



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y  
APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN DINÁMICA CELULAR

“Análisis de la expresión de genes ortólogos en especies eucariontes  
sometidas a condiciones de restricción calórica”

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:

LICENCIATURA

PRESENTA

LUZ IBET REBOLLAR URIOSTEGUI

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ARMANDO HERNÁNDEZ MENDOZA

CUERNAVACA, MORELOS A 19 DE AGOSTO DE 2022.

## COMITÉ TUTORAL

### **PRESIDENTE**

Dra. Verónica Mercedes Narváez Padilla

Profesor Investigador Asociado C.

Centro de Investigación en Dinámica Celular - UAEM

### **SECRETARIO**

Dra. María Angélica Santana Calderón

Profesor Investigador Titular

Centro de Investigación en Dinámica Celular - UAEM

### **VOCAL**

Dr. Armando Hernández Mendoza

Profesor investigador Asociado C.

Centro de Investigación en Dinámica Celular - UAEM

### **SUPLENTE**

Dr. José Fermín Díaz Escudero

Profesor investigador Titular

Centro de Investigación en Dinámica Celular - UAEM

### **SUPLENTE**

Dr. Emmanuel Salazar Bustamante

Profesor Investigador

Centro de Ciencias Genómicas - UNAM

## DEDICATORIA

El presente trabajo lo dedico a mis padres porque sin ellos la realización de este no habría sido posible, ya que me dieron la oportunidad de estudiar, y porque siempre me apoyaron y me motivaron en las dificultades.

Al Doctor Armando Hernández Mendoza (el mejor tutor de tesis), por su apoyo e instrucción durante este proyecto, así como también por su sabiduría y pasión por la ciencia, y por su confianza en mí para realizar este proyecto.

Al Doctor Jesús Santa-Olalla Tapia<sup>+</sup> por ser el primer Doctor en encaminarme hacia la realización de un proyecto de tesis y brindarme un poco de sus grandes conocimientos.

También dedico este trabajo a mí misma, por mi esfuerzo, mi pasión y dedicación para realizar este hermoso proyecto que me gustó y disfruté mucho.

## AGRADECIMIENTOS

Primero doy gracias a Dios porque siempre estuvo conmigo, ayudándome y mostrándome su grandeza. Porque me ha permitido disfrutar este proyecto y realizarlo con pasión, amor y paciencia. Porque cada vez que sentía que no podía, ahí estaba él mostrándome su ayuda y recordándome que no hay imposibles y que todo lo que me proponga, lo puedo lograr. Además, doy gracias a Dios por las personas que puso durante la realización de mi proyecto y mi formación, mis padres, mi tutor de tesis, familiares, amigos y conocidos.

Gracias a mi tutor de tesis, el Doctor Armando Hernández Mendoza, por su paciencia, su dedicación y pasión por el proyecto y por la ciencia. Porque siempre estuvo ayudándome e instruyéndome durante el camino.

También doy gracias a mis padres, que amo con todo mi ser, por su apoyo incondicional, por la educación que me han dado y por la persona que soy hoy en día. Gracias porque con su ayuda logré cumplir una más de mis metas.

A mi mamá Lina Uriostegui, porque vivió conmigo cada momento de mi formación, disfrutó y sufrió junto conmigo cada etapa. Porque siempre me motivó para seguir adelante con sus sabios consejos.

A mi papa David Alvarado (mi único papá), por reconocerme y aceptarme como su hija, porque se ha tomado muy en serio el papel de un padre y lo ha sabido hacer muy bien. Porque siempre me motivo a ser una mejor persona, a ser profesional y diferente a los demás.

También doy gracias a mi abuelita Leticia Peñaloza, que amo con todo mi corazón, por enseñarme a ser fuerte y valiente en todo momento, aun en medio de las dificultades. A no rendirme ni tirar la toalla aun cuando los problemas parezcan imposibles de solucionar.

Finalmente doy gracias a mis familiares, a mis amigos y conocidos que no dudaron de mi capacidad y que siempre me apoyaron y me impulsaron a seguir adelante.

## ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN .....	7
2.- ANTECEDENTES.....	11
3.- JUSTIFICACIÓN.....	12
4.- HIPOTESIS .....	12
5.- OBJETIVOS .....	12
OBJETIVO GENERAL: .....	12
OBJETIVOS PARTICULARES: .....	13
6.- METODOLOGÍA.....	13
6.1 ESTRATEGIA EXPERIMENTAL .....	13
6.2.- Búsqueda y obtención de los experimentos de expresión genética (microarreglos de DNA) bajo restricción calórica y alimentación normal en la literatura de la base de datos PubMed y GEO Omnibus .....	15
6.3.- Análisis de los transcriptomas a través del criterio estadístico uniforme MAS5.0 de la Base de datos Affymetrix® Expression Console™ .....	16
6.4.- Análisis de Expresión Diferencial mediante IDEAmex .....	18
6.5.- Búsqueda de genes ortólogos y obtención de expresión diferencial .....	21
6.6.- Análisis de enriquecimiento de genes: STRING .....	22
6.7.- Comparación de las vías metabólicas y redes de interacción.....	25
6.8.- Detección y análisis de posibles elementos reguladores en <i>cis</i> de los genes expresados diferencialmente .....	26
7.- RESULTADOS.....	27
7.1.- Resultados del análisis de enriquecimiento de genes con STRING y Jvenn .....	27
7.1.1 Resultados del análisis de enriquecimiento de genes con STRING de los genes bajo la condición control o mayor presencia de glucosa (TOP) .....	28
7.1.2.- Resultados del análisis de enriquecimiento de genes con STRING de los genes sometidos a la condición de Restricción calórica (BOTTOM).....	41
7.2.- Resultados de los elementos reguladores en <i>cis</i> de los genes expresados diferencialmente mediante MEME/MAST .....	58
7.2.1 Elementos reguladores en <i>cis</i> de los genes expresados en la condición control o mayor presencia de glucosa.....	58
7.2.2 Elementos reguladores en <i>cis</i> de los genes expresados en la condición de Restricción calórica.....	72
8.- DISCUSIÓN .....	85

9.- CONCLUSIÓN .....	955
10.- REFERENCIAS .....	96

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>RC</b>	<b>Restricción calórica</b>
<b>EV</b>	<b>Esperanza de vida</b>
<i>Sc</i> / <i>S. cerevisae</i>	<i>Sacharomyces cerevisae</i>
<i>Cel</i> / <i>C. elegans</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>
<i>Dme</i> / <i>D. melanogaster</i>	<i>Drosophila melanogaster</i>
<i>Mmu</i> / <i>M. musculus</i>	<i>Mus musculus</i>
<b>GEO Omnibus</b>	<b>Gene Expression Omnibus</b>
<b>AEC</b>	<b>Affymetrix Expression Console</b>
<b>PM</b>	<b>Perfect match</b>
<b>MM</b>	<b>Mismatch</b>
<b>P/A</b>	<b>Llamada Presentes/ Ausentes</b>
<b>DGE</b>	<b>Análisis de expresión génica</b>
<b>IDEAmex</b>	<b>Análisis integrador de expresión diferencial para experimentos múltiples</b>
<b>PANTHER</b>	<b><u>P</u>rotein <u>A</u>nalysis <u>T</u>Hrough <u>E</u>volutionary <u>R</u>elationships</b>
<b>FT</b>	<b>Factor transcripcional</b>
<b>RSAT</b>	<b>Regulatory Sequence Analysis Tools</b>
<b>MEME</b>	<b>Multiple Em for Motif Elicitation</b>
<b>MAST</b>	<b>Motif Alignment and Search Tool</b>

## RESUMEN

---

La restricción calórica (RC) es la reducción de la ingesta de energía que no causa desnutrición. En distintos organismos se han observado efectos benéficos cuando se someten a esta condición, las cuales están relacionadas con prolongar la esperanza y mejorar la calidad de vida. Se han realizado estudios sobre los cambios de expresión que conducen al incremento de la esperanza de vida en donde se analizan a todos los genes de cada organismo, sin embargo, no se ha estudiado qué pasa si se toman en cuenta los resultados analizando solo los genes ortólogos conservados entre los organismos. En este proyecto se analizó la conservación de genes ortólogos entre los organismos eucariontes modelo *S. cerevisiae*, *D. melanogaster*, *C. elegans* y *M. musculus*, expuestos a condiciones de RC para observar los cambios de expresión. Se llevó a cabo una búsqueda de librerías de expresión genética mediante las bases de datos PubMed y GEO Omnibus y con la información obtenida se analizaron y evaluaron los datos a través del criterio estadístico uniforme MAS 5.0. Posteriormente se obtuvo el valor de expresión de los genes mediante la plataforma IDEAmex, usando el paquete NoiSeq de la paquetería de R bioconductor para todos los genes de cada organismo. Se utilizó la herramienta de PANTHER para aislar a cada ortólogo conservado de cada organismo y finalmente, con estos datos de normalización de expresión, se realizó un análisis de enriquecimiento de genes usando la plataforma STRING. Esto permite comparar la expresión génica de diferentes organismos e identificar los grupos o proteínas que presentan un perfil de expresión similar durante la RC tanto de todos sus genes como de solo los genes ortólogos. También se llevó a cabo la búsqueda de posibles elementos reguladores en *cis* de los genes expresados diferencialmente mediante las páginas de RSAT y MEME/MAST.

## 1.- INTRODUCCIÓN

---

La restricción calórica (RC), es la reducción de la ingesta de energía que no causa desnutrición y que además retarda la tasa intrínseca del envejecimiento, así como también el comienzo de patologías asociadas al mismo (Sohal y Forster, 2014). Mantener una RC durante toda la vida puede mejorar la salud y duplicar la longevidad en organismos que van desde levaduras, moscas, gusanos, peces, ratones, monos hasta humanos (Longo & Anderson, 2022). También, la RC prolonga la esperanza de vida y los estados metabólicos presentes durante la juventud de diversos animales (Roth y Polotsky, 2012). Este efecto tiene impacto en las enfermedades relacionadas con la edad, la reducción del cáncer, trastornos neurodegenerativos, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo II (Speakman y Mitchell, 2011). Existe evidencia de que el ritmo del envejecimiento puede alterarse al inhibir la función de los genes y vías, alteración de la cantidad de nutrientes, tipo de nutrientes y los patrones de alimentación que los regulan (Longo & Anderson, 2022).

La RC consiste en medir la ingesta de la alimentación ad libitum (AL) y luego reducir cierto porcentaje, esto es según la especie considerando la duración a la que se expone en la vida del individuo (Mercado-Salgado, 2017). La RC en gusanos, moscas y mamíferos implica limitar una fuente compleja de alimento, esto puede ser mediante la limitación de una fuente de carbono como la glucosa (Skinner y Lin, 2010). Por ejemplo, en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y el nematodo *Caenorhabditis elegans* la disminución gradual o completa de la glucosa (GLC) incrementa la esperanza de vida cronológica (EVC) y reproductiva (EVR), mientras que en la mosca *Drosophila melanogaster* la limitación de los aminoácidos (AA) es más eficaz para prolongar la vida en comparación con la reducción de azúcares (Roth y Polotsky, 2012). En cada organismo la RC funciona de diferente manera, es decir, dependiendo de la especie la RC incrementa de manera distinta la esperanza de vida. Por ejemplo, en las levaduras tiene un aumento en la EV de aproximadamente 2 semanas, en los nematodos de 3 a 4 semanas, en la mosca de 2 a 3 semanas y en los ratones de 3 a 4 años aproximadamente (Roth y Polotsky, 2012).



Se han realizado estudios sobre cómo la RC está involucrada en incrementar la esperanza de vida en estos organismos (Longo & Anderson, 2022). Estos estudios han revelado que la RC altera los niveles de expresión de genes que están involucrados en procesos biológicos como el crecimiento, el metabolismo de lípidos y azúcares, el sistema inmune, la respuesta al estrés oxidativo y la reparación del daño causado por ROS en las células (Martínez-Benítez, 2016). Se propone que la RC está involucrada en el flujo neto de vías metabólicas. Por ejemplo, en el caso de las levaduras el efecto de la RC es la extensión sustancial de vida, lo cual sugiere que se requiere de una activación de sirtuinas (SIR2). Las sirtuinas actúan removiendo grupos acetilo de proteínas específicas afectando la estabilidad y actividad enzimática; Sir2 pertenece a la familia de las sirtuinas y su principal función es la modificación postraduccional (Howitz, et al., 2003).

Un enfoque clave de los efectos de la RC se ha centrado en estudios de expresión génica (Swindell, 2008). Se han desarrollado técnicas que permiten trabajar con grandes cantidades de genes y analizar su expresión en células, tejidos y organismos completos. Los microarreglos son una herramienta de la biología molecular que sirve para medir o cuantificar la expresión génica (Rojas, 2017). Un microarreglo se lleva a cabo colocando miles de secuencias genéticas (dianas), con un capilar o aguja, sobre un portaobjetos de vidrio llamado chip. En donde una muestra de DNA o RNA se pone en contacto con el chip y ocurre un apareamiento de las bases complementarias de la muestra con las secuencias de genes. Esto produce una cantidad de luz medible que identifica los genes que se expresan en esa muestra (Medina & Espinosa, 2009).

Por ejemplo, se han realizado estudios de los transcriptomas usando microarreglos de DNA que permiten valorar la expresión de miles de genes frente a dos o más condiciones y en la comparación entre especies (Swindell, 2008; Kenyon, 2010); estas comparaciones permiten hacer un análisis evolutivo (Martínez- Benítez, 2016). Algunas herramientas bioinformáticas usadas en la actualidad para estudios de expresión génica son Affimetrix Expression Console e IDEAmex.

Este proyecto tiene como finalidad realizar un análisis de organismos modelo bajo condiciones de RC para identificar qué genes o funciones se están conservando basado en la información de la expresión de todos los genes *versus* la expresión de solo los genes ortólogos

agrupándolos en vías metabólicas o función que estén desempeñando. Esta propuesta se debe a que ya se han realizado estudios anteriormente sobre los efectos de la RC en donde identifican qué genes están involucrados en cada organismo en particular, sin embargo, no se han realizado estudios en donde se tomen en cuenta los genes conservados entre las especies.

Los genes homólogos son aquellos que comparten un ancestro común y pertenecen a dos categorías, los genes ortólogos y los genes parálogos. Los genes ortólogos son aquellos que están presentes en diferentes organismos y cuyo ancestro común se origina en la división entre las especies. Los genes parálogos son aquellos que están presentes en el mismo organismo como miembros de una familia multigénica reconocida y que se han originado inicialmente por un proceso de duplicación génica. Los genes ortólogos cumplen funciones iguales o muy similares mientras que los genes parálogos tienden a conservar su función al inicio de la duplicación, pero posteriormente pueden tener funciones similares, pero no necesariamente idéntica a la de los ortólogos (Brown, 2008). Los genes ortólogos pueden obtenerse mediante diversas herramientas como, por ejemplo, la herramienta de PANTHER. PANTHER es una plataforma diseñada para el análisis de la función de genes a escala de todo el genoma, tiene un sistema de clasificación muy completo que combina funciones de genes, ontologías, vías y herramientas de análisis estadístico que permite analizar genomas a gran escala, datos de experimentos de secuenciación, proteómica y expresión génica (Mi, Muruganujan, Casagrande y Thomas, 2013). El análisis comparativo de la organización de grupos ortólogos es importante para comprender las reglas de la estructura del genoma y la función de genes y proteínas (Wang, Coleman-Derr, Chen y Gu, 2015).

Existen otras herramientas que sirven para realizar otro tipo de análisis como es el de enriquecimiento de genes, las cuales ayudan a tener una mejor visión sobre la expresión de los genes y una de estas herramientas es STRING. La base de datos STRING puede ayudar a predecir las posibles interacciones entre las proteínas (Crosara, Moffa, Xiao y Siqueira, 2018) ya que tiene como objetivo proporcionar una evaluación e integración crítica de las interacciones proteína-proteína, incluidas las asociaciones directas (físicas) e indirectas (funcionales) (Szklarczyk, Franceschini, Wyder, Forslund, Heller, Huerta-Cepas y Von Mering, 2015). Además, STRING no solo puede trabajar con una sola proteína, sino que

puede trabajar con un conjunto de proteínas, para lo cual realiza mapeos de identificadores en la entrada de usuarios y muestra una red de las interconexiones de todas las proteínas mapeadas. También, realiza análisis automatizados de enriquecimiento de vías de entrada o subsistemas funcionales que se observan con más frecuencia, esto se realiza mediante pruebas hipergeométricas contra un fondo estadístico del genoma completo o una lista de genes con valores de expresión proporcionada por el usuario. Estas pruebas de sobrerrepresentación se realizan para un total de once marcos de clasificación de vías funcionales. Estas son anotaciones de Ontología Génica (los tres dominios GO), rutas KEGG (Enciclopedia de Genes y Genomas de Kioto; Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), palabras clave UniProt, rutas Reactome, Pfam y SMART, dominios de proteínas e InterPro para las características de las proteínas. Las rutas KEGG son una colección de bases de datos en línea, en donde incluye a genomas, rutas enzimáticas, entre otros (Kanehisa, et al., 2017).

STRING cuenta con dos sistemas de clasificación exclusivos, que proporcionan vistas de enriquecimiento complementarias y más exploratorias; estos sistemas son, *i*) una colección completa etiquetada con el nombre de la literatura biomédica (resúmenes de PubMed, aumentada con 2,7 millones de artículos de texto completo), y *ii*) un agrupamiento jerárquico de la propia red STRING, dividida en pequeñas agrupaciones estrechamente vinculadas (Szkarczyk, et. al. 2020).

En el presente trabajo se realizó un análisis de genómica funcional comparativa entre los organismos modelos *S. cerevisiae*, *D. melanogaster*, *C. elegans* y *M. musculus* sometidos a condiciones de RC, usando los valores de expresión de todos sus genes *versus* la expresión de solo los genes ortólogos y ver cómo responden a la RC como un modelo comparativo más robusto. Además, se realizó la búsqueda de posibles elementos reguladores en *cis* de los genes expresados diferencialmente para un mejor análisis.

## 2.- ANTECEDENTES

---

La restricción de calorías se ha practicado durante más de 500 años para aumentar la duración y la calidad de vida (Speakman y Mitchell, 2011). Los efectos de la RC empezaron a ser estudiados a principios de 1900 en ratas, en donde como resultado la RC, prolongó la vida de las ratas en un 60% (Roth y Polotsky, 2012). Esto fue una pauta para realizar estudios en otros organismos eucariontes modelo como levaduras *S. cerevisiae*, invertebrados nematodos como *C. elegans*, insectos como *D. melanogaster*, vertebrados como la trucha *Salvelinus fontinalis*, ratones como *M. musculus*, vacas como *Bos taurus*, perros como *Canis domesticus* y macacos como *Rhesus Macaca mulatta*, los cuales mostraron efectos positivos al someterse a RC, ya que hubo un aumento en la Esperanza de Vida (Roth y Polotsky, 2012).

En el año 2016, se llevó a cabo un estudio para indagar y entender los cambios de expresión que conducen al incremento de la esperanza de vida al someter a los organismos eucariontes *S. cerevisiae*, *D. melanogaster*, *C. elegans* y *M. musculus* a condiciones de RC. En donde se observó que en RC había un enriquecimiento de vías comunes en los 4 organismos, como la Fosforilación Oxidativa y el ciclo de TCA. Además, había vías que estaban relacionadas con enfermedades humanas como Alzheimer, Huntington y Parkinson. Estos resultados ayudaron a establecer la relación conservada entre los 4 organismos e iniciar la búsqueda para extrapolar los resultados a humano (Martínez- Benítez, 2016).

Se realizó un estudio en el año 2017, en donde se llevó a cabo el análisis de las redes de interacción biológica de humanos bajo restricción calórica, posteriormente se comparó con el análisis de las redes también bajo restricción calórica de otras especies de organismos eucariontes como *S. cerevisiae*, *C. elegans*, *D. melanogaster* y *M. musculus*. El resultado de este estudio fue que la fosforilación oxidativa y la glicólisis respondían de manera similar en casi todos los organismos, sin embargo, cada organismo o tipo celular, en algunas rutas metabólicas, respondían de diferente manera (Mercado-Salgado, 2017). En ese trabajo se reportó el análisis de expresión de todos los genes que estaban involucrados en esos organismos, sin embargo, no se ha realizado un análisis en el cual se pueda observar solo el comportamiento de aquellos genes ortólogos presentes en todos los organismos.

### 3.- JUSTIFICACIÓN

---

La restricción calórica tiene efectos similares en diferentes organismos y se han realizado análisis bioinformáticos en donde se ha comparado la expresión de genes de diferentes organismos modelo, sin embargo, aún no se han realizado análisis bioinformáticos comparativos en donde se observe el comportamiento exclusivamente de los genes ortólogos que comparten dichos organismos. Por lo tanto, realizar un análisis bioinformático en donde se compare la expresión de únicamente los grupos de genes ortólogos de los diversos organismos en condiciones de RC, es una herramienta útil para identificar si la respuesta a esta condición está conservada desde una perspectiva evolutiva. Además, esto nos permite identificar los grupos o proteínas que presentan un perfil de expresión similar durante la RC, lo cual es importante ya que podrían utilizarse como posibles factores transcripcionales y como marcadores o blancos terapéuticos para humanos.

### 4.- HIPOTESIS

---

El análisis de la respuesta transcripcional a la RC exclusivamente de genes ortólogos, permitirá identificar si existe un grupo de proteínas comunes que respondan de forma similar a esta condición en diferentes organismos eucariontes.

### 5.- OBJETIVOS

---

#### OBJETIVO GENERAL:

Analizar la expresión de genes ortólogos en especies eucariontes sometidas a condiciones de restricción calórica en comparación con una alimentación normal.

## OBJETIVOS PARTICULARES:

- Identificar cuáles son los genes ortólogos comunes de los diferentes organismos
- Analizar la expresión de sólo los genes ortólogos compartidos entre los diferentes organismos en condiciones de restricción calórica y de alimentación normal.
- Analizar cómo responden las rutas metabólicas propias de cada organismo por medio de un Análisis de Enriquecimiento de grupos de genes.
- Comparar esos resultados con un análisis similar usando todos los genes de los organismos.
- Detectar y analizar de posibles elementos reguladores en *cis* de los genes expresados diferencialmente.

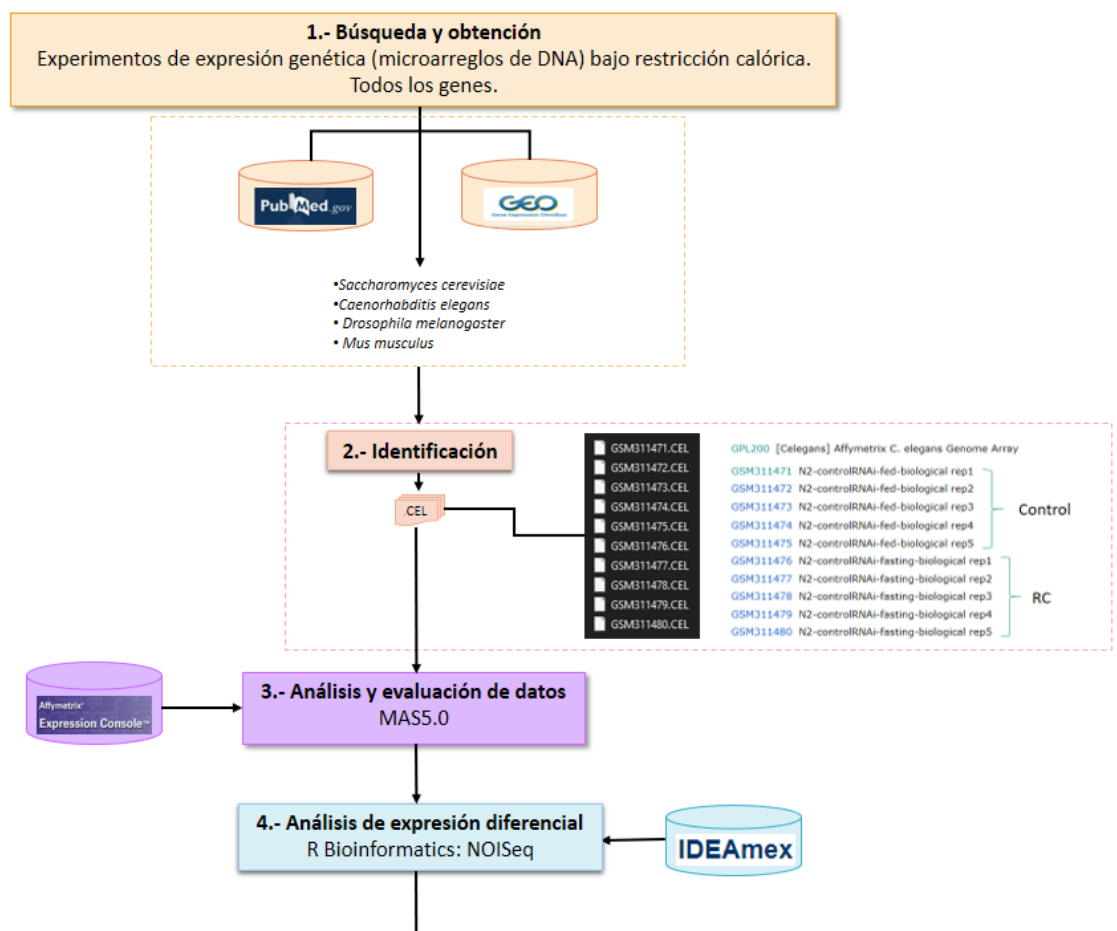
## 6.- METODOLOGÍA

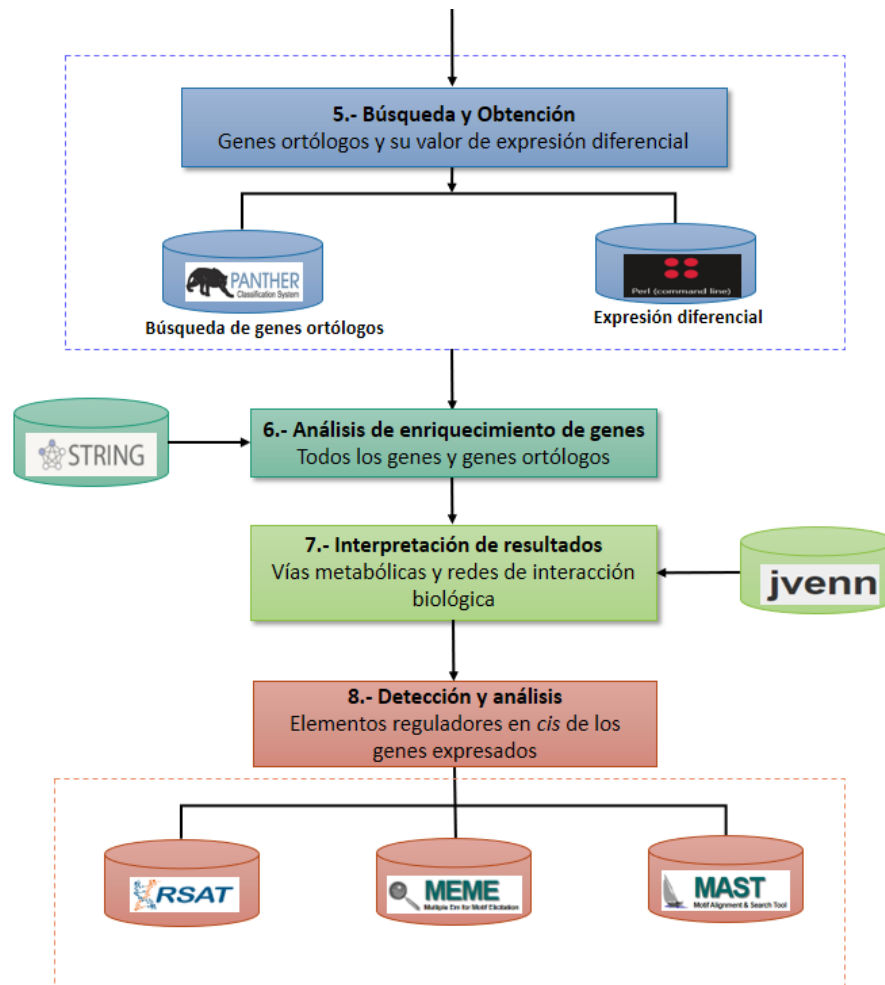
---

### 6.1 ESTRATEGIA EXPERIMENTAL

Como se muestra en el esquema de la figura 1, primero se realizó la búsqueda y obtención de los experimentos de expresión genética o microarreglos de DNA de los organismos *S. cerevisiae*, *D. melanogaster*, *C. elegans* y *M. musculus*, comparando la expresión de genes en condiciones de alimentación normal (control) y bajo restricción calórica (RC) en las bases de datos PubMed y GEO Omnibus. Posteriormente, se llevó a cabo la identificación de los archivos .CEL, los cuales tienen las muestras control y las muestras que se expusieron a condiciones de RC según el organismo. Con la información obtenida se analizaron y evaluaron los datos a través del criterio estadístico uniforme MAS 5.0 mediante Affymetrix Expression Console. Seguido a esto, se hizo un análisis de expresión diferencial mediante IDEAmex, usando el paquete de NoiSeq de la paquetería de R bioconductor para todos los genes de cada organismo. Para la búsqueda y obtención de los genes ortólogos conservados entre todos los organismos, se utilizó la base de datos de Panther; y para obtener su valor de expresión diferencial, se utilizó el lenguaje de programación Perl (command line).

Posteriormente, se llevó a cabo un análisis de enriquecimiento de genes mediante STRING de todos los genes de cada organismo, así como también de los genes ortólogos de cada organismo. Finalmente se interpretaron los resultados mediante un análisis comparativo entre todos los genes y los genes ortólogos, utilizando el programa de Jvenn, en donde se tomaron en cuenta las vías metabólicas y redes de interacción biológica. También se llevó a cabo la detección y análisis de posibles elementos reguladores en *cis* de los genes expresados mediante MEME/MAST (**Figura 1**).





**Figura 1.-** Esquema de la estrategia experimental del proyecto.

6.2.- Búsqueda y obtención de los experimentos de expresión genética (microarreglos de DNA) bajo restricción calórica y alimentación normal en la literatura de la base de datos PubMed y GEO Omnibus

I.- La búsqueda de publicaciones de estudios de expresión genética bajo RC de los organismos *S. cerevisiae*, *D. melanogaster*, *C. elegans* y *M. musculus*, se llevó a cabo en la base de datos PubMed, y la obtención de los datos de experimentos de expresión genética bajo RC de dichos organismos, se obtuvieron de la base de datos Gene Expression Omnibus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/> GEO Omnibus; **Figura 1,1: Búsqueda y obtención**).



GEO Omnibus contiene archivos de microarreglos de diferentes plataformas experimentales como Affymetrix y RNA-Seq provenientes de la Secuenciación de siguiente generación (NGS o next-generation sequencing, en inglés) y de datos de regulación genómica y epigenómica (Mercado-Salgado, 2017). En este caso se consideraron los estudios generados con la plataforma de Affymetrix, debido a la solidez en su metodología ya que esto disminuye la variación experimental (Mercado-Salgado, 2017); además de que dispone de más de un millón de datos de muestras facilitando la identificación, análisis, comparación y visualización datos de perfiles de expresión (Barrett et al., 2013; Davis y Meltzer, 2007) y en todos los organismos que buscamos existían experimentos de RC.

II.- Posteriormente se realizó la identificación de los archivos .CEL de los experimentos, los cuales se obtuvieron de la base de datos de GEO Omnibus, y las agrupamos en las muestras control y las muestras que se expusieron a condiciones de RC según el organismo (**Figura 1, 2: Identificación**).

Los archivos comprimidos tipo TAR, tiene archivos adjuntos como es el archivo .EXP con un resumen de los detalles del experimento, y el archivo .DAT el cual contiene el archivo de la imagen óptima del chip hibridado, y que al ser procesado lleva los datos de intensidad y posición de los valores de expresión y se comprime a un archivo binario llamado .CEL (Martínez-Benítez, 2016).

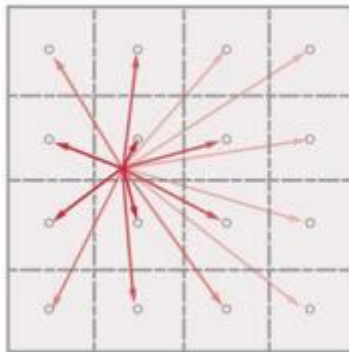
### 6.3.- Análisis de los transcriptomas a través del criterio estadístico uniforme MAS5.0 de la Base de datos Affymetrix® Expression Console™

El análisis de los transcriptomas se llevó a cabo a través del criterio estadístico uniforme MAS 5.0 mediante Affymetrix Expression Console (**Figura 1, 3: Análisis y evaluación de datos**). Primero se agregaron los archivos .CEL obtenidos en el paso anterior, y posteriormente se seleccionó el algoritmo MAS5.0 para realizar el análisis de los datos, los resultados con la información obtenida se muestran mediante tablas, gráficas y accesos directos en el programa.

Affymetrix® Expression Console™ calcula la señal y funcionalidad de una colección de arreglos de expresión GeneChip® en la plataforma Affymetrix de 3', genes, exones, miRNA

y transcriptomas, integrando la información en los archivos .CHP de salida. También, captura un conjunto de valores métricos estándares que evalúan el éxito de las hibridaciones individuales en los arreglos de expresión (Mercado-Salgado, 2017).

MAS5.0 (Micro-Array suite 5.0), también conocido como "Algoritmo estadístico", es un algoritmo de Affymetrix, el cual, analiza cada matriz de forma independiente y utiliza un método de un solo paso que calcula una señal promedio robusta para cada conjunto de sondas (Göhlmann y Talloen, 2009). La estimación de fondo es proporcionada por un promedio ponderado, este promedio se calcula dividiendo el microarreglo en 16 regiones del mismo tamaño del cual se saca un promedio y seleccionando el 2% más bajo de las intensidades de una sonda en particular (**Figura 2**; Göhlmann y Talloen, 2009).



**Figura 2.** Cálculo de fondo de MAS 5.0 utilizando un promedio ponderado (Göhlmann y Talloen, 2009).

Las sondas utilizadas por este algoritmo son Perfect Match (PM) y Mismatch (MM). Las sondas se seleccionan de modo que la secuencia sea completamente complementaria a la especie de ARNm que debe detectar, estas sondas son las PM, las cuales son un conjunto de múltiples oligonucleótidos de 25 bases que varían en su composición secuencial (Göhlmann y Talloen, 2009). Además, las sondas PM capturan una sola secuencia objetivo y debe ser única, eliminando así las señales falsas de las transcripciones que también podrían unirse a la sonda debido a la similitud de secuencia completa. Las sondas MM, también conocidas como sondas de desajuste, son oligonucleótidos de 25 bases de longitud con la misma secuencia que la sonda PM, pero contienen una sola base modificada en la posición 13 del

medio. Esto se debe a que se utilizan para ajustar la intensidad de PM y están destinadas a detectar la cantidad de señal inespecífica y señal de fondo detectada por una sonda PM (Göhlmann y Talloen, 2009).

Para esto MAS5.0 cuenta con una medida que identifica si el conjunto de sondas detectó o no la transcripción objetivo, esta medida se conoce como llamadas ausentes/presentes (A/P), y se usan para descartar conjuntos de sondas que no son detectadas en ninguna muestra. Se dice que un gen está presente en una determinada muestra cuando las intensidades de la sonda PM son estadísticamente más altas que las intensidades de la sonda MM mediante el uso de una prueba de rango con signo y cuando no hay una diferencia estadística entre PM y MM, se considera como que ese gen no está expresado (Göhlmann y Talloen, 2009).

