



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

## INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN

**Identificación bioinformática de proteínas de membrana plasmática susceptibles a regulación epigenética por metilación mediada por la obesidad.**

### TESIS

Licenciatura en Nutrición

### P R E S E N T A

P.L.N. Arlo Jesús Gutiérrez Calixto

No. cuenta: 333585

Bajo la Dirección de:

Dr. Luis Delgado Olivares

Codirección:

Dra. Araceli Ortiz Polo



Pachuca, Hgo., Julio del 2022



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



De acuerdo con el artículo 40 y 43 del Reglamento de Titulación vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión el trabajo de la Tesis titulada:

**"Identificación bioinformática de proteínas de membrana plasmática susceptibles a regulación epigenética por metilación mediada por la obesidad."**

Que para obtener el Título de Licenciado de Nutrición en la modalidad "Elaboración de tesis mediante examen recepcional" sustenta el Pasante

**C. Arlo Jesús Gutiérrez Calixto**

**ATENTAMENTE**  
**Pachuca de Soto, Hidalgo, 22 de Julio de 2022**  
**"Amor, Orden y Progreso"**

PRESIDENTE:	DRA. GUADALUPE LÓPEZ RODRÍGUEZ
SECRETARIO:	DRA. ARACELI ORTÍZ POLO
PRIMER VOCAL:	DR. LUIS DELGADO OLIVARES
SUPLENTE	DR. JOSÉ ALBERTO ARIZA ORTEGA

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas las personas que me brindaron su apoyo durante la carrera, por esos ratos de convivencia y diversión, también, un agradecimiento especial a:

Mi familia, porque siempre me han apoyado e impulsado a seguir adelante a pesar de cualquier situación y porque aquí nadie se queda atrás y en la distancia aún seguimos unidos.

A mi “Partner in crime”, Lisette por todo el apoyo y tantas cosas que me has dado y porque a pesar de todo ya llevamos más de una “semana” apoyándonos y por los logros que tenemos y los que aún nos faltan.

Los amigos y amigas que hice durante este trayecto.

A todos los que me han enseñado a ser mejor persona y de quienes he aprendido mucho, a los que siguen aquí y a los que han tenido que seguir su camino.

A Ivar y Kala por tantas locuras y ser el mejor apoyo que hay.

Al Dr. Luis Delgado por aceptar que trabaje con él, por su guía, enseñanza, apoyo y tiempo para sacar este proyecto adelante, esperando poder seguir trabajando en conjunto.

A la Dra. Araceli Ortiz por aceptar ser parte de este proyecto, por sus enseñanzas, apoyo y tiempo, también esperando volver a trabajar en algún momento.

A la Dra. Guadalupe y el Dr. José Alberto por su contribución en la revisión y mejoramiento de este trabajo.

# Índice

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
1. MARCO TEÓRICO	5
1.1. Obesidad	5
1.2. Obesidad y Epigenética	5
1.3. Epigenética	6
1.3.1. Modificación de histonas	7
1.3.2. RNA no codificables	8
1.3.3. Metilación	8
1.4 Proteínas de membrana	11
1.4.1. Proteínas de membrana celular y obesidad	12
1.5. Bioinformática	13
1.5.1. Comparación de Secuencias	14
1.5.2. Interacción proteica	14
2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	16
3. JUSTIFICACIÓN	17
4. OBJETIVOS	18
4.1. General	18
4.2. Específicos	18
5. METODOLOGÍA	19
5.1. Esquema metodológico	19
5.2. Desarrollo metodológico	20
5.2.1. Criterios de inclusión y exclusión.	20
5.2.1.1. Criterios de inclusión: .....	20
5.2.1.2. Criterios de exclusión: .....	20
5.2.2. Búsqueda de proteínas de membrana plasmática (PMP)	20
5.2.3. Secuencia nucleotídica y análisis de homología	20
5.2.4. Identificación de Islas CpG	20
5.2.5. Modificaciones epigenéticas, provocadas por obesidad	21
5.2.6. Interacción proteica y procesos celulares	21
6. Resultados y discusión	21

6.1. Proteínas de membrana plasmática y obesidad	21
6.1.1. Expresión genética en diferentes órganos	29
6.2 Análisis de BLAST	32
6.3. Identificación de sitios CpG e Islas CpG	49
6.4. Redes de interacción proteína-proteína (IPP)	53
6.4.1. Red de IPP de ADCY3	54
6.4.2. Red de IPP ADRB3	57
6.4.3. Red de IPP de CCKAR	62
6.4.4. Red de IPP CD36	63
6.4.5. Red de IPP CNR1	64
6.4.6. Red de IPP FFAR4	65
6.4.7. Red de IPP GFRAL	66
6.4.8. Red de IPP GNAS	67
6.4.9. Red de IPP LEPR	68
6.4.10. Red de IPP LIPE	70
6.4.11. Red de IPP MC3R	70
6.4.12. Red de IPP MC4R	72
6.4.13. Red de IPP WDPCP	73
6.5 Identificación de rutas metabólicas.	74
6.6 Diagramas de Venn	83
7. Conclusiones	86
8. Perspectivas	86
9. Bibliografía	87
10. Anexos	113

## Índice de abreviaturas

**PMP** - Proteínas de membrana plasmática

**UNIPROT** – Universal Protein

**BLAST** – Basic Local Alignment Tool

**KEGG** – Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

**cAMP** – Monofosfato de adenosina cíclico

**ADCY3** – Adenilato ciclasa tipo 3

**ADRB3** – Receptor adrenérgico beta 3

**CD36** - Glicoproteína plaquetaria 4

**FFAR4** – Receptor 4 de ácidos grasos libres

**GNAS** - Proteína de unión a nucleótidos de guanina subunidad G(s) isoformas alfa cortas

**LIPE** – Lipasa sensible a hormonas

**CCKAR** – Receptor de colecistoquinina tipo A

**GFRAL** – Receptor alfa de la familia GDNF

**LEPR** – Receptor de leptinas

**CNR1** – Receptor de cannabinoides 1

**GP2** - Glicoproteína principal GP2 de la membrana del gránulo secretor pancreático

**CNRIP1** - Proteína 1 que interactúa con el receptor cannabinoide CB1

**FAAH** – Amida hidrolasa de ácidos grasos 1

**GPR18** – Receptor de N-araquidonil glicina

**GPR55** – Receptor acoplado a proteína G 55

**TRPV1** - Miembro 1 de la subfamilia V de canales catiónicos de potencial receptor transitorio

**VR1** – Miembro 1 de la subfamilia V de canales catiónicos de potencial receptor transitorio

**ARRB2** – Beta-arrestina-2

**ARRB1** – Beta-arrestina-1

**DRD2** – Receptor de dopamina D (2)

**NKX6-1** – Homeobox proteína-6.1

**CPT1A** – Carnitina O-palmitoiltransferasa 1, isoforma hepática

**CHGA** – Cromogranina-A

**CTRP1** – Crt homólogo 1

**GAS6** - Proteína específica de detención del crecimiento 6

**MC3R** – Receptor de melanocortina 3

**MC4R** – Receptor de melanocortina 4

**WDPCP** - Proteína WD repetida, que contiene efecto de polaridad de célula plana

**DT** - Desviaciones típicas

**ENT** – Enfermedades no transmisibles

**GWAS** – Estudio de asociación de genoma completo

**DNA** - Ácido desoxirribonucleico

**RNA** - Ácido ribonucleico

**ncRNA** – RNA no codificables

**sncRNA** – Small non-coding RNA

**lncRNA** – Large non-coding RNA

**DNMT** – DNA metil transferasa

**5mC** – 5 metil citocina

**PPAR $\alpha$**  - Proliferadores peroxisomales

**CPT1A** – Carnitina Palmitointransferasa 1a

**DHA** - ácido docosahexaenoico

**ONECUT1** – Factor nuclear de hepatocitos 6

**SLC2A8** – Familia de transportadores de solutos 2, miembro del transportador de glucosa facilitado 8

**GCG** – Pro-glucagon

**FFAR1** – Receptor de ácidos grasos libres 1

**PPARG** – Receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas

**TAB1** – Quinasa 1 activada por TGF-beta y proteína de unión a MAP3K7 1

**GPR84** – Receptor acoplado a proteína G 84

**FFAR2** – Receptor de ácidos grasos libres 2

**FFAR3** – Receptor de ácidos grasos libres 3

**GPR119** – Receptor insulínico dependiente de glucosa

**HMGCLL1** – 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa, citoplasmática

**FCRL2** - Proteína 2 similar al receptor Fc

**GADD45GIP1** - Detención del crecimiento y proteína 1 que interactúa con proteínas inducibles por daños en el ADN

**GDF15** - Diferenciación del factor de crecimiento 15

**GDNF** – Factor neurotrófico derivado de células gliales

**PSPN** - Persefina

**ALA** - ácido alfa linilénico

**EPA** - ácido eicosapentaenoico

**PUFA-n3** - ácidos grasos poliinsaturados omega 3

**LINE-1** – elementos nucleares de intercambio largo 1

**BLASTn** – nucleotide BLAST

**RefSeqGene** – Variantes del gen de referencia

**NCBI** – National center for biotechnology information

**FASTA** – Fast all

**MBTPS2** – Sitio 2 del factor de transcripción unido a la membrana

**ORMDL** – Sphingolipid biosynthesis regulator

**ATP** – Adenosín trifosfato

**GPR120** – Receptor acoplado a proteínas G120

**G $\alpha$ s** - Subunidad alfa de la proteína G estimuladora

**GDP** – Guanosin difosfato

**GTP** – Guanosin trifosfato

**HDL-C** – Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

**HF** – Hipercolesterolemia familiar

**NRTN** - Medida

**ARTN** - Artemín

**RET** - Protooncogén tirosina-proteína quinasa receptor Ret

**GLP1R** – Receptor del péptido 1 similar al glucagón

**ADRB2** – Receptor adrenérgico beta 2

**PRKAR1A** – Subunidad reguladora de proteína quinasa tipo I-alfa dependiente de cAMP

**GNB1** - Proteína de unión a nucleótidos de guanina G(I)/G(S)/G(T) subunidad beta-1

**GNG2** - Proteína de unión a nucleótidos de guanina G(I)/G(S)/G(O) subunidad gamma-2

**PTGIR** – Receptor de prostaciclina

**GCGR** – Receptor de glucagón

**LEP** - Leptina

**STAT3** – Transductor de señal y activador de la transcripción 3

**PTPN1** - No receptor de tirosina-proteína fosfatasa tipo 1

**PTPN11** - No receptor de tirosina-proteína fosfatasa tipo 11

**JAK2** – Tirosina-proteína quinasa JAK2

**SOCS3** – Supresor de la señalización de citoquinas 3

**PRKAA1** - Subunidad catalítica alfa-1 de

**OVAT** – Tejido adiposo visceral omental abdominal

**IMC** - Índice de masa corporal

**T3** - Triyodotironina

**Hh** - hedgehog

**SMART** – Simple modular architecture research tool

**TAG** - Triacilgliceroles

**DAG** – Diacilgliceroles

**MAG** - Monoacilgliceroles

**ADCY2** - Adenilato ciclasa tipo 2

**ADCY4** - Adenilato ciclasa tipo 4

**ADCY7** - Adenilato ciclasa tipo 7

**ADCY9** - Adenilato ciclasa tipo 9

**ADCY5** - Adenilato ciclasa tipo 5

**GHSR** – Receptor de secretagogo de hormona de crecimiento tipo 1

**AGRP** - Proteína relacionada con agouti

**POMC** – Pro-opiomelanocortina

**ASID** - Proteína de señalización agouti

proteína quinasa activada por 5'-AMP

**PRKAA2** - Subunidad catalítica alfa-2 de proteína quinasa activada por 5'-AMP

**BBS1** - Síndrome de Bardet-Biedl 1 proteína

**FABP4** - Proteína fijadora de ácidos grasos, adipocito

**PLIN1** – Perilipina-1

**PNPLA4** - Proteína 4 que contiene el dominio de fosfolipasa similar a la patatina

**PNPLA2** - Proteína 2 que contiene el dominio de fosfolipasa similar a la patatina

**CoA** – Coenzima A

**PNPLA3** - Proteína 3 que contiene el dominio de fosfolipasa similar a la patatina

**LIPC** – triacilglicerol lipasa hepática

**LIPF** – Carbolilesterasa LipF

**PNLIP** – Triacilglicerol lipasa pancreática

**PNLIPRP3** - Proteína 3 relacionada con la lipasa pancreática

**NPY** - Neuropeptido Y

**ATP7A** – ATPasa 1 transportadora de cobre

**MT2A** - Metalotioneína-2

**MRAP2** - Proteína accesoria 2 del receptor demelanocortina-2

**MRAP** - Proteína accesoria del receptor de

<b>POMC</b> – Pro-opiomelanocortina	melanocortina-2
<b>GNAI1</b> - Subunidad alfa-1 de la proteína de unión a nucleótidos de guanina G(i)	<b>LCN2</b> – Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos
<b>GNAI3</b> - Subunidad alfa-1 de la proteína de unión a nucleótidos de guanina G(k)	<b>TMEM18</b> - Proteína transmembrana 18
<b>GNAI2</b> - Proteína de unión a nucleótidos de guanina G(i), subunidad alfa-2	<b>GNPDA2</b> – Glucosamina-6-fosfato isomerasa 2
<b>GNAL</b> – Subunidad alfa de la proteína de unión a nucleótidos de guanina	<b>FTO</b> – Dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato FTO
<b>ADRB1</b> – Receptor adrenérgico beta 1	<b>SDC3</b> – Sindecano-3
<b>ADRB3</b> - Receptor adrenérgico beta 3	<b>LETM1</b> - Proteína intercambiadora de protones/calcio mitocondrial
<b>UCP1</b> – Termogenina	<b>SEPTIN7</b> – Septin 7
<b>SRC</b> – Protooncogén tirosina-proteína quinasa Src	<b>SEPTIN2</b> – Septin 2
<b>GNAQ</b> – Subunidad alfa de la proteína de unión a nucleótidos de guanina G (q)	<b>BBS12</b> - Proteína 12 del síndrome de Bardet-biedl
<b>GNA11</b> - Subunidad alfa de la proteína de unión a nucleótidos de guanina alfa-11	<b>MKS1</b> – Proteína del síndrome de meckel tipo 1
<b>PCDH7</b> – Protocadherina-7	<b>TCTN1</b> - Tectónico-1
<b>STIM2</b> - Molécula de interacción con el estroma 2	<b>INTU</b> - Proteína invertida
<b>TBC1D19</b> – Miembro 19 de la familia de dominio TBC1	<b>CPLANE2</b> - Ciliogénesis y efector de polaridad plana 2
<b>CD4</b> - Cúmulo de diferenciación 4	<b>FUZ</b> - Homólogo borroso de proteína
	<b>ATCH</b> - Melanocortina

**CD8** - Cúmulo de diferenciación 8

**CCL28** – Quimioquina 28 con motivo C-C

**CCK** - Colecistoquinina

**GAST** - Gastrina

**PTK7** – Tirosina-proteína quinasa 7 inactiva

**CCKBR** – Receptor de gastrina/colecistoquinina tipo B

**PPARGC1A** – Coactivador gamma 1-alfa activado por el proliferador de peroxisomas

**MED20** – Mediador de la subunidad de transcripción 20 de la ARN polimerasa II

**THBS1** – Trombospondina-1

**IgE** – Inmunoglobulina E

**IgG1** – Inmunoglobulina G1

**IL4** – Interleucina-4

**CD136** – Receptor 1 estimulador de macrófagos

**FYN** – Tirosina-proteína quinasa Fyn

**GP5** - Glicoproteína plaquetaria 5

**PRSS** – Serina proteasa 1

**CELA** – Quimotripsina como elastasa 3A

**PKA** – Proteína quinasa

**Ezrin** - Proteína ezrin

**HIK** - Proteína ATPasa H<sup>+</sup>/k<sup>+</sup> subunidad transportadora alfa

**CFTR** – Regulador de conductancia transmembrana CF

**CD38** - Antígeno 1 de células estromales de médula ósea

**NAADPR** - Proteína 2 del canal de calcio de dos poros

**RYR** – Receptor de rianodina 2

**MaxiK** – Subfamilia de canales activados por calcio y potasio M alfa 1

**KCNQ1** – Miembro 1 de la subfamilia Q de canales dependientes de voltaje de potasio

**PLC** – Fosfolipasa C beta 1

**IP3R** – Receptor de inositol 1,4,5-trifosfato tipo 1

**PKC** - Proteína quinasa C alfa

**Rabs** – Miembro de la familia de oncogenes RAS

**CACC** – Regulador del canal de cloruro activado por calcio 1

**amyA** – Amilasa alfa 1A

**CTRB1** - Quimotripsinógeno B1

**CPA** – Carboxipeptidasa A1

**CPB** – Carboxipeptidasa B1

**CEL** - Lipasa de éster carboxilo

**PLA2** – Fosfolipasa A2 grupo IID

**GIPR** – Receptor acoplado a proteína G119

**CREB** - Proteína 3 de unión al elemento sensible a AMPc

**Piccolo** - Proteína de citomatrix orecináptica piccolo

**NSCC** - Proteínas miembro 4 de la subfamilia M de canales catiónicos de potencial de receptor transitorio

**AE2** – Portador de soluto familia 4 miembro 2

**PAP** - Proteínas fosfolípido fosfatasa 1

**Mttp** - Proteína microsomal de transferencia 1

**ACAT** - Proteína acetil-CoA acetiltransferasa

**ApoA-IV** - Apolipoproteína A4

**ApoA-1** - Apolipoproteína A1

**PKC8** - Proteína quinasa C theta

**JNK** - Proteína quinasa 8 activada por mitógeno

**PLRP1** - Proteína relacionada con la lipasa pancreática 1

**PLRP2** - Proteína relacionada con la lipasa pancreática 2

**GLP-1R** - Proteínas receptor del péptido 1 similar al glucagon

**PACAPR** – Receptor hipofisario del polipéptido activador de la adenilato ciclasa tipo I

**Rim2** - Proteína de axocitosis de la membrana sináptica 2

**SUR1** – Miembro 8 de la subfamilia C del cassette de unión a ATP

**VDCC** – Subunidad alfa 1 C del canal activado por voltaje de calcio

**AGPAT** - Proteína 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferasa 1

**MGAT** – Monoacilglicerol O-aciltransferasa 3

**DGAT** – Diacilglicerol O-aciltransferasa 2

**CEE** –Esteres de colesterol

**ApoB-48** - Apolipoproteína B

**FACS** - proteína miembro 1 de la familia de cadena larga de acil-CoA sintetasa

**IKK** – Inhibidor del complejo factor nuclear kappa B quinasa

**SOCS3** – Supresor de la señalización de citoquinas 3

**IκB** – Inhibidor alfa de NFκB

**ADIPOR** - Proteína receptor de adiponectina 1

**PEPCK** – Fosfoenol piruvato carboxiquinasa 1

**GLUT1/4** - Portador de soluto familia 2 miembro 1

**CACT** – Portador de soluto familia 25 miembro 29

**p38** - Proteína quinasa 14 activada por mitógeno

**FGF21** – factor de crecimiento de fibroblastos 21

**BKlotho** – Klotho beta

**GRB2** - Proteína unida al receptor del factor de crecimiento 2

**TSC ½** - Subunidad 1 del complejo TSC

**Raptor** - Proteína reguladora asociada al complejo MTOR 1

**mLST8** - Homólogo de LST8

**S6K** - Proteína ribosómica S6 quinasa B1

**CREB** - Proteína 3 de unión al elemento sensible a AMPc

**LSD1** – Lisina desmetilasa 1A

**PI4P5K** – Fosfatilinositol 1-4-fosfato 5-quinasa tipo 1 gamma

**LPAAT** – 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferasa 1

**α-MSH** - Neuropéptidos proopiomelanocortina adiponectina 1

**AMPKK** - Proteína quinasa quinasa 2 dependiente de calcio/calmodulina

**G6PC** – Glucosa-6-fosfato subunidad catalítica 1

**TSHR** – Receptor de la hormona estimulante de la tiroides

**ASK1** - Proteína quinasa quinasa quinasa 5 activada por mitógeno

**ATF2** – Factor de transcripción 2

**Hsa** – Homo sapiens

**FGFR1** – Receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos

**RSK** - Proteína ribosomal S6 quinasa A6

**Rheb** - Homólogo ras, unión mTORC1

**MTOR** – Objetivo mecanicista de la rapamicina quinasa

**PRAS40** – Sustrato AKT1 1

**JMJD1A** – Lisina desmetilasa 3B

**Zfp516** - Proteína con dedos de zinc

**R-Ras** - Proteína relacionada con Ras R-Ras2

**PLA2** – Fosfolipasa A2 grupo IVB

**DAGK** – Diacilglicerol quinasa kappa

**RXR** – Receptor alfa de retinoide X

**Nox**  $\frac{1}{2}$  - Proteínas cadena beta del citocromo b-245

**Vav** – Factor de intercambio de nucleótidos de guanina vav 3

**p22phox** – Cadena alfa del citocromo b-245

**p40phox** – factor 4 citosólico de neutrófilos

**p47phox** - factor 1 citosólico de neutrófilos

**p67phox** - factor 2 citosólico de neutrófilos

**RANTES** - Proteínas pro-inflamatorias llamadas ligando 5 de quimiocina con motivo C-C

**LOX-1** – Receptor de lipoproteínas de baja densidad oxidado 1

**ICpG** – Islas CpG

**GO** – Ontología genética

## RESUMEN

**Antecedentes:** La obesidad puede producir modificaciones en el epigenoma del organismo, induciendo cambios en la expresión de las proteínas celulares, como en las proteínas de membrana plasmática (PMP), que ejercen una actividad en los procesos celulares, como el transporte de nutrientes y la comunicación celular, entre otros, los cambios en su expresión pueden modificar su fisiología celular resultando en el desarrollo de diversas enfermedades. A pesar de su importancia no hay estudios que indiquen cuales son las PMP susceptibles a regulación epigenética por obesidad.

**Objetivo:** Identificar las PMP, susceptibles a regulación epigenética como resultado de la obesidad, utilizando técnicas bioinformáticas con la finalidad de generar conocimiento que contribuya al tratamiento de esta enfermedad. **Metodología:** Para la realización de este trabajo se utilizaron diferentes bases de datos y softwares. Se realizó una búsqueda de PMP relacionadas con obesidad en UNIPROT. Con los genes correspondientes, se realizó un análisis de homología con BLAST. Las islas de dinucleótidos citosina-guanina (CpG), se identificaron con EMBOSS Cpgplot, METH PRIMER y GC-Profile2.0. Se analizaron los posibles efectos epigenéticos mediante una búsqueda bibliográfica en SCHOLAR GOOGLE. Las interacciones proteína-proteína se determinaron con STRING, las rutas metabólicas con KEGG y finalmente se estableció la relación de las modificaciones epigenéticas y el desarrollo de las enfermedades relacionadas con la obesidad con la creación de diagramas de Venn.

**Resultados:** Se encontraron 13 PMP relacionadas con la obesidad, las cuales participan en la formación del AMPc (ADCY3), metabolismo de lípidos (ADRB3, CD36, FFAR4, GNAS, LIPE), regulación de la saciedad, ingesta de alimentos y movimiento intestinal (CCKAR, GFRAL, LEPR, CNR1), homeostasis energética (MC3R, MC4R) y movimiento celular y ciliogénesis (WDPCP), mostrando una alta homología con proteínas de otras especies ( $\geq 99\%$  de similitud). Todos los genes con excepción de MCR4 contienen islas CpG, lo que los hace susceptibles a la regulación epigenética. La revisión bibliográfica mostró que existe una regulación epigenética mediante la hiper o hipometilación, en el caso del gen ADCY3, esta regulación se relaciona con colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad de Crohn, en el caso

del gen CCKAR, con el asma, el gen GNAS se asocia al pseudohipoparatiroidismo, pseudopseudohipoparatiroidismo, heteroplasia ósea progresiva y osteoma cutis, en el gen LIPE se asocia a esteatosis hepática y resistencia a la insulina. Si bien, el gen MC4R no presentó islas CpG, si se encontraron reportes de regulación epigenética para este gen. El análisis de interacción proteica, rutas metabólicas y los diagramas de Venn mostraron que cambios en la expresión de las PMP que pueden provocar alteraciones celulares que se asocian a diversas patologías. **Conclusión:** Mediante el uso de herramientas bioinformáticas, se pudieron encontrar PMP susceptibles a la una regulación epigenética, las cuales, pueden afectar distintas rutas metabólicas afectando la función celular en diversos tejidos, lo que provoca el desarrollo de diversas enfermedades como obesidad, sobrepeso, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y resistencia a insulina.

**Palabras clave:**

*Bioinformática, epigenética, islas CpG, proteínas de membrana, obesidad.*

## ABSTRACT

**Background:** Obesity can produce changes in the epigenome of the organism, inducing changes in the expression of cellular proteins. Plasma membrane proteins (PMP) play an important role in various cellular processes such as nutrient transport and cell communication, among others. Changes in their expression can modify cell physiology, resulting in the development of various diseases. Despite its importance, there are no studies that indicate which PMPs are susceptible to epigenetic regulation due to obesity. **Objective:** To identify PMPs, susceptible to epigenetic regulation as a result of obesity, using bioinformatic techniques in order to generate knowledge that contributes to the treatment of this disease. **Methodology:** To carry out this work, different databases and software were used. A search for PMPs related to obesity was carried out in UNIPROT. With the corresponding genes, homology analysis was performed with BLAST. Islands of cytosine-guanine dinucleotides (CpG) were identified with EMBOSS CpGplot, METH PRIMER and GC-Profile2.0. Possible epigenetic effects were analyzed through a bibliographic search in SCHOLAR GOOGLE. Protein-protein interactions were determined with STRING, metabolic pathways with KEGG and finally the relationship between epigenetic modifications and the development of obesity-related diseases was established with the creation of Venn diagrams. **Results:** 13 obesity-related PMPs were found, which participate in the formation of cAMP (ADCY3), lipid metabolism (ADRB3, CD36, FFAR4, GNAS, LIPE), regulation of satiety, food intake and intestinal movement (CCKAR, GFRAL, LEPR, CNR1), energy homeostasis (MC3R, MC4R) and cell movement and ciliogenesis (WDPCP), showing high homology with proteins from other species ( $\geq 99\%$  similarity). All genes except MCR4 contain CpG islands, making them susceptible to epigenetic regulation. The literature review showed that there is an epigenetic regulation through hyper or hypomethylation, in the case of the ADCY3 gene, this regulation is related to ulcerative colitis, inflammatory bowel disease and Crohn's disease, in the case of the CCKAR gene, with asthma, GNAS gene is associated with pseudohypoparathyroidism, pseudopseudohypoparathyroidism, progressive bone heteroplasia and osteoma cutis, in LIPE gene it is associated with hepatic steatosis and insulin resistance. Although the MC4R gene did not present CpG islands, reports of epigenetic regulation were found

for this gene. The analysis of protein interaction, metabolic routes and Venn diagrams showed that changes in the expression of PMPs that can cause cellular alterations that are associated with various pathologies. **Conclusion:** Through the use of bioinformatic tools, it was possible to find PMPs susceptible to epigenetic regulation, which can affect different metabolic pathways, affecting cell function in various tissues, which causes the development of various diseases.

**Keywords:**

*Bioinformatics, epigenetics, CpG islands, membrane proteins, obesity.*

## **1. MARCO TEÓRICO**

### **1.1. Obesidad**

La obesidad, es considerada como una pandemia a nivel mundial y es dada por una acumulación excesiva del tejido graso, como consecuencia de las calorías que se consumen y las que se gastan (OMS, 2021). En niños menores de 5 años se define cuando el peso correspondiente para la estatura es  $> 3$  desviaciones típicas (DT) por encima de la media, de acuerdo a los patrones de la OMS, de 5 a 19 años se determina cuando el índice de masa corporal (IMC) para la edad es  $> 2$  DT por encima de la media establecida y en personas adultas se define como un  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$  (Secretaría de Salud, 2021). De acuerdo a la OMS (2021), entre la población mundial adulta 1900 millones de personas adultas y 41 millones de niños menores de 5 años, sufren sobrepeso u obesidad. En la actualidad en América más del 59% de la población presenta uno de estos problemas (Secretaría de Salud, 2021).

La obesidad se considera como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades no transmisibles (ENT). En México, durante el primer semestre de 2021, la tasa de incidencia por cada 10 mil habitantes mostró en primer lugar a úlceras, gastritis y duodenitis con 349.2 casos (28.2%), hipertensión arterial con 256.5 casos (15.4%), diabetes mellitus tipo 2 con 186.7 casos (12.5%) y obesidad con 182.7 casos (14.8%) (Secretaría de Salud, 2021). Por otro lado, algunas de las ENT como las enfermedades cardiovasculares, cáncer, esquizofrenia, sobrepeso, obesidad y diabetes (Tabatabaiefar, 2019; Nava-Rivera *et al.*, 2016). Estudios amplios del genoma (GWAS), han identificado 578 genes que se encuentran involucrados en la regulación del apetito y peso corporal (Quiroga de Michelena, 2017), algunos de los cuales pueden tener una regulación epigenética.

### **1.2. Obesidad y Epigenética**

La obesidad, es un problema que persiste en gran parte de nuestra población, es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de diversas patologías, como cáncer, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, síndrome metabólico, entre otros. Esta

se produce cuando existe una exposición y una interacción con un ambiente obesogénico, lo cual, si llega a ocurrir en etapas tempranas de la vida produce cambios en los patrones de metilación del genoma dando lugar a marcas epigenéticas persistentes, los cuales no cambian aun cuando exista una pérdida de peso, pasando a las siguientes generaciones. Sin embargo, estas pueden ser modificables nuevamente durante las primeras etapas de vida, en el ambiente intrauterino, modificando los hábitos alimenticios y de actividad física, los cuales deben mantenerse a lo largo de la vida (Casanello *et al.*, 2016).

### **1.3. Epigenética**

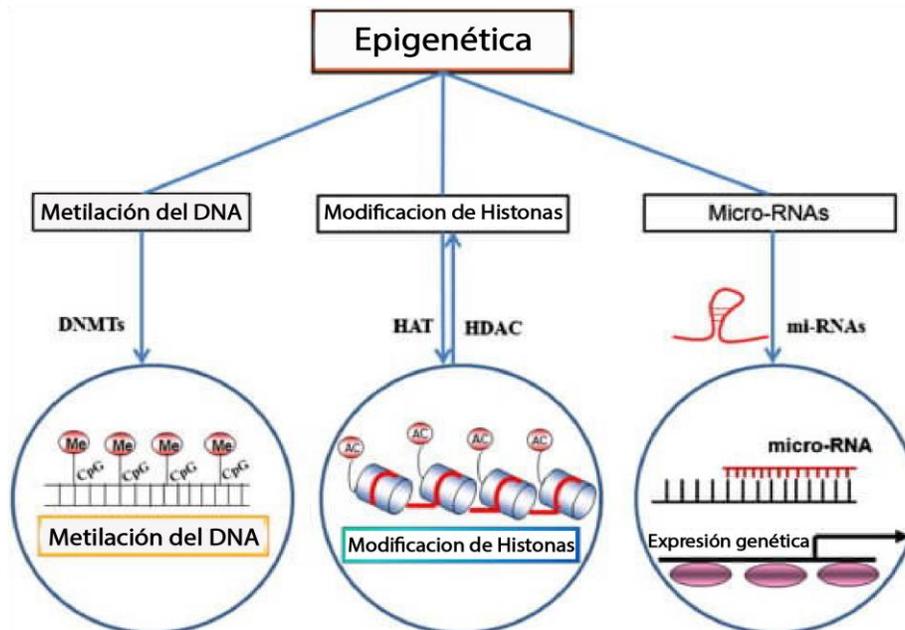
El término epigenética se refiere a la modificación en los cambios en la expresión del DNA, los cuales son heredables, pero sin que exista un cambio en la secuencia de sus bases. Lo cual es dado por diferentes modificaciones conformacionales que ocurren sobre la cromatina, como un resultado de la interacción del organismo con los diferentes factores ambientales que lo rodean y que promueven la relajación (apertura) o condensación (cierre) de la cromatina, lo que permite o evita que factores de transcripción se unan a la región promotora de los genes en el DNA y se realice la síntesis del RNA, resultando en un cambio en el fenotipo (Nava-Rivera *et al.*, 2016).

Básicamente existen tres diferentes tipos de modificaciones epigenéticas que son la modificación de histonas, los RNA no codificables, la metilación (García *et al.*, 2012), (Fig. 1), las cuales son promovidas por diversos factores ambientales como el estrés, hábitos de vida, el tipo de alimentación, entre otros (Holliday, 2002; Tiffon, 2018), lo que crea un patrón de marcas epigenéticas que pasa a las siguientes generaciones y que pueden ser moldeadas constantemente, modificando el fenotipo de cada organismo, lo que afecta el estado de salud y enfermedad. Pero debido a que las modificaciones son promovidas por los factores ambientales, estas también son reversibles, lo que permite crear estrategias de intervenciones para la prevención y tratamiento de las enfermedades con origen epigenético (Bedregal *et al.*, 2009), tales como cáncer, autismo, neuropatía, discapacidad intelectual, esquizofrenia,

malformaciones esqueléticas, uremia, diabetes, entre otras (Zoghbi & Beaudet, 2016; Tabatabaiefar, 2019).

### 1.3.1. Modificación de histonas

Las histonas son proteínas estructurales que organizan el material genético en los eucariotas, formando las unidades de condensación de la cromatina llamados nucleosomas, que están formados por un par de moléculas de cada una de las histonas canónicas (H2A, H2B, H3 y H4) y sobre las cuales se enrolla con dos vueltas el DNA (McGhee & Felsenfeld, 1980).



**Figura 1. Tipos de regulación epigenética.** Metilación, modificación de histonas y RNAs no codificables. Fuente: labclinics, 2018.

