTGGATTGGATAT
CTCTGTGCAATCCTCTTATTCACTGCGGCTCTCATTCAGTCTTTCTGCCTTCAGTGTTATTTCCAAGTGT
GCTTCAAGCTGGGTGTAAGAGTACGGACAGCTATCATGGCTTCTGTATATAAGAAGGCATTGACCCTATC
CAACTTGGCCAGGAAGGAGTACACCGTTGGAGAAACAGTGAACCTGATGTCTGTGGATGCCCAGAAGCTC
ATGGATGTGACCAACTTCATGCACATGCTGTGGTCAAGTGTCTACAGATTGTCTTATCTATCTTCTTCC
TATGGAGAGAGTTGGGACCCCTCAGTCTTAGCAGGTGTTGGGGTGATGGTGTGTAATCCCAATTAATGC
GATACTGTCCACCAAGAGTAAGACCATTTCAGGTCAAAAATATGAAGAATAAAGACAAACGTTTAAAGATC
ATGAATGAGATTCTTAGTGGAATCAAGATCCTGAAATATTTTGCCTGGGAACCTTCATTCAGAGACCAAG
TACAAAACCTCCGGAAGAAAGAGCTCAAGAACCTGCTGGCCTTTAGTCAACTACAGTGTGTAGTAATATT
CGTCTTCCAGTTAACTCCAGTCCCTGGTATCTGTGGTACATTTTCTGTTTATGTCTTGGTGGATAGCAAC
AATATTTTGGATGCACAAAAGGCCTTCACCTCCATTACCCTCTTCAATATCCTGCGCTTTCCCTGAGCA
TGCTTCCCATGATGATCTCCTCCATGCTCCAGGCCAGTGTTCACACAGAGCGGCTAGAGAAGTACTTGGG
AGGGATGACTTGGACACATCTGCCATTCGACATGCAATTTTGACAAAGCCATGCAGTTTCTGAG
GCCTCCTTTACCTGGGAACATGATTTCGGAAGCCACAGTCCGAGATGTGAACCTGGACATTATGGCAGGCC
AATTTGTGGCTGTGATAGGCCCTGTGCGCTCTGGGAAATCCTCCTTGATATCAGCCATGCTGGGAGAAAT
GGAAATGTCCACGGGCACATCACCATCAAGGGCACCCTGCCTATGTCCACAGCAGTCTGGATTTCAG
AATGGCACCATAAAGGACAACATCCTTTTTGGAACAGAGTTAATGAAAAGAGGTACCAGCAAGTACTGG
AGGCCTGTGCTCTCCTCCCAGACTTGGAAATGCTGCCTGGAGGAGATTTGGCTGAGATTGGAGAGAAGGG
TATAAATCTTAGTGGGGGTGAGAAGCAGCGGATCAGCCTGGCCAGAGCTACCTACCAAAATTTAGACATC
TATCTTCTAGATGACCCCTGTCTGCAGTGGATGCTCATGTAGGAAAACATATTTTTAATAAGGTCTTGG
GCCCCAATGGCCTGTTGAAAGGCAAGACTCGACTCTTGGTTACACATAGCATGCACTTTCTTCTCAAGT
GGATGAGATTGTAGTTCTGGGGAATGGAACAATTGTAGAGAAAGGATCCTACAGTGTCTCCTGGCCAAA
AAAGGAGAGTTTGTGAAGAATCTGAAGACATTTCTAAGACATACAGGCCCTGAAGAGGAAGCCACAGTCC
ATGATGGCAGTGAAGAAGAAGACGATGACTATGGGCTGATATCCAGTGTGGAAGAGATCCCCGAAGATGC
AGCCTCCATAACCATGAGAAGAGAGAACAGCTTTTCGTCGAACACTTAGCCGCAGTTCTAGGTCCAATGGC
AGGCATCTGAAGTCCCTGAGAACTCCTTGAAACTCGGAATGTGAATAGCCTGAAGGAAGACGAAGAAC
TAGTGAAAGGACAAAACTAATTAAGAAGGAATTCATAGAACTGGAAAGGTGAAGTTCTCCATCTACCT
GGAGTACCTACAAGCAATAGGATTGTTTTCGATATCTTTCATCATCCTTGCCTTGTGATGAATCTGTG
GCTTTTATTGGATCCAACCTCTGGCTCAGTGTCTGGACCAGTACTCTAAAATCTTCAATAGCACCAGCT
ATCCAGCATCTCAGAGGGACATGAGAGTTGGAGTCTACGGAGCTCTGGGATTAGCCCAAGGTATATTTGT
GTTTCATAGCACATTTCTGGAGTGCCTTTGGTTTTCGTCCATGCATCAAATATCTTGCACAAGCAACTGCTG
AACAAATATCCTTCGAGCACCTATGAGATTTTTTGACACAACACCCACAGGCCGGATTGTGAACAGGTTTG
CCGGCGATATTTCCACAGTGGATGACACCCTGCCTCAGTCTTGCAGCTGGATTACATGCTTCTGGG

GATAATCAGCACCCCTTGTTCATGATCTGCATGGCCACTCCTGTCTTCACCATCATCGTCATTCCTCTTGGC
ATTATTTTATGTATCTGTTTCAGATGTTTTATGTGTCTACCTCCCGCCAGCTGAGGCGTCTGGACTCTGTCA
CCAGGTCCCAATCTACTCTCAGCGAGACCGTATCAGGTTTGCCAGTTATCCGTGCCTTTGAGCA
CCAGCAGCGATTTCTGAAACACAATGAGGTGAGGATTGACACCAACCAGAAATGTGTCTTTTCTGGATC
ACCTCCAACAGGTGGCTTGAATTCGCCTGGAGCTGGTTGGGAACCTGACTGTCTTCTTTTTCAGCCTTGA
TGATGGTTATTTATAGAGATACCCTAAGTGGGGACACTGTTGGCTTTGTTCTGTCCAATGCACTCAATAT
CACACAAACCCTGAACTGGCTGGTGGAGGATGACATCAGAAATAGAGACCAACATTGTGGCTGTTGAGCGA
ATAACTGAGTACACAAAAGTGGAAAATGAGGCACCCCTGGGTGACTGATAAGAGGCCCTCCGCCAGATTGGC
CCAGCAAAGGCAAGATCCAGTTAACAACCTACCAAGTGCAGTACCGACCTGAGCTGGATCTGGTCCTCAG
AGGGATCACTTGTGACATCGGTAGCATGGAGAAGATTGGTGTGGTGGGCAGGACAGGAGCTGGAAAGTCA
TCCCTCACAAACTGCCTCTTCAAGATCTTAGAGGCTGCCGGTGGTGCAGATTATCATTGATGGAGTAGATA
TTGCTTCCATTGGGCTCCACGACCTCCGAGAGAAGCTGACCATCATCCCCAGGACCCCATCCTGTTCTC
TGGAAGCCTGAGGATGAATCTCGACCCCTTCAACAACCTACTCAGATGAGGAGATTTGGAAGGCCCTGGAG
CTGGCTCACCTCAAGTCTTTTGTGGCCAGCCTGCAACTTGGGTTATCCCACGAAGTGACAGAGGCTGGTG
GCAACCTGAGCATAGGCCAGAGGCAGCTGCTGTGCCTGGGCAGGGCTCTGCTTCGGAAATCCAAGATCCT
GGTCTGGATGAGGCCACTGCTGCGGTGGATCTAGAGACAGACAACCTCATTCAGACGACCATCCAAAAC
GAGTTCGCCACTGCACAGTGATCACCATCGCCACAGGCTGCACACCATCATGGACAGTGACAAGGTAA
TGGTCTTAGACAACGGGAAGATTATAGAGTGCAGCAGCCCTGAAGAACTGCTACAAATCCCTGGACCCTT
TTACTTTTATGGCTAAGGAAGCTGGCATTGAGAATGTGAACAGCACAAAATTTCTAGCAGAAGGCCCATGG
GTTAGAAAAGGACTATAAGAATAATTTCTTATTTAATTTTTATTTTTTATAAAAATACAGAATACATACAAA
AGTGTGTATAAAAATGTACGTTTTTAAAAAAGGATAAGTGAACACCCATGAACCTACTACCCAGGTTAAGAA
AATAAATGTCACCAGGTACTTGAGAAACCCCTCGATTGTCTACCTCGATCGTACTTCCCTTGCTACCCACC
CCTCCCAGGGACAACCCTGTCTGAATTTACGATAATTTATTCCTTTGCCTTTTCAATTTCTGTTTTATCA
CCTTTGTATGTATCTTTAAACAACATATACCCTTTTTTACTTATGTAATGGACTGACTCATACTGCATA
CATCTTCTATGACTTGATTCTTTTGTTCATATTTATCTGAGATTATCCATGGTGGATGCAAATAGGTG
CATTATTTTTTTTACTGCTCTGTAGTCTGGCATTGTATGAATACAGCACAAATGTATCAGTTTTAATATT
GGGGATCATTAGCATTATTTCTCAGTTTTTAAAAAATTATAAGCAGTACTACTATGG