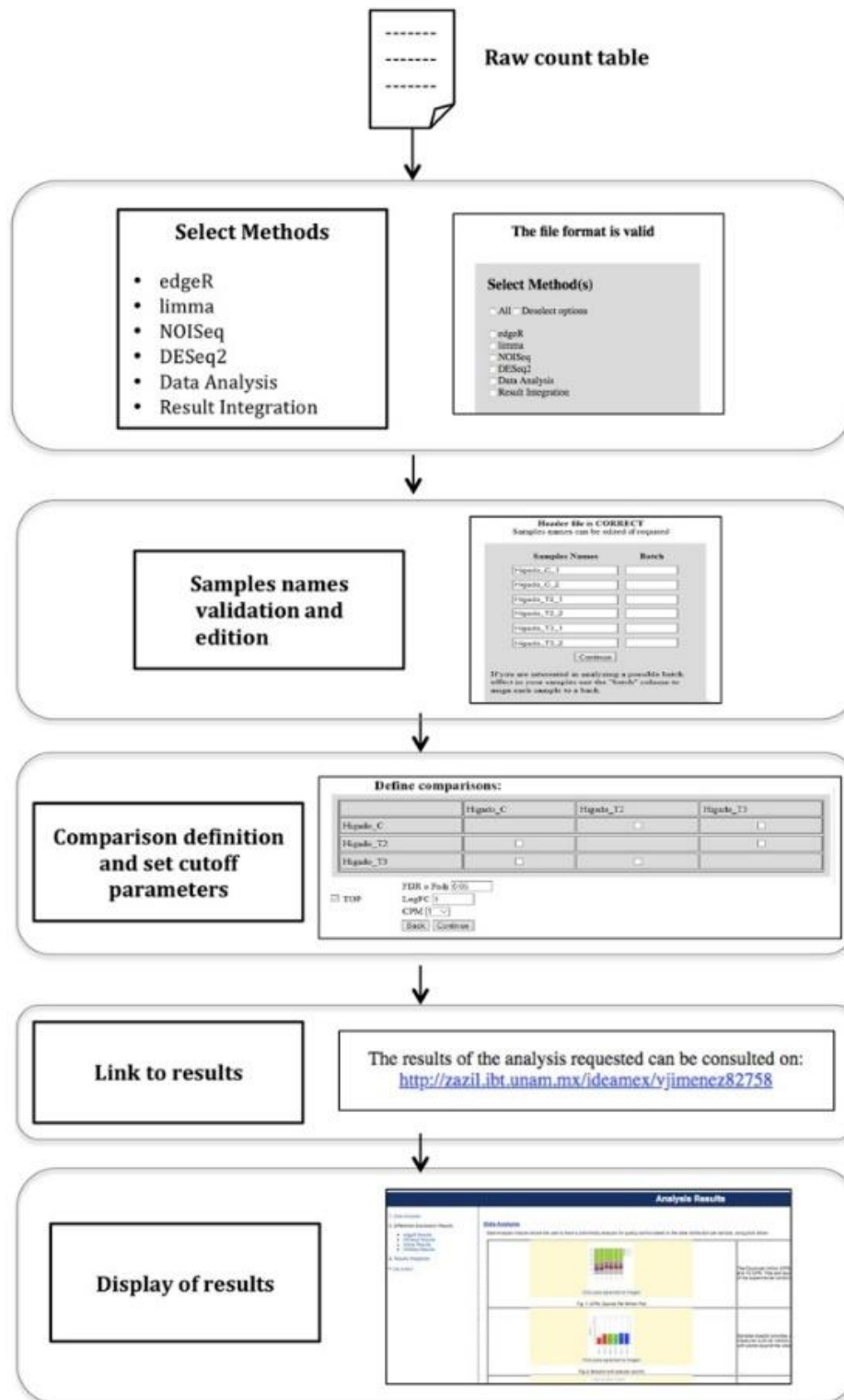
#### 6.4.- Análisis de Expresión Diferencial mediante IDEAmex

El análisis de expresión diferencial para todos los genes de cada organismo, se realizó mediante IDEAmex (Análisis integrador de expresión diferencial para experimentos múltiples; <http://www.uusmb.unam.mx/ideamex/>) usando los análisis estadísticos EdgeR, DESeq2; Limma y NoiSeq de la paquetería de R bioconductor, los resultados fueron mostrados mediante gráficas, correlogramas, mapas de calor, diagramas de Venn y tablas (**Figura 1, 4: Análisis de expresión diferencial**) después de ver los resultados entre todos los organismos, decidimos usar los valores de expresión diferencial del programa NoiSeq.

Primero se cargó la tabla con los datos crudos, posteriormente se seleccionaron los métodos para el análisis de expresión diferencial, en este caso se seleccionó la opción de “ALL”, para un análisis más completo. Se verificó que los nombres de las muestras estuvieran correctos para luego seleccionar la matriz de comparación de interés, que en este caso fueron los controles *versus* RC. Finalmente se generaron dos links, el primero que muestra una página con los resultados obtenidos, y el segundo para descargar dichos resultados (**Figura 3**).

IDEAMEX es un recurso útil para los experimentos transcriptómicos diseñados para el análisis de expresión diferencial, que toma en cuenta la comparación de varias condiciones (Jiménez, Sánchez y Vega, 2019). Los paquetes usan diferentes algoritmos y métodos de

normalización brindando una mayor confianza en los resultados. NOISeq fue diseñado para ser robusto a las alteraciones de profundidad de secuenciación (Stupnikov, et al., 2021), utiliza métodos no paramétricos, técnicas estadísticas en las que no se necesita hacer una suposición de la expresión génica (Jiménez, Sánchez y Vega, 2019). Por ejemplo, en el análisis de expresión génica (DGE), adopta un enfoque no paramétrico que crea una distribución de referencia del ruido de datos para la determinación de si la expresión diferencial es verdadera o es falsa (Stupnikov, et al., 2021). Algunos métodos se basan en detectar transcritos conocidos para identificar transcritos o isoformas desconocidos (Costa-Silva, Domingues y Lopes, 2017). El método de normalización TMM funciona con o sin réplicas y ajusta los datos de acuerdo con el rendimiento de secuenciación de cada muestra (Jiménez, Sánchez y Vega, 2019). NOISeq se diferencia de otros métodos debido a que toma en cuenta el diseño experimental y aplica el criterio de filtrado eliminando las características que están debajo de los parámetros de cada condición en el conjunto de datos (Stupnikov, et al., 2021).



**Figura 3.-** Diagrama de flujo de trabajo de IDEAMEX (Jiménez, Sánchez y Vega, 2019).

## 6.5.- Búsqueda de genes ortólogos y obtención de expresión diferencial

**I.-** Para la búsqueda y obtención de los genes ortólogos conservados entre todos los organismos, se utilizó la herramienta de PANTHER (**Figura 1, 5: Búsqueda**). Se analizó la conservación de ortólogos entre los diferentes organismos y con la información recabada se aislaron los genes de cada organismo para lo cual se realizaron listas de los genes ortólogos de cada organismo.

PANTHER es una plataforma diseñada para el análisis de la función de genes a escala de todo el genoma, tiene un sistema de clasificación muy completo que combina funciones de genes, ontologías, vías y herramientas de análisis estadístico, que permite analizar genomas a gran escala, datos de experimentos de secuenciación, proteómica y expresión génica (Mi, Muruganujan, Casagrande y Thomas, 2013; <http://www.pantherdb.org/>). Además, cuenta con genomas completos organizados en familias y subfamilias de genes, múltiples alineaciones de secuencias, modelos estadísticos (HMM) y Ontología de genes (GO; **Figura 4**).

**II.-** Para obtener el valor de expresión diferencial, se utilizó el lenguaje de programación Perl (command line; **Figura 1, 5: Obtención**). Mediante las tablas de resultados de IDEAmex con todos los genes y las tablas generadas en Panther, se obtuvo el valor de expresión de los genes ortólogos. Para ello, en Perl (command line), se ejecutó el programa llamado Buscaencolumnas.pl (creado *ad hoc* para este trabajo) que utiliza tres archivos de entrada: 1.-problemapag1.txt, en donde se encuentra una lista de todos los genes con su valor de expresión y en otra columna la lista de los genes ortólogos sin su valor de expresión, 2.-columnaD.txt, una la lista de los genes ortólogos sin su valor de expresión y 3.-RefSeqProteinID.txt, la lista de los nombres o identificadores de todos los genes. Posteriormente se corrió el programa con estos 3 parámetros y el programa, obteniendo así una tabla con los genes ortólogos y su valor de expresión.

#### PANTHER™ Data at a glance:

- Version 17.0 released 2022-02-22
- Gene (Reference Proteome 2021\_03 release)
  - 143 genomes
  - 2617768 total genes
  - 1973248 genes in PANTHER™ families with phylogenetic trees, multiple sequence alignments and HMMs
- Family (PANTHER™ 17.0, released 2022-02-22)
  - 15619 PANTHER™ families
  - 124632 subfamilies
- Pathways
  - PANTHER™ Pathway 3.6.6, released 2022-02-22
    - 177 pathways
    - 3092 pathway components
    - 51914 sequence associated to pathways
    - 5996 references captured for the pathways
  - [Reactome](#) (from Reactome database version 65, released 2021-10-01)
    - 21621 total terms
- Ontologies
  - [PANTHER™ GO slim](#) (version 17.0, based on GO release 2021-11-16, released 2022-02-22)
    - 3361 total terms
    - 2267 biological process terms
    - 544 cellular component terms
    - 550 molecular function terms
  - PANTHER™ Protein Class (version 17.0, released 2022-02-22)
    - 209 total terms
  - [Gene Ontology](#) (from GO database released 2022-03-22, DOI: 10.5281/zenodo.6399963)
    - 47098 total terms
    - 12244 molecular function terms
    - 30439 biological process terms
    - 4415 cellular component terms

**Figura 4.-** Sistema de clasificación de PANTHER (<http://pantherdb.org/data/>).

#### 6.6.- Análisis de enriquecimiento de genes: STRING

El análisis de enriquecimiento de todos los genes de cada organismo, así como también de los genes ortólogos de cada organismo se realizó mediante STRING (**Figura 1, 6: Análisis de enriquecimiento de genes**). Se realizaron dos tablas por cada organismo, una en donde incluye todos los genes y otra en donde incluye solo a los genes ortólogos de cada organismo

con su valor de expresión correspondiente. Una vez teniendo estas tablas con los datos, se procedió a evaluar en la base de datos STRING (herramienta de búsqueda para la recuperación de genes/proteínas que interactúan; <http://string-db.org>). Primero se cargó una de las tablas de un organismo, ya sea en donde vienen todos los genes o en donde incluye solo a los genes ortólogos, y sus valores de expresión en ambos casos. Posteriormente, STRING procede a hacer el análisis de enriquecimiento funcional informando sobre las rutas que se enriquecen simultáneamente en ambos extremos de la lista de datos que se introdujo. Estos extremos se refieren a la posición que toman los genes en la lista, es decir, cuando los genes se encuentran en la parte de arriba de la lista se nombran como TOP, en la parte de abajo de la lista son BOTTOM o distribuidos en ambos extremos de la lista son BOTH ENDS.

Se debe tener en cuenta cómo están ordenados los datos introducidos a STRING; es decir, si los valores negativos están en la parte de arriba de la lista o abajo, y lo mismo para los valores positivos. Ya que esto hace referencia de que el gen está más expresado en una condición u otra. Esto es importante debido a que como se están comparando dos condiciones y aparte todos los genes versus los genes ortólogos de 4 organismos distintos, es necesario que todos los datos se introduzcan ordenados de la misma manera. Para que los resultados sean consistentes y no haya errores. En este caso si se encontraban arriba con valores negativos (TOP) correspondían a los genes que se encontraban en mayor presencia de glucosa (los controles), mientras que los que se encontraban en la parte de abajo con valores positivos (BOTTOM) correspondían a los genes que se encontraban bajo la condición de RC. Esto se realizó en cada uno de los organismos, para posteriormente hacer un análisis comparativo entre los resultados que se obtuvieron.

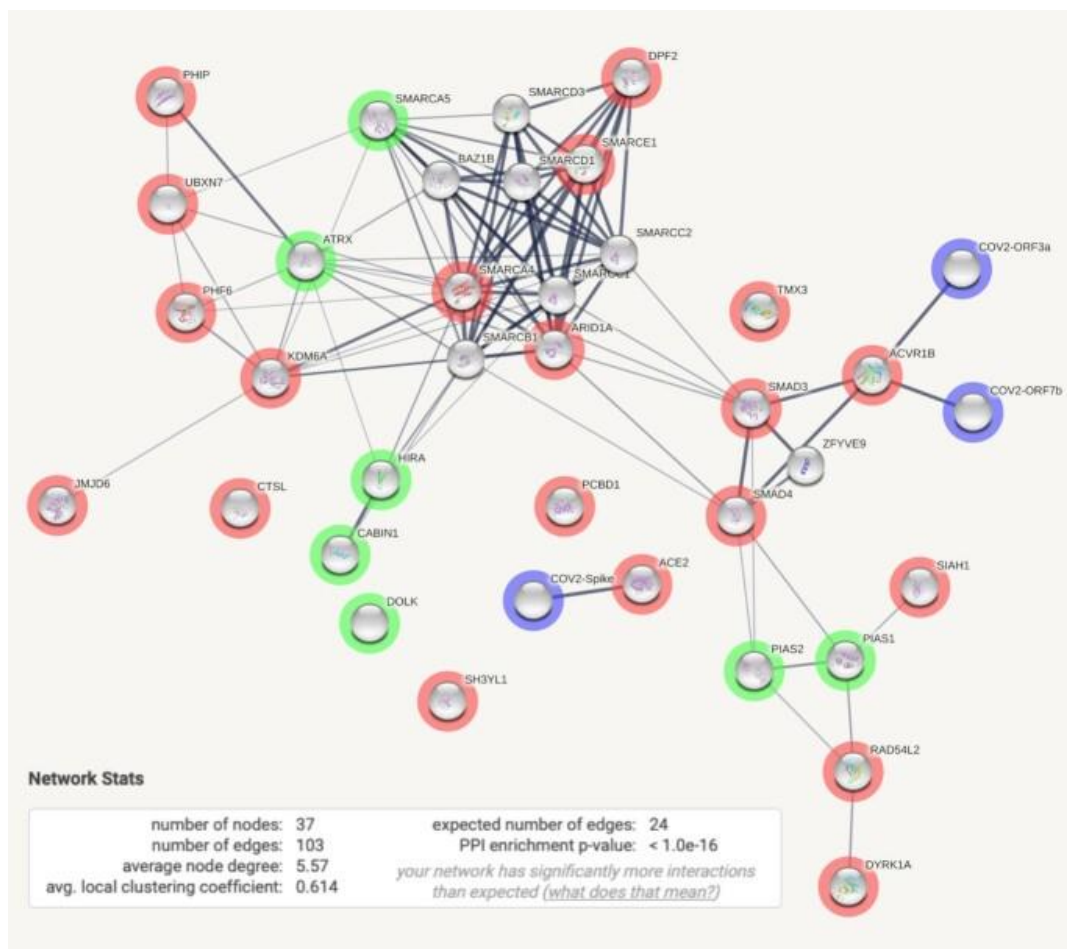
La base de datos STRING es un recurso en línea dedicado a las redes de interacción de proteínas (FIGURA 5) de alta cobertura, es decir, aplica a miles de organismos secuenciados por genoma. STRING tiene como objetivo integrar todas las asociaciones conocidas entre proteínas, incluyendo las interacciones físicas y asociaciones funcionales para lo cual, toma información de varias fuentes (Szklarczyk, et al., 2021).

El análisis de enriquecimiento de genes en STRING permite identificar las rutas metabólicas, las bases de datos de proteínas identificadas por GO, “local network clusters de STRING”,



“Reactome Pathways”, “WikiPathways”, “Annotated Keywords de UNIPROT”, y de los dominios de proteínas “Pfam” e “Interpro”, las cuales ayudan a tener un mejor análisis de enriquecimiento al comparar con diferentes organismos (Szklarczyk, et al., 2021). STRING escanea todos los genomas en busca de marcos de lectura abiertos que indiquen eventos de fusión de genes. Los genes no fusionados en otros genomas/organismos reciben una puntuación de asociación y la puntuación es más alta cuanto mejor se pueden fusionar en términos de la ortología de los genes participantes. Además, busca pares de genes cuyos patrones de ocurrencia a lo largo de la evolución muestren similitudes (Szklarczyk, et al., 2021).

Este análisis proporciona un mejor significado biológico de los cambios observados en la expresión génica para una condición en específico y ayuda a detectar redes o vías de regulación que también podrían estar sujetas a otros estudios (Jiménez, Sánchez y Vega, 2019).

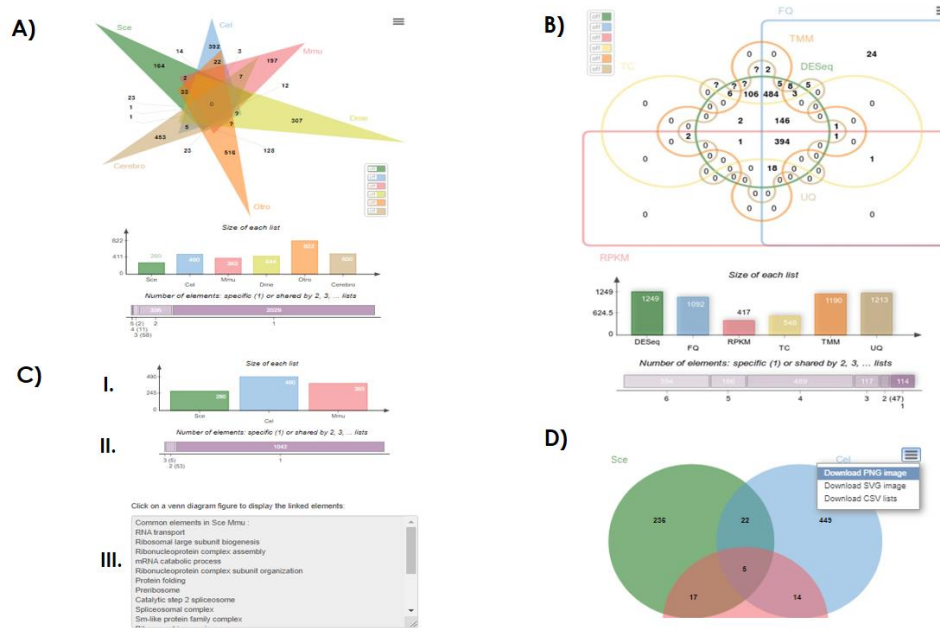


**FIGURA 5.-** Ejemplo de una red de interacción de proteínas en STRING (Szklarczyk, et al., 2021).

### 6.7.- Comparación de las vías metabólicas y redes de interacción

La comparación de las vías metabólicas y redes de interacción, se llevó a cabo mediante la herramienta de JVENN (**Figura 1, 7: Interpretación de resultados**) para la interpretación de los resultados de STRING. Se generaron 3 listas por cada organismo, clasificadas según la ubicación de los genes en STRING (TOP, BOTTOM o BOTH ENDS), posteriormente se introdujeron las listas a JVENN de cada organismo seleccionando una ubicación en específica, por ejemplo, todos los valores de la lista de los TOP de cada organismo; y finalmente se generó el diagrama de Venn. La comparación se realizó entre todos los genes y los genes ortólogos entre cada organismo.

JVENN (<http://jvenn.toulouse.inra.fr/app/example.html>) es una herramienta integradora que sirve para comparar listas con diagramas de Venn. Maneja hasta 6 listas para el diagrama de Venn (**Figura 6, A**), es muy fácil de usar, permite visualizar el diagrama de Edwards-Venn (**Figura 6, B**), permite proporcionar los datos de 3 formas diferentes (listas, recuentos de intersecciones y listas de recuento; **Figura 6, C**), exporta listas a CSV y exporta el diagrama de Venn a PNG y SVG (Bardou, Mariette, Escudié, Djemiel y Klopp, 2014; **Figura 6, D**).



**Figura 6.-** Herramientas de JVENN (Este trabajo).

## 6.8.- Detección y análisis de posibles elementos reguladores en *cis* de los genes expresados diferencialmente

Para la detección y análisis de posibles elementos reguladores en *cis* de los genes expresados diferencialmente, se usó la página de RSAT y MEME/MAST (**Figura 1, 8: Detección y análisis**).

Se usó el programa Retrieve sequence de la página RSAT (<http://rsat.sb-roscoff.fr/>) y la base de datos de cada metazoario para los organismos *D. melanogaster*, *C. elegans*, *M. musculus* y de Fungi para el hongo *S. cerevisiae*, para obtener sus secuencias (río arriba de -2000 a 1). Posteriormente, estas secuencias se analizaron con el programa MEME (Multiple Em for Motif Elicitation)/MAST (Motif Alignment & Search Tool) de la página <https://meme-suite.org/meme/index.html> (The MEME suite: Motif-based sequence analysis tools) y se identificaron los posibles Factores Transcripcionales en la base de datos FIMO.

RSAT maneja una amplia variedad de herramientas y posee varios algoritmos para la recuperación de secuencias de diversos organismos (Thomas-Chollier, et al., 2011).

MEME es una herramienta para la búsqueda de motivos en un grupo de secuencias de proteínas relacionadas. Un motivo es un patrón de secuencia que ocurre repetidamente en un grupo de secuencias de proteínas relacionadas (Saha y Raghava, 2006). Los motivos se representan como matrices de probabilidad de letras dependiente de la posición describiendo la probabilidad de cada letra posible en cada posición en el patrón. Además, MEME toma como entrada un grupo de secuencias de proteínas y genera los motivos como se solicitan y utiliza técnicas de modelado estadístico para elegir automáticamente el mejor ancho, número de ocurrencias y descripción para cada motivo. MAST es una herramienta para la búsqueda en bases de datos de secuencias biológicas, secuencias que contienen uno o más de un grupo de motivos conocidos (Saha y Raghava, 2006).

## 7.- RESULTADOS

---

### 7.1.- Resultados del análisis de enriquecimiento de genes con STRING y Jvarkit

Del análisis de expresión que se realizó en Expression Console se obtuvieron 17368 genes de *C. elegans*, 12891 de *D. melanogaster*, 5680 de *S. cerevisiae* y 17198 de *M. musculus*. De los cuales al realizar en análisis con IDEAmex quedaron 14788 de *C. elegans*, 11261 de *D. melanogaster*, 5644 de *S. cerevisiae* y 15943 de *M. musculus*, los cuales se utilizaron para realizar el análisis de enriquecimiento de genes en STRING.

El número de genes ortólogos que se analizaron para la expresión de genes obtenidos de PANTHER fueron 7918 de *C. elegans*, 8449 de *D. melanogaster*, 3210 de *S. cerevisiae* y 18954 de *M. musculus*, de los cuales al realizar el análisis en IDEAmex quedaron 7435 de *C. elegans*, 8195 de *D. melanogaster*, 3131 de *S. cerevisiae* y 9973 de *M. musculus*, los cuales se usaron para el análisis de enriquecimiento de STRING.

Se llevó a cabo el análisis de enriquecimiento de genes mediante STRING y posteriormente se realizó una comparación entre los resultados obtenidos de todos los genes, así como de solo los genes ortólogos mediante Jvenn.

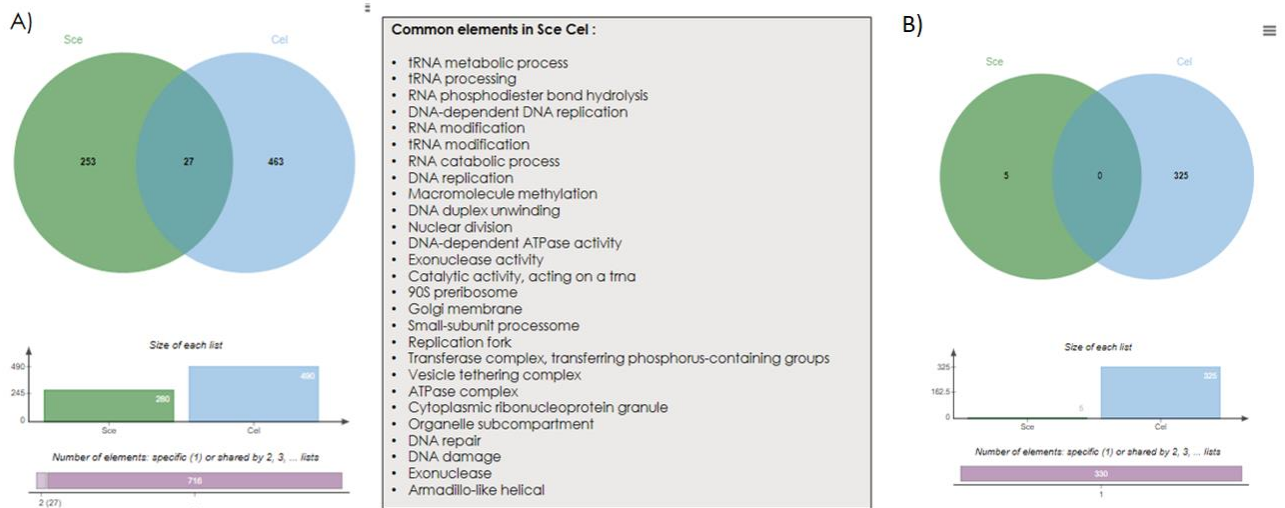
Los resultados se clasificaron según el extremo de la lista de STRING en donde se encontraban los genes; es decir, si se encontraban arriba con valores negativos (TOP) correspondían a los genes que se encontraban en mayor presencia de glucosa (los controles), mientras que los que se encontraban en la parte de abajo con valores positivos (BOTTOM) correspondían a los genes que se encontraban bajo la condición de RC. Esta clasificación se hizo tanto para todos los genes como para solo los genes ortólogos de cada organismo.

#### 7.1.1 Resultados del análisis de enriquecimiento de genes con STRING de los genes bajo la condición control o mayor presencia de glucosa (TOP)

En esta sección se muestran los resultados obtenidos del análisis de enriquecimiento de genes de los genes bajo la condición control o mayor presencia de glucosa que se encuentran en el extremo TOP según STRING.

Primero, al comparar todos los genes del organismo *S. cerevisiae* con todos los genes de *C. elegans*, se observó que comparten 27 vías (**Figura 7, A**). Algunas de ellas son RNA catabolic process, catabolic activity, exonuclease, entre otras, las cuales indican que se está produciendo energía, sin embargo, esto sucede en menor cantidad. Esto debido a que al estar en una condición en donde hay presencia de glucosa, no es necesario producir más, en ese caso se estaría regulando.

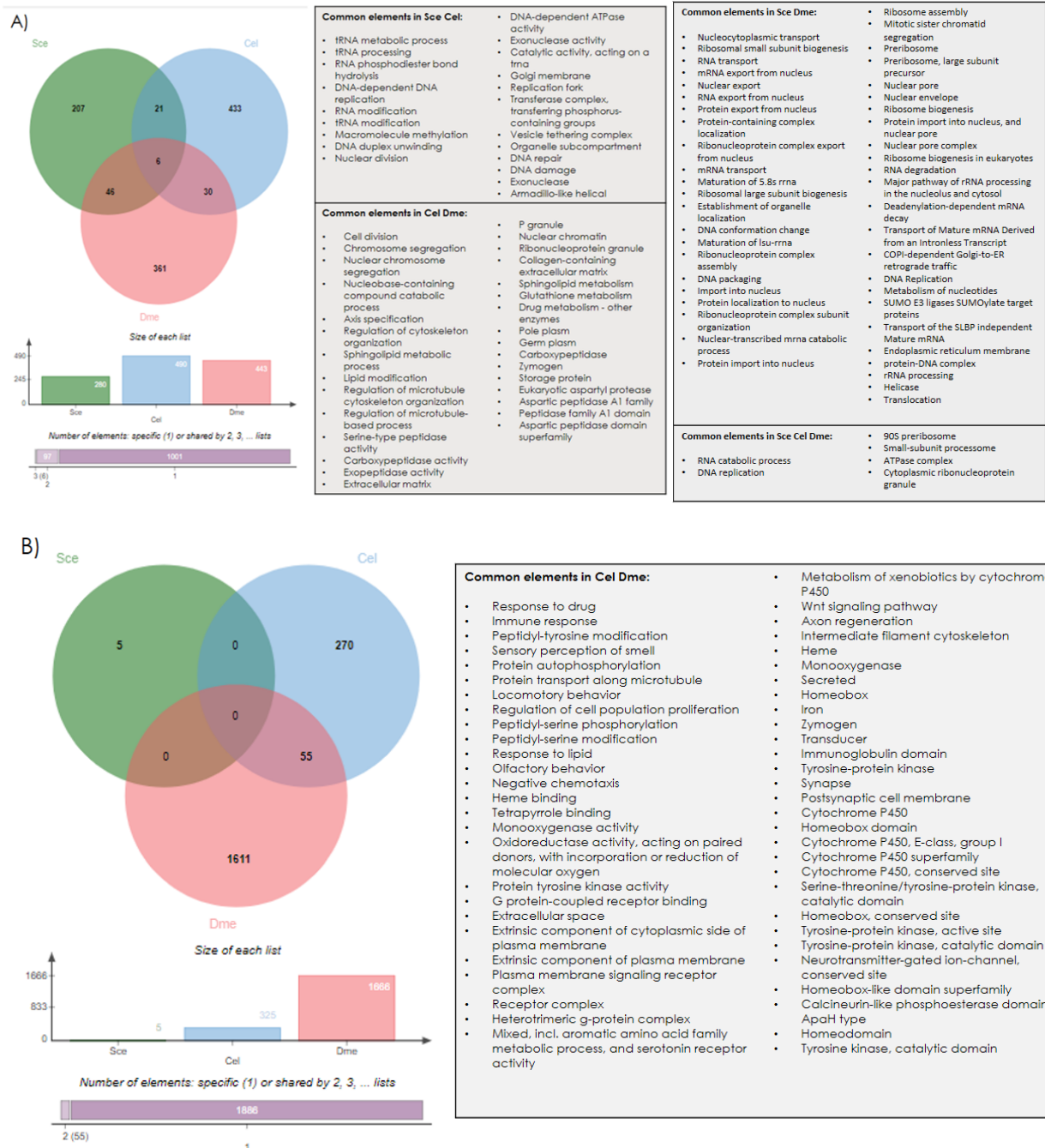
Al comparar sus genes ortólogos no se encontraron vías de señalización compartidas entre ambos organismos (**Figura 7, B**).



**Figura 7.-** Análisis comparativo de los resultados TOP de STRING de los organismos Scy y Cel. **A)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de todos los genes de los organismos Scy y Cel. **B)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de solo los genes ortólogos de los organismos Scy y Cel.

Después se agregó al análisis comparativo con *S. cerevisiae* y *C. elegans* al organismo *D. melanogaster*. Al comparar todos los genes (**Figura 8, A**) se observó que entre *S. cerevisiae* y *C. elegans*, se siguen conservando 21 vías de las 27 mencionadas anteriormente, mientras que entre *C. elegans* y *D. melanogaster* comparten 30 vías, sin embargo, entre *S. cerevisiae* y *D. melanogaster*, comparten 46 vías y entre los tres organismos comparten solo 6 vías de señalización. Entre ellas está RNA catabolic process y ATPase complex, las cuales se observa que siguen produciendo energía en menor cantidad.

Posteriormente al comparar sus genes ortólogos (**Figura 8, B**), solo se observaron 55 vías conservadas entre los organismos *C. elegans* y *D. melanogaster*, mientras que con *S. cerevisiae* y entre los tres organismos no comparten ninguna vía. A pesar de que hay vías compartidas entre *C. elegans* y *D. melanogaster*, no son relevantes, además, de que no se comparten entre los 3 organismos.



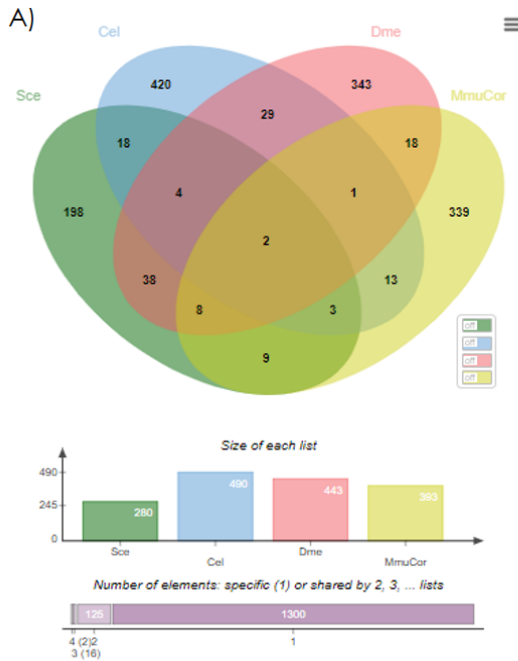
**Figura 8.-** Análisis comparativo de los resultados TOP de STRING de los organismos Scel, Cel y Dme. **A)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de todos los genes de los organismos Scel, Cel y Dme. **B)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de solo los genes ortólogos de los organismos Scel, Cel y Dme.

Posteriormente, se agregó al análisis comparativo con *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *D. melanogaster* al organismo *M. musculus* en donde primero se analizó el tejido del corazón. Primero se analizó el corazón, luego el gastroneumio y al final el neocórtex, esto se realizó de esta manera solo para mantener un orden de análisis.

Al comparar todos los genes (**Figura 9, A**) se observó que entre *S. cerevisiae* y *C. elegans*, se siguen conservando 18 vías de las 27 mencionadas en el primer análisis en donde solo se compararon estos dos organismos, mientras que entre *C. elegans* y *D. melanogaster* se conservaron 29 vías de las 30 mencionadas anteriormente cuando el tejido de corazón no estaba presente, sin embargo, entre *S. cerevisiae* y *D. melanogaster*, comparten 38 vías de las 46 mencionadas anteriormente, y entre los tres organismos *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *D. melanogaster* comparten 4 vías de las 6 que se compartían cuando no estaba el tejido de corazón. Al comparar los organismos *S. cerevisiae* y *M. musculus* comparten 9 vías, mientras que al comparar *C. elegans* con *M. musculus*, se conservaron 13 vías, y al comparar *D. melanogaster* con *M. musculus* comparten 18 vías. Entre los 3 organismos *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *M. musculus* solo se conservaron 3 vías, mientras que *S. cerevisiae*, *D. melanogaster* y *M. musculus* solo se conservaron 8 vías y entre los organismos *C. elegans*, *D. melanogaster* y *M. musculus*, comparten solo 1 vía. Finalmente, entre los 4 organismos, se conservan solo 2 vías (**Figura 9, A**). Estas dos vías que se mantienen al final entre todos los organismos son RNA Catabolic Process y ATPase complex, las cuales se siguen manteniendo a lo largo del análisis y que, además, están involucradas en la producción de energía en menor cantidad.

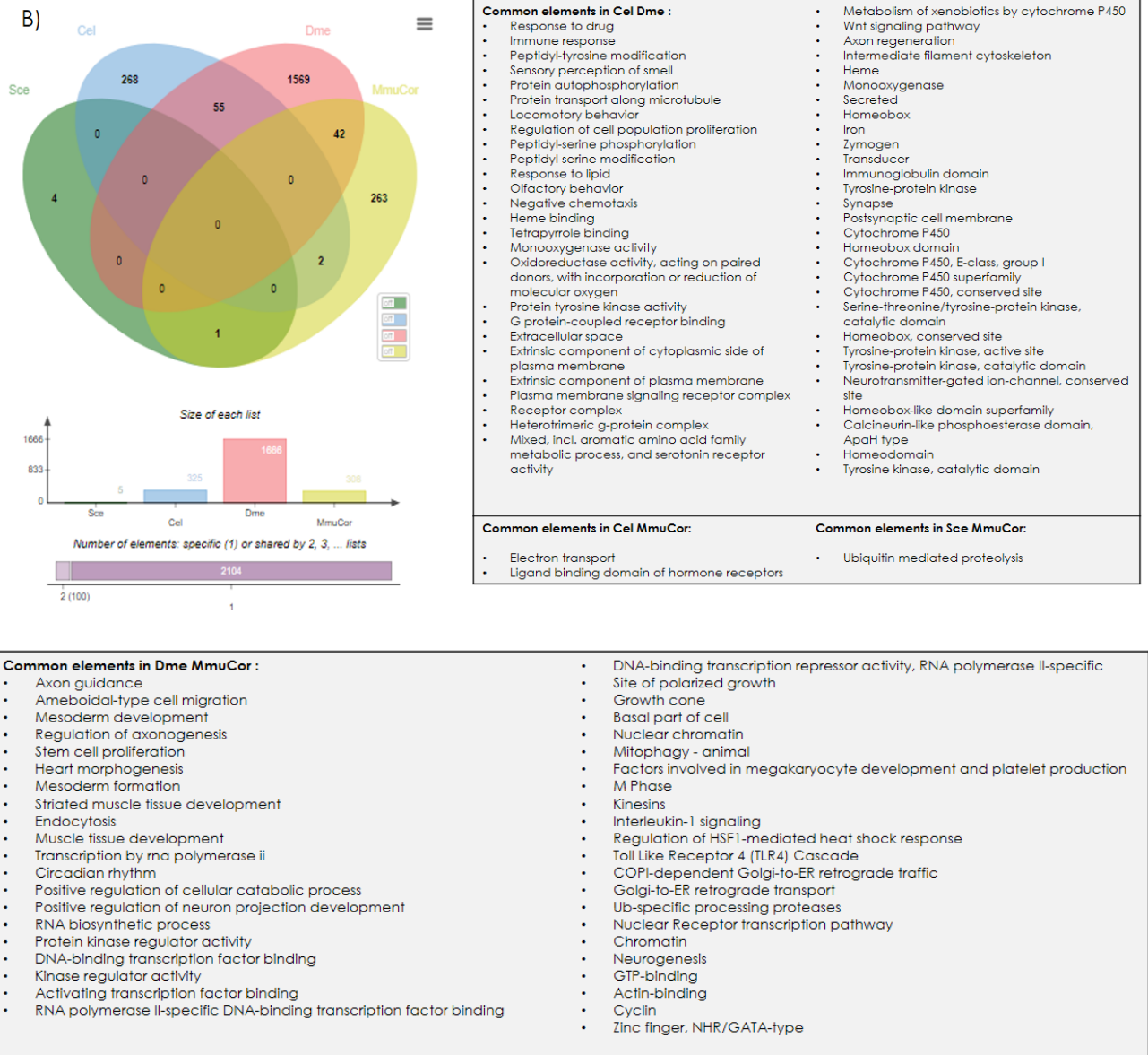
Al comparar sus genes ortólogos (**Figura 9, B**), se observó que entre el organismo *C. elegans* y *D. melanogaster* se siguen conservando las 55 vías y que ambos organismos con *S. cerevisiae* no comparten ninguna vía como en el análisis anterior. Sin embargo, solo se observaron 42 vías compartidas entre *D. melanogaster* y *M. musculus*, 2 vías entre *C. elegans* y *M. musculus* y solo una vía con *S. cerevisiae* y *M. musculus*, mientras que en conjunto no se conservó ninguna vía. A pesar de que hay vías compartidas no son relevantes, además, de que no se comparten entre los 4 organismos como se esperaba.