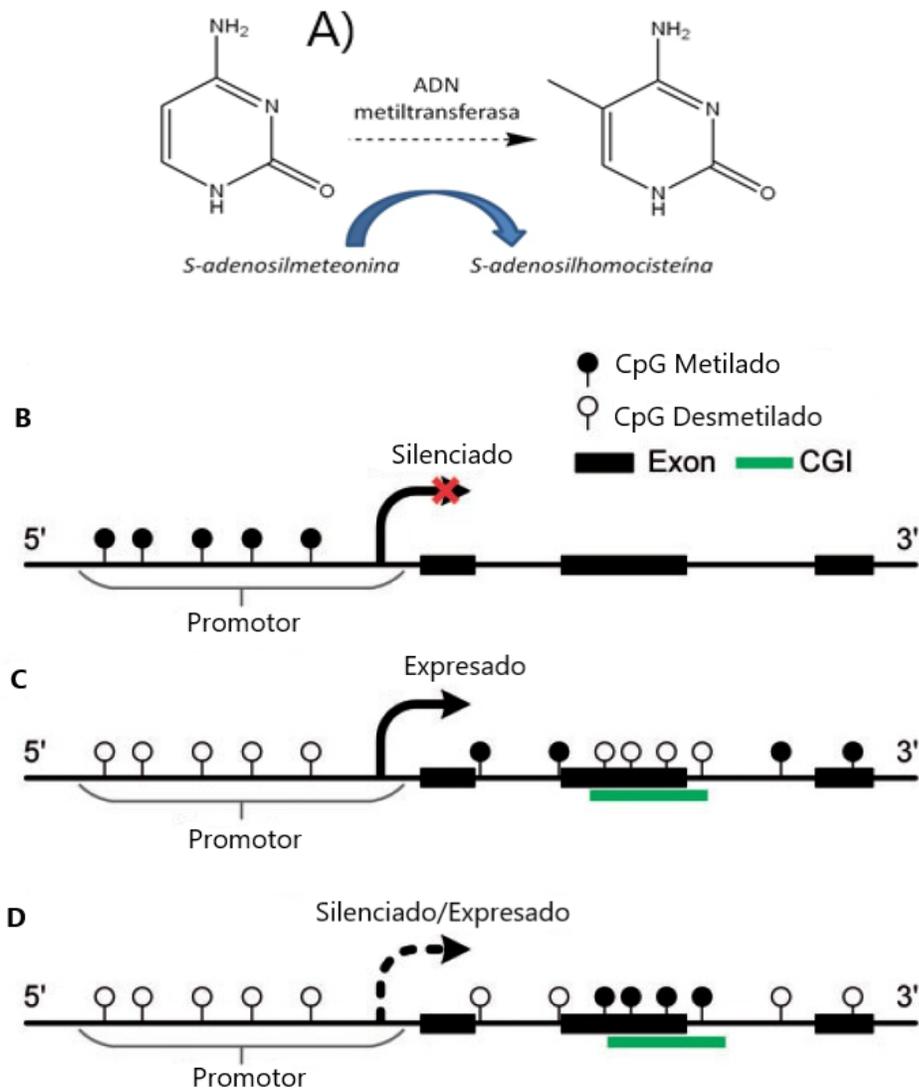
Las modificaciones en histonas son diversas y cambian constantemente frente a diferentes estímulos celulares. Se han identificado al menos ocho diferentes modificaciones postraduccionales en las histonas y algunas enzimas que intervienen en estas modificaciones, entre las que se encuentran la acetilación, metilación y fosforilación (Durán-Vazquez *et al.*, 2021).

### **1.3.2. RNA no codificables**

Existen RNAs que no codifican para ninguna proteína, por lo que se les conoce como RNAs no codificables (ncRNA), los cuales se dividen en pequeños (sncRNA), con menos de 200 nucleótidos y largos (lncRNA), de 200 a más de 100 kb. Ambos tipos pueden estar involucrados en procesos de metilación del DNA y en la modificación de las histonas (Zhou, 2019). Los ncRNA, pueden actuar a nivel transcripcional al unirse a las histonas en partes aún no metiladas provocando una remodelación a la cromatina, lo que no permite el inicio de la transcripción, pero también pueden actuar a un nivel post-transcripcional al unirse a proteínas reguladoras para activar o reprimir la transcripción (Cao, 2014).

### **1.3.3. Metilación**

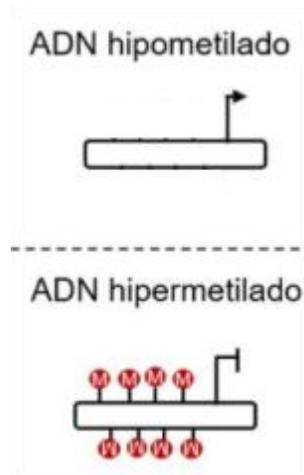
La metilación del DNA, es esencial para seleccionar qué genes deben expresarse o inactivarse en momentos clave del desarrollo (Delgado, 2011), la cual se genera cuando la enzima DNA metiltransferasa (DNMT) adiciona un grupo metilo al carbono 5 de la citosina (5mC) del dinucleótido CpG, que se encuentra repetido en estructuras llamadas islas CpG (Fig. 2). Los dinucleótidos CpG no se encuentran distribuidos uniformemente en el genoma humano. Por lo general, las islas CpG se encuentran entre la región del promotor y del sitio de inicio de la transcripción. En los mamíferos pueden llegar a tener una extensión de 300 a 3,000 pares de bases, lo que permite la regulación genética por este mecanismo (Janitz, 2011; Arroyo *et al.*, 2015).



**Figura 2. Metilación del DNA.** La enzima DNA metiltransferasa adiciona un grupo metilo al carbono 5 de la citosina dando lugar a la formación de la 5-metilcitosina (5mC) (A). La hipermetilación del promotor inhibe la transcripción del gen (B). Sin embargo, la metilación en el cuerpo del gen y una hipometilación en el promotor puede activar la expresión genética (C), y, tanto una hiper o hipometilación del promotor y una hiper o hipometilación en el cuerpo del gen, pueden provocar un silenciamiento o expresión genética (D). Fuente: labclinics, 2018; Yang *et al.*, 2016.

Este tipo de regulación genética se realiza por dos mecanismos: 1) metilación (hipermetilación), en la que el porcentaje de grupos metilo unidos al DNA se incrementa lo que resulta en una represión de la expresión genética (silenciamiento genético) y 2) desmetilación (hipometilación), en donde se reduce el porcentaje de

grupos metilo unidos al DNA facilitando la relajación de la cromatina, provocando una sobreexpresión de proteínas (Fig. 3) (Nava *et al.*, 2016).



**Figura: 3. Hiper e hipometilación del DNA.** En el estado conocido como hipermetilación se impide que se realice la transcripción, ya que se genera un silenciamiento genético, mientras que en la hipometilación, se incrementa la transcripción del DNA. Fuente: Peraza, 2015.

Ahora bien, todas las modificaciones epigenéticas pueden trabajar entre sí para modular la expresión genética, formando una huella de marcas epigenéticas sobre el genoma (epigenoma), la cual define la expresión genética de cada célula y tejido, dependiendo del estímulo ambiental, al que se encuentre expuesto el organismo (Tirado, 2016), incluyendo el tipo y calidad de nutrientes contenidos en los alimentos. Estudios realizados en animales señalan que al consumir altas cantidades de fructosa, se propicia la hipermetilación en las regiones productoras de los genes del receptor activado por proliferadores peroxisomales (PPAR $\alpha$ ) y de la carnitina palmitoiltransferasa 1a (CPT1A), reduciendo su expresión y afectando la  $\beta$ -oxidación, dando como resultado efectos negativos en los niveles séricos de triglicéridos, colesterol, resistencia a la insulina y síndrome metabólico (Munetsuna *et al.*, 2019). Además, su alto consumo genera hipo e hipermetilación en gran variedad de locus tanto en el hipotálamo como en el hipocampo, dando lugar a problemas de memoria, efectos que se pueden revertir con el consumo recomendado para la edad de ácidos grasos omega-3, como lo es el ácido docosahexaenoico (DHA), el cual es capaz de

lograr una mejora en la capacidad cognitiva e incluso reduce los niveles séricos de triglicéridos, colesterol e insulina, aún en presencia de la fructosa (Meng *et al.*, 2016). Esto es debido a que el DHA posee la capacidad de recuperar los niveles óptimos de metilación y acetilación de las histonas tipo H3 (Sadli *et al.*, 2012). Dados estos efectos, tanto el DHA, el ácido alfa-linolénico (ALA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA), conocidos como PUFA-n3 (ácidos grasos poliinsaturados omega-3), tienen la capacidad de prevenir trastornos mentales como Alzheimer e incluso el cáncer de colon por medio de modificaciones epigenéticas (Karimi *et al.*, 2017; Triff *et al.*, 2015). Además, se ha reportado que un consumo por debajo de 400 µg o un consumo nulo de la vitamina B9 genera hipometilación de elementos nucleares de intercalado largo 1 (LINE-1), un biomarcador de metástasis, aumentando el riesgo de desarrollar cáncer (Agodi *et al.*, 2015) e incluso patologías como la esquizofrenia y el trastorno bipolar (Li *et al.*, 2018), además de anemia y obesidad (Casanueva *et al.*, 2000). Por lo que la suplementación de esta vitamina durante el embarazo es capaz de prevenir o revertir cambios epigenéticos (Altobelli *et al.*, 2013).

Así, las modificaciones epigenéticas pueden incrementar o inhibir la expresión de las diferentes proteínas, afectando la función y viabilidad celular. Un grupo importante son las proteínas de membrana, debido a que estas poseen características y propiedades energéticas propias que son resultado de su interacción con la bicapa lipídica, por lo que la alteración de su estructura afecta su función comprometiendo el correcto funcionamiento celular (Sanders & Myers, 2004).

#### **1.4 Proteínas de membrana**

Las proteínas son moléculas formadas por aminoácidos en un orden específico. Estas desempeñan distintas funciones en la célula, como pueden ser: estructurales (citoesqueleto), mecánicas (músculo), bioquímicas (enzimas), y de señalización celular (hormonas). En las células animales las membranas celulares se encuentran formadas por lípidos y proteínas, donde estas últimas representan el 50% de su composición (Alberts *et al.*, 2013). Actualmente, se han identificado 3343 proteínas de membrana (The human Protein Atlas, 2021), las cuales son equivalentes a la tercera

parte de las proteínas humanas y que cumplen diferentes funciones (Guidotti, 1978) (Tabla 1). Los tipos y el número de proteínas de membrana puede variar dependiendo del tipo de célula (Cournia *et al.*, 2015).

**Tabla 1. Función de las proteínas membrana**

<b>Proteína de membrana</b>	<b>Función</b>
Enzimática	Proteínas incorporadas en la membrana con actividad enzimática (cinasas; fosfatasa o guanilil ciclasa).
Transporte	Proteínas que permiten el paso de solutos a través de la membrana ya sea uniéndose a ellos (portadores), o proporcionando un canal selectivo (transportadores), a través de la membrana para un soluto particular.
Transducción de señales	Proteínas receptoras, que tiene un sitio de unión a un mensajero químico, que al unirse envía una señal química al interior de la célula dando inicio a la respuesta intracelular.
Adhesión celular	Proteínas de membrana que participan en la unión célula-célula, célula-matriz extra celular o membrana-citoesqueleto.

Fuente: Garrote *et al.*, 2012.

#### **1.4.1. Proteínas de membrana celular y obesidad**

Múltiples mutaciones que afectan la estructura y función de las proteínas de la membrana celular pueden producir diferentes tipos de cáncer, incremento de la temperatura, estrés oxidativo, alteración la función de otras proteínas, sobreexpresión proteica, subexpresión de chaperonas y modificación de proteínas, lo que conduce al desarrollo de diversas enfermedades tales como desórdenes en la retina, enfermedades dentales, fibrosis quística, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, obesidad y síndrome metabólico (Rinaldi & Bohr, 1998; Sanders & Myers, 2004; Desai & Miller, 2018; Saha, 2020). Para identificar y profundizar en diferentes proteínas de membrana con más facilidad, se puede hacer uso de la bioinformática.

## 1.5. Bioinformática

Las proteínas de membrana están codificadas en alrededor del 20 al 30% de todos los marcos de lectura abierta del genoma. De su expresión depende que se realicen correctamente los diversos procesos celulares. Sin embargo, el estudio de este tipo de proteínas, por las implicaciones metodológicas puede llevar años de investigación, por lo que se han propuesto técnicas bioinformáticas, lo cual permite obtener modelos predictivos con alto grado de confiabilidad (Nam *et al.*, 2009).

La bioinformática, se define como la ciencia que hace uso de herramientas computacionales, para el análisis, comprensión, visualización, almacenamiento y organización de la información asociada a macromoléculas biológicas, con la finalidad de que se encuentre disponible para que otros investigadores puedan acceder a ellos y a su vez puedan introducir nueva información que lleve a resolver la secuencia, estructura y función de genes y proteínas (Bilota *et al.*, 2019).

Esta ciencia tuvo sus inicios en 1980, en Suiza y aunque en un principio solo se basó en la comparación de análisis de secuencias, hoy se cuenta con metodologías avanzadas que ha permitido el análisis de ácidos nucleicos, proteínas, entre otros, permitiendo dilucidar nuevas secuencias y estructuras, lo que ha beneficiado a la investigación a través de un rápido desarrollo de sistemas útiles para entender el flujo de información, ya sea de los genes e incluso estructuras moleculares, su función bioquímica, conducta biológica y algo muy importante, su influencia en las enfermedades y la salud (Rivas, 2015). Desde el año 2010 se cuenta con diversas bases de datos que crecen día a día con nueva información que, por ejemplo, pueden ayudarnos a determinar cómo se modifica la expresión genética después de una intervención nutricional, por lo que se ha propuesto el uso de la bioinformática para resolver problemas asociados a la nutrición (Wenjiang, 2010).

Así con la bioinformática los nutriólogos pueden tener un acercamiento a las bases genéticas y moleculares de una amplia gama enfermedades crónicas no transmisibles, como la obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, cáncer, por mencionar algunas, esto es de vital importancia con el fin de crear terapias nutricionales con un diseño individualizado que actúen a un nivel molecular, activando

y desactivando genes con el propósito de prevenir, tratar o curar patologías en base al genotipo de cada individuo (García & Martínez, 2013).

### **1.5.1. Comparación de Secuencias**

La comparación de secuencias de DNA es clave para el análisis bioinformático, ayuda a analizar estructural y funcionalmente secuencias determinadas, es clave para encontrar similitudes dentro de la base de datos y el alineamiento de secuencias múltiples, con el fin de extrapolar los datos obtenidos de otros organismos que tengan una alta similitud genómica hacia las proteínas de interés (Escobar *et al.*, 2011).

En este caso se utilizó BLASTn (Nucleotide BLAST), el cual compara una o más secuencias de nucleótidos con una secuencia base, la cual se toma de la base de datos de RefSeqGene y sirve para determinar las relaciones evolutivas entre diversos organismos. Y de los resultados obtenidos se utilizaron las siguientes clasificaciones para interpretar la información; la descripción del gen, cantidad de nucleótidos, Query Cover: el cual indica el porcentaje de la longitud de la secuencia consultada, incluida en las secuencias de comparación. Valor de E: indica el número de alineación de secuencias predichas por casualidad con la mejor puntuación o la mejor. Entre más cercano a cero sea este valor, es más confiable. Identidad: entre más alto el porcentaje, hay una mayor similitud entre secuencias y el Acceso: es un identificador dado a la información en las bases de datos del NCBI (Berkeley Library, 2022).

### **1.5.2. Interacción proteica**

Las interacciones proteína-proteína desarrollan un papel vital en diferentes aspectos de la organización estructural y funcional de la célula. Su análisis permite comprender su papel biológico dentro de una red de procesos celulares. Por ejemplo, las interacciones proteína-proteína entre moléculas de señalización, regulan el paso de señales extracelulares al interior de la célula, conocido como transducción de señales y este proceso es una característica fundamental en muchos procesos biológicos y patologías. También pueden interactuar por largos periodos para formar parte de un complejo proteínico, o pueden ser transportadoras de otras proteínas, o interactuar

rápidamente con otra proteína para modificarla. Las interacciones pueden clasificarse en tres tipos: 1) las que suceden entre dominios de una misma cadena polipeptídica, 2) las que suceden entre dominios de diferentes cadenas polipeptídicas en proteínas multiméricas, y 3) las que suceden de manera transiente en complejos formados entre proteínas independientes. Por ende, las interacciones proteína-proteína son de gran importancia en todo el proceso celular y la información sobre esas interacciones aumenta el conocimiento hacia diferentes patologías, ayudando a crear las bases para nuevos tratamientos (De la torre *et al.*, 2003). Por lo que en este proyecto se plantea lo siguiente.

## 2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La obesidad, es un problema de salud que afecta a gran parte de la población mexicana desde la infancia hasta la edad adulta (Davila-Torres *et al.*, 2014), por su vinculación con el desarrollo de diversas enfermedades no transmisibles (ENT) como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, síndrome metabólico, cáncer, entre otras (Kanter, 2021). A pesar de que se han propuesto varias estrategias para reducir los índices de obesidad, estas no han tenido el impacto deseado, por lo que este problema ha ido incrementándose en los últimos años (Shamah-Levy *et al.*, 2019). Lo que es preocupante debido al impacto negativo sobre la salud de las futuras generaciones, lo cual traerá también repercusiones económicas y sociales.

Si bien, la obesidad es un problema multifactorial donde se involucra la carga genética y los factores ambientales (tipo de dieta y actividad física), también es necesario tomar en cuenta a las modificaciones epigenéticas, las cuales se han originado precisamente por la mala selección de alimentos de la población mexicana, las cuales pueden afectar la expresión de genes involucrados, tanto en el mantenimiento del normopeso, como en el desarrollo de la obesidad, característica que puede ser transmitida a las siguientes generaciones.

Diversos estudios muestran el efecto de las modificaciones epigenéticas en genes que codifican para proteínas involucradas en el metabolismo. Sin embargo, debido a la complejidad metodológica, no hay estudios que relacionen a la obesidad con modificaciones epigenéticas que afecten la expresión de proteínas de membrana, siendo que este tipo de proteínas son muy importantes para la buena funcionalidad celular.

Por lo que surge la siguiente pregunta: ¿Cuáles son las proteínas de membrana cuyos genes son candidatos a sufrir modificaciones epigenéticas por metilación dadas por obesidad y cómo dichas modificaciones se encuentran asociadas al desarrollo de las ENT?

### **3. JUSTIFICACIÓN**

La obesidad, problema que persiste en gran parte de nuestra población, es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de diversas patologías, las cuales pueden ser heredadas a través de cambios del epigenoma, y que además, al ser persistentes afectan a las siguientes generaciones. Por otro lado, las proteínas de la membrana celular cumplen una importante función en la fisiología celular. Sin embargo, durante el desarrollo de la obesidad su función puede ser comprometida a través de modificaciones epigenéticas, afectando la fisiología celular, y a pesar de la importancia de la relación obesidad-epigenética-proteínas de membrana, han sido poco estudiadas, debido a las dificultades metodológicas que existen para estudiar a este tipo de proteínas, además de que puede llevar varios años. Por lo que la bioinformática, ofrece una solución alternativa más rápida ya que se basa en el análisis de distintas bases de datos, las cuales se actualizan día a día. Es por ello que se resalta la relevancia del presente estudio, el cual propone analizar mediante técnicas bioinformáticas, las alteraciones que se producen a nivel molecular, por los cambios en la expresión de proteínas afectadas epigenéticamente por la obesidad. La generación de este conocimiento ayudará a identificar marcas epigenéticas relacionadas con la obesidad, lo que abre la posibilidad de realizar algún tipo de intervención nutricional que permita cambiar favorablemente los patrones de metilación genética, lo cual ayude a prevenir la obesidad en la población susceptible.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. General**

Identificar las PMP, susceptibles a regulación epigenética por metilación como resultado de la obesidad, utilizando técnicas bioinformáticas con la finalidad de generar conocimiento que contribuya al tratamiento de esta enfermedad.

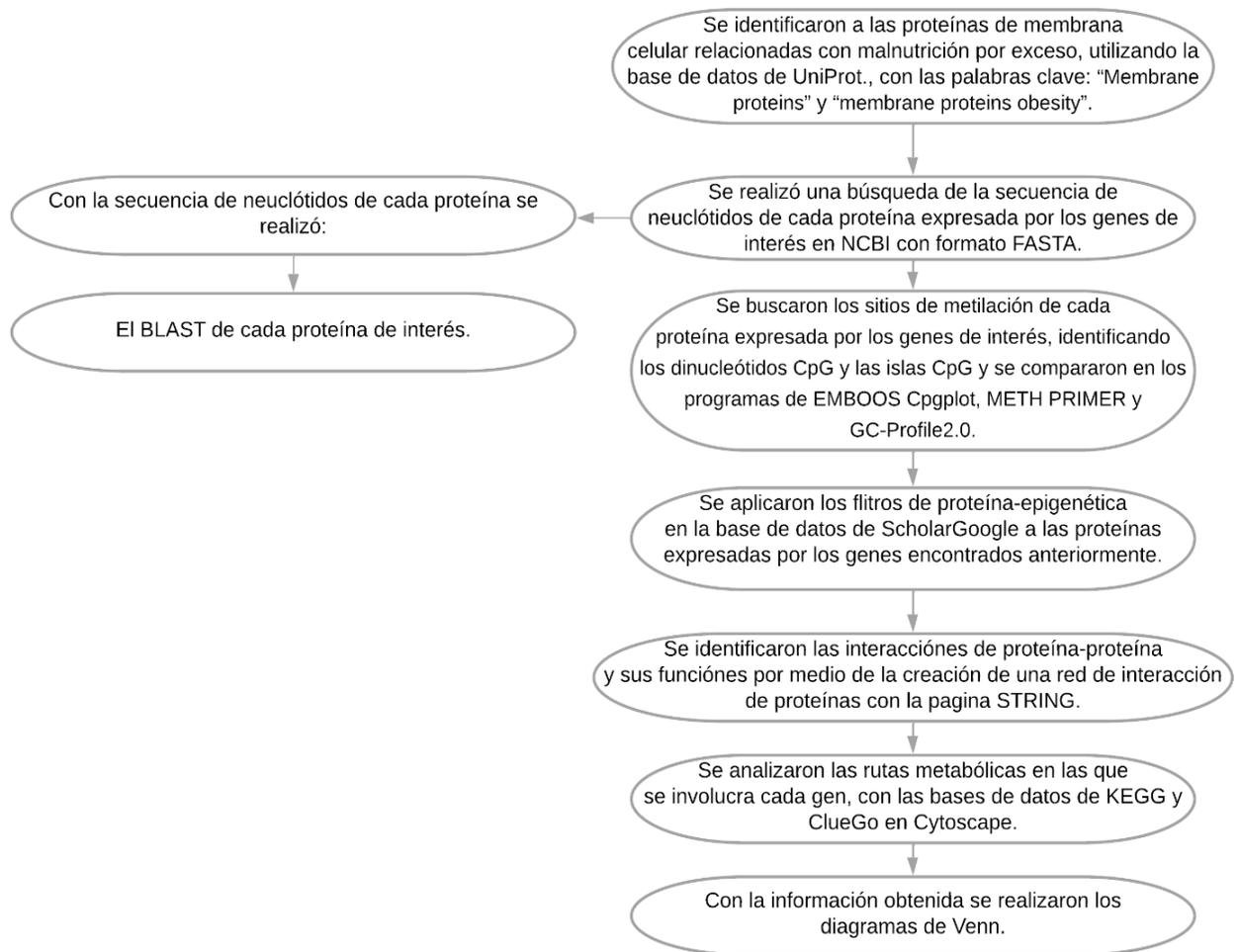
### **4.2. Específicos**

1. Realizar una búsqueda de proteínas de membrana plasmática y sus genes, asociados a la obesidad mediante la base de datos de UNIPROT.
2. Obtener la secuencia nucleotídica de los genes que codifican las proteínas de interés, mediante la base de datos del NCBI (por sus siglas en inglés, National Center for Biotechnology Information).
3. Analizar las regiones con un alto porcentaje de homología entre secuencias locales por medio de la realización de un BLAST (por sus siglas en inglés, Basic Local Alignment Search Tool).
4. Identificar las islas CpG de cada gen con los programas EMBOSS Cpplot, METH PRIMER y GC-Profile2.0.
5. Determinar la posible regulación epigenética de las proteínas de membrana mediante el uso del servidor de SCHOLAR GOOGLE.
6. Analizar las interacciones de las proteínas encontradas con otras proteínas celulares mediante las bases de datos de STRING
7. Analizar las rutas metabólicas en las que se encuentran implicadas las proteínas de interés con las bases de datos de KEGG y ClueGo en Cytoscape.
8. Establecer la relación de las modificaciones epigenéticas sobre las proteínas de membrana y el desarrollo de enfermedades, mediante la elaboración de diagramas de Venn.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1. Esquema metodológico

En el siguiente esquema se muestra el proceso por el cual se realizó la metodología de esta investigación:



**Figura 4. Diagrama metodológico.**

## **5.2. Desarrollo metodológico**

### **5.2.1. Criterios de inclusión y exclusión.**

**5.2.1.1. Criterios de inclusión:** Se incluyeron las proteínas ubicadas en la membrana celular y que tienen una relación directa con la obesidad.

**5.2.1.2. Criterios de exclusión:** Se excluyeron las proteínas que no se encuentren en la membrana celular y aquellas que no tuvieron relación directa con la obesidad.

### **5.2.2. Búsqueda de proteínas de membrana plasmática (PMP)**

Con la finalidad de obtener únicamente a las proteínas asociadas a obesidad, en la base de datos de UniProt (<https://www.uniprot.org/>), se insertó el comando de búsqueda “Membrane proteins”, para identificar la información de proteínas de membrana existentes. Posteriormente, se aplicó el filtro “membrane proteins obesity”, para identificar las proteínas de membrana relacionadas con obesidad y finalmente, debido a que la base de datos utilizada engloba diversas especies, de las proteínas obtenidas se eligieron aquellas cuyos reportes hayan sido hechos exclusivamente en humanos. Se corroboraron las proteínas resultantes, aplicando los criterios de inclusión y de exclusión.

### **5.2.3. Secuencia nucleotídica y análisis de homología**

La secuencia de nucleótidos de los genes que codifican para las proteínas seleccionadas en formato FASTA (por sus siglas en inglés, Fast-All), se realizó una búsqueda en la base de datos NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), con la base Gene. Posteriormente, una vez que se contó con la secuencia nucleotídica de cada gen se realizó un análisis de homología empleando la herramienta Nucleotide BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), y utilizando un índice de similitud  $\geq 99\%$ .

### **5.2.4. Identificación de Islas CpG**

Con la secuencia de nucleótidos de cada gen de interés, se realizó una búsqueda de las islas CpG para identificar las posibles zonas de metilación mediante los programas de EMBOOS Cpgplot ([https://www.ebi.ac.uk/Tools/segstats/emboss\\_cpgplot/](https://www.ebi.ac.uk/Tools/segstats/emboss_cpgplot/)), METH PRIMER (<http://www.urogene.org/cgi-bin/methprimer/methprimer.cgi>) y GC-Profile2.0 (<http://tubic.org/CpG-Profile/public/index.php>).

### **5.2.5. Modificaciones epigenéticas, provocadas por obesidad**

Se analizó la relación de cada una de las proteínas obtenidas enfocada en artículos de investigación biomédica mediante el motor de búsqueda SCHOLAR GOOGLE (<https://scholar.google.es/schhp?hl=es>).

### **5.2.6. Interacción proteica y procesos celulares**

Con la finalidad de analizar los posibles efectos sobre los diferentes procesos celulares debido a los cambios en expresión de las proteínas de interés, se realizó un análisis de las interacciones proteína-proteína, mediante la creación de un proteoma teórico empleando las bases de datos de STRING (<https://string-db.org/>), en conjunto con las páginas UniProtKB, GeneCards y SMART. El análisis de agrupamiento de funcionalidad de los genes que codifican para las proteínas de membrana fue realizado mediante el software ClueGo en Cytoscape, para establecer mediante ontología genética (GO) la funcionalidad biológica, celular y molecular, así como las rutas metabólicas en las que participan mediante los criterios de KEGG, REACTOME, WikiPhatways, utilizando el tipo de diseño preferido y Files Radial Layot. Mientras que el análisis de las diferentes rutas metabólicas en las que intervienen, se realizó con la base de datos KEGG PATHWAY (<https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>). Posteriormente, con esta información se analizaron las posibles afecciones celulares mediante la creación de los diagramas de Venn.

## **6. Resultados y discusión**

### **6.1. Proteínas de membrana plasmática y obesidad**

La búsqueda en la base de datos de UniProt resultó en 1,905,719 proteínas de membrana, que incluyen proteínas de diferentes especies. De las cuales 8,469 son proteínas de membrana humanas. Esto difiere con lo reportado por otros autores. Almén *et al.* (2009), reportaron 6,718 proteínas humanas de membrana. Mientras que Bausch-Fluck *et al.* (2018), en un estudio *in silico*, reportaron 2,886 proteínas de membrana. Por otro lado, Protein Atlas (2022), reporta 3343 genes que codifican para

proteínas de membrana plasmática. Nuestros datos pueden ser diferentes, debido a que la base de datos de UniProt se actualiza constantemente con reportes de otras bases de datos, por lo que algunas proteínas cuentan con entradas duplicadas, como es el caso de la proteasa del sitio 2 del factor de transcripción unido a la membrana (endopeptidasa S2P; MBTPS2), que cuenta con dos entradas distintas.

Del total de proteínas de membrana humanas resultantes, 109 fueron relacionadas con la malnutrición en exceso, 108 exclusivas de obesidad y solo la proteína PPAR $\gamma$  se encontró relacionada con sobrepeso y obesidad. Sin embargo, esta fue un falso positivo, ya que no es una proteína de membrana plasmática y solo se encuentra en el citoplasma y el núcleo celular. El hecho de que no se encontraran proteínas asociadas, puede ser debido a que los estudios sobre proteínas de membrana se centran en la obesidad, y no se encontraron estudios sobre este tema realizados en condiciones de sobrepeso. Solo se encontró que Lee *et al.* (2020), llevaron a cabo un reporte sobre la proteína ORMDL (Sphingolipid Biosynthesis Regulator), exclusivas del retículo endoplasmático, las cuales mostraron diferencias en expresión en personas con sobrepeso y obesidad.

Puesto que nuestros resultados incluían también proteínas de membrana de organelos, se seleccionaron solo aquellas que cumplieran con los criterios de inclusión, dando como resultado final, únicamente 13 proteínas humanas de membrana plasmática relacionadas con la obesidad. Estas proteínas se encuentran implicadas en la formación del AMPc (ADCY3) el cual interviene en diferentes rutas metabólicas, otras proteínas intervienen en metabolismo de lípidos (ADRB3, CD36, FFAR4, GNAS, LIPE), regulación de la saciedad e ingesta de alimentos (CCKAR, GFRAL, LEPR), ingesta de alimentos y movimiento intestinal (CNR1), homeostasis de energía (MC3R, MC4R) y movimiento celular y ciliogénesis (WDPCP). Siendo de gran importancia para el organismo.

Además, cumplen funciones como receptores (ADRB3, CCKAR, CD36, FFAR4, GFRAL, LEPR, MC3R, MC4R, CNR1), transducción de señales (GNAS), activadores (WDPCP) o enzimáticas (ADCY3, LIPE) y solo algunas de ellas también pueden

encontrarse en el citoplasma, organelos y estructuras celulares (Fig. 5). Si bien estas proteínas se encuentran en la membrana solo 6 de ellas (ADRB3, CCKAR, CNR1, GFRAL, LEPR y WDPCP) son exclusivas de la membrana plasmática, mientras que las 7 proteínas restantes también se localizan en el citoplasma, organelos o estructuras celulares (UNIPROT, 2021).

Tabla 2. Genes y proteínas de membrana involucradas en el desarrollo de obesidad.

Proteínas (Gen)	No. De entrada, UniProt	Banda citogenética	Función biológica de la proteína en el desarrollo o prevención de la obesidad	Referencia
<b>Adenilato ciclasa tipo 3 (ADCY3)</b>	UniProtKB - O60266	<b>2p23.3</b>	<p>Promueve la formación de cAMP a partir de ATP.</p> <p>Forma parte de la modulación de los niveles de insulina y de la adipogénesis en respuesta a una dieta hiperlipídica.</p>	(The Protein Atlas, 2021; Saeed <i>et al.</i> , 2018, Wu <i>et al.</i> , 2016; UNIPROT, 2022).
<b>Receptor adrenérgico beta 3 (ADRB3)</b>	UniProtKB - P13945	<b>8p11.23</b>	Participa en el metabolismo energético, mejorando la lipólisis, en el transporte de ácidos grasos libres en el tejido adiposo blanco y en la termogénesis en el tejido adiposo marrón.	(Kurylowicz <i>et al.</i> , 2015; UNIPROT, 2022).
<b>Receptor de colecistoquinina tipo A (CCKAR)</b>	UniProtKB - P32238	<b>4p15.2</b>	<p>Receptor de colecistoquinina (CCK).</p> <p>CCKAR regula en su mayoría, el efecto de CCK en el tracto gastrointestinal y en la saciedad.</p> <p>Las CCK tienen un efecto neurotransmisor, regulando la saciedad y nocicepción.</p>	(Pangniban <i>et al.</i> , 2021; UNIPROT, 2022).