Secuencia de aa

>sp|Q92887|MRP2_HUMAN Transportador aniónico orgánico multiespecífico
canalicular 1 OS=Homo sapiens GN=ABCC2 PE=1 SV=3

MLEKFCNSTFWNSSFLDSPAEDLPLCFEQTVLVWIPLGYLWLLAPWQLLHVYKSRTKRSS
TTKLYLAKQVFGVFLILAAIEALVLTEDSGQATVPAVRYTNPSLYLGTWLLVLLIQS
RQWCVQKNSWFLSLFWILSILCGTFQFQTLIRTLQGDNSNLAYSCLFFISYGFQILILI
FSAFSENNESSNPNSSIASFLSSITYSWYDSIILKGYKRPLTLEDVWEVDEEMKTKTLVS
KFETHMKRELQKARRALQRRQEKSSQQNSGARLPGLNKNQSQSDALVLEDVEKKKSG
TKKDVPKSWLMKALFKTFYMLLKSFLKLVNDIFTFVSPQLLKLISFASDRDYLWIG
YLCAILLFTAALIQSFCLQCYFQLCFKLGKVRTAIMASVYKALTLSNLRKEYTVGET
VNLMSVDAQKLMVDVTFMHMLWSSVLQIVLSIFFLWRELGPSVLAGVGMVLVIPINAIL
STKSKTIQVKNMKNKDKRLKIMNEILSGIKILKYFAWEPFRDQVQNLRRKELKNLLAFS
QLQCVMIVFVQLTPVLVSVVTFVSVYLVDSNNILDAQKFTSITLFNILRFPLSMLPMMI
SSMLQASVSTERLEKYLGGDDLDTSAIRHDCNFDKAMQFSEASFTWEHDSEATVRDVNLD
IMAGQLVAVIGPVGSGKSSLI SAMLGEMENVHGHITIKGTTAYVPQQSWIQNGTIKDNIL
FGTEFNKRYQQVLEACALLPDLEMLPGGDIAEIGEKGINLSGGQKQRI SLARATYQNL
IYLLDDPLSAVDAHVGKHI FNKVLGPNGLLKGKTRLLVTHSMHFLPQVDEIVVLGNGTIV
EKGSYSALLAKKGEFAKNLKTFLRHTGPEEEATVHDGSEEEEDDDYGLISSVEEIPEDAAS
ITMRRENSFRRTLRSRNRNHLKSLRNSLKRNVNSLKEDEELVKGQKLIKKEFIETG
KVKFSIYLEYLQAIGLFSIFFIILAFVMNSVAFIGSNLWLSAWTSDSKI FNSTDYPASQR
DMRVGVYALGLAQGIFVFI AHFWSAFGFVHASNILHKQLLNNILRAPMRFFDTPGRI
VNRFAGDISTVDDTLPQSLRSWITCFLGIISTLVMICMATPVFTIIVIPLGIIYVSVQMF
YVSTRQLRRLDSVTRSPIYSHFSETVSGLPVIRAFEHQQRFLKHNEVRIDTNQKCVFSW

ITSNRWLAIRLELVGNLTVFFSALMMVIYRDTLSGDTVGFVLSNALNITQTLNWLVRMTS
EIETNIVAVERITEYTKVENEAPWVTDKRPPDPWPSKGKIQFNQYRVRPELDLVLVRLGI
TCDIGSMEKIGVVGRTGAGKSSLTNCLFRILEAAGGQIIIDGVDIASIGLHDLREKLTII
PQDPILFSGSLRMNLDPFNNYSDEEIIWKALELAHLKSFVASLQLGLSHEVTEAGGNLSIG
QRQLLCLGRALLRKSILVLDEATAAVDLETDNLIQTTIQNEFAHCTVITIAHRLHTIMD
SDKVMVLDNGKIIIECGSPEELLQIPGPFYFMAKEAGIENVNSTKF

Secuencia de Nucleótidos

>NM_003786.3 Homo sapiens Transportador de membrana dependiente de ATP subfamilia C miembro 3 (ABCC3), variante de la transcripción 1, mRNA

GCGGAGGCGGCTCCGGCGCCCGCTCTGCCCGCCGCTGGGTCCGACCGCGCTCGCCTTCCTTGACGCCGCG
CCTCGGCCCCATGGACGCCCTGTGCGGTTCGGGGAGCTCGGCTCCAAGTCTGGGACTCCAACCTGTCT
GTGCACACAGAAAACCCGGACCTCACTCCCTGCTTCCAGAACTCCCTGCTGGCCTGGGTGCCCTGCATCT
ACCTGTGGGTGCGCCCTGCCCTGCTACTTGCTCTACCTGCGGCACCATTTGTCGTGGCTACATCATCTCTC
CCACCTGTCCAAGCTCAAGATGGTCTGGGTGCTGCTGTGGTGCCTCTCTGGGCGGACCTTTTTTAC
TCCTTCCATGGCCTGGTCCATGGCCGGGCCCCCTGCCCTGTTTTCTTTGTCAACCCCTTGGTGGTGGGG
TCACCATGCTGCTGGCCACCTGCTGATACAGTATGAGCGGCTGCAGGGCGTACAGTCTTCGGGGGTCTC
CATTATCTTCTGGTTCCTGTGTGTGGTCTGCGCCATCGTCCCATTCCGCTCCAAGATCCTTTTAGCCAAG
GCAGAGGGTGAGATCTCAGACCCCTTCCGCTTACCACCTTCTACATCCACTTTGCCCTGGTACTCTCTG
CCCTCATCTTGGCCTGCTTACAGGGAGAAACCTCCATTTTTCTCCGCAAAGAATGTCGACCCCTAACCCCTA
CCCTGAGACCAGCGCTGGCTTTCTCTCCCGCCTGTTTTCTGGTGGTTCACAAAGATGGCCATCTATGGC
TACCGGCATCCCCGGAGGAGAAGGACCTCTGGTCCCTAAAGGAAGAGGACAGATCCCAGATGGTGGTGC
AGCAGCTGCTGGAGGCATGGAGGAAGCAGGAAAAGCAGACGGCAGCACACAAGGCTTACAGCAGCACCTGG
GAAAAATGCTCCGGCAGGACGAGGTGCTGCTGGTGGTGGCCGGCCAGGCCCGGAAGCCCTCCTTCTG
AAGCCCTGCTGGCCACTTCCGGCTCCAGCTTCCATCAGTGCCTGCTTCAAGCTTATCCAGGACCTGC
TCTCCTTTCATCAATCCACAGCTGCTCAGCATCCTGATCAGGTTTATCTCCAACCCCATGGCCCCCTCTG
GTGGGGCTTCCTGGTGGCTGGGCTGATGTTCTGTGCTCCATGATGCAGTCGCTGATCTTACAACACTAT
TACCACTACATCTTTGTGACTGGGGTGAAGTTTTCGACTGGGATCATGGGTGTCATCTACAGGAAGGCTC
TGTTTATACCAACTCAGTCAAACGTGCGTCCACTGTGGGGGAAATTTGTCAACCTCATGTCAGTGGATGC
CCAGCGCTTCATGGACCTTGCCCCCTTCTCAATCTGCTGTGGTTCAGCACCCCTGCAGATCATCTGGCG
ATCTACTTCTCTGGCAGAACCTAGGTCCCTCTGTCTGGCTGGAGTCGCTTTCATGGTCTTGTGATTC
CACTCAACGGAGCTGTGGCCGTGAAGATGCGCGCCTTCCAGGTAAGCAAATGAAATTTGAAGGACTCGCG
CATCAAGCTGATGAGTGAGATCCTGAACGGCATCAAGGTGCTGAAGCTGTACGCCTGGGAGCCCAGCTTC
CTGAAGCAGGTGGAGGGCATCAGGCAGGGTGAAGTCCAGCTGCTGCGCACGGCGGCTACCTCCACACCA
CAACCACCTTACCTGGATGTGCAGCCCCCTTCTGGTGACCTGATCACCTCTGGGTGTACGTGTACGT
GGACCCAAACAATGTGCTGGACGCCGAGAAGGCCCTTTGTGCTGTGTCTTGTTTAATATCTTAAGACTT
CCCCTCAACATGCTGCCCCAGTTAATCAGCAACCTGACTCAGGCCAGTGTGTCTCTGAAACGGATCCAGC
AATTCCTGAGCCAAGAGGAACCTGACCCCCAGAGTGTGGAAAGAAAGACCATCTCCCCAGGCTATGCCAT
CACCATACACAGTGGCACCTTACCTGGGCCAGGACCTGCCCCCACTCTGCACAGCCTAGACATCCAG
GTCCCGAAAGGGGCACTGGTGGCCGTGGTGGGGCCTGTGGGCTGTGGGAAGTCTCCCTGGTGTCTGCC
TGCTGGGAGAGATGGAGAAGCTAGAAGGCAAAGTGCACATGAAGGGCTCCGTGGCCTATGTGCCCCAGCA
GGCATGGATCCAGAACTGCACCTTTCAGGAAAACGTGCTTTTCGGCAAAGCCCTGAACCCCAAGCGCTAC
CAGCAGACTCTGGAGGCCCTGTGCTTCTGACTGACCTGGAGATGCTGCCTGGTGGGGATCAGACAGAGA
TTGGAGAGAAGGGCATTAACCTGTCTGGGGCCAGCGGCAGCGGGTCACTGTGGCTCGAGCTGTTTACAG
TGATGCCGATATTTCTTGTGGATGACCCACTGTCCGCGGTGGACTCTCATGTGGCCAAGCACATCTTT
GACCACGTCTCGGGCCAGAAGGCGTGTGGCAGGCAAGACGCGAGTGTGGTGACGCACGGCATTAGCT
TCCTGCCCCAGACAGACTTTCATCATTTGTGCTAGCTGATGGACAGGTGTCTGAGATGGGCCCCGTACCCAGC
CCTGCTGCAGCGCAACGGCTCCTTTGCCAACTTTCTCTGCAACTATGCCCCCGATGAGGACCAAGGGCAC
CTGGAGGACAGCTGGACCGCTTGGAAAGGTGCAGAGGATAAGGAGGCACTGCTGATTTGAAGACACACTCA
GCAACCACACGGATCTGACAGACAATGATCCAGTCACCTATGTGGTCCAGAAGCAGTTTATGAGACAGCT
GAGTGCCCTGTCTCAGATGGGGAGGGACAGGGTCCGGCTGTACCCCGAGGCACCTGGGTCCATCAGAG
AAGGTGCAGGTGACAGAGGCGAAGGCAGATGGGGCACTGACCCAGGAGGAGAAAGCAGCCATTGGCACTG