<p><b>Common elements in Sce Cel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>tRNA processing</li> <li>DNA-dependent DNA replication</li> <li>RNA modification</li> <li>tRNA modification</li> <li>Macromolecule methylation</li> <li>DNA duplex unwinding</li> <li>Nuclear division</li> <li>DNA-dependent ATPase activity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exonuclease activity</li> <li>Golgi membrane</li> <li>Replication fork</li> <li>Transferase complex, transferring phosphorus-containing groups</li> <li>Vesicle tethering complex</li> <li>Organelle subcompartment</li> <li>DNA repair</li> <li>DNA damage</li> <li>Exonuclease</li> <li>Armadillo-like helical</li> </ul>
<p><b>Common elements in Sce Dme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nucleocytoplasmic transport</li> <li>Ribosomal small subunit biogenesis</li> <li>mRNA export from nucleus</li> <li>Nuclear export</li> <li>RNA export from nucleus</li> <li>Protein export from nucleus</li> <li>Protein-containing complex localization</li> <li>Ribonucleoprotein complex export from nucleus</li> <li>mRNA transport</li> <li>Maturation of 5.8s rna</li> <li>Establishment of organelle localization</li> <li>DNA conformation change</li> <li>Maturation of lsu-rna</li> <li>DNA packaging</li> <li>Import into nucleus</li> <li>Protein localization to nucleus</li> <li>Nuclear-transcribed rna catabolic process</li> <li>Protein import into nucleus</li> <li>Ribosome assembly</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mitotic sister chromatid segregation</li> <li>Preribosome, large subunit precursor</li> <li>Nuclear pore</li> <li>Nuclear envelope</li> <li>Protein import into nucleus, and nuclear pore</li> <li>Nuclear pore complex</li> <li>Ribosome biogenesis in eukaryotes</li> <li>RNA degradation</li> <li>Deadenylation-dependent mRNA decay</li> <li>Transport of Mature mRNA Derived from an Intronless Transcript</li> <li>COP1-dependent Golgi-to-ER retrograde traffic</li> <li>DNA Replication</li> <li>Metabolism of nucleotides</li> <li>SUMO E3 ligases SUMOylate target proteins</li> <li>Transport of the SLBP independent Mature mRNA</li> <li>Endoplasmic reticulum membrane</li> <li>protein-DNA complex</li> <li>Helicase</li> <li>Translocation</li> </ul>

<p><b>Common elements in Sce Cel Dme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNA replication</li> <li>90S preribosome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Small-subunit processome</li> <li>Cytoplasmic ribonucleoprotein granule</li> </ul>	<p><b>Common elements in Cel MmuCor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mitochondrial gene expression</li> <li>Mitochondrial translation</li> <li>Regulation of proteasomal protein catabolic process</li> <li>Positive regulation of cellular protein catabolic process</li> <li>Positive regulation of proteolysis involved in cellular protein catabolic process</li> <li>tRNA aminoacylation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Protein acetyltransferase complex</li> <li>Histone acetyltransferase complex</li> <li>Golgi-associated vesicle membrane</li> <li>Vesicle coat</li> <li>Actin filament bundle</li> <li>SWI/SNF superfamily-type complex</li> <li>Translation regulation</li> </ul>
<p><b>Common elements in Sce MmuCor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mRNA catabolic process</li> <li>Protein folding</li> <li>Catalytic step 2 spliceosome</li> <li>Spliceosomal complex</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sm-like protein family complex</li> <li>Protein processing in endoplasmic reticulum</li> <li>Spliceosome</li> <li>RNA Polymerase III Transcription Initiation From Type 1 Promoter</li> <li>ER-Golgi transport</li> </ul>	<p><b>Common elements in Sce Cel MmuCor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>tRNA metabolic process</li> <li>RNA phosphodiester bond hydrolysis</li> <li>Catalytic activity, acting on a trna</li> </ul>	<p><b>Common elements in Cel Dme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>P. granule</li> <li>Ribonucleoprotein granule</li> <li>Collagen-containing extracellular matrix</li> <li>Sphingolipid metabolism</li> <li>Glutathione metabolism</li> <li>Drug metabolism - other enzymes</li> <li>Pale plasm</li> <li>Germ plasm</li> <li>Carboxypeptidase</li> <li>Zymogen</li> <li>Storage protein</li> <li>Eukaryotic aspartyl protease</li> <li>Aspartic peptidase A1 family</li> <li>Peptidase family A1 domain</li> <li>Aspartic peptidase domain superfamily</li> </ul>
<p><b>Common elements in Sce Dme MmuCor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RNA transport</li> <li>Ribosomal large subunit biogenesis</li> <li>Ribonucleoprotein complex assembly</li> <li>Ribonucleoprotein complex subunit organization</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preribosome</li> <li>Ribosome biogenesis</li> <li>Major pathway of rRNA processing in the nucleolus and cytosol</li> <li>rRNA processing</li> </ul>	<p><b>Common elements in Cel Dme MmuCor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nuclear chromatin</li> </ul>	<p><b>Common elements in Sce Cel Dme MmuCor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RNA catabolic process</li> <li>ATPase complex</li> </ul>

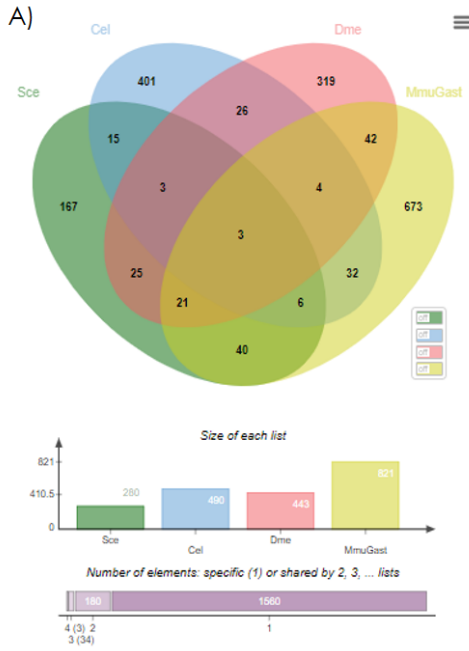


**Figura 9.-** Análisis comparativo de los resultados TOP de STRING de los organismos Sce, Cel, Dme y Mmu. **A)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de todos los genes de los organismos Sce, Cel, Dme y tejido de corazón de Mmu. **B)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de solo los genes ortólogos de los organismos Sce, Cel, Dme y tejido de corazón de Mmu.

Posteriormente, se agregó al análisis comparativo con *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *D. melanogaster* al organismo *M. musculus* analizando ahora el tejido del gastroneo.

Al comparar todos los genes (**Figura 10, A**) se observó que entre *S. cerevisiae* y *C. elegans*, se siguen conservando 15 vías de las 27 mencionadas en el primer análisis en donde solo se compararon estos dos organismos, mientras que entre *C. elegans* y *D. melanogaster* se conservaron 26 vías de las 30 anteriores en el segundo análisis, y entre *S. cerevisiae* y *D. melanogaster*, comparten 25 vías de las 46 del segundo análisis también, sin embargo, entre los tres organismos *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *D. melanogaster* comparten 3 vías de las 6 que se conservaron en el segundo análisis cuando no se incluye a *M. musculus*. Al comparar los organismos *S. cerevisiae* y *M. musculus* comparten 40 vías, mientras que al comparar *C. elegans* con *M. musculus*, se conservaron 32 vías, y al comparar *D. melanogaster* con *M. musculus* comparten 42 vías. Entre los 3 organismos *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *M. musculus* solo se conservaron 6 vías, mientras que *S. cerevisiae*, *D. melanogaster* y *M. musculus* se conservaron 21 vías y entre los organismos *C. elegans*, *D. melanogaster* y *M. musculus*, comparten solo 4 vías. Finalmente, entre los 4 organismos, se conservan solo 3 vías (**Figura 10, A**). Estas 3 vías son RNA Cytoplasmic ribonucleoproteina granule, Catabolic Process, ATPase complex, de las cuales, las últimas 2 mencionadas, se siguen conservando como en el caso anterior con el tejido de corazón. Estas vías son relevantes porque además de que se siguen conservando, como se mencionó anteriormente, están involucradas en la producción y regulación de la energía.

Al comparar sus genes ortólogos (**Figura 10, B**), se observó que entre el organismo *C. elegans* y *D. melanogaster* se siguen conservando 52 vías de las 55 que observaron en el segundo análisis, y que ambos organismos con *S. cerevisiae* no comparten ninguna vía como en el análisis anterior. Sin embargo, se observaron 155 vías compartidas entre *D. melanogaster* y *M. musculus* no relevantes, 2 vías entre *C. elegans* y *M. musculus*, solo 2 vías con *S. cerevisiae* y *M. musculus* y 3 vías no relevantes entre *C. elegans*, *D. melanogaster* y *M. musculus*, mientras que en conjunto no se conservó ninguna vía. Lo cual no eran los resultados que se esperaban.



<p><b>Common elements in Sce Cel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>tRNA processing</li> <li>RNA phosphodiester bond hydrolysis</li> <li>DNA-dependent DNA replication</li> <li>RNA modification</li> <li>tRNA modification</li> <li>Macromolecule methylation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA duplex unwinding</li> <li>Nuclear division</li> <li>DNA-dependent ATPase activity</li> <li>Replication fork</li> <li>Transferase complex, transferring phosphorus-containing groups</li> <li>Vesicle tethering complex</li> <li>Organelle subcompartment</li> <li>DNA repair</li> <li>DNA damage</li> </ul>
<p><b>Common elements in Sce Dme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ribosomal small subunit biogenesis</li> <li>mRNA export from nucleus</li> <li>Protein export from nucleus</li> <li>Protein-containing complex localization</li> <li>Ribonucleoprotein complex export from nucleus</li> <li>Maturation of 5.8S rna</li> <li>Ribosomal large subunit biogenesis</li> <li>Establishment of organelle localization</li> <li>DNA conformation change</li> <li>Maturation of lsu-rna</li> <li>DNA packaging</li> <li>Import into nucleus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nuclear-transcribed mima catabolic process</li> <li>Protein import into nucleus</li> <li>Ribosome assembly</li> <li>Mitotic sister chromatid segregation</li> <li>Preribosome, large subunit precursor</li> <li>Nuclear envelope</li> <li>Protein import into nucleus, and nuclear pore</li> <li>Ribosome biogenesis in eukaryotes</li> <li>RNA degradation</li> <li>Major pathway of rRNA processing in the nucleolus and cytosol</li> <li>COPI-dependent Golgi-to-ER retrograde traffic</li> <li>Metabolism of nucleotides</li> <li>Endoplasmic reticulum membrane</li> </ul>
<p><b>Common elements in Sce Cel Dme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNA replication</li> <li>90S preribosome</li> <li>Small-subunit processome</li> </ul>	<p><b>Common elements in Sce Cel Dme MmuGast:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RNA catabolic process</li> <li>ATPase complex</li> <li>Cytoplasmic ribonucleoprotein granule</li> </ul>
<p><b>Common elements in Sce Cel MmuGast:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>tRNA metabolic process</li> <li>Exonuclease activity</li> <li>Catalytic activity, acting on a trna</li> <li>Golgi membrane</li> <li>Exonuclease</li> <li>Armadillo-like helical</li> </ul>	<p><b>Common elements in Cel Dme MmuGast:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Regulation of microtubule cytoskeleton organization</li> <li>Nuclear chromatin</li> <li>Ribonucleoprotein granule</li> <li>Collagen-containing extracellular matrix</li> </ul>

<p><b>Common elements in Sce MmuGast:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RNA localization</li> <li>Chromatin assembly or disassembly</li> <li>Chromatin remodeling</li> <li>ERAD pathway</li> <li>Endoplasmic reticulum to golgi vesicle-mediated transport</li> <li>Protein folding</li> <li>Helicase activity</li> <li>RNA helicase activity</li> <li>Structural constituent of nuclear pore</li> <li>Nuclear dna-directed rna polymerase complex</li> <li>Catalytic step 2 spliceosome</li> <li>Nuclear membrane</li> <li>DNA-directed RNA polymerase complex</li> <li>COP1-coated ER to Golgi transport vesicle</li> <li>Spliceosomal complex</li> <li>RNA polymerase II, holoenzyme</li> <li>ER to Golgi Anterograde Transport</li> <li>Protein processing in endoplasmic reticulum</li> <li>Spliceosome</li> <li>Transport to the Golgi and subsequent modification</li> <li>RNA Polymerase III Transcription Initiation From Type 2 Promoter</li> <li>SUMOylation of SUMOylation proteins</li> <li>SUMOylation of RNA binding proteins</li> <li>RNA Polymerase III Transcription Initiation From Type 1 Promoter</li> <li>RNA Polymerase I Promoter Escape</li> <li>RNA Polymerase II Pre-transcription Events</li> <li>SUMOylation</li> <li>Formation of the Early Elongation Complex</li> <li>RNA Polymerase II Promoter Escape</li> <li>RNA Polymerase II Transcription Pre-initiation And Promoter Opening</li> <li>RNA Polymerase II Transcription Initiation</li> <li>RNA polymerase complex</li> <li>Golgi-associated vesicle</li> <li>ER-Golgi transport</li> <li>Helicase conserved C-terminal domain</li> <li>DEAD/DEAH box helicase</li> <li>Helicase, C-terminal</li> <li>Helicase superfamily 1/2, ATP-binding domain</li> <li>DEAD/DEAH box helicase domain</li> <li>Helicase superfamily c-terminal domain</li> </ul>	<p><b>Common elements in Dme MmuGast:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Maintenance of location</li> <li>Nucleobase-containing compound transport</li> <li>Establishment of rna localization</li> <li>Negative regulation of protein-containing complex assembly</li> <li>Maintenance of protein location</li> <li>Mitotic spindle</li> <li>Coated vesicle membrane</li> <li>Preribosome, and ribosome biogenesis</li> <li>Preribosome, large subunit precursor, and ribosomal large subunit biogenesis</li> <li>Valine, leucine and isoleucine degradation</li> <li>G1/S transition</li> <li>DNA Replication Pre-initiation</li> <li>Orc1 removal from chromatin</li> <li>SCF3kp2]-mediated degradation of p27/p21</li> <li>Cyclin A;Cdk2-associated events at S phase entry</li> <li>Mitotic G1 phase and G1/S transition</li> <li>Cyclin E associated events during G1/S transition</li> <li>Switching of origins to a post-replicative state</li> <li>S Phase</li> <li>Synthesis of DNA</li> <li>SUMOylation of DNA replication proteins</li> <li>Transport of Mature Transcript to Cytoplasm</li> <li>APC/C-mediated degradation of cell cycle proteins</li> <li>Transport of Mature mRNA derived from an Intron-Containing Transcript</li> <li>Nuclear Pore Complex (NPC) Disassembly</li> <li>Transport of Mature mRNAs Derived from Intronless Transcripts</li> <li>Nuclear Envelope Breakdown</li> <li>G2/M Checkpoints</li> <li>SUMOylation of chromatin organization proteins</li> <li>Antigen Presentation: Folding, assembly and peptide loading of class I MHC</li> <li>Regulation of HSF1-mediated heat shock response</li> <li>Mitotic Prophase</li> <li>mRNA 3-end processing</li> <li>RNA Polymerase II Transcription Termination</li> <li>Transcriptional regulation by small RNAs</li> <li>Gene Silencing by RNA</li> <li>Transport of the SLBP Dependent Mature mRNA</li> <li>Cellular response to heat stress</li> <li>Translation factors</li> <li>Chaperone</li> <li>Isomerase</li> <li>Cell cycle</li> </ul>	<p><b>Common elements in Sce Dme MmuGast:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nucleocytoplasmic transport</li> <li>RNA transport</li> <li>Nuclear export</li> <li>RNA export from nucleus</li> <li>mRNA transport</li> <li>Ribonucleoprotein complex assembly</li> <li>Protein localization to nucleus</li> <li>Ribonucleoprotein complex subunit organization</li> <li>Preribosome</li> <li>Nuclear pore</li> <li>Ribosome biogenesis</li> <li>Nuclear pore complex</li> <li>Deadenylation-dependent mRNA decay</li> <li>Transport of Mature mRNA Derived from an Intronless Transcript</li> <li>DNA Replication</li> <li>SUMO E3 ligases SUMOylate target proteins</li> <li>Transport of the SLBP independent Mature mRNA</li> <li>protein-DNA complex</li> <li>rRNA processing</li> <li>Helicase</li> <li>Translocation</li> </ul>	<p><b>Common elements in Cel MmuGast:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNA recombination</li> <li>Vacuolar transport</li> <li>Response to ionizing radiation</li> <li>Positive regulation of proteasomal protein catabolic process</li> <li>Regulation of proteasomal protein catabolic process</li> <li>Positive regulation of cellular protein catabolic process</li> <li>Positive regulation of proteolysis involved in cellular protein catabolic process</li> <li>tRNA aminoacylation</li> <li>Positive regulation of proteasomal ubiquitin-dependent protein catabolic process</li> <li>Extracellular matrix organization</li> <li>Regulation of proteasomal ubiquitin-dependent protein catabolic process</li> <li>Positive regulation of ubiquitin-dependent protein catabolic process</li> <li>Catalytic activity, acting on dna</li> <li>Nuclease activity</li> <li>Deoxyribonuclease activity</li> <li>Transferase activity, transferring one-carbon groups</li> <li>Vacuolar membrane</li> <li>Protein acetyltransferase complex</li> <li>Histone acetyltransferase complex</li> <li>Lytic vacuole membrane</li> <li>Lysosomal membrane</li> <li>Golgi-associated vesicle membrane</li> <li>Spindle pole</li> <li>SWI/SNF superfamily-type complex</li> <li>Basement membrane</li> <li>Amino sugar and nucleotide sugar metabolism</li> <li>Contractile fiber</li> <li>Nucleolarytransferase</li> <li>Nuclease</li> <li>Translation regulation</li> <li>WD domain, G-beta repeat</li> <li>Tetrapeptide-like helical domain superfamily</li> </ul>	<p><b>Common elements in Cel Dme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cell division</li> <li>Chromosome segregation</li> <li>Nuclear chromosome segregation</li> <li>Nucleobase-containing compound catabolic process</li> <li>Axis specification</li> <li>Regulation of cytoskeleton organization</li> <li>Sphingolipid metabolic process</li> <li>Lipid modification</li> <li>Regulation of microtubule-based process</li> <li>Serine-type peptidase activity</li> <li>Carboxypeptidase activity</li> <li>Exopeptidase activity</li> <li>Extracellular matrix</li> <li>P granule</li> <li>Sphingolipid metabolism</li> <li>Glutathione metabolism</li> <li>Drug metabolism - other enzymes</li> <li>Pole plasm</li> <li>Germ plasm</li> <li>Carboxypeptidase</li> <li>Zymogen</li> <li>Storage protein</li> <li>Eukaryotic aspartyl protease</li> <li>Aspartic peptidase A1 family</li> <li>Peptidase family A1 domain</li> <li>Aspartic peptidase domain superfamily</li> </ul>
---	--	--	---	---



#### Common elements in Cel Dme:

- Response to drug
- Immune response
- Peptidyl-tyrosine modification
- Sensory perception of smell
- Protein autophosphorylation
- Protein transport along microtubule
- Locomotor behavior
- Regulation of cell population proliferation
- Response to lipid
- Olfactory behavior
- Negative chemotaxis
- Heme binding
- Tetrapyrrole binding
- Monoxygenase activity
- Oxidoreductase activity, acting on paired donors, with incorporation or reduction of molecular oxygen
- Protein tyrosine kinase activity
- G protein-coupled receptor binding
- Extracellular space
- Extrinsic component of cytoplasmic side of plasma membrane
- Extrinsic component of plasma membrane
- Plasma membrane signaling receptor complex
- Receptor complex
- Heterotrimeric g-protein complex
- Mixed, incl. aromatic amino acid family metabolic process, and serotonin receptor activity
- Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450
- Axon regeneration
- Intermediate filament cytoskeleton
- Heme
- Monoxygenase
- Secreted
- Homeobox
- Iron
- Zymogen
- Transducer
- Immunoglobulin domain
- Tyrosine-protein kinase
- Synapse
- Postsynaptic cell membrane
- Cytochrome P450
- Homeobox domain
- Cytochrome P450, E-class, group I
- Cytochrome P450 superfamily
- Cytochrome P450, conserved site
- Serine-threonine/tyrosine-protein kinase, catalytic domain
- Homeobox, conserved site
- Tyrosine-protein kinase, active site
- Tyrosine-protein kinase, catalytic domain
- Neurotransmitter-gated ion-channel, conserved site
- Homeobox-like domain superfamily
- Calcineurin-like phosphoesterase domain, Ap4H type
- Homeodomain
- Tyrosine kinase, catalytic domain

#### Common elements in Cel MmuGast:

- Glutathione metabolism
- Thioredoxin-like superfamily

#### Common elements in Dme MmuGast:

- Axon guidance
- Renal system development
- Gastrulation
- Stem cell population maintenance
- Mesoderm development
- Morphogenesis of embryonic epithelium
- Regulation of axonogenesis
- Cell cycle phase transition
- Regulation of cell cycle phase transition
- Mitotic cell cycle phase transition
- Heart morphogenesis
- Regulation of chromosome organization
- Spindle organization
- RNA localization
- Maintenance of location
- Stem cell development
- Cell surface receptor signaling pathway involved in cell-cell signaling
- Regulation of cellular component size
- Microtubule cytoskeleton organization involved in mitosis
- Regulation of muscle organ development
- Mesenchyme development
- Regulation of binding
- Axon extension
- Positive regulation of neuron differentiation
- Mitotic nuclear division
- Striated muscle tissue development
- Regulation of proteasomal ubiquitin-dependent protein catabolic process
- Negative regulation of cell cycle
- Muscle tissue development
- Transcription by rna polymerase ii
- Protein localization to nucleus
- Regulation of ubiquitin-dependent protein catabolic process
- Signal transduction by protein phosphorylation
- Maintenance of protein location
- Positive regulation of protein polymerization
- DNA repair
- Regulation of striated muscle tissue development
- Regulation of organ growth
- Regulation of supramolecular fiber organization
- Regulation of actin filament organization
- Positive regulation of cellular catabolic process
- Positive regulation of neuron projection development
- Regulation of protein polymerization
- RNA biosynthetic process
- Regulation of proteolysis involved in cellular protein catabolic process
- Transmembrane receptor protein serine/threonine kinase signaling pathway
- Negative regulation of organelle organization
- Protein serine/threonine kinase activity
- DNA-binding transcription factor binding
- RNA polymerase II-specific DNA-binding transcription factor binding
- DNA-binding transcription repressor activity, RNA polymerase II-specific
- Spindle
- Transferase complex, transferring phosphorus-containing groups
- Actin cytoskeleton
- Microtubule
- RNA polymerase II, holoenzyme
- Nuclear dna-directed rna polymerase complex
- Nucleolus
- DNA-directed RNA polymerase complex
- Nuclear envelope
- RNA polymerase complex
- PcG protein complex
- Cell division site
- Protein kinase complex
- Muscle protein
- TGF-beta signaling pathway
- FoxO signaling pathway
- mRNA surveillance pathway
- Mitophagy - animal
- Mitotic G1 phase and G1/S transition
- G1/S transition
- Cell Cycle Checkpoints
- Signaling by WNT
- Cytokine Signaling in Immune system
- Fc epsilon receptor (FCER1) signaling
- Switching of origins to a post-replicative state
- Orc1 removal from chromatin
- Cyclin E associated events during G1/S transition
- Transcriptional regulation by RUNX2
- Cyclin A;Cdk2-associated events at S phase entry
- PCP/CE pathway
- RNA Polymerase II Pre-transcription Events
- C-type lectin receptors (CLRs)
- APC/C-mediated degradation of cell cycle proteins
- M Phase
- TCF dependent signaling in response to WNT
- Intracellular signaling by second messengers

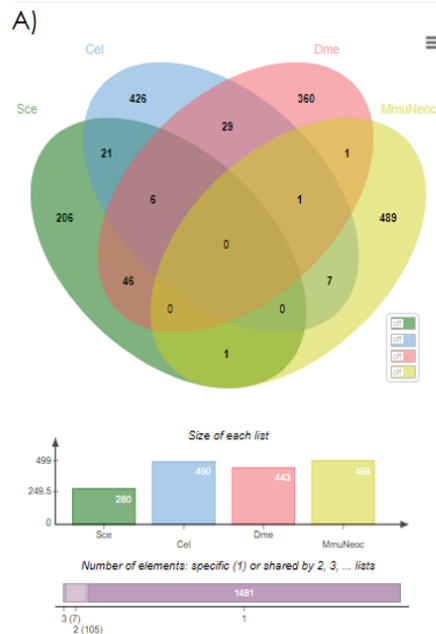
<ul style="list-style-type: none"> <li>• G2/M Transition</li> <li>• Downstream signaling events of B Cell Receptor (BCR)</li> <li>• RHO GTPase Effectors</li> <li>• CLEC7A (Dectin-1) signaling</li> <li>• Activation of APC/C and APC/C:Cdc20 mediated degradation of mitotic proteins</li> <li>• PIP3 activates AKT signaling</li> <li>• SCF(Skp2)-mediated degradation of p27/p21</li> <li>• Signaling by Rho GTPases</li> <li>• SUMOylation</li> <li>• SUMO E3 ligases SUMOylate target proteins</li> <li>• Nonsense Mediated Decay (NMD) enhanced by the Exon Junction Complex (EJC)</li> <li>• CDK-mediated phosphorylation and removal of Cdc6</li> <li>• RUNX1 regulates transcription of genes involved in differentiation of HSCs</li> <li>• APC/C:Cdh1 mediated degradation of Cdc20 and other APC/C:Cdh1 targeted proteins in late mitosis/early G1</li> <li>• Cdc20:Phospho-APC/C mediated degradation of Cyclin A</li> <li>• Transcriptional regulation by RUNX3</li> <li>• Dectin-1 mediated noncanonical NF-<math>\kappa</math>B signaling</li> <li>• NIK--&gt;noncanonical NF-<math>\kappa</math>B signaling</li> <li>• FCER1 mediated NF-<math>\kappa</math>B activation</li> <li>• G1/S DNA Damage Checkpoints</li> <li>• APC/C:Cdc20 mediated degradation of Securin</li> <li>• Separation of Sister Chromatids</li> <li>• Regulation of TP53 Activity</li> <li>• Mitotic Metaphase and Anaphase</li> <li>• Regulation of RUNX2 expression and activity</li> <li>• Regulation of RUNX3 expression and activity</li> <li>• Autodegradation of Cdh1 by Cdh1:APC/C</li> <li>• Mitotic Anaphase</li> <li>• SUMOylation of DNA damage response and repair proteins</li> <li>• Regulation of PTEN stability and activity</li> <li>• MyD88:MAL(TIRAP) cascade initiated on plasma membrane</li> <li>• TRAF6 mediated induction of NF<math>\kappa</math>B and MAP kinases upon TLR7/8 or 9 activation</li> <li>• MyD88 cascade initiated on plasma membrane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SUMOylation of RNA binding proteins</li> <li>• SUMOylation of transcription cofactors</li> <li>• PTEN Regulation</li> <li>• TRIF(TICAM1)-mediated TLR4 signaling</li> <li>• Transcriptional Regulation by TP53</li> <li>• Toll Like Receptor 4 (TLR4) Cascade</li> <li>• COPI-dependent Golgi-to-ER retrograde traffic</li> <li>• Toll-like Receptor Cascades</li> <li>• Golgi-to-ER retrograde transport</li> <li>• Class I MHC mediated antigen processing &amp; presentation</li> <li>• Oxygen-dependent proline hydroxylation of Hypoxia-inducible Factor Alpha</li> <li>• MAPK1/MAPK3 signaling</li> <li>• MAPK family signaling cascades</li> <li>• Cellular response to heat stress</li> <li>• Ub-specific processing proteases</li> <li>• Transport of Mature mRNA derived from an Intron-Containing Transcript</li> <li>• Cellular response to hypoxia</li> <li>• Transport of Mature Transcript to Cytoplasm</li> <li>• RNA polymerase II transcribes snRNA genes</li> <li>• MAP kinase activation</li> <li>• RAF/MAP kinase cascade</li> <li>• Proteasome degradation</li> <li>• Chromatin</li> <li>• Myosin complex</li> <li>• DNA repair complex</li> <li>• Neurogenesis</li> <li>• Serine/threonine-protein kinase</li> <li>• GTP-binding</li> <li>• Mitosis</li> <li>• Ribosome biogenesis</li> <li>• mRNA transport</li> <li>• Chromatin regulator</li> <li>• Proteasome</li> <li>• Protein tyrosine kinase</li> <li>• Protein kinase domain</li> </ul>
<p><b>Common elements in Cel Dme MmuGast:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peptidyl-serine phosphorylation</li> <li>• Peptidyl-serine modification</li> <li>• Wnt signaling pathway</li> </ul>	<p><b>Common elements in Sce MmuGast:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ubiquitin mediated proteolysis</li> <li>• rRNA processing</li> </ul>

**Figura 10.-** Análisis comparativo de los resultados de STRING de los organismos Sce, Cel, Dme y Mmu. **A)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de todos los genes de los organismos Sce, Cel, Dme y tejido de gastroneumio de Mmu. **B)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de solo los genes ortólogos de los organismos Sce, Cel, Dme y tejido de gastroneumio de Mmu.

Finalmente, se agregó al análisis comparativo con *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *D. melanogaster* al organismo *M. musculus* analizando ahora el tejido de cerebro Neocortex. Al comparar todos los genes (**Figura 11, A**) se observó que entre *S. cerevisiae* y *C. elegans*, se siguen conservando 21 vías de las 27 mencionadas en el primer análisis en donde solo se compararon estos dos organismos, mientras que entre *C. elegans* y *D. melanogaster* se conservaron 29 vías de las 30 anteriores en el segundo análisis, y entre *S. cerevisiae* y *D. melanogaster*, conservan las 46 vías del segundo análisis también, sin embargo, entre los tres organismos

*S. cerevisiae*, *C. elegans* y *D. melanogaster* comparten las 6 vías que se conservan en el segundo análisis cuando no se incluye a *M. musculus*. Al comparar los organismos *S. cerevisiae* y *M. musculus* comparten solo una vía, mientras que al comparar *C. elegans* con *M. musculus*, se conservaron solo 7 vías, y al comparar *D. melanogaster* con *M. musculus* comparte solo una vía. Entre los 3 organismos *C. elegans*, *D. melanogaster* y *M. musculus*, comparten solo una vía, no relevante. Sin embargo, entre los 4 organismos, no se conservan vías (**Figura 11, A**). A pesar de que entre todos los organismos no hay vías compartidas, entre los organismos que, si comparten, vemos vías como RNA Catabolic Process, que están involucradas en la producción de energía.

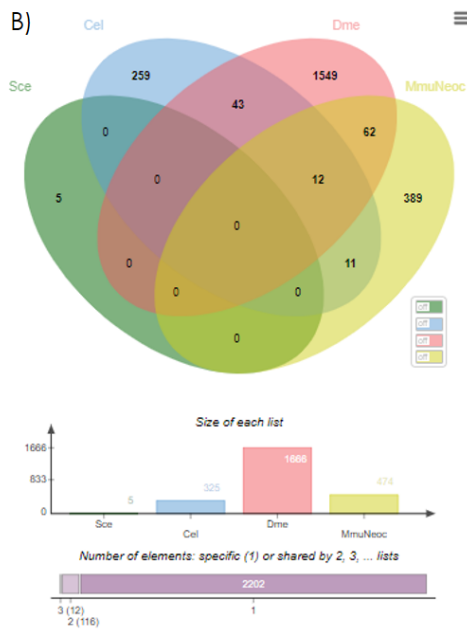
Al comparar sus genes ortólogos (**Figura 11, B**), se observó que entre el organismo *C. elegans* y *D. melanogaster* se siguen conservando 43 vías de las 55 que observaron en el segundo análisis. Mientras que se observaron 62 vías compartidas entre *D. melanogaster* y *M. musculus* no relevantes, 11 vías entre *C. elegans* y *M. musculus* no relevantes, y 12 vías entre *C. elegans*, *D. melanogaster* y *M. musculus*, las cuales no son relevantes. Sin embargo, con *S. cerevisiae* y en conjunto no se conservó ninguna vía conservada, lo no era lo que se esperaba.