<p><b>Molécula CD36</b> <b>Glicoproteína plaquetaria 4</b> <b>(receptor de</b> <b>trombospondina)</b></p>	<p>UniProtKB - P16671</p>	<p><b>7q21.11</b></p>	<p>Interviene en la reacción inflamatoria, el metabolismo lipídico, el sentido del gusto y el uso de los lípidos de la dieta en el intestino.</p> <p>Al unirse a los ácidos grasos de cadena larga, simplifica su transporte hacia las células, siendo partícipe en la metabolización de lípidos musculares, de la acumulación de energía en los adipocitos y de la absorción de grasa intestinal.</p> <p>También transporta lípidos en músculo esquelético.</p>	<p>(The Protein Atlas, 2021; Berrichi <i>et al.</i>, 2020; Verpoorten <i>et al.</i>, 2020; UNIPROT, 2022).</p>
<p><b>Receptor de cannabinoides 1</b> <b>(CNR1)</b></p>	<p>UniProtKB - P21554</p>	<p><b>6q15</b></p>	<p>Receptor acoplado a proteína G para cannabinoides endógenos. Regula efectos provocados por cannabinoides, participando, entre otros, en la ingesta de alimentos y en la motilidad gastrointestinal.</p>	<p>(Milewicz <i>et al.</i>, 2011; UNIPROT, 2022).</p>
<p><b>Receptor 4 de ácidos grasos</b> <b>libres</b> <b>(FFAR4)</b>  <b>También conocido como</b>  <b>Receptor acoplado a</b> <b>proteínas G120 (GPR12)</b></p>	<p>UniProtKB - Q5NUL3</p>	<p><b>10q23.33</b></p>	<p>El receptor de membrana acoplado a proteína G para ácidos grasos de cadena larga (LCFA) cumple un papel importante en la adipogénesis.</p>	<p>(Berrichi <i>et al.</i>, 2020; Hilgendorf <i>et al.</i>, 2019; UNIPROT, 2022).</p>
<p><b>Receptor alfa de la familia</b> <b>GDNF</b> <b>(GFRAL)</b></p>	<p>UniProtKB - Q6UXV0</p>	<p><b>6P12.1</b></p>	<p>Receptor restringido ubicado en el tronco del encéfalo para GDF15, ayuda en la regulación de la ingesta de alimentos, el metabolismo</p>	<p>(Yang <i>et al.</i>, 2017; UNIPROT, 2022).</p>

---

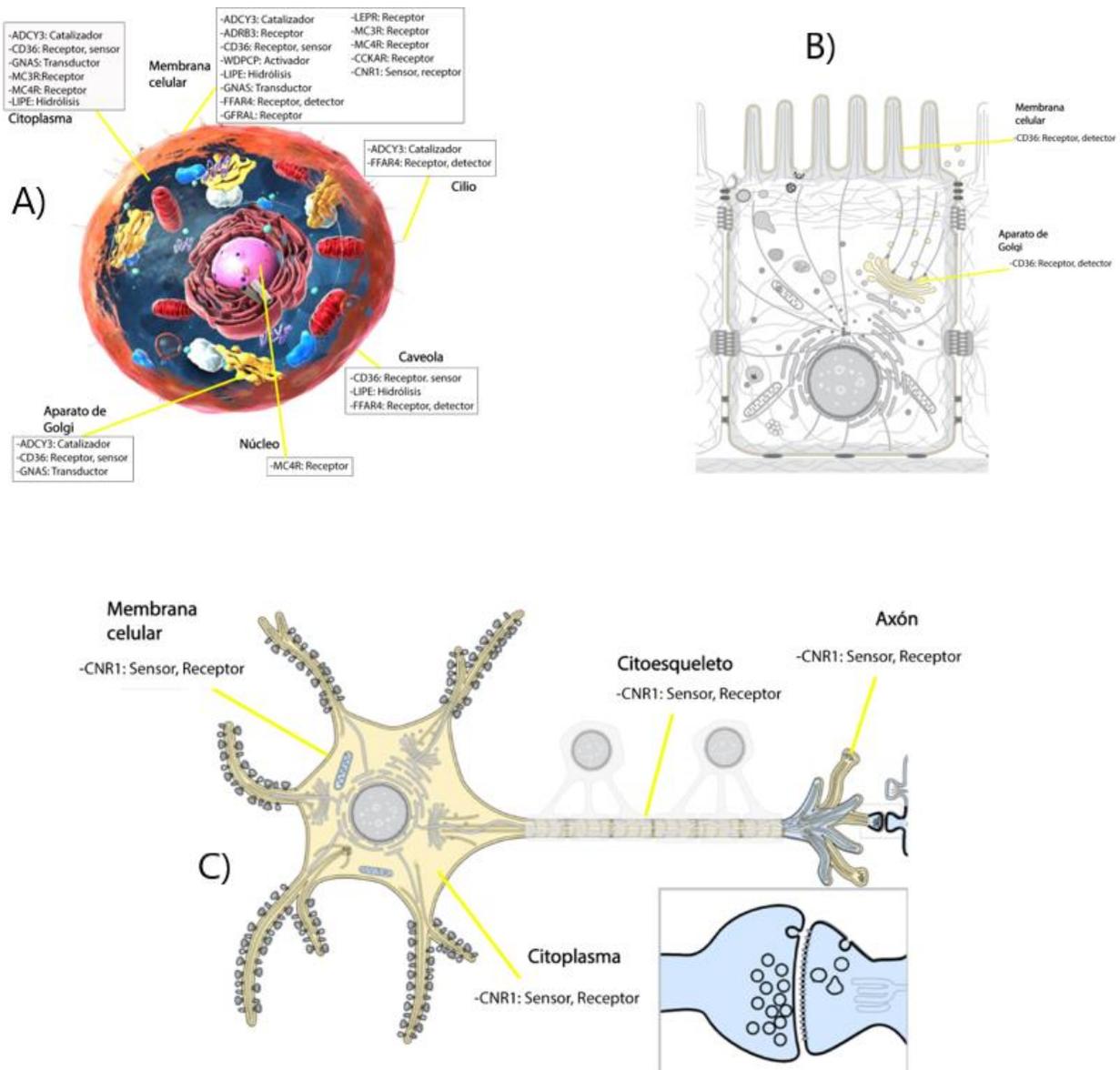
			energético y el peso corporal ligado al estrés metabólico.	
<b>Proteína de unión a nucleótidos de guanina subunidad G (s) isoformas alfa cortas (GNAS)</b>	UniProtKB - P63092	<b>20q13.32</b>	La proteína G ( $G_{s\alpha}$ ) regula la lipólisis en el tejido adiposo blanco y marrón.  También participa en el metabolismo de la glucosa.	(Haldeman <i>et al.</i> , 2017; Li <i>et al.</i> , 2015; Brewer <i>et al.</i> , 2021; UNIPROT, 2022).
<b>subunidad alfa de la proteína G estimuladora (<math>G_{\alpha_s}</math>)</b>				
<b>Receptor de leptina (LEPR)</b>	UniProtKB - P48357	<b>1p31.3</b>	La LEP actúa como regulador de la ingesta de alimentos. En la periferia, incrementa el metabolismo basal, modula la función de las células beta pancreáticas y la secreción de insulina.	(Voigtmann <i>et al.</i> , 2021; UNIPROT, 2022).
<b>Lipasa sensible a hormonas (LIPE)</b>	UniProtKB - Q05469	<b>19q13.2</b>	Estimula la hidrólisis de triacilgliceroles (TAG), diacilgliceroles (DAG), monoacilgliceroles (MAG), ésteres de colesterol y ésteres de retinilo.	(UNIPROT, 2022; Xia <i>et al.</i> , 2017).

---

---

<b>Receptor de melanocortina 3 (MC3R)</b>	UniProtKB - P41968	<b>20q13.2</b>	<p>Receptor que se une a MSH (alfa, beta y gamma) y ACTH.</p> <p>Se cree que participa en la homeostasis energética. Modula el metabolismo por medio de acciones centrales y periféricas</p> <p>Interviene en la expresión de patrones anticipatorios de actividad y vigilia en periodos de nutrientes limitados e interviene en la regulación del reloj circadiano en el cerebro.</p>	(Demidowich <i>et al.</i> , 2017; UNIPROT, 2022).
<b>Receptor de melanocortina 4 (MC4R)</b>  banda citogenética	UniProtKB - P32245	<b>18q21.32</b>	Tiene una función principal en la homeostasis de energía, ingesta de alimentos y peso corporal.	(Chami <i>et al.</i> , 2020; UNIPROT, 2022).
<b>Proteína WD repetida, que contiene efecto de polaridad de célula plana (WDPCP)</b>	UniProtKB - O95876	<b>2p15</b>	Obesidad congénita, obesidad severa de inicio temprano.	(PanelApp, 2022).

---



**Figura 5. Citocalización de las proteínas de membrana plasmática**, encontradas en este estudio. Las proteínas se encuentran principalmente en la membrana plasmática, pero también pueden localizarse en el citoplasma, organelos y estructuras celulares (A). Por ejemplo, la proteína CD36, en las células intestinales se localiza en la membrana celular y en el retículo endoplásmico (B), mientras que la proteína CNR1, en las neuronas se localiza tanto en la membrana celular como en el citoplasma, citoesqueleto y el axón (C).

### **6.1.1. Expresión genética en diferentes órganos**

La expresión de los genes de estudio, ha sido reportada en diferentes órganos como lo muestra el servidor Genecards en el 2022, (Tabla 3). Los genes ADCY3, CD36, GNAS, CNR1, LIPE, MCR4 y WDPCP se expresan en todos los órganos del cuerpo humano, mientras que los genes ADRB3, CCKAR, FFAR4, GFRAL, LEPR, y MC3R solo se expresan en ciertos órganos. Es de notar que, si bien existe la formación del RNA, en algunos casos no se sintetiza la proteína lo cual sugiere un mecanismo de control postranscripcional, como es el caso del gen LEPR el cual, si bien se expresa en todos los órganos con excepción del sistema respiratorio, la proteína únicamente se encuentra presente en cerebro, donde actúa regulando la ingesta de alimentos. Caso contrario es el de los genes ADCY3, GNAS y WDPCP, los cuales se expresan tanto como RNA y proteína en todos los órganos, con excepción del ojo en donde solo se encuentra la formación del RNA, pero no se sintetiza la proteína. En el caso de GFRAL, éste sólo se expresa en cerebro, páncreas, órganos reproductores masculinos y tejido conectivo blando, sin embargo, su expresión se restringe al tronco encefálico, donde regula la ingesta de alimentos.

Los organismos pluricelulares están formados por un grupo de tejidos y tipos celulares que desempeñan funciones biológicas específicas. Desde un punto de vista bioquímico, estas funciones específicas son consecuencia de la existencia de proteínas específicas de un tipo celular. La producción de anticuerpos por los linfocitos B, las hormonas hipofisarias en la pituitaria anterior o la síntesis de insulina por células pancreáticas son una muestra de esa especialización. Ahora bien, se sabe que todas las células de un organismo almacenan el mismo material genético y por eso existen mecanismos que permiten la expresión, ordenada y específica, de cada grupo de genes característicos de un tejido o de un tipo celular (Castrillo, 1995). Estos mecanismos son llamados factores de transcripción, los cuáles facilitan la expresión de los genes adecuados en las células del cuerpo correctas y en el momento justo, por ende, los genes en el cuerpo humano no se activan al mismo tiempo, ni en todas las células o tejidos, estos factores de transcripción ejercen un papel clave en la regulación de la transcripción, ya que ayudan a seleccionar qué genes activar en cada célula del

cuerpo (khanacademy, 2018). Los factores de transcripción desarrollan funciones elementales en la mayoría de los procesos biológicos como el desarrollo, el crecimiento y las respuestas a factores ambientales, incluso se cree que tienen una función central en torno a la evolución de las especies (Gómez *et al.*, 2009). En la tabla 3, se observan varios ejemplos de estos factores de transcripción, en los que el contenido de ARN se encuentra en todos los órganos, pero la producción de la proteína se ve limitado, como en los genes ADCY3, GNAS, WDPCP y MC4R en donde la proteína no se produce en el ojo, con el gen CD36 la proteína no se produce en el cerebro, los ojos, tejidos endocrinos, sistema respiratorio, tracto digestivo proximal, hígado, vesícula, páncreas, riñón y vejiga urinaria, en el gen CNR1 la proteína no se genera en el cerebro, ojos, tracto digestivo proximal, páncreas y tejidos musculares, en el gen LIPE la proteína solo se produce en tejidos masculinos, tejido conectivo y blando, médula ósea y tejidos linfoides, evidenciando los factores de transcripción.

Tabla 3. Expresión de los genes seleccionados (RNA y/o proteínas) en diferentes órganos

	ADCY3	ADRB3	CCKAR	CD36	CNR1	FFAR4	GFRAL	GNAS	LEPR	LIPE	MC3R	MC4R	WDPCP
Cerebro	R/P	R/P	R	R	R	R	R/P *	R/P	R/P	R	R/P	R/P	R/P
Ojo	R	R	NE	R	R	R	NE	R	R	R	NE	R	R
Tejidos endócrinos	R/P	NE	R	R	R/P	R	NE	R/P	R	R	NE	R/P	R/P
Sistema respiratorio	R/P	NE	NE	R	R/P	NE	NE	R/P	NE	R	NE	R/P	R/P
Tracto digestivo proximal	R/P	R	NE	R	R	R	NE	R/P	R	R	NE	R/P	R/P
Tracto gastrointestinal	R/P	R	R	R/P	R/P	R	NE	R/P	R	R	NE	R/P	R/P
Hígado y vesícula biliar	R/P	R	R	R	R/P	R	NE	R/P	R	R	NE	<u>R*/P</u>	R/P
Páncreas	R/P	NE	NE	R	R	R	R	R/P	R	R	NE	<u>R*/P</u>	R/P
Riñón y vejiga urinaria	R/P	R	R	R	R/P	R	NE	R/P	R	R	NE	<u>R*/P</u>	R/P
Tejidos masculinos	R/P	R	R	R/P	R/P	R	R	R/P	R	R/P	R	R/P	R/P
Tejidos femeninos	R/P	R	R	R/P	R/P	R/P	NE	R/P	R	R	NE	R/P	R/P
Tejidos musculares	R/P	R	NE	R/P	R	R	NE	R/P	R	R	NE	<u>R*/P</u>	R/P
Tejido conectivo y blando	R/P	R/P	NE	R/P	R/P	R	R	R/P	R	R/P	NE	P	R/P
Piel	R/P	NE	NE	R/P	R/P	R	NE	R/P	R	R	NE	<u>R*/P</u>	R/P
Médula ósea y tejidos linfoides	R/P	R	R	R/P	R/P	R	NE	R/P	R	R/P	NE	<u>R*/P</u>	R/P

R/P = Expresión de RNA y Proteína; R = Expresión de RNA; P = Expresión de Proteína; NE = No hay expresión (Fuente: The Human Protein Atlas; \* [Genecards](#))

## **6.2 Análisis de BLAST**

Los análisis de alineamiento se realizaron solo en genes humanos, los resultados se muestran en la tabla 4, en donde para su análisis solo se toman en cuenta las variantes del gen de referencia (RefSeqGene).

Tabla 4. Análisis de Alineamiento (BLAST) de las secuencias genéticas de las 13 proteínas de membrana plasmática asociadas a obesidad.

Descripción	Longitud mRNA (pb)	QC	E	ID	Acceso
<b>Adenilato ciclasa 3 (ADCY3)</b>					
Variante de transcrito 2, mRNA (RefSeqGene)	4,950	100%	0	100.00%	NM_004036.5
Variante de transcrito 7, mRNA	4,507	88%	0	100.00%	NM_001377132.1
Variante de transcrito 6, mRNA	3,613	71%	0	100.00%	NM_001377131.1
Variante de transcrito 5, mRNA	4,466	88%	0	100.00%	NM_001377130.1
Variante de transcrito 3, mRNA	5,016	100%	0	100.00%	NM_001377128.1
Variante de transcrito 4, mRNA	4,812	97%	0	99.97%	NM_001377129.1
Variante de transcrito 1, mRNA	4,953	100%	0	99.94%	NM_001320613.2
PREDICHA: variante de transcrito X15, mRNA	3,616	71%	0	99.91%	XM_017003192.1
PREDICHA: variante de transcrito X3, mRNA	4,515	89%	0	99.89%	XM_006711925.1
<b>Receptor adrenérgico beta 3 (ADRB3)</b>					
ADRB3 mRNA (RefSeqGene)	2,585	100%	0	100.00%	NM_000025.3
<b>Receptor de colecistoquinina A (CCKAR)</b>					
CCKAR, mRNA (RefSeqGene)	1,747	100%	0	100.00%	NM_000730.3
<b>Molécula CD36 (CD36)</b>					
Variante de transcrito 1, mRNA (RefSeqGene)	4,598	100%	0	100.00%	NM_001001548.3
Variante de transcrito 11, mRNA	4,666	97%	0	100.00%	NM_001371075.1
PREDICHA: variante de transcrito X5, mRNA	4,945	97%	0	100.00%	XM_024447003.1
PREDICHA: variante de transcrito, mRNA	4,878	100%	0	100.00%	XM_005250715.5
PREDICHA: variante de transcrito X2, mRNA	1,895	37%	0	100.00%	XM_024447002.1
Variante de transcrito 3, mRNA	2,108	37%	0	100.00%	NM_000072.3
Variante de transcrito 2, mRNA	2,048	34%	0	100.00%	NM_001001547.3

<b>Variante de transcrito 10, mRNA</b>	2,044	34%	0	100.00%	NM_001371074.1
<b>Variante de transcrito 5, mRNA</b>	1,987	32%	0	100.00%	NM_001127444.2
<b>Variante de transcrito 4, mRNA</b>	1,892	32%	0	100.00%	NM_001127443.2
<b>Variante de transcrito 12, mRNA</b>	4,592	97%	0	99.96%	NM_001371077.1
<b>Variante de transcrito 13, mRNA</b>	1,974	35%	0	99.88%	NM_001371078.1
<b>Receptor cannabinoide 1 (CNR1)</b>					
<b>Variante de transcrito 1, mRNA (RefSeqGene)</b>	6,019	100%	0	100.00%	NM_016083.6
<b>Variante de transcrito 5, mRNA</b>	6,075	100%	0	100.00%	NM_001160259.3
<b>Variante de transcrito 12, mRNA</b>	5,863	91%	0	99.96%	NM_001370547.1
<b>Variante de transcrito 11, mRNA</b>	5,634	91%	0	99.96%	NM_001370546.1
<b>Variante de transcrito 8, mRNA</b>	6,406	100%	0	99.96%	NM_001365872.2
<b>Variante de transcrito 7, mRNA</b>	6,210	100%	0	99.96%	NM_001365870.2
<b>Variante de transcrito 6, mRNA</b>	6,057	100%	0	100.00%	NM_001365869.2
<b>Variante de transcrito 4, mRNA</b>	6,200	100%	0	100.00%	NM_001160258.3
<b>Variante de transcrito 3, mRNA</b>	6,162	100%	0	100.00%	NM_001160226.3
<b>PREDICHA: Variante de transcrito X1, mRNA</b>	5,793	92%	0	99.96%	XM_011535425.2
<b>Variante de transcrito 10, mRNA</b>	5,551	90%	0	100.00%	NM_001370545.1
<b>Variante de transcrito 9, mRNA</b>	5,542	90%	0	99.98%	NM_001365874.3
<b>Variante de transcrito 2, mRNA</b>	5,375	89%	0	100.00%	NM_033181.4
<b>Receptor de ácidos grasos libres 4 (FFAR4)</b>					
<b>Variante de transcrito, mRNA (RefSeqGene)</b>	3,605	100%	0	100.00%	NM_001195755.2
<b>Variante de transcrito 1, mRNA</b>	3,653	100%	0	100.00%	NM_181745.4
<b>PREDICHA: Variante de transcrito X1, mRNA</b>	1,507	20%	0	100.00%	XM_011539746.3
<b>Receptor alfa de la familia GDNF (GFRAL)</b>					
<b>GFRAL, mRNA (RefSeqGene)</b>	1,911	100%	0	100.00%	NM_207410.2

<b>Proteína de unión a nucleótidos de guanina subunidad G(s) (GNAS)</b>					
<b>Variante de transcrito 1, mRNA (RefSeqGene)</b>	1,854	100%	0	100.00%	NM_000516.7
<b>Variante de transcrito 6, mRNA</b>	1,857	100%	0	99.84%	NM_001077488.5
<b>Variante de transcrito 2, mRNA</b>	4,027	77%	0	99.86%	NM_001077490.3
<b>PREDICHA: variante de transcrito X1, mRNA</b>	3,752	77%	0	99.65%	XM_017027812.2
<b>PREDICHA: variante de transcrito X6, mRNA</b>	1,492	76%	0	100.00%	XM_024451873.1
<b>PREDICHA: variante de transcrito X7, mRNA</b>	1,578	76%	0	100.00%	XM_024451874.1
<b>PREDICHA: variante de transcrito X4, mRNA</b>	2,573	76%	0	100.00%	XM_024451872.1
<b>PREDICHA: variante de transcrito X8, mRNA</b>	1,556	75%	0	100.00%	XM_024451875.1
<b>Variante de transcrito 11, mRNA</b>	1,662	75%	0	100.00%	NM_001309861.2
<b>Variante de transcrito 9, mRNA</b>	1,580	75%	0	100.00%	NM_001309840.2
<b>Variante de transcrito 4, mRNA</b>	2,551	76%	0	99.79%	NM_016592.5
<b>Receptor de leptina (LEPR)</b>					
<b>Variante de transcrito 1, mRNA (RefSeqGene)</b>	8,211	100%	0	100.00%	NM_002303.6
<b>Variante de transcrito 3, mRNA</b>	5,142	34%	0	100.00%	NM_001003679.3
<b>Variante de transcrito 2, mRNA</b>	3,079	34%	0	100.00%	NM_001003680.3
<b>Variante de transcrito 4, mRNA</b>	3,069	32%	0	100.00%	NM_001198687.2
<b>Variante de transcrito 6, mRNA</b>	5,138	32%	0	100.00%	NM_001198689.2
<b>Variante de transcrito 5, mRNA</b>	2,935	32%	0	100.00%	NM_001198688.1
<b>Lipasa tipo E, sensible a hormonas (LIPE)</b>					
<b>LIPE, mRNA (RefSeqGene)</b>	3,786	100%	0	100.00%	NM_005357.4
<b>PREDICHA: variante de transcrito X4, mRNA</b>	2,733	70%	0	99.96%	XM_005258940.3
<b>PREDICHA: variante de transcrito X3, mRNA</b>	3,424	70%	0	100.00%	XM_005258938.5
<b>PREDICHA: variante de transcrito X6, mRNA</b>	2,673	70%	0	100.00%	XM_017026810.1
<b>PREDICHA: variante de transcrito X5, mRNA</b>	2,932	70%	0	100.00%	XM_006723218.3
<b>PREDICHA: variante de transcrito X2, mRNA</b>	2,832	70%	0	100.00%	XM_005258939.3

<b>PREDICHA: variante de transcrito X1, mRNA</b>	3,575	94%	0	100.00%	XM_005258937.3
<b>Receptor de melanocortina 3 (MC3R)</b>					
<b>MC3R mRNA (RefSeqGene)</b>	1,048	100%	0	100.00%	NM_019888.3
<b>Receptor de melanocortina 4 (MC4R)</b>					
<b>MC4R mRNA (RefSeqGene)</b>	1,714	100%	0	100.00%	NM_005912.3
<b>Proteína WD repetida, que contiene efecto de polaridad de célula plana (WDPCP)</b>					
<b>Variante de transcrito 2, mRNA (RefSeqGene)</b>	4,894	100%	0	100.00%	NM_015910.7
<b>PREDICHA: variante de transcrito X5, misc_RNA</b>	5,146	100%	0	99.92%	XR_244934.3
<b>Variante de transcrito 4, mRNA</b>	5,146	100%	0	100.00%	NM_001354044.2
<b>Variante de transcrito 6, ncRNA</b>	5,142	100%	0	99.91%	NR_148704.2
<b>Variante de transcrito 1, mRNA</b>	4,351	85%	0	100.00%	NM_001042692.3
<b>Variante de transcrito 3, ncRNA</b>	4,347	85%	0	99.90%	NR_122106.2
<b>Variante de transcrito 7, ncRNA</b>	4,791	97%	0	100.00%	NR_148705.2
<b>PREDICHA: Variante de transcrito X12, misc_RNA</b>	2,873	53%	0	99.81%	XR_001738760.2
<b>PREDICHA: Variante de transcrito X1, mRNA</b>	3,907	75%	0	99.78%	XM_005264348.4
<b>PREDICHA: Variante de transcrito X3, misc_RNA</b>	3,112	53%	0	100.00%	XR_002959303.1
<b>PREDICHA: Variante de transcrito X4, mRNA</b>	5,912	43%	0	100.00%	XM_011532884.3
<b>PREDICHA: Variante de transcrito X6, mRNA</b>	2,454	43%	0	100.00%	XM_011532887.3
<b>PREDICHA: Variante de transcrito X7, mRNA</b>	2,682	41%	0	100.00%	XM_017004253.2
<b>PREDICHA: Variante de transcrito X9, mRNA</b>	2,354	41%	0	100.00%	XM_017004254.2
<b>PREDICHA: Variante de transcrito X8, misc_RNA</b>	2,695	50%	0	100.00%	XR_001738759.2

**PREDICHA** = existe una secuencia que probablemente sea un marco de lectura abierto. **QC** = Query cover, porcentaje de la longitud de la consulta que se incluye en los segmentos alineados. **E** = valor esperado, es la métrica de clasificación predeterminada; un valor cercano a cero indica alineaciones significativas. **Identidad** = porcentaje más alto de identidad para un conjunto de segmentos alineados con la secuencia de comparación. **RefSeqGene** = Secuencia de comparación. **Acceso** = Número de acceso en NCBI. **ncRNA** = RNA no codificante, **misc\_RNA** = RNA misceláneo.

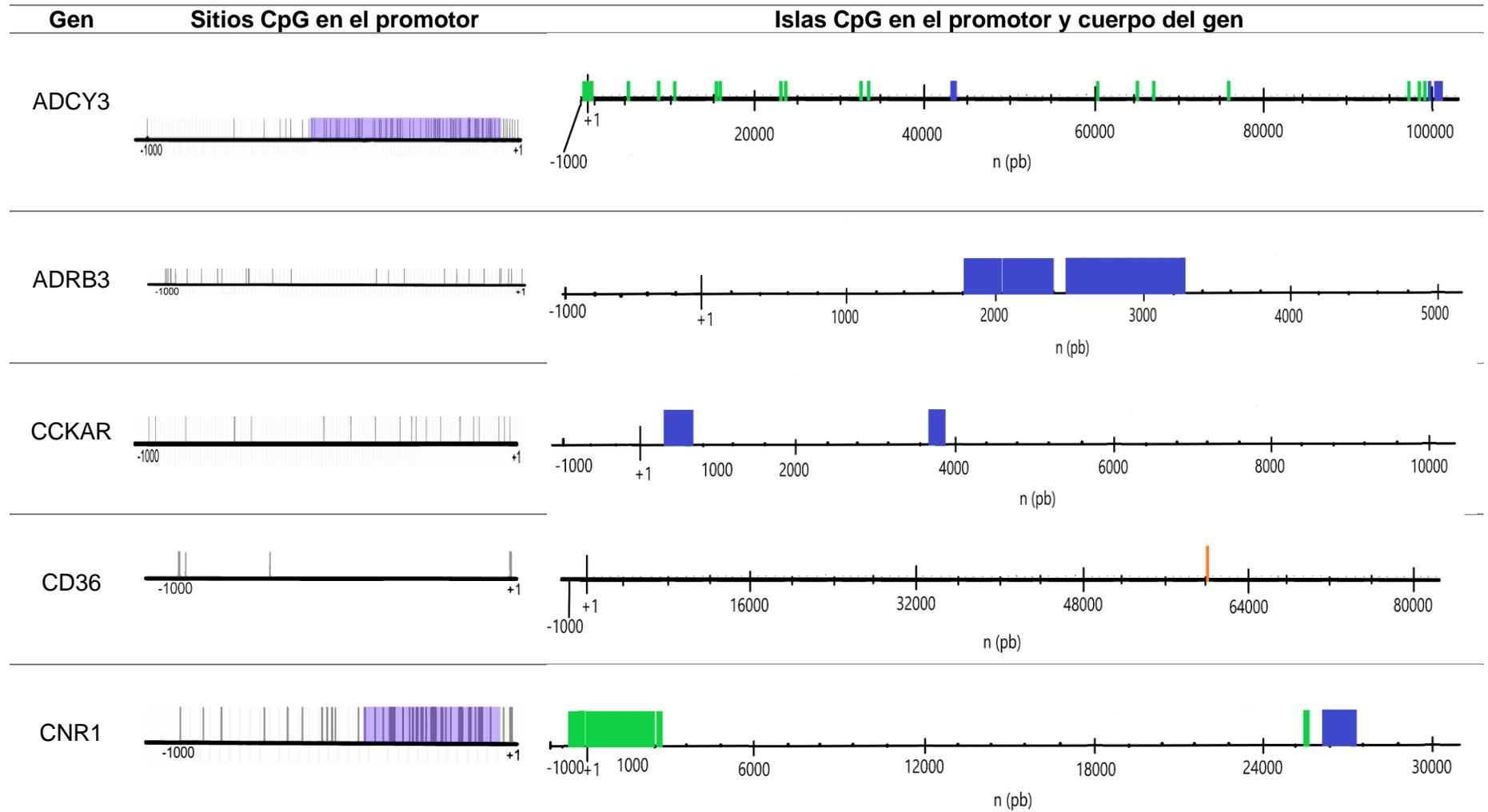
Los resultados mostraron que el gen ADCY3 humano, variante 2, (RefSeqGene NM\_004036.5), que alinearon con 14 de secuencias, de las cuales solo 8 fueron variantes del gen con una cobertura (QC) e identidad (ID) mínima de 71 % y 99.89 %, respectivamente. De estas, la Isoforma 3 (NM\_001377128.1), fue la que presentó la mayor similitud, con el 100 % QC e Ident. Mientras que las isoformas 1 (NM\_001320613.2) y 4 (NM\_001377129.1), mostraron una cobertura de 100 y 97 % y un índice de identidad de 99.94 y 99.97 %, respectivamente. Las otras variantes mostraron un QC menor al 90 %. El gen CD36 humano (RefSeqGene, NM\_001001548.3), tuvo una similitud con 8 variantes, de las cuales la isoforma predicha X1 (XM\_005250715.5), mostró un QC e ID de 100 %, mientras que la isoforma 11 (NM\_001371075.1) y la isoforma predicha X5 (XM\_024447003.1), tuvieron un 97 % de cobertura con un 100 % de identidad y la variante 12 mostró un QC de 97 % y un ID de 99.69 %. El gen CNR1 humano (RefSeqGene, NM\_016083.6) tuvo una similitud con 12 secuencias. Donde las variantes 4 (NM\_001160258.3), 5 (NM\_001160259.3), 6 (NM\_001365869.2) así como la variante 3 (NM\_001160226.3) mostraron un 100 % tanto de QC como ID. Mientras que las variantes 7 (NM\_001365870.2) y 8 (NM\_001365872.2), mostraron un QC de 100 % y una ID de 99.96 %. El gen FFAR humano (RefSeqGene, NM\_001195755.2), únicamente mostró similitud con dos secuencias donde solo la isoforma 1 mostró el 100 % de QC e ID. Por su lado el gen GNAS (NM\_000516.7), tuvo similitud con 10 secuencias de las cuales el 50 % fueron predicciones. Únicamente la variante 6 (NM\_001077488.5) mostró los valores más altos de alineamiento con un QC de 100 % y una ID de 99.84 %, las variantes X4 (XM\_024451872.1), X6 (XM\_024451873.1), X7 (XM\_024451874.1), X8 (XM\_024451875.1), 9 (NM\_001309840.2) y 11 (NM\_001309861.2), tuvieron valores de QC entre 75 a 76 y una ID de 100 %. El gen LEPR 7 humano (RefSeqGene, NM\_002303.6), mostró un alineamiento con 5 secuencias, sin embargo, todas ellas tuvieron un QC muy por debajo del rango de confianza (70 %). El gen LIPE humano (RefSeqGene, NM\_005357.4), mostró una similitud con 6 secuencias todas ellas predichas, siendo la variante X1 (XM\_005258937.3), la más parecida con un QC de 94 % y una ID de 100 %. Por último, el gen WDPCP (NM\_015910.7), mostró 14 secuencias de las cuales 9 son

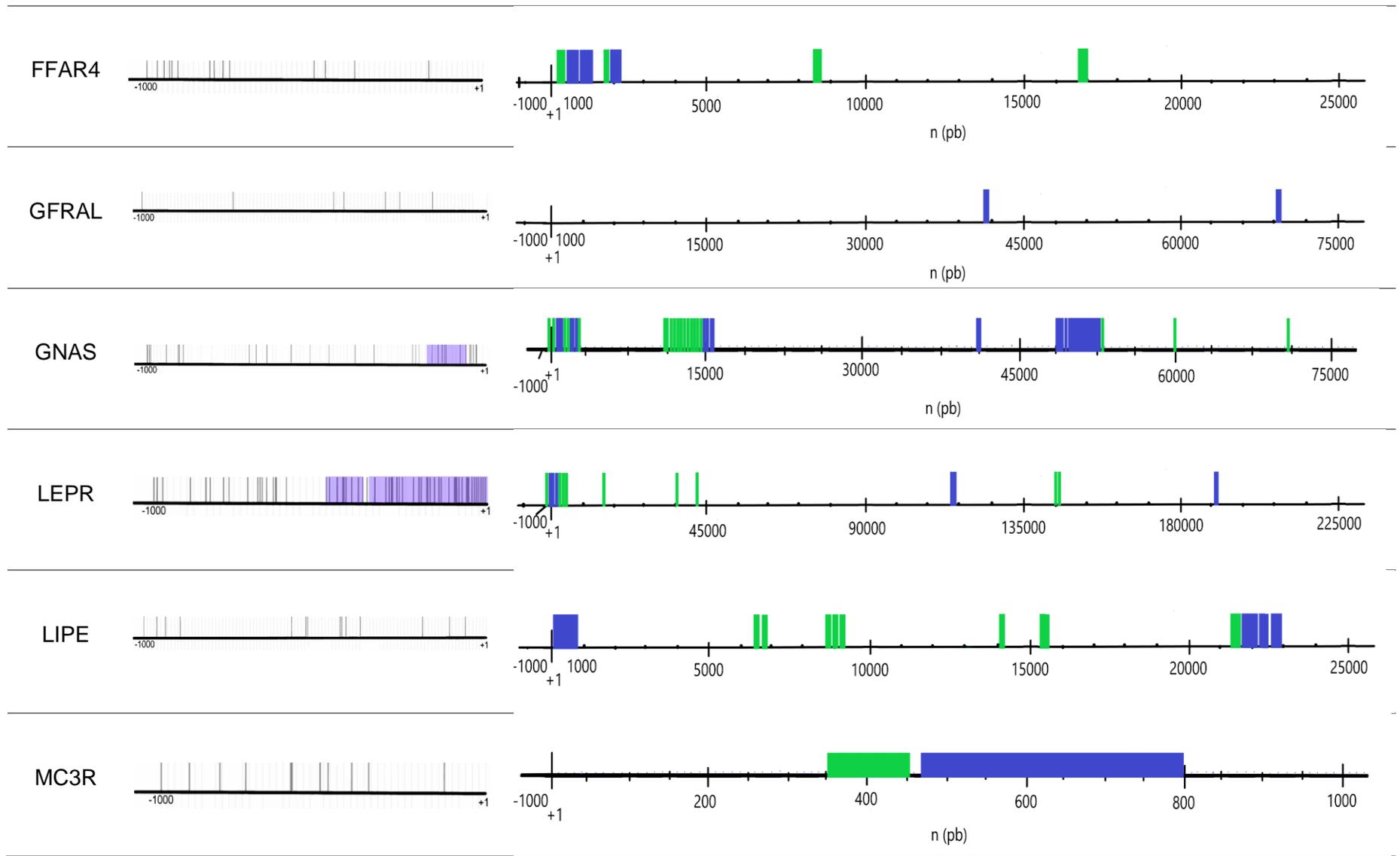
predicciones. Solo la variante 4 (NM\_001354044.2), mostró una alta similitud (100 % de QC e ID), mientras que la variante predicha X5 (XR\_244934.3) y la variante 6 (NR\_148704.2) mostraron un QC de 100 % con una ID de 99.2 y 99.91 %, respectivamente. Sobre los genes ADRB3 (RefSeqGene NM\_000025.3) y CCKAR (RefSeqGene NM\_000730.3), GFRAL (RefSeqGene NM\_207410.2), MC3R (NM\_019888.3), MC4R (NM\_005912.3), estos se alinearon con varias secuencias, sin embargo, estas fueron clonas, construcciones sintéticas por lo que no se tomaron en cuenta. Estos resultados son útiles para poder extrapolar los datos obtenidos hacia las variantes descritas, con el fin de poder hacer uso de esta información en diferentes matrices y, por lo tanto, facilita la posibilidad de llevar a cabo experimentación en cualquiera de estas matrices.