TGGAGCTCAGTGTGTTCTGGGATTATGCCAAGGCCGTGGGGCTCTGTACCACGCTGGCCATCTGTCTCCT
GTATGTGGGTCAAAGTGC GGCTGCCATTGGAGCCAATGTGTGGCTCAGTGCCTGGACAAATGATGCCATG
GCAGACAGTAGACAGAACAACACTTCCCTGAGGCTGGGCGTCTATGCTGCTTTAGGAATCTGCAAGGGT
TCTTGGTGATGCTGGCAGCCATGGCCATGGCAGCGGGTGGCATCCAGGCTGCCCCTGTGTTGCACCAGGC
ACTGCTGCACAACAAGATACGCTCGCCACAGTCTTCTTTGACACCACACCATCAGGCCGCATCCTGAAC
TGCTTCTCCAAGGACATCTATGTGCTTGATGAGGTTCTGGCCCCGTGCATCCTCATGCTGCTCAATTCCT
TCTTCAACGCCATCTCCACTCTTGTGGTCATCATGGCCAGCACGCCGCTCTTCACTGTGGTCATCCTGCC
CCTGGCTGTGCTCTACACCTTAGTGCAGCGCTTCTATGCAGCCACATCACGGCAACTGAAGCGGCTGGAA
TCAGTCAGCCGCTCACCTACTCTACTCCCACCTTTTCGGAGACAGTGACTGGTGCCAGTGTGCATCCGGCCCT
ACAACCGCAGCCGGGATTTTGAGATCATCAGTGACTAAGGTGGATGCCAACAGAGAAGCTGCTACCC
CTACATCATCTCCAACCGGTGGCTGAGCATCGGAGTGGAGTTCGTGGGGAACGCGTGGTGTCTTTGCT
GCACTATTTGCCGTCATCGGGAGGAGCAGCCTGAACCCGGGGCTGGTGGGCCTTTCTGTGTCTACTCCT
TGCAGGTGACATTTGCTCTGAACTGGATGATACGAATGATGTGAGATTTGGAATCTAACATCGTGGCTGT
GGAGAGGGTCAAGGAGTACTCCAAGACAGAGACAGAGGCGCCCTGGGTGGTGGAAAGGCAGCCGCCCTCCC
GAAGGTTGGCCCCCACGTGGGGAGGTGGAGTTCGGGAATTATTCTGTGCGCTACCGCCGGGCTAGACC
TGGTGTGAGAGACCTGAGTCTGCATGTGCACGGTGGCGAGAAGGTGGGGATCGTGGGCCGCACTGGGGC
TGGCAAGTCTTCCATGACCCCTTTCCTGTTCGCGATCCTGGAGGCGGCAAAGGGTGAATCCGCATTGAT
GGCCTCAATGTGGCAGACATCGGCCTCCATGACCTGCGCTCTCAGCTGACCATCATCCCGCAGGACCCCA
TCCTGTTCTCGGGGACCCCTGCGCATGAACCTGGACCCCTTCGGCAGCTACTCAGAGGAGGACATTTGGTG
GGCTTTGGAGCTGTCCACCTGCACACGTTTGTGAGCTCCCAGCCGGCAGGCCTGGACTTCCAGTGTCTCA
GAGGGCGGGGAGAATCTCAGCGTGGGCCAGAGGCAGCTCGTGTGCCCTGGCCCAGCCCTGCTCCGCAAGA
GCCGCATCCTGGTTTTAGACGAGGCCACAGCTGCCATCGACCTGGAGACTGACAACCTCATCCAGGCTAC
CATCCGCACCCAGTTTTGATACCTGCACCTGTCTGACCATCGCACACCCGGCTTAACACTATCATGGACTAC
ACCAGGGTCTTGGTCTGGACAAAGGAGTAGTAGCTGAATTTGATTTCTCCAGCCAACCTCATTCAGCTA
GAGGCATCTTCTACGGGATGGCCAGAGATGCTGGACTTGCCTAAAATATATTCCTGAGATTTCTCTCTGG
CCTTCTCTGGTTTTTTCATCAGGAAGGAAATGACACCAAATATGTCCGCAGAATGGACTTGATAGCAAACAC
TGGGATGACCTTAAGATTTTGCACCTGTAAAGTGCCTTACAGGGTAACTGTGCTGAATGCTTTAGATGAG
GAAATGATCCCCAAGTGGTGAATGACACGCCCTAAGGTCACAGCTAGTTTTGAGCCAGTTAGACTAGTCCCC
GGTCTCCCCGATTTCCCAACTGAGTGTATTTGCACACTGCACCTGTTTTCAAATAACGATTTTATGAAATGA
CCTCTGTCTCCCTCTGATTTTTTCATATTTTCTAAAGTTTTCGTTTTCTGTTTTTAAATAAAAAGCTTTTTTC
CTCCTGGAACAGAAGACAGCTGCTGGGTGAGGCCACCCCTAGGAACTCAGTCTGTACTCTGGGGTGTCTG
CCTGAATCCATTAATAAATGGGAGTACTGATGAAATAAACTACATGGTCAACAGTAAAAAAAAAAAAAAAA
AAA

Secuencia de aa

>sp|O15438|MRP3_HUMAN Transportador aniónico orgánico multiespecífico
canalicular 2 OS=Homo sapiens GN=ABCC3 PE=1 SV=3

MDALCGSGELGSKFWDNSLSVHTENPDLTPCFQNSLLAWVPCIYLWVALPCYLLYLRRHHC
RGYIILSHLSKLMVGLVLLWCVSWADLFYSFHGLVHGRAPAPVFFVTPLVVGVTMLLAT
LLIQYERLQGVQSSGVLIIFWFLCVCAIVPFRSKILLAKAEGEISDPFRFTTFYIHFAL
VLSALILACFREKPPFFSAKNVDPNPYPETSAGFLSRLFFWWFTKMAIYGYRHPLEEKDL
WSLKEEDRSQMVMVQQLLEAWRKQEKQTARHKASAAPGKNASGEDEVLLGARPRPRKPSFL
KALLATFGSSFLISACFKLIQDLLSFINPQLLSILIRFISNPMAPSWWGFLVAGLMFLCS
MMQSLILQHYHYHIFVTGVKFRGTGIMGVIYRKALVITNSVKRASTVGEIVNLMSVDAQRF
MDLAPFLNLLWSAPLQIILAIYFLWQNLGPSVLAGVAFMVLLIPLNGAVAVKMRAFQVKQ
MKLKDSRIKLMSEILNGIKVLKLYAWEPSFLKQVEGIRQGELQLLRTAAYLHTTTTTFTWM
CSPFLVTLITLWVYVYVDPNNVLDAAKAFVSVSLFNILRLPLNMLPQLISNLTQASVSLK
RIQQFLSQEELDPQSVERKTIISPGYAITIHSFTTWAQDLPTLHSLDIQVPGALVAVV
GPVGCCKSSLSVALLGEMEKLKGVHMKGSVAVYVPPQAWIQNCTLQENVLFGKALNPKRY
QQTLEACALLADLEMLPGGDQTEIGEKGINLSGGQRQVSLARAVYSDADIFLLDDPLSA
VDSHVAKHIFDHVIGPEGVLAGKTRVLVTHGISFLPQTDIFIIVLADGQVSEMGYPYALLQ