<p><b>Common elements in Scel Cel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>tRNA metabolic process</li> <li>tRNA processing</li> <li>RNA phosphodiester bond hydrolysis</li> <li>DNA-dependent DNA replication</li> <li>tRNA modification</li> <li>tRNA modification</li> <li>Macromolecule methylation</li> <li>DNA duplex unwinding</li> <li>Nuclear division</li> <li>DNA-dependent ATPase activity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exonuclease activity</li> <li>Catalytic activity, acting on a trna</li> <li>Golgi membrane</li> <li>Replication fork</li> <li>Transferase complex, transferring phosphorus-containing groups</li> <li>Vesicle tethering complex</li> <li>Organelle subcompartment</li> <li>DNA repair</li> <li>DNA damage</li> <li>Exonuclease</li> <li>Armadillo-like helical</li> </ul>
<p><b>Common elements in Scel Dme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nucleocytoplasmic transport</li> <li>Ribosomal small subunit biogenesis</li> <li>RNA transport</li> <li>mRNA export from nucleus</li> <li>Nuclear export</li> <li>RNA export from nucleus</li> <li>Protein export from nucleus</li> <li>Protein-containing complex localization</li> <li>Ribonucleoprotein complex export from nucleus</li> <li>mRNA transport</li> <li>Maturation of 5.8s rna</li> <li>Ribosomal large subunit biogenesis</li> <li>Establishment of organelle localization</li> <li>DNA conformation change</li> <li>Maturation of lsu-rna</li> <li>Ribonucleoprotein complex assembly</li> <li>DNA packaging</li> <li>Import into nucleus</li> <li>Protein localization to nucleus</li> <li>Ribonucleoprotein complex subunit organization</li> <li>Nuclear-transcribed rna catabolic process</li> <li>Protein import into nucleus</li> <li>Ribosome assembly</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mitotic sister chromatid segregation</li> <li>Preribosome</li> <li>Preribosome, large subunit precursor</li> <li>Nuclear pore</li> <li>Nuclear envelope</li> <li>Ribosome biogenesis</li> <li>Protein import into nucleus, and nuclear pore</li> <li>Nuclear pore complex</li> <li>Ribosome biogenesis in eukaryotes</li> <li>RNA degradation</li> <li>Major pathway of rRNA processing in the nucleolus and cytosol</li> <li>Deadenylation-dependent mRNA decay</li> <li>Transport of Mature mRNA Derived from an Intronless Transcript</li> <li>COP1-dependent Golgi-to-ER retrograde traffic</li> <li>DNA Replication</li> <li>Metabolism of nucleotides</li> <li>SUMO E3 ligases SUMOylate target proteins</li> <li>Transport of the SLBP independent Mature mRNA</li> <li>Endoplasmic reticulum membrane</li> <li>protein-DNA complex</li> <li>rRNA processing</li> <li>Helicase</li> <li>Translocation</li> </ul>
<p><b>Common elements in Scel Cel Dme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RNA catabolic process</li> <li>DNA replication</li> <li>90S preribosome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Small-subunit processome</li> <li>ATPase complex</li> <li>Cytoplasmic ribonucleoprotein granule</li> </ul>

<p><b>Common elements in Cel Dme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cell division</li> <li>Chromosome segregation</li> <li>Nuclear chromosome segregation</li> <li>Nucleobase-containing compound catabolic process</li> <li>Axis specification</li> <li>Regulation of cytoskeleton organization</li> <li>Sphingolipid metabolic process</li> <li>Lipid modification</li> <li>Regulation of microtubule cytoskeleton organization</li> <li>Regulation of microtubule-based process</li> <li>Serine-type peptidase activity</li> <li>Carboxypeptidase activity</li> <li>Exopeptidase activity</li> <li>Extracellular matrix</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>P granule</li> <li>Nuclear chromatin</li> <li>Ribonucleoprotein granule</li> <li>Sphingolipid metabolism</li> <li>Glutathione metabolism</li> <li>Drug metabolism - other enzymes</li> <li>Pole plasm</li> <li>Germ plasm</li> <li>Carboxypeptidase</li> <li>Zymogen</li> <li>Storage protein</li> <li>Eukaryotic aspartyl protease</li> <li>Aspartic peptidase A1 family</li> <li>Peptidase family A1 domain</li> <li>Aspartic peptidase domain superfamily</li> </ul>
<p><b>Common elements in Cel MmuNeoc:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Extracellular matrix organization</li> <li>Lysosome</li> <li>Actin filament bundle</li> <li>Collagen triple helix repeat (20 copies)</li> <li>Collagen</li> <li>Collagen triple helix repeat</li> <li>Von willebrand factor (vwf) type a domain</li> </ul>	<p><b>Common elements in Dme MmuNeoc:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phospholipid metabolism</li> </ul>
	<p><b>Common elements in Cel Dme MmuNeoc:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Collagen-containing extracellular matrix</li> </ul>
	<p><b>Common elements in Scel MmuNeoc:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Plasma membrane signaling receptor complex</li> </ul>





#### Common elements in Cel Dme:

- Response to drug
- Immune response
- Sensory perception of smell
- Protein autophosphorylation
- Protein transport along microtubule
- Regulation of cell population proliferation
- Peptidyl-serine modification
- Response to lipid
- Olfactory behavior
- Heme binding
- Tetrapyrrole binding
- Monooxygenase activity
- Oxidoreductase activity, acting on paired donors, with incorporation or reduction of molecular oxygen
- G protein-coupled receptor binding
- Extracellular space
- Plasma membrane signaling receptor complex
- Heterotrimeric g-protein complex
- Mixed, incl. aromatic amino acid family metabolic process, and serotonin receptor activity
- Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450
- Wnt signaling pathway
- Axon regeneration

- Intermediate filament cytoskeleton
- Heme
- Monooxygenase
- Secreted
- Homeobox
- Iron
- Zymogen
- Transducer
- Immunoglobulin domain
- Synapse
- Postsynaptic cell membrane
- Cytochrome P450
- Homeobox domain
- Cytochrome P450, E-class, group I
- Cytochrome P450 superfamily
- Cytochrome P450, conserved site
- Homeobox, conserved site
- Tyrosine-protein kinase, active site
- Tyrosine-protein kinase, catalytic domain
- Neurotransmitter-gated ion-channel, conserved site
- Calcineurin-like phosphoesterase domain, APAH type
- Tyrosine kinase, catalytic domain

#### Common elements in Cel MmuNeoc:

- Regulation of membrane potential
- Synaptic signaling
- Trans-synaptic signaling
- Chemical synaptic transmission
- Peptide receptor activity

- Cytoplasmic side of plasma membrane
- Cytoplasmic side of membrane
- Synaptic membrane
- Postsynaptic membrane
- SH2 domain
- GPCR, rhodopsin-like, 7TM

#### Common elements in Dme MmuNeoc :

- Neuron fate commitment
- Axon guidance
- Renal system development
- Respiratory system development
- Peripheral nervous system development
- Cell fate specification
- Stem cell population maintenance
- Mesoderm development
- Cellular response to growth factor stimulus
- Regulation of axonogenesis
- Transmembrane receptor protein tyrosine kinase signaling pathway
- Negative regulation of neurogenesis
- Heart morphogenesis
- Regulation of cell morphogenesis involved in differentiation
- Regulation of cell shape
- Negative regulation of neuron differentiation
- Neuron fate specification
- Regulation of cellular component size
- Regulation of actin cytoskeleton organization
- Negative regulation of nervous system development
- Negative regulation of cell projection organization
- Regulation of actin filament-based process
- Regulation of developmental growth
- Positive regulation of neuron differentiation
- Peptidyl-tyrosine phosphorylation
- Cell adhesion
- Regulation of synapse structure or activity
- Regulation of supramolecular fiber organization
- Cell-cell adhesion
- Positive regulation of neuron projection development
- Transmembrane receptor protein serine/threonine kinase signaling pathway

- Protein serine/threonine kinase activity
- DNA-binding transcription factor binding
- Microtubule motor activity
- Activating transcription factor binding
- DNA-binding transcription repressor activity, RNA polymerase II-specific
- Cytokine binding
- Neuronal cell body
- Polymeric cytoskeletal fiber
- Actin cytoskeleton
- Dendrite
- PRC1 complex
- Extrinsic component of membrane
- PcG protein complex
- Cell division site
- Distal axon
- Cell projection membrane
- TGF-beta signaling pathway
- Neuroactive ligand-receptor interaction
- Mitophagy - animal
- Notch signaling pathway
- SUMOylation of transcription cofactors
- Death Receptor Signalling
- Chromatin
- Dendritic tree
- Neurogenesis
- Serine/threonine-protein kinase
- Motor protein
- Actin-binding
- Protein tyrosine kinase
- Protein kinase domain
- Homeobox KN domain

#### Common elements in Cel Dme MmuNeoc:

- Peptidyl-tyrosine modification
- Locomotory behavior
- Peptidyl-serine phosphorylation
- Negative chemotaxis
- Protein tyrosine kinase activity
- Extrinsic component of cytoplasmic side of plasma membrane

- Extrinsic component of plasma membrane
- Receptor complex
- Tyrosine-protein kinase
- Serine-threonine/tyrosine-protein kinase, catalytic domain
- Homeobox-like domain superfamily
- Homeodomain

**Figura 11.-** Análisis comparativo de los resultados TOP de STRING de los organismos Scel, Cel, Dme y Mmu. **A)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de todos los genes de los organismos Scel, Cel, Dme y tejido Neocortex del cerebro de Mmu. **B)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de solo los genes ortólogos de los organismos Scel, Cel, Dme y tejido Neocortex del cerebro de Mmu.

### 7.1.2.- Resultados del análisis de enriquecimiento de genes con STRING de los genes sometidos a la condición de Restricción calórica (BOTTOM)

En esta sección mostramos los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de los genes bajo restricción calórica que se encuentran en el extremo BOTTOM según STRING.

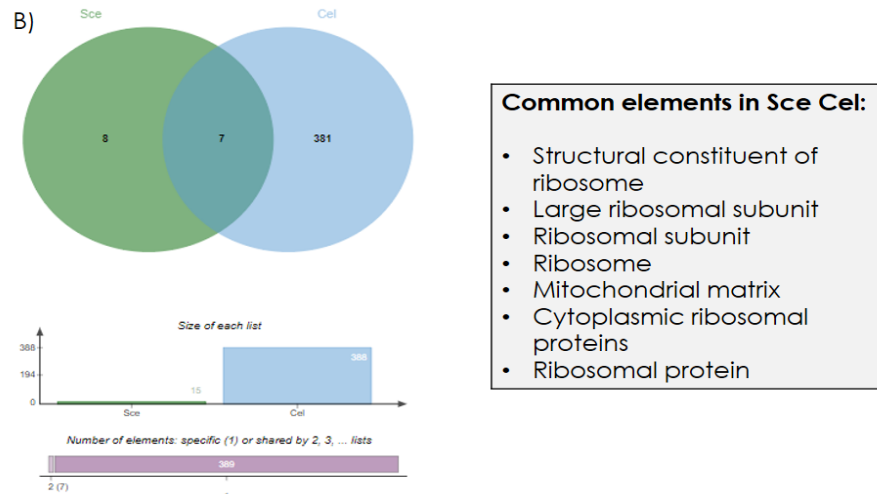
Primero, al comparar todos los genes del organismo *S. cerevisiae* con todos los genes de *C. elegans*, se observó que comparten 33 vías (**Figura 12, A**). Algunas de ellas son Oxidative phosphorylation, Mitochondrial respirasome, Citrate cycle (TCA Cycle) y Cellular respiration, las cuales están involucradas en la producción de glucosa. Estos resultados eran los que se esperaban debido a que como los organismos están bajo RC (reducción de ingesta de calorías), el organismo al tener bajas concentraciones de glucosa, lo que hará es generar más energía para regularse.

Al comparar sus genes ortólogos solo comparten 7 vías de señalización (**Figura 12, B**). De las cuales la más relevante es Mitochondrial matrix, ya que está involucrada en procesos del envejecimiento. Esto es importante debido a que como la RC prolonga la esperanza de vida en diferentes organismos, sería interesante estudiar más a profundidad el funcionamiento de la vía para ver de qué manera es afectada por la RC.



#### Common elements in Scv Cel:

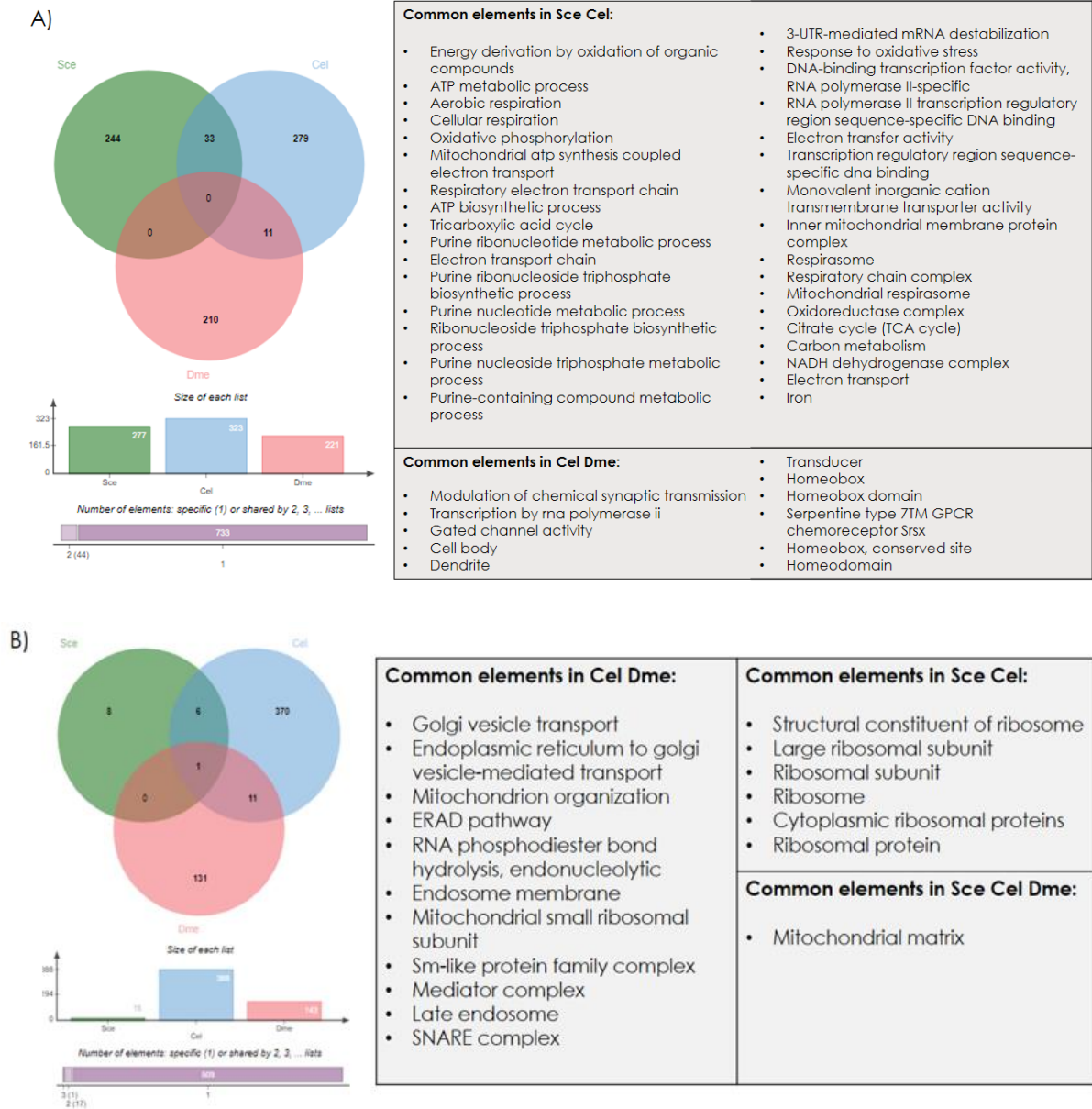
- Energy derivation by oxidation of organic compounds
- ATP metabolic process
- Aerobic respiration
- Cellular respiration
- Oxidative phosphorylation
- Mitochondrial atp synthesis coupled electron transport
- Respiratory electron transport chain
- ATP biosynthetic process
- Tricarboxylic acid cycle
- Purine ribonucleotide metabolic process
- Electron transport chain
- Purine ribonucleoside triphosphate biosynthetic process
- Purine nucleotide metabolic process
- Ribonucleoside triphosphate biosynthetic process
- Purine nucleoside triphosphate metabolic process
- Purine-containing compound metabolic process
- 3-UTR-mediated mRNA destabilization
- Response to oxidative stress
- DNA-binding transcription factor activity, RNA polymerase II-specific
- RNA polymerase II transcription regulatory region sequence-specific DNA binding
- Electron transfer activity
- Transcription regulatory region sequence-specific dna binding
- Monovalent inorganic cation transmembrane transporter activity
- Inner mitochondrial membrane protein complex
- Respirasome
- Respiratory chain complex
- Mitochondrial respirasome
- Oxidoreductase complex
- Citrate cycle (TCA cycle)
- Carbon metabolism
- NADH dehydrogenase complex
- Electron transport
- Iron



**Figura 12.-** Análisis comparativo de los resultados BOTTOM de STRING de los organismos Sce y Cel. **A)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de todos los genes de los organismos Sce y Cel. **B)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de solo los genes ortólogos de los organismos Sce y Cel.

Después se agregó al análisis comparativo con *S. cerevisiae* y *C. elegans* al organismo *D. melanogaster*. Al comparar todos los genes (**Figura 13, A**) se observó que entre *S. cerevisiae* y *C. elegans*, se siguen conservando las 33 vías mencionadas en el análisis anterior, mientras que entre *C. elegans* y *D. melanogaster* se conservaron solo 11 vías. Entre *S. cerevisiae* y *D. melanogaster*, no se obtuvo ninguna vía conservada. Sin embargo, las 11 vías compartidas entre *C. elegans* y *D. melanogaster*, se observó que las vías están relacionadas con funciones del cerebro más que con la producción de glucosa; entre esas vías están Homeobox, Dendrite, Homeobox domain y Homeodomain (**Figura 13, A**).

Posteriormente al comparar sus genes ortólogos (**Figura 13, B**), se observó que entre el organismo *S. cerevisiae* y *C. elegans* se siguen conservando las 7 vías anteriores, mientras que *C. elegans* con *D. melanogaster* comparten 11 vías, sin embargo, entre *S. cerevisiae* y *D. melanogaster* solo se comparte una vía, la cual también se encuentra conservada en los tres organismos (**Figura 13, B**). Esta vía que comparten los 3 organismos es MITOCHONDRIAL MATRIX, la cual se sigue conservando y se relaciona con el envejecimiento como se mencionó anteriormente.

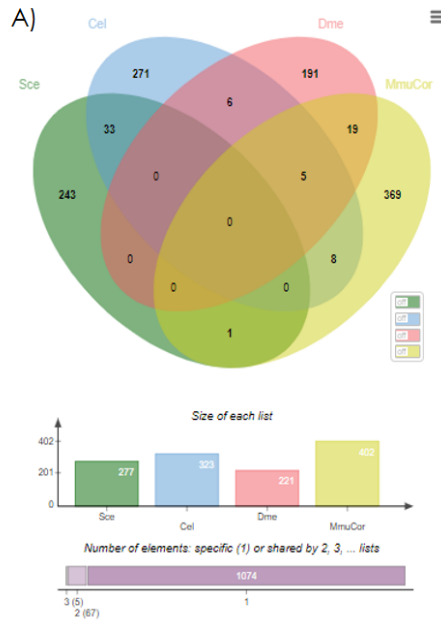


**Figura 13.-** Análisis comparativo de los resultados BOTTOM de STRING de los organismos Scel, Cel y Dme. **A)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de todos los genes de los organismos Scel, Cel y Dme. **B)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de solo los genes ortólogos de los organismos Scel, Cel y Dme.

Posteriormente, se agregó al análisis comparativo con *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *D. melanogaster* al organismo *M. musculus* en donde primero se analizó el tejido del corazón (para llevar un orden como en la condición de glucosa).

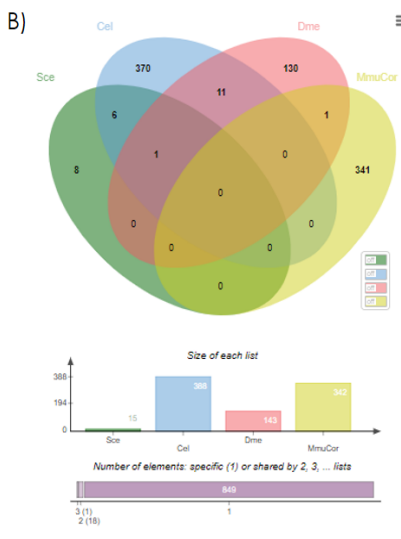
Al comparar todos los genes (**Figura 14, A**) se observó que entre *S. cerevisiae* y *C. elegans*, se siguen conservando las 33 vías mencionadas anteriormente, mientras que entre *C. elegans* y *D. melanogaster* se conservaron solo 6 vías de las 11 que se conservan cuando el tejido de corazón no está presente; sin embargo, estas 6 vías no son relevantes. Entre *S. cerevisiae* y *M. musculus* solo comparten una vía (HEME), la cual tampoco es relevante. Mientras que *S. cerevisiae* y *D. melanogaster*, no se obtuvo ninguna vía conservada. Al comparar *C. elegans* con *M. musculus*, se conservaron 8 vías, mientras que *D. melanogaster* con *M. musculus* comparten 19 vías y finalmente entre los organismos *C. elegans*, *D. melanogaster* y *M. musculus*, comparten 5 vías (**Figura 14, A**). Sin embargo, estas vías compartidas tampoco fueron relevantes porque no están involucradas en la generación de energía. Además, de que entre todos los organismos no hay vías conservadas, lo cual no se esperaba.

Posteriormente al comparar sus genes ortólogos (**Figura 14, B**), se observó que entre el organismo *S. cerevisiae* y *C. elegans* se conservan 6 vías mencionadas anteriormente, mientras que *C. elegans* con *D. melanogaster* se siguen conservando 11 vías, sin embargo, entre *S. cerevisiae* y *D. melanogaster* solo se comparte una vía, la cual también se encuentra conservada en los tres organismos (Mitochondrial matrix). Solo se observó una vía compartida entre *D. melanogaster* y *M. musculus* (LECTIN) no relevante, sin embargo, con los organismos *S. cerevisiae* y *C. elegans*, no se observó ninguna vía con el tejido de corazón de *M. musculus*. No se conservan vías entre los 4 organismos (**Figura 14, B**).



<p><b>Common elements in Scel Cel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Energy derivation by oxidation of organic compounds</li> <li>ATP metabolic process</li> <li>Aerobic respiration</li> <li>Cellular respiration</li> <li>Oxidative phosphorylation</li> <li>Mitochondrial atp synthesis coupled electron transport</li> <li>Respiratory electron transport chain</li> <li>ATP biosynthetic process</li> <li>Tricarboxylic acid cycle</li> <li>Purine ribonucleotide metabolic process</li> <li>Electron transport chain</li> <li>Purine ribonucleoside triphosphate biosynthetic process</li> <li>Purine nucleotide metabolic process</li> <li>Ribonucleoside triphosphate biosynthetic process</li> <li>Purine nucleoside triphosphate metabolic process</li> <li>Purine-containing compound metabolic process</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3-UTR-mediated mRNA destabilization</li> <li>Response to oxidative stress</li> <li>DNA-binding transcription factor activity, RNA polymerase II-specific</li> <li>RNA polymerase II transcription regulatory region sequence-specific DNA binding</li> <li>Electron transfer activity</li> <li>Transcription regulatory region sequence-specific dna binding</li> <li>Monovalent inorganic cation transmembrane transporter activity</li> <li>Inner mitochondrial membrane protein complex</li> <li>Respirasome</li> <li>Respiratory chain complex</li> <li>Mitochondrial respirasome</li> <li>Oxidoreductase complex</li> <li>Citrate cycle (TCA cycle)</li> <li>Carbon metabolism</li> <li>NADH dehydrogenase complex</li> <li>Electron transport</li> <li>Iron</li> </ul>
<p><b>Common elements in Cel Dme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modulation of chemical synaptic transmission</li> <li>Transcription by rna polymerase II</li> <li>Gated channel activity</li> <li>Cell body</li> <li>Dendrite</li> <li>Transducer</li> </ul>	<p><b>Common elements in Cel MmuCor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropeptide signaling pathway</li> <li>Tetrapyrrole binding</li> <li>Urea transmembrane transporter activity</li> <li>Aquaporin-like</li> <li>Non-motile cilium</li> <li>Cleavage on pair of basic residues</li> <li>Major intrinsic protein</li> <li>Ion transport domain</li> </ul>

<p><b>Common elements in Dme MmuCor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Potassium ion transmembrane transport</li> <li>Potassium ion transport</li> <li>Voltage-gated cation channel activity</li> <li>Potassium channel activity</li> <li>Transmitter-gated ion channel activity</li> <li>Ligand-gated ion channel activity</li> <li>Neurotransmitter receptor activity</li> <li>Extracellular ligand-gated ion channel activity</li> <li>Voltage-gated ion channel activity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ligand-gated cation channel activity</li> <li>Potassium ion transmembrane transporter activity</li> <li>Ion channel complex</li> <li>Cation channel complex</li> <li>Passive transport by Aquaporins</li> <li>Antibiotic</li> <li>Antimicrobial</li> <li>Ligand-gated ion channel</li> <li>Potassium transport</li> <li>Postsynaptic cell membrane</li> </ul>
<p><b>Common elements in Cel Dme MmuCor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Homeobox</li> <li>Homeobox domain</li> <li>Serpentine type 7TM GPCR chemoreceptor Srsx</li> <li>Homeobox, conserved site</li> <li>Homeodomain</li> </ul>	<p><b>Common elements in Scel MmuCor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Heme</li> </ul>

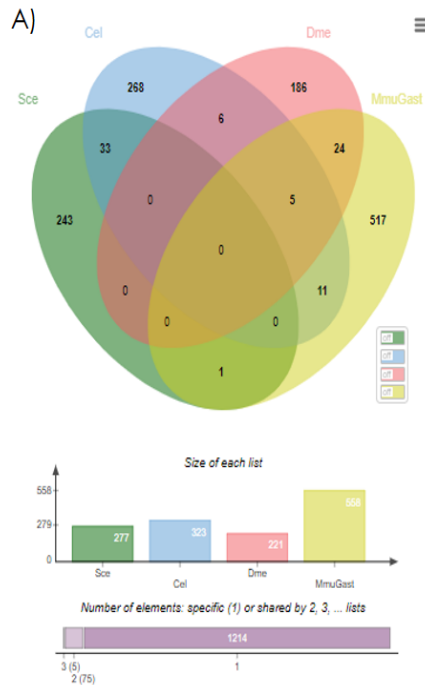


<p><b>Common elements in Scel Cel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Structural constituent of ribosome</li> <li>Large ribosomal subunit</li> <li>Ribosomal subunit</li> <li>Ribosome</li> <li>Cytoplasmic ribosomal proteins</li> <li>Ribosomal protein</li> </ul>	<p><b>Common elements in Scel Cel Dme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mitochondrial matrix</li> </ul>
<p><b>Common elements in Dme MmuCor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lectin</li> </ul>	<p><b>Common elements in Cel Dme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Golgi vesicle transport</li> <li>Endoplasmic reticulum to golgi vesicle-mediated transport</li> <li>Mitochondrion organization</li> <li>ERAD pathway</li> <li>RNA phosphodiester bond hydrolysis, endonucleolytic</li> <li>Endosome membrane</li> <li>Mitochondrial small ribosomal subunit</li> <li>Sm-like protein family complex</li> <li>Mediator complex</li> <li>Late endosome</li> <li>SNARE complex</li> </ul>

**Figura 14.-** Análisis comparativo de los resultados BOTTOM de STRING de los organismos *Scel*, *Cel*, *Dme* y *Mmu*. **A)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de todos los genes de los organismos *Scel*, *Cel*, *Dme* y tejido de corazón de *Mmu*. **B)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de solo los genes ortólogos de los organismos *Scel*, *Cel*, *Dme* y tejido de corazón de *Mmu*.

Posteriormente, se agregó al análisis comparativo con *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *D. melanogaster* al organismo *M. musculus* analizando ahora el tejido del gastrónemio. Al comparar todos los genes (**Figura 15, A**) se observó que entre *S. cerevisiae* y *C. elegans*, se siguen conservando las 33 vías mencionadas anteriormente, mientras que entre *C. elegans* y *D. melanogaster* se siguen conservando las 6 vías también mencionadas anteriormente. Sin embargo, entre *S. cerevisiae* y *M. musculus* solo comparten una vía (HEME), la cual no es relevante. Mientras que *S. cerevisiae* y *D. melanogaster*, no se obtuvo ninguna vía conservada. Al comparar *C. elegans* con *M. musculus* hay 11 vías. Mientras que *D. melanogaster* con *M. musculus* comparten 24 vías y finalmente entre los organismos *C. elegans*, *D. melanogaster* y *M. musculus*, comparten 5 vías (**Figura 15, A**). A pesar de que hay vías compartidas con el tejido gastrónemio de *M. musculus*, estas vías no son relevantes. Además, no hay vías conservadas entre todos los organismos.

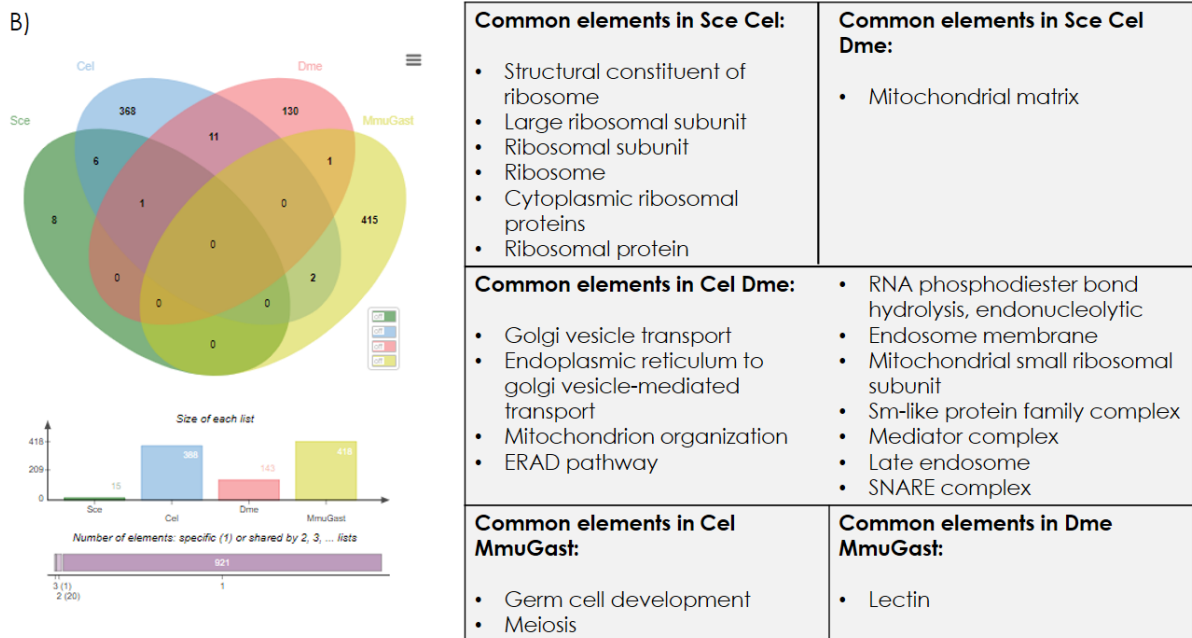
Al comparar sus genes ortólogos (**Figura 15, B**), se observó que entre el organismo *S. cerevisiae* y *C. elegans* se conservan 6 vías mencionadas anteriormente, mientras que *C. elegans* con *D. melanogaster* comparten 11 vías también mencionadas anteriormente. Sin embargo, entre *S. cerevisiae* y *D. melanogaster* solo se comparte una vía, la cual también se encuentra conservada en los tres organismos (Mitochondrial matrix). Solo se observó una vía compartida entre *D. melanogaster* y *M. musculus* sin embargo, *M. musculus* con *C. elegans* se observaron 2, de las cuales ninguna es relevante, además, no se encontraron vías conservadas en los 4 organismos (**Figura 15, B**).



<p><b>Common elements in Sce Cel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Energy derivation by oxidation of organic compounds</li> <li>ATP metabolic process</li> <li>Aerobic respiration</li> <li>Cellular respiration</li> <li>Oxidative phosphorylation</li> <li>Mitochondrial atp synthesis coupled electron transport</li> <li>Respiratory electron transport chain</li> <li>ATP biosynthetic process</li> <li>Tricarboxylic acid cycle</li> <li>Purine ribonucleotide metabolic process</li> <li>Electron transport chain</li> <li>Purine ribonucleoside triphosphate biosynthetic process</li> <li>Purine nucleotide metabolic process</li> <li>Ribonucleoside triphosphate biosynthetic process</li> <li>Purine nucleoside triphosphate metabolic process</li> <li>Purine-containing compound metabolic process</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3-UTR-mediated mRNA destabilization</li> <li>Response to oxidative stress</li> <li>DNA-binding transcription factor activity, RNA polymerase II-specific</li> <li>RNA polymerase II transcription regulatory region sequence-specific DNA binding</li> <li>Electron transfer activity</li> <li>Transcription regulatory region sequence-specific dna binding</li> <li>Monovalent inorganic cation transmembrane transporter activity</li> <li>Inner mitochondrial membrane protein complex</li> <li>Respirasome</li> <li>Respiratory chain complex</li> <li>Mitochondrial respirasome</li> <li>Oxidoreductase complex</li> <li>Citrate cycle (TCA cycle)</li> <li>Carbon metabolism</li> <li>NADH dehydrogenase complex</li> <li>Electron transport</li> <li>Iron</li> </ul>
<p><b>Common elements in Cel Dme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modulation of chemical synaptic transmission</li> <li>Transcription by rna polymerase II</li> <li>Gated channel activity</li> <li>Cell body</li> <li>Dendrite</li> <li>Transducer</li> </ul>	<p><b>Common elements in Cel MmuGast :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropeptide signaling pathway</li> <li>Adenylate cyclase-modulating g protein-coupled receptor signaling pathway</li> <li>G protein-coupled receptor signaling pathway, coupled to cyclic nucleotide second messenger</li> <li>Exogenous drug catabolic process</li> <li>Tetrapyrrole binding</li> <li>Neurotransmitter receptor complex</li> <li>Amidation</li> <li>Cleavage on pair of basic residues</li> <li>Immunoglobulin domain</li> <li>Serpentine type 7TM GPCR chemoreceptor Srx</li> <li>FORKHEAD</li> </ul>

<p><b>Common elements in Dme MmuGast:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Detection of chemical stimulus involved in sensory perception</li> <li>Detection of chemical stimulus</li> <li>Detection of stimulus</li> <li>Antimicrobial humoral response</li> <li>Humoral immune response</li> <li>Voltage-gated cation channel activity</li> <li>Potassium channel activity</li> <li>Ionotropic glutamate receptor activity</li> <li>Transmitter-gated ion channel activity</li> <li>Ligand-gated ion channel activity</li> <li>Neurotransmitter receptor activity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Extracellular ligand-gated ion channel activity</li> <li>Voltage-gated ion channel activity</li> <li>Ion channel complex</li> <li>Cation channel complex</li> <li>Plasma membrane signaling receptor complex</li> <li>Amine ligand-binding receptors</li> <li>Antimicrobial</li> <li>Ligand-gated ion channel</li> <li>Potassium transport</li> <li>Ion channel</li> <li>Postsynaptic cell membrane</li> <li>Vision</li> <li>Ionotropic glutamate receptor</li> </ul>
<p><b>Common elements in Cel Dme MmuGast:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Homeobox</li> <li>Homeobox domain</li> <li>Serpentine type 7TM GPCR chemoreceptor Srsx</li> <li>Homeobox, conserved site</li> <li>Homeodomain</li> </ul>	<p><b>Common elements in Sce MmuGast:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Heme</li> </ul>



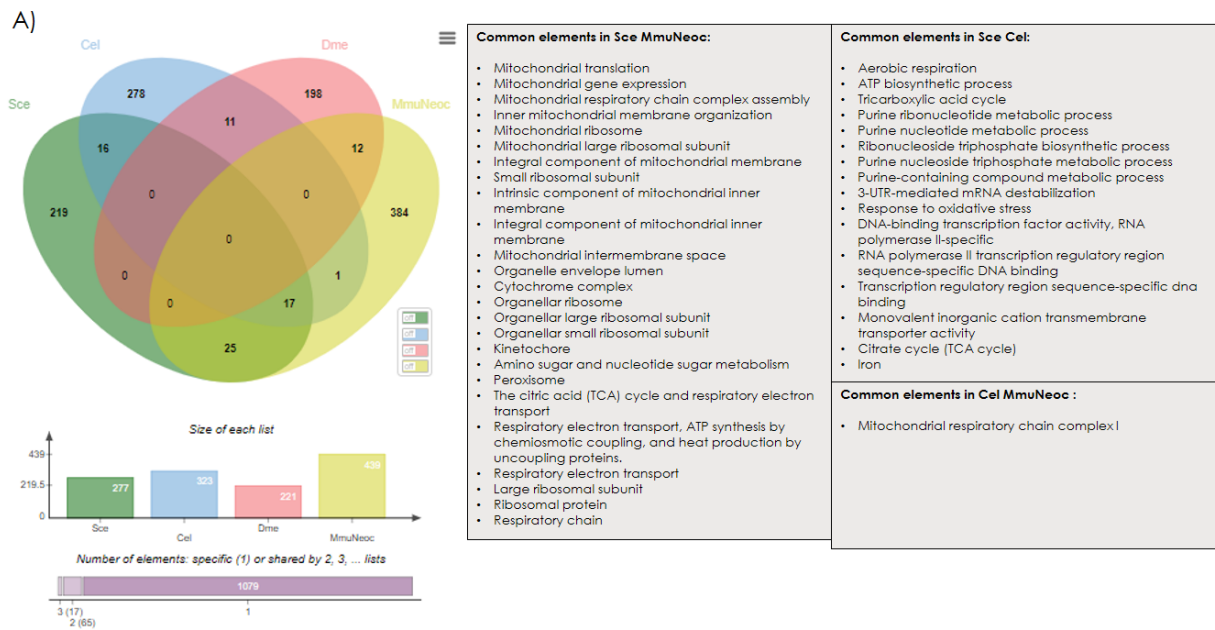


**Figura 15.-** Análisis comparativo de los resultados de BOTTOM STRING de los organismos Sce, Cel, Dme y Mmu. **A)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de todos los genes de los organismos Sce, Cel, Dme y tejido de gastroneumio de Mmu. **B)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de solo los genes ortólogos de los organismos Sce, Cel, Dme y tejido de gastroneumio de Mmu.

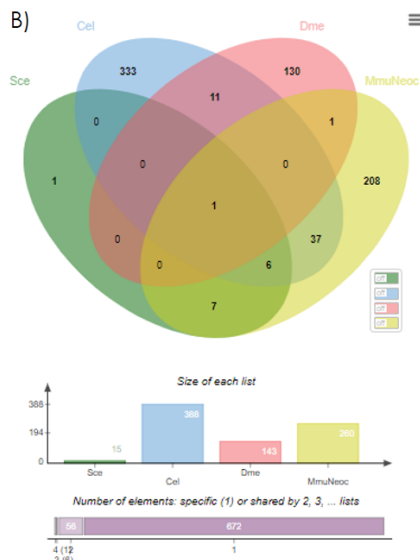
Finalmente, se agregó al análisis comparativo con *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *D. melanogaster* al organismo *M. musculus* analizando ahora el tejido del cerebro Neocortex. Al comparar todos los genes (**Figura 16, A**) se observó que entre *S. cerevisiae* y *C. elegans*, solo comparten 16 vías de las 33 mencionadas anteriormente, entre ellas Citrate cycle, que está relacionada con la producción de glucosa. Mientras que entre *C. elegans* y *D. melanogaster* se conservan 11 vías no relevantes, y *S. cerevisiae* con *D. melanogaster*, no comparten vías. Al comparar *S. cerevisiae* y *M. musculus* comparten 25 vías, de las cuales están Citric acid (TCA cycle) and respiratory electron transport y Respiratory chain, las cuales están involucradas en la generación de glucosa. Mientras que en *C. elegans* con *M. musculus*, solo se conserva una vía Mitochondrial respiratory chain complex I. Sin embargo, *D. melanogaster* con *M. musculus* comparten 12 vías no relevantes ya que estas más relacionadas con el cerebro. Entre los tres organismos *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *M. musculus* se comparten 17 vías, las cuales

son relevantes porque tenemos a ATP metabolic process, oxidative fosforilation y Cellular respiration, las cuales están involucradas en la producción de glucosa (**Figura 16, A**).

Posteriormente al comparar sus genes ortólogos (**Figura 16, B**), se observó que *C. elegans* con *D. melanogaster* comparten 11 vías mencionadas anteriormente, mientras que solo se observó una vía compartida no relevante entre *D. melanogaster* y *M. musculus*. Sin embargo, *M. musculus* con *C. elegans* se observaron 37 vías y *S. cerevisiae* con *M. musculus* comparten 7 vías, entre ellas está una muy relevante Pyruvate metabolism and acid Citric acid TCA cycle, la cual está relacionada con la producción de energía. Entre los 3 organismos *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *M. musculus* se conservan 6 vías. *S. cerevisiae* solo comparte una vía con *C. elegans*, *D. melanogaster* y *M. musculus*, la cual también se encuentra conservada en los 4 organismos. Esta vía es MITOCHONDRIAL MATRIX, la cual es relevante como se mencionó antes (**Figura 16, B**).