### **6.3. Identificación de sitios CpG e Islas CpG**

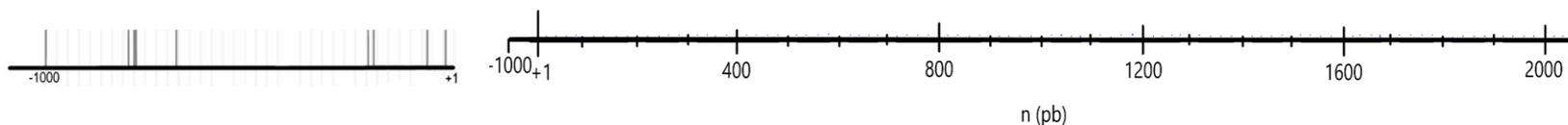
El análisis de los 13 genes estudiados, mostró que todos contienen dinucleótidos CpG en la región promotora y además los genes ADCY3, CNR1, GNAS, LEPR y WDPCP también presentan islas CpG (ICpG) en el promotor (Tabla 5). Por otro lado, el análisis de ICpG, en el cuerpo del gen muestra que estas estructuras se encuentran presentes en todos los genes, con excepción del gen MC4R. Es de notar que existen genes que contienen un gran número de islas, como es el caso de los genes ADCY3, GNAS y WDPCP que contienen 21, 31 y 26 islas, respectivamente. Mientras que, por el contrario, los genes con un bajo número de Islas fueron CD36, con una isla, los genes CCKAR, GFRAL, MC3R con dos islas y el gen ADRB3 con tres islas.

**Tabla 5. Islas CpG Presentes en los genes de interés.**

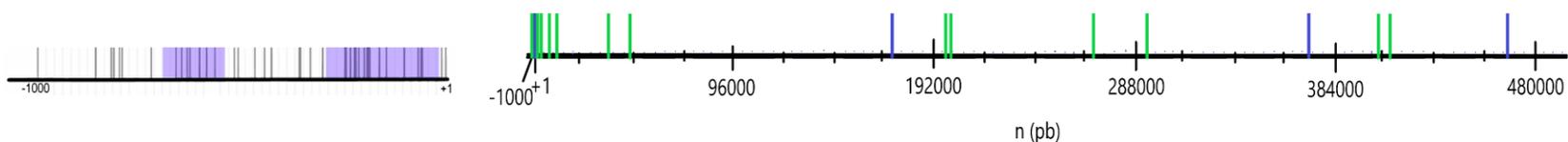




MC4R



WDPCP



En los sitios CpG del promotor se muestran líneas grises indicando el sitio en donde se encuentran agrupaciones de dinucleótidos CpG y en morado se indica el área en donde se encuentran islas CpG en el promotor. En color verde se indican las islas obtenidas por el programa MethPrimer, en azul fuerte las islas que coincidieron con los programas de MethPrimer y EMBOSS CpGplot, y en color naranja se indica la isla encontrada con el programa GC-Profile 2.0. Los números -1000 y +1 indican el área de la ubicación del promotor de cada gen, siendo el +1 el inicio de la transcripción y el acrónimo n (pb) indica el número de pares de bases de cada gen.

Este resultado sugiere que todos los genes analizados son susceptibles a regulación epigenética por cambios en el perfil de metilación sobre DNA. La metilación, es un mecanismo epigenético que ha sido asociada al control negativo de la transcripción (silenciamiento transcripcional). Sin embargo, este control depende del sitio donde se encuentre, así cuando esta se produce sobre los dinucleótidos CpG presentes en la región del promotor o del potenciador, independientemente si se encuentran aislados o agrupados en islas, se produce una correlación negativa con la expresión del gen. Sin embargo, cuando la metilación se produce en el cuerpo del gen el silenciamiento transcripcional solo ocurrirá si la metilación se produce en las ICpG, mientras que si esta ocurre en los dinucleótidos CpG's que se encuentran fuera de las islas, el gen se podrá expresar (Yang *et al.* 2016; Angeloni & Bogdanovic, 2019). Así, el análisis de la localización de los dinucleótidos CpG que se encuentran fuera y dentro las ICpG es importante para entender el desarrollo de diversas enfermedades. Los patrones tempranos de metilación en el ADN de un organismo impactan en el desarrollo del mismo, afectando positiva o negativamente su vida en etapas posteriores. Si bien, los patrones de metilación pueden ser reestablecidos durante el estado embrionario por la maquinaria de metilación *de novo* (DNMT3A y DNMT3B), esto solo ocurre en los dinucleótidos CpG que se encuentran fuera de las ICpG, debido a que las islas impiden físicamente el acceso de las DNMT's que participan en el restablecimiento de la metilación (Borchiellini *et al.*, 2019; Unoki, 2020), siendo una modificación que sí es heredable. Por lo que los patrones de metilación de todos los genes estudiados, con excepción del gen MC4R, podrían ser heredados, e influir en el desarrollo de la obesidad de las futuras generaciones.

#### **6.4. Redes de interacción proteína-proteína (IPP)**

El silenciamiento de un gen, implica la no expresión de la proteína para la cual codifica y no será producida, afectando las redes de interacción proteína-proteína (IPP) ya sea física o funcionalmente, por lo que distintos procesos celulares, ya sean metabólicos o fisiológicos, pueden ser alterados. Las IPP juegan un papel importante en el ambiente celular ya que es a través de este proceso que se da el señalamiento celular, la activación e inhibición de las diferentes rutas metabólicas (Engin *et al.*, 2016). Por

lo cual, para entender su relación con la obesidad y el desarrollo de otras patologías se realizó el análisis de las redes de interacción de las PMP con otras proteínas (Fig. 6) con un valor de máxima confianza (0.9), para eliminar falsos positivos.

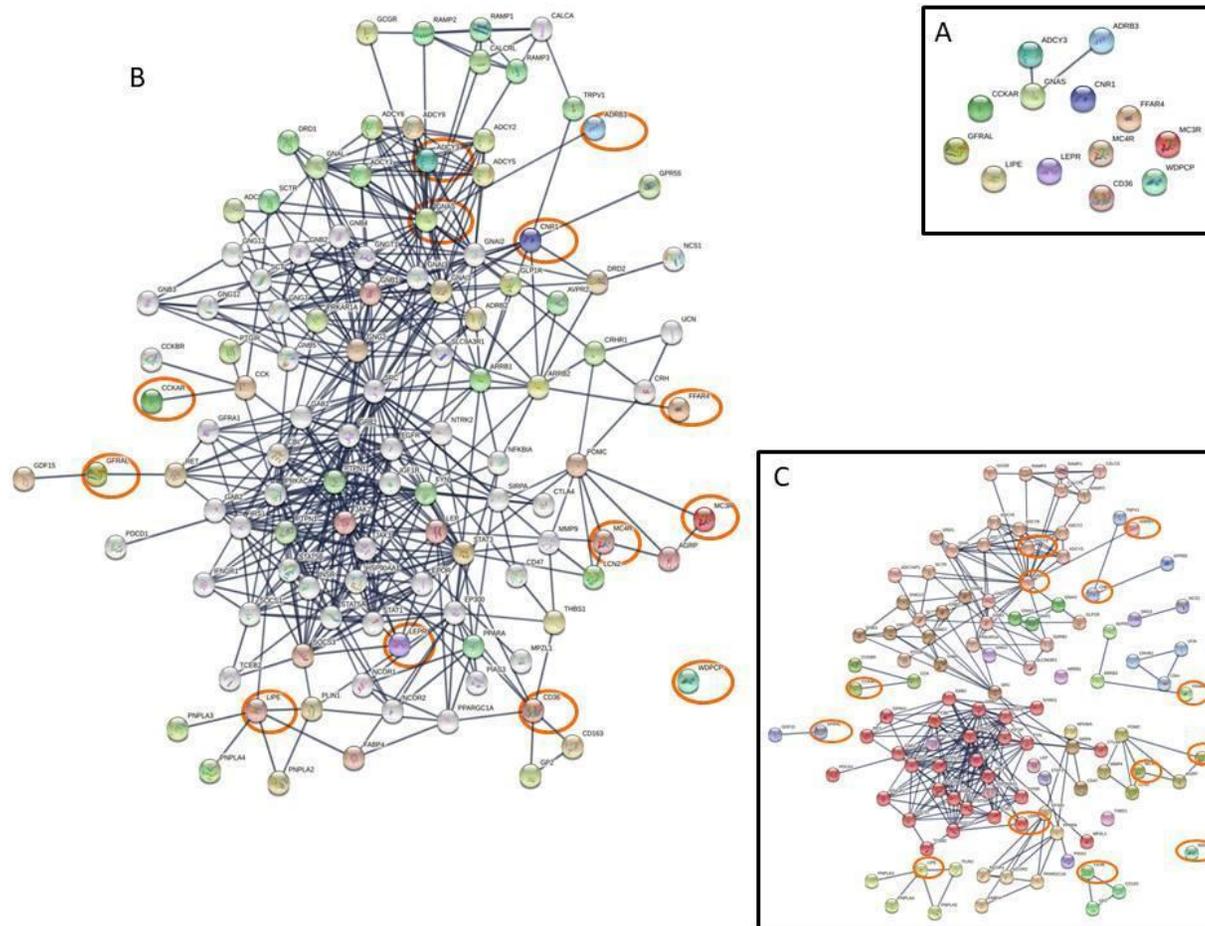
El análisis de IPP tomado únicamente en cuenta a las 13 PMP obtenidas en este estudio (Fig. 6A), reveló que existe una interacción únicamente entre las proteínas ADCY3-GNAS-ADRB3. El análisis global tomando en cuenta 50 interacciones de la primera capa (se unen directamente a la PMP) y 50 interacciones en la segunda capa (se une a los nodos de la primera capa), mostró un interactoma en el que participan 113 nodos (proteínas) con una formación de 484 aristas (interacciones), significativas ( $P < 1.0e-16$ ) (Fig. 6B).

Posteriormente, se clasificaron de acuerdo a las características funcionales que se comparten entre ellas (proteínas homólogas), mediante el algoritmo de Markov Cluster Algorithm (MCL), dando como resultado un total de 15 grupos de proteínas y 7 proteínas no agrupadas (Fig. 6C y Tabla 6).

Y por último, debido a la complejidad en la red del interactoma, se realizó un análisis de IPP en cada una de las 13 PMP obtenidas en este trabajo, para lo cual se tomaron en cuenta las 10 principales interacciones (Fig. 7), para definir su relación con la obesidad.

#### **6.4.1. Red de IPP de ADCY3**

La proteína ADCY3 (Fig. 7 A), forma una red IPP con diversas proteínas entre las que destacan las proteínas ADCY5, involucrada en la señalización insulina-glucosa, ADCY9, las cuales intervienen en la síntesis de AMPc., GNAI2 y GNAS. Estudios de asociación del genoma completo (GWAS), han identificado que la expresión de ADCY5 incrementa el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Sin embargo, un estudio reciente realizado con ratones knockout *Adcy5* (*Adcy5<sup>-/-</sup>*), mostró cambios en el tejido adiposo tales como un incremento de pequeños adipocitos, y una desregulación de la expresión genética, lo que produjo un incremento constante de peso que resultó en obesidad (Dommel *et al.*, 2021).



**Figura 6. Red de Interacciones Proteína-Proteína funcionales y físicas.** Las 13 proteínas de interés (A), las cuales conforman una red con un total de 113 proteínas, entre las cuales se forman 187 interacciones (B), agrupados en 15 clusters y 7 proteínas no agrupadas (C). Análisis realizado en STRING (con interacciones soportadas por datos, puntaje mínimo de interacción de 0.9 y un número de interacciones de no más de 50, en la primera y segunda capa).

**Table 6. Agrupamiento de proteínas**

Grupo	Puntaje	Nodos	Aristas	Nombre de las proteínas
1	0.661	28	133	CBL, CTLA4, EGFR, EPOR, FYN, GAB1, GAB2, GFRA1, GRB2, IFNGR1, IGF1R, INSR, IRS1, JAK1, JAK2, <b>LEPR</b> , MPZL1, NTRK2, PDCD1, PTPN1, PTPN11, RET, SOCS1, SOCS3, STAT1, STAT5A, STAT5B, TCEB2
2	0.86	26	77	ADCY1, ADCY2, <b>ADCY3</b> , ADCY5, ADCY6, ADCY9, ADCYAP1, ADRB2, <b>ADRB3</b> , CALCA, CALCRL, DRD1, GCGR, GLP1R, GNAL, <b>GNAS</b> , GNB1, GNGT1, PRKAR1A, PTGIR, RAMP1, RAMP2, RAMP3, SCT, SCTR, SLC9A3R1
3	0.58	10	21	CD47, GNB2, GNB3, GNB4, GNB5, GNG12, GNG13, GNG7, SIRPA, SRC
4	0.795	7	13	EP300, FABP4, NCOR1, NCOR2, NFKBIA, PPARA, PPARGC1A
5	0.733	6	9	AGRP, LCN2, <b>MC3R</b> , <b>MC4R</b> , MMP9, POMC
6	0.833	5	5	<b>LIPE</b> , PLIN1, PNPLA2, PNPLA3, PNPLA4
7	0.667	3	2	CCK, <b>CCKAR</b> , CCKBR
8	0.667	3	2	ARRB2, AVPR2, <b>FFAR4</b>
9	1.0	3	3	GNAI1, GNAI2, GNAI3
10	1.0	3	3	CD163, <b>CD36</b> , GP2
11	1.0	3	3	CRH, CRHR1, UCN
12	0.667	3	2	<b>CNR1</b> , GPR55, TRPV1
13	1.0	2	1	GDF15, <b>GFRAL</b>
14	1.0	2	1	PIAS3, STAT3
15	1.0	2	1	DRD2, NCS1
16	0	1	0	GNG2
17	0	1	0	ARRB1
18	0	1	0	PRKACA
19	0	1	0	THBS1
20	0	1	0	HSP90AA1
21	0	1	0	LEP
22	0	1	0	<b>WDPCP</b>

En negritas se muestran las PMP encontradas en este estudio. En negritas se muestran las PMP de interés. Puntaje= coeficiente de interacción.

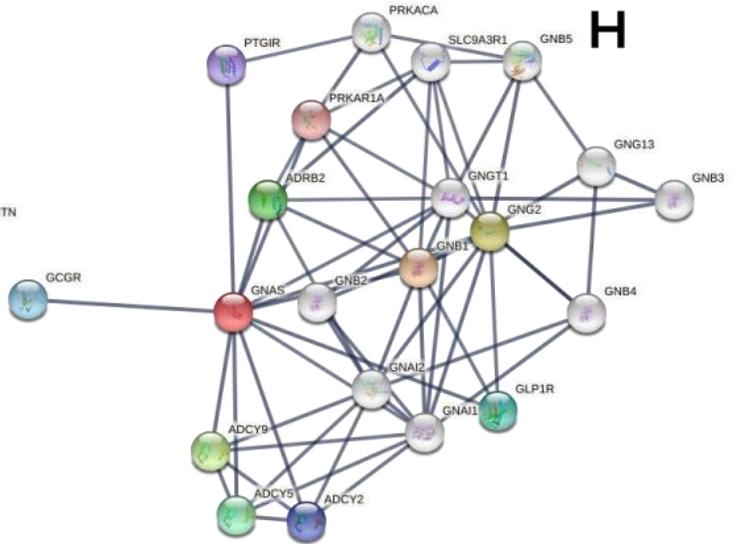
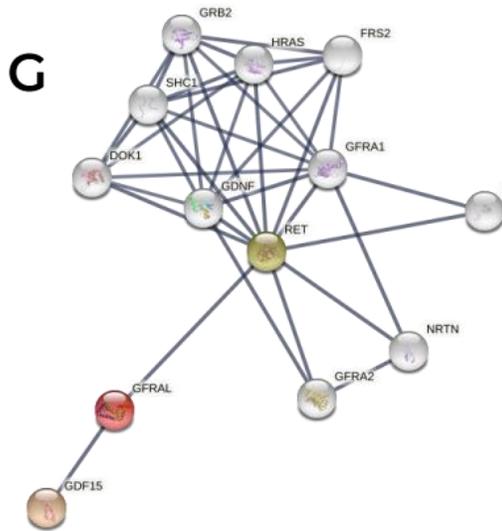
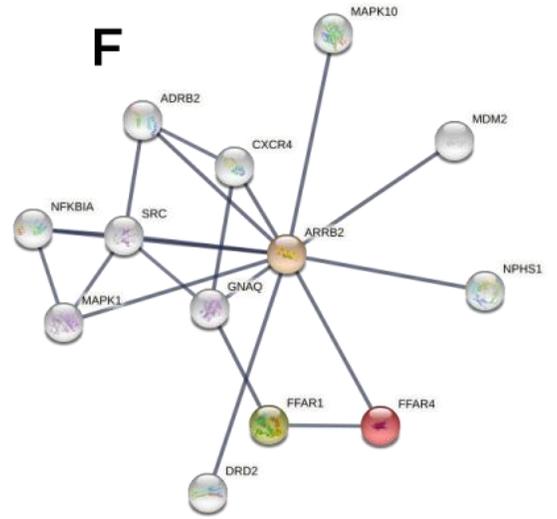
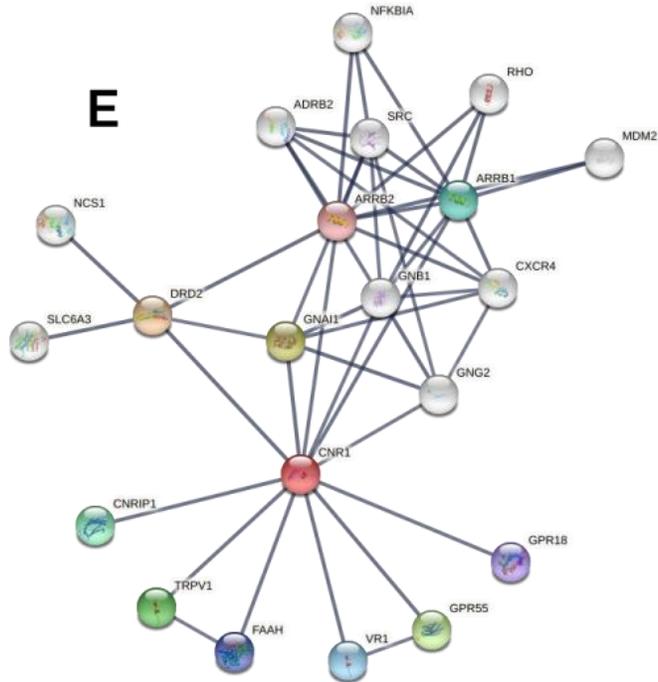
Con lo que respecta a ADCY7, se ha reportado que ratones deficientes en esta proteína desarrollan una débil respuesta inmune (Justice *et al.*, 2020). Además de un incremento en la secreción de insulina, a través de aumentar la expresión de los reguladores de la secreción de insulina *Ins1* e *Ins2* (Alhaidan *et al.*, 2021). Mientras que variantes de ADCY9, se han asociado a bajos niveles de glucosa en ayuno, así como a los procesos de inflamación y, por lo tanto, el desarrollo de obesidad e incremento del IMC (Gholami *et al.*, 2020, Huang *et al.*, 2021). Por otro lado, GNAI2, la cual pertenece a un grupo de proteínas inhibitorias del nucleótido guanidina (GTP) y del adenilato ciclasa (ADCY), esto último en

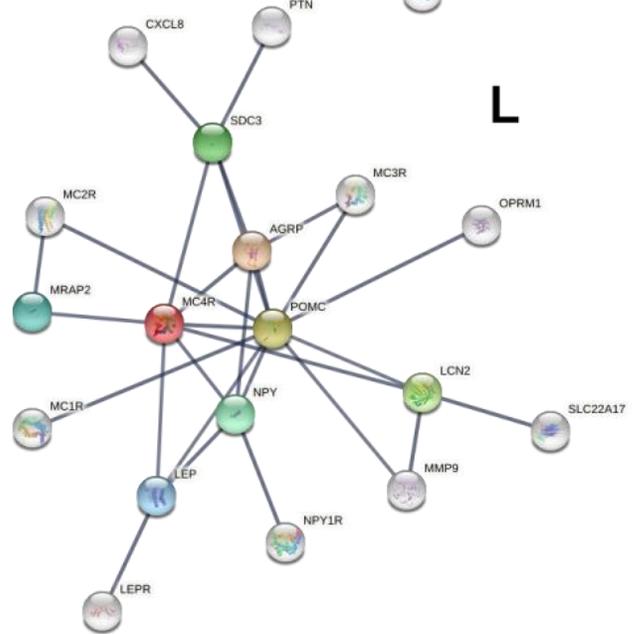
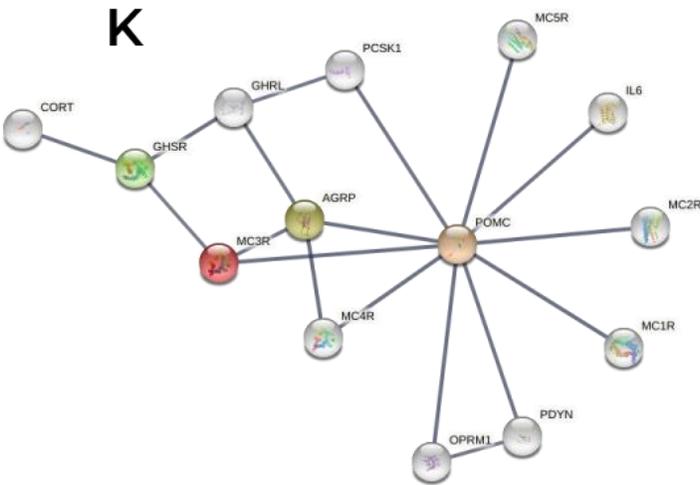
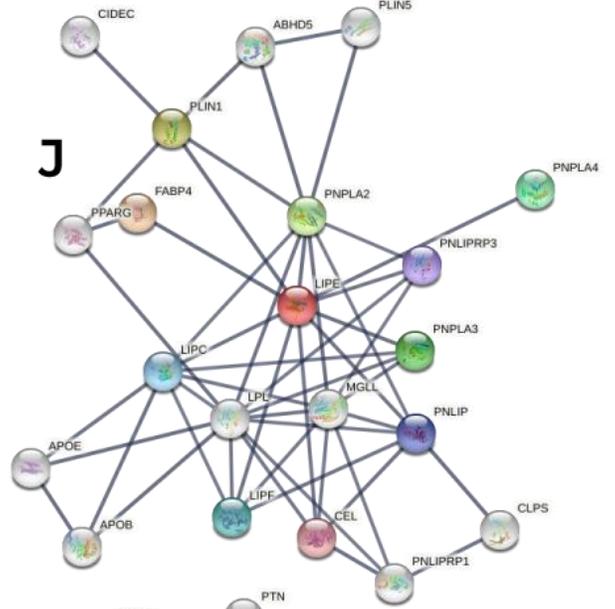
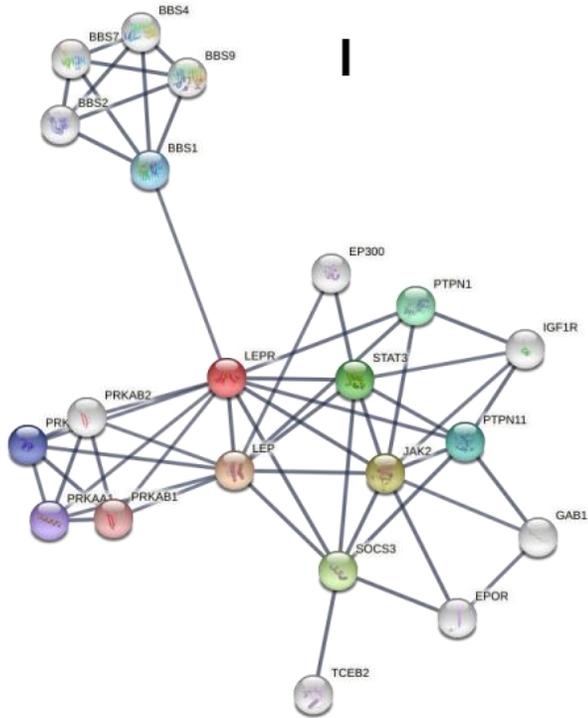
respuesta a estímulos  $\beta$ -adrenérgicos. Y ejerce un papel importante en la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa. La pérdida de la función de GNAI, resulta en una reducción en la adiposidad, resistencia a la ganancia de peso corporal y protección a la resistencia a la insulina (Huang *et al.*, 2008). GNAS, transductor en diversas vías de señalización controladas por las proteínas G, activando a las ADCY y participando en los procesos de lipólisis (STRING, 2021; GeneCards, 2022), por lo que, la pérdida de su función resulta en el desarrollo en la obesidad monogénica severa (Saeed *et al.*, 2018). Por otro lado, ADCY3 juega un papel importante en la homeostasis de energía, a través de la síntesis de cAMP, el cual activa a la proteína RAPGEF3 (EPAC), la cual a su vez activa a las proteínas C/EBP $\beta$ , implicadas en la respuesta inflamatoria y adipogénesis y PPAR $\alpha$ , regulador en el metabolismo de lípidos (Matías, 2017). Un estudio realizado en ratones alimentados con una dieta alta en grasa, a los que se les introdujo un el gen mutado de ADCY3, el cual presentaba una proteína hiperactiva, y por lo cual un incremento los niveles de cAMP, dio como resultado una disminución la masa grasa y peso corporal, además de presentar bajos niveles de insulina en ayunas (Pitman *et al.*, 2014). Por otro lado, un estudio sobre formas monogénicas de obesidad, realizado en población pakistani, reveló que las mutaciones homocigotas y heterocigotas del gen ADCY3 (*ADCY3*<sup>-/-</sup>), producen la pérdida de la función lo cual resulta en un fenotipo de hiperfagia, incremento de peso corporal hasta el grado de desarrollar obesidad severa, mientras que el genotipo haploinsuficientes (*Adcy3*<sup>+/-</sup>), solo presentan un incremento en la adipogénesis y adiposidad, sin presentar hiperfagia, por lo que la obesidad es más factible de controlar (Saedd *et al.*, 2018). Por último, existe evidencia de que la hipermetilación del gen ADCY3 está involucrado en el desarrollo de la obesidad (Wu *et al.*, 2016).

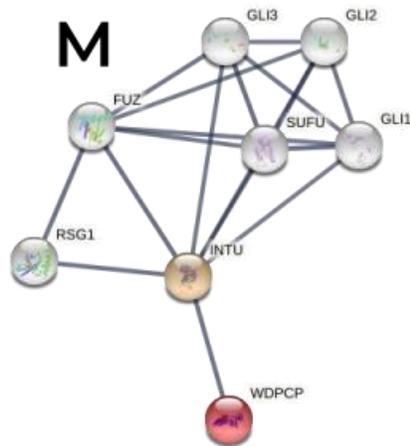
#### **6.4.2. Red de IPP ADRB3**

La proteína ADRB3 (Fig. 7B), interacciona en la primera capa con GNAS, quién por ser un transductor de señales forma redes con diversas proteínas, por lo que se discutirá en su respectivo apartado. Otras dos proteínas de interés que podrían estar implicadas en esta red son: UCP1, que participa en la regulación de la termogénesis adrenérgica inducida por la dieta, cuya función ha sido reportada como determinante para la vigilia, por lo que se ha asociado con riesgo de desarrollar obesidad en niños mexicanos (Aradillas *et al.*, 2017).









**Figura 7. Red de interacción de proteínas.** A) ADCY3, B) ADBR3, C) CCKAR, D) CD36, E) CNR1, F) FFAR4, G) GFRAL, H) GNAS, I) LEPR J) LIPE K) MC3R L) MC4R M) WDPKP. Los nodos de red representan proteínas: Son isoformas de empalme o modificaciones postraduccionales, cada nodo representa todas las proteínas producidas por una sola. Nodos de color: Proteínas consultadas como principales interacciones y corresponden a la primera capa. Nodos blancos: Segunda capa de interacciones (en algunos casos). Pequeños nodos: proteína de estructura 3D desconocida (en algunos casos). Grandes nodos: Estructura 3D conocida o predicha. Los bordes representan las asociaciones proteína-proteína: son asociaciones que están destinadas a ser específicas, es decir, las proteínas contribuyen conjuntamente a una función compartida; esto no significa necesariamente que están físicamente vinculadas entre sí.

También la proteína ADRB2, la cual, un estudio realizado en hombres mostró que la interacción ADRB2-LEPR aumenta el riesgo de desarrollar obesidad (Pereira, Mingroni & Yamada, 2011).

De acuerdo a los resultados del presente estudio, el gen ADRB3, por su contenido en dinucleótidos CpG, en la región promotora, es susceptible a metilación. Por su parte, Guay (2014), reportó que la hipermetilación del promotor del gen del ADRB3, se asocia con altos niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en personas con hipercolesterolemia familiar (HF). Mientras que en ratones transgénicos se demostró que la deficiencia de ADRB3 altera los procesos de lipólisis y el equilibrio energético, provocando predisposición a la acumulación de lípidos y por ende al sobrepeso y obesidad. Así, la hipermetilación del DNA del gen ADRB3 puede explicar el desarrollo de sobrepeso y obesidad y, asimismo, de enfermedades no transmisibles asociadas con la ingesta de grasas trans, el perfil lipídico alterado y el ácido fólico elevado (Lima *et al.*, 2019).

#### **6.4.3. Red de IPP de CCKAR**

En la red de interacción en primer plano de CCKAR (Fig. 7C), destaca la proteína G(q) (GNAQ), la cual actúa como un transductor de señales de FFAR4 para ácidos grasos de cadena larga FFAR4. También interacciona con CCK (colecistoquinina), la cual actúa como modulador endocrino endógeno de la alimentación en personas con normopeso, además de ser clave para el desarrollo de medicamentos enfocados en reducir el peso y los niveles de glucosa (Pathak *et al.*, 2018). En segundo plano se presenta una IPP con CCKBR, la cual está implicada en el desarrollo de la obesidad y resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (Samuelson *et al.*, 1995; Klenke *et al.*, 2010). Si bien, no existen reportes en los que se demuestre un mecanismo de regulación epigenética mediante metilación sobre el gen CCKAR, que se relacionen con el desarrollo de obesidad, se ha reportado que antagonistas de esta proteína, así como proteínas no funcionales inducen al desarrollo de la obesidad (Weatherford *et al.*, 1992; Miller *et al.*, 1995). Por lo que, debido a que existen dos ICpG intragénicas en el gen *CCKAR*, se abre la posibilidad de que este gen pueda ser silenciado, incrementando el desarrollo de la obesidad además de afectar diversas funciones celulares.

#### 6.4.4. Red de IPP CD36

La proteína CD36 (Fig. 7D), interacciona con algunas proteínas miembros de la familia PPAR. PPAR $\alpha$ , regulador de la  $\beta$ -oxidación peroxisomal de ácidos grasos, además de activar los genes ACOX1 (acil-CoA oxidasa 1), P450 (citocromo P450 oxidoreductasa) y PER2 (regulador 2 del periodo circadiano). Se ha observado que la activación de PPAR $\alpha$  activa la expresión de CD36, incrementando la captación del colesterol LDL (Vazquez y Laguna, 2000). Por lo que, si la interacción de ambas proteínas se ve afectada, se induce obesidad y otros trastornos relacionados (Martinelli *et al.*, 2010). Mientras que PPAR $\gamma$ , receptor nuclear de ácidos grasos, regulador de la diferenciación de adipocitos y homeostasis de glucosa. Se ha reportado que polimorfismos de este gen están relacionados al aumento de la susceptibilidad a la obesidad (Mattevi, Zembrzuski, & Hutz, 2007). Asimismo, PPAR $\gamma$ C1A, incrementa la expresión de PPAR $\gamma$  y regula la expresión de varios genes implicados en el metabolismo de glucosa y ácidos grasos, entre ellos PDK4 (piruvato deshidrogenasa quinasa 4), PEPCK (fosfoenolpiruvato carboxiquinasa 2), la cual es clave para la homeostasis de los ácidos grasos y la regulación transcripcional de genes útiles para mantener el equilibrio redox durante el catabolismo oxidativo de los ácidos grasos. Polimorfismos en este gen se han implicado en la obesidad y diabetes tipo 2 (Ridderstråle *et al.*, 2006). Otra proteína que participa en la red es la MED20, quien tiene un papel en la adipogénesis, el desarrollo del tejido adiposo y la obesidad inducida por la dieta (Tang *et al.*, 2021). La proteína THBS1 ha sido usada como un marcador biológico para la obesidad y el síndrome metabólico en mujeres japonesas (Matsuo *et al.*, 2015). IL4 se asocia en niveles elevados en pacientes diabéticos y obesos (Binisor *et al.*, 2016). También se ha identificado que la proteína CD163 se expresa diferencialmente en el tejido adiposo visceral de hombres severamente obesos (Guénard *et al.*, 2014). Y por último la proteína FYN está relacionada a la obesidad infantil y puede ser útil como un biomarcador para el riesgo de obesidad (Huang *et al.*, 2015).

Se ha reportado que, la hipermetilación del promotor del gen CD36 reduce su expresión, resultando en una reducción del tejido adiposo visceral omental abdominal (OVAT), la cual está ligada a un riesgo mayor de comorbilidades relacionadas con la obesidad que la acumulación subcutánea (Vega *et al.*, 2006), esto debido a que CD36 incrementa la

atracción por alimentos lipídicos, al expresarse en las células receptoras del gusto, provocando alteraciones en la conducta alimentaria. En segundo lugar, interviene en el metabolismo de los lípidos, ayudando a absorber ácidos grasos de cadena larga y lipoproteínas oxidadas de baja densidad y, en tercer lugar, el silenciamiento del gen CD36 en OVAT, previene la acumulación lipídica (Keller *et al.*, 2017).