RNGSFANFLCNYAPDEDDQGHLEDSWTALEGAEDKEALLIEDTL SNHTDLTDNDPVTYVVQ
KQFMRQLSALSDDGEGQGRPVPRRHLPSEKVVQVTEAKADGALTQEEKAAIGTVELSVFW
DYAKAVGLCTTLAICLLYVGSAAAIGANVWLSAWTNDAMADSRQNNNTSLRLGVYAAALGI
LQGFVLMMAAMAAGGIQAARVLHQALLHNKIRSPQSFFDTPPSGRILNCFKDIYVVD
EVLAPVILMLLNSFFNAISTLVVIMASTPLFTVVILPLAVLYTLVQRFYAATSRQLKRLE
SVSRSPIYSHFSETVTGASVIRAYNRSRDFEIIISDTKVDANQRSCYPYIIISNRWLSIGVE
FVGNCVLFAALFAVIGRSSLNPLVGLSVSYSLQVTFALNWMIRMSDLESNIVAVERV
KEYSKTETEAPWVVEGSRPPEGWPPRGEVEFRNYSVRYRPLGLDLVLRDLSLHVHGGEKVG
IVGRTGAGKSSMTLCLFRILEAAKGEIRIDGLNVADIGLHDLRSQLTIIIPQDPILFSGTL
RMNLDPFGSYSEEDIWALELSHLHTFVSSQPAGLDFQCSEGGENLSVGQRQLVCLARAL
LRKSRIVLVLEATAAIDLETNDLIQATIRTQFDTCTVLTIAHRLNTIMDYTRVLVLDKGV
VAEFDS PANLIAARGIF YGMARDAGLA

Secuencia de nucleótidos

>NM_005845.4 Homo sapiens Transportador de membrana dependiente de ATP
subfamilia C miembro 4 (ABCC4), Variante de la transcripción 1, mRNA

ACAGGCTCCAGCCGAGCGGACAGGGCGTGGCGGCCGGAGCCCCAGCATCCCTGCTTGAGGTCCAGGAGCGG
AGCCCGCGGCCACCGCCGCTGATCAGCGCGACCCCGGCCCGCGCCCGCCCGCCCGGCAAGATGCTGCC
CGTGTACCAGGAGGTGAAGCCCAACCCGCTGCAGGACGCGAACCTCTGCTCACGCGTGTCTTCTGGTGG
CTCAATCCCTTGTTTAAAATTGGCCATAAACCGGAGATTAGAGGAAGATGATATGTATTCAGTGCTGCCAG
AAGACCGCTCACAGCACCTTGGAGAGGAGTTGCAAGGGTCTGGGATAAAGAAGTTTAAAGAGCTGAGAA
TGACGCACAGAAGCCTTCTTTAACAAGAGCAATCATAAAGTGTACTGGAAATCTTATTTAGTTTTGGGA
ATTTTTACGTTAATTGAGGAAAGTGCCAAAGTAATCCAGCCCATATTTTTGGGAAAAATTATTAATTATT
TTGAAAATTATGATCCCATGGATTCTGTGGCTTTGAACACAGCGTACGCCTATGCCACGGTGTGACTTT
TTGCACGCTCATTTTTGGCTATACTGCATCACTTATTTTTATCACGTTTCAGTGTGCTGGGATGAGGTTA
CGAGTAGCCATATTTGCCATATGATTTATCGGAAGGCACCTTCGTCTTAGTAACATGGCCATGGGGAAGACAA
CCACAGGCCAGATAGTCAATCTGCTGTCCAATGATGTGAACAAGTTTGATCAGGTGACAGTGTCTTACA
CTTCCTGTGGGCAGGACCACTGCAGGCGATTGCAGTGACTGCCCTACTCTGGATGGAGATAGGAATATCG
TGCCTTGTGGGATGGCAGTTCTAATCATCTCCTGCCCTTGCAAAGCTGTTTTGGGAAGTTGTCTCAT
CACTGAGGAGTAAAACCTGCAACTTTCACGGATGCCAGGATCAGGACCATGAATGAAGTTATAACTGGTAT
AAGGATAATAAAAATGTACGCCCTGGGAAAAGTCATTTTCAAATCTTATTACCAATTTGAGAAAGAAGGAG
ATTTCCAAGATTCTGAGAAGTTCTGCCTCAGAGGGATGAATTTGGCTTCATTTTTTCAGTGCAAGCAAAA
TCATCGTGTGTGACCTTACCACCTACGTGCTCCTCGGCAGTGTGATCACAGCCAGCCGCGTGTTCGT
GGCAGTGACGCTGTATGGGGCTGTGCGGCTGACGGTTACCCTCTTCTTCCCCTCAGCCATTGAGAGGGTG
TCAGAGGCAATCGTCAGCATCCGAAGAATCCAGACCTTTTTGCTACTTGATGAGATATCACAGCGCAACC
GTCAGCTGCCGTGATGTTAAAAGATGGTGCATGTGCAGGATTTTACTGCTTTTTGGGATAAGGCATC
AGAGACCCCAACTCTACAAGGCCTTTCCTTTACTGTGACACTGGCGAATTGTTAGCTGTGGTCCGCCCC
GTGGGAGCAGGGAAGTCATCACTGTTAAGTGCCGTGCTCGGGGAATTGGCCCCAAGTCACGGGCTGGTCA
GCGTGCATGGAAGAATTGCCTATGTGTCTCAGCAGCCCTGGGTGTTCTCGGGAACCTCTGAGGAGTAATAT
TTTATTTGGGAAGAAATACGAAAAGGAACGATATGAAAAGTCATAAAGGCTTGTGCTCTGAAAAGGAT
TTACAGCTGTTGGAGGATGGTGATCTGACTGTGATAGGAGATCGGGGAACCACGCTGAGTGGAGGGCAGA
AAGCACGGGTA AACCTTGCAAGAGCAGTGTATCAAGATGCTGACATCTATCTCCTGGACGATCCTCTCAG
TGCACTAGATGCGGAAGTTAGCAGACACTTGTTCGAACCTGTGTATTTGTCAAATTTGCATGAGAAGATC
ACAATTTTTAGTGACTCATCAGTTGCAGTACCTCAAAGCTGCAAGTCAGATTTCTGATATTGAAAGATGGTA
AAATGGTGCAGAAGGGGACTTACACTGAGTTCCATAAATCTGGTATAGATTTTGGCTCCCTTTTAAAGAA
GGATAATGAGGAAAGTGAACAACCTCCAGTTCAGGAACCTCCACACTAAGGAATCGTACCTTCTCAGAG
TCTTCGGTTTTGGTCTCAACAATCTTCTAGACCCCTCCTTGAAAGATGGTGTCTCTGGAGAGCCAAGATACAG
AGAATGTCCCAGTTACACTATCAGAGGAGAACCGTCTGAAGGAAAAGTTGGTTTTTCAGGCCATAAGAA
TTACTTCAGAGCTGGTGTCTACTGGATTGTCTTCATTTTCTTATTTCTCCTAAACACTGCAGCTCAGGTT
GCCTATGTGCTTCAAGATTGGTGGCTTTCATACTGGGCAAAACAAACAAAGTATGCTAAATGCTACTGTAA
ATGGAGGAGGAAATGTAACCGAGAAGCTAGATCTTAACTGGTACTTAGGAATTTATTCAGGTTTAACTGT
AGCTACCGTCTTTTTTGGCATAGCAAGATCTCTATTGGTATTCTACGTCCTTGTAACTCTTCACAACT