<b>Common elements in Sce Cel MmuNeoc:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Energy derivation by oxidation of organic compounds</li> <li>• ATP metabolic process</li> <li>• Cellular respiration</li> <li>• Oxidative phosphorylation</li> <li>• Mitochondrial atp synthesis coupled electron transport</li> <li>• Respiratory electron transport chain</li> <li>• Electron transport chain</li> <li>• Purine ribonucleoside triphosphate biosynthetic process</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electron transfer activity</li> <li>• Inner mitochondrial membrane protein complex</li> <li>• Respirasome</li> <li>• Respiratory chain complex</li> <li>• Mitochondrial respirasome</li> <li>• Oxidoreductase complex</li> <li>• Carbon metabolism</li> <li>• NADH dehydrogenase complex</li> <li>• Electron transport</li> </ul>
<b>Common elements in Cel Dme:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Modulation of chemical synaptic transmission</li> <li>• Transcription by rna polymerase ii</li> <li>• Gated channel activity</li> <li>• Cell body</li> <li>• Dendrite</li> <li>• Transducer</li> <li>• Homeobox</li> <li>• Homeobox domain</li> <li>• Serpentine type 7TM GPCR chemoreceptor Srsx</li> <li>• Homeobox, conserved site</li> <li>• Homeodomain</li> </ul>	<b>Common elements in Dme MmuNeoc :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Humoral immune response</li> <li>• Vesicle tethering complex</li> <li>• RNA polymerase II, holoenzyme</li> <li>• Transcription factor tfiid complex</li> <li>• Basal transcription factors</li> <li>• FGFR2 alternative splicing</li> <li>• mRNA Capping</li> <li>• Cargo trafficking to the periciliary membrane</li> <li>• RNA Polymerase II Promoter Escape</li> <li>• RNA Polymerase II Transcription Pre-Initiation And Promoter Opening</li> <li>• RNA Polymerase II Transcription Initiation</li> <li>• RNA Pol II CTD phosphorylation and interaction with CE</li> </ul>	



<b>Common elements in Cel Dme:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Golgi vesicle transport</li> <li>• Endoplasmic reticulum to golgi vesicle-mediated transport</li> <li>• Mitochondrion organization</li> <li>• ERAD pathway</li> <li>• RNA phosphodiester bond hydrolysis, endonucleolytic</li> <li>• Endosome membrane</li> <li>• Mitochondrial small ribosomal subunit</li> <li>• Sm-like protein family complex</li> <li>• Mediator complex</li> <li>• Late endosome</li> <li>• SNARE complex</li> </ul>	<b>Common elements in Sce MmuNeoc:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L13a-mediated translational silencing of Ceruloplasmin expression</li> <li>• Formation of a pool of free 40S subunits</li> <li>• GTP hydrolysis and joining of the 60S ribosomal subunit</li> <li>• Nonsense Mediated Decay (NMD) Independent of the Exon Junction Complex (EJC)</li> <li>• SRP-dependent cotranslational protein targeting to membrane</li> <li>• Pyruvate metabolism and Citric Acid (TCA) cycle</li> <li>• Cap-dependent Translation Initiation</li> </ul>
<b>Common elements in Cel MmuNeoc:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DNA replication</li> <li>• mRNA processing</li> <li>• DNA repair</li> <li>• Ribosome biogenesis</li> <li>• RNA splicing</li> <li>• DNA-dependent DNA replication</li> <li>• ncRNA processing</li> <li>• rRNA metabolic process</li> <li>• rRNA processing</li> <li>• Mitochondrial translation</li> <li>• DNA biosynthetic process</li> <li>• DNA geometric change</li> <li>• DNA duplex unwinding</li> <li>• tRNA metabolic process</li> <li>• DNA recombination</li> <li>• Catalytic activity, acting on dna</li> <li>• Catalytic activity, acting on rna</li> <li>• DNA-dependent ATPase activity</li> <li>• Cytosolic ribosome</li> <li>• Cytosolic large ribosomal subunit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endopeptidase complex</li> <li>• Proteasome complex</li> <li>• RNA polymerase complex</li> <li>• DNA-directed RNA polymerase complex</li> <li>• Nuclear pore</li> <li>• Nuclear dna-directed rna polymerase complex</li> <li>• Proteasome accessory complex</li> <li>• Proteasome regulatory particle</li> <li>• RNA polymerase II, holoenzyme</li> <li>• Cytosolic ribosome, and elongation factor</li> <li>• Proteasome</li> <li>• Nucleotide excision repair</li> <li>• Eukaryotic transcription initiation</li> <li>• Ribonucleoprotein</li> <li>• Translocation</li> <li>• Helicase</li> <li>• Isomerase</li> </ul>

<b>Common elements in Sce Cel MmuNeoc:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Structural constituent of ribosome</li> <li>• Large ribosomal subunit</li> <li>• Ribosomal subunit</li> <li>• Ribosome</li> <li>• Cytoplasmic ribosomal proteins</li> <li>• Ribosomal protein</li> </ul>	<b>Common elements in Dme MmuNeoc:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vesicle tethering complex</li> </ul>
<b>Common elements in Sce Cel Dme MmuNeoc:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitochondrial matrix</li> </ul>	

**Figura 16.-** Análisis comparativo de los resultados BOTTOM (RC) de STRING de los organismos Sce, Cel, Dme y Mmu. **A)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de todos los genes de los organismos Sce, Cel, Dme y tejido Neocortex del cerebro de Mmu. **B)** Análisis comparativo de los resultados del análisis de enriquecimiento de genes de solo los genes ortólogos de los organismos Sce, Cel, Dme y tejido Neocortex del cerebro de Mmu.

En la **tabla 1**, se muestran las vías relevantes y conservadas entre los organismos, así como también los genes que activan estas vías, en ambas condiciones y tomando en cuenta los análisis con todos los genes y solo los genes ortólogos.

**Tabla 1.-** Vías metabólicas conservadas y sus genes, en la condición control y RC con todos los genes y genes ortólogos.

\*Los genes de cada organismo se representan por colores: Sce-azul, Cel-negro, Dme-morado, Mmu (corazón)-vino, Mmu (gastronemio)-rosa y Mmu (neocortex)-verde.

VÍAS METABÓLICAS CONSERVADAS		
TODOS LOS GENES (RC)		
Organismos	Vías metabólicas	Genes
<i>S. cerevisiae</i> y <i>C. elegans</i>	Oxidative phosphorylation	COR1, COX9, SDH4, QCR7, RIP1, CYC7, QCR6, COX4, COX13, MTC3, QCR9, QCR10, COX6, COX5B, YJL045W, GSM1, QCR8, CYC1, SDH3, SDH1, COX12, MAS1, SHH4, COX8, NDI1, SHH3, COX7, COX5A, SDH5, CYT1, TAZ1, QCR2; sdha-1, nuo-1, C16A3.5, C33A12.1, sdha-2, C34B2.8, nuaf-1, cyc-1, cyc-2.1, nduf-6, F26E4.6, cco-1, atp-3, F31D4.9, sdhd-1, isp-1, F45H10.2, F45H10.3, F53F4.10, tag-174, nuo-4, gas-1, R07E4.3, T02H6.11, mev-1, nuo-2, T20H4.5, nduf-2.2, T27E9.2, cox-4, nduf-7, cco-2, nuo-5, nduf-5, Y54F10AM.5, Y57A10A.29, nuo-3, Y63D3A.7, Y71H2AM.4, clk-1, ZK809.3, lpd-5.
	Mitochondrial respirasome	COR1, COX9, SDH4, QCR7, RIP1, QCR6, COX4, COX13, MTC3, QCR9, QCR10, COX6, COX5B, YJL045W, QCR8, SDH3, SDH1, SDH2, COX12, MAS1, SHH4, COX8, RCF1, SHH3, COX7, COX5A, RCF2, CYT1, QCR2; sdha-1, nuo-1, C16A3.5, C33A12.1, sdha-2, C34B2.8, nuaf-1, cyc-1, cyc-2.1, nduf-6, F26E4.6, cco-1, atp-3, F31D4.9, sdhd-1, isp-1, F45H10.2, F45H10.3, F53F4.10, tag-174, nuo-4, gas-1, R07E4.3, T02H6.11, mev-1, nuo-2, T20H4.5, nduf-2.2, T27E9.2, cox-4, nduf-7, cco-2, nuo-5, nduf-5, Y54F10AM.5, Y57A10A.29, nuo-3, Y63D3A.7, Y71H2AM.4, clk-1, ZK809.3, lpd-5.
	Citrate cycle (TCA Cycle)	ACS1, PYC2, PDB1, CIT2, IDP1, MDH3, ALT2, KGD2, PDA1, LPD1, PYC1, PDX1, LSC2, KGD1, MDH1, AAT1, ALT1, ACO1, IDP3, IDH1, LAT1, CIT1, MDH2, IDH2, LSC1, IRC15, FUM1, CIT3; sdha-1, pdhb-1, icl-1, sucl-1, got-2.2, idhg-2, sdha-2, idh-2, idhb-1, got-2.1, C50F4.2, sugc-1, pyc-1, aldo-2, tkt-1, ldh-1, mdh-2, dlat-1, sucl-2, pyk-1, sdhd-1, idhg-1, sdhb-1, idha-1, mdh-1, suca-1, aco-2, idh-1, fum-1, fbp-1, gpd-3, gpd-2, dld-1, pck-2, pgk-1, aldo-1, pdha-1, mev-1, gpd-1, cts-1, ogdh-1, dlst-1, pck-1, tpi-1, men-1, Y71H10A.1, aco-1, pyk-2, ZK836.2.
	Cellular respiration	PET9, COR1, ETR1, AAC3, YBR238C, ALG7, CIT2, IDP1, COX9, MDH3, DLD2, MIX14, KGD2, SDH4, COX20, RIB3, QCR7, RIP1, CYC7, DLD3, ICL1, QCR6, YMR31, JAC1, RMD9, COX4, COX13, MTC3, QCR9, LSC2, QCR10, COX6, MAM33, COX5B, KGD1, DAL7, YJL045W, QCR8, ACO2, CBP1, CYC1, YJR120W, OAR1, MDH1, MBR1, SDH3, SDH1, PET10, PUF3, COX19, SDH2, ADE16, SLS1, MAS1, SHH4, IDP2, ACO1, COX8, COQ5, NDI1, MIX17, RSF1, AAC1,

		ISF1, SHH3, PAH1, COX7, PPA2, IDP3, IDH1, COX5A, MLS1, CIT1, AIF1, COQ10, SDH5, MDH2, ALG6, CYT1, IDH2, LSC1, GDS1, CIR2, COX11, PET20, COX10, FUM1, CIT3, AGC1, YPR097W, TAZ1, NCA2, QCR2; sdha-1, let-721, icl-1, sucl-1, nuo-1, C16A3.5, idhg-2, C33A12.1, sdha-2, C34B2.8, idh-2, idhb-1, nuaf-1, sugc-1, cyc-1, cyc-2.1, F20D1.9, mdh-2, nduf-6, sucl-2, F26E4.6, cco-1, F31D4.9, sdhd-1, idhg-1, sdhb-1, isp-1, idha-1, F45H10.2, F45H10.3, mdh-1, suca-1, F53F4.10, F54D5.12, tag-174, aco-2, F55G1.5, idh-1, fum-1, K02F3.2, nuo-4, gas-1, R07E4.3, R144.13, T02H6.11, mev-1, nuo-2, cts-1, T20H4.5, ogdh-1, nduf-2.2, T27E9.2, dlst-1, cox-4, nduf-7, Y116A8C.30, cco-2, nuo-5, nduf-5, Y54F10AM.5, Y57A10A.29, nuo-3, Y63D3A.7, Y71H2AM.4, clk-1, aco-1, ZK809.3, ZK836.2, lpd-5.
<i>S. cerevisiae</i> y <i>M. musculus</i> (neocortex)	Citric acid (TCA cycle) and respiratory electron transport	COR1, ATP1, ATP3, PDB1, ATP16, KGD2, ATP5, QCR7, RIP1, CYC7, PDA1, LPD1, QCR6, QCR9, CIR1, LSC2, MAS2, POR2, KGD1, QCR8, CPS1, CYC1, GRR1, ATP2, ATP7, MDH1, SDH3, SDH1, SDH2, MAS1, ACO1, DIC1, GLO1, SHH3, IDH1, POR1, LAT1, FMP41, CIT1, GLO4, CYT1, IDH2, LSC1, TIM18, CIR2, ATP4, FUM1, ATP15, AIM45, ATP20; Cox5a, Sdhd, Ndufa11, Cox16, Timmdc1, Ogdh, Etfb, Ndufs3, Cs, Pdk1, Sdhd, Pdhd, Acad9, Ndufs2, Ndufa2, Surf1, Atp5e, Ndufa1, Atp5g3, Mdh2, Pdk4, Cox11, L2hgdh, Atp5s, Uqcrb, Sdha, Ndufs6, Pdhd, Ndufs4, Ndubf9, Ndufa6, Aco2, Cyc1, Ndubf4, Atp5j, Atp5o, Cox14, Ndufa5, Slc25a27, Glo1, Ndufaf7, Me2, Ndubf8, Atp5b, Atp5a1, Uqerc1, Ndufs1, Coq10b, Ndubf3, Ndufa10, Cox20, Fh1, Ndufaf1, Idh3b, Etfdh, Ndufaf4, Ndufs5, Ndufa4, Ldhd, Tmem126b, Me3, Ndufc2, Ucp3, Ndufab1, Uqerc2, Slc25a14, Pdha1, Ucp1, Cox4i1, Dlat, Etfb, Me1, Ndufaf5, Coq10a, Pdk3, Ndubf7, Ndufc1, Ndufa7, Slc16a8, Cox8a, Pdk2, Ndufv1, Ndubf10, Nubpl, Slc16a1, Uqcrf1, Pdpr, Cox6a1, Ndufv3, Atp5k, Uqcrq, Gstz1, Uqcr10, Fahd1, Idh3g, Dlst, Ndufaf6, Cox19, Suclg1, Ndufa8, Slc16a3, Bsg, Ndufaf3, Ndufs8, Cox6b1, Ndufa3, Rxra, Uqcrh, Suclg2, mt-Nd5, Ndufa9, Ndubf6, Pdp2, D2hgdh, Vdac1, Ndufs7, Atp5d, Atp5h, Idh2, Ldha, Atp5g1, Pdp1, Ndufa13, Dld, Sdhc, Lrpprc, Pm20d1, Atp5c1, Ndubf11, Atp5f1, Hagh, Cox18, Ndubf2, Ndubf5, Cox7c, Adhfe1, Ucp2, Ndufv2, Sucla2, Cyps, Atp5j2, Idh3a, Ndufaf2, Ndufa12, Ecsit.
	Respiratory chain	COR1, COX9, SDH4, MZM1, QCR7, RIP1, FRD1, QCR6, COX4, COX13, MTC3, QCR9, YHB1, QCR10, COX6, COX5B, YJL045W, QCR8, OSM1, SDH3, SDH1, SDH2, COX12, MAS1, SHH4, COX8, SHH3, MRPS8, COX7, COX5A, CYT1, AZF1, QCR2; Ndufa11, Ndufs3, Ndufs2, Ndufa2, Ndufa1, Uqcr11, Uqcrb, Ndufs6, Ndufs4, Ndubf9, Ndufa6, Cyc1, Ndubf4, Ndufa5, Ndubf8, Uqerc1, Ndufs1, Ndubf3, Ndufa10, Cyct, Ndufs5, Ndufa4, Ndufc2, Ndufab1, Uqerc2, Ndubf7, Ndufc1, Foxred1, Ndufa7, Ndufv1, Ndubf10, Uqcrf1, Ndufv3, Uqcrq, Ttc19, Uqcr10, Higd1a, Ndufa8, Ndufs8, Ndufa3, Uqcrh, mt-Nd5, Ndufa9, Ndubf6, Ndufs7, Ndufa13, Ndubf11, Ndubf2, Ndubf5, Ndufv2, Ndufa12.
		nuo-1, C16A3.5, C18E9.4, C25H3.9, C33A12.1, C34B2.8, nuaf-1, nduf-6, F31D4.9, F37C12.3, F44G4.2, F45H10.3, F53F4.10, F59C6.5, nuo-4, gas-1, nuo-2, T20H4.5, nduf-2.2, nuo-6, nduf-7, nuo-5, Y51H1A.3, Y53G8AL.2, nduf-5, Y54F10AM.5, Y56A3A.19, nuo-3, Y63D3A.7, Y69A2AR.3, Y71H2AM.4, Y94H6A.8, ZK809.3, lpd-5; Ndufa11, Ndufs3, Ndufs2, Ndufa2, Ndufa1, Ndufs6, Ndufs4, Ndubf9, Ndufa6, Ndubf4,

<b><i>C. elegans</i> y <i>M. musculus</i> (neocortex)</b>	Mitochondrial respiratory chain complex I	Ndufa5, Ndubf8, Ndufs1, Ndubf3, Ndufa10, Tmem261, Ndufs5, Ndufa4, Ndufc2, Ndufab1, Ndubf7, Ndufc1, Foxred1, Ndufa7, Ndufv1, Ndubf10, Ndufv3, Ndufa8, Ndufs8, Ndufa3, mt-Nd5, Atp5sl, Ndufa9, Ndubf6, Ndufs7, Ndufa13, Ndubf11, Ndubf2, Ndubf5, Ndufv2, Ndufa12.
<b><i>S. cerevisiae</i>, <i>C. elegans</i> y <i>M. musculus</i> (neocortex)</b>	ATP metabolic process	CDC19, COR1, ATP1, ATP3, VMA2, ADH5, PGI1, PDB1, GLK1, PGK1, ATP16, COX9, NDE2, VMA1, TPI1, SDH4, ATP5, TIM11, ATP17, EMI2, QCR7, RIP1, CYC7, PDA1, QCR6, HXK1, PMA1, COX4, COX13, MTC3, HXK2, QCR9, TDH3, PFK1, ENO1, QCR10, COX6, ENO2, COX5B, YJL045W, TDH1, GSM1, QCR8, CYC1, ATP2, ATP7, FBA1, SDH3, SDH1, GPM1, YKL162C, COX12, PDC1, PDC5, MAS1, SHH4, ATP14, COX8, YLR446W, ATP18, NDI1, STV1, SHH3, NDE1, PFK2, COX7, ERR3, COX5A, SDH5, ATP19, ADH1, YOR020W-A, CYT1, VPH1, PYK2, PMA2, ATP4, ATP15, ATP20, TAZ1, QCR2; sdha-1, pdhb-1, atp-5, nuo-1, C16A3.5, C33A12.1, ntp-1, sdha-2, C34B2.8, atp-2, nuaf-1, C50F4.2, asg-2, cyc-1, cyc-2.1, aldo-2, asb-2, F14B4.2, vha-12, pme-3, nduf-6, dlat-1, pyk-1, F26E4.6, cco-1, atp-3, F31D4.9, figl-1, hpo-18, sdhd-1, asb-1, F38B2.4, isp-1, F45H10.2, F45H10.3, vha-10, F53F4.10, tag-174, F57B10.3, F58F12.1, pme-4, H25P06.1, H28O16.1, nuo-4, asg-1, gas-1, gpd-3, gpd-2, R04F11.2, R05D3.6, R07E4.3, R53.4, T02H6.11, pgk-1, aldo-1, pdha-1, atp-4, mev-1, gpd-1, nuo-2, T20H4.5, ogdh-1, nduf-2.2, T27E9.2, cox-4, nduf-7, spe-5, tpi-1, cco-2, ndx-4, nuo-5, vha-13, nduf-5, Y54F10AM.5, vha-19, Y57A10A.29, nuo-3, Y63D3A.7, Y69A2AR.18, Y71H10A.1, Y71H2AM.4, Y77E11A.1, Y82E9BR.3, gpi-1, clk-1, pyk-2, unc-32, ZK809.3, ZK836.2, lpd-5; Cox5a, Sdh, Hk2, Tgfb1, Ogdh, Eno2, Bid, Ampd3, Ctns, Atp6v1b2, Pgam1, Ndufs2, Cox6c, Dguok, Slc25a13, Clpx, Hspa8, Surf1, Atp5e, Atp5g3, Myh8, Enpp3, Hkdc1, Pfk1, Pgam2, Galk1, Atp5s, Uqcrb, Sdha, Ndufs6, Parg, Ndubf9, Cyc1, Atp5j, Atp5o, Msh2, Sdhaf2, Ak3, Bad, Ndubf8, Adpgk, Atp5b, Atp5a1, Cox8b, Uqcr1, Nudt5, Fam20c, Ndufs1, Ndufa10, Parp1, Atp1b1, Kif5c, Slc25a25, Cyt, Ola1, Ndufaf1, Aldob, Vcp, Stoml2, Ak2, Nmnat1, Khk, Ndufc2, Coq7, Cox6a2, Mecp2, Coq9, Cox4i1, Pkm, Mpi, Cox7a2, Pklr, Lace1, Ndufa7, Cox8a, Ak5, Ndufv1, Dak, Uqcrfs1, Bpgm, Cox6a1, Ndufv3, Gpi1, Hk3, Atp5k, Uqcrq, Uqcr10, Cox8c, Bdnf, Coa6, Atp7a, Tefm, Pfk, Eno4, Cox6b2, Ndufa8, Adecyap1, Ldhd, Ak1, Entpd5, Foxk1, Eno3, Gapdhs, Ndufs8, Cox6b1, Uqcrh, Cox5b, Fxn, mt-Nd5, Galt, Atp1a2, Gbas, Aldoa, Proca1, Ndubf6, Dhdkd1, AI462493, Dnajc30, Cox7a1, Hk1, Aldoc, Gale, Ampd2, Myh7, Atp5d, Enpp1, Foxk2, Atp5h, Ak4, Ldha, Atp5g1, Myh3, Cox4i2, Dld, Sdhc, Cfh, Snca, Atp6v1a, Atp5c1, Atp5f1, Gapdh, Cox7c, Pfk, Ndufv2, Mtch2, Cys, Atp5j2, Figl1, Guk1, Pfkfb2, Tpi1, Ndufa12, Atp5g2.
	Oxidative fosforilation	COR1, COX9, SDH4, QCR7, RIP1, CYC7, QCR6, COX4, COX13, MTC3, QCR9, QCR10, COX6, COX5B, YJL045W, GSM1, QCR8, CYC1, SDH3, SDH1, COX12, MAS1, SHH4, COX8, NDI1, SHH3, COX7, COX5A, SDH5, CYT1, TAZ1, QCR2; sdha-1, nuo-1, C16A3.5, C33A12.1, sdha-2, C34B2.8, nuaf-1, cyc-1, cyc-2.1, nduf-6, F26E4.6, cco-1, atp-3, F31D4.9, sdhd-1, isp-1, F45H10.2, F45H10.3, F53F4.10, tag-174, nuo-4, gas-1, R07E4.3, T02H6.11, mev-1, nuo-2, T20H4.5, nduf-2.2, T27E9.2, cox-4, nduf-7, cco-2, nuo-5, nduf-5, Y54F10AM.5, Y57A10A.29, nuo-3, Y63D3A.7, Y71H2AM.4, clk-1, ZK809.3, lpd-5; Cox5a, Sdh, Bid, Ndufs2, Cox6c, Dguok, Surf1, Atp5e, Uqcrb, Sdha, Ndufs6, Ndubf9, Cyc1, Atp5j, Atp5o, Msh2, Sdhaf2, Ndubf8, Atp5b, Atp5a1, Cox8b, Uqcr1, Ndufs1, Ndufa10, Cyt, Ndufaf1, Stoml2, Ndufc2, Coq7, Cox6a2, Mecp2, Coq9, Cox4i1, Cox7a2, Lace1, Ndufa7, Cox8a, Ndufv1, Uqcrfs1, Cox6a1, Ndufv3, Atp5k, Uqcrq, Uqcr10, Cox8c, Bdnf, Coa6, Tefm, Cox6b2,

		Ndufa8, Ndufs8, Cox6b1, Uqcrh, Cox5b, Fxn, mt-Nd5, Gbas, Proca1, Ndufb6, AI462493, Cox7a1, Atp5d, Atp5h, Cox4i2, Dld, Sdhc, Snca, Atp5c1, Atp5f1, Cox7c, Ndufv2, Mtch2, Cysc, Atp5j2, Ndufa12.
	Cellular respiration	PET9, COR1, ETR1, AAC3, YBR238C, ALG7, CIT2, IDP1, COX9, MDH3, DLD2, MIX14, KGD2, SDH4, COX20, RIB3, QCR7, RIP1, CYC7, DLD3, ICL1, QCR6, YMR31, JAC1, RMD9, COX4, COX13, MTC3, QCR9, LSC2, QCR10, COX6, MAM33, COX5B, KGD1, DAL7, YJL045W, QCR8, ACO2, CBP1, CYC1, YJR120W, OAR1, MDH1, MBR1, SDH3, SDH1, PET10, PUF3, COX19, SDH2, ADE16, SLS1, MAS1, SHH4, IDP2, ACO1, COX8, COQ5, NDI1, MIX17, RSF1, AAC1, ISF1, SHH3, PAH1, COX7, PPA2, IDP3, IDH1, COX5A, MLS1, CIT1, AIF1, COQ10, SDH5, MDH2, ALG6, CYT1, IDH2, LSC1, GDS1, CIR2, COX11, PET20, COX10, FUM1, CIT3, AGC1, YPR097W, TAZ1, NCA2, QCR2; sdha-1, let-721, icl-1, sucl-1, nuo-1, C16A3.5, idhg-2, C33A12.1, sdha-2, C34B2.8, idh-2, idhb-1, nuaf-1, sugc-1, cyc-1, cyc-2.1, F20D1.9, mdh-2, nduf-6, sucl-2, F26E4.6, cco-1, F31D4.9, sdhd-1, idhg-1, sdhb-1, isp-1, idha-1, F45H10.2, F45H10.3, mdh-1, suca-1, F53F4.10, F54D5.12, tag-174, aco-2, F55G1.5, idh-1, fum-1, K02F3.2, nuo-4, gas-1, R07E4.3, R144.13, T02H6.11, mev-1, nuo-2, cts-1, T20H4.5, ogdh-1, nduf-2.2, T27E9.2, dlst-1, cox-4, nduf-7, Y116A8C.30, cco-2, nuo-5, nduf-5, Y54F10AM.5, Y57A10A.29, nuo-3, Y63D3A.7, Y71H2AM.4, clk-1, aco-1, ZK809.3, ZK836.2, lpd-5; Cox5a, Sdhc, Oxa11, Ogdh, Bid, Slc1a3, Cs, Sod2, Sdhb, Ndufs2, Dguok, Slc25a13, Slc25a22, Mdh2, Polg2, Uqcrb, Sdha, Ndufs6, Pdhb, Ndufs4, Ndufb9, Adsl, Aco2, Cyc1, Gpd1, Ndufa5, Sdhaf2, Ndufb8, Sirt3, Uqerc1, Ndufs1, Coq10b, Sdhaf4, Ndufa10, Fh1, Slc25a25, Cyt, Cat, Ndufaf1, Etfhd, Pink1, Ndufc2, Coq7, Cox6a2, Bax, Pdha1, Mecp2, Coq9, Cox4i1, Dlat, Ireb2, Lace1, Ndufa7, Cox10, Aifm1, Ndufv1, Mybbp1a, Uqcrf1, Cox6a1, Ndufv3, Uqcrq, Uqcr10, Idh3g, Bdnf, Coa6, Dlst, Suclg1, Ndufa8, Ndufs8, Uqcrh, Suclg2, Aifm2, Cox5b, Fxn, Mup5, mt-Nd5, Proca1, Ndufb6, Dhkd1, AI462493, Idh1, Mtrf11, Aco1, Ndufs7, Atp5d, Idh2, Nfatc3, Cox4i2, Dld, Sdhc, Lym5, Slc25a18, Mdh1b, Snca, Cox7c, Ppargc1a, Imp2l, Mtrf1, Ndufv2, Mtch2, Slc25a12, Sucla2, Cysc, Slc37a2, Idh3a, Mtrf2, Ndufaf2, Ndufa12.
		<b>GENES ORTÓLOGOS (RC)</b>
<i>S. cerevisiae,</i>		BOL3, PIM1, MRPL16, ATP1, ETR1, GRS1, MRPS9, PDB1, MCX1, MRPS5, MRPL37, SDH8, MRPL27, CHA1, MRPL32, SLM5, RIM1, IMG1, IMG2, IDP1, YFH1, DLD2, MRPL11, MRX14, MRPL1, KGD2, RSM24, HEM1, CTA1, MSW1, MRPL35, ARH1, MRP20, MZM1, SDH7, ECM10, RML2, ISD11, RSM18, ARG5,6, ALD5, ADK2, PDA1, LPD1, RPO41, YMR31, JAC1, PKP2, MRH4, MNP1, COQ8, RSM23, TAM41, MSM1, PDX1, CIR1, RSM27, MRPL9, MRP4, SOD2, DIA4, MAS2, TRM5, PPE1, MSR1, PPX1, BAT1, TIM44, PKP1, MAM33, KGD1, MRPL8, ARG2, MRPL49, PAM16, SSC1, RSM7, IBA57, MRP17, NFU1, MDH1, AAT1, OCT1, MRP49, MST1, ISA1, PAM18, ALT1, PUT1, MAS1, HSP60, YLR281C, GUF1, ACO1, SSQ1, NAM2, MRPL4, MRPL39, YML6, CPR3, COQ5, MRPL3, ABF2, MRPL24, MTF1, MRPL33, DSS1, MRP7, IDH1, LAT1, MSK1, MRPL22, MRPL19, MRPL17, MRPL10, MRPS18, ZIM17, MDJ2, CIT1, MRPL50, MRPS12, MSE1, SDH5, HSP10, DDL1, GLO4, IDH2, LSC1, MRPL23, ISU2, MGE1, MET7, MIP1, CIR2, ALD4, MRPS16, SUV3, ISM1, GRX5, MSY1, MSD1, COX11, ISU1, MRPL40, RTC6, POS5, CBP3, YAH1, FUM1, DIM1, AIM45, MSF1, ISA2, MRPL51, MRP2; mrpl-47, B0272.3, mrpl-11, mrpl-41, B0513.5, pdhb-1, mrps-17, C08F8.2, mrps-22, dap-3, C16A3.10, C24D10.6, mrpl-34, mrps-18C, ech-1, mrpl-32, mrps-31,

<p><i>C. elegans</i>, <i>D. melanogaster</i> <i>y</i> <i>M. musculus</i> (neocortex)</p>	<p>Mitochondrial matrix</p>	<p>C34B2.6, C34C12.8, mrps-26, prx-10, CD4.3, mrpl-18, D2030.2, mrps-5, E02H1.1, E02H1.2, F02A9.4, mrps-9, sod-2, mrpl-13, mdh-2, dlat-1, F25B5.6, mrpl-54, F27D4.1, tag-173, pcca-1, mrps-21, F39H2.3, hmg-5, sir-2.3, F46G11.1, atad-3, mrpl-40, F54C8.1, F54D5.7, tsfm-1, mrpl-2, mrps-16, ucr-1, cri-3, mrpl-10, gta-1, nuo-4, mrps-15, K07A3.3, dld-1, mtss-1, R02F2.9, pde-2, mrpl-49, mrps-6, mrps-14, mrpl-16, ech-6, pdha-1, T08B2.7, mrpl-23, mrpl-51, mrps-18B, T14B4.2, dnj-21, blos-1, cts-1, ogdh-1, mrps-2, mrpl-28, mrps-11, pdpr-1, mrpl-19, Y22D7AL.10, hsp-60, mrpl-38, Y37E3.17, mrpl-22, mrps-35, Y39E4A.3, mrps-28, Y45F10D.4, mrpl-20, glrx-5, mrpl-17, mrps-25, polg-1, Y57A10A.29, mrpl-55, Y67H2A.7, mppa-1, mrpl-15, iglr-2, atfs-1, mppb-1, lpl-1, ZC434.7, mmcm-1, mrps-23, pdhk-2, ZK669.4, clpp-1; pn, mRpL33, mRpL30, l(1)G0334, kdn, CG32727, mRpL54, mRpS29, bonsai, mRpL43, Alas, mRpS17, mRpL46, mRpS6, mRpL49, mRpL38, mRpS25, mRpL3, mRpS30, mRpL22, Usp39, mRpS14, mRpS26, CG7430, mRpS31, mRpL39, mRpL2, mRpL12, CG6638, mRpL36, mRpL50, mRpS2, mRpL27, mRpL48, mRpL10, mRpL15, mRpL44, mRpL24, mRpL51, Mtpalpha, yip2, mtDNA-helicase, rho-6, mRpS23, tam, mTTF, mRpL4, mRpS18B, CG8665, CG2656, mRpS9, mRpL1, mRpS18A, mRpL19, CG8043, CG8199, mRpL47, Adk3, mRpL40, mRpS21, mRpL11, mRpS10, mRpL9, sra, mRpS33, CG14291, CG11779, mRpL55, TFAM, mRpL35, CG6439, mRpL45, mRpS24, mRpS22, CG11876, CG7834, mRpS18C, mRpL32, CG3267, mRpS28, P32, Sod2, mRpL41, Hsc70-5, Roe1, mRpL18, rho-7, mRpL42, mRpL52, mRpL13, mRpS11, MtSSB, mRpL53, PolG, Hsp22, Pdk, CG17691, Lon, CG7394, mRpS35, CG2118, tko, MRpS16, mRpL17, mRpL28, mRpL23, mRpS7, mRpL16, mRpL21, mRpL14; Dbt, Top1mt, Poldip2, Mrpl10, Alkbh7, Mrpl2, Mrpl4, Casq1, Prodh, Gcdh, Etfb, Cs, Trap1, Mrpl52, Dnajc19, Pam16, Clpx, Mrpl32, Mrps18c, Mrpl45, Supv31l, Mrpl22, Polg2, Mrpp3, Glrx5, Pitrm1, Mrpl36, Mrps30, Pdhh, Vdac2, Ppif, Mrpl57, Dnajc15, Rogdi, Mrpl40, Mrpl14, Mrps18a, Mrpl28, Hspa9, Mrpl27, Mrps18b, Ak3, Mrpl21, Mrpl11, Peo1, Bloc1s1, Atp5b, Sirt3, Lactb2, Hspd1, Cps1, Acadl, Mterfd2, Tfb2m, Ivd, Mrpl37, Mrps15, Mrpl20, Mrpl33, Grpell, Acads, Gstk1, Mrps33, Mrpl51, Mrpl46, Mrps31, Fdx1, Etfb, Mrps22, Pccb, Mrpl3, Tfb1m, Primpol, Acsm1, Mtg1, Mpv17l2, Mrps28, Ndufa7, Mrpl23, Mrpl54, Pdk2, Lonp1, Mrpl41, Mrpl12, Mrpl34, Mrps34, Parl, Mterf1a, Mettl17, Mrpl47, Mrps35, Pptc7, Lrrk2, Mrps7, Mrps16, Tst, Ddx28, Trmt10c, Tefm, Nudt1, Mrps12, Mrps27, Mrpl50, Dhx30, Mterfd3, Abat, Pcx, Suclg1, Alas2, Mrpl35, Mrps21, Dglucy, Mipep, Bckdk, Bckdha, Mthfd2l, Acadm, Mrpl42, Mrpl18, Oat, Mthfs, Ndufa9, Dap3, Mrpl43, Tufm, Mlycd, Acadvl, Mrpl38, Coasy, Mrpl55, Mrps36, Fastkd5, Sirt4, Lrpprc, Mrpl53, SncA, Hadhb, Trmt5, Mrpl24, Mrps17, Mrpl15, Dna2, Mrpl17, Mrps24, Mrps14, Hadha, Mrps26, Mrpl16, Mrpl13, Bckdhh.</p>
<p><i>S. cerevisiae</i> y <i>M. musculus</i> (neocortex)</p>	<p>Pyruvate metabolism and acid Citric acid TCA cycle</p>	<p>PDB1, KGD2, PDA1, LPD1, LSC2, POR2, KGD1, MDH1, SDH3, SDH1, SDH2, ACO1, GLO1, SHH3, IDH1, LAT1, FMP41, CIT1, GLO4, IDH2, LSC1, TIM18, FUM1; Cs, Sdhb, Pdhx, Pdk4, L2hgdh, Pdhh, Fh1, Idh3b, Me3, Pdk3, Pdk2, Pdpr, Gstz1, Fahd1, Suclg1, Slc16a3, Idh2, Ldha, Adhfe1, Idh3a, Ldhal6b.</p>
<p><b>TODOS LOS GENES (CONTROL GLUCOSA)</b></p>		
<p><i>S. cerevisiae</i> y <i>C. elegans</i></p>	<p>RNA catabolic process</p>	<p>CCR4, POP5, POP8, SUS1, POP7, POP4, YCL001W-A, GBP2, RRP43, PAT1, CDC39, RRP42, DHH1, CDC36, AIR2, CTH1, SAC3, SUP35, EBS1, RRP45, IPK1, DXO1, RPB7, EDC3, EDC2, TPA1, MOT2, LSM4, LSM5, PUF4, PAN2, XRN1, SKI8, EDC1, RAI1, PRP18, POP6, UPF3, RRP46, YGR122W, MTR3, SKI6, RPP1, RRP4, NMD2, LRP1, NOT3,</p>