La hipermetilación del gen CD36 generaría una cascada de fallas en relación con la red de interacción de proteínas generando daños en la regulación de saciedad, oxidación de la vía beta peroxisomal de ácidos grasos por parte de PPAR $\alpha$ , falla de la activación transcripcional de esteroides y receptores nucleares, en la regulación de genes mitocondriales y reprogramación metabólica por PPAR $\gamma$ C1 $\alpha$ , inhibición en la transcripción de genes dependientes de ARN Polimerasa II por MED20, una falla en la dentinogénesis por la inhibición de THBS1, desequilibrio en la vía de oxidación beta peroxisomal de ácidos grasos, falla en la regulación para la diferenciación de adipocitos y falla en la homeostasis de la glucosa por PPAR, interrupción en la activación de células B, síntesis de DNA, secreción y expresión de IgE e IgG1 por IL4, daño oxidativo en tejidos e inhibición de la absorción y reciclaje de hierro en el cuerpo por la falla de CD136, una desregulación del crecimiento, alteración en la supervivencia celular, en la adhesión celular, remodelación del citoesqueleto y depresión del sistema inmune por la proteína FYN, no habría adhesión de plaquetas a vasos sanguíneos por GP5 y una alteración de la respuesta inmune de la mucosa del intestino por GP2 (STRING, 2021), por lo que el organismo no tendría un funcionamiento correcto.

#### **6.4.5. Red de IPP CNR1**

La red de IPP de la proteína CNR1 (Fig. 7E), muestra esta proteína se relaciona con las proteínas involucradas en el metabolismo de proteínas (GNAI, ADRB2, ARRB1, ARRB2, MDM2 y NFKBIA), implicadas en la vía metabólica del glucagón y regulación de la secreción de la insulina (GNB1 y GNG2), relacionada con la neuropatía diabética (VR1). Entre las proteínas relacionadas con la obesidad se encuentran la proteína FAAH, que es considerada como un factor de riesgo para la obesidad (Sipe, Waalen, Gerber & Beutler, 2005). La proteína GPR18 tiene un papel en el desarrollo del síndrome metabólico y la

obesidad (Kotańska *et al.*, 2021). Incluso la proteína TRPV1 tiene un vínculo entre los nervios sensoriales, la obesidad y la diabetes, por lo que se ha propuesto el bloqueo de TRPV1 como un giro terapéutico para la prevención de diabetes y el control del peso (Suri & Szallasi, 2008). Por otra parte, la proteína GPR55 y su receptor LPI se encuentran directamente asociados con la obesidad en humanos (Moreno *et al.*, 2012). Por último, la proteína DRD2, la cual desempeña un papel importante en la modulación del peso (obesidad) y estatura (Comings, 1993).

Por otro lado, se ha reportado que la metilación del gen CNR1 se encuentra asociada a la obesidad (Pucci *et al.*, 2019), mientras que la hipometilación del promotor del gen, en una población heterogénea de ratones, ayuda a regular la adicción a la alimentación. Los cambios observados se podrían relacionar con el sustrato biológico subyacente a las modificaciones en la conducta, que eventualmente podrían provocar trastornos relacionados con la alimentación y brindar información importante para la entender los procesos involucrados en los aspectos hedónicos hacia el consumo de alimentos y que promueven la adicción a la alimentación (Mancino *et al.*, 2015). Además, la hipometilación del gen CNR1 podría generar alteraciones como en la inhibición tónica de canales de  $Ca^{2+}$  por CNRIP1, en la regulación de hidrólisis de amidas grasas por FAAH, en la regulación del sistema inmunológico por GPR18, en la detección de estímulos químicos y térmicos nocivos, en la regulación por el dolor inflamatorio y la hiperalgesia por GPR55, TRPV1 y VR1, en la regulación de la señalización del receptor acoplado a Proteínas G por ARRB2 y ARRB1, en la regulación postnatal de los vasos hialoides de la retina por DRD2, en la liberación de GDP y la unión de GTP por GNAI1 (STRING, 2021). Sin embargo, D'Addario *et al.*, 2017; Tao *et al.* (2020), mencionan que la hipometilación de CNR1 se encuentra asociada al desarrollo de esquizofrenia.

#### **6.4.6. Red de IPP FFAR4**

La proteína FFAR4 (FIG. 7F), interacciona con proteínas que participan en el desarrollo, progresión y complicación de la de la diabetes mellitus tipo 2, esto último a través de la vía AGE-RAGE (MAPK1 y MAPK10), resistencia a la insulina (MAPK10 y NFKBIA), secreción de insulina (FFAR1 y GNAQ), esta última participa en el desarrollo de la obesidad y

resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (Klenke *et al.*, 2010). También interacciona con receptores de ácidos grasos libres que participan en la regulación metabólica de la secreción de insulina (FRRA1, GNAQ) y aquellas que participan en el metabolismo de proteínas (ADRB2, ARRB2, FFAR1, MDM2, NFKBIA).

Otras proteínas que podrían estar involucradas en esta red son: GPR84, la cual se ha reportado que, además de modular la quema del exceso de calorías, también es un componente del círculo vicioso entre la adiposidad y la diabetes (Nagasaki *et al.*, 2012). FFAR2, quien tiene el potencial para dirigirse a la diferenciación de células enteroendócrinas y que podría ser empleada en el tratamiento de la obesidad (Brooks *et al.*, 2017). GPR119, cuyos moduladores participan en los parámetros asociados con la diabetes y la obesidad (Overton, Fyfe & Reynet, 2008). La proteína GCG, es capaz de regular la obesidad y mejorar la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad (Peng *et al.*, 2019). Por último, PPARg ofrece un efecto específico en hombres y aumenta la susceptibilidad a la obesidad en esta población (Mattevi, Zembrzuski & Hutz, 2007).

Por otro lado, se ha reportado que la hipermetilación del promotor del gen FFAR4 produce obesidad, resistencia a la insulina y esteatosis hepática en ratones alimentados con una dieta hiperlipídica (Díaz *et al.*, 2020). Así, la represión de la expresión de FFAR4 podría afectar a la red de interacción de proteínas al generar posibles alteraciones como fallas en el metabolismo y homeostasis de glucosa, la regulación de glucosa en sangre y contrarregulador de insulina (STRING, 2021).

#### **6.4.7. Red de IPP GFRAL**

La red de IPP de GFRAL (Fig.7G), involucra proteínas que participan en procesos de termogénesis (GRB2, FRS2, HRAS), señalización de leptina y regulación de la traducción de la insulina (GRB2, HRAS, SHC1), cascada de señalización de la insulina (FRS2). Por otro lado, la sobreexpresión de GDNF en la vía nigroestriatal se asoció con una pérdida de peso en ratones (Manfredsson *et al.*, 2019).

En cuanto a la red de interacción de proteínas, es posible conocer las afectaciones que tendrían con un funcionamiento anormal de la proteína GFRAL, como lo son la alteración

de la cetogénesis por parte de HMGCLL1, el desarrollo de células B, por FCRL2, la alteración en la inhibición de quinasas dependientes de ciclina y la síntesis de proteínas mitocondriales por GADD45GIP1, en la regulación de la ingesta de alimentos, gasto energético y peso corporal por GDF15, fallas en la supervivencia y diferenciación de neuronas dopaminérgicas por GDNF y PSPN, en la regulación del desarrollo y mantenimiento del sistema nervioso central por NRTN, en la supervivencia de neuronas periféricas sensoriales y simpáticas por ARTN, y en la proliferación, migración y diferenciación celular, junto con la navegación neuronal por parte de RET (STRING, 2021), abarcando importantes procesos celulares.

Actualmente no existen datos que relacionen la metilación de la proteína GFRAL con la obesidad.

#### **6.4.8. Red de IPP GNAS**

Esta proteína forma un interactoma (Fig. 7H), en el cual participan proteínas involucradas en síntesis de cAMP (ADCY2, ADCY5, ADCY9), receptores de glucagón (GCGR, GLP1R), Señalización en la ruta metabólica del glucagón (ADCY2, ADCY5, ADCY9, GCGR, GNB1, GNB2, GNB3, GNB4 GNG2, GNG13, PRKACA, PRKAR1A), secreción de insulina (ADCY2, ADCY5, ADCY9, PRKACA, PRKAR1A), termogénesis (ADCY2, ADCY5, ADCY9, PRKACA). Se ha reportado, que la proteína GCGR puede usarse para el desarrollo de agentes farmacéuticos para el tratamiento de la obesidad (Pocai *et al.*, 2009). GLP1R se asocia con el uso farmacéutico para el tratamiento de la obesidad (Killion *et al.*, 2018). ADRB2 se ha asociado con un efecto de interacción ADRB2-LEPR en hombres para el aumento del riesgo de obesidad (Pereira, Mingroni-Netto & Yamada, 2011). La proteína ADCY5 está relacionada con la obesidad y la distribución de grasa (Knigge *et al.*, 2015). ADCY9 además de ser útil para la síntesis de cAMP, es un gen que se asocia con la obesidad y el IMC (Gholami *et al.*, 2020).

Por otro lado, se conoce que los defectos de la hipometilación en el promotor del gen GNAS, en pacientes con pseudohipoparatiroidismo, se atribuyen al desarrollo de una obesidad de inicio temprano que perdura hasta la edad adulta, sobre todo en las mujeres; por lo tanto, se recomiendan intervenciones específicas al momento del diagnóstico de esta patología,

para disminuir la obesidad, junto con las consecuencias metabólicas a largo plazo (Patrick *et al.*, 2018).

Si bien la relación del grado de metilación de GNAS con la obesidad no es claro, los cambios en esta gen pueden tener una alteración en su red de interacción de proteínas como la activación de la adenilil ciclasa y el aumento de cAMP, junto con la regulación de insulina por parte de GLP1R, fallas en la regulación de epinefrina por ADRB2, en la regulación de las proteínas ciclasas dependientes de cAMP por PRKAR1A, la formación de cAMP y regulación de Ca<sub>2</sub><sup>+</sup> citosólico por parte de ADCY5, ADCY2 y ADCY9, alteración de la regulación de sistemas de señalización transmembrana por parte de GNB1 y GNG2, fallas en la activación de adenilato ciclasa por PTGIR y alteraciones en la regulación de glucagón y producción de glucosa hepática por parte de GCGR, las cuales son funciones necesarias para el correcto funcionamiento celular (STRING, 2021).

#### **6.4.9. Red de IPP LEPR**

En esta red (Fig. 7I), participan proteínas involucradas en la cascada de señalización de los receptores de insulina (IGF1R, JAK2, PTPN1, PTPN11, PRKAA1, PRKAA2, PRKAB1, PRKAB2, SOCS3), lipofagia y termogénesis (PRKAA1, PRKAA2, PRKAB1, PRKAB2), resistencia a la insulina (STAT 3, PTPN11, PRKAA1, PRKAA2, PRKAB1, PRKAB2, SOCS3), vía de señalización del glucagón (EP300, PRKAA1, PRKAA2, PRKAB1, PRKAB2), metabolismo de carnitina (PRKAA1, PRKAA2), vía metabólica de leptina y adiponectina (LEP, LEPR, PRKAB1, PRKAB2) y obesidad (BBS1, BBS2, BBS4, BBS7, BBS, LEP, LEPR). Dentro de estas, la proteína STAT3 actúa con JAK y SOCS3 durante el desarrollo de la obesidad interviniendo con la función adecuada la leptina y la insulina, generando un ciclo que impulsa aún más el aumento de peso (Wunderlich, Hövelmeyer & Wunderlich, 2013). PTPN1 en humanos está ubicado en el cromosoma 20q13, esta región se ha definido como un locus de rasgo cuantitativo asociado con la obesidad y la diabetes tipo 2 (Tsou & Bence, 2012). El nivel de metilación de JAK2 está directamente relacionado con la obesidad, específicamente en el promotor (Tu *et al.*, 2021). SOCS3 tiene fuertes implicaciones con la obesidad ya que su supresión en el cerebro puede funcionar como un tratamiento potencial

para aumentar la resistencia a la leptina en la obesidad (Mori *et al.*, 2004). Una mutación en el gen BBS1 es una causa conocida de Bardet-Biedl syndrome (BBS) (Mykytyn *et al.*, 2002).

Se ha demostrado que la hipermetilación en el promotor de LEPR ejerce un papel importante para la expresión de la leptina durante la diferenciación preadipocitaria y puede relacionarse con la regulación de leptina relacionada con obesidad. Recientemente se demostró que la hipermetilación del promotor de LEPR variaba con la obesidad, en adipocitos de ratones obesos la fracción metilada del promotor de LEPR disminuyó con una dieta hiperlipídica en la etapa inicial; sin embargo, se incrementó después de 12 semanas con la misma dieta, en comparación la muestra de ratones control con una dieta hipolipídica. En adolescentes humanos que padecían obesidad, se tomaron muestras de sangre periférica y se demostró que la metilación del promotor LEPR está negativamente relacionado con el IMC. Estos datos demuestran que el nivel de metilación de LEPR se puede usar como un biomarcador epigenético para el seguimiento de pacientes con obesidad con una dieta hipolipídica (Crujeiras *et al.*, 2015).

Por lo que, la hipermetilación del gen LEPR puede tener consecuencias afectando la red de interacción de proteínas que lo rodea, como lo es en la regulación de respuestas a LEP y factores de crecimiento por STAT3, en la regulación de la desfosforilación de EIF2AK3 / PERK por PTPN11, en la transducción de señales desde la membrana, hasta el núcleo celular por PTPN11, en el crecimiento, desarrollo, diferenciación celular o en la modificación de histonas y en la modulación de la inmunidad innata y adaptativa por JAK2, en la regulación del equilibrio energético y peso corporal, en la activación de múltiples rutas metabólicas, en la regulación del apetito, masa ósea y secreción hormonal hipotálamo-hipofisarias-suprarrenales, aumento en el metabolismo basal, en la regulación de la función reproductiva y de la insulina por LEP, fallos en la regulación de la señalización de citocinas por SOCS3, alteraciones en el metabolismo energético celular por PRKAA1 y PRKAA2, y en la clasificación de proteínas de membrana específicas de cilios primarios por BBS1, incluyendo funciones fuertemente relacionadas con obesidad, (STRING, 2021).

#### **6.4.10. Red de IPP LIPE**

Por la función biológica de LIPE, esta interacciona (Fig. 7J), con proteínas que se encuentran involucradas en el metabolismo y síntesis de lípidos como en el metabolismo de los triglicéridos (ABHD5, APOB, APOE, FABP4, LIPC, LIPF, LPL, MGLL, PLIN5, PNPLA2, PNPLA3, PNPLA4, PNLIP; PPARg), regulación positiva de oxidación de ácidos grasos (PPARg, PLIN5), transporte de lipoproteínas (APOB, PPARg), almacenamiento de lípidos (APOE, PNPLA2), digestión y absorción de ácidos grasos (APOB, CEL, CLPS, LIPF, PNLIP, PNLIPRP1), regulación de lipólisis y adipocitos (ABHD5, FABP4, MGLL, PLIN1, PNPLA2). Entre estas, la proteína FABP4 sérica que está relacionada con la dislipidemia, resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado (Terra *et al.*, 2011). La proteína PLIN1 está regulada epigenéticamente por metilación en el promotor y es clave para incrementar la lipólisis de los adipocitos en estados de resistencia a la insulina (Bialesova *et al.*, 2017). El gen LIPE codifica una enzima clave en la lipólisis de los adipocitos, sin embargo, las alteraciones de la lipólisis se relacionan con la obesidad. En hombres y mujeres, se ha observado que la hipometilación y función del gen LIPE en los adipocitos subcutáneos se asocian con la obesidad (Agha *et al.*, 2015).

Si bien, se encuentra bien documentado que el gen de LIPE, se encuentra metilado, no hay reportes del control epigenético. Sin embargo, alteraciones en éste gen podrían causar fallas en el transporte de lípidos de adipocitos por FABP4, en la regulación del metabolismo energético en adipocitos por PLIN1, alteraciones en la actividad triacilglicerol lipasa por PNPLA4 y PNPLA2, en la catalización de la acilación dependiente de CoA, por parte de PNPLA3, en la catálisis de ésteres de colesterol, fosfolípidos, lisofosfolípidos, di y triacilgliceroles y ésteres de grasa por parte de CEL, en la regulación en la hidrólisis de triacilgliceroles y fosfolípidos en proteínas plasmáticas circulantes por LIPC y LIPF, y fallas en el metabolismo lipídico por parte de PNLIP y PNLIPRP3, importantes funciones relacionadas a los lípidos (STRING, 2021).

#### **6.4.11. Red de IPP MC3R**

La proteína MC3R (Fig. 7K), interacciona en primer plano con GHSR (receptor de la hormona del crecimiento), la cual juega un papel importante en la homeostasis energética y

regulación del peso corporal; AGRP (antagonista de MC3R y MC4R), tiene un control hipotalámico del control del apetito, por lo que es clave en el control de peso y POMC (preproteína, con diferente función biológica dependiendo del sitio de procesamiento, dependiendo del tipo de tejido en donde ocurra), la proteína sintetizada y procesada en la hipófisis está involucrada en mantenimiento del peso normal (Genecards, 2022). En las interacciones en segundo plano destacan las proteínas involucradas en el control del apetito (GHRL, OPRM1), regulación de la localización de lípidos (GHRL, IL6). En general las proteínas involucradas en el desarrollo de la obesidad fueron AGRP, PCSK1, POMC, GHRL y MC4R, las dos últimas involucradas en obesidad mórbida. Se sabe que AGRP se encuentra elevada en hombres obesos y que está relacionada con diversos parámetros de la obesidad (Katsuki *et al.*, 2001). POMC puede generar un defecto genético y generar una alteración caracterizada por obesidad de aparición temprana, insuficiencia suprarrenal y pigmentación pelirroja (Krude *et al.*, 1998). CTSZ participa en la regulación de la función termogénica de los adipocitos marrones (Shen *et al.*, 2020).

Otras proteínas que podrían interactuar en esta red fueron: NPY que es un regulador clave de la conducta alimentaria y de la homeostasis energética, y es propuesto como diana terapéutica para desarrollar tratamientos de trastornos como la obesidad y la anorexia (Yulyaningsih *et al.*, 2011). MRAP2 establece una relación en el desarrollo de obesidad en peces cebra, roedores y humanos (Liu, Elmquist & Williams, 2013). Y por último ASIP puede participar en la homeostasis energética y en la pigmentación humana (Voisey & Van Daal, 2002).

Se ha reportado que la hipermetilación en el promotor de MC3R, derivado de la sobrealimentación de PUFA, se relaciona con la obesidad o con funciones en el tejido adiposo (Perfilyev *et al.*, 2017). Por lo consiguiente, una alteración en la síntesis de MC3R puede tener como consecuencia una falla en el control de la alimentación y secreción hormonal de gonadotropinas por NPY, alteraciones en la secreción de la hormona del crecimiento por GHSR, en la homeostasis del peso y en la conducta alimentaria por parte de AGRP, en la liberación de cortisol por POMC, en la regulación de la melanogénesis por ASIP, alterando la homeostasis de iones de cobre intracelular por ATP7A, fallas en MT2A para unirse con metales pesados, fallas en la homeostasis energética por MRAP2, en la

regulación de receptores de melanocortina por MRAP y en la producción de péptidos potenciadores de quinina, generando un desequilibrio en el funcionamiento celular (STRING, 2021).

#### **6.4.12. Red de IPP MC4R**

La red de interacción de proteínas con MC4R (Fig. 7L), con otras proteínas y sus alteraciones asociadas con obesidad se encuentran relacionadas con el control del apetito (AGRP, LEP, MC3R, NPY, OPRM1), vía metabólica de leptina y adiponectina (LEP y LEPR), obesidad y obesidad mórbida (AGRP, LEP, LEPR, MC4R, MRSP2, POMC).

POMC puede generar un defecto genético y generar una alteración caracterizada por obesidad de aparición temprana, insuficiencia suprarrenal y pigmentación pelirroja (Krude *et al.*, 1998). AGRP se encuentra elevada en hombres obesos y que está relacionada con diversos parámetros de la obesidad (Katsuki *et al.*, 2001). MRAP2 establece una relación en el desarrollo de obesidad en peces cebra, roedores y humanos (Liu, Elmquist & Williams, 2013).

Otras proteínas que también podrían intervenir en esta red son, TMEM18 que se involucra en la obesidad en adultos y en niños. Además de ser uno de los genes relacionados a la obesidad humana más conservados y que se encuentra en gran parte del cerebro (Almén *et al.*, 2010), se sabe que GNPDA2 está relacionado con un riesgo significativo para el desarrollo de obesidad en niños mexicanos (Mejía *et al.*, 2013). FTO tiene características bioquímicas que se ligan con la obesidad (Zhao *et al.*, 2014). Por su parte SDC3 tiene polimorfismos fuertemente asociados con la obesidad (Ha *et al.*, 2006). NPY es un regulador clave de la conducta alimentaria y de la homeostasis energética, y es propuesto como diana terapéutica para desarrollar tratamientos de trastornos como la obesidad y la anorexia (Yulyaningsih *et al.*, 2011). La LCN2 circulante promueve la obesidad (Ishii *et al.*, 2017).

Por lo tanto, una falla o inhibición en MC4R puede generar fallas, como en la liberación de cortisol por POMC, alteraciones en la apoptosis, inmunidad innata y en el desarrollo renal por parte de LCN2, en la regulación del equilibrio energético y peso corporal, en la activación de múltiples rutas metabólicas, en la regulación del apetito, masa ósea y secreción hormonal

hipotálamo-hipofisarias-suprarrenales, aumento en el metabolismo basal, en la regulación de la función reproductiva y de la insulina por LEP, en la homeostasis del peso y en la conducta alimentaria por AGRP, fallos en la regulación de los receptores de melanocortina, alteraciones en la represión de transcripción celular por parte de TMEM18, en el proceso metabólico de hidratos de carbono por GNPDA2, en la mediación de la desmetilación oxidativa de diferentes especies de ARN, en la regulación de masa grasa y en la homeostasis energética por FTO, fallas en el control de la alimentación y secreción hormonal de gonadotropinas por NPY y en la organización de la forma celular por SDC3 (STRING, 2021).

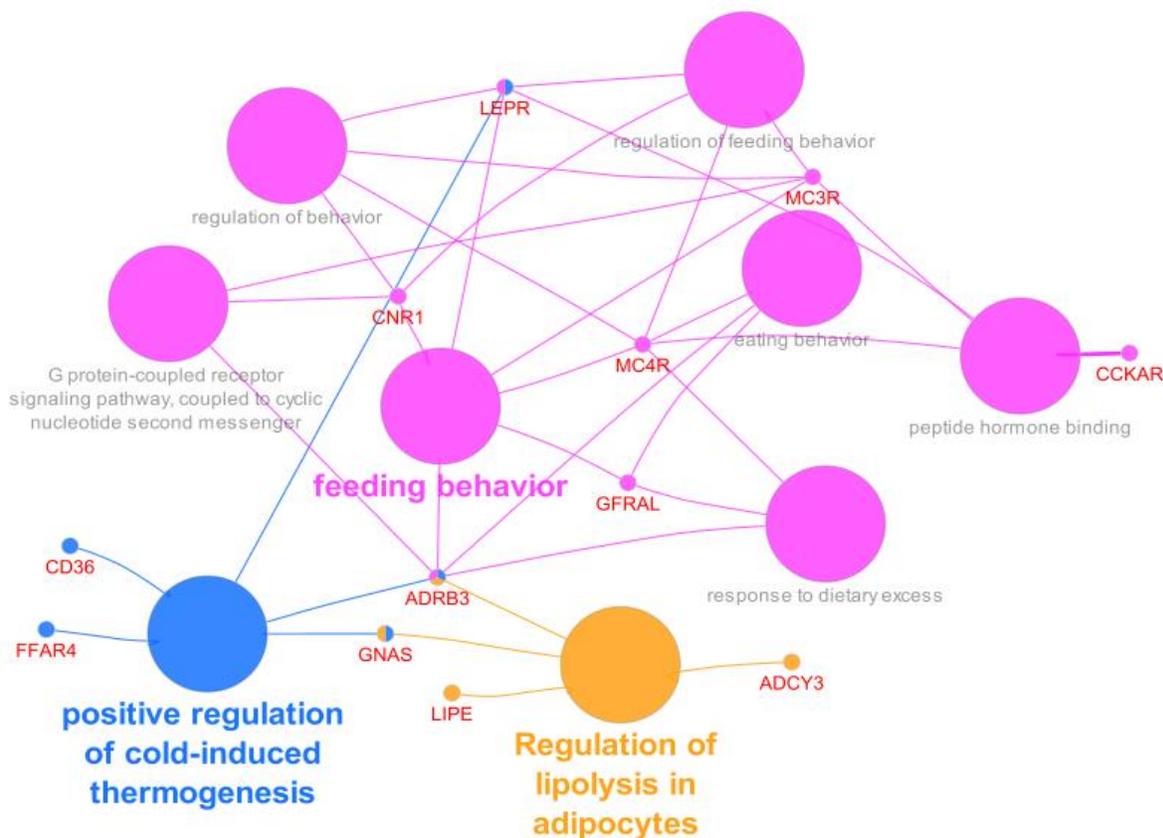
Por otro lado, se ha reportado que la hipermetilación del promotor y la expresión disminuida de MC4R, se asocia a la obesidad infantil (Tang *et al.*, 2017). También, Tabachnik y colaboradores en el 2017, demostraron una posible vía para la obesidad dada por la regulación positiva de Triyodotironina (T3) y la elevación de la acetilación de H3K27 en el promotor MC4R.

#### **6.4.13. Red de IPP WDPCP**

Con lo que respecta a la proteína WDPCP (Fig. 7M), muestra interacción con otras proteínas, sin embargo, ninguna tiene una relación con la obesidad. Aún así, es posible conocer las afectaciones que tendrían con un funcionamiento anormal de la proteína WDPCP, como fallas en la regulación de salida de  $Ca^{2+}$  dependiente de protones de la mitocondria por LETM1, en la organización citoesquelética de diversas células por parte de SEPTIN7 y SEPTIN2, alteraciones en el plegamiento de proteínas tras la hidrólisis de ATP por BBS12, en la migración del centrosoma durante la ciliogénesis temprana por MKS1, en la regulación de Hedgehog (Hh), por TCTN1, en la función de la ciliogénesis y el desarrollo embrionario por parte de INTU, fallas en la fusión de vesículas con membranas y en la exocitosis en células secretoras por CPLANE2 y en la regulación del transporte de proteínas y membranas al cilio por parte de FUZ, afectando funciones celulares incluso no relacionadas con obesidad (STRING, 2021).

## 6.5 Identificación de rutas metabólicas.

El análisis de funcionalidad, en términos de GO y rutas enriquecidas de los genes que codifican para proteínas de membrana asociadas a la obesidad, permitió que todos con excepción de WDPCP, fueran asociados en tres grupos, 1) regulación de la termogénesis inducida por frío, 2) regulación de la lipólisis en adipocitos y 3) comportamiento de la alimentación (Fig. 8). Se puede observar que la proteína ADRB3 interacciona en los tres grupos, mientras que GNAS y LEPR solo interacciona en dos grupos (regulación positiva de la termogénesis y comportamiento alimenticio y regulación positiva de la termogénesis, respectivamente).



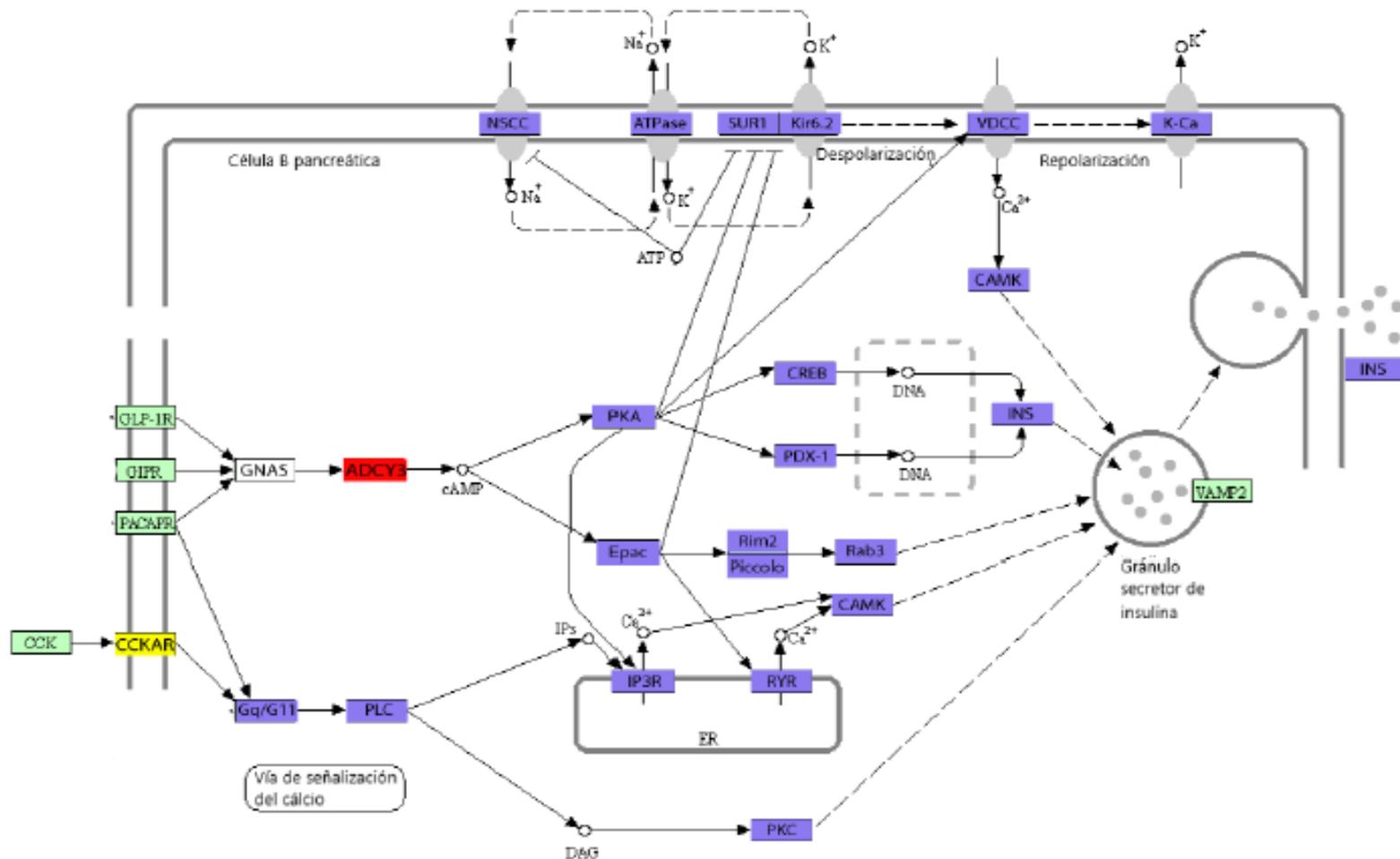
**Figura 8. Redes de enriquecimiento molecular de genes que codifican para proteínas de membrana asociados a la obesidad.** La visualización de la ontología genética, muestra tres grupos principales en donde las proteínas codificadas participan en la regulación funcional de la termogénesis (azul), regulación de la lipólisis (naranja) y comportamiento de la alimentación (rosa).

En el caso del comportamiento alimenticio participan los receptores ADRB3, CCKAR, CNR1, MC3R, MC4R y LEPR se encuentran en la membrana de las células nerviosas. Donde ADRB3, es activado por catecolaminas como epinefrina o norepinefrina para así participar en procesos metabólicos como la termogénesis (León *et al.*, 2019). En el caso de LEP y LEPR, que se expresan en el hipotálamo, regulan el metabolismo energético y la ingesta alimentaria (Park *et al.*, 2006). La anandamida y el 2-araquidonoilglicerol son captados por el receptor CNR1 en el cerebro (Proudnikov *et al.*, 2010). CCKAR, regula la motilidad de la vesícula biliar y del intestino delgado al ser activado por CCK (Wang *et al.*, 2020). Las melanocortinas (MC3R y MC4R; ubicados en el sistema nervioso central), modulan el comportamiento ingestivo y el metabolismo energético (Butler, 2006).