TTGCACAACAAAATGTTTTGAGTCAATTCTGAAAGCTCCGGTATTATTTCTTTGATAGAAAATCCAATAGGAA
GAATTTTAAATCGTTTTCTCCAAAGACATTGGACACTTGGATGATTTGCTGCCGCTGACGTTTTTAGATTT
CATCCAGACATTGCTACAAGTGGTTGGTGTGGTCTCTGTGGCTGTGGCCGTGATTCCCTGGATCGCAATA
CCCTTGGTTCCCTTGGAAATCATTTTTCATTTTTCTTCGGCGATATTTTTTGGAAACGTCAAGAGATGTGA
AGCGCCTGGAATCTACAACCTCGGAGTCCAGTGTTTTCCCACCTATCATCTTCTCTCCAGGGGCTCTGGAC
CATCCGGGCATACAAAGCAGAAGAGAGGTGTCAGGAACCTGTTGATGCACACCAGGATTTACATTCAGAG
GCTTGGTTCTTGTTTTTGACAACGTCCCCTGGTTTGGCCGTCCGTCTGGATGCCATCTGTGCCATGTTTG
TCATCATCGTTGCCCTTGGGTCCCTGATTCTGGCAAAAACCTGGATGCCGGGCAGGTTGGTTTGGCACT
GTCCATGCCCTCACGCTCATGGGGATGTTTTAGTGGTGTGTTTCGACAAAAGTGTGAAGTTGAGAATATG
ATGATCTCAGTAGAAAAGGGTCAATGAATACACAGACCTTGA AAAAGAAGCACCTTGGGAATATCAGAAAC
GCCACCACCAGCCTGGCCCCATGAAGGAGTGATAATCTTTGACAATGTGAACCTCATGTACAGTCCAGG
TGGGCCCTCTGGTACTGAAGCATCTGACAGCACTCATTAATCACAAGAAAAGGTTGGCATTGTGGGAAGA
ACCGGAGCTGGAAAAAGTTCCCTCATCTCAGCCCTTTTTAGATTGTCAGAACCCGAAGGTA AAAATTTGGA
TTGATAAGATCTTGACAACCTGAAATTTGGACTTCACGATTTAAGGAAGAAGATGTCAATCATACCTCAGGA
ACCTGTTTTGTTCACTGGAACAATGAGGAAAAACCTGGATCCCTTTAATGAGCACACGGATGAGGAACTG
TGGAAATGCCTTACAAGAGGTACAACCTAAAGAAACCATTGAAGATCTTCCCTGGTAAAATGGATACTGAAT
TAGCAGAATCAGGATCCAATTTTAGTGTGGACAAAGACAACCTGGTGTGCCCTGCCAGGGCAATTTCTCAG
GAAAAATCAGATATTGATTATTGATGAAGCGACGGCAAATGTGGATCCAAGAACTGATGAGTTAATACAA
AAAAAATCCGGGAGAAATTTGCCACTGCACCGTGCTAACCATTCACACAGATTGAACACCATTATTG
ACAGCGACAAGATAATGGTTTTAGATTGAGGAAGACTGAAAGAATATGATGAGCCGTATGTTTTGCTGCA
AATAAAGAGAGCCTATTTTACAAGATGGTGCAACAACCTGGGCAAGGCAGAAGCCGCTGCCCTCACTGAA
ACAGCAAAACAGGTATACTTCAAAGAAATTTATCCACATATTGGTCACACTGACCACATGGTTACAAACA
CTTCCAATGGACAGCCCTCGACCTTAACATTTTTCGAGACAGCACTGTGAATCCAACCAAAATGTCAAGT
CCGTTCCGAAGGCATTTTCCACTAGTTTTTGGACTATGTAAACCACATTGTACTTTTTTTACTTTGGCA
ACAAATATTTATACATACAAGATGCTAGTTCATTTGAATATTTCTCCCAACTTATCCAAGGATCTCCAGC
TCTAACAAAATGGTTTTATTTTTATTTAAATGTCAATAGTGTTTTTTAAAATCCAATCAGAGGTGCAGG
CCACCAGTAAAATGCCGTCTATCAGGTTTTGTGCCCTAAGAGACTACAGAGTCAAAGCTCATTTTTAAAG
GAGTAGGACAAAAGTTGTCACAGGTTTTTGTGTGTTTTTATTTGCCCCAAAATTACATGTAAATTTCCA
TTTATATCAGGGATTCTATTTACTTGAAGACTGTGAAGTTGCCATTTTGTCTCATTGTTTTCTTTGACAT
AACTAGGATCCATTATTTCCCTGAAGGCTTCTTGTAGAAAATAGTACAGTTACAACCAATAGGAACAA
CAAAAAGAAAAGTTTTGTGACATTGTAGTAGGGAGTGTGTACCCCTTACTCCCCATCAAAAAAAAAAATG
GATACATGGTTAAAGGATAGAAGGGCAATATTTTATCATATGTTCTAAAAGAGAAGGAAGAGAAAATACT
ACTTTCTCAAAATGGAAGCCCTTAAAGGTGCTTTGATACTGAAGGACACAAATGTGACCGTCCATCCTCC
TTTAGAGTTGCATGACTTGGACACGGTAACTGTTGCAGTTTTAGACTCAGCATTGTGACACTTCCCAAGA
AGGCCAAACCTCTAACCGACATTCCCTGAAATACGTGGCATTATTTCTTTTTTGGATTTCTCATTTATGGAA
GGCTAACCCCTCTGTTGACTGTAAGCCTTTTTGGTTTTGGGCTGTATTGAAATCCTTTCTAAATTCATGAAT
AGGCTCTGCTAACGTGATGAGACAAACTGAAAATTTATTGCAAGCATTGACTATAATTATGCAGTACGTTT
TCAGGATGCATCCAGGGGTTCATTTTCATGAGCCTGTCCAGGTTAGTTTTACTCCTGACCACATAATAGCAT
TGTCAATTTGGGCTTTCTGTTGAATGAATCAACAAACCACAATACTTCCCTGGGACCTTTTGTACTTTATTT
GAACTATGAGTCTTTAATTTTTCTGATGATGGTGGCTGTAATATGTTGAGTTCAGTTTACTAAAGGTTTT
TACTATTATGGTTTTGAAGTGGAGTCTCATGACCTCTCAGAATAAGGTGTCACCTCCCTGAAATTCATAT
ATGTATATAGACATGCACACGTGTGCATTTGTTTGTATACATATATTTGTCCTTCGTATAGCAAGTTTTT
TGCTCATCAGCAGAGACAAACAGATGTTTTATTGAGTGAAGCCTTAAAAAGCACACACCACACACAGCTA
ACTGCCAAAATACATTGACCGTAGTAGCTGTTCAACTCCTAGTACTTAGAAAATACACGTATGGTTAATGT
TCAGTCCAACAACACACACAGTAAATGTTTTAATAGTATGTTTCGTATTTTAGGTGACTGAAATTT
GCAACAGTGATCATAATGAGGTTTTGTTAAAACGATAGCTATATTTCAAATGTCTATATGTTTTATTTGGAC
TTTTGAGGTTAAAGACAGTCATATAAACGTCCTGTTTCTGTTTTAATGTTATCATAGAATTTTTTAATGA
AACTAAATTCAAATGAAATAAATGATAGTTTTTCATCTCCATTCAGAAAAAAAAAAAAAAAAA

Secuencia de aa

>sp|O15439|MRP4_HUMAN Proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 4

OS=Homo sapiens GN=ABCC4 PE=1 SV=3

MLPVYQEVKPNPLQDANLCSRFFFWLNLPLFKIGHKRRLEEDDMYSVLPEDRSQHLGEEEL
QGFWDKEVLRAENDAQKPSLTRAIIKCYWKSYLVLGIFTLIEESAKVIQPIFLGKIINYF
ENYDPMDSVALNTAYAYATVLTFTCTLILAILHHLYFYHVQCAGMRLRVAMCHMIYRKALR
LSNMAMGKTTTGGQIVNLLSNDVNKFDQVTVFLHFLWAGPLQAI AVTALLWMEIGISCLAG
MAVLI IILLPLQSCFGKLFSSLRSKTATFTDARIRTMNEVITGIRI IKMYAWEKSFSNLIT
NLRKKEISKILRSSCLRGMNLASFFSASKIIVFVTFTTYVLLGSVITASRVFVAVTLYGA
VRLTVTLFFPSAIERVSEAIVSIRRIQTFLLLDEISQRNRQLPSDGKMMVHVQDFTAFWD
KASETPTLQGLSFTVRPGELLAVVGPVAGKSSLLSAVLGELAPSHGLVSVHGRIAYVSQ
QPWFVSGTLRSNILFGKKYEKERYEKVIKACALKKDLQLEEDGDLTVIGDRGTTLSGGQK
ARVNLARAVYQDADIYLLDDPLSAVDAEVSRLHFLFCICQILHEKITILVTHQLQYLKAA
SQILILKDGKMOVQKGTYTEFLKSGIDFGSLLKKNDEESEQPPVPGTPTLRNRTFSESSVW
SQQSSRPSLKDGALESQDTENVPVTLSEENRSEGKVGQAYKKNYFRAGAHWIVFIFLILL
NTAAQVAYVQLDWWLSYWANKQSMNLNVTVNGGGNVTEKLDLNLWYLGIIYSGLTVATVLFGI
ARSLLVFYVVLVNSSQTLHNKMFESILKAPVLFDRNP IGRILNRFSDIGHLDLPLTF
LDFIQTLQVVGVSVAVAVIPIWAIPLVPLGIIFFLRRYFLET SRDVKRLESTTRSPV
FSHLSSSLQGLWTIRAYKAEERCQELFDAHQDLHSEAWFLFLTTSRWFVAVRLDAICAMFV
IIVAFGLSILAKTLDAGQVGLALSALYALTMGMFQWCVRQSAEVENMMISVERVIEYTDLE
KEAPWEYQKRPPPAWPHEGVIIFDNVNFMYSPGGPLVLKHLTALIKSQEKVIVGRTGAG
KSSLISALFRLSEPEGKIWIDKILTTEIGLHDLRKKMSIIPQEPVLTGTMRKNLDPFNE
HTDEELWNALQEVQLKETIEDLPGKMDTELAESGSNFSVGRQQLVCLARAILRKNQILII
DEATANVDPRTDELIIQKKIREKFAHCTVLTIAHRLNTIIDS KIMVLD SGRLKEYDEPYV
LLQNKESLFYKMQQLGKAEAAALTE TAKQVYFKRNYPHIGHTDHMTNTSNGQPSTLTI
FETAL