		AIR1, MTR4, LSM1, RPB4, CBP1, YJR084W, JSN1, MRT4, PAN3, EAP1, HBS1, MLP1, PUF3, IRC25, TIS11, RMP1, EST1, DCS1, NMD4, SKI2, LSM3, SIR3, NAM7, STO1, RNT1, DOM34, HRB1, PUB1, DBP2, DCP2, LSM7, POP1, CSL4, NRD1, POP3, CAF40, TRF5, MPP6, POP2, HTZ1, DIS3, THP1, PAP2, HRP1, CDC33, RRP40, DCP1, RRP6, RAT1, SKI7, SWT1, DCS2, VTS1, SSN3, CBC2, NAB3, PUF2, NOT5, SKI3; crn-4, ain-2, rnh-1.3, dis-3, ain-1, C08F8.2, lin-41, crn-5, tiar-1, ntl-9, eri-7, cps-6, smg-1, skih-2, F10E7.5, tsn-1, puf-6, smgl-1, F21D5.6, exos-7, panl-2, F32B6.3, exos-9, ncbp-1, lsm-1, rpb-4, patr-1, smg-4, F48E8.6, dcap-2, let-711, rnh-1.0, exos-3, smg-8, K10C8.1, K10C9.3, K12D12.5, dcr-1, edc-3, rnp-4, R74.6, eri-1, T09F3.5, rnh-2, eol-1, smg-5, puf-9, mtr-4, dcs-1, xrn-1, Y44E3A.6, tiar-2, xrn-2, smg-2, rpb-7, smg-9, smg-6, dcap-1, ccf-1, smg-7, smg-3, exos-2, ZC190.4, ccr-4, rnh-1.1, panl-3, gld-4.
	Exonuclease	CCR4, EXO5, TDP1, POL3, DXO1, PAN2, XRN1, RNH70, RAD27, REX2, REX3, NGL3, PSO2, MRE11, NGL2, DSS1, POP2, DIS3, NGL1, REX4, RRP6, EXO1, RAT1; dis-3, C05C8.5, C08B6.8, C27H6.9, F10C2.4, exos-9, exo-1, F48E8.6, F52C12.1, K10C8.1, M02B7.2, R02D3.8, exo-3, CELE_R17.2, eri-1, W02G9.5, W04A8.4, W05H12.2, Y17G7B.12, xrn-1, mrt-2, crn-1, xrn-2, ccf-1, Y56A3A.33, exos-2, mre-11, ccr-4, ZK1098.3, mut-7.
<i>S. cerevisiae</i> con <i>C. elegans</i> , <i>D. melanogaster</i> y <i>M. musculus</i> (corazón), <i>M.</i>	RNA catabolic process	CCR4, POP5, POP8, SUS1, POP7, POP4, YCL001W-A, GBP2, RRP43, PAT1, CDC39, RRP42, DHH1, CDC36, AIR2, CTH1, SAC3, SUP35, EBS1, RRP45, IPK1, DXO1, RPB7, EDC3, EDC2, TPA1, MOT2, LSM4, LSM5, PUF4, PAN2, XRN1, SKI8, EDC1, RAI1, PRP18, POP6, UPF3, RRP46, YGR122W, MTR3, SKI6, RPP1, RRP4, NMD2, LRP1, NOT3, AIR1, MTR4, LSM1, RPB4, CBP1, YJR084W, JSN1, MRT4, PAN3, EAP1, HBS1, MLP1, PUF3, IRC25, TIS11, RMP1, EST1, DCS1, NMD4, SKI2, LSM3, SIR3, NAM7, STO1, RNT1, DOM34, HRB1, PUB1, DBP2, DCP2, LSM7, POP1, CSL4, NRD1, POP3, CAF40, TRF5, MPP6, POP2, HTZ1, DIS3, THP1, PAP2, HRP1, CDC33, RRP40, DCP1, RRP6, RAT1, SKI7, SWT1, DCS2, VTS1, SSN3, CBC2, NAB3, PUF2, NOT5, SKI3; crn-4, ain-2, rnh-1.3, dis-3, ain-1, C08F8.2, lin-41, crn-5, tiar-1, ntl-9, eri-7, cps-6, smg-1, skih-2, F10E7.5, tsn-1, puf-6, smgl-1, F21D5.6, exos-7, panl-2, F32B6.3, exos-9, ncbp-1, lsm-1, rpb-4, patr-1, smg-4, F48E8.6, dcap-2, let-711, rnh-1.0, exos-3, smg-8, K10C8.1, K10C9.3, K12D12.5, dcr-1, edc-3, rnp-4, R74.6, eri-1, T09F3.5, rnh-2, eol-1, smg-5, puf-9, mtr-4, dcs-1, xrn-1, Y44E3A.6, tiar-2, xrn-2, smg-2, rpb-7, smg-9, smg-6, dcap-1, ccf-1, smg-7, smg-3, exos-2, ZC190.4, ccr-4, rnh-1.1, panl-3, gld-4; su(s), CG3857, Cbp80, nonC, Upf2, Trf4-1, Zpr1, LSm1, Rrp4, Not11, DCP1, Pym, CG16940, CG11486, Upf1, CG11164, CG9125, Rrp45, CG8915, Rcd-1, CG32533, Mtr3, Edc3, PCID2, pix, RNaseX25, DIP1, Rrp40, CG13690, CG2091, Rga, Rat1, Rcd-1r, pelo, me31B, CG6729, Ge-1, Ski6, Smg5, CG15262, l(2)35Df, LSm7, CG8273, Rrp46, Not10, sqd, Rpb7, Patr-1, Prp18, tst, LSm3, twin, Dis3, Trf4-2, Smg6, CG30105, Rrp42, cuff, RpLP0-like, CG8777, tsu, PAN2, Pabp2, drosha, rnh1, gw, nompA, CG17768, armi, Rrp6, Ire1, CG9791, smg, CG31759, Pop2, CG11337, pcm, Not1, DCP2, AGO1, Not3, Tudor-SN, pum; Smg5, Snd1, Pabpc1, Smg9, Pan2, Lsm2, Khrrp, Casc3, Exosc10, Supv311, Pnpt1, Smg8, Rnaseh1, Ddx5, Zfp3611, Skiv212, Samd4, Rnaseh2b, Dcp1a, Mettl3, Hrsp12, Eif3e, Ncbp2, Cern41, Stk31, Gtpbp2, Nudt12, Mtpap, Polr2d, Etf1, Fen1, Rnaseh2c, Eif4a3, Exosc7, Patl2, Xrn2, Exosc9, Exosc8, Csde1, Mettl14, Exosc3, Ncbp1, Magoh, Pnc2, Pan3, Magohb, Smg1, Lsm4, Dcps, Xrn1, Mlh1, Nudt16, Zc3h12a, Cnot3, Edc4, Slnf8, Isg20, Zc3h12d, Pak4, Papd7, Lsm1, Smg7, Prpf18, Dis3, Exosc2, Smg6, Dicer1, Trir, Lsm3, Sidt2, Rbm8a,

<p><i>musculus</i> (gastronemio)</p>		<p>Dxo, Papd4, Edc3, Lsm6, Zfp3612, Exosc4, Parn, Zfp36, Mex3d, Upf2, Pde12, Oas2, Patl1, Cnot10, Ago3, Zcchc6, Upf1, Exosc5, Gspt1, Thrap3, Ago4, Rqcd1, Hspa1a, Ssb, Helz2, Polr2g, Zhx2, Ago1, Zcchc11, Cnot1, Mrto4, Cnot2, Aen, Cnot8, Pelo, Rnaseh2a, Dcp1b, Gspt2, Papd5, Atm, Dhx34, Dis31, Mettl16, Dna2, Cnot7, Zpr1, Cnot6l, Ythdf2, Cnot6, Rc3h1, Ptbp1, Rnps1, Rbm7, Lsm5, Drosha, Wibg, Ctif, Dis312, Pcid2, Rnaset2b; Smg5, Snd1, Pabpc1, Smg9, Pan2, Lsm2, Khgrp, Casc3, Exosc10, Supv311, Pnpt1, Smg8, Rnaseh1, Ddx5, Zfp3611, Skiv212, Samd4, Rnaseh2b, Dcp1a, Mettl3, Hrsp12, Eif3e, Ncbp2, Cern4l, Gtpbp2, Nudt12, Mtpap, Polr2d, Etf1, Fen1, Rnaseh2c, Eif4a3, Exosc7, Patl2, Xrn2, Exosc9, Exosc8, Csd1, Mettl14, Exosc3, Ncbp1, Magoh, Pnc2, Pan3, Magohb, Smg1, Lsm4, Dcps, Xrn1, Mlh1, Nudt16, Zc3h12a, Cnot3, Edc4, Sifn8, Isg20, Zc3h12d, Pak4, Papd7, Lsm1, Smg7, Prpf18, Dis3, Exosc2, Smg6, Dicer1, Trir, Lsm3, Sidt2, Rbm8a, Dxo, Papd4, Edc3, Lsm6, Lin28a, Zfp3612, Exosc4, Parn, Zfp36, Mex3d, Upf2, Pde12, Oas2, Patl1, Cnot10, Ago3, Zcchc6, Upf1, Exosc5, Gspt1, Thrap3, Ago4, Rqcd1, Hspa1a, Ssb, Helz2, Polr2g, Zhx2, Ago1, Zcchc11, Cnot1, Mrto4, Cnot2, Aen, Cnot8, Pelo, Rnaseh2a, Dcp1b, Gspt2, Papd5, Atm, Dhx34, Dis31, Mettl16, Dna2, Cnot7, Zpr1, Cnot6l, Ythdf2, Cnot6, Rc3h1, Ptbp1, Rnps1, Rbm7, Lsm5, Drosha, Ctif, Dis312, Pcid2, Rnaset2b.</p>
	<p>ATPase complex</p>	<p>SWC3, LDB7, RFC5, SWC5, ISW1, SNF5, HTL1, RSC6, NHP10, SNF11, DPB4, RVB1, RSC3, SWR1, VPS72, IES6, IES5, IES1, ACT1, SWP82, IOC3, RSC8, NBP35, ITC1, INO80, SWC4, RSC1, RTT102, SNF6, CFD1, STH1, DLS1, ARP4, SWI3, RFC2, HCS1, RSC4, RSC58, IES3, ARP6, IOC2, SFH1, RSC2, SWC7, BDF1, VPS71, RSC9, ARP9, IOC4, NPL6, ARP5, YAF9, IES2, RFC3, SNF12, RFC4, ARP8, ELG1, IES4, SNF2, ISW2, SWI1, TAF14, YPL216W, RVB2, ARP7; let-526, egl-27, ceh-16, swsn-2.2, pbrm-1, dcp-66, ruvb-1, dpff-1, hda-1, zhit-1, did-2, let-418, nurf-1, phf-10, isw-1, chd-1, athp-2, H28O16.2, ctf-18, gfl-1, snfc-5, ruvb-2, lin-40, T27F7.1, ssl-1, swsn-1, mes-4, Y43F8C.6, msh-6, ing-3, phf-15, swsn-3, hil-2, him-14, swsn-2.1; CG2652, DmelCG12659, dalao, dom, Nurf-38, CG7967, MEP-1, Rcd5, Rfc4, Rpd3, Chrac-16, Bap60, tth, Arp6, CG8142, Vps4, Arp8, e(y)3, rept, CG32202, Snr1, MTA1-like, CG31917, Rfc3, CG4751, Rfc38, MBD-like, pont, Caf1, mor, Arp5, Ino80, polybromo, CG11873, Acf1, Act42A, d4, mdcds_12730, Bap170, DMAP1, Bap55, Iswi, Inv, en, pho, osa, elg1, CG18004, CtBP, Chrac-14, Mi-2, Act5C, tou, simj, E(bx), Top2, brm; Smarcb1, Brd8, Mta1, Actr8, Atad5, Hdac2, Actr6, Smarcd2, Yy1, Rfc4, Smarcd1, Phf10, Smarca2, Actl6a, Pole3, Vcp, Chd5, Smarcd3, Rfc1, Ing3, Ruvbl1, Rbbp7, Sall1, Smarca4, En2, Baz1a, Ss1811, Gatad2b, Helq, Mers1, Smarca5, Gltscr11, Ss18, Actr5, Zbtb7a, Ep400, Ino80, Dpf1, Chd4, Mta3, Gatad2a, Mysm1, Nfrkb, Smarcc1, Smarca1, Chrac1, Mbd3, Mta2, Csnk2a1, Brd9, Trrap, Smarce1, Hdac1, Rbbp4, Dmap1, Smarcc2, Ruvbl2, Bap18, Tfpt, Pbrm1, Cacr2, Kat5, Ino80b, Arid1b, Ino80c, Znhit1, Actl6b, Mpnd, Dpf2, Arid1a, Anp32e, Dpf3, Uchl5; Smarcb1, Clpb, Baz1b, Brd8, Msh6, Ctf, Mta1, Actr8, Atad5, Hdac2, Actr6, Smarcd2, Yy1, Rfc4, Smarcd1, Chd1, Phf10, Smarca2, Actl6a, Pole3, Vcp, Exo5, Chd5, Smarcd3, Rfc1, Ing3, Ruvbl1, Rbbp7, Brd7, Sall1, Vps4a, Smarca4, Rsf1, Baz1a, Ss1811, Gatad2b, Helq, Mers1, Smarca5, Gltscr11, Ss18, Actr5, Ep400, Ino80, Dpf1, Chd4, Fam72a, Mta3, Gatad2a, Nfrkb, Smarcc1, Smarca1, Chrac1, Mbd3, Vps4b, Mta2, Arid2, Csnk2a1, Brd9, Ttf1, Trrap, Smarce1, Hdac1, Rbbp4, Dmap1, Smarcc2, Bptf, Ruvbl2, Bap18, Tfpt, Pbrm1, Cacr2, Kat5, Ino80b, Arid1b, Egfem1, Ino80c, Znhit1, Actl6b, Pms2, Dpf2, Arid1a, Banf1, Anp32e, Baz2a, Dpf3, Msh3, Uchl5.</p>

<b>GENES ORTÓLOGOS (CONTROL GLUCOSA)</b>
--

<b>No se encontraron.</b>
---------------------------

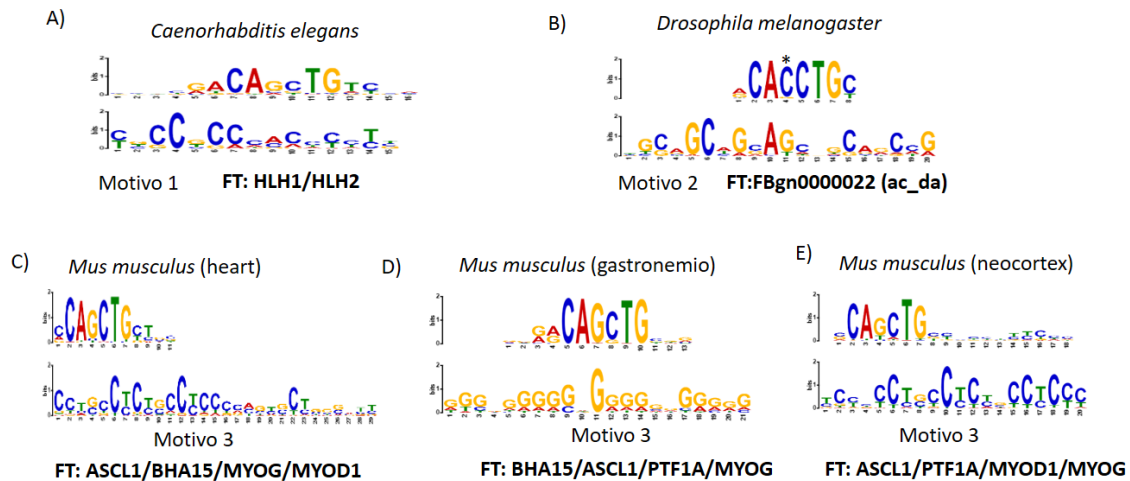
## 7.2.- Resultados de los elementos reguladores en *cis* de los genes expresados diferencialmente mediante MEME/MAST

Se realizó un análisis para la búsqueda de posibles elementos reguladores en *cis* de los genes expresados diferencialmente mediante la página de MEME/MAST. Este análisis se realizó tanto para todos los genes de cada organismo como para solo los genes ortólogos que se conservan en todos los organismos, tomando en cuenta la condición en la que se encontraban, ya sea en la condición control o la condición de RC.

### 7.2.1 Elementos reguladores en *cis* de los genes expresados en la condición control o mayor presencia de glucosa

Se muestran los resultados obtenidos al realizar el análisis con todos los genes de cada organismo. En donde encontramos que la secuencia **CAGCTG** se conserva en los organismos *C. elegans*, *D. melanogaster*, tejido de corazón de *M. musculus*, tejido de gastrónemio de *M. musculus* y tejido de neocortex de *M. musculus* (**Figura 17**). En donde *D. melanogaster* solo cambia en una base nitrogenada (C, marcada con un asterisco; **Figura 17, B**). También se muestran los FT que se encontraron en cada organismo en la secuencia y motivo correspondiente (**Figura 17**).

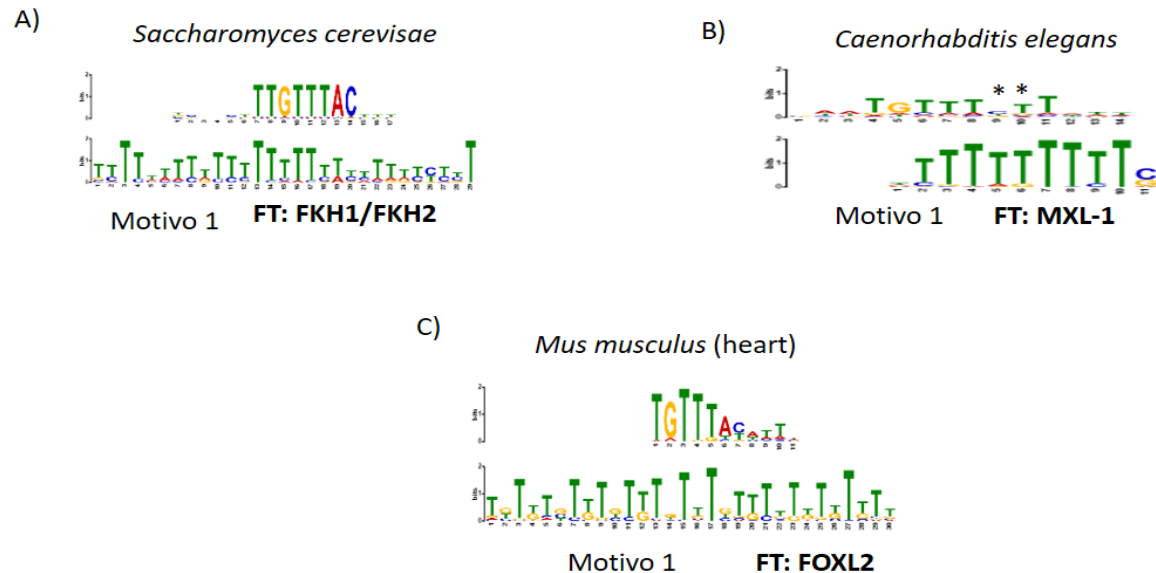
## CONTROL: MAYOR PRESENCIA DE GLUCOSA



**Figura 17.-** Elementos reguladores en *cis* de todos los genes de cada organismo bajo la condición control o mayor presencia de glucosa. Se muestra la secuencia en *C. elegans* (A) que comparte con *D. melanogaster* (B), tejido de corazón de *M. musculus* (C), tejido de gastroneum de *M. musculus* (D) y tejido de neocortex de *M. musculus* (E). Los asteriscos (\*) muestran las bases nitrogenadas que difieren de la secuencia conservada entre los organismos. FT: Factores transcripcionales.

Además, encontramos la secuencia **TGTTTAC** conservada en los organismos *S. cerevisiae*, *C. elegans* y tejido de corazón de *M. musculus* (**Figura 18**). En *C. elegans* cambia la secuencia en solo dos bases nitrogenadas (CT marcadas con asteriscos; **Figura 18, B**). También se muestran los factores transcripcionales (FT) que se encontraron en cada organismo en la secuencia y motivo correspondiente (**Figura 18**).

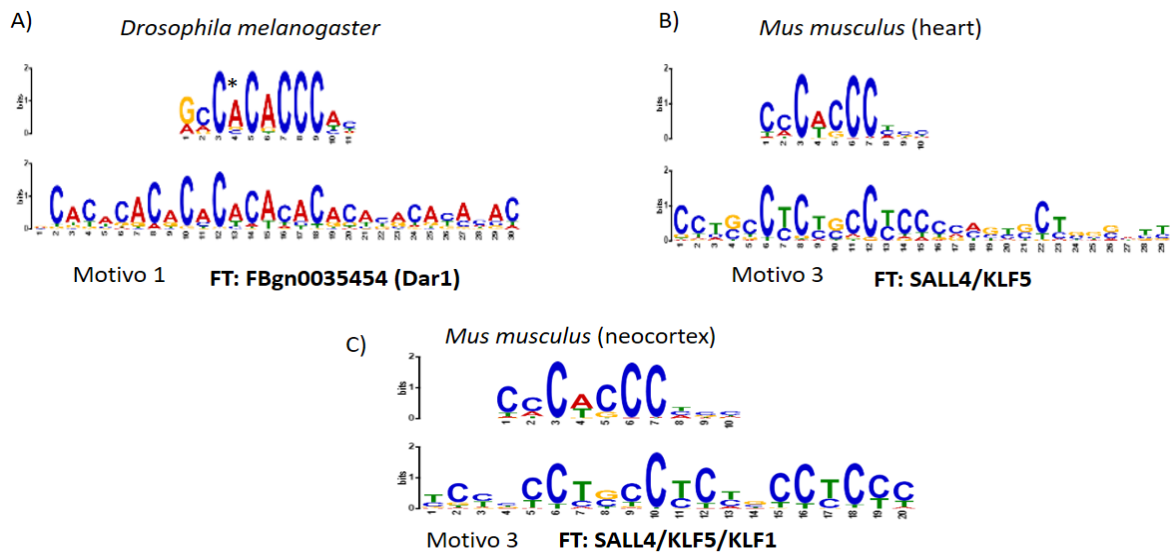
**CONTROL: MAYOR PRESENCIA DE GLUCOSA**



**Figura 18.-** Elementos reguladores en *cis* de todos los genes de cada organismo bajo la condición control o mayor presencia de glucosa. Se muestra la secuencia en *S. cerevisiae* (A) que comparte con *C. elegans* (B) y tejido de corazón de *M. musculus*. Los asteriscos (\*) muestran las bases nitrogenadas que difieren de la secuencia conservada entre los organismos. FT: Factores transcripcionales.

Otra secuencia interesante que encontramos es la secuencia **CCCACCC** que se conserva en los organismos *D. melanogaster*, tejido de corazón de *M. musculus* y tejido de neocortex de *M. musculus* (Figura 19), solo en *D. melanogaster* cambia la secuencia en una base nitrogenada (A marcada con un asterisco; Figura 19, A). También se muestran los FT que se encontraron en cada organismo en la secuencia y motivo correspondiente (Figura 19).

## CONTROL: MAYOR PRESENCIA DE GLUCOSA

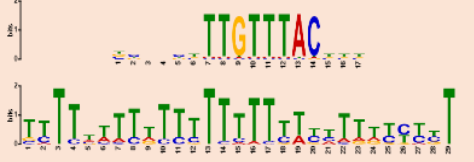
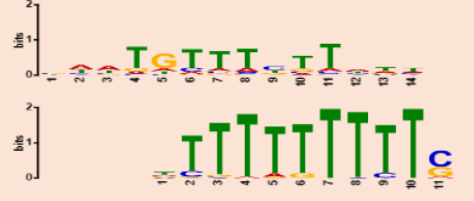
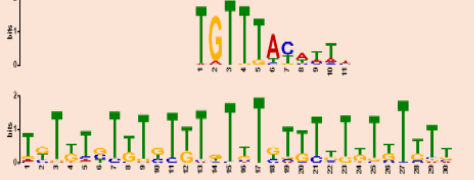


**Figura 19.-** Elementos reguladores en *cis* de todos los genes de cada organismo bajo la condición control o mayor presencia de glucosa. Se muestra la secuencia en *D. melanogaster* (A) que comparte con tejido de corazón de *M. musculus* (B) y con tejido de neocortex de *M. musculus* (C). Los asteriscos (\*) muestran las bases nitrogenadas que difieren de la secuencia conservada entre los organismos. FT: Factores transcripcionales.

En la **Tabla 2**, se muestran los genes con los sitios que presentan, así como los factores activados, de cada organismo en la condición control y usando todos los genes. Se representan por colores (azul, beige y verde) de acuerdo a como están los resultados en las figuras anteriores.

**Tabla 2.** Genes de las regiones conservadas entre los organismos, en la condición control con todos los genes

Regiones conservadas			
Todos los genes			
Organismos	Sitios	Factores Transcripcionales	Genes
<i>Caenorhabditis elegans</i>		HLH1/HLH2	hmit-1.1.
<i>Drosophila melanogaster</i>		FBgn0000022 (ac_da)	CG7031, CG14342, CG5804, CG14949, h-cup, CG31086.
<i>Mus musculus</i> (heart)		ASCL1, BHA15, MYOG, MYOD1	Cdc42bpb, Gga1, Mfsd7c, Lox11, E130308A19Rik, Rrp12, Xirp1.
<i>Mus musculus</i> (gastronemio)		BHA15, ASCL1, PTF1A, MYOG	Otub1, Rab40b, 5730528L13Rik, Itgav, Efhd2, Dock6, Bicd2, Tfrc.
<i>Mus musculus</i> (neocortex)		ASCL1, PTF1A, MYOD1, MYOG	Abcc10, Ybx2, Cd4, Sema4d, Spink4, Prkcd, Prss8, Gcnt7.

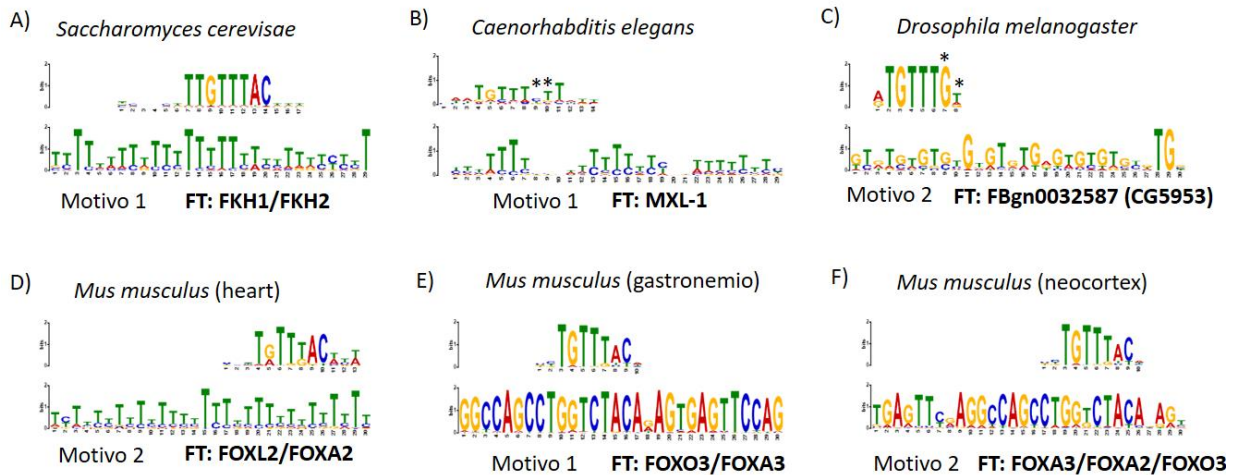
<p><i>Saccharomyces cerevisiae</i></p>		<p>FKH1, FKH2</p>	<p>HXT1, MIG3, YBR200W-A, YAR035C-A, SPO74, HXT15, YAR064W, WSC4, PRM6, HXT3, LEU2, YLR445W, FIG1, YBL029W, DIT2.</p>
<p><i>Caenorhabditis elegans</i></p>		<p>MXL-1</p>	<p>F55G11.2, C32H11.9, hmit- 1.1, T24B8.5, ilys-5, C17H12.6, F13D12.6, ZK6.11, F57F4.4, B0024.4, C05D12.3, K12H4.7, pho-8, sdz-6, clec-67, D1086.3, F49F1.7, gba-4, F01D5.2, F28B4.3.</p>
<p><i>Mus musculus</i> (heart)</p>		<p>FOXL2</p>	<p>Gga1, Iigp1, Nfkb2, Mfsd7c, 4932438H23Rik, Arap3, Ppp1r3b, 1700019B03Rik, Ptpn21 1.19e-7, E130308A19Rik, Cypt4, Rrp12, Fbrs, Tmco7, Mark4, Slitrk5.</p>



<i>Drosophila melanogaster</i>		FBgn0035454 (Dar1)	CG7031, CG5804, CG14949, Osi6, h-cup, CG31086, CG4661, S-Lap4, ppk27, CG1287, CG43120, IA-2.
<i>Mus musculus</i> (heart)		SALL4/KLF5	Cdc42bbp, Gga1, Mfsd7c, Loxl1, E130308A19Rik, Rrp12, Xirp1.
<i>Mus musculus</i> (neocortex)		SALL4, KLF5, KLF1	Abcc10, Ybx2, Cd4, Sema4d, Spink4, Prkcd, Prss8, Gent7.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos al realizar el análisis, pero ahora con los genes ortólogos. Se encontró la secuencia **TGTTTAC** conservada en la mayoría de los organismos (**Figura 20, A, D, E y F**), a excepción de *C. elegans* y *D. melanogaster*. En *C. elegans* cambia la secuencia en solo dos bases nitrogenadas (AC marcadas con asteriscos; **Figura 20, B**), mientras que en *D. melanogaster* cambia en las dos últimas bases (GT, marcadas con un asterisco; **Figura 20, C**). También se muestran los factores trascripcionales (FT) que se encontraron en cada organismo en la secuencia y motivo correspondiente (**Figura 20**).

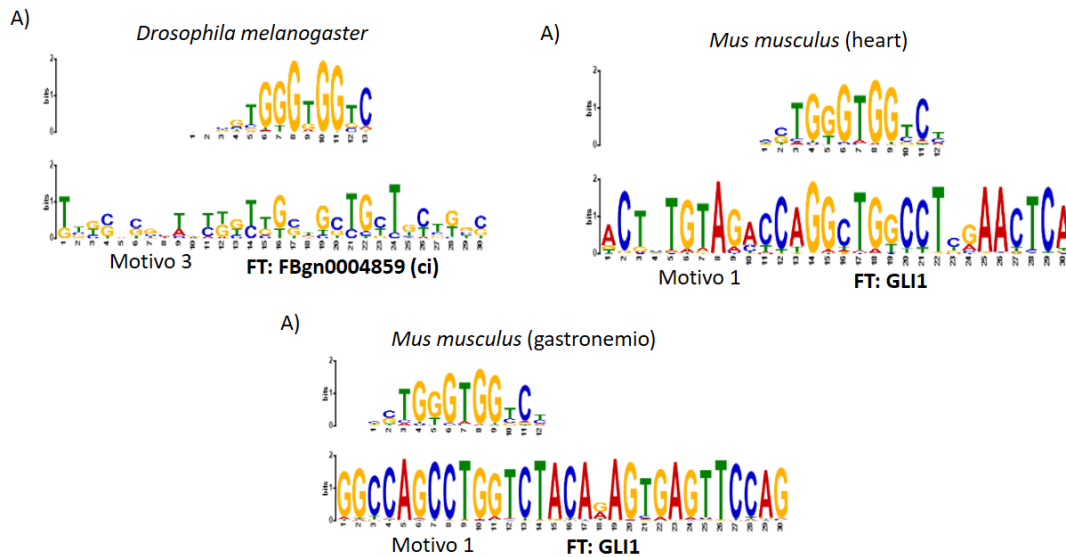
## CONTROL: MAYOR PRESENCIA DE GLUCOSA



**Figura 20.-** Elementos reguladores en *cis* de los genes ortólogos expresados bajo la condición control o mayor presencia de glucosa. Se muestra la secuencia en *S. cerevisiae* (A) que comparte con *C. elegans* (B), *D. melanogaster* (C), tejido de corazón de *M. musculus* (D), tejido de gastroneumio de *M. musculus* (E) y tejido de neocortex de *M. musculus* (F). Los asteriscos (\*) muestran las bases nitrogenadas que difieren de la secuencia conservada entre los organismos. FT: Factores transcripcionales.

Además, encontramos que la secuencia **TGGGTGGTC** se conserva en los organismos *D. melanogaster*, tejido de corazón de *M. musculus* y tejido de gastroneumio de *M. musculus*. También se muestran los FT que se encontraron en cada organismo en la secuencia y motivo correspondiente (**Figura 21**).

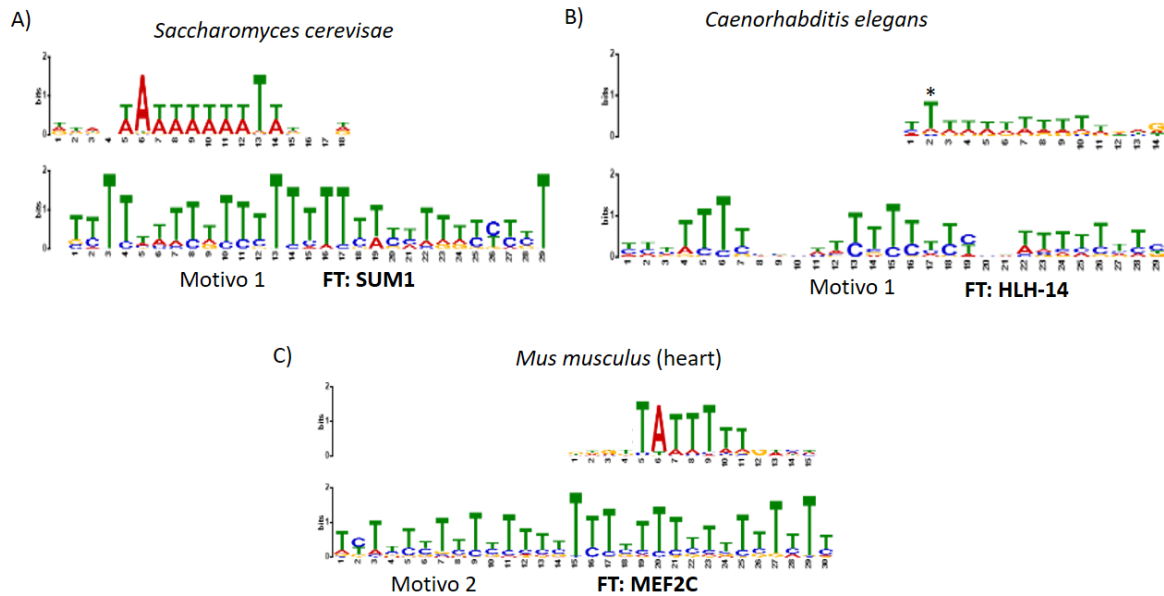
## CONTROL: MAYOR PRESENCIA DE GLUCOSA



**Figura 21.-** Elementos reguladores en *cis* de los genes ortólogos expresados bajo la condición control o mayor presencia de glucosa. Se muestra la secuencia en *S. cerevisiae* (A) que comparte con *C. elegans* (B) y tejido de corazón de *M. musculus* (C). Los asteriscos (\*) muestran las bases nitrogenadas que difieren de la secuencia conservada entre los organismos. FT: Factores transcripcionales.

Otra secuencia interesante que encontramos es la secuencia **TATTTTT** que se conserva en los organismos *S. cerevisiae*, *C. elegans* y en el tejido de corazón de *M. musculus* (**Figura 22**), solo en *C. elegans* cambia la secuencia en una base nitrogenada (T marcada con un asterisco; **Figura 22, B**). También se muestran los FT que se encontraron en cada organismo en la secuencia y motivo correspondiente (**Figura 22**).