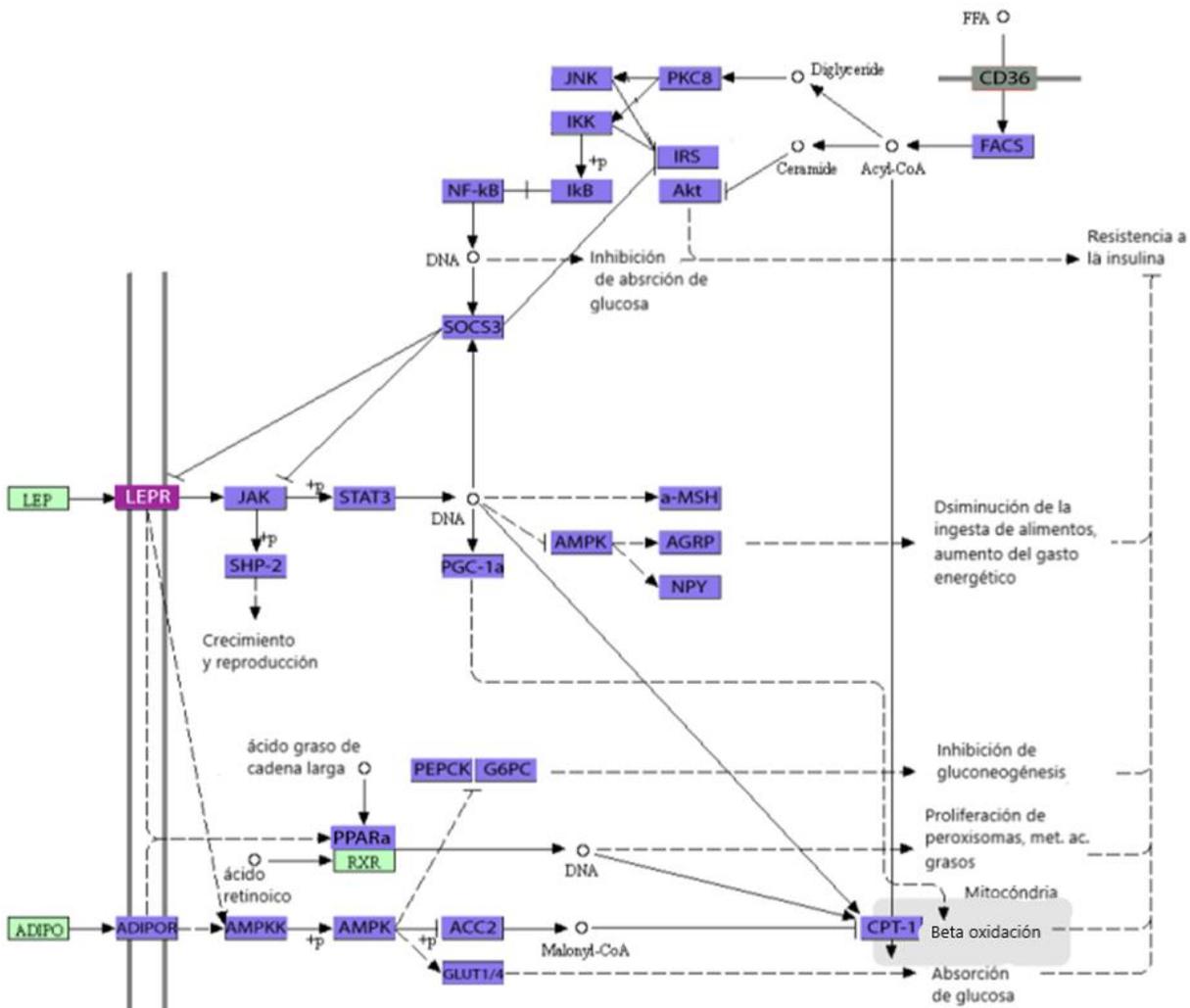
Por su parte, GNAS activa a la proteína ADCY3 (Weinstein *et al.*, 2004), lo que a su vez activa a PKA para que fosforile a CFTR, induciendo la apertura de un canal de Cl<sup>-</sup> y su secreción en la membrana apical de la célula, provocando una despolarización membranal (Godoy, 2013) y liberación de las enzimas pancreáticas (Fig. 9).

Por otro lado, con la ayuda de CD36, los triacilgliceroles (TAG), son absorbidos por los enterocitos y dirigidos al retículo endoplásmico (ER), para nuevamente convertirse en TAG que se usarán para la formación de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Los TAG se mueven desde la vesícula de transporte de prequilomicrones (PCTV), hasta el aparato de Golgi para terminar su formación. Finalmente, el quilomicron maduro es transportado a la membrana basolateral para ser exocitado (Cifarelli & Abumrad, 2018).

LEPR (Fig. 10), es el encargado de que la leptina (LEP) cumpla sus funciones, como regular la ingesta de alimentos y la tasa metabólica, también ejerce efectos anorexígenos modulando los niveles de neuropéptidos como NPY, AGRP y alfa-MSH (KEGG, 2021). Tanto LEPR como CD36 están dentro de los genes asociados con la obesidad y, además, la gran parte de los genes involucrados en la vía de señalización de adipocitoquinas se relacionan con el trastorno alimentario, el cual está fuertemente asociado con obesidad, incluido LEPR, dado que participa en las señales más importantes para la ingesta de alimentos. Además, CD36 al participar en el metabolismo de lípidos y participar en el sentido del gusto destaca su potencial en la patogénesis del trastorno alimentario (Zhao *et al.*, 2013).



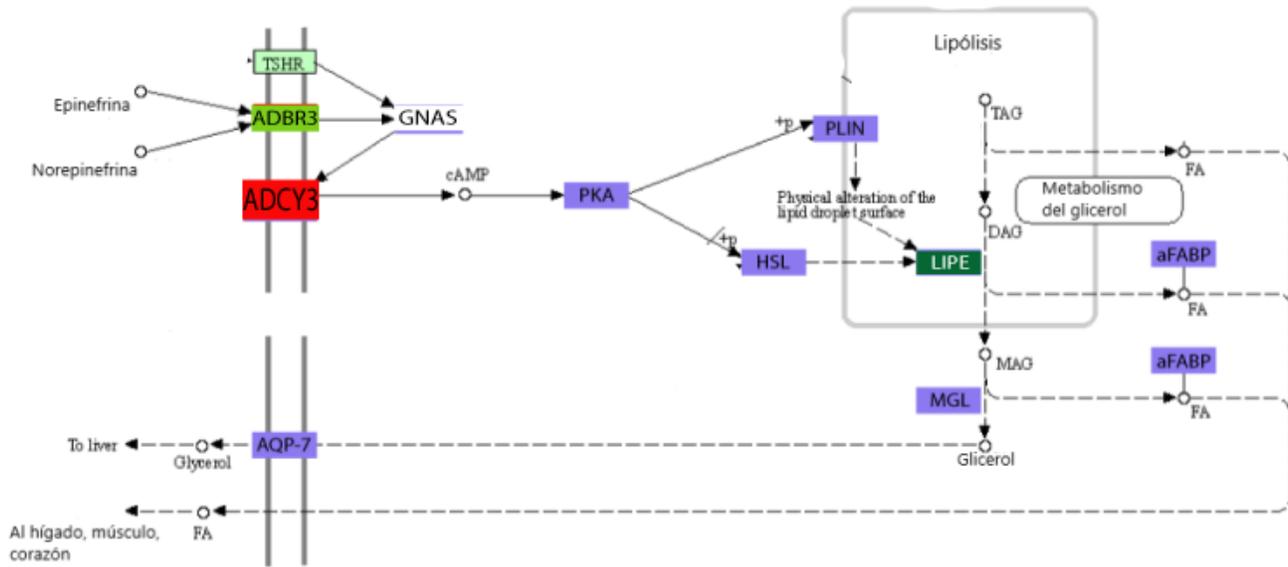
**Figura 9. Células  $\beta$ -pancreáticas.** Las proteínas receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-R), receptor acoplado a la proteína G119 y el receptor hipofisario del polipéptido activador del adenilato ciclasa tipo I (PACAPR), activan a la proteína GNAS iniciando la cascada de para síntesis y secreción de la insulina.



**Figura 10. Ruta metabólica de la Adipocitoquina.** Las proteínas LEPR regula la ingesta de alimento así como diferentes vías metabólicas como  $\beta$ -oxidación, gluconeogénesis mediante la activación de JAK la cual fosforila a las proteínas SHP-2, involucrada en el crecimiento y la reproducción celular y a STAT3, quien modula a los neuropéptidos proopiomelanocortina ( $\alpha$ -MSH), neuropéptido relacionado con agutí (AGRP) y al neuropeptide Y (NPY), la  $\beta$ -oxidación por las proteínas PPAR $\alpha$  coactivador 1 alfa (PGC-1a) y carnitina palmitoiltransferasa 1C (CPT-1).

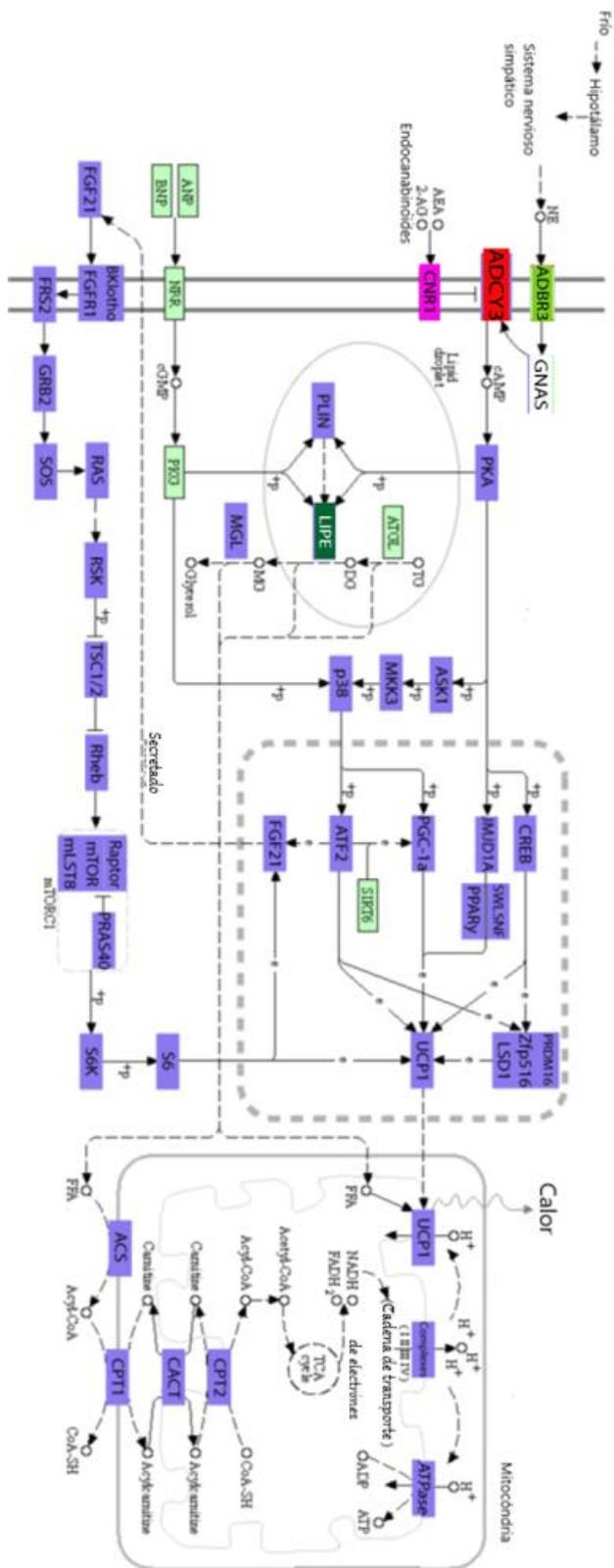
En condiciones de ayuno o el ejercicio, inician la lipólisis en los adipocitos (Fig. 11) por medio de epinefrina o norepinefrina para el uso de la proteína ADRB3, activando a GNAS y por ende a la proteína ADCY3, incrementando al AMPc (León *et al.*, 2019). En la lipólisis, la lipasa sensible a hormonas (LIPE) modula la hidrólisis de TAG, DAG y monoacilgliceroles (MAG) (Jaworski *et al.*, 2007).

Ayuno



**Figura 11: En la lipólisis**, tanto la proteína ADRB3 activada por epinefrina o norepinefrina y el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR), activan a GNAS, quien activa a la proteína ADCY3 para que genere cAMP y la proteína quinasa A (PKA), pueda trabajar con las proteínas perilipina 1 (PLIN) y la lipasa E, tipo sensible a hormonas (HSL), las cuales activan a LIPE, y la proteína de unión a ácidos grasos 4 (aFABP) trabaja con los ácidos grasos que van quedando del metabolismo de los glicerol y los manda hacia el hígado, el músculo y el corazón, mientras que la proteína monoglicérido lipasa (MGL), los manda hacia el hígado.

Cuando el hipotálamo recibe una señal de frío (Fig. 12), se manda la señal al sistema nervioso simpático el cual activa a la proteína ADRB3 por medio de catecolaminas (epinefrina o norepinefrina), produciendo una modificación en el receptor para fosforilar a la proteína G y activar a GNAS, activando así a la proteína ADCY3 e incrementando al AMPc. Los altos niveles de AMPc hacen funcionar a la proteína quinasa A (PKA), para después activar a la lipasa sensible a hormonas (LIPE), por medio de una fosforilación. Los triacilglicerol (TG) se degradan por una ruta llamada triacilglicerol lipasa (ATGL) descomponiéndose en diacilglicéridos (DG), y la lipasa los convierte en monoglicéridos (MG), para después convertirse en ácidos grasos no esterificados (NEFA) y glicerol por el monoglicérido lipasa (MGL). Todos estos ácidos grasos son absorbidos por la mitocondria para su posterior conversión a energía por la termogenina (UCP1), por medio del desacople de la bomba de protones para liberar energía en forma de calor (León *et al.*, 2019).

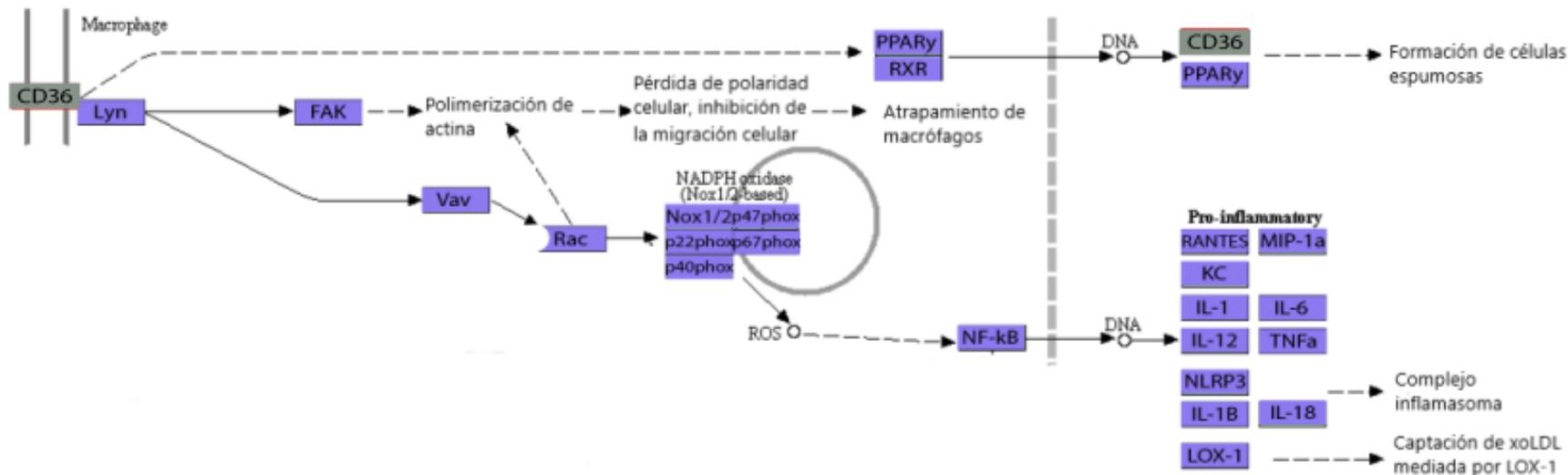


**Figura 12: La termogénesis** es activada cuando la señal de frío proveniente del exterior es captada por el hipotálamo quien la redirige hacia el sistema nervioso simpático, después se manda la señal a la proteína ADRB3 para que active a GNAS y este a su vez a ADCY3 quien sintetiza cAMP y que también puede ser inhibido por la proteína CNR1, cuando los niveles de cAMP suben, la proteína quinasa A (PKA), envía 2 señales; la primera es con las proteínas perilipina 1 (PLIN) y LIPE, que participan en la lipólisis en donde la proteína monoglicérido lipasa (MGL), libera glicerol y los ácidos grasos resultantes de la lipólisis son mandados hacia la mitocondria, a la cadena de transporte de electrones para generar calor con la participación de las proteínas miembro 1 de la familia de cadena larga de acil-CoA sintetasa (ACS), carnitina palmitoiltransferasa 1C (CPT1), portador de soluto familia 25 miembro 29 (CACT), carnitina palmitoiltransferasa 2 (CPT2), Subunidad d del tallo periférico de la ATP sintasa (ATPase), NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 subunidad C2 (Complexes) y la proteína de desacoplamiento 1 (UCP1), la segunda señal envuelve un gran número de proteínas como la proteína quinasa quinasa quinasa 5 activada por mitógeno (ASK1), proteína quinasa quinasa 3 activada por mitógeno (MKK3), proteína quinasa 14 activada por mitógeno (p38), PPARG coactivador 1 alfa (PGC-1a), activación del factor de transcripción 2 (ATF2), factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), klotho beta (BKlotho), receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1), sustrato 2 del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FRS2), proteína unida al receptor del factor de crecimiento 2 (GRB2), SOS Ras/Rac factor de intercambio de nucleótidos de guanina 1 (SOS), Protooncogén HRas, GTPasa (RAS), proteína ribosomal S6 quinasa A6 (RSK), Subunidad 1 del complejo TSC (TSC1/2), Homólogo ras, unión mTORC1 (Rheb), proteína reguladora asociada del complejo MTOR 1 (Raptor), objetivo mecanicista de la rapamicina quinasa (mTOR), Proteína asociada a MTOR, homólogo de LST8 (mLST8), sustrato AKT1 1 (PRAS40), proteína ribosómica S6 quinasa B1 (S6K), proteína ribosómica S6 (S6), lisina desmetilasa 3B (JMJD1A), actuando como 6B (SWLSNF), receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPARy), Proteína 3 de unión al elemento sensible a AMPc (CREB), PR/SET dominio 16 (PRDM16), proteína con dedos de zinc 516 (Zfp516) y lisina desmetilasa 1A (LSD1), para que UCP1 llegue a la mitocondria y participe en la generación de calor.

La proteína CD36 presente en los macrófagos, es capaz de recibir los lípidos provenientes de otras rutas metabólicas para activar a las proteínas receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPARy) y al receptor alfa de retinoide X (RXR), las cuales interactúan con otras proteínas CD36 y PPARy por medio de una molécula de DNA, para formar células espumosas, y a la vez la proteína CD36 inicial activa a la proteína protooncogén LYN, tirosina quinasa de la familia Src (Lyn), la cual se relaciona con dos proteínas más, la primera se identifica como proteína tirosina quinasa 2 (FAK), partícipe de la polimerización de la actina el cual lleva a la pérdida de polaridad celular y la inhibición de la migración celular para ayudar al atrapamiento de los macrófagos, y la segunda proteína

es llamada factor de intercambio de nucleótidos de guanina vav 3 (Vav), que se relaciona con la proteína de la familia Rac pequeña GTPasa 1 (Rac), que sirve como activador de las proteínas cadena beta del citocromo b-245 (Nox1/2), cadena alfa del citocromo b-245 (p22 phox), factor 4 citosólico de neutrófilos (p40Phox), factor 1 citosólico de neutrófilos (p47phox) y factor 2 citosólico de neutrófilos (p67phox), presentes en el lisosoma y que envían peróxido de hidrógeno para activar al factor nuclear kappa B subunidad 1 (NF-kB), encargado de enviar una molécula de DNA para la creación de las proteínas pro inflamatorias llamadas ligando 5 de quimiocina con motivo C-C (RANTES), ligando de quimiocina con motivo C-C 3 como 3 (MIP-1a), ligando 1 de quimiocina con motivo C-X-C (KC), interleucina 1 beta (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interleucina 12A (IL-12) y al factor de necrosis tumoral (TNFa), a las proteínas pertenecientes al complejo inflamasoma como al dominio de pirina de la familia NLR que contiene 3 (NLRP3), interleucina 1 beta (IL-1B), e interleucina 18 (IL-18) y a la proteína que ayuda a la captación de xoLDL mediada por LOX-1, el receptor de lipoproteínas de baja densidad oxidado 1 (LOX-1).

Así, cualquier alteración en los cambios de expresión por cambios en los patrones de metilación de los genes, que codifican a cualquiera de las 12 proteínas de membrana obtenidas en este estudio, afecta las interacciones de otras proteínas involucradas las diversas vías de señalización y desregulando las vías metabólicas implicadas directa o indirectamente al desarrollo de las enfermedades asociadas a la obesidad.



**Figura 13: En la ruta metabólica de los lípidos y arterosclerosis.** La proteína CD36 conduce a la activación del factor intercambiador de nucleótidos guanina, Vav con la participación de la proteína Lyn y activa a la proteína G de bajo peso molecular Rac, siendo esencial para el desarrollo de esta ruta metabólica (Vazquez, 2019).

## 6.6 Diagramas de Venn

La agrupación por medio de diagramas de Venn se muestra la relación de cada gen de interés y su proteína en las funciones relacionadas con la obesidad y las patologías ligadas a esta, donde se muestra las funciones (Fig. 14) que desempeña cada gen de interés, evidenciando que todos tienen más de una función en el proceso fisiológico celular. También se observa la relación de los genes y las ENT ligadas con la obesidad (Fig. 15).

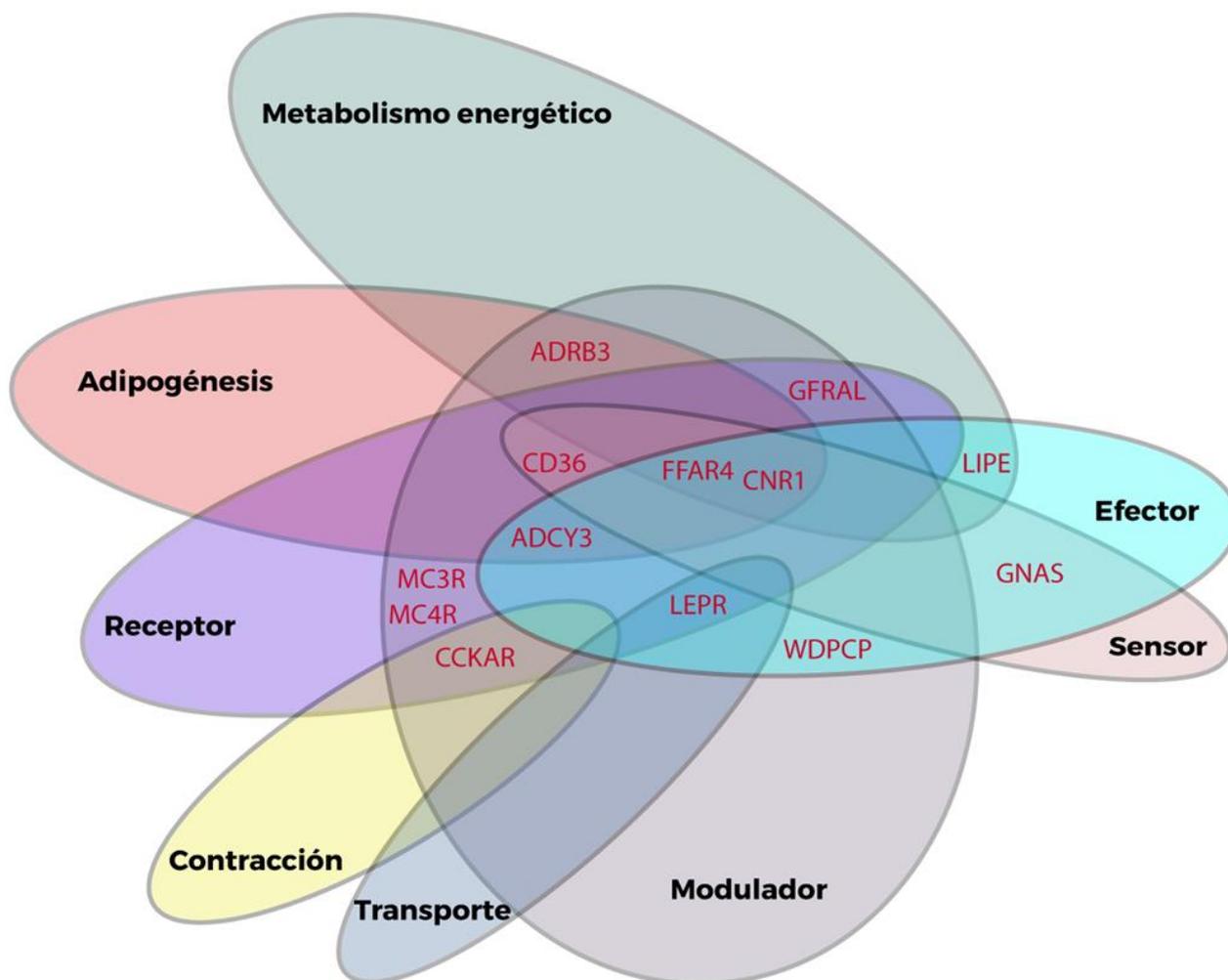


Figura 14: Diagrama de Venn de las funciones fisiológicas de cada gen y su proteína.

En la figura 15, se observa la relación de cada gen de interés con las ENT relacionadas con obesidad, el gen ADRB3 se asoció significativamente con la diabetes mellitus tipo 2, especialmente entre los asiáticos (Ryuk *et al.*, 2017). Estudios muestran que el gen LIPE aumenta la susceptibilidad a la obesidad abdominal y, por lo tanto, a la diabetes tipo II y resistencia a la insulina (Klannemark, 1998). CD36 ha sido identificado como un biomarcador potencial para la diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina (Puchalowicz *et al.*, 2020), además la regulación de la expresión de este gen también se ha asociado con el desarrollo de hipertensión y enfermedades cardiovasculares (Alexander *et al.*, 2009). El síndrome de Bardet-Biedl es un trastorno autosómico recesivo de naturaleza multisistémica provocado por el gen WDPCP, entre sus características se encuentran el desarrollo de obesidad, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares e hipertensión (Khan *et al.*, 2016). De Victoria Muñoz en el 2015, demostró la importancia del gen FFAR4 en el desarrollo de la obesidad, el metabolismo glucídico y resistencia a la insulina. Por otra parte, se realizó un estudio en el que se observó que en ratones con deficiencia de GFRAL al ser expuestos a una dieta alta en grasas se generó un aumento en la adiposidad y resistencia a la insulina (Wang *et al.*, 2021).

Observándose que la obesidad es una patología que afecta de forma general al organismo y que contribuye al desarrollo de otras enfermedades no transmisibles, como las nombradas en la figura 15.

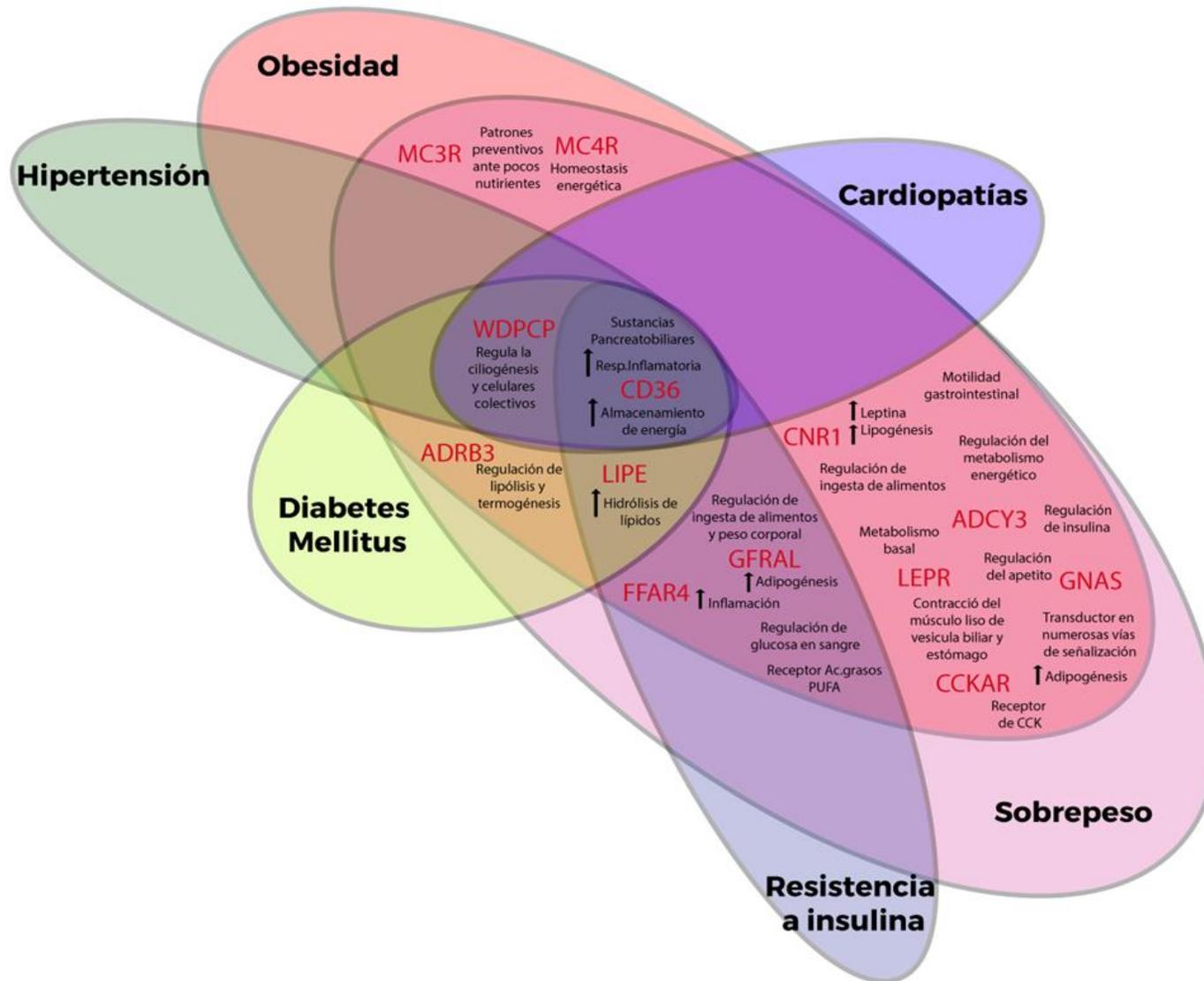


Figura 15. Diagrama de Venn de la relación de cada gen de interés con las principales ENT ligadas a obesidad.

## 7. Conclusiones

- En el presente estudio se encontraron 13 genes que codifican proteínas de membrana relacionados con la obesidad.
- Los 13 genes arrojaron una alta homología que permitió encontrar algunas variantes de dichos genes.
- Los genes analizados se encuentran bajo control epigenético mediante modificación de su grado de metilación.
- Las proteínas de membrana analizadas, forman una compleja red de interacciones físicas y funcionales, que involucran a otras proteínas.
- Los resultados de IPP, mostraron que las PMP estudiadas, se encuentran implicadas en diferentes redes de Interacción. Por lo que el silenciamiento de sus genes puede afectar diferentes procesos metabólicos y fisiológicos de la célula.
- Con la bioinformática y sus herramientas, es posible enfocar la información contenida en ellas hacia diferentes áreas, en el campo de la nutrición.
- Las proteínas analizadas intervienen en diferentes funciones celulares y fisiológicas.
- Las proteínas de membrana intervienen directa o indirectamente en el desarrollo de diversas enfermedades no transmisibles.

## 8. Perspectivas

- 1) Si bien, no hay estudios en los que se relacione a los genes GFRAL y WDPCP con el desarrollo de obesidad y la epigenética, se sugiere aprovechar esta ventana para expandir el conocimiento acerca de estas proteínas.
- 2) La identificación de interacciones entre el epigenoma y la dieta, puede ayudar al diseño de tratamientos más efectivos en la lucha contra la obesidad.
- 3) La inclusión tanto de bioinformática como la epigenética en la formación de un nutriólogo es de suma importancia.

## 9. Bibliografía

1. Agha, G., Houseman, E. A., Kelsey, K. T., Eaton, C. B., Buka, S. L., & Loucks, E. B. (2015). Adiposity is associated with DNA methylation profile in adipose tissue. *International journal of epidemiology*, *44*(4), 1277-1287.
2. Agodi, A., Barchitta, M., Quattrocchi, A., Maugeri, A., Canto, C., Marchese, A. E., & Vinciguerra, M. (2015). Low fruit consumption and folate deficiency are associated with LINE-1 hypomethylation in women of a cancer-free population. *Genes & nutrition*, *10*(5), 480.
3. Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A. D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2013). *Essential cell biology* (4th ed.). Garland Publishing.
4. Alexander, A. A., Guillermo, H. D., Ida, S. R., & María, O. R. R. (2009). Evaluación de parámetros bioquímicos de resistencia a la insulina en un estudio nutrigenómico. (Efecto nutrigenómico del aceite de pescado sobre el gen fat/cd36 en ratas con síndrome metabólico). *Bioquímica*, *34*(SA), 67.
5. Alhaidan, Y., Christesen, H. T., Lundberg, E., Balwi, M. A. A., & Brusgaard, K. (2021). CRISPR/Cas9 ADCY7 Knockout Stimulates the Insulin Secretion Pathway Leading to Excessive Insulin Secretion. *Frontiers in Endocrinology*, *12*, 664.
6. Almén, M.S., Nordström, K.J., Fredriksson, R. *et al.* (2009). Mapping the human membrane proteome: a majority of the human membrane proteins can be classified according to function and evolutionary origin. *BMC Biol* *7*, 50.
7. Altobelli, G., Bogdarina, I. G., Stupka, E., Clark, A. J., & Langley-Evans, S. (2013). Genome-wide methylation and gene expression changes in newborn rats following maternal protein restriction and reversal by folic acid. *PloS one*, *8*(12), e82989.
8. Angeloni, A., & Bogdanovic, O. (2019). *Enhancer DNA methylation: implications for gene regulation. Essays In Biochemistry*, *EBC20190030*. doi:10.1042/ebc20190030
9. Aradillas-García, C., Cruz, M., Pérez-Luque, E., Garay-Sevilla, M. E., & Malacara, J. M. (2017). Obesity is associated with the Arg389Gly ADRB1 but not with the Trp64Arg

ADRB3 polymorphism in children from San Luis Potosí and León, México. *Journal of biomedical research*, 31(1), 40.

10. Arroyo, V., García, D., & Pérez, F. (2015). La metilación global del ADN y los niveles de homocisteína en plasma se encuentran disminuidos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *Revista médica de Chile*, 143(5), 562-568.
11. Bausch-Fluck, D., Goldmann, U., Müller, S., van Oostrum, M., Müller, M., Schubert, O. T., & Wollscheid, B. (2018). The in silico human surfaceome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(46), E10988-E10997.
12. Bedregal, P., Shand, B., Santos, M., & Ventura, P. (2010). Contribution of epigenetics to understand human development. *Revista médica de Chile*, 138(3), 366-372.
13. Berrichi, M., Hichami, A., Addou-Klouche, L., Sayed Khan, A., & Khan, N. A. (2020). CD36 and GPR120 methylation associates with Orosensory detection thresholds for fat and bitter in Algerian young obese children. *Journal of clinical medicine*, 9(6), 1956.
14. Berkeley Library. (2022). NCBI Bioinformatics Resources: An Introduction: BLAST: Compare & identify sequences. Obtenido de: <https://guides.lib.berkeley.edu/ncbi/blast> Fecha de acceso: 25/02/2022.
15. Bialesova, L., Kulyté, A., Petrus, P., Sinha, I., Laurencikiene, J., Zhao, C., ... & Dahlman, I. (2017). Epigenetic regulation of PLIN 1 in obese women and its relation to lipolysis. *Scientific reports*, 7(1), 1-11.
16. Bilotta, M., Tradigo, G., & Veltri, P. (2019). Bioinformatics Data Models, Representation and Storage.
17. BINISOR, I. D., MOLDOVAN, R., Moldovan, I., Andrei, A. M., & BANITA, M. I. (2016). Abdominal obesity and type 2 diabetes mellitus are associated with higher seric levels of IL 4 in adults. *Current health sciences journal*, 42(3), 231.
18. Bird, A. (2002). DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes & development*, 16(1), 6-21.