Secuencia de nucleótidos

>NM_006516.2 Homo sapiens Transportador de soluto familia 2 miembro 1 (SLC2A1),

mRNA

TCCACCATTTTGGCTAGAGAAGGCCGCGGAGGCTCAGAGAGGTGCGCACACTTGCCCTGAGTCACACAGCG
AATGCCCTCCGCGGTCCCAACGCAGAGAGAACGAGCCGATCGGCAGCCTGAGCGAGGCAGTGTTAGGGG
GGGCCCCGCCCCGCCCCACTCCCCTCACCCCTCCCCGAGAGCGCCGCCAGGACAGGCTGGGCCCCAG
GCCCCGCCCCGAGGTCTGCCCACACACCCCTGACACACCGGCGTCGCCAGCCAATGGCCGGGGTCTTAT
AAACGCTACGGTCCGCGCGCTCTCTGGCAAGAGGCAAGAGGTAGCAACAGCGAGCGTGCCGGTTCGCTAGT
CGCGGGTCCCCGAGTGAGCACGCCAGGGAGCAGGAGACCAAACGACGGGGTTCGGAGTCAGAGTCGCAGT
GGGAGTCCCCGGACCGGAGCACGAGCCTGAGCGGGAGAGCGCCGCTCGCACGCCCGTCGCCACCCGCGTA
CCCCGGCGCAGCCAGAGCCACCAGCGCAGCGCTGCCATGGAGCCCAGCAGCAAGAAGCTGACGGGTGCCT
CATGCTGGCCGTGGGAGGAGCAGTGCTTGGCTCCCTGCAGTTTGGCTACAACACTGGAGTCATCAATGCC
CCCCAGAAGGTGATCGAGGAGTTCTACAACCAGACATGGGTCCACCGCTATGGGGAGAGCATCCTGCCCA
CCACGCTCACCACGCTCTGGTCCCTCTCAGTGGCCATCTTTTCTGTTGGGGGCATGATTGGCTCCTTCTC
TGTGGGCCTTTTTCGTTAACCGCTTTGGCCGGCGGAATTC AATGCTGATGATGAACCTGCTGGCCTTCGTG
TCCGCCGTGCTCATGGGCTTCTCGAAACTGGGCAAGTCCCTTTGAGATGCTGATCCTGGGCCGCTTCATCA
TCGGTGTGTACTGCGGCCTGACCACAGGCTTCGTGCCCATGTATGTGGGTGAAGTGTACCCACAGCCCT
TCGTGGGGCCCTGGGCACCCCTGCACCAGCTGGGCATCGTCGTCGGCATCCTCATCGCCCAGGTGTTCCGGC
CTGGACTCCATCATGGGCAACAAGGACCTGTGGCCCCCTGCTGCTGAGCATCATCTTCATCCCGGCCCTGC
TGCAGTGCATCGTGTGCCCTTCTGCCCCGAGAGTCCCCGCTTCCTGCTCATCAACCGCAACGAGGAGAA
CCGGGCCAAGAGTGTGCTAAAGAAGCTGCGCGGGACAGCTGACGTGACCCATGACCTGCAGGAGATGAAG
GAAGAGAGTCCGCAGATGATGCGGGGAGAAGAAGGTCACCATCCTGGAGCTGTTCCGCTCCCCCGCCTACC

GCCAGCCCATCCTCATCGCTGTGGTGTGCTGCAGCTGTCCCAGCAGCTGTCTGGCATCAACGCTGTCTTCTA
TTACTCCACGAGCATCTTCGAGAAGGCGGGGTGCAGCAGCCTGTGTATGCCACCATTGGCTCCGGTATC
GTCAACACGGCCTTCACTGTCGTGTGCTGTTTTGTGGTGGAGCGAGCAGGCCGGCGGACCCTGCACCTCA
TAGGCCTCGCTGGCATGGCGGGTGTGCCATACTCATGACCATCGCGCTAGCACTGCTGGAGCAGCTACC
CTGGATGTCTATCTGAGCATCGTGGCCATCTTTGGCTTTGTGGCCTTCTTTGAAGTGGGTCTGGCCCC
ATCCCATGGTTCATCGTGGCTGAACTCTTCAGCCAGGGTCCACGTCCAGCTGCCATTGCCGTTGCAGGCT
TCTCCAACCTGGACCTCAAATTCATTGTGGGCATGTGCTTCCAGTATGTGGAGCAACTGTGTGGTCCCTA
CGTCTTCATCATCTTCACTGTGCTCCTGGTTCCTGTTCTTCATCTTACCTACTTCAAAGTTCCTGAGACT
AAAGGCCGGACCTTCGATGAGATCGCTTCCGGCTTCCGGCAGGGGGGAGCCAAAAGTACAAGACAC
CCGAGGAGCTGTTCCATCCCCCTGGGGCTGATTTCCCAAGTGTGAGTCGCCCCAGATCACCAGCCGGCCT
GCTCCCAGCAGCCCTAAGGATCTCTCAGGAGCACAGGCAGCTGGATGAGACTTCCAAACCTGACAGATGT
CAGCCGAGCCGGCCTGGGGCTCCTTTCTCCAGCCAGCAATGATGTCCAGAAGAATATTCAGGACTTAAC
GGCTCCAGGATTTTAAACAAAAGCAAGACTGTTGCTCAAATCTATTTCAGACAAGCAACAGGTTTTATAATT
TTTTTATTACTGATTTTGTATTTTTATATCAGCCTGAGTCTCCTGTGCCACATCCCAGGCTTACCCT
GAATGGTTCATGCCTGAGGGTGGAGACTAAGCCCTGTCGAGACACTTGCCTTCTTACCCAGCTAATCT
GTAGGGCTGGACCTATGTCTAAGGACACACTAATCGAATATGAACTACAAAGCTTCTATCCCAGGAGG
TGGCTATGGCCACCCGTTCTGCTGGCCTGGATCTCCCCACTCTAGGGGTGAGGCTCCATTAGGATTTGCC
CCTTCCCATCTCTTCTACCCAACCACTCAAATTAATCTTTCTTTACCTGAGACCAGTTGGGAGCACTGG
AGTGCAGGGAGGAGAGGGGAAGGGCCAGTCTGGGCTGCCGGGTTCTAGTCTCCTTTGCACTGAGGGCCAC
ACTATTACCATGAGAAGAGGGCCTGTGGGAGCCTGCAAACCTCACTGCTCAAGAAGACATGGAGACTCCTG
CCCTGTTGTGTATAGATGCAAGATATTTATATATATTTTTGGTGTCAATATTAATACAGACACTAAGT
TATAGTATATCTGGACAAGCCAACCTTGTAATAACACCACCTCACTCCTGTTACTTACCTAAACAGATATA
AATGGCTGGTTTTTAGAAACATGGTTTTGAAATGCTTGTGGATTGAGGGTAGGAGGTTTTGGATGGGAGTG
AGACAGAAGTAAGTGGGGTTCGAACCACTGCAACGGCTTAGACTTCGACTCAGGATCCAGTCCCTTACAC
GTACCTCTCATCAGTGTCTCTTGCTCAAAAATCTGTTTGAATGATCCCTGTTACCCAGAGAATATATACATTC
TTTATCTTGACATTCAGGCATTTCTATCACATATTTGATAGTTGGTGTTCAAAAAACACTAGTTTTGT
GCCAGCCGTGATGCTCAGGCTGAAATGCATATTTTGAATGTGAAGTAAATACTGTACCTTTATTTGGAC
AGGCTCAAAGAGGTTATGTGCTGAAAGTGCACAGTGAATAAGCTAAAACACCTGCTTTTAAACAATGGTA
CCATAACAACCACTACTCCATTAACCTCACCCACCTCCTGCACCCCTCCCCACACACACAAAATGAACCAC
GTTCTTTGTATGGGCCCAATGAGCTGTCAAGCTGCCCTGTGTTTCAATTTCAATTTGGAATTGCCCCCTCTGG
TTCTCTGTATACTACTGCTTTCATCTCTAAAGACAGCTCATCCTCCTCCTTACCCCTGAATTTCCAGAG
CACTTCATCTGCTCCTTTCATCACAAGTCCAGTTTTCTGCCACTAGTCTGAATTTTCATGAGAAGATGCCGA
TTTGGTTCCTGTGGTCTCAGCACTATTTCAGTACAGTGTGATGCACAGCAGGCACTCAGAAAATACT
GGAGGAAATAAAACACCAAGATATTTGTCAAAAAAAAAAAAAAAAAA