## CONTROL: MAYOR PRESENCIA DE GLUCOSA

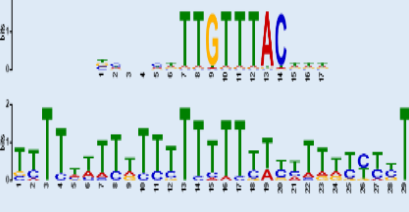
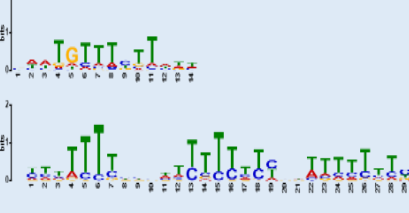
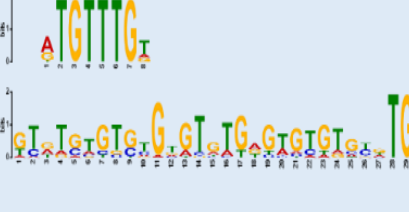
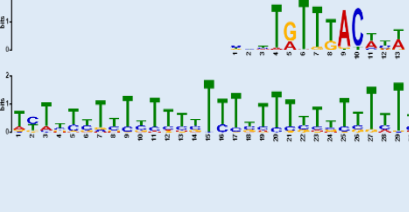




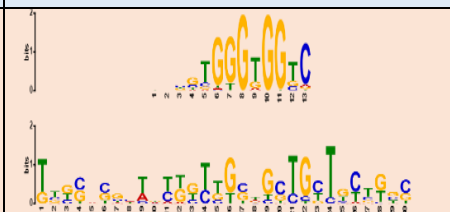
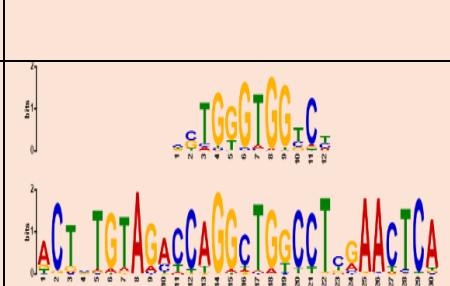

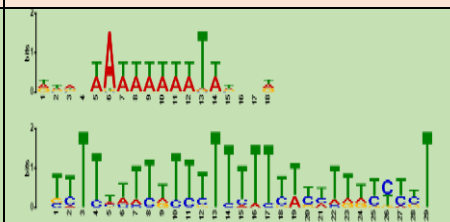
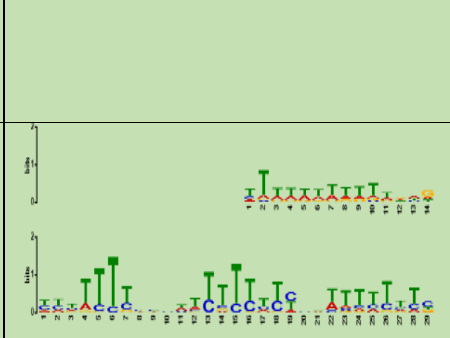
**Figura 22.-** Elementos reguladores en *cis* de los genes ortólogos expresados bajo la condición control o mayor presencia de glucosa. Se muestra la secuencia en *S. cerevisiae* (A) que comparte con *C. elegans* (B) y tejido de corazón de *M. musculus* (C). Los asteriscos (\*) muestran las bases nitrogenadas que difieren de la secuencia conservada entre los organismos. FT: Factores transcripcionales.

En la **Tabla 3**, se muestran los genes con los sitios que presentan, así como los factores activados, de cada organismo en la condición control y usando los genes ortólogos. Se representan por colores (azul, beige y verde) de acuerdo a como están los resultados en las figuras anteriores.

**Tabla 3.** Genes de las regiones conservadas entre los organismos, en la condición control con los genes ortólogos

Regiones conservadas Genes ortólogos			
Organismos	Sitios	Factores Transcripcionales	Genes

<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		FKH1/FKH2	HXT1, MIG3, YBR200W-A, YAR035C-A, SPO74, HXT15, YAR064W, WSC4, PRM6, HXT3, LEU2, YLR445W, FIG1, YBL029W, DIT2.
<i>Caenorhabditis elegans</i>		MXL-1	F55G11.2, hmit-1.1, T24B8.5, ilys-5, C17H12.6, F13D12.6, ZK6.11, B0024.4, C05D12.3, K12H4.7, pho-8, sdz-6, clec-67, D1086.3, F49F1.7, gba-4, F01D5.2, F28B4.3, spp-4, F46F2.3.
<i>Drosophila melanogaster</i>		FBgn0032587 (CG5953)	Jon44E, CG30280, Sr-CII, CG10472, CG31086, E(spl)mgamma-HLH, yellow-g, CG9503, Or85c.
<i>Mus musculus</i> (heart)		FOXL2/FOXA2	Cdc42bpb, ligp1, Trmt61a, Nfkb2, Mfsd7c, Loxl1, Serpinh1, 4932438H23Rik, Ube2ql1, Arap3, Mybpc2, Ppp1r3b, 1700019B03Rik, Ptpn21, Itga5, Cypt4, Rrp12, Fbrs.

<i>Mus musculus</i> (gastronemio)		<b>FOXO3/FOXO3</b>	5730528L13Rik, Efhd2, Dock6, Hsph1, Shmt1.
<i>Mus musculus</i> (neocortex)		<b>FOXO3/FOXO2/FOXO3</b>	Wibg, Abcc10, Cd4, Mark4, Sema4d, Spink4, Prkcd, Prss8.
<i>Drosophila melanogaster</i>		<b>FBgn0004859 (ci)</b>	Jon44E, CG30280, Sr-CII, CG10472, CG31086, E(spl)mgamma- HLH, yellow-g, CG9503, Or85c.
<i>Mus musculus</i> (heart)		<b>GLI1</b>	Cdc42bpb, Trmt61a, Mfsd7c, Loxl1, Mybpc2, Ppp1r3b, 1700019B03Rik, E130308A19Rik, Rrp12.
<i>Mus musculus</i> (gastronemio)		<b>GLI1</b>	5730528L13Rik, Efhd2, Dock6, Hsph1, Shmt1.
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		<b>SUM1</b>	HXT1, MIG3, YBR200W-A, YAR035C-A, SPO74, HXT15, YAR064W, WSC4, PRM6, HXT3, LEU2, YLR445W, FIG1, YBL029W, DIT2.
<i>Caenorhabditis elegans</i>		<b>HLH-14</b>	F55G11.2, hmit- 1.1, T24B8.5, ilys-5, C17H12.6, F13D12.6, ZK6.11, B0024.4,

			C05D12.3, K12H4.7, pho-8, sdz-6, clec-67, D1086.3, F49F1.7, gba-4, F01D5.2, F28B4.3, spp-4, F46F2.3.
<i>Mus musculus</i> (heart)		<b>MEF2C</b>	Cdc42bpb, ligp1, Trmt61a, Nfkb2, Mfsd7c, Loxl1, Serpinh1, 4932438H23Rik, Ube2ql1, Arap3, Mybpc2, Ppp1r3b, 1700019B03Rik, Ptpn21, Itga5, Cyp4, Rrp12, Fbrs.

Finalmente, en la **tabla 4**, se muestran los factores transcripcionales encontrados relacionados con la glucosa, con su descripción y fenotipo, en cada uno de los organismos, en la condición control o mayor presencia de glucosa, considerando los datos con todos los genes y los genes ortólogos.

**Tabla 4.** Factores transcripcionales en la condición de control

Factor transcripción (FT)	Tipo de FT	Organismo	Ortólogos	Descripción/Fenotipo
<b>TODOS LOS GENES</b>				
<b>FKH1 /FKH2</b>	Familia Forkhead	<i>Saccharomyces Cerevisae</i>	NO	Activador, regulador de la vida útil.
<b>HLH2</b>	hélice-bucle-hélice	<i>Caenorhabditis elegans</i>	Ac-da <i>Drosophila melanogaster</i>	Ciclo celular y proliferación

<b>MXL-1</b>	hélice-bucle-hélice	<i>Caenorhabditis elegans</i>	MXL1 <i>Mus musculus</i> (corazón)	Involucrado en la determinación de la vida adulta, mortalidad y envejecimiento
<b>Ac-da</b>	hélice-bucle-hélice	<i>Drosophila melanogaster</i>	HLH2 Cel	Ciclo celular y proliferación
<b>ASCL1</b>	bHLH de la familia achaete-scute 1	<i>Mus musculus</i> (corazón, gastrónemio, neocortex)	Aef1 Dme	Mortalidad y envejecimiento, tamaño corporal
<b>MYOG</b>	hélice-bucle-hélice(bHLH)	<i>Mus musculus</i> (corazón, gastrónemio, neocortex)	HLH1 Cel	Aumento de tamaño de cuerpo y peso corporal
<b>MYOD1</b>	hélice-bucle-hélice (bHLH)	<i>Mus musculus</i> (corazón, neocortex)	HLH1 Cel	Aumento de tamaño de cuerpo y peso corporal
<b>SALL4</b>	Dedo de zinc tipo C2H2	<i>Mus musculus</i> (corazón, neocortex)	NO	Mortalidad y envejecimiento, tamaño corporal
<b>KLF5</b>	factor 15 tipo Kruppel	<i>Mus musculus</i> (corazón, neocortex)	NO	Mortalidad Y envejecimiento, tamaño corporal
<b>ORTÓLOGOS</b>				
<b>MXL-1</b>	hélice-bucle-hélice	<i>Caenorhabditis elegans</i>	MXL1 <i>Mus musculus</i> (corazón)	Involucrado en la determinación de la vida adulta, mortalidad y envejecimiento
<b>CI</b>	DEL DEDO DE ZINC C2H2	<i>Drosophila melanogaster</i>	NO	un represor de la transcripción en ausencia del ligando codificado por hh , pero se convierte en un activador de la transcripción completo en presencia del producto de hh.

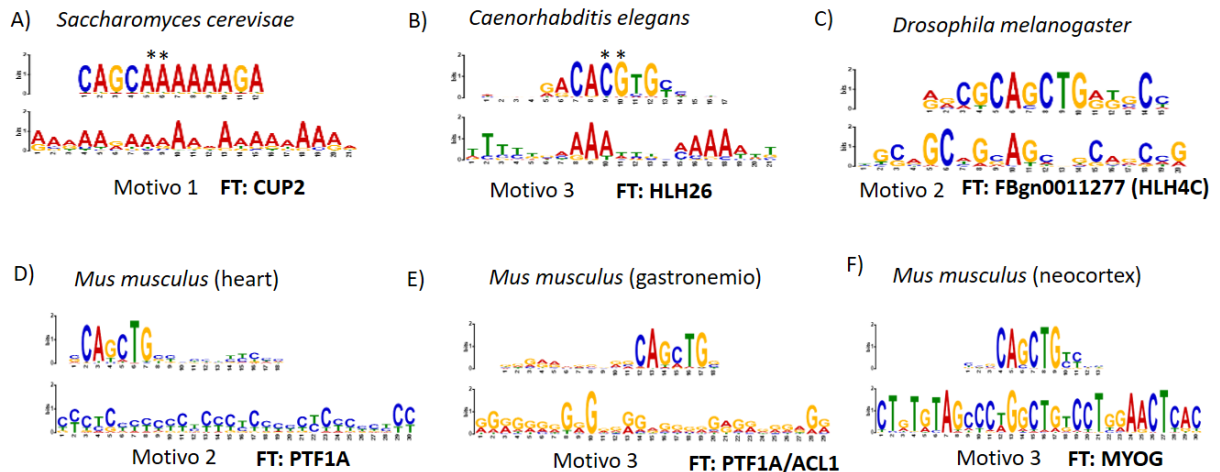


<b>FOXA2</b>	Familia Forkhead	<i>Mus musculus</i> (corazón, neocortex)	NO	-aumento de la masa corporal magra -aumento del consumo de oxígeno
<b>FOXA3</b>	Familia Forkhead	<i>Mus musculus</i> (gastronemio, neocortex)	NO	-disminución del nivel de glucosa circulante en ayunas -disminución de la producción de glucosa -aumento de la captación de glucosa por parte de los adipocitos
<b>FOXO3</b>	Familia Forkhead	<i>Mus musculus</i> (gastronemio, neocortex)	NO	- homeostasis anormal de la glucosa -disminución del nivel de insulina circulante -intolerancia a la glucosa

### 7.2.2 Elementos reguladores en *cis* de los genes expresados en la condición de Restricción calórica

Se muestran los resultados obtenidos al realizar el análisis con todos los genes de cada organismo bajo la condición de RC. Se encontró la secuencia **CAGCTG** conservada en la mayoría de los organismos (**Figura 23, C, D, E y F**), a excepción de cambios en *S. cerevisiae* y *C. elegans*. En *S. cerevisiae* cambia la secuencia en solo dos bases nitrogenadas (AA marcadas con asteriscos; **Figura 23, A**), mientras que en *C. elegans* cambia en dos bases nitrogenadas al estar intercambiadas (CG, marcadas con un asterisco; **Figura 23, B**). También se muestran los FT que se encontraron en cada organismo en la secuencia y motivo correspondiente (**Figura 23**).

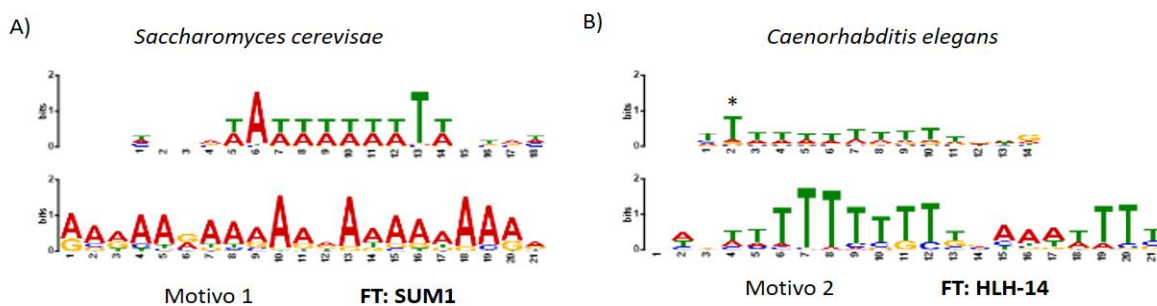
## RESTRICCIÓN CALÓRICA



**Figura 23.-** Elementos reguladores en *cis* de todos los genes de cada organismo bajo RC. Se muestra la secuencia en *S. cerevisiae* (A) que comparte con *C. elegans* (B), *D. melanogaster* (C), tejido de corazón de *M. musculus* (D), tejido de gastronemio de *M. musculus* (E) y tejido de neocortex de *M. musculus* (F). Los asteriscos (\*) muestran las bases nitrogenadas que difieren de la secuencia conservada entre los organismos. FT: Factores transcripcionales.

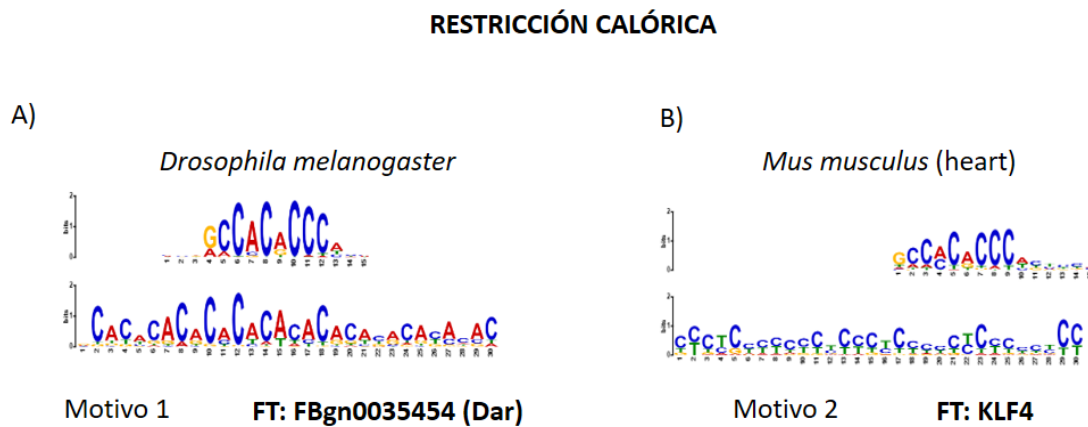
Además, encontramos que la secuencia **TATTTTTTTT** se conserva en los organismos *S. cerevisiae* y *C. elegans*, donde solo cambia en una base nitrogenada en *C. elegans* (T, marcada con un asterisco, **Figura 24, B**). También se muestran los FT que se encontraron en cada organismo en la secuencia y motivo correspondiente (**Figura 24**).

## RESTRICCIÓN CALÓRICA



**Figura 24.-** Elementos reguladores en *cis* de todos los genes de cada organismo bajo RC. Se muestra la secuencia en *S. cerevisiae* (A) que comparte con *C. elegans* (B). Los asteriscos (\*) muestran las bases nitrogenadas que difieren de la secuencia conservada entre los organismos. FT: Factores transcripcionales.

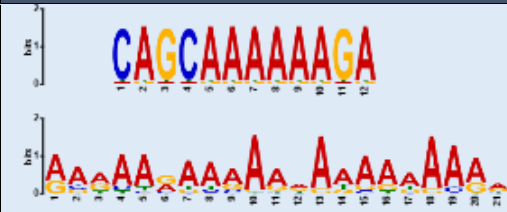
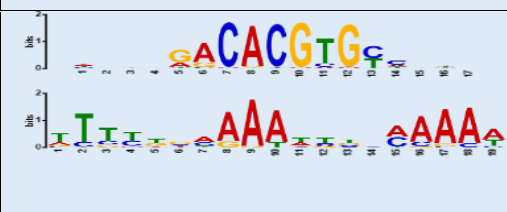
Otra secuencia interesante que encontramos es **GCCACACCA** que se conserva en los organismos *D. melanogaster* y tejido de corazón de *M. musculus* (**Figura 25**). También se muestran los FT que se encontraron en cada organismo en la secuencia y motivo correspondiente (**Figura 25**).



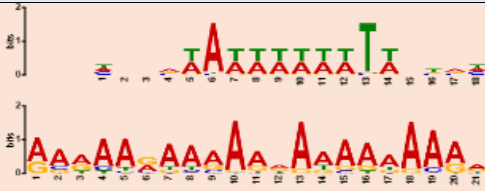
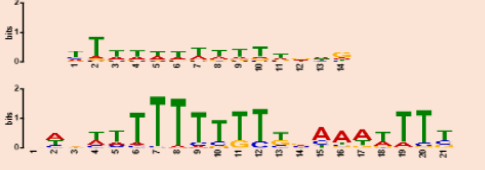
**Figura 25.-** Elementos reguladores en *cis* de todos los genes de cada organismo bajo RC. Se muestra la secuencia de *D. melanogaster* (A) que comparte con tejido de corazón de *M. musculus* (B). FT: Factores transcripcionales.

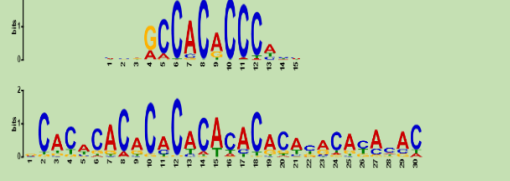
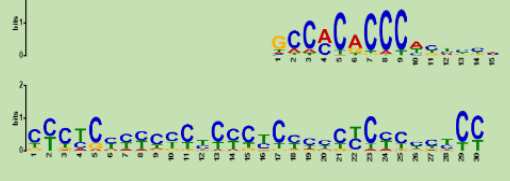
En la **Tabla 5**, se muestran los genes con los sitios que presentan, así como los factores activados, de cada organismo en la condición de RC y usando todos los genes. Se representan por colores (azul, beige y verde) de acuerdo a como están los resultados en las figuras anteriores.

**Tabla 5.** Genes de las regiones conservadas entre los organismos, en la condición de RC con todos los genes

Regiones conservadas			
Todos los genes			
Organismos	Sitios	Factores Transcripcionales	Genes
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		<b>CUP2</b>	YJU2, YMR196W, MET28, YGR109W-A, MHT1, MSN4, SUR1, PGM2, RIF2, MAL11, YBL111C, GIP2, JEN1, MMP1, MRK1, YMR084W, INH1, ECM11, HMX1, CYB2, XBP1.
<i>Caenorhabditis elegans</i>		<b>HLH26</b>	Sox-3, Y71H2AM.15, clec-10, Y11D7A.5, T19C4.5, fbx- 14, glb-11, fbx- 19, F35B3.3, T12B3.3, tps-1, C15C6.3, C38D9.8, fbx-

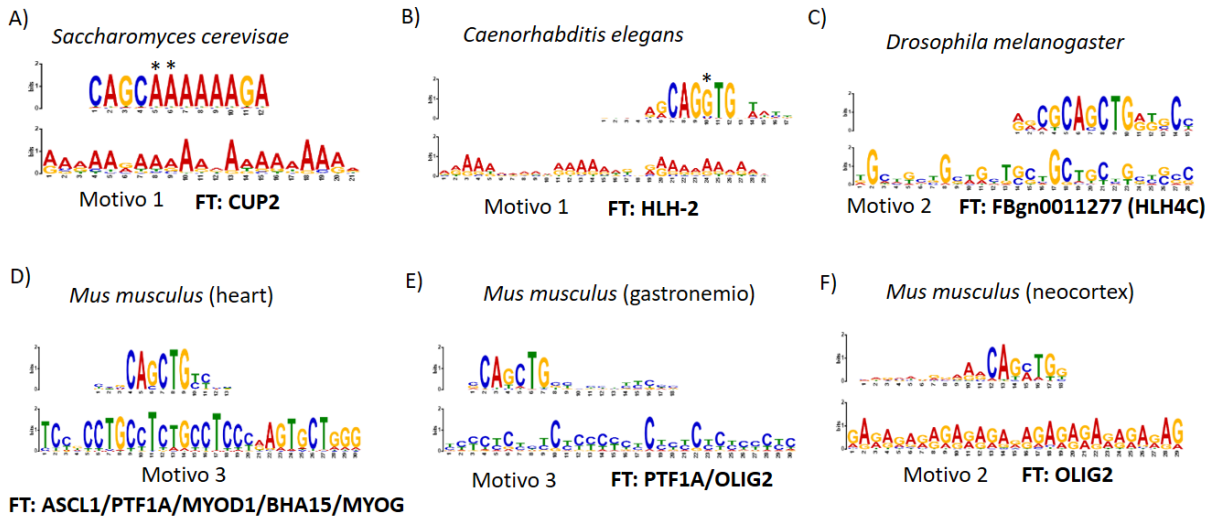
			83, K07D4.5, F27D9.2, cyp-34A10.
<i>Drosophila melanogaster</i>		<b>FBgn0011277 (HLH4C)</b>	Side, CG5217, CG14190, lectin-46Cb, Cpr64Aa, Gr57a, laf, laccase2, CG31010.
<i>Mus musculus</i> (heart)		<b>PTF1A</b>	Heatr7b2, Tssk5, C87977, Cyp2e1, Scnn1b, Pvr11, Ndst1, Enox1, Tmem45b, 1810011H11Rik, Hpx, Fam49a, 4933416C03Rik, Syncn, Tmem143, Mat1a, Cd24a, Mc2r, Syt16, 3830403N18Rik.
<i>Mus musculus</i> (gastronemio)		<b>PTF1A, ACL1</b>	Nr5a1, Nr5a2, Esr2, Bcl6b, Stat1, Gli1.
<i>Mus musculus</i> (neocortex)		<b>MYOG</b>	4930538K18Rik, Rab27a, Lrg1, Aqp9, Hba-a2.

<p><i>Saccharomyces cerevisiae</i></p>		<p><b>SUM1</b></p>	<p>YJU2, YMR196W, MET28, YGR109W-A, MHT1, MSN4, SUR1, PGM2, RIF2, MAL11, YBL111C, GIP2, JEN1, MMP1, MRK1, YMR084W, INH1, ECM11, HMX1, CYB2, XBP1.</p>
<p><i>Caenorhabditis elegans</i></p>		<p><b>HLH-14</b></p>	<p>Y71H2AM.15, clec-10, Y11D7A.5, T19C4.5, glb-11, srr-6, F35B3.3, F52C6.13, T12B3.3, tps-1, C15C6.3, C38D9.8, fbxa-104, fbxa-83, K07D4.5, F27D9.2, cyp-34A10.</p>

<i>Drosophila melanogaster</i>		<b>FBgn0035454</b> <b>(Dar)</b>	CG4587, CG31949, CG14190, CG15198.
<i>Mus musculus</i> (heart)		<b>KLF4</b>	Heatr7b2, Tssk5, C87977, Cyp2e1, Scnn1b, Pvr11, Ndst1, Enox1, Tmem45b, 1810011H11Rik, Hpx, Fam49a, 4933416C03Rik, Syncn, Tmem143, Mat1a, Cd24a, Mc2r, Syt16, 3830403N18Rik.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos al realizar el análisis, pero ahora con los genes ortólogos bajo la condición de RC (**Figura 26**). Se encontró la secuencia **CAGCTG** conservada en la mayoría de los organismos (**Figura 26, C, D, E y F**), con ligeros cambios en *S. cerevisiae* y *C. elegans*. En *S. cerevisiae* cambia la secuencia en solo dos bases nitrogenadas (AC marcadas con asteriscos; **Figura 26, A**), mientras que en *C. elegans* cambia en una base (G, marcada con un asterisco; **Figura 26, B**). También se muestran los FT que se encontraron en cada organismo en la secuencia y motivo correspondiente (**Figura 26**).

### RESTRICCIÓN CALÓRICA

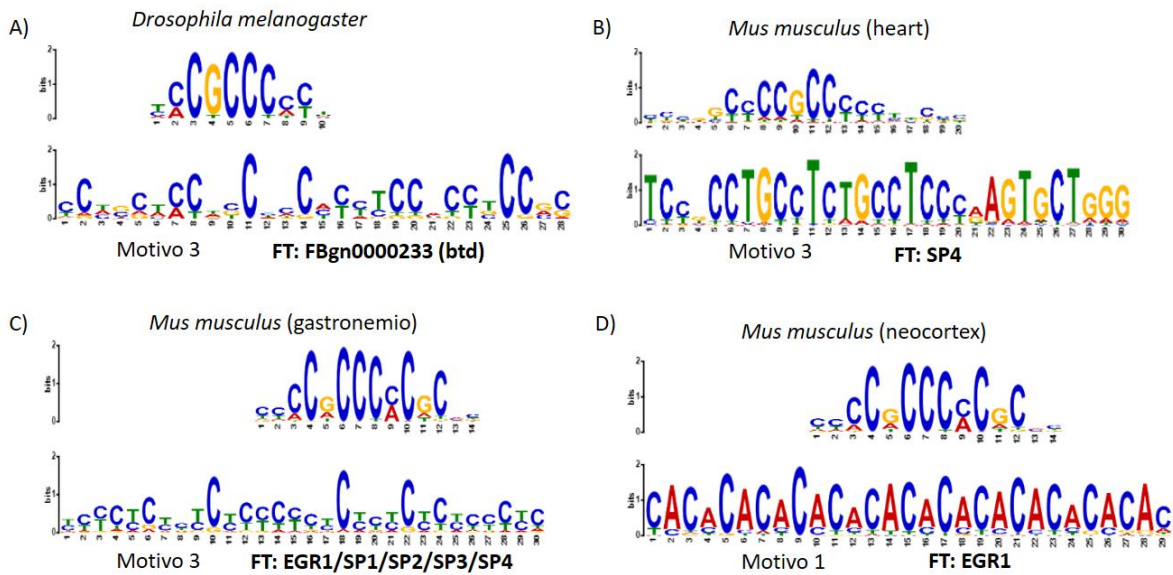


**Figura 26.-** Elementos reguladores en *cis* de los genes ortólogos expresados bajo RC. Se muestra la secuencia en *S. cerevisiae* (A) que comparte con *C. elegans* (B), *D. melanogaster* (C), tejido de corazón de *M. musculus* (D), tejido de gastronomy de *M. musculus* (E) y tejido de neocortex de *M. musculus* (F). Los asteriscos (\*) muestran las bases nitrogenadas que difieren de la secuencia conservada entre los organismos. FT: Factores transcripcionales.

Además, encontramos que la secuencia **CCGCCCC** se conserva en los organismos *D. melanogaster*, tejido de corazón de *M. musculus*, tejido de gastronomy de *M. musculus* y tejido de neocortex de *M. musculus*. También se muestran los FT que se encontraron en cada organismo en la secuencia y motivo correspondiente (Figura 27).



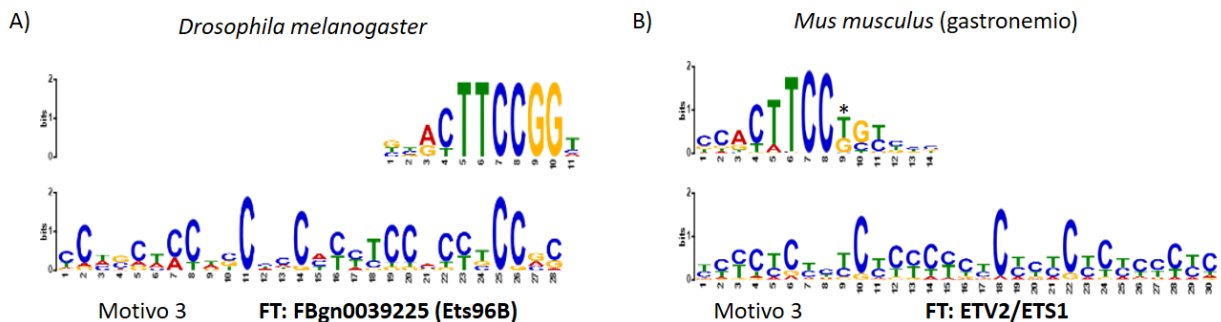
## RESTRICCIÓN CALÓRICA



**Figura 27.-** Elementos reguladores en *cis* de los genes ortólogos expresados bajo RC. Se muestra la secuencia de *D. melanogaster* (A) que comparte con tejido de corazón de *M. musculus* (B), tejido de gastronemio de *M. musculus* (C) y tejido de neocortex de *M. musculus* (D). FT: Factores transcripcionales.

Otra secuencia interesante que encontramos es **ACTTCCGGT** que se conserva en los organismos *D. melanogaster* y tejido de gastronemio de *M. musculus* (**Figura 28**). Solo cambia una base nitrogenada en el tejido de gastronemio (T, marcada con un asterisco; **Figura 28, B**). También se muestran los FT que se encontraron en cada organismo en la secuencia y motivo correspondiente (**Figura 28**).

## RESTRICCIÓN CALÓRICA

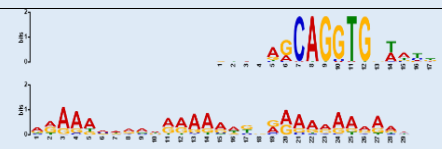
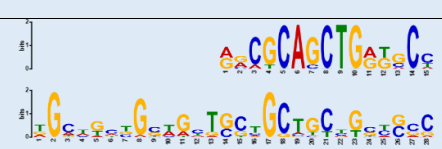

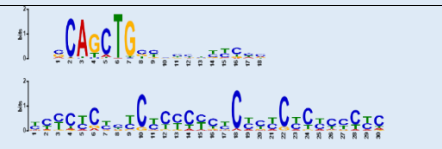
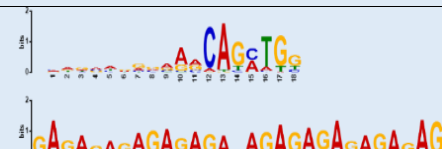


**Figura 28.-** Elementos reguladores en *cis* de los genes ortólogos expresados bajo RC. Se muestra la secuencia de *D. melanogaster* (A) que comparte con tejido de gastronemio de *M. musculus* (B). Los asteriscos (\*) muestran las bases nitrogenadas que difieren de la secuencia conservada entre los organismos. FT: Factores transcripcionales.

En la **Tabla 6**, se muestran los genes con los sitios que presentan, así como los factores activados, de cada organismo en la condición de RC y usando los genes ortólogos. Se representan por colores (azul, beige y verde) de acuerdo a como están los resultados en las figuras anteriores.

**Tabla 6.** Genes de las regiones conservadas entre los organismos, en la condición de RC con los genes ortólogos

Regiones conservadas Genes ortólogos			
Organismos	Sitios	Factores Transcripcionales	Genes
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		CUP2	YJU2, YMR196W, MET28, YGR109W-A, MHT1, MSN4, SUR1, PGM2, RIF2, MAL11, YBL111C, GIP2, JEN1, MMP1, MRK1,

			YMR084W, INH1, ECM11, HMX1, CYB2, XBP1.
<i>Caenorhabditis elegans</i>		<b>HLH-2</b>	sox-3, Y71H2AM.15, clec-10, Y11D7A.5, T19C4.5, fbx- 14, glb-11, srr-6, fbx-19, F35B3.3, F52C6.13, T12B3.3, T05D4.2, tps-1, C15C6.3, C38D9.8, fbxa- 83, K07D4.5, F27D9.2, cyp- 34A10, E02H4.2.
<i>Drosophila melanogaster</i>		FBgn0011277 (HLH4C)	Side, CG5217, CG31949, CG14190, CG15198.
<i>Mus musculus</i> (heart)		ASCL1, PTF1A, MYOD1, BHA15, MYOG	1700018C11Rik, Ccnf, 4930548H24Rik, Smpd3, Plac8l1, Chst5, Lrr1, Ccl17, Phex, Cyp11a1.
<i>Mus musculus</i> (gastronemio)		<b>PTF1A, OLIG2</b>	KLF9, Gm397.
<i>Mus musculus</i> (neocortex)		<b>OLIG2</b>	Olfml2a, Crisp2, Spo11, Sele, Trim71, Aox3, Aqp9, Plg, Hba- a2, Slc22a2, Lrguk, Spata18, Lao1, Ror2, Pah.

<i>Drosophila melanogaster</i>		<b>FBgn0000233 (btd)</b>	CG5217, CG15198.
<i>Mus musculus</i> (heart)		<b>SP4</b>	1700018C11Rik, Ccnf, 4930548H24Rik, Smpd3, Plac8l1, Chst5, Lrr1, Ccl17, Phex, Cyp11a1.
<i>Mus musculus</i> (gastronemio)		<b>EGR1, SP1, SP2, SP3, SP4</b>	KLF9, Gm397.
<i>Mus musculus</i> (neocortex)		<b>EGR1</b>	Olfml2a, Mgp, Prex2, Atp1a4, Serpinb8, Plg, Pcdhb14.
<i>Drosophila melanogaster</i>		<b>FBgn0039225 (Ets96B)</b>	CG5217, CG15198.
<i>Mus musculus</i> (gastronemio)		<b>ETV2/ETS1</b>	KLF9, Gm397.

Finalmente, en la **tabla 7**, se muestran los factores transcripcionales encontrados relacionados con la RC, con su descripción y fenotipo, en cada uno de los organismos, en la condición de RC, considerando los datos con todos los genes y los genes ortólogos.

**Tabla 7.** Factores transcripcionales en la condición de RC

Factor transcripción (FT)	Tipo de FT	Organismo	Ortólogos	Descripción/Fenotipo
<b>TODOS LOS GENES</b>				

SUM1	Hélice Bucle Hélice	<i>Saccharomyces Cerevisae</i>	NO	Represor transcripcional. Acumulación de proteínas/péptidos: aumentada
HLH4C	Hélice Bucle Hélice	<i>Drosophila melanogaster</i>	HLH-15 Cel	Involucrado en el envejecimiento y la regulación positiva de la transcripción
DAR	Dedo de zinc	<i>Drosophila melanogaster</i>	NO	Determina la morfología multipolar de las neuronas al promover el crecimiento de las dendritas
ACL1	factor de transcripción bHLH de la familia achaete-scute 1	<i>Mus musculus</i> (gastronemio)	NO	Mortalidad y envejecimiento
MYOG	hélice-bucle-hélice(bHLH)	<i>Mus musculus</i> (neocortex)	HLH1 Cel	Disminución de tamaño de cuerpo y peso corporal
<b>ORTÓLOGOS</b>				
HLH-2	hélice-bucle-hélice	<i>Caenorhabditis elegans</i>	Ac-da <i>Drosophila melanogaster</i>	Ciclo celular y proliferación
HLH4C	Hélice Bucle Hélice	<i>Drosophila melanogaster</i>	HLH-15 Cel	Involucrado en el envejecimiento y la regulación positiva de la transcripción
ACL1	factor de transcripción bHLH de la familia achaete-scute 1	<i>Mus musculus</i> (corazón)	NO	Mortalidad y envejecimiento
MYOD1	hélice-bucle-hélice (bHLH)	<i>Mus musculus</i> (corazón)	HLH1 Cel	Disminución de tamaño de cuerpo y peso corporal

MYOG	hélice-bucle-hélice(bHLH)	<i>Mus musculus</i> (corazón)	HLH1 Cel	Disminución de tamaño de cuerpo y peso corporal
EGR1	Respuesta de crecimiento temprano 1	<i>Mus musculus</i> (gastronemio, neocortex)	NO	Disminución de tamaño de cuerpo y peso corporal
SP1/SP2/SP3	factor de transcripción de acción trans 1 Dedo de zinc tipo C2H2	<i>Mus musculus</i> (gastronemio)	NO	Disminución del peso. Mortalidad y envejecimiento
SP4	Dedo de zinc	<i>Mus musculus</i> (corazón, gastronemio)	NO	Mortalidad y envejecimiento
ETV2	Dominios de unión a ADN de hélice alada	<i>Mus musculus</i> (gastronemio)	NO	Envejecimiento
ETS1	Dominios de unión a ADN de hélice alada	<i>Mus musculus</i> (gastronemio)	NO	Disminución del peso corporal, envejecimiento

## 8.- DISCUSIÓN

---

En este trabajo de investigación se realizó el análisis de las redes de interacción biológica de todos los genes de los organismos *S. cerevisiae*, *D. melanogaster*, *C. elegans* y *M. musculus*, sometidos bajo la condición de restricción calórica (RC), análisis que posteriormente fue comparado con el análisis de las redes de interacción biológica bajo restricción calórica de únicamente los genes ortólogos de dichos organismos. Primero se identificaron los genes ortólogos conservados en los organismos mediante la página de PANTHER, en donde se utilizaron los identificadores de ENSEMBL debido a que estos son reconocidos por todas las herramientas que se utilizaron en este proyecto. Además, se utilizó un método estadístico robusto uniforme llamado Affymetrix Expression Console del cual se usó el algoritmo MAS 5.0 para la normalización de datos, posteriormente se llevó a cabo el análisis de expresión

diferencial de los genes de cada organismo mediante IDEAmex del cual tomamos los resultados del análisis estadístico NOISeq y por medio de un análisis de enriquecimiento de genes se identificaron vías metabólicas específicas que respondieron a la RC en dichos organismos en la plataforma de STRING. Finalmente se realizó una comparación de las vías metabólicas para observar cómo se conservan en los diferentes organismos bajo las condiciones establecidas y mencionadas anteriormente.