19. Breit, S. N., Tsai, V. W. W., & Brown, D. A. (2017). Targeting obesity and cachexia: identification of the GFRAL receptor–MIC-1/GDF15 pathway. *Trends in Molecular Medicine*, 23(12), 1065-1067.
20. Brewer, N., Fong, J. T., Zhang, D., Ramaswamy, G., & Shore, E. M. (2021). Gnas inactivation alters subcutaneous tissues in progression to heterotopic ossification. *Frontiers in genetics*, 12.
21. Brooks, L., Viardot, A., Tsakmaki, A., Stolarczyk, E., Howard, J. K., Cani, P. D., ... & Bewick, G. A. (2017). Fermentable carbohydrate stimulates FFAR2-dependent colonic PYY cell expansion to increase satiety. *Molecular metabolism*, 6(1), 48-60.
22. Butler, A. A. (2006). The melanocortin system and energy balance. *Peptides*, 27(2), 281-290.
23. Cao, J. (2014). The functional role of long non-coding RNAs and epigenetics. *Biological procedures online*, 16, 11.
24. Casanello, P., Krause, B. J., Castro-Rodríguez, J. A., & Uauy, R. (2016). Epigenética y obesidad. *Revista chilena de pediatría*, 87(5), 335-342.
25. Casanueva, E., Regil, L., & Flores, M. (2006). Anemia por deficiencia de hierro en mujeres mexicanas en edad reproductiva: historia de un problema no resuelto. *Salud Pública de México*, 48(2), 166-175.
26. Castellanos, M., Ortiz, C., Nápoles, O., & Cáceres, J. (2005) El código genético desde la perspectiva de la bioinformática. Centro de Cibernética Aplicada a la Medicina, Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana.
27. Castrillo, J. L. (1995). Factores de transcripción específicos de tejido. *Investig Ciencia*, 186, 160-9.
28. Chami, N., Preuss, M., Walker, R. W., Moscati, A., & Loos, R. J. (2020). The role of polygenic susceptibility to obesity among carriers of pathogenic mutations in MC4R in the UK Biobank population. *PLoS medicine*, 17(7), e1003196.

29. Chiang, C., Litingtung, Y., Lee, E., Young, K. E., Corden, J. L., Westphal, H., & Beachy, P. A. (1996). Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking Sonic hedgehog gene function. *Nature*, 383(6599), 407–413.
30. Cifarelli, V., & Abumrad, N. A. (2018). Intestinal CD36 and other key proteins of lipid utilization: role in absorption and gut homeostasis. *Comprehensive Physiology*, 8(2), 493.
31. Comings, D. E., Flanagan, S. D., Dietz, G., Muhleman, D., Knell, E., & Gysin, R. (1993). The dopamine D2 receptor (DRD2) as a major gene in obesity and height. *Biochemical medicine and metabolic biology*, 50(2), 176-185.
32. Cortes, H. D., & Wevrick, R. (2018). Genetic analysis of very obese children with autism spectrum disorder. *Molecular Genetics and Genomics*, 293(3), 725-736.
33. Costello, J. F., & Plass, C. (2001). Methylation matters. *Journal of medical genetics*, 38(5), 285–303.
34. Cournia, Z., Allen, T.W., Andricioaei, I. *et al.* Membrane Protein Structure, Function, and Dynamics: a Perspective from Experiments and Theory. *J Membrane Biol* 248, 611–640 (2015)
35. Crujeiras, A. B., Carreira, M. C., Caba, B., Andrade, S., Amil, M., & Casanueva, F. F. (2015). Leptin resistance in obesity: an epigenetic landscape. *Life sciences*, 140, 57-63.
36. D'Addario, C., Micale, V., Di Bartolomeo, M., Stark, T., Pucci, M., Sulcova, A., ... & Dell'Osso, B. (2017). A preliminary study of endocannabinoid system regulation in psychosis: Distinct alterations of CNR1 promoter DNA methylation in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 188, 132-140.
37. Dávila-Torres J, González-Izquierdo JJ, Barrera-Cruz A. 2015. Panorama de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 53(2):240-249. [http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista\\_medica/article/viewFile/21/54](http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/viewFile/21/54)

38. Delgado, S. (2019). *Gaceta UNAM. México, primer consumidor de refresco en el mundo*. Consultado el 15 de mayo de 2021 en: <https://www.gaceta.unam.mx/mexico-primer-consumidor/>
39. Demidowich, A. P., Jun, J. Y., & Yanovski, J. A. (2017). Polymorphisms and mutations in the melanocortin-3 receptor and their relation to human obesity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1863(10), 2468-2476.
40. Desai, A., Miller, L. (2018). Changes in the plasma membrane in metabolic disease: impact of the membrane environment on G protein-coupled receptor structure and function. *Br J Pharmacol*, 175(21), 4009-4025.
41. De-La-Torre Russis, V., Valles, A., Gómez, R., China, G., & Pons, T. (2003). Interacciones proteína-proteína: bases de datos y métodos teóricos de predicción. *Biotecnología Aplicada*, 20(3), 201-208.
42. De Victoria Muñoz, E. M. (2015). Actualización de temas Condicionantes extrínsecos e intrínsecos en la aceptación de nuevos alimentos y preferencias alimentarias en niños. *Revista Española de*, 71(5), 309.
43. Díaz, M., Garde, E., Lopez-Bermejo, A., de Zegher, F., & Ibañez, L. (2020). Differential DNA methylation profile in infants born small-for-gestational-age: association with markers of adiposity and insulin resistance from birth to age 24 months. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 8(1), e001402.
44. Dommel, S., Hoffmann, A., Berger, C., Kern, M., Klötting, N., Kannt, A., & Blüher, M. (2021). Effects of whole-body adenylyl cyclase 5 (Adcy5) deficiency on systemic insulin sensitivity and adipose tissue. *International journal of molecular sciences*, 22(9), 4353.
45. Durán-Vasquez E., Ramírez-Moreno E., Zafra-Rojas Q., Cruz-Cansino N., Delgado-Olivares L. 2021. La Nutrición como modulador epigenético y su papel en la prevención de enfermedades. *Educación y Salud Boletín Científico Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo*. 9(18), 199-208

46. Engin, H. B., Kreisberg, J. F., & Carter, H. (2016). Structure-based analysis reveals cancer missense mutations target protein interaction interfaces. *PloS one*, 11(4), e0152929.
47. ENSANUT. (2018). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Consultado el 03 de Mayo del 2021. <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/informes.php>
48. Escobar, C. A. M., Murillo, L. V. R., & Soto, J. F. (2011). Tecnologías bioinformáticas para el análisis de secuencias de ADN. *Scientia et Technica*, 3(49), 116-121.
49. Feldmann, H. M., Golozoubova, V., Cannon, B., & Nedergaard, J. (2009). UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality. *Cell metabolism*, 9(2), 203-209.
50. Fonseca, Z., Quesada, A., Meireles, M., Cabrera, E., & Boada, A. (2020). La malnutrición; problema de salud pública de escala mundial. *Multimed*, 24(1), 237-246.
51. Fu, W., Stromberg, A., Viele, K., Carroll, R., Wu, G. (2010). Statistics and bioinformatics in nutritional sciences: analysis of complex data in the era of systems biology. *J Nutr Biochem*, 21(7), 561-72.
52. Gabrielli, M. (2017). *Señalización a través de AMPc-EPAC y expresión de MCAM en la diferenciación de fibroblastos 3T3-L1 a adipocitos* (Doctoral dissertation, Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales).
53. García, M., Martínez, E. (2013). De Hipócrates a la genómica nutricional: Interacción genes-ácidos grasos. *Revista Endocrinológica Nutricional*, 21, 35-41.
54. García, R., Ayala, P., & Perdomo, B. (2012). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Revista Ciencias de la Salud*, 10(1), 59-71.
55. Garrote-Santana, H., Gómez-Pacheco, M., Jaime-Fagundo, J. C., Pavón-Morán, V., & Martínez-Antuña, G. (2012). Esferocitosis hereditaria: de la biogénesis a la

- patogénesis. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 28(4), 310-326.
56. Gautam, B., Goswami, K., Mishra, N.S., Wadhwa, G., Singh, S. (2018) *The Role of Bioinformatics in Epigenetics*. Springer, Singapore.
57. GeneCards. (2022). The Human Gen Database. Obtenido de: <https://www.genecards.org/> Fecha de acceso: 10/12/21
58. Godoy Torres, V. (2013). Implicaciones del purinoma en la biología y patología del epitelio biliar.
59. Gómez, E., Pérez, R., Martínez, J., et al. (2015). Permeabilidad intestinal y eje intestino–hígado. *Revista de Especialidades Médico Quirúrgicas*, 20(1), 83-89.
60. Gómez-Merino, F. C., Trejo-Téllez, L. I., & Tiessen, A. (2009). Factores de transcripción. *Fundamentos y Metodologías Innovadoras para el Mejoramiento Genético de Maíz. A Tiessen (ed). Fundación Ciencia Activa, Bogotá, Colombia. pp*, 127-163.
61. Gholami, M., Zoughi, M., Larijani, B., M. Amoli, M., & Bastami, M. (2020). An in silico approach to identify and prioritize miRNAs target sites polymorphisms in colorectal cancer and obesity. *Cancer Medicine*, 9(24), 9511-9528.
62. Guay, S. P., Brisson, D., Lamarche, B., Biron, S., Lescelleur, O., Biertho, L., ... & Bouchard, L. (2014). ADRB3 gene promoter DNA methylation in blood and visceral adipose tissue is associated with metabolic disturbances in men. *Epigenomics*, 6(1), 33-43.
63. Guénard, F., Marianne, C., Deshaies, Y., Biron, S., Lescelleur, O., Biertho, L., ... & Vohl, M. C. (2014). Common sequence variants in CD163 gene are associated with plasma triglyceride and total cholesterol levels in severely obese individuals.

64. Guidotti, G. (1978). Membrane Proteins: Structure and Arrangement in the Membrane. In: Andreoli, T., Hoffman, J., Fanestil, D. (eds) Physiology of Membrane Disorders. Springer, Boston, MA.
65. Grundberg, E., Meduri, E., Sandling, J. K., Hedman, Å. K., Keildson, S., Buil, A., ... & Spector, T. D. (2013). Global analysis of DNA methylation variation in adipose tissue from twins reveals links to disease-associated variants in distal regulatory elements. *The American Journal of Human Genetics*, 93(5), 876-890.
66. Ha, E., Kim, M. J., Choi, B. K., Rho, J. J., Oh, D. J., Rho, T. H., ... & Kim, J. W. (2006). Positive association of obesity with single nucleotide polymorphisms of syndecan 3 in the Korean population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(12), 5095-5099.
67. Haldeman-Englert, C. R., Hurst, A. C., & Levine, M. A. (2017). Disorders of GNAS inactivation.
68. Hanna, P., Grybek, V., Perez de Nanclares, G., Tran, L. C., de Sanctis, L., Elli, F., Errea, J., Francou, B., Kamenicky, P., Linglart, L., Pereda, A., Rothenbuhler, A., Tessaris, D., Thiele, S., Usardi, A., Shoemaker, A. H., Kottler, M. L., Jüppner, H., Mantovani, G., & Linglart, A. (2018). Genetic and Epigenetic Defects at the GNAS Locus Lead to Distinct Patterns of Skeletal Growth but Similar Early-Onset Obesity. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 33(8), 1480–1488.
69. Hilgendorf, K. I., Johnson, C. T., Mezger, A., Rice, S. L., Norris, A. M., Demeter, J., ... & Jackson, P. K. (2019). Omega-3 fatty acids activate ciliary FFAR4 to control adipogenesis. *Cell*, 179(6), 1289-1305.
70. Holliday, R. (2002). Epigenetics comes of age in the twentyfirst century. *Journal of genetics*, 81(1), 1–4.

71. Huang, R. C., Garratt, E. S., Pan, H., Wu, Y., Davis, E. A., Barton, S. J., ... & Lillycrop, K. A. (2015). Genome-wide methylation analysis identifies differentially methylated CpG loci associated with severe obesity in childhood. *Epigenetics*, *10*(11), 995-1005.
72. Huang, X., Charbeneau, R. A., Fu, Y., Kaur, K., Gerin, I., MacDougald, O. A., & Neubig, R. R. (2008). Resistance to Diet-Induced Obesity and Improved Insulin Sensitivity in Mice With a Regulator of G Protein Signaling–Insensitive G184S Gnai2 Allele. *Diabetes*, *57*(1), 77-85.
73. Ishii, A., Katsuura, G., Imamaki, H., Kimura, H., Mori, K. P., Kuwabara, T., ... & Mori, K. (2017). Obesity-promoting and anti-thermogenic effects of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in mice. *Scientific reports*, *7*(1), 1-11.
74. Jacob, K. (2019). Non-communicable diseases from a public health perspective. *Natl Med J India*, *32*(4), 193-196.
75. Janitz, K., Janitz, M. (2011). Assessing Epigenetic Information. *Trygve Tollefsbol*, *12*, 173-181.
76. Jaworski, K., Sarkadi-Nagy, E., Duncan, R. E., Ahmadian, M., & Sul, H. S. (2007). Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *293*(1), G1-G4.
77. Justice, A. E., Chittoor, G., Gondalia, R., Melton, P. E., Lim, E., Grove, M. L., ... & North, K. E. (2020). Methylome-wide association study of central adiposity implicates genes involved in immune and endocrine systems. *Epigenomics*, *12*(17), 1483-1499.
78. Kánter Coronel, Irma (2021) "Magnitud del sobrepeso y obesidad en México: Un cambio de estrategia para su erradicación". Mirada Legislativa No. 197, Instituto Belisario Domínguez, Senado de la República, Ciudad de México, 18p. [http://bibliodigitalibd.senado.gob.mx/bitstream/handle/123456789/5127/ML\\_197.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://bibliodigitalibd.senado.gob.mx/bitstream/handle/123456789/5127/ML_197.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
79. Karimi, M., Vedin, I., Freund, Y., Basun, H., Faxén, G., Eriksson, M., Wahlund, L. O., Schultzberg, M., Hjorth, E., Cederholm, T., & Palmblad, J. (2017). DHA-rich n-3

fatty acid supplementation decreases DNA methylation in blood leukocytes: the OmegAD study. *The American journal of clinical nutrition*, 106(4), 1157–1165.

80. Katsuki, A., Sumida, Y., Gabazza, E. C., Murashima, S., Tanaka, T., Furuta, M., ... & Adachi, Y. (2001). Plasma levels of agouti-related protein are increased in obese men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(5), 1921-1924.
81. KEGG PATHWAY Database (2019). Phospholipase D signaling pathway. Recuperado de: <https://www.genome.jp/pathway/ptr04072+459070> Fecha de acceso: 14/02/2022
82. KEGG PATHWAY Database (2020). Gastric acid secretion. Recuperado de: <https://www.genome.jp/pathway/ptr04971+459070> Fecha de acceso: 14/02/2022
83. KEGG PATHWAY Database (2021). Regulation of lipolysis in adipocytes. Recuperado de: <https://www.genome.jp/pathway/ptr04923+459070> Fecha de acceso: 14/02/2022
84. KEGG PATHWAY Database (2020). Bile secretion. Recuperado de: <https://www.genome.jp/pathway/ptr04976+459070> Fecha de acceso: 14/02/2022
85. KEGG PATHWAY Database (2021). Thermogenesis. Recuperado de: <https://www.genome.jp/pathway/ptr04714+459070> Fecha de acceso: 14/02/2022
86. KEGG PATHWAY Database (2021). Neuroactive ligand-receptor interaction. Recuperado de: <https://www.genome.jp/pathway/hsa04080+155> Fecha de acceso: 14/02/2022
87. KEGG PATHWAY Database (2021). Regulation of lipolysis in adipocytes. Recuperado de: <https://www.genome.jp/pathway/hsa04923+155> Fecha de acceso: 14/02/2022
88. KEGG PATHWAY Database (2021). Insulin secretion. Recuperado de: <https://www.genome.jp/pathway/hsa04911+886> Fecha de acceso: 14/02/2022

89. KEGG PATHWAY Database (2019). Pancreatic secretion. Recuperado de: <https://www.genome.jp/pathway/hsa04972+886> Fecha de acceso: 14/02/2022
90. KEGG PATHWAY Database (2021). Adipocytokine signaling pathway. Recuperado de: <https://www.genome.jp/pathway/hsa04920+948> Fecha de acceso: 14/02/2022
91. KEGG PATHWAY Database (2020). Fat digestion and absorption. Recuperado de: <https://www.genome.jp/pathway/hsa04975+948> Fecha de acceso: 14/02/2022
92. KEGG PATHWAY Database (2021). Lipid and atherosclerosis. Recuperado de: <https://www.genome.jp/pathway/hsa05417+948> Fecha de acceso: 14/02/2022
93. KEGG PATHWAY Database (2021). Apelin signaling pathway. Recuperado de: <https://www.genome.jp/pathway/hsa04371+3991> Fecha de acceso: 14/02/2022
94. Keller, M., Hopp, L., Liu, X., Wohland, T., Rohde, K., Canello, R., ... & Böttcher, Y. (2017). Genome-wide DNA promoter methylation and transcriptome analysis in human adipose tissue unravels novel candidate genes for obesity. *Molecular metabolism*, 6(1), 86-100.
95. Khan, S. A., Muhammad, N., Khan, M. A., Kamal, A., Rehman, Z. U., & Khan, S. (2016). Genetics of human Bardet–Biedl syndrome, an updates. *Clinical genetics*, 90(1), 3-15.
96. Khan Academy. (2018). Factores de Transcripción. Recuperado de: <https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/gene-expression-and-regulation/regulation-of-gene-expression-and-cell-specialization/a/eukaryotic-transcription-factors> Fecha de acceso: 13/02/22.
97. Killion, E. A., Wang, J., Yie, J., Shi, S. D. H., Bates, D., Min, X., ... & Lloyd, D. J. (2018). Anti-obesity effects of GIPR antagonists alone and in combination with GLP-1R agonists in preclinical models. *Science translational medicine*, 10(472).

98. Kotańska, M., Mika, K., Szafarz, M., Kubacka, M., Müller, C. E., Sapa, J., & Kieć-Kononowicz, K. (2021). Effects of GPR18 Ligands on Body Weight and Metabolic Parameters in a Female Rat Model of Excessive Eating. *Pharmaceuticals*, *14*(3), 270.
99. Klannemark, M., Orho, M., Langin, D., Laurell, H., Holm, C., Reynisdottir, S., ... & Groop, L. (1998). The putative role of the hormone-sensitive lipase gene in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus and abdominal obesity. *Diabetologia*, *41*(12), 1516-1522.
100. Klenke, S., Tan, S., Hahn, S., Mann, K., Hauner, H., Manthey, I., ... & Frey, U. H. (2010). A functional GNAQ promoter haplotype is associated with altered Gq expression and with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Pharmacogenetics and genomics*, *20*(8), 476-484.
101. Knigge, A., Klöting, N., Schön, M. R., Dietrich, A., Fasshauer, M., Gärtner, D., ... & Blüher, M. (2015). ADCY5 gene expression in adipose tissue is related to obesity in men and mice. *PLoS One*, *10*(3), e0120742.
102. Kurylowicz, A., Jonas, M., Lisik, W., Jonas, M., Wicik, Z. A., Wierzbicki, Z., ... & Puzianowska-Kuznicka, M. (2015). Obesity is associated with a decrease in expression but not with the hypermethylation of thermogenesis-related genes in adipose tissues. *Journal of translational medicine*, *13*(1), 1-10.
103. Krude, H., Biebermann, H., Luck, W., Horn, R., Brabant, G., & Grüters, A. (1998). Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nature genetics*, *19*(2), 155-157.
104. Labclinics. (2018). *Rol de la epigenética y las enfermedades*. Recuperado de: <https://www.labclinics.com/rol-epigenetica-enfermedad/>
105. Lahoz, R. (2010). *Bioinformática: Simulación, vida artificial e inteligencia artificial*, Madrid: Ediciones Díaz de Santos.

106. Lee, H., Fenske, R. J., Akcan, T., Domask, E., Davis, D. B., Kimple, M. E., & Engin, F. (2020). Differential expression of Ormdl genes in the islets of mice and humans with obesity. *Iscience*, *23*(7), 101324.
107. León, F. J., Pérez Forero, V. L., Hernández Mateus, L. F., Herrera Celis, J. O., Gil Zapata, A. M., & Pico Romero, A. L. (2019). Polimorfismo rs4998 del gen ADRB3 y su relación con el índice de masa corporal. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*, *39*(3), 44-49.
108. Li, S., Yang, Q., Hou, Y., Jiang, T., Zong, L., Wang, Z., Luo, X., Liang, W., Zhao, H., Ning, Y., & Zhao, C. (2018). Hypomethylation of LINE-1 elements in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, *107*, 68–72.
109. Li, Y. Q., Shrestha, Y. B., Chen, M., Chanturiya, T., Gavrilova, O., & Weinstein, L. S. (2016). Gα deficiency in adipose tissue improves glucose metabolism and insulin sensitivity without an effect on body weight. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *113*(2), 446-451.
110. Lima, R. P. A., Ribeiro, M. R., Lima, K. Q. D. F., Sena, E. A. D., Costa, D. D. O., Luna, R. C. P., ... & Costa, M. J. D. C. (2019). Methylation profile of the ADRB3 gene and its association with lipid profile and nutritional status in adults. *Biological research*, *52*.
111. Liu, T., Elmquist, J. K., & Williams, K. W. (2013). Mrap2: an accessory protein linked to obesity. *Cell metabolism*, *18*(3), 309-311.
112. Mancino, S., Burokas, A., Gutiérrez-Cuesta, J., Gutiérrez-Martos, M., Martín-García, E., Pucci, M., ... & Maldonado, R. (2015). Epigenetic and proteomic expression changes promoted by eating addictive-like behavior. *Neuropsychopharmacology*, *40*(12), 2788-2800.
113. Manfredsson, F. P., Tumer, N., Erdos, B., Landa, T., Broxson, C. S., Sullivan, L. F., ... & Mandel, R. J. (2009). Nigrostriatal rAAV-mediated GDNF overexpression

- induces robust weight loss in a rat model of age-related obesity. *Molecular Therapy*, 17(6), 980-991.
114. Marti, M., Turjanski, A. (2009). La bioinformática estructural o la realidad virtual de los medicamentos. *Química Viva*; 8, 25-34.
115. Martinelli, R., Nardelli, C., Pilone, V., Buonomo, T., Liguori, R., Castanò, I., ... & Sacchetti, L. (2010). miR-519d overexpression is associated with human obesity. *Obesity*, 18(11), 2170-2176.
116. Matsuo, Y., Tanaka, M., Yamakage, H., Sasaki, Y., Muranaka, K., Hata, H., ... & Satoh-Asahara, N. (2015). Thrombospondin 1 as a novel biological marker of obesity and metabolic syndrome. *Metabolism*, 64(11), 1490-1499.
117. Mattevi, V. S., Zembruski, V. M., & Hutz, M. H. (2007). Effects of a PPARG gene variant on obesity characteristics in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40, 927-932.
118. McGhee, J. D., & Felsenfeld, G. (1980). Nucleosome structure. *Annual review of biochemistry*, 49, 1115–1156.
119. Mejía-Benítez, A., Klünder-Klünder, M., Yengo, L., Meyre, D., Aradillas, C., Cruz, E., ... & Bonnefond, A. (2013). Analysis of the contribution of FTO, NPC1, ENPP1, NEGR1, GNPDA2 and MC4R genes to obesity in Mexican children. *BMC medical genetics*, 14(1), 1-6.
120. Mendes de Oliveira, E., Keogh, J. M., Talbot, F., Henning, E., Ahmed, R., Perdikari, A., ... & Farooqi, I. S. (2021). Obesity-associated GNAS mutations and the melanocortin pathway. *New England Journal of Medicine*, 385(17), 1581-1592.
121. Meng, Q., Ying, Z., Noble, E., Zhao, Y., Agrawal, R., Mikhail, A., Zhuang, Y., Tyagi, E., Zhang, Q., Lee, J. H., Morselli, M., Orozco, L., Guo, W., Kilts, T. M., Zhu, J., Zhang, B., Pellegrini, M., Xiao, X., Young, M. F., Gomez-Pinilla, F., ... Yang, X. (2016). Systems Nutrigenomics Reveals Brain Gene Networks Linking Metabolic and Brain Disorders. *EBioMedicine*, 7, 157–166.

122. Milewicz, A., Tworowska-Bardzińska, U., Jędrzejuk, D., Lwow, F., Dunajska, K., & Pawlak, M. (2011). Are endocannabinoid type 1 receptor gene (CNR1) polymorphisms associated with obesity and metabolic syndrome in postmenopausal Polish women?. *International journal of obesity*, 35(3), 373-377.
123. Miller, L. J., Holicky, E. L., Ulrich, C. D., & Wieben, E. D. (1995). Abnormal processing of the human cholecystokinin receptor gene in association with gallstones and obesity. *Gastroenterology*, 109(4), 1375-1380.
124. Mykytyn, K., Nishimura, D. Y., Searby, C. C., Shastri, M., Yen, H. J., Beck, J. S., ... & Sheffield, V. C. (2002). Identification of the gene (BBS1) most commonly involved in Bardet-Biedl syndrome, a complex human obesity syndrome. *Nature genetics*, 31(4), 435-438.
125. Munetsuna, E., Yamazaki, M., Ohashi, K., & Yamada, H. (2019). Epigenetics and fructose metabolism: A new mechanism of fructose effects. In *Molecular Nutrition Carbohydrates* (pp. 353-368). Elsevier.
126. Moreno-Navarrete, J. M., Catalán, V., Whyte, L., Díaz-Arteaga, A., Vázquez-Martínez, R., Rotellar, F., ... & Nogueiras, R. (2012). The L- $\alpha$ -lysophosphatidylinositol/GPR55 system and its potential role in human obesity. *Diabetes*, 61(2), 281-291.
127. Mori, H., Hanada, R., Hanada, T., Aki, D., Mashima, R., Nishinakamura, H., ... & Yoshimura, A. (2004). Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. *Nature medicine*, 10(7), 739-743.
128. Morisset, J., Lainé, J., Biernat, M., & Julien, S. (2004). What are the pancreatic target cells for gastrin and its CCK. *Med Sci Monit*, 10(10), 246.
129. Nagasaki, H., Kondo, T., Fuchigami, M., Hashimoto, H., Sugimura, Y., Ozaki, N., ... & Hamada, Y. (2012). Inflammatory changes in adipose tissue enhance expression of GPR84, a medium-chain fatty acid receptor: TNF $\alpha$  enhances GPR84 expression in adipocytes. *FEBS letters*, 586(4), 368-372.

130. Nam, H. J., Jeon, J. H., & Kim, S. U. (2009). Bioinformatic approaches for the structure and function of membrane proteins. *BMB reports*, 42(11), 697-704.
131. Nava, L., Vázquez, L., Medina, A., Macías, F., Suarez, J., Sharara, A., et al. La Epigenética y su relación con enfermedades Crónico Degenerativas. *Rev Med Torreon*. 2016; 8(2): 52-60.
132. NCBI (National Human Genome Research Institute). (2014). *Membrana celular (membrana citoplasmática)*. Recuperado de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Membrana-celular>
133. Nüsslein, C., & Wieschaus, E. (1980). Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature*, 287(5785), 795–801.
134. O'Connor, C., & Adams, J. *Essentials of Cell Biology*. Cambridge, MA: NPG Education
135. Overton, H. A., Fyfe, M. C. T., & Reynet, C. (2008). GPR119, a novel G protein-coupled receptor target for the treatment of type 2 diabetes and obesity. *British journal of pharmacology*, 153(S1), S76-S81.
136. Pangniban, R., Sun, M., Park, C. Y., Koh, A., Kasahara, D., Israel, E., ... & Lu, Q. (2021). Antagonizing the metabolic hormone cholecystikinin (CCK) and its receptor CCKAR in the lung abolishes obesity-induced airway hyperresponsiveness.
137. PanelApp. (2021). Gene: WDPCP. Recuperado de: <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/130/gene/WDPCP/#!> Fecha de acceso: 12/03/22.
138. Park, K. S., Shin, H. D., Park, B. L., Cheong, H. S., Cho, Y. M., Lee, H. K., ... & Kimm, K. (2006). Polymorphisms in the leptin receptor (LEPR)—putative association with obesity and T2DM. *Journal of human genetics*, 51(2), 85-91.
139. Pathak, V., Flatt, P. R., & Irwin, N. (2018). Cholecystikinin (CCK) and related adjunct peptide therapies for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *Peptides*, 100, 229-235.

140. Peng, J., Jia, Y., Hu, T., Du, J., Wang, Y., Cheng, B., & Li, K. (2019). GC-(4→8)-GCG, A Proanthocyanidin Dimer from *Camellia ptilophylla*, Modulates Obesity and Adipose Tissue Inflammation in High-Fat Diet Induced Obese Mice. *Molecular nutrition & food research*, 63(11), 1900082.
141. Peraza Geist, V. (2015.). *Hipermetilación aberrante de promotores en genes vinculados a síndromes progeroides en cáncer humano*. Tesis de grado. Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Ciencias
142. Pereira, T. V., Mingroni-Netto, R. C., & Yamada, Y. (2011). ADRB2 and LEPR gene polymorphisms: synergistic effects on the risk of obesity in Japanese. *Obesity*, 19(7), 1523-1527.
143. Perfilyev, A., Dahlman, I., Gillberg, L., Rosqvist, F., Iggman, D., Volkov, P., ... & Ling, C. (2017). Impact of polyunsaturated and saturated fat overfeeding on the DNA-methylation pattern in human adipose tissue: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 105(4), 991-1000.
144. Pitman, J. L., Wheeler, M. C., Lloyd, D. J., Walker, J. R., Glynne, R. J., & Gekakis, N. (2014). A gain-of-function mutation in adenylate cyclase 3 protects mice from diet-induced obesity. *PLoS One*, 9(10), e110226.
145. Pociu, A., Carrington, P. E., Adams, J. R., Wright, M., Eiermann, G., Zhu, L., ... & SinhaRoy, R. (2009). Glucagon-like peptide 1/glucagon receptor dual agonism reverses obesity in mice. *Diabetes*, 58(10), 2258-2266.
146. Proudnikov, D., Krosiak, T., Sipe, J. C., Randesi, M., Li, D., Hamon, S., ... & Kreek, M. J. (2010). Association of polymorphisms of the cannabinoid receptor (CNR1) and fatty acid amide hydrolase (FAAH) genes with heroin addiction: impact of long repeats of CNR1. *The pharmacogenomics journal*, 10(3), 232-242.
147. Pucci, M., Micioni Di Bonaventura, M. V., Vezzoli, V., Zaplatic, E., Massimini, M., Mai, S., ... & D'Addario, C. (2019). Preclinical and clinical evidence for a distinct regulation of mu opioid and type 1 cannabinoid receptor genes expression in obesity. *Frontiers in genetics*, 523.

148. Puchałowicz, K., & Rać, M. E. (2020). The multifunctionality of CD36 in diabetes mellitus and its complications—update in pathogenesis, treatment and monitoring. *Cells*, 9(8), 1877.
149. Quintanilha, B. J., Reis, B. Z., Duarte, G., Cozzolino, S., & Rogero, M. M. (2017). Nutrимиomics: Role of microRNAs and Nutrition in Modulating Inflammation and Chronic Diseases. *Nutrients*, 9(11), 1168.
150. Quiroga, M. (2017). Obesidad y genética. *Anales de la Facultad de Medicina*, 78(2), 192-195.
151. Ramsahoye, B. H., Biniszkievicz, D., Lyko, F., Clark, V., Bird, A. P., & Jaenisch, R. (2000). Non-CpG methylation is prevalent in embryonic stem cells and may be mediated by DNA methyltransferase 3a. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(10), 5237–5242.
152. Ridderstråle, M., Johansson, L. E., Rastam, L., & Lindblad, U. (2006). Increased risk of obesity associated with the variant allele of the PPARGC1A Gly482Ser polymorphism in physically inactive elderly men. *Diabetologia*, 49(3), 496-500.
153. Rinaldi G, Bohr D. Plasma membrane and its abnormalities in hypertension. *Am J Med Sci*. 1988 Apr;295(4):389-95.
154. Risueño, A. (2012). Bioinformática aplicada a estudios del transcriptoma humano: análisis de expresión de genes, isoformas génicas y ncRNAs en muestras sanas y en cáncer. Centro de Investigación del Cáncer (CiC-IBMCC, USAL/CSIC).
155. Ruiz Chávez, R. (1996). El ácido gástrico. *Rev. gastroenterol. Perú*.
156. Ryuk, J. A., Zhang, X., Ko, B. S., Daily, J. W., & Park, S. (2017). Association of  $\beta$ 3-adrenergic receptor rs4994 polymorphisms with the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*, 129, 86-96.

157. Saeed, S., Bonnefond, A., Tamanini, F., Mirza, M. U., Manzoor, J., Janjua, Q. M., ... & Froguel, P. (2018). Loss-of-function mutations in ADCY3 cause monogenic severe obesity. *Nature genetics*, 50(2), 175-179.
158. Sadli, N., Ackland, M. L., De Mel, D., Sinclair, A. J., & Suphioglu, C. (2012). Effects of zinc and DHA on the epigenetic regulation of human neuronal cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 29(1-2), 87-98.
159. Saha, S. (2020). Association between the membrane transporter proteins and type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 13(3):287-297.
160. Samuelson, L. C., Isakoff, M. S., & Lacourse, K. A. (1995). Localization of the murine cholecystinin A and B receptor genes. *Mammalian Genome*, 6(4), 242-246.
161. Sanders, C., Myers, J. (2004). Disease-related misassembly of membrane proteins. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*. 33:25-51.
162. Sastre, J., Sabater, L., & Aparisi, L. (2005). Fisiología de la secreción pancreática. *Gastroenterología y Hepatología*, 28, 3-9.
163. Shamah-Levy, T., Campos-Nonato, I., Cuevas-Nasu, L., Hernández-Barrera, L., Morales-Ruán, MC., Rivera-Dommarco, J., Barquera, S. 2019. Sobrepeso y obesidad en población mexicana en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k. *Salud pública Méx* [online]. 2019, vol.61, n.6, pp.852-865. Epub 21-Abr-2021. ISSN 0036-3634. <https://doi.org/10.21149/10585>
164. Shawalha, A., Zhao, M., Coit, P., Lu, Q. (2020). Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clin Immunol*, 202, 215, 1-4.
165. Shen, Y., Su, Y., Silva, F. J., Weller, A. H., Sostre-Colón, J., Titchenell, P. M., ... & Soccio, R. E. (2020). Shared PPAR $\alpha/\gamma$  target genes regulate brown adipocyte thermogenic function. *Cell Reports*, 30(9), 3079-3091.