Secuencia de aa

>|P11166| GLUT1_Homo Sapiens Transportador de soluto familia 2 miembro 1
(Transportador facilitador de glucosa), member 1 variant (Fragment) OS=Homo
sapiens PE=2 SV=1

MEPSSKLTGRLMLAVGGAVLGS LQFGYNTGVINAPQKVIEEFYNQTWVHRYGESILPTTLTTLWLSLSVA
IFS VGGMIGSFSVGLFVNRFGRNSMLMMNLLAFVSAVLMGFSKLGKSFEMLI LGRFIIGVYCLTTGFV
PMYVGEVSPALRGALGTLHQLGIVVGILIAQVFG LDISIMGNKDLWPLLLSIIIFIPALLQCIVLPFC PES
PRFLLINRNEENRAKSVLKKLRGTADVTHDLQEMKEESRQMMREKKVTILELFRSPAYRQPILIAVVLQL
SQQLSGINAVFYYS TSI FEKAGVQQPVYATIGSGIVNTAFTVVSLFVVERAGRRTLHLI GLAGMAGCAIL
MTIALALLEQLPWMSYLSIVAI FGFVAFFEVGPGPIPW FIVAELFSQGRPAIAVAGFSNWT SNFIVGM
CFQYVEQLCGPYVFIIFTVLLVLF FIFTYFKVPETKGRTFDEIASGFRQGGASQSDKTPEELFHPLGADS
QV

Secuencia de nucleótidos

>NM_001042.2 Homo sapiens Transportador de soluto familia 2 miembro 4 (SLC2A4),

mRNA

```
CGCTCCACCAGATCCGCGGGAGCCCCACTGCTCTCCGGGTCTTGGCTTGTGGCTGTGGGTCCCATCGGG
CCCCCCCTCGCACGTCCTCCGGGACCCCCGCGGCCCTCCGCAGGTTCTGCGCTCCAGGCCGGAGTCAGAG
ACTCCAGGATCGGTTCTTTTCATCTTCGCCGCCCTGCGCGTCCAGCTCTTCTAAGACGAGATGCCGTCCG
GCTTCCAACAGATAGGCTCCGAAGATGGGGAACCCCCCTCAGCAGCGAGTGACTGGGACCCTGGTCTTGC
TGTGTTCTCTGCGGTGCTTGGCTCCCTGCAGTTTGGGTACAACATTGGGGTCAATGCCCCCTCAGAAG
GTGATTGAACAGAGCTACAATGAGACGTGGCTGGGGAGGCAGGGGCCTGAGGGACCCAGCTCCATCCCTC
CAGGCACCCTCACCACCCTCTGGGCCCTCTCCGTGGCCATCTTTTCCGTGGGCGGCATGATTTCCCTCCTT
CCTCATTGGTATCATCTCTCAGTGGCTTGGAAAGGAAAAGGGCCATGCTGGTCAACAATGTCCTGGCGGTG
CTGGGGGGCAGCCTCATGGGCCCTGGCCAATGCTGCTGCCTCCTATGAAATGCTCATCCTTGGACGATTCC
TCATTGGCGCCTACTCAGGGCTGACATCAGGGCTGGTGGCCATGTACGTGGGGGAGATTGCTCCCCTCA
CCTGCGGGGGCGCCCTGGGGACGCTCAACCAACTGGCCATTGTTATCGGCATTCTGATCGCCCAGGTGCTG
GGCTGGAGTCCCTCCTGGGCACCTGCCAGCCTGTGGCCACTGCTCCTGGGCCTCACAGTGCCTACCTGCC
TCTGTCAGCTGGTCTGCTGCCCTTCTGTCCCAGAGCCCCCGCTACCTCTACATCATCCAGAATCTCGA
GGGGGCTGCCAGAAAGAGTCTGAAGCGCCTGACAGGCTGGGCCGATGTTTCTGGAGTGTGGTGGAGTGA
AAGGATGAGAAGCGGAAGCTGGAGCGTGGAGCGCCACTGTCCCTGCTCCAGCTCCTGGGCAGCCGTACCC
ACCGGCAGCCCCGTGATCATTGCGGTGCTGCTGCAGCTGAGCCAGCAGCTCTCTGGCATCAATGCTGTTTT
CTATTATTCGACCAGCATCTTCGAGACAGCAGGGGTAGGCCAGCCTGCCTATGCCACCATAGGAGCTGGT
GTGGTCAACACAGTCTTCACCTTGGTCTCGGTGTTGTTGGTGGAGCGGGCGGGGCGCCGGACGCTCCATC
TCCTGGGCCTGGCGGGCATGTGTGGCTGTGCCATCCTGATGACTGTGGCTCTGCTCCTGCTGGAGCGAGT
TCCAGCCATGAGCTACGTCTCCATTGTGGCCATCTTTGGCTTCGTGGCATTTTTTTGGAGATTGGCCCTGGC
CCCATTCTTGGTTCATCGTGGCCGAGCTCTTCAGCCAGGGACCCCCGCCGGCAGCCATGGCTGTGGCTG
GTTTTCTCCAACCTGGACGAGCAACTTCATCATTGGCATGGGTTTCCAGTATGTTGCGGAGGCTATGGGGCC
CTACGTCTTCCCTTCTATTTGCGGTCTCCTGCTGGGCTTCTTCATCTTCACCTTCTTAAGAGTACCTGAA
ACTCGAGGCCGGACGTTTTGACCAGATCTCAGCTGCCTTCCACCGGACACCCTCTCTTTTAGAGCAGGAGG
TGAACCCAGCACAGAACTTGAGTATTTAGGGCCAGATGAGAACGACTGAGGGGCCAGGCAGGGGTGGGA
GAGCCAGCTCTCTTACCCGGCCCAGAGACCCCTTCCCTTCCCTCTGCAGCACTTTAACCCTCTCTTCCCT
ATTATTTCCGGGTGGAAAAGAATCCCTGCAGCCTGGTAGAATGGGAAGCTGGGGGAAGGGTGGTCTGAG
CACCCCTCATTCCTTCGTGTGACTCTCTTGGATTATTTATGTGTTGTGGTTTGGCCGTGGCCATCAGG
GTGGGCCACTCTCCCTCCCTCTTCCCTTCCCCATCCCTTTCCTCCCCACCTTCCCCAGACTCAGTCC
AGAATACCTTCTTCGCTGCTAGAGAAGGGGGATTGGAGGGAAGACAGGTCTAGACTTCTCAGTGGGACA
AACCAGAGCAGAGAGCAGGACAGGAGACAAGAAATCCAGTTTCCACCACCTTGGACTCCTCCACAATC
TGGGACTTTCCTGAATCTTGGCCACGCAGACTCTGGGCAAAGGGGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT
TTTTTGAGACAGTCTCGCTCTGTGCGCCAGGCTCGAGTGCAGTGGCGTGATCTTGCTTCACTGCAAGCTG
TCTCCCAGGTTACAGCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCGGAGTAGCTGGGACTACAGGCGCATGCCACCAC
ACCTGGCTAATTTATTTTGTATTTTAGTATATACGCGGTTTACCATGTTAGCCAGAATGGTCTCGATC
TCCTGACCTCGTGATCTGCCTGCCTCAGCCTCCCAAAGTGTGGGATTACAGGCGTGAGCCACCGCGCCT
GGCGAAGGGAGTTCTCTTTGACCCCTGCAGGGAAAAGGACTCACCTCCCTCACTGCAGGCTCAGCCTTC
CAGGGCAAGAGGGAACAGGAAAGTATGTGCCATGTGTGGCAAGATGGAAGGACGGCAGGCTCCCGCCTC
TAGGCTTGGGGCTTACCCCGATGGTTTCCCAAGGCTGCCAAGAAGGAGCCCTAACTTTCTTCTTCCC
TTCTTGAAGGGTGTGCATCCACAGGCTTTTGGACCAACTAAGGCAAAGAGGGGATTTGAAAGGCTGCCT
GGAAACACTGGGCTGGGAGGAGCCTTTGGATATTTTTATATACGTTTGAAGGGGATTTGAGAGAAGAAA
CCAAAGGTCGGTTGTACTAAATGTATATATATAGATACTTCTATAAAGTCACTGCTGAAGACAAGCATCC
TATTGTGGAGGTACTTGGAGATGGGCTGAGACAGGGACCATAACTCTTACCCCTCTTCCCTCCCTCTGTC
CTGCCTCAGCTCAAGGCCTCAGAATCTTCTGGATGCCATTGCTCATGCCCTACTCACATTTCTACTCGT
TGCTTTATTAATAGTAAATGCTCAATAAATGTAGCTGCCAGTGCCGGGCATTGCTCTTGGCATTTGCAA
AAAAAAAA
```