El metabolismo de los organismos es un conjunto de reacciones químicas que se producen en la célula (Tapia y Ruiz, 2020). Este puede dividirse en dos, en anabolismo, el cual se encarga de la producción y almacenamiento de energía, y en catabolismo, el cual se encarga de la producción y liberación de energía (Tapia y Ruiz, 2020). Una reacción anabólica puede ser la producción de proteínas, mientras que algunas reacciones catabólicas son la glucólisis, el ciclo de Krebs, la oxidación de los ácidos grasos, entre otros (Tapia y Ruiz, 2020). El metabolismo en organismos sometidos bajo condiciones de RC, suelen activar los procesos para producir mayores cantidades de glucosa. Esto es debido a que están expuestos a una condición anormal en donde se redujeron sus calorías y por ende sus reservas de glucosa. Sin embargo, cuando el organismo está sometido a altas concentraciones de glucosa, no tiene la necesidad de producir más glucosa, sino que busca regular este evento. En ocasiones esta regulación puede salirse de control, es decir, si el organismo sigue consumiendo más calorías de lo normal, puede llevar a enfermedades como la obesidad y la diabetes, entre otras.

En el análisis de enriquecimiento de los genes bajo la condición control o mayor presencia de glucosa se obtuvieron diferentes vías metabólicas y al comparar estos resultados, tomando en cuenta a todos los genes de cada organismo, observamos una conservación de estas vías en casi todos los organismos. Primero se compararon dos organismos (*S. cerevisiae* y *C. elegans*) y posteriormente se fueron agregando los demás organismos (*D. melanogaster* y *M. musculus* considerando 3 de sus tejidos, corazón, gastrónemio y neocortex), este proceso se realizó para las dos condiciones (mayor presencia de glucosa y RC) considerando a todos los genes o solo los genes ortólogos, según el caso. Algunas de estas vías metabólicas conservadas en los organismos, se mantuvieron al ir agregando a los organismos (ver sección de resultados), solo en el caso del tejido de neocortex de *M. musculus*, observamos que muchas de las vías metabólicas dejaron de conservarse como lo estaban cuando se

encontraban los otros dos tejidos (corazón y gastronemio de *M. musculus*). Se encontraron pocas vías metabólicas en la producción de energía, como el RNA catabolic process, DNA-dependent ATPase activity y Exonuclease activity, lo cual nos indica que se está produciendo glucosa en menor magnitud como se esperaba. Sin embargo, al realizar el análisis de solo los genes ortólogos bajo la condición control o mayor presencia de glucosa, no se encontraron vías metabólicas compartidas con *S. cerevisiae*, solo con tejido de corazón y gastronemio de *M. musculus*. Sin embargo, *C. elegans*, *D. melanogaster* y los tres tejidos de *M. musculus*, si comparten vías metabólicas, pero no las comparten entre todos, lo cual no son los resultados que esperábamos.

Podemos observar que las vías que se conservaron hasta el final en los organismos considerando a todos los genes, entre *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *D. melanogaster* tejido de corazón y gastronemio de *M. musculus*, se conservaron estas vías involucradas en la producción de energía RNA Cytoplasmic ribonucleoproteina granule, Catabolic Process, ATPase complex, sin embargo, con el tejido de neocortex de *M. musculus* no se conservaron las vías (**tabla 1**). Mientras que en los genes ortólogos no hubo vías conservadas entre los organismos (**tabla 1**).

Estos resultados en conjunto nos muestran que los organismos comparten diferentes vías metabólicas como RNA Cytoplasmic ribonucleoproteina granule, Catabolic Process, ATPase complex, las cuales están involucradas en la producción de glucosa en menor magnitud, lo que comprueba que los controles utilizados en este proyecto, son correctos. Además, al estar expuestos a altas condiciones de glucosa, existe un mayor almacenamiento de esta, lo que puede provocar un exceso de tejido adiposo corporal y aumento de grasa corporal, lo que lleva a la obesidad y diabetes (Flores-Lázaro, Rodríguez-Martínez y Rivas-Arancibia, 2011). Sin embargo, esto lo podemos observar solo cuando se realizó el análisis con todos los genes de cada organismo, ya que al considerar únicamente a los genes ortólogos, no se obtuvieron vías metabólicas compartidas entre todos los organismos como se esperaba.

Posteriormente en el análisis de enriquecimiento de genes de los genes bajo RC, encontramos que, al analizar todos los genes de cada organismo, existe una conservación de las vías metabólicas en la mayoría de los organismos, a excepción de *D. melanogaster* con *S.*



*cerevisae*. Sin embargo, nos percatamos de que, además, *D. melanogaster* altera los resultados, ya que comparte vías metabólicas con los organismos, pero estas vías no tienen nada que ver con la producción de glucosa, sino que están relacionadas con procesos del cerebro y otros; entre estos dominios de proteínas encontramos, por ejemplo, Homeobox domain, Homeobox conserved site, Homeodomain, Neurotransmitter receptor activity y Detection of stimulus. Esto podría deberse a eventos evolutivos, en donde el organismo tomó otro camino al convertirse en artrópodo y de esa manera ser distinto metabólicamente a los demás. Sin embargo, dentro de las vías metabólicas compartidas entre los organismos, sin tomar en cuenta a *D. melanogaster*, encontramos a ATP metabolic process, Aerobic respiration, Cellular respiration, Oxidative phosphorylation, Mitochondrial atp, synthesis coupled electron transport, Respiratory electron transport chain, ATP biosynthetic process, Response to oxidative stress, Mitochondrial respirasome, Oxidoreductase complex, Citrate cycle (TCA cycle), Carbon metabolism, NADH dehydrogenase complex, Electron transport, Ribosome, entre otras, las cuales están involucradas en la producción de energía, lo cual era de esperarse debido a que como los organismos están sometidos a una restricción de calorías y por ende de glucosa, buscan regular este evento, generando mayores cantidades de glucosa para poder sobrevivir. Al realizar este análisis, pero ahora tomando en cuenta a solo los genes ortólogos entre cada organismo, encontramos una baja conservación de vías metabólicas y muy pocas de ellas involucradas en la producción de glucosa a comparación del análisis que se realizó cuando se consideraron a todos los genes de cada organismo.

Solo una la vía Mitochondrial activity se conserva en los organismos *S. cerevisiae*, *C. elegans*, *D. melanogaster* y tejido de Neocortex de *M. musculus*, lo cual es interesante ya que está involucrada en procesos de envejecimiento. Sin embargo, esto no sucede en los tejidos de corazón y gastrónemio.

Observamos que solo en el tejido del cerebro Neocortex, se genera energía mediante la vía de Pyruvate metabolism and Citric Acid (TCA) cycle, lo cual es de esperarse ya que, al ser un tejido del cerebro, no puede dejar de producir energía.

Estos resultados en conjunto, nos muestran que el realizar el análisis considerando a solo los genes ortólogos, no fue tan relevante, ya que no se encontró un enriquecimiento de genes que estén involucrados con vías metabólicas que tengan relación con la RC. Sin embargo, al

realizar el análisis de todos los genes de cada organismo, encontramos vías metabólicas muy interesantes que están relacionadas con la producción de glucosa. Además, encontramos vías metabólicas que están relacionadas con el aumento de la actividad mitocondrial, la cual podría estar relacionada con el envejecimiento (Guarente, 2008).

En (Martínez-Benítez, 2016), se buscaron las proteínas compartidas en cada organismo, basándose en el enriquecimiento de los genes en los diferentes organismos, mediante la base de datos KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, <http://www.genome.jp/kegg/ko.html>). Cabe mencionar que, en nuestro trabajo, se utilizó STRING para el análisis de enriquecimiento de genes, la cual utiliza la base de datos KEGG, entre otras. En donde podemos notar que alguna de estas vías de señalización, mencionadas anteriormente, como la Oxidative phosphorylation, Citrate cycle (TCA cycle), Cellular respiration y Ribosome, en el análisis con todos los genes en condiciones de RC, coinciden con las vías en KEGG del antecedente (Martínez-Benítez, 2016). Estas vías se mantienen en los organismos *C. elegans* y *D. melanogaster*, mientras que en nuestro trabajo se conservan en los organismos *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *M. musculus* pero solo en el tejido del cerebro o neocortex (ver genes en la **tabla 1**). Algo interesante es que en el estudio de (Martínez-Benítez, 2016), *D. melanogaster* si activa estas vías, mientras que, en nuestro estudio, fue el organismo que no tuvo conservación de vías con ninguno de los otros organismos.

En los genes ortólogos se conserva la vía Mitochondrial Matrix que en KEGG también se conserva en los resultados del estudio de (Martínez-Benítez, 2016), sin embargo, en su estudio fue tomando en cuenta todos los genes de cada organismo y no solo los genes ortólogos como fue en nuestro estudio.

Además, en el trabajo de (Mercado-Salgado, 2017), se realizó el análisis de enriquecimiento de genes también usando la base de datos KEGG. En donde se reportó que hay activación de la vía Oxidative phosphorylation en *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *D. melanogaster*, que a comparación con nuestro estudio solo se activó en *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *M. musculus* en el tejido del cerebro o neocortex. Al igual que la vía Citrate cycle (TCA cycle), sin embargo, en (Mercado-Salgado, 2017) se activaron en *S. cerevisiae*, *C. elegans*, en el tejido del corazón y del neocórtex de *M. musculus*. Y finalmente la vía Ribosome en *C. elegans* y *M. musculus*

en el tejido de neocórtex, mientras que en nuestro trabajo se activó en *S. cerevisiae*, *C. elegans* y *M. musculus* en el tejido del neocortex (ver genes en la **tabla 1**).

Estas vías Oxidative phosphorylation, Citrate cycle (TCA cycle), Cellular respiration y Ribosome reportadas en los tres estudios, son interesantes ya que, están involucradas en la producción de glucosa lo cual era lo que esperaba, ya que al estar estos organismos bajo condiciones de RC (bajas cantidades de glucosa), los organismos activarán estas vías para producir más glucosa para regularse.

Además, los genes que activan estas vías relevantes entre los organismos comparando el análisis con todos los genes versus el análisis con solo los genes ortólogos, que tienen que ver con la producción de glucosa, se conservan en algunos casos solo en la condición de RC (**tabla 1**). Por ejemplo, entre *S. cerevisiae* con todos los genes y los genes ortólogos solamente, se encontró que activan la vía Citric acid (TCA cycle), y los genes comunes son: KGD2, PDA1, LPD1, LSC2, KGD1, MDH1, ACO1, IDH1, LAT1, CIT1, IDH2, LSC1 y FUM1. De igual manera para *M. musculus* (neocortex), los genes Cs, Sdhb, Pdhx, Pdk4, L2hgdh, Pdhb, Fh1, Idh3b, Me3, Pdk3, Pdk2, Pdpr, Gstz1, Fahd1, Suclg1, Slc16a3, Idh2, Ldha, Adhfe1 y Idh3a para la misma vía Citric acid (TCA cycle; **tabla 1**). Sin embargo, esto solo se encontró para la condición de RC y no para la condición control, ya que desde un inicio no se obtuvieron vías conservadas entre los genes ortólogos.

Ahora en el análisis de la búsqueda de posibles elementos reguladores en *cis* de los genes expresados diferencialmente, se realizó tanto para todos los genes de cada organismo como para solo los genes ortólogos que se conservan en todos los organismos. Todo esto, tomando en cuenta la condición en la que se encontraban, en la condición control o mayor presencia de glucosa, o la condición de RC.

Primero se muestran los resultados obtenidos al realizar el análisis con todos los genes de cada organismo bajo la condición control o mayor presencia de glucosa. En donde encontramos 3 secuencias interesantes conservadas en los organismos, las cuales corresponden a diferentes factores transcripcionales y a diferentes motivos (ver sección de resultados). Encontramos algunos de estos factores como MXL-1 de *C. elegans* que es

ortólogo de factor MXL-1 de tejido de corazón de *M. musculus* y HLH-2 también de *C. elegans* que es ortólogo de FBgn000413 (ac-da) de *D. melanogaster*, también el factor MYOD1 que es ortólogo del factor HLH-1 de *C. elegans* y MYOG de tejido de gastrónemio de *M. musculus*. Los cuales están relacionados con el aumento de tamaño de cuerpo y peso corporal. Esto es interesante ya que como los organismos están bajo condiciones ricas en glucosa, crecerán y aumentarán su peso y tamaño del cuerpo como normalmente pasa, a comparación de cuando se encuentran en otras condiciones no normales.

De igual manera en el análisis con los genes ortólogos seleccionamos 3 secuencias interesantes en donde encontramos a los factores transcripcionales como FKH1 y FKH2 en *S. cerevisiae*, MXL-1 de *C. elegans*, y FOXL2 y FOXA2 de tejido de corazón de *M. musculus*. Estos FT están involucrados en el aumento de la masa corporal y el aumento del consumo de oxígeno, de igual manera son los resultados que se esperaba encontrar debido a que los organismos están en condiciones ricas de glucosa, como se mencionó en el párrafo anterior.

Nos dimos cuenta de que hay una conservación entre estas secuencias en los diferentes organismos sin importar que se trate de todos los genes o de solo los genes ortólogos. Los cuales están relacionados con la obesidad y aumento en el tamaño corporal como se esperaba.

Además, algo interesante es que comparando los resultados de las regiones conservadas entre todos los genes con solo los genes ortólogos en la condición control, encontramos en algunos casos, los mismos sitios y FT con los genes que están involucrados. Por ejemplo, en *S. cerevisiae*, en los resultados con todos los genes tanto con solo los genes ortólogos en la condición control, se encontró el sitio “**TGTTTAC**” y los FT “FKH1 y FKH2” activados por los genes HXT1, MIG3, YBR200W-A, YAR035C-A, SPO74, HXT15, YAR064W, WSC4, PRM6, HXT3, LEU2, YLR445W, FIG1, YBL029W y DIT2. Estos FT pertenecen a la Familia Forkhead y funcionan como activadores, reguladores de la vida útil y están relacionado con la ralentización del crecimiento (**tabla 4**). Otra secuencia conservada tomando en cuenta tanto todos los genes como solo los genes ortólogos en la condición control en el organismo *C. elegans* fue la secuencia “**TGTTTAC**” y el FT “MXL-1” activado por F55G11.2, C32H11.9, hmit-1.1, T24B8.5, ilys-5, C17H12.6, F13D12.6, ZK6.11, F57F4.4, B0024.4, C05D12.3, K12H4.7, pho-8, sdz-6, clec-67, D1086.3, F49F1.7, gba-4, F01D5.2, F28B4.3 usando todos los genes y con el análisis en donde se consideraron

solo los genes ortólogos con los genes F55G11.2, hmit-1.1, T24B8.5, ilys-5, C17H12.6, F13D12.6, ZK6.11, B0024.4, C05D12.3, K12H4.7, pho-8, sdz-6, clec-67, D1086.3, F49F1.7, gba-4, F01D5.2, F28B4.3, spp-4, F46F2.3. Además, se encontró que este FT es ortólogo de “MXL1” en *M. musculus* en el tejido de corazón, el cual está involucrado en la determinación de la vida adulta, mortalidad y envejecimiento (**tabla 4**). También, en *M. musculus* en el tejido de corazón se encontró la secuencia “TGTTTAC” con el FT “FOXL2” activado por los genes Gga1, Iigp1, Nfkb2, Mfsd7c, 4932438H23Rik, Arap3, Ppp1r3b, 1700019B03Rik, Ptpn21 1.19e-7, E130308A19Rik, Cypt4, Rrp12, Fbrs, Tmco7, Mark4, Slitrk5 en el análisis con todos los genes y los genes Cdc42bpb, Iigp1, Trmt61a, Nfkb2, Mfsd7c, Lox11, Serpinh1, 4932438H23Rik, Ube2ql1, Arap3, Mybpc2, Ppp1r3b, 1700019B03Rik, Ptpn21, Itga5, Cypt4, Rrp12, Fbrs, en el análisis con los genes ortólogos.

Estos resultados son interesantes ya que, al haber FT conservados en ambos análisis, es decir, comparando el análisis en donde se tomaron todos los genes con el análisis en donde se tomaron solo los genes ortólogos, en algunos organismos, están relacionados con la glucosa, en procesos de aumento del tamaño y peso corporal, entre otros, como se mencionó anteriormente.

Finalmente, al realizar el análisis de las regiones conservadas, pero considerando ahora todos los genes como los genes ortólogos bajo la condición de RC, encontramos secuencias muy interesantes. Por ejemplo, cuando se tomaron en cuenta a todos los genes de cada organismo, encontramos 3 secuencias interesantes, las cuales corresponden a los factores transcripcionales como CUP2 de *S. cerevisiae*, HLH26 de *C. elegans*, FBgn0011277 (HLH4C) de *D. melanogaster* el cual es ortólogo de HLH-15 de *C. elegans*, y ACL1 y PTF1A de tejido de gastrónemio de *M. musculus*, en donde ASCL1 es ortólogo de Aef1 de *D. melanogaster*. Los cuales, están involucrados en la mortalidad, el envejecimiento y la regulación positiva de la transcripción. Y esto es importante porque estos eventos se activan en condiciones de RC.

Del mismo modo al realizar el análisis con solo los genes ortólogos encontramos 3 secuencias más interesantes, que corresponden a distintos factores transcripcionales como, CUP2 de *S. cerevisiae*, HLH-2 de *C. elegans*, FBgn0011277 (HLH4C) de *D. melanogaster* el cual es ortólogo del HLH-15 de *C. elegans*, y como EGR1, SP1,2,3 y 4 de tejido de gastrónemio de

*M. musculus*. Estos FT, están involucrados con la mortalidad, el envejecimiento, la regulación positiva de la transcripción, disminución de tamaño de cuerpo y peso corporal, de igual manera activos en condiciones de RC.

Estos resultados muestran que hay una conservación en diferentes secuencias regulatorias entre los organismos, tanto de todos los genes como de los genes ortólogos. Incluso en algunos casos, estos factores se repiten en ambos casos (por ejemplo, el HLH4C de *D. melanogaster*). Esto es muy interesante ya que, estos factores, están involucrados en la RC, por ejemplo, con la mortalidad y el envejecimiento, situaciones de estrés, disminución en el tamaño del cuerpo, disminución del peso corporal, entre otros. En estudios anteriores se ha demostrado que la RC influye, por ejemplo, en ratas la RC disminuye la tasa de envejecimiento y de estrés oxidativo, así como también enlentece la mortalidad (Pamplona & Barja, 2006). Además, se reportó que al exponer ratas en condiciones de RC, no alcanzó un tamaño corporal igual a las ratas que estaban en condiciones normales, entonces la RC retrasó el crecimiento de las ratas, hubo una disminución del tamaño del cuerpo y del peso corporal a comparación con las ratas en condiciones normales (McCay, et al, 1935).

Algo interesante es que al comparar las regiones conservadas y los FT con el análisis de los genes ortólogo versus el análisis con todos los genes, en la condición de RC (al igual que en la condición control), se encontraron secuencias iguales en algunos organismos. Por ejemplo, en el organismo *S. cerevisiae*, en los resultados con todos los genes tanto con solo los genes ortólogos en la condición de RC, se encontró el sitio “CAGCTG” y el FT “CUP2” que es activado por los genes YJU2, YMR196W, MET28, YGR109W-A, MHT1, MSN4, SUR1, PGM2, RIF2, MAL11, YBL111C, GIP2, JEN1, MMP1, MRK1, YMR084W, INH1, ECM11, HMX1, CYB2 y XBP. Otra secuencia conservada tomando en cuenta tanto todos los genes como solo los genes ortólogos en la condición RC en el organismo *D. melanogaster* es “CAGCTG”, con el FT “HLH4C” activado por SIDE, CG5217, CG14190, LECTIN-46CB, CPR64AA, GR57A, LAF, LACCASE2, CG31010 usando todos los genes y con el análisis en donde se consideraron solo los genes ortólogos con los genes SIDE, CG5217, CG31949, CG14190, CG15198. Además, este factor se encontró que es ortólogo de HLH-15 de *C. elegans*, el cual está involucrado en el envejecimiento y la regulación positiva de la transcripción (**tabla 7**). Esto es interesante ya que la RC prolonga la esperanza de vida y al

estar estos genes involucrados con el envejecimiento, sería interesante estudiar de qué manera afecta la RC a estos genes y FTs que están relacionados con el envejecimiento. Ya que como se ha reportado en otros estudios, la RC retrasa el envejecimiento (Pamplona & Barja, 2006). También, en *M. musculus* en el tejido de corazón se encontró la secuencia “CAGCTG” con el FT “PTF1A” activado por los genes *Heatr7b2*, *Tssk5*, *C87977*, *Cyp2e1*, *Scnn1b*, *Pvrl1*, *Ndst1*, *Enox1*, *Tmem45b*, *1810011H11Rik*, *Hpx*, *Fam49a*, *4933416C03Rik*, *Sycn*, *Tmem143*, *Mat1a*, *Cd24a*, *Mc2r*, *Syt16*, *3830403N18Rik* en el análisis con todos los genes y *1700018C11Rik*, *Ccnf*, *4930548H24Rik*, *Smpd3*, *Plac811*, *Chst5*, *Lrr1*, *Ccl17*, *Phex*, *Cyp11a1*, en el análisis con los genes ortólogos. De igual manera en *M. musculus* en el tejido de gastroneumio se encontró la secuencia “CAGCTG” con el FT “PTF1A” activado por los genes *Nr5a1*, *Nr5a2*, *Esr2*, *Bcl6b*, *Stat1*, *Gli1* en el análisis con todos los genes y *KLF9*, *Gm397* en el análisis con los genes ortólogos.

Estos resultados son interesantes ya que, al haber FT conservados en ambos análisis, es decir, comparando el análisis en donde se tomaron todos los genes con el análisis en donde se tomaron solo los genes ortólogos, en algunos organismos, están relacionados con la RC, en procesos de envejecimiento, disminución del tamaño corporal, entre otros, como se mencionó anteriormente.

El análisis de enriquecimiento de genes con genes ortólogos, no mostró grupos de genes comunes que respondan de forma similar a las condiciones analizadas. Sin embargo, al analizar las regiones regulatorias de los genes que se expresan en los controles o RC con un valor de expresión  $\text{Log}_2\text{FC} > 1$  o  $< -1$  se identificaron regiones regulatorias similares con FT similares. Esto nos indica que los análisis de enriquecimiento pueden estar sesgados a lo que se tiene reportado en la literatura y que si hiciera un análisis por los genes que regulan esos FT posiblemente veamos un enriquecimiento de los mismos en todos los organismos, usando todos los genes o únicamente los genes ortólogos.

## 9.- CONCLUSIÓN

---

La restricción calórica tiene efectos benéficos en distintos organismos, los cuales están relacionados con prolongar la esperanza y mejorar la calidad de vida. Se han realizado estudios sobre los cambios de expresión que conducen al incremento de la esperanza de vida, en donde se toman en cuenta a todos los genes de cada organismo. Sin embargo, no se habían realizado estudios en donde se tomen en cuenta a los genes ortólogos conservados entre los organismos. En este proyecto se realizó un análisis de los cambios de expresión, tomando en cuenta a todos los genes de cada organismo, así como también tomando en cuenta a los genes ortólogos.

Al realizar el análisis con todos los genes de los organismos, se encontraron genes que activan diferentes vías de señalización, las cuales están conservadas en todos los organismos y que están relacionadas con la RC como se esperaba. Sin embargo, al realizar el análisis con los genes ortólogos, no se encontró enriquecimiento de genes en todos los organismos, lo cual no era lo que se esperaba. Además, nos dimos cuenta de que el organismo *Drosophila melanogaster*, alteraba los resultados haciendo que las vías de señalización no se conservaran en todos los organismos. Suponemos que esto es debido a que, durante la evolución de esta especie al tomar el camino de un artrópodo, se alejó de los demás organismos a nivel metabólico.

Como ya se mencionó, no se obtuvieron los resultados esperados en el enriquecimiento de genes, usando exclusivamente los genes ortólogos, sin embargo, se realizó un análisis para la búsqueda de posibles elementos reguladores en *cis* de los genes expresados diferencialmente. Lo que dio como resultado secuencias que se conservaron entre los distintos organismos bajo las dos condiciones. En donde están involucrados distintos factores transcripcionales que están relacionados con la obesidad y con prolongar la esperanza de vida. Es posible que centrándonos en los genes que responden a estos FT, encontremos enriquecimiento de grupos de genes que si estén involucrados en alguna función común.

Debido a que no se cumplió con la hipótesis planteada, se propuso una hipótesis alternativa a poner a prueba: “Analizando a mayor profundidad las secuencias río arriba de los genes que respondan a la condición control y a la RC será posible encontrar grupos de genes que



*estén enriquecidos en alguna función común relacionada a estas condiciones*”. Esto nos da pauta para nuevas perspectivas futuras, la identificación de regiones regulatorias completas de los genes que respondan a ambas condiciones, la identificación de regiones regulatorias conservadas usando otras herramientas como Oligo analysis o Dyad analysis de la plataforma RSAT e identificación y clasificación de FTs conservados que estén participando en la regulación de la expresión de esos genes en ambas condiciones.

## 10.- REFERENCIAS

---

1. Alberto Checa Rojas. (2017). Microarreglo de ADN. 2022, Julio 30, Conogasi.org  
Sitio web: <https://conogasi.org/articulos/microarreglo-de-adn-2/>
2. Bardou, P., Mariette, J., Escudié, F., Djemiel, C., & Klopp, C. (2014). jvenn: an interactive Venn diagram viewer. *BMC bioinformatics*, 15(1), 1-7.
3. Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, Evangelista C, Kim IF, Tomashevsky M, Marshall KA, Phillippy KH, Sherman PM, Holko M, Yefanov A, Lee H, Zhang N, Robertson CL, Serova N, Davis S, Soboleva A. NCBI GEO: archive for functional genomics data setsupdate. *Nucleic Acids Res.* 2013; 41: (Database issue): D991–D995. PMID: 23193258, (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)
4. Costa-Silva, J., Domingues, D., & Lopes, F. M. (2017). RNA-Seq differential expression analysis: An extended review and a software tool. *PloS one*, 12(12), e0190152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190152>
5. C. M. McCay, Mary F. Crowell, L. A. Maynard, The Effect of Retarded Growth Upon the Length of Life Span and Upon the Ultimate Body Size: One Figure, *The Journal of Nutrition*, Volume 10, Issue 1, July 1935, Pages 63–79, <https://doi.org/10.1093/jn/10.1.63>

6. Davis S, Meltzer PS. GEOquery: a bridge between the Gene Expression Omnibus (GEO) and BioConductor. *Bioinformatics*. 2007; 23(14): 1846–1847. PMID: 17496320, (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>).
7. Göhlmann, H., & Talloen, W. (2009). *Gene expression studies using Affymetrix microarrays*. Chapman and Hall/CRC.
8. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, et al. (2003) Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 425: 191-196.
9. Jiménez-Jacinto, V., Sanchez-Flores, A., & Vega-Alvarado, L. (2019). Integrative Differential Expression Analysis for Multiple EXperiments (IDEAMEX): A Web Server Tool for Integrated RNA-Seq Data Analysis. *Frontiers in genetics*, 10, 279. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00279>
10. Kenyon, C. J. (2010). The genetics of ageing. *Nature*, 464(7288), 504-512.
11. Longo, V. D., & Anderson, R. M. (2022). Nutrition, longevity and disease: From molecular mechanisms to interventions. *Cell*, 185(9), 1455–1470. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.002>
12. Martínez-Benítez R. Evolución de la regulación de la expresión genética en respuesta a restricción calórica y resveratrol. Tesis de Licenciatura en Ciencias 2016. Universidad 212 Autónoma del Estado de Morelos, Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular.
13. Medina-Torres, E. A., & Espinosa-Rosales, F. (2009). Microarreglos: Tecnología con aplicaciones en el campo de la salud humana. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 18(2), 52-59.

14. Mercado-Salgado P., “Conservación de redes de interacción biológicas en respuesta a la restricción calórica en modelos eucariontes y humanos”. Tesis de Maestría en medicina molecular, 2017. Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Facultad de medicina.
15. Mi, H., Muruganujan, A., Casagrande, J. T., & Thomas, P. D. (2013). Large-scale gene function analysis with the PANTHER classification system. *Nature protocols*, 8(8), 1551–1566. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.092>
16. Pamplona, R., & Barja, G. (2006). Mitochondrial oxidative stress, aging and caloric restriction: the protein and methionine connection. *Biochimica et biophysica acta*, 1757(5-6), 496–508. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2006.01.009>
17. Roth, L. W., & Polotsky, A. J. (2012). Can we live longer by eating less? A review of caloric restriction and longevity. *Maturitas*, 71(4), 315–319. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.017>
18. Saha, S., & Raghava, G. P. (2006). AlgPred: prediction of allergenic proteins and mapping of IgE epitopes. *Nucleic acids research*, 34(Web Server issue), W202–W209. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl343>
19. Skinner, C., & Lin, S. J. (2010). Effects of calorie restriction on life span of microorganisms. *Applied microbiology and biotechnology*, 88(4), 817–828. <https://doi.org/10.1007/s00253-010-2824-8>
20. Sohal, R. S., & Forster, M. J. (2014). Caloric restriction and the aging process: a critique. *Free radical biology & medicine*, 73, 366–382. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.05.015>
21. Speakman, J. R., & Mitchell, S. E. (2011). Caloric restriction. *Molecular aspects of medicine*, 32(3), 159–221. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.07.001>

22. Stupnikov, A., McInerney, C. E., Savage, K. I., McIntosh, S. A., Emmert-Streib, F., Kennedy, R., Salto-Tellez, M., Prise, K. M., & McArt, D. G. (2021). Robustness of differential gene expression analysis of RNA-seq. *Computational and structural biotechnology journal*, 19, 3470–3481. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.05.040>
23. Swindell WR (2008) Comparative analysis of microarray data identifies common responses to caloric restriction among mouse tissues. *Mech Ageing Dev* 129: 138-153
24. Szklarczyk, D., Gable, A. L., Nastou, K. C., Lyon, D., Kirsch, R., Pyysalo, S., Doncheva, N. T., Legeay, M., Fang, T., Bork, P., Jensen, L. J., & von Mering, C. (2021). The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic acids research*, 49(D1), D605–D612. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1074>
25. Thomas-Chollier, M., Defrance, M., Medina-Rivera, A., Sand, O., Herrmann, C., Thieffry, D., & van Helden, J. (2011). RSAT 2011: regulatory sequence analysis tools. *Nucleic acids research*, 39(Web Server issue), W86–W91. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr377>
26. Tapia, O. C., & Ruiz, V. M. (2020). *Bioquímica de los procesos metabólicos*. Reverte.
27. Flores-Lázaro, J. R., Rodríguez-Martínez, E., & Rivas-Arancibia, S. (2011). Consecuencias metabólicas de la alteración funcional del tejido adiposo en el paciente con obesidad. *Rev Med Hosp Gen Méx*, 74(3), 157-165.
28. Guarente, L. (2008). Mitochondria—A Nexus for Aging, Calorie Restriction, and Sirtuins? *Cell*, 132(2), 171–176. doi: 10.1016/j.cell.2008.01.007

29. Kanehisa, M., Furumichi, M., Tanabe, M., Sato, Y., & Morishima, K. (2017). KEGG: new perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs. *Nucleic acids research*, 45(D1), D353–D361. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1092>



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



Instituto de  
Investigación en  
Ciencias  
Básicas y  
Aplicadas

## INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS



Control Escolar de Licenciatura

### VOTOS DE APROBATORIOS

Secretaria ejecutiva del Instituto de Investigación en Ciencias Básicas Aplicadas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.  
P r e s e n t e .

Por medio de la presente le informamos que después de revisar la versión escrita de la tesis que realizó la C. **REBOLLAR URIOSTEGUI LUZ IBET** con número de matrícula **10002835** cuyo título es:

**“Análisis de la expresión de genes ortólogos en especies eucariontes sometidas a condiciones de restricción calórica”**

Consideramos que **SI** reúne los méritos que son necesarios para continuar los trámites para obtener el título de **LICENCIADO EN CIENCIAS CON AREA TERMINAL BIOQUIMICA Y BIOLOGIA MOLECULAR.**

Cuernavaca, Mor a 04 de mayo del 2023

Atentamente  
Por una universidad culta

Se adiciona página con la e-firma UAEM de los siguientes:

<b>Dra. Verónica Mercedes Narvárez Padilla</b>	<b>(presidente)</b>
<b>Dra. María Angelica Santana Calderón</b>	<b>(secretario)</b>
<b>Dr. Armando Hernández Mendoza</b>	<b>(Vocal)</b>
<b>Dr. José Fermín Díaz Escudero</b>	<b>(Suplente)</b>
<b>Dr. Emmanuel Salazar Bustamante</b>	<b>(Suplente).</b>



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**MARIA ANGELICA SANTANA CALDERON | Fecha:2023-05-04 12:26:45 | Firmante**

C69XVXGTjXDv+Vo6Uay/7Rk1zUu1Kai4b2wl4z9m2YUUhWY92ohWm/m56ljLgm7woHN3yCrBgimbfN5fGHi7qAeO7fW/ffXMco1Uq0MHL9FzOIRclrE0ZKujsjRXBN4Wm5RslR  
N5MU+9hM18RzaTMF6n+iX2BKFBZatNRi5SrcVeArO+8xPXCEdtkM/Qz39riBpdig0yN7qnyt0sLg1TB4Hvz4GzjhLzBX1p4LN4cmBfnKsc2OIOC6zEw8Dwnkd9LkOBKPFVobicY  
3aDworCxrW9/yqUIIM+80N1bu5A9ieAWO3ieJ8QTFUPgF TexH5yEBMDHliRiMpDZfRmLw==

**EMMANUEL SALAZAR BUSTAMANTE | Fecha:2023-05-04 13:16:06 | Firmante**

k261JLM/LjLQP18J9acvW/YfE3Q0H01olgj4pDHuowqSWGNWvy8rZwOOssFSEpo3GYLO9y7MH3t5g7AW09p7S6Z9vf9LS2BKbp/lj2JRNfZzQELuzbekB0U9xkjeevfz+60Byp3Po  
VjDIUQgFiRCVZ0n9NRDTyIMiqOZVECV6hMkFK9HCH5l/5xQ44IVCHCSLBmdrVmYQIN0NdJNN3TxRnhTec/D6/yqNdBBPEMYeABpeTV08zRK/uz7PiddZMNI3rc+1th7t0M/7V5  
6knJXP2Zk5zQrS3WahqGJpBfkVewCug3VP0sBrLenFpCS0/v/Qkz8MQqKSod4Zd2Z06Gdw==

**ARMANDO HERNANDEZ MENDOZA | Fecha:2023-05-04 15:43:23 | Firmante**

oo8v3i40pxZIQ40XKFLNK7vuRTQZTcHLPUtK3beqZLbc7LMZQPLbVVHsEm9egHDL/SQ4iw9hSgKnYwPateWwVjEvr0sSqCVxPT6ZhPEy0xH4dskYHZyIQBbByM9hSPc7kLiOY  
H1Cw46U83FL7T+5HPOVefG4v+3w/39yl4N97Bk9eQ45fbgtmZqkUmaONUPL3KreHQlyEIRga5FrCV5aOaps21FS6dRQ3STr1qOKI74yzGNk22J9C9XUA/ja2JWad03VpJSt+Fw  
gl0nGUPtp1PKCY8g1b98Mv9h6dm7KC2ZIDF/Gng42mkUdWlItvcxAtmvzHi8QykFsln0Whj5wg==

**VERONICA MERCEDES NARVAEZ PADILLA | Fecha:2023-05-17 15:43:58 | Firmante**

ZHzdwU3TQV1oqG4Hv0kcuBrkF110EekZDVpOzSkctb+KEHQp1h/nsNor2AwA2fi2+PpbSJJlveNbl1nuGYJe+ak3t7m7kl0t44elljyQITd/VQf0N7awm2CA0p5msNZSUKGKrlA3fCm  
KsypJA542leQV086s6IDAE+T9K34wWxK86SSzhWufVjAkkf1giFnfWXohJDdQC0aLAC2OpA33fbWF5k0mR8N0MZh/b/Yi4PLcDUgSmeUbd/w1G6BUC4sUPQdqAw800Zk/xrPoH  
o8+zA2ErjfbCFMG4j+ubU9JxeezjKl8KNLifAK17YO94tCHm8JJ5oquKBJul56xqQB9lw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o  
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



**EBW2XipNP**

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/lm7g8LiG3cyRFoLleo8xO1KRF3hJpWz>