166. Sipe, J. C., Waalen, J., Gerber, A., & Beutler, E. (2005). Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (FAAH). *International journal of obesity*, 29(7), 755-759.
167. Sosa, M., Soares, D., González, S., Otero, Ángela., & Cespedes, S. (2015). Caracterización de niños de hasta 9 años con desnutrición proteicoenergética. *MEDISAN*, 19(2), 180-185.
168. STRING. (2021). ADCY3 Protein Human. Recuperado de <https://string-db.org/cgi/network?taskId=bOWPLweRHvz5&sessionId=beel9Vi9eC0t>
169. STRING. (2021). ADRB3 Protein Human. Recuperado de <https://string-db.org/cgi/network?taskId=bwJDKIe3kt9g&sessionId=beel9Vi9eC0t>
170. STRING. (2021). CCKAR Protein Human. Recuperado de <https://string-db.org/cgi/network?taskId=bAqMuGaa2Oqo&sessionId=beel9Vi9eC0t>
171. STRING. (2021). CD36 Protein Human. Recuperado de <https://string-db.org/cgi/network?taskId=bu9j5IL8Nzkw&sessionId=beel9Vi9eC0t>
172. STRING. (2021). FFAR4 Protein Human. Recuperado de <https://string-db.org/cgi/network?taskId=bQkVOBzHCb8m&sessionId=bEvtOdyIglux>
173. STRING. (2021). GFRAL Protein Human. Recuperado de <https://string-db.org/cgi/network?taskId=brWp9ElaOpJ7&sessionId=bEvtOdyIglux>
174. STRING. (2021). GNAS Protein Human. Recuperado de <https://string-db.org/cgi/network?taskId=bq9fqgkht80d&sessionId=bEvtOdyIglux>
175. STRING. (2021). LEPR Protein Human. Recuperado de <https://string-db.org/cgi/network?taskId=bdb0Hvpl0DEG&sessionId=bEvtOdyIglux>
176. STRING. (2021). LIPE Protein Human. Recuperado de <https://string-db.org/cgi/network?taskId=beEeDE6K5yMG&sessionId=bEvtOdyIglux>
177. STRING. (2021). MC3R Protein Human. Recuperado de <https://string-db.org/cgi/network?taskId=bujQDhx4r5Ss&sessionId=bEvtOdyIglux>

178. STRING. (2021). MC4R Protein Human. Recuperado de <https://string-db.org/cgi/network?taskId=bh24GI1hLYdg&sessionId=bEvtOdyIglux>
179. STRING. (2021). WDPCP Protein Human. Recuperado de <https://string-db.org/cgi/network?taskId=bNG5Lo0T9a7n&sessionId=bEvtOdyIglux>
180. Suri, A., & Szallasi, A. (2008). The emerging role of TRPV1 in diabetes and obesity. *Trends in pharmacological sciences*, 29(1), 29-36.
181. Tabachnik, T., Kisliouk, T., Marco, A., Meiri, N., & Weller, A. (2017). Thyroid hormone-dependent epigenetic regulation of melanocortin 4 receptor levels in female offspring of obese rats. *Endocrinology*, 158(4), 842-851.
182. Tabatabaiefar, M., Sajjadi, R., Narrei, S. (2019). Epigenetics and Common Non Communicable Disease. *Adv Exp Med Biol*. 1121:7-20.
183. Tang, Y., Jin, B., Zhou, L., & Lu, W. (2017). MeQTL analysis of childhood obesity links epigenetics with a risk SNP rs17782313 near MC4R from meta-analysis. *Oncotarget*, 8(2), 2800.
184. Tang, W. S., Weng, L., Wang, X., Liu, C. Q., Hu, G. S., Yin, S. T., ... & Zhao, T. J. (2021). The Mediator subunit MED20 organizes the early adipogenic complex to promote development of adipose tissues and diet-induced obesity. *Cell Reports*, 36(1), 109314.
185. Tao, R., Li, C., Jaffe, A. E., Shin, J. H., Deep-Soboslay, A., Yamin, R. E., ... & Kleinman, J. E. (2020). Cannabinoid receptor CNR1 expression and DNA methylation in human prefrontal cortex, hippocampus and caudate in brain development and schizophrenia. *Translational psychiatry*, 10(1), 1-13.
186. Terra, X., Quintero, Y., Auguet, T., Porrás, J. A., Hernández, M., Sabench, F., ... & Richart, C. (2011). FABP 4 is associated with inflammatory markers and metabolic syndrome in morbidly obese women. *European Journal of Endocrinology*, 164(4), 539-547.

187. The Human Protein Atlas. (2021). *Plasma membrane*. Recuperado de <https://www.proteinatlas.org/humanproteome/cell/plasma+membrane>
188. The Human Protein Atlas. (2021). ADCY3. Recuperado de <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000138031-ADCY3>
189. The Human Protein Atlas. (2021). CD36. Recuperado de <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000135218-CD36>
190. Tiffon, C. (2018). The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3425. 1-19.
191. Tirado, L.R., Madera, M.V., & González, F.D. (2016). Interacciones genéticas y epigenéticas relacionadas con fisuras de labio y paladar no sindrómicas. *Avances en Odontoestomatología*, 32(1), 21-34.
192. Tong, T., Shen, Y., Lee, H. W., Yu, R., & Park, T. (2016). Adenylyl cyclase 3 haploinsufficiency confers susceptibility to diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Scientific reports*, 6(1), 1-12.
193. Tong, T., Ryu, S. E., Min, Y., De March, C. A., Bushdid, C., Golebiowski, J., ... & Park, T. (2017). Olfactory receptor 10J5 responding to  $\alpha$ -cedrene regulates hepatic steatosis via the cAMP–PKA pathway. *Scientific reports*, 7(1), 1-13.
194. Torroja, C., Gorfinkiel, N., & Guerrero, I. (2005). Mechanisms of Hedgehog gradient formation and interpretation. *Journal of neurobiology*, 64(4), 334–356.
195. Triff, K., Kim, E., & Chapkin, R. S. (2015). Chemoprotective epigenetic mechanisms in a colorectal cancer model: Modulation by n-3 PUFA in combination with fermentable fiber. *Current pharmacology reports*, 1(1), 11–20.
196. Tsou, R. C., & Bence, K. K. (2012). The genetics of PTPN1 and obesity: insights from mouse models of tissue-specific PTP1B deficiency. *Journal of obesity*, 2012.

197. Tu, R., Liu, X., Dong, X., Li, R., Liao, W., Hou, J., ... & Li, Y. (2021). Janus kinase 2 (JAK2) methylation and obesity: A Mendelian randomization study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 31(12), 3484-3491.
198. Unicef. (2016). *Salud y Nutrición*. Recuperado de <https://www.unicef.org/mexico/salud-y-nutrici%C3%B3n>
199. UNIPROT. (2022). UniProtKB - O60266 (ADCY3\_HUMAN). Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprot/O60266>
200. UNIPROT. (2022). UniProtKB - P13945 (ADRB3\_HUMAN). Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprot/P13945>
201. UNIPROT. (2022). UniProtKB - P32238 (CCKAR\_HUMAN). Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprot/P32238>
202. UNIPROT. (2022). UniProtKB - P16671 (CD36\_HUMAN). Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprot/P16671>
203. UNIPROT. (2022). UniProtKB - P21554 (CNR1\_HUMAN). Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprot/P21554>
204. UNIPROT. (2022). UniProtKB - Q5NUL3 (FFAR4\_HUMAN). Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprot/Q5NUL3>
205. UNIPROT. (2022). UniProtKB - Q6UXV0 (GFRAL\_HUMAN). Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprot/Q6UXV0>
206. UNIPROT. (2022). UniProtKB - P63092 (GNAS2\_HUMAN). Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprot/P63092>
207. UNIPROT. (2022). UniProtKB - P48357 (LEPR\_HUMAN). Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprot/P48357>
208. UNIPROT. (2022). UniProtKB - Q05469 (LIPS\_HUMAN). Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprot/Q05469>

209. UNIPROT. (2022). UniProtKB - P41968 (MC3R\_HUMAN). Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprot/P41968>
210. UNIPROT. (2022). UniProtKB - P32245 (MC4R\_HUMAN). Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprot/P32245>
211. UNIPROT. (2022). UniProtKB - O95876 (FRITZ\_HUMAN). Recuperado de <https://www.uniprot.org/uniprot/O95876>
212. Unoki, M. (2020). Recent Insights into the Mechanisms of De Novo and Maintenance of DNA Methylation in Mammals. *DNA Methylation Mechanism*. doi:10.5772/intechopen.89238
213. Vazquez M., Laguna, J. C. (2000). Receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR), metabolismo energético y aterosclerosis. *Endocrinología y Nutrición.*, 47(10), 301-310
214. Vazquez, M. M. Estudio del mecanismo de mediadores lipídicos electrofílicos (nitrolípidos) sobre la modulación del metabolismo de colesterol en macrófagos: participación en la expresión y funcionalidad de CD36.
215. Vega, G. L., Adams-Huet, B., Peshock, R., Willett, D., Shah, B., and Grundy, S. M. (2006). Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91 (11), 4459–4466.
216. Verpoorten, S., Sfyri, P., Scully, D., Mitchell, R., Tzimou, A., Mougios, V., ... & Matsakas, A. (2020). Loss of CD36 protects against diet-induced obesity but results in impaired muscle stem cell function, delayed muscle regeneration and hepatic steatosis. *Acta Physiologica*, 228(3), e13395.
217. Voigtmann, F., Wolf, P., Landgraf, K., Stein, R., Kratzsch, J., Schmitz, S., ... & Körner, A. (2021). Identification of a novel leptin receptor (LEPR) variant and proof of functional relevance directing treatment decisions in patients with morbid obesity. *Metabolism*, 116, 154438.

218. Voisey, J., & Van Daal, A. (2002). Agouti: from mouse to man, from skin to fat. *Pigment cell research*, 15(1), 10-18.
219. Wadhwa, G., Shanmughavel, P., Singh, A., Bellare, J. (2018) *Current trends in Bioinformatics: An Insight*. Springer, Singapore.
220. Weatherford, S. C., Chiruzzo, F. Y., & Laughton, W. B. (1992). Satiety induced by endogenous and exogenous cholecystokinin is mediated by CCK-A receptors in mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 262(4), R574-R578.
221. Weinstein, L. S., Liu, J., Sakamoto, A., Xie, T., & Chen, M. (2004). Minireview: GNAS: normal and abnormal functions. *Endocrinology*, 145(12), 5459-5464.
222. WHO. (2021). Malnutrición. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>
223. WHO. (2016). *Double burden of malnutrition*. Recuperado de <https://www.who.int/nutrition/double-burden-malnutrition/en/>
224. Wang, H. H., Portincasa, P., Liu, M., Tso, P., & Wang, D. Q. H. (2020). An update on the lithogenic mechanisms of cholecystokinin a receptor (CCKAR), an important gallstone gene for lith13. *Genes*, 11(12), 1438.
225. Wang, D., Day, E. A., Townsend, L. K., Djordjevic, D., Jørgensen, S. B., & Steinberg, G. R. (2021). GDF15: emerging biology and therapeutic applications for obesity and cardiometabolic disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(10), 592-607.
226. Wu, L., Shen, C., Seed Ahmed, M., Östenson, C. G., & Gu, H. F. (2016). Adenylate cyclase 3: a new target for anti-obesity drug development. *obesity reviews*, 17(9), 907-914.
227. Wunderlich, C. M., Hövelmeyer, N., & Wunderlich, F. T. (2013). Mechanisms of chronic JAK-STAT3-SOCS3 signaling in obesity. *Jak-stat*, 2(2), e23878.

228. Wyck, S., Herrera, C., Requena, C. E., Bittner, L., Hajkova, P., Bollwein, H., & Santoro, R. (2018). Oxidative stress in sperm affects the epigenetic reprogramming in early embryonic development. *Epigenetics & chromatin*, 11(1), 60.
229. Xia, B., Cai, G. H., Yang, H., Wang, S. P., Mitchell, G. A., & Wu, J. W. (2017). Adipose tissue deficiency of hormone-sensitive lipase causes fatty liver in mice. *PLoS genetics*, 13(12), e1007110.
230. Yang, L., Chang, C. C., Sun, Z., Madsen, D., Zhu, H., Padkjær, S. B., ... & Jørgensen, S. B. (2017). GFRAL is the receptor for GDF15 and is required for the anti-obesity effects of the ligand. *Nature medicine*, 23(10), 1158-1166.
231. Yulyaningsih, E., Zhang, L., Herzog, H., & Sainsbury, A. (2011). NPY receptors as potential targets for anti-obesity drug development. *British journal of pharmacology*, 163(6), 1170-1202.
232. Zhang, N., Bécares, L., & Chandola, T. 2016. Patterns and Determinants of Double-Burden of Malnutrition among Rural Children: Evidence from China. *PLoS ONE*. 11(7): 1-19. e0158119.
233. Zhao, M., Li, X., & Qu, H. (2013). EDdb: a web resource for eating disorder and its application to identify an extended adipocytokine signaling pathway related to eating disorder. *Science China Life Sciences*, 56(12), 1086-1096.
234. Zhao, X., Yang, Y., Sun, B. F., Zhao, Y. L., & Yang, Y. G. (2014). FTO and obesity: mechanisms of association. *Current diabetes reports*, 14(5), 1-9.
235. Zhou, T. (2019). Small non-coding RNAs as epigenetic regulators. In *Nutritional Epigenomics* (pp. 37-47). Academic Press.
236. Zoghbi, H., Beaudet, A. Epigenetics and Human Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016 Feb 1;8(2):a019497.
237. Zoppi, L. 2021. *Role of Membrane Proteins in Physiology*. News Medical Life Sciences. Consultado el 20 de abril de 2021 en: <https://www.news-medical.net/life-sciences/Role-of-Membrane-Proteins-in-Physiology.aspx>

## 10. Anexos

### Participación de las proteínas de membrana en las rutas metabólicas

#### Rutas metabólicas de ADCY3

Con la ayuda de la base de datos de KEGG, se identificaron las rutas metabólicas identificadas y relacionadas con la proteína ADCY3, las cuales resultaron ser 52 rutas metabólicas (Tabla 6).

**Tabla 6. Rutas metabólicas en las que interviene ADCY3**

ID	Descripción	Link
hsa00230	Metabolismo de las purinas	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa00230">https://www.genome.jp/pathway/hsa00230</a>
hsa01100	Vías metabólicas	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa01100">https://www.genome.jp/pathway/hsa01100</a>
hsa01522	Resistencia endócrina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa01522">https://www.genome.jp/pathway/hsa01522</a>
hsa04015	Vía de señalización Rap1	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04015">https://www.genome.jp/pathway/hsa04015</a>
hsa04020	Vía de señalización del calcio	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04020">https://www.genome.jp/pathway/hsa04020</a>
hsa04024	Vía de señalización cGMP-PKG	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04024">https://www.genome.jp/pathway/hsa04024</a>
hsa04062	Vía de señalización cAMP	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04062">https://www.genome.jp/pathway/hsa04062</a>
hsa04072	Vía de señalización de quimiocinas	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04072">https://www.genome.jp/pathway/hsa04072</a>
hsa04114	Vía de señalización de la fosfolipasa D	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04114">https://www.genome.jp/pathway/hsa04114</a>
hsa04211	Meiosis de ovocitos	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04211">https://www.genome.jp/pathway/hsa04211</a>
hsa04213	Vía de regulación de la longevidad	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04213">https://www.genome.jp/pathway/hsa04213</a>
hsa04261	Vía de regulación de la longevidad	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04261">https://www.genome.jp/pathway/hsa04261</a>
hsa04270	Señalización adrenérgica en cardiomiocitos	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04270">https://www.genome.jp/pathway/hsa04270</a>
hsa04371	Contracción del músculo liso vascular	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04371">https://www.genome.jp/pathway/hsa04371</a>
hsa04540	Vía de señalización de Apelin	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04540">https://www.genome.jp/pathway/hsa04540</a>
hsa04611	Unión gap	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04611">https://www.genome.jp/pathway/hsa04611</a>
hsa04713	Activación plaquetaria	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04713">https://www.genome.jp/pathway/hsa04713</a>
hsa04714	Arrastre circadiano	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04714">https://www.genome.jp/pathway/hsa04714</a>
hsa04723	Termogénesis	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04723">https://www.genome.jp/pathway/hsa04723</a>
hsa04724	Señalización endocannabinoide retrógrada	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04724">https://www.genome.jp/pathway/hsa04724</a>
hsa04725	Sinapsis glutamatérgica	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04725">https://www.genome.jp/pathway/hsa04725</a>
hsa04727	Sinapsis colinérgica	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04727">https://www.genome.jp/pathway/hsa04727</a>
hsa04740	Sinapsis GABAérgica	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04740">https://www.genome.jp/pathway/hsa04740</a>
hsa04750	Transducción olfativa	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04750">https://www.genome.jp/pathway/hsa04750</a>
hsa04911	Regulación mediadora inflamatoria de los canales TRP	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04911">https://www.genome.jp/pathway/hsa04911</a>
hsa04912	Secreción de insulina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04912">https://www.genome.jp/pathway/hsa04912</a>
hsa04913	Vía de señalización de GnRH	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04913">https://www.genome.jp/pathway/hsa04913</a>
hsa04914	Esteroidogénesis ovárica	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04914">https://www.genome.jp/pathway/hsa04914</a>
hsa04915	Maduración de ovocitos mediada por progesterona	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04915">https://www.genome.jp/pathway/hsa04915</a>
hsa04916	Vía de señalización del estrógeno	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04916">https://www.genome.jp/pathway/hsa04916</a>

hsa04918	Melanogénesis Síntesis de hormona tiroidea	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04918">https://www.genome.jp/pathway/hsa04918</a>
hsa04921	Vía de señalización de oxitocina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04921">https://www.genome.jp/pathway/hsa04921</a>
hsa04923	Regulación de la lipólisis en los adipocitos	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04923">https://www.genome.jp/pathway/hsa04923</a>
hsa04925	Síntesis y secreción de aldosterona	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04925">https://www.genome.jp/pathway/hsa04925</a>
hsa04926	Vía de señalización de la relaxina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04926">https://www.genome.jp/pathway/hsa04926</a>
hsa04927	Síntesis y secreción de cortisol	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04927">https://www.genome.jp/pathway/hsa04927</a>
hsa04928	Síntesis, secreción y acción de la hormona paratiroidea	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04928">https://www.genome.jp/pathway/hsa04928</a>
hsa04934	Síndrome de Cushing	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04934">https://www.genome.jp/pathway/hsa04934</a>
hsa04935	Síntesis, secreción y acción de la hormona del crecimiento	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04935">https://www.genome.jp/pathway/hsa04935</a>
hsa04962	Reabsorción de agua regulada por vasopresina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04962">https://www.genome.jp/pathway/hsa04962</a>
hsa04970	Secreción salival	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04970">https://www.genome.jp/pathway/hsa04970</a>
hsa04971	Secreción de ácido gástrico	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04971">https://www.genome.jp/pathway/hsa04971</a>
hsa04972	Secreción pancreática	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04972">https://www.genome.jp/pathway/hsa04972</a>
hsa04976	Secreción de bilis	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04976">https://www.genome.jp/pathway/hsa04976</a>
hsa05032	Adicción a la morfina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05032">https://www.genome.jp/pathway/hsa05032</a>
hsa05110	Infección por Vibrio cholerae	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05110">https://www.genome.jp/pathway/hsa05110</a>
hsa05163	Infección por citomegalovirus	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05163">https://www.genome.jp/pathway/hsa05163</a>
hsa05166	Infección por el virus de la leucemia de células T humanas 1	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05166">https://www.genome.jp/pathway/hsa05166</a>
hsa05200	Vías en el cáncer	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05200">https://www.genome.jp/pathway/hsa05200</a>
hsa05207	Activación del receptor de carcinogénesis química	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05207">https://www.genome.jp/pathway/hsa05207</a>
hsa05414	Miocardopatía dilatada	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05414">https://www.genome.jp/pathway/hsa05414</a>

### Rutas metabólicas de ADRB3

Se identificaron las rutas metabólicas relacionadas con la proteína ADRB3, las cuales resultaron ser 8 rutas metabólicas, mostradas en la tabla 7.

**Tabla 7. Rutas metabólicas en las que interviene ADRB3**

ID	Descripción	Link
hsa04020	Vía de señalización del calcio	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04020">https://www.genome.jp/pathway/hsa04020</a>
hsa04022	Vía de señalización cGMP-PKG	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04022">https://www.genome.jp/pathway/hsa04022</a>
hsa04080	Interacción ligando-receptor neuroactivo	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04080">https://www.genome.jp/pathway/hsa04080</a>
hsa04714	Termogénesis	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04714">https://www.genome.jp/pathway/hsa04714</a>
hsa04923	Regulación de la lipólisis en adipocitos	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04923">https://www.genome.jp/pathway/hsa04923</a>
hsa04924	Secreción de renina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04924">https://www.genome.jp/pathway/hsa04924</a>
hsa04970	Secreción salival	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04970">https://www.genome.jp/pathway/hsa04970</a>
hsa05207	Activación del receptor de carcinogénesis química	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05207">https://www.genome.jp/pathway/hsa05207</a>

### Rutas metabólicas CCKAR

Las rutas metabólicas relacionadas con la proteína CCKAR, arrojadas por el servidor KEGG, resultaron ser 4, mostradas en la tabla 8.

**Tabla 8. Rutas metabólicas en las que interviene CCKAR**

ID	Descripción	Link
hsa04020	Vía de señalización del calcio	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04020">https://www.genome.jp/pathway/hsa04020</a>
hsa04080	Interacción ligando-receptor neuroactivo	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04080">https://www.genome.jp/pathway/hsa04080</a>
hsa04911	Secreción de insulina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04911">https://www.genome.jp/pathway/hsa04911</a>
hsa04972	Secreción pancreática	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04972">https://www.genome.jp/pathway/hsa04972</a>

### Rutas Metabólicas CD36

Las rutas metabólicas relacionadas con la proteína CD36, arrojadas por el servidor KEGG, resultaron ser 12, mostradas en la tabla 9.

**Tabla 9. Rutas metabólicas en las que interviene CD36**

ID	Descripción	Link
hsa03320	Vía de señalización de PPAR	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa03320">https://www.genome.jp/pathway/hsa03320</a>
hsa04145	Fagosoma	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04145">https://www.genome.jp/pathway/hsa04145</a>
hsa04152	Vía de señalización de AMPK	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04152">https://www.genome.jp/pathway/hsa04152</a>
hsa04512	Interacción ECM-receptor	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04512">https://www.genome.jp/pathway/hsa04512</a>
hsa04640	Línea de células hematopoyéticas	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04640">https://www.genome.jp/pathway/hsa04640</a>
hsa04920	Vía de señalización de adipocitoquinas	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04920">https://www.genome.jp/pathway/hsa04920</a>
hsa04931	Resistencia a la insulina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04931">https://www.genome.jp/pathway/hsa04931</a>
hsa04975	Absorción y digestión de grasas	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04975">https://www.genome.jp/pathway/hsa04975</a>
hsa04979	Metabolismo del colesterol	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04979">https://www.genome.jp/pathway/hsa04979</a>
hsa05144	Malaria	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05144">https://www.genome.jp/pathway/hsa05144</a>
hsa05415	Cardiomiopatía diabética	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05415">https://www.genome.jp/pathway/hsa05415</a>
hsa05417	Lípidos y arterosclerosis	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05417">https://www.genome.jp/pathway/hsa05417</a>

### Rutas Metabólicas CNR1

Las rutas metabólicas relacionadas con la proteína CNR1, arrojadas por el servidor KEGG, resultaron ser 4, mostradas en la tabla 10.

**Tabla 10. Rutas metabólicas en las que interviene CNR1**

ID	Descripción	Link
hsa04015	Vía de señalización de Rap1	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04015">https://www.genome.jp/pathway/hsa04015</a>
hsa04080	Interacción ligando-receptor neuroactivo	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04080">https://www.genome.jp/pathway/hsa04080</a>
hsa04714	Termogénesis	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04714">https://www.genome.jp/pathway/hsa04714</a>
hsa04723	Señalización endocannabinoide retrógrada	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04723">https://www.genome.jp/pathway/hsa04723</a>

## Rutas Metabólicas GNAS

Las rutas metabólicas relacionadas con la proteína GNAS, arrojadas por el servidor KEGG, resultaron ser 51, mostradas en la tabla 11.

**Tabla 11. Rutas metabólicas en las que interviene GNAS**

ID	Descripción	Link
hsa01522	Resistencia endocrina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa01522">https://www.genome.jp/pathway/hsa01522</a>
Hsa04015	Vía de señalización RAP1	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04015">https://www.genome.jp/pathway/hsa04015</a>
Hsa04020	Vía de señalización del calcio	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04020">https://www.genome.jp/pathway/hsa04020</a>
hsa04024	Vía de señalización del cAMP	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04024">https://www.genome.jp/pathway/hsa04024</a>
hsa04072	Vía de señalización de la fosfolipasa D	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04072">https://www.genome.jp/pathway/hsa04072</a>
hsa04261	Señalización adrenérgica en cardiomiocitos	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04261">https://www.genome.jp/pathway/hsa04261</a>
hsa04270	Contracción del músculo liso vascular	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04270">https://www.genome.jp/pathway/hsa04270</a>
hsa04540	Unión Gap	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04540">https://www.genome.jp/pathway/hsa04540</a>
hsa04611	Activación plaquetaria	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04611">https://www.genome.jp/pathway/hsa04611</a>
hsa04713	Arrastre circadiano	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04713">https://www.genome.jp/pathway/hsa04713</a>
hsa04714	Termogénesis	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04714">https://www.genome.jp/pathway/hsa04714</a>
hsa04724	Sinapsis glutamatérgica	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04724">https://www.genome.jp/pathway/hsa04724</a>
hsa04726	Sinapsis serotoninérgica	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04726">https://www.genome.jp/pathway/hsa04726</a>
hsa04728	Sinapsis dopaminérgica	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04728">https://www.genome.jp/pathway/hsa04728</a>
hsa04730	Depresión a largo plazo	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04730">https://www.genome.jp/pathway/hsa04730</a>
hsa04750	Regulación de mediadores inflamatorios de los canales TRP	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04750">https://www.genome.jp/pathway/hsa04750</a>
hsa04911	Secreción de insulina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04911">https://www.genome.jp/pathway/hsa04911</a>
hsa04912	Vía de señalización de GnRH	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04912">https://www.genome.jp/pathway/hsa04912</a>
hsa04913	Esteroidogénesis ovárica	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04913">https://www.genome.jp/pathway/hsa04913</a>
hsa04915	Vía de señalización del estrógeno	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04915">https://www.genome.jp/pathway/hsa04915</a>
hsa04916	Melanogénesis	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04916">https://www.genome.jp/pathway/hsa04916</a>
hsa04918	Síntesis de hormona tiroidea	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04918">https://www.genome.jp/pathway/hsa04918</a>
hsa04921	Vía de señalización de la oxitocina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04921">https://www.genome.jp/pathway/hsa04921</a>
hsa04922	Vía de señalización del glucagón	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04922">https://www.genome.jp/pathway/hsa04922</a>
hsa04923	Regulación de la lipólisis en adipocitos	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04923">https://www.genome.jp/pathway/hsa04923</a>
hsa04924	Secreción de renina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04924">https://www.genome.jp/pathway/hsa04924</a>
hsa04925	Síntesis y secreción de aldosterona	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04925">https://www.genome.jp/pathway/hsa04925</a>
hsa04926	Vía de señalización de la relaxina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04926">https://www.genome.jp/pathway/hsa04926</a>
hsa04927	Síntesis y secreción de cortisol	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04927">https://www.genome.jp/pathway/hsa04927</a>
hsa04928	Síntesis, secreción y acción de la hormona paratiroidea	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04928">https://www.genome.jp/pathway/hsa04928</a>
hsa04934	Síndrome de Cushing	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04934">https://www.genome.jp/pathway/hsa04934</a>
hsa04935	Síntesis, secreción y acción de la hormona del crecimiento	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04935">https://www.genome.jp/pathway/hsa04935</a>
hsa04961	Reabsorción de calcio regulada por factores endócrinos y otros	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04961">https://www.genome.jp/pathway/hsa04961</a>
hsa04962	Reabsorción de agua regulada por vasopresina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04962">https://www.genome.jp/pathway/hsa04962</a>
hsa04970	Secreción salival	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04970">https://www.genome.jp/pathway/hsa04970</a>
hsa04971	Secreción de ácido gástrico	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04971">https://www.genome.jp/pathway/hsa04971</a>

hsa04972	Secreción pancreática	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04972">https://www.genome.jp/pathway/hsa04972</a>
hsa04976	Secreción biliar	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04976">https://www.genome.jp/pathway/hsa04976</a>
hsa05012	Enfermedad de Parkinson	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05012">https://www.genome.jp/pathway/hsa05012</a>
hsa05030	Adicción a la cocaína	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05030">https://www.genome.jp/pathway/hsa05030</a>
hsa05031	Adicción a las anfetaminas	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05031">https://www.genome.jp/pathway/hsa05031</a>
hsa05032	Adicción a la morfina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05032">https://www.genome.jp/pathway/hsa05032</a>
hsa05034	Alcoholismo	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05034">https://www.genome.jp/pathway/hsa05034</a>
hsa05110	Infección por <i>Vibrio cholerae</i>	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05110">https://www.genome.jp/pathway/hsa05110</a>
hsa05142	Enfermedad de Chagas	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05142">https://www.genome.jp/pathway/hsa05142</a>
hsa05146	Amebiasis	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05146">https://www.genome.jp/pathway/hsa05146</a>
hsa05163	Infección por citomegalovirus	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05163">https://www.genome.jp/pathway/hsa05163</a>
hsa05165	Infección por virus del papiloma humano	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05165">https://www.genome.jp/pathway/hsa05165</a>
hsa05200	Vías en el cáncer	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05200">https://www.genome.jp/pathway/hsa05200</a>
hsa05207	Activación del receptor de carcinogénesis química	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05207">https://www.genome.jp/pathway/hsa05207</a>
hsa05414	Miocardiopatía dilatada	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa05414">https://www.genome.jp/pathway/hsa05414</a>

### Rutas Metabólicas LEPR

Las rutas metabólicas relacionadas con la proteína LEPR, arrojadas por el servidor KEGG, resultaron ser 6, mostradas en la tabla 12.

**Tabla 12. Rutas metabólicas en las que interviene LEPR**

ID	Descripción	Link
hsa04060	Interacción citoquina-receptor de citoquina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04060">https://www.genome.jp/pathway/hsa04060</a>
hsa04080	Interacción ligando neuroactivo-receptor	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04080">https://www.genome.jp/pathway/hsa04080</a>
hsa04152	Vía de señalización de AMPK	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04152">https://www.genome.jp/pathway/hsa04152</a>
hsa04630	Vía de señalización JAK-STAT	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04630">https://www.genome.jp/pathway/hsa04630</a>
hsa04920	Vía de señalización de adipocitoquina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04920">https://www.genome.jp/pathway/hsa04920</a>
hsa04932	Enfermedad de hígado graso no alcohólico	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04932">https://www.genome.jp/pathway/hsa04932</a>

### Rutas Metabólicas LIPE

Las rutas metabólicas relacionadas con la proteína LIPE, arrojadas por el servidor KEGG, resultaron ser 7, mostradas en la tabla 13.

**Tabla 13. Rutas metabólicas en las que interviene LIPE**

ID	Descripción	Link
hsa04024	Vía de señalización de cAMP	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04024">https://www.genome.jp/pathway/hsa04024</a>
hsa04152	Vía de señalización de AMPK	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04152">https://www.genome.jp/pathway/hsa04152</a>
hsa04371	Vía de señalización de Apelin	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04371">https://www.genome.jp/pathway/hsa04371</a>
hsa04714	Termogénesis	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04714">https://www.genome.jp/pathway/hsa04714</a>

hsa04910	Vía de señalización de la insulina	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04910">https://www.genome.jp/pathway/hsa04910</a>
hsa04923	Regulación de la lipólisis en adipocitos	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04923">https://www.genome.jp/pathway/hsa04923</a>
hsa04925	Síntesis y secreción de aldosterona	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04925">https://www.genome.jp/pathway/hsa04925</a>

**Tabla 13 rutas metabólicas LIPE**

### Rutas Metabólicas MC3R

La ruta metabólica relacionada con la proteína MC3R, arrojada por el servidor KEGG, resultó ser 1, mostrada en la tabla 14.

**Tabla 14. Rutas metabólicas en las que interviene MC3R y MC4R**

ID	Descripción	Link
hsa04080	Interacción ligando neuroactivo-receptor	<a href="https://www.genome.jp/pathway/hsa04080">https://www.genome.jp/pathway/hsa04080</a>

### Rutas Metabólicas WDPCP

No se muestran rutas metabólicas de los genes FFAR4, GFRAL y WDPCP en el servidor de KEGG.

### Función por agrupación de proteínas

A continuación, la tabla 16, la cual muestra las funciones relacionadas con la obesidad, del grupo de proteínas resultantes de los genes de interés investigados.

**Tabla 16: Función simplificada de cada proteína.**

Función	Genes
<b>Metabolismo energético</b>	ADRB3, FFAR4, GFRAL, CNR1, LIPE
<b>Adipogénesis</b>	FFAR4, CNR1, ADRB3, ADCY3, CD36
<b>Receptor</b>	CCKAR, CD36, CNR1, FFAR4, GFRAL, LEPR, MC3R, MC4R, ADRB3
<b>Contracción</b>	CCKAR
<b>Modulación</b>	CCKAR, CNR1, FFAR4, GFRAL, MC3R, ADCY3, ADRB3, CD36, MC4R, WDPCP
<b>Sensor</b>	CD36, FFAR4, GNAS
<b>Efectores</b>	GNAS, LEPR, WDPCP, FFAR4, ADCY3, LIPE
<b>Transporte</b>	LEPR