Secuencia de aa

>sp|P14672|GTR4_HUMAN Transportador de soluto familia 2, transportador facilitador de glucosa miembro 4 OS=Homo sapiens GN=SLC2A4 PE=1 SV=1

```
MPSGFQQIGSEEDGEPPQQRVTGTLVLAVFSAVLGSLSQFGYNIGVINAPQKVIEQSYNETW  
LGRQGPEGPSSIPPGLTTLWALSVAIFSVGGMISSFLIGIISQWLGRKRAMLVNNVLAV  
LGGSLMGLANAAASYEMLILGRFLIGAYSGLTSGLVPMYVGEIAPTHLRGALGTLNQLAI  
VIGILIAQVLGLESLLGTASLWPLLLGLTVLPALLQLVLLPFCPESPRYLYIIQNLEGPA  
RKSLKRLTGWADVSGVLAELKDEKRKLERERPLSLLQLLGSRTHRQPLIIAVVLQLSQQL  
SGINAVFYYSTSIFETAGVGQPAYATIGAGVVNTVFTLVSVLLVERAGRRTLHLLGLAGM  
CGCAILMTVALLLLERVPAWSYVSIVAIFGFVAFVEIGPGPIPWFIVAELFSQGPRPAM  
AVAGFSNWTSNFIIGMGFYVAEAMGPYVFLLFVAVLLLGFFIFTFLRVPETRGRTFDQIS  
AAFHRTPSLLEQEVKPSLELEYLGPDEND
```

ANEXO 3.Topología (NCBI, 2016).

ABC_subfamily_A / cd03263

Dominio del transportador de membrana dependiente de ATP de los transportadores de lípidos, subfamilia A. La subfamilia ABCA media el transporte de una gran variedad de compuestos lipídicos. Las mutaciones de los miembros de la subfamilia ABCA están asociados con enfermedades genéticas humanas tales como la deficiencia de la lipoproteína de alta densidad familiar (HDL), deficiencia de surfactante neonatal, retinopatías degenerativas y trastornos de queratinización congénita. La proteína ABCA1 está implicada en trastornos del transporte de colesterol y la biosíntesis de lipoproteína de alta densidad (HDL).

ABC_tran / pfam00005

Transportador ABC; Existen para una gran familia de proteínas responsables de la translocación de una gran variedad de compuestos a través de las membranas biológicas. Los transportadores ABC se componen de dos copias de este dominio y dos copias de un dominio transmembrana pfam00664. Estos cuatro dominios pueden pertenecer a un solo polipéptido o pertenecer a diferentes cadenas de polipéptidos.

ccmA / TIGR01189

Exportador hemo ABC. Es muy probable que este es codificada por un organelo. Citocromos de tipo c bacterianos se encuentran en el lado periplásmico de la membrana citoplasmática. Varios productos génicos codificados en un locus designado como 'ccm' están implicados en el transporte y montaje de la citocromo funcional C. Este grupo incluye genes: ccmA; B; C; D; E; F; G y H. La vía postraducciona incluye el transporte del grupo hemo, la secreción de la apoproteína y la unión covalente del grupo hemo con la apoproteína. Las proteínas de la ccmA y B representan transportadores ABC; ccmC y D participan en la transferencia del grupo hemo a ccmE, la cual funciona como una chaperona periplásmica del grupo hemo. Es esencial la presencia de ccmF, G y H para el ensamblado funcional final del citocromo c.

PRK13540 / PRK13540

Biogenesis de la proteína del citocromo c.

rim_protein / TIGR01257

Transportador de membrana dependiente de ATP específico retinal. La proteína RIM es una glicoproteína de membrana que se localiza en los discos de los segmentos externos de los fotorreceptores.

CcmA / COG1131

Sistema de transporte de múltiples fármacos tipo ABC. Componente ATPasa (Mecanismo de defensa).

PRK13536 / PRK13536

Factor exportador de señal.

PRK13537 / PRK13537

Transporte de nodulos de ABC.

ABC2_membrane_3 / pfam12698

Proteína transportadora de la familia ABC-2; Esta familia está relacionada con la transportador de membrana de la familia ABC-2 pfam01061.

ABC2_membrane_4 / pfam12730

Proteína transportadora de la familia ABC-2.

drxA / TIGR01188

Este modelo describe al transportador ABC con resistencia a la daunorrubicina. Este modelo se limita en su alcance a reconocer preferentemente a la subunidad de unión a ATP asociado con el eflujo de la daunorrubicina. Este sistema de transporte pertenece a la mayor superfamilia de transportadores de membrana dependientes de ATP. El rasgo característico de estos transportadores es el acoplamiento obligatorio

de la hidrólisis de ATP hacia la translocación del sustrato. La configuración mínima del sistema de transporte ABC bacteriana es: una ATPasa o subunidad de unión de ATP, una proteína de membrana integral, un polipéptido hidrofílico, lo que probablemente funciona como proteína de unión al sustrato.

AAA / smart00382

ATPasas asociadas con una gran variedad de actividades celulares.

AAA_21 / pfam13304

Varios miembros son anotados como del sistema de resistencia abortiva a los fagos, en cuyo caso la familia estaría actuando como la toxina para un sistema de resistencia a la toxina-antitoxina tipo IV.

YadH / COG0842

Sistema de transporte de múltiples fármacos, tipo ABC, componente permeasa (Mecanismo de defensa).

PRK11819 / PRK11819

Proteína putativa transportadora de membrana dependiente de ATP.

MFS / cd06174

La superfamilia de transportadores facilitadores (MFS) es un grupo grande y diverso de los transportadores secundarios que incluye uniportadores, simportadores y antiportadores. Las proteínas MFS facilitan el transporte a través de membranas internas o citoplasmáticas de una gran variedad de sustratos incluyendo los iones, fosfatos de azúcar, fármacos, neurotransmisores, nucleósidos, aminoácidos y péptidos. Esto lo hacen utilizando el potencial electroquímico de los sustratos transportados. Los uniportadores transportan un único sustrato, mientras que los simportadores y los antiportadores transportan dos sustratos en la misma o en diferentes direcciones, respectivamente, a través de las membranas. Los miembros bacterianos funcionan principalmente para la absorción de nutrientes y como bombas

de eflujo de fármacos que confieren resistencia a los antibióticos. Algunas proteínas MFS tienen importancia médica en seres humanos, tales como el transportador de glucosa Glut4, que está alterada en la diabetes de tipo II y el transportador de glucosa-6-fosfato (G6PT), que causa la enfermedad de almacenamiento de glucógeno cuando muta.

ABCC_MRP_domain2 / cd03244

Dominio 2 del transportador de membrana dependiente de ATP de la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos. Algunos de los miembros MRP tienen cinco segmentos de transmembrana adicionales en su extremo N-terminal, pero la función de estos dominios adicionales que abarcan la membrana no es clara. El MRP exporta glutatión por la estimulación de fármacos, así como, ciertos sustratos en formas conjugadas con aniones, tales como el glutatión, glucuronato y sulfato.

ABCC_MRP_domain1 / cd03250

Dominio 1 del transportador de membrana dependiente de ATP de la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos. Tiene una función similar al ABCC_MRP_domain2.

ABC_membrane / pfam00664

Transportador de ABC de la región transmembranal. Esta familia representa una unidad de seis hélices transmembrana. Muchos miembros de la familia de transportadores ABC (pam00005) tienen dos de estas regiones.

MRP_assoc_pro / TIGR00957

MRP (proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos).

PLN03130 / PLN03130

Familia Transportadora ABC, miembro C.

MdIB / COG1132

Sistema de transporte de resistencia a múltiples fármacos tipo ABC, ATPasa y el componente permeasa (Mecanismo de defensa).

AAA_10 / pfam12846

Esta familia de dominios contiene un P-loop motif que es característico de la superfamilia de AAA. Muchas de las proteínas de esta familia son proteínas de transferencia de conjugación.

CFTR_protein / TIGR01271

Regulador conductor transmembranal de la fibrosis quística (CFTR). La principal función de esta proteína es la conductancia de iones cloruro. Las mutaciones o lesiones en los loci genéticos se han relacionado con la etiología del asma, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc.

2_A_01_02 / TIGR00880

Proteína de resistencia a múltiples fármacos.

Sugar_tr / pfam00083

Dominio transportador de Azúcar.

SP / TIGR00879

Dominio transportador de carbohidratos. Este modelo representa a una subfamilia transportadora de azúcar (pfam00083).

xyIE / PRK10077

Dominio transportador de D-xilosa.

AraJ / COG2814

Dominio implicado en el metabolismo y transporte de carbohidratos